MODULADORES DE LA PROTEÓLISIS Y MÉTODOS ASOCIADOS DE USO

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUD RELACIONADA

[0001] La presente descripción reivindica la prioridad de la solicitud provisional estadounidense n.º 62/652,676, presentada el 4 de abril de 2018 y titulada MODULATORS OF PROTEOLYSIS AND ASSOCIATED METHODS OF USE, cuyo contenido se incorpora en su totalidad a la presente mediante referencia a todos los efectos.

INCORPORACIÓN MEDIANTE REFERENCIA

[0002] La solicitud de patente estadounidense con el n.º de serie 15/230,354, presentada el 5 de agosto de 2016, publicada como la publicación de solicitud n.º 2017/0065719, y la solicitud de patente estadounidense 15/206,497 presentada el 11 de julio de 2016, publicada como la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2017/0008904; y la solicitud de patente estadounidense 15/209,648 presentada el 13 de julio de 2016, publicada como la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2017/0037004; y la solicitud de patente estadounidense con el n.º de serie 15/730,728, presentada el 11 de octubre de 2017, publicada como la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2018/0099940; y la solicitud de patente estadounidense con el n.º de serie 14/686,640, presentada el 14 de abril de 2015, publicada como la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2015/0291562; y la solicitud de patente estadounidense con el n.º de serie 14/792,414, presentada el 6 de julio de 2015, publicada como la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2016/0058872; y la solicitud de patente estadounidense con el n.º de serie 14/371,956, presentada el 11 de julio de 2014, publicada como la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2014/0356322; y la solicitud de patente estadounidense con el n.º de serie 15/074,820, presentada el 18 de marzo de 2016, publicada como la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2016/0272639; y la solicitud de patente provisional estadounidense con el n.º de serie 15/885,671, presentada el 31 de enero de 2018, publicada como la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2018/0215731 A1; y la solicitud de patente internacional n.º PCT/US2016/023258, presentada el 18 de marzo de 2016, publicada como la publicación de solicitud de patente internacional n.º WO2016/149668, se incorporan en su totalidad a la presente mediante referencia. Asimismo, todas las referencias citadas en la presente se incorporan en su totalidad a la presente mediante referencia.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0003] La descripción proporciona compuestos bifuncionales que comprenden un resto de unión a proteínas diana y un resto de unión a la ubiquitina ligasa E3, y métodos asociados de uso. Los compuestos bifuncionales son útiles como moduladores de la ubiquitinación dirigida, especialmente con respecto a la proteína de sarcoma de rata Kirsten (KRas o KRAS), tal como

una KRas mutante o de ganancia de función, que se degradan y/o se inhiben mediante los compuestos bifuncionales de acuerdo con la presente descripción.

ANTECEDENTES

[0004] La mayoría de los fármacos de moléculas pequeñas unen enzimas o receptores en cavidades estrechas y bien definidas. Por otra parte, las interacciones proteína-proteína son notoriamente difíciles de direccionar mediante el uso de moléculas pequeñas debido a sus grandes superficies de contacto y a las ranuras superficiales o las interfaces planas implicadas. Las ubiquitina ligasas E3 (de las cuales se conocen cientos en seres humanos) confieren especificidad de sustrato para la ubiquitinación y, por lo tanto, son objetivos terapéuticos más atractivos que los inhibidores de proteasomas generales debido a su especificidad con respecto a determinados sustratos de proteínas. El desarrollo de ligandos de ligasas E3 ha resultado difícil, en parte debido al hecho de que deben interrumpir las interacciones proteína-proteína. Sin embargo, avances recientes han proporcionado ligandos específicos que se unen a estas ligasas. Por ejemplo, desde el descubrimiento de las nutlinas, los primeros inhibidores de la ligasa E3 de molécula pequeña, se ha informado sobre compuestos adicionales que se dirigen a las ligasas E3, pero este campo aún no se ha terminado de desarrollar. Por ejemplo, desde el descubrimiento de las Nutlinas, los primeros inhibidores del homólogo diminuto doble de ratón 2 (MDM2, por sus siglas en inglés) de la ligasa E3 de molécula pequeña, se ha informado sobre compuestos adicionales que se dirigen a ligasas E3 de MDM2 (es decir, diminuto doble humano 2 o HDM2) (J. Di, et ál. *Current Cancer Drug Targets* (2011), 11(8), 987-994).

[0005] Una ligasa E3 con un potencial terapéutico alentador es el supresor de tumores von Hippel-Lindau (VHL), la subunidad de reconocimiento de sustrato del complejo de ligasa E3 VCB, que también consiste en las elonginas B y C, Cul2 y Rbx1. El sustrato primario de VHL es el Factor inducible por hipoxia 1α (HIF-1α), un factor de transcripción que ejerce una regulación positiva de los genes, tal como el factor de crecimiento proangiogénico VEGF y la citocina eritropoyetina que induce los glóbulos rojos en respuesta a bajos niveles de oxígeno. Se generaron los primeros ligandos de Von Hippel Lindau (VHL) de molécula pequeña para la subunidad de reconocimiento de sustrato de la ligasa E3, y se obtuvieron obtuvimos estructuras cristalinas que confirman que el compuesto imita el modo de unión del factor de transcripción HIF-1α, el sustrato principal de VHL.

[0006] Cereblon es una proteína que en los seres humanos es codificada por el gen CRBN. Los ortólogos de CRBN se conservan mucho de plantas a seres humanos, lo cual destaca su importancia fisiológica. Cereblon forma un complejo de ubiquitina ligasa E3 con la proteína de unión a ADN dañado 1 (DDB1), la Culina 4A (CUL4A) y el regulador de culinas 1 (ROC1). Este complejo ubiquitina una cantidad de otras proteínas. Mediante un mecanismo que no ha sido

completamente dilucidado, la ubiquitinación por parte de cereblon de las proteínas diana tiene como resultado un aumento en los niveles de factor de crecimiento de fibroblastos 8 (FGF8, por sus siglas en inglés) y el factor de crecimiento de fibroblastos 10 (FGF10, por sus siglas en inglés). El FGF8 a su vez regula una cantidad de procesos de desarrollo, tales como la formación de extremidades y vesículas auditivas. El resultado neto es que este complejo de ubiquitina ligasa es importante para el crecimiento de extremidades en fetos. En ausencia del cereblon, DDB1 forma un complejo con DDB2 que funciona como una proteína de unión al ADN dañado.

[0007] Los inhibidores de las proteínas de apoptosis (IAP, por sus siglas en inglés) son una familia de proteínas involucradas en la supresión de apoptosis, es decir, la muerte celular. La familia de IAP humanos incluye 8 miembros, y numerosos otros organismos contienen homólogos de IAP. Los IAP contienen un dominio específico de la ligasa E3 y dominios de repetición de IAP baculoviral (BIR, por sus siglas en inglés) que reconoce sustratos, y promueven su ubiquitinación. Los IAP promueven la ubiquitinación y pueden unirse directamente a las caspasas e inhibirlas. Las caspasas son proteasas (p. ej., caspasa-3, caspasa-7 y caspasa-9) que implementan la apoptosis. De esa manera, a través de la unión a las caspasas, los IAP inhiben la muerte celular. Sin embargo, los estímulos proapoptóticos pueden producir la liberación de proteínas mitocondriales DIABLO (que también se conocen como el segundo activador de las caspasas derivado de la mitocondria o SMAC) y HTRA2 (que también se conocen como Omi). La unión de DIABLO y HTRA2 parece bloquear la actividad de los IAP.

[0008] El SMAC interactúa esencialmente con todos los IAP conocidos, lo cual incluye XIAP, c-IAP1, c-IAP2, NIL-IAP, Bruce y survivina. Los primero cuatro aminoácidos (AVPI) del SMAC maduro se unen a una parte de los IAP, lo cual se cree que es esencial para bloquear los efectos antiapoptóticos de los IAP.

[0009] Los compuestos bifuncionales tales como los que se describen en las publicaciones de solicitud de patente estadounidense 2015-0291562 y 2014-0356322 (que se incorporan a la presente mediante referencia), funcionan para captar proteínas endógenas con respecto a una ubiquitina ligasa E3 para la degradación. En particular, las publicaciones describen compuestos bifuncionales o quiméricos que se dirigen a la proteólisis (PROTAC), que son útiles como moduladores de la ubiquitinación dirigida de una variedad de polipéptidos y otras proteínas, que entonces se degradan y/o se inhiben mediante los compuestos bifuncionales.

[00010] El gen del sarcoma de rata Kirsten (*KRAS*) es un oncogén que codifica la KRas, que es una proteína de transducción de señales de GTPasa pequeña. Las proteínas Ras se asocian a la membrana plasmática y actúan como interruptores en la transducción de señales extracelulares para la respuesta intracelular, mediante lo cual se regula, p. ej., la división celular. Se conocen numerosas mutaciones activadoras o de ganancia de función del gen KRas y, de hecho, el KRas es el gen mutado con mayor frecuencia en el cáncer. Las

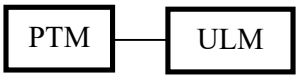
mutaciones de KRas de ganancia de función se encuentran aproximadamente en el 30 % de todos los cánceres humanos, lo cual incluye, p. ej., el cáncer pancreático (>80 %), cáncer de colon (aproximadamente 40-50 %), cáncer pulmonar (aproximadamente 30-50 %), cáncer pulmonar no microcítico, neoplasias malignas de las vías biliares, cáncer de endometrio, cáncer de cuello uterino, cáncer de vejiga, cáncer de hígado, leucemia mieloide y cáncer de mama. Estas mutaciones activadoras obstaculizan la capacidad del KRas de cambiar entre los estados activo e inactivo. Se han establecido los papeles fundamentales para el KRas mutante en el inicio, el mantenimiento, la progresión y la metástasis de diversos cánceres, y las mutaciones frecuentemente se correlacionan con un pronóstico malo y un aumento de la resistencia a la quimioterapia y las terapias biológicas, incluidas, p. ej., las terapias dirigidas al receptor del factor de crecimiento epidérmico. Sin embargo, a pesar de su papel fundamental y su prevalencia en altas tasas en el cáncer, hay una ausencia de terapias eficaces que se dirijan directamente a este oncogén, lo cual lleva a que se lo considere «no tratable con fármacos».

[00011] Por lo tanto, existe una necesidad persistente en la técnica de tratamientos eficaces para enfermedades asociadas a la sobreexpresión, acumulación y/o sobreactivación de KRas (p. ej., la acumulación de KRas activo), tal como el mutante de KRas de ganancia de función (es decir, un KRas con una mutación de ganancia de función). Sin embargo, los efectos no específicos y la incapacidad de dirigirse al KRas mutante y modularlo siguen constituyendo obstáculos para el desarrollo de tratamientos eficaces. De esa manera, serían muy útiles agentes terapéuticos de molécula pequeña que se dirigieran al KRas y que aprovechan o potencian la especificidad de sustrato de VHL, cereblon, MDM2 y los IAP.

COMPENDIO

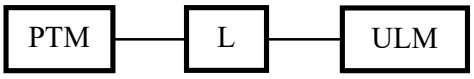
[00012] La presente descripción describe compuestos bifuncionales que funcionan para captar proteínas endógenas con respecto a una ubiquitina ligasa E3 para la degradación, y métodos para su uso. En particular, la presente descripción proporciona compuestos bifuncionales o quiméricos que se dirigen a la proteólisis (PROTAC), que son útiles como moduladores de la ubiquitinación dirigida de una variedad de polipéptidos y otras proteínas, que entonces se degradan y/o se inhiben mediante los compuestos bifuncionales tal como se describe en la presente. Una ventaja de los compuestos proporcionados en la presente es que es posible una amplia gama de actividades farmacológicas, que son coherentes con la degradación/inhibición de los polipéptidos diana de básicamente cualquier familia o clase de proteína. Además, la descripción proporciona métodos de uso de una cantidad eficaz de los compuestos tal como se describe en la presente para el tratamiento o la mejora de una enfermedad, tal como un cáncer, p. ej., cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer pulmonar, cáncer pulmonar no microcítico, neoplasias malignas de las vías biliares, cáncer de endometrio, cáncer de cuello uterino, cáncer de vejiga, cáncer de hígado, leucemia mieloide y cáncer de mama.

[00013] De esa manera, en un aspecto, la descripción proporciona compuestos bifuncionales o PROTAC, que comprenden un resto de unión a la ubiquitina ligasa E3 (es decir, un ligando para una ubiquitina ligasa E3 o grupo «ULM»), y un resto que se une a una proteína diana (es decir, un ligando dirigido a proteínas/polipéptidos o grupo «PTM») de forma tal que la proteína/el polipéptido diana (p. ej., la proteína de sarcoma de rata Kirsten (KRas o KRAS) y/o la KRas mutante, tal como $KRas^{G12C}$) se ubique cerca de la ubiquitina ligasa para efectuar la degradación (e inhibición) de esa proteína. En una modalidad preferida, el ULM (modulador de la ligasa de ubiquitinación) puede ser un resto de unión a la ubiquitina ligasa E3 de Von Hippel-Lindau (VHL) (VLM), o un resto de unión a la ubiquitina ligasa E3 de cereblon (CLM), o un resto de unión a la ubiquitina ligasa E3 del homólogo diminuto doble de ratón 2 (MDM2) (MLM), o un resto de unión a la ubiquitina ligasa E3 de IAP (es decir, un «ILM»). Por ejemplo, la estructura del compuesto bifuncional puede ilustrarse como:



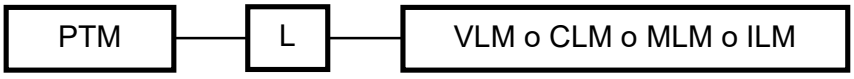
[00014] Las respectivas posiciones de los restos PTM y CLM (p. ej., VLM, CLM, MLM o ILM), así como sus cantidades, tal como se ilustra en la presente se proporcionan solamente a modo de ejemplo y no se pretende limitar los compuestos de manera alguna. Tal como comprenderá el experto en la técnica, los compuestos bifuncionales tal como se describe en la presente pueden sintetizarse de forma tal que la cantidad y posición de los respectivos restos funcionales pueda variar según se desee.

[00015] En determinadas modalidades, el compuesto bifuncional comprende además un enlazador químico («L»). En este ejemplo, la estructura del compuesto bifuncional puede ilustrarse como:



donde PTM es un resto dirigido a una proteína/un polipéptido, L es un enlazador, p. ej., un enlace o un grupo químico que acopla el PTM al ULM, y ULM es un resto de unión a la ubiquitina ligasa E3 de IAP (ILM), o un resto de unión a la ubiquitina ligasa E3 de Von Hippel-Lindau (VHL) (VLM), o un resto de unión a la ubiquitina ligasa E3 de cereblon (CLM), o un resto de unión a la ubiquitina ligasa E3 del homólogo diminuto doble de ratón 2 (MDM2) (MLM).

[00016] Por ejemplo, la estructura del compuesto bifuncional puede ilustrarse como:



donde: PTM es un resto dirigido a una proteína/un polipéptido; «L» es un enlazador (p. ej., un enlace o un grupo químico) que acopla el PTM y al menos uno de VLM, CLM, MLM, ILM, o una combinación de estos; VLM es un resto de unión a la ubiquitina ligasa E3 de Von Hippel-Lindau

que se une a la ligasa E3 de VHL; CLM es un resto de unión a la ubiquitina ligasa E3 de cereblon; MLM es un resto de unión a la ubiquitina ligasa E3 del MDM2 que se une al MDM2; e ILM es un resto de unión a IAP que se une al IAP.

[00017] En determinadas modalidades preferidas, el ILM es un fragmento de tetrapéptido de AVPI. De esa manera, en determinadas modalidades adicionales, el ILM del compuesto bifuncional comprende los aminoácidos alanina (A), valina (V), prolina (P) e isoleucina (I) o sus miméticos no naturales, respectivamente. En modalidades adicionales, los aminoácidos del fragmento de tetrapéptido de AVPI se conectan entre sí a través de enlaces amino (es decir, –C(O)NH– o –NHC(O)–).

[00018] En determinadas modalidades, los compuestos tal como se describe en la presente comprenden múltiples ULM seleccionados de manera independiente, múltiples PTM, múltiples enlazadores químicos o una combinación de estos.

[00019] En determinadas modalidades, el ILM comprende restos químicos tales como los que se describen en la presente.

[00020] En modalidades adicionales, el VLM puede ser hidroxiprolina o un derivado de esta. Asimismo, otros VLM contemplados se incluyen en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2014/03022523, que, tal como se indicó anteriormente, se incorpora en su totalidad a la presente.

[00021] En una modalidad, el CLM comprende un grupo químico derivado de una imida, una tioimida, una amida o una tioamida. En una modalidad particular, el grupo químico es un grupo ftalimido, o un análogo o derivado de este. En una modalidad determinada, el CLM es talidomida, lenalidomida, pomalidomida, análogos de estas, isósteros de estas, o derivados de estas. Otros CLM contemplados se describen en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2015/0291562, que se incorpora en su totalidad a la presente.

[00022] En determinadas modalidades, el MLM puede ser nutlina o un derivado de esta. Asimismo, otros MLM contemplados se incluyen en la solicitud de patente estadounidense 15/206,497, presentada el 11 de julio de 2016, publicada como la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2017/0008904, que, tal como se indicó anteriormente, se incorpora en su totalidad a la presente. En determinadas modalidades adicionales, el MLM del compuesto bifuncional comprende restos químicos tales como imidazolinas sustituidas, espiro-indolinonas sustituidas, pirrolidinas sustituidas, piperidinonas sustituidas, morfolinonas sustituidas, pirrolopirimidinas sustituidas, imidazolopiridinas sustituidas, tiazoloimidazolina sustituida, pirrolopirrolidinonas sustituidas e isoquinolinonas sustituidas.

[00023] En modalidades adicionales, el MLM comprende las estructuras centrales mencionadas anteriormente con sustituciones bis-arilo adyacentes posicionadas como configuraciones cis o trans.

[00024] En determinadas modalidades, «L» es un enlace. En modalidades adicionales, el enlazador «L» es un conector con una cantidad de átomos lineales que no son de hidrógeno en

el intervalo de 1 a 20. El conector «L» puede contener, de modo no taxativo, grupos funcionales tales como éter, amida, alcano, alqueno, alquino, cetona, hidroxilo, ácido carboxílico, tioéter, sulfóxido y sulfona. El enlazador puede contener restos aromáticos, heteroaromáticos, cíclicos, bicíclicos y tricíclicos. La sustitución con halógeno, tal como C, F, Br e I puede incluirse en el enlazador. En el caso de la sustitución con flúor, se puede incluir uno o más flúor.

[00025] En determinadas modalidades, el VLM es un derivado de *trans*-3-hidroxiprolina, donde el nitrógeno y ácido carboxílico en la *trans*-3-hidroxiprolina se funcionalizan como amidas.

[00026] En determinadas modalidades, el CLM es un derivado de piperidin-2,6-diona, donde la piperidin-2,6-diona puede sustituirse en la posición 3, y la sustitución 3 pueden ser heteroaromáticos bicíclicos con el enlace como enlace C-N o enlace C-C. Los ejemplos de CLM pueden ser, de modo no taxativo, pomalidomida, lenalidomida y talidomida y sus derivados.

[00027] En un aspecto adicional, la descripción proporciona composiciones terapéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto tal como se describe en la presente o una forma de sal de este, y un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones terapéuticas modulan la degradación y/o inhibición de proteínas en un paciente o sujeto, por ejemplo, un animal tal como un ser humano, y pueden usarse para el tratamiento o la mejora de estados de enfermedad o afecciones que se modulan a través de la proteína degradada/inhibida. En determinadas modalidades, las composiciones terapéuticas tal como se describe en la presente pueden usarse para efectuar la degradación de las proteínas de interés para el tratamiento o la mejora de una enfermedad, p ej., cáncer (tal como cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer pulmonar o cáncer pulmonar no microcítico). En incluso otro aspecto, la presente descripción proporciona un método para la ubiquitinación/degradación de una proteína diana en una célula. En determinadas modalidades, el método comprende administrar un compuesto bifuncional tal como se describe en la presente que comprende un ILM y un PTM, un PTM y un VLM, o un PTM y un CLM, o un PTM y un MLM, enlazados preferentemente a través de un resto enlazador, tal como se describe en la presente, donde el VLM/ILM/CLM/MLM se acopla al PTM a través de un enlazador para dirigirse a la proteína que se une al PTM para su degradación. De manera similar, el PTM puede acoplarse al VLM o CLM o MLM o ILM a través de un enlazador para dirigirse a una proteína o un polipéptido para la degradación. La degradación de la proteína diana ocurrirá cuando la proteína diana se ubique cerca de la ubiquitina ligasa E3, lo cual producirá la degradación/inhibición de los efectos de la proteína diana y el control de los niveles de proteínas. El control de los niveles de proteínas permitido por la presente descripción proporciona el tratamiento de un estado de enfermedad o una afección, que se modula a través de la proteína diana al reducir el nivel de esa proteína en las células de un paciente.

[00028] En incluso otro aspecto, la descripción proporciona métodos para tratar o mejorar una enfermedad, un trastorno o un síntoma de estos en un sujeto o un paciente, p. ej., un animal, tal como un ser humano, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una composición que comprende una cantidad eficaz, p. ej., una cantidad con eficacia terapéutica de un compuesto tal como se describe en la presente o una forma de sal de este, y un portador farmacéuticamente aceptable, donde la composición es eficaz para tratar o mejorar la enfermedad o el trastorno o el síntoma de estos en el sujeto.

[00029] En otro aspecto, la descripción proporciona métodos para identificar los efectos de la degradación de las proteínas de interés en un sistema biológico mediante el uso de compuestos de acuerdo con la presente descripción.

[00030] Las áreas de utilidad generales que anteceden se proporcionan solamente a modo de ejemplo y no se pretende que limiten el alcance de la presente descripción ni las reivindicaciones anexas. El experto en la técnica se dará cuenta de objetos y beneficios adicionales asociados a las composiciones, los métodos y los procesos de la presente descripción a la luz de las reivindicaciones, la descripción y los ejemplos de la presente. Por ejemplo, los diversos aspectos y modalidades de la descripción pueden utilizarse en numerosas combinaciones, todas las cuales se encuentran expresamente contempladas por la presente descripción. Estos aspectos y modalidades adicionales se incluyen expresamente dentro del alcance de la presente descripción. Las publicaciones y otros materiales que se usan en la presente para esclarecer los antecedentes de la descripción y, en casos particulares, para proporcionar detalles adicionales con respecto a la puesta en práctica, se incorporan mediante referencia.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[00031] Los dibujos adjuntos, que se incorporan y forman parte de la memoria descriptiva, ilustran varias modalidades de la presente invención y, junto con la descripción, sirven para explicar los principios de la descripción. Los dibujos cumplen solamente con el fin de ilustrar una modalidad de la descripción y no se ha de interpretar que limiten la descripción. Otros objetos, elementos y beneficios de la descripción resultarán evidentes a partir de la descripción detallada que sigue, junto con las figuras adjuntas que muestran las modalidades ilustrativas de la invención, en las cuales:

[00032] **Figuras 1A y 1B.** Ilustración del principio general para la función de los PROTAC. (**A**) Los ejemplos de PROTAC comprenden un resto dirigido a una proteína (PTM; *rectángulo con sombreado oscuro*), un resto de unión a una ubiquitina ligasa (ULM; *triángulo con sombreado claro*), y opcionalmente un resto enlazador (L; *línea negra*) que acopla o fija el PTM al ULM. (**B**) Ilustra el uso funcional de los PROTAC tal como se describe en la presente. En resumen, el ULM reconoce una ubiquitina ligasa E3 específica y se une a ella, y el PTM se une a una proteína diana y la capta, ubicándola cerca de la ubiquitina ligasa E3. Normalmente, la

ubiquitina ligasa E3 forma un complejo con una proteína que conjuga la ubiquitina E2 y, ya sea sola o a través de la proteína E2, cataliza la unión de la ubiquitina (*círculos oscuros*) con una lisina en la proteína diana a través de un enlace isopeptídico. Luego, la proteína poliubiquitinada (*más a la derecha*) es seleccionada como diana para su degradación por la maquinaria proteosomal de la célula.

[00033] **Figuras 2A y 2B.** La Figura 2A es una transferencia Western que muestra un degradador potente, el ejemplo de compuesto 399. La Figura 2B es una transferencia Western que muestra un degradador menos potente, el ejemplo de compuesto 432. Ambos compuestos modifican de manera covalente a $KRas^{G12C}$, tal como lo muestra el cambio de gel.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[00034] Lo que sigue es una descripción detallada que se proporciona para ayudar a los expertos en la técnica a poner en práctica la presente descripción. Los expertos en la técnica pueden realizar modificaciones y variaciones en las modalidades descritas en la presente sin apartarse del espíritu o el alcance de la presente descripción. Todas las publicaciones, solicitudes de patentes, patentes, figuras y otras referencias mencionadas en la presente se incorporan expresamente en su totalidad mediante referencia.

[00035] En la presente se describen composiciones y métodos que se relacionan con el descubrimiento inesperado y sorprendente de que una proteína ubiquitina ligasa E3 (p. ej., inhibidores de proteínas de apoptosis (IAP), una ubiquitina ligasa E3 de Von Hippel-Lindau (VHL), una ubiquitina ligasa E3 de cereblon o una ubiquitina ligasa E3 del homólogo diminuto doble de ratón 2 (MDM2)) ubiquitina una proteína diana una vez que esta y la proteína diana son ubicadas en proximidad por una construcción bifuncional o quimérica que une la proteína ubiquitina ligasa E3 y la proteína diana. Por consiguiente, la presente descripción proporciona los compuestos y las composiciones que comprenden un resto de unión a una ubiquitina ligasa E3 («ULM») acoplado a un resto de unión a una proteína diana («PTM»), lo cual produce la ubiquitinación de una proteína diana seleccionada, lo cual conduce a la degradación de la proteína diana por parte del proteasoma (véase la Figura 1). La presente descripción también proporciona una biblioteca de composiciones y el uso de estas.

[00036] En determinados aspectos, la presente descripción proporciona compuestos que comprenden un ligando, p. ej., un ligando de molécula pequeña (es decir, con un peso molecular de menos de 2000, 1000, 500 o 200 Daltons), que es capaz de unirse a una ubiquitina ligasa, tal como IAP, VHL, MDM2 o cereblon. Los compuestos también comprenden un resto capaz de unirse a una proteína diana, de tal manera que la proteína diana se ubique cerca de la ubiquitina ligasa para efectuar la degradación (y/o inhibición) de esa proteína. La molécula pequeña puede significar, además de lo anterior, que la molécula no es de peptidilo, es decir, no se considera en términos generales un péptido, p. ej., comprende menos de 4, 3 o 2 aminoácidos. De acuerdo con la presente descripción, la molécula de PTM, ULM o PROTAC

puede ser una molécula pequeña.

[00037] A menos que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos que se usan en la presente tienen el mismo significado que comúnmente les atribuye el experto en la técnica a la que pertenece la presente descripción. La terminología usada en la descripción es solamente para describir modalidades particulares y no se pretende que limite la descripción.

[00038] Cuando se proporciona un intervalo de valores, se comprende que cada valor intermedio, hasta la décima parte de la unidad del límite inferior y a menos que el contexto indique claramente lo contrario (como en el caso de un grupo que contiene una cantidad de átomos de carbono, en cuyo caso cada número de átomos de carbono se encuentra dentro del intervalo proporcionado), entre el límite superior e inferior de ese intervalo y cualquier otro valor indicado o intermedio en ese intervalo indicado se encuentra comprendido dentro de la descripción. Los límites superior e inferior de estos intervalos más pequeños pueden incluirse de manera independiente en los intervalos más pequeños también comprendidos dentro de la descripción, con sujeción a cualquier límite específicamente excluido en el intervalo indicado. Cuando el intervalo indicado incluye uno o ambos de los límites, los intervalos que excluyan cualquiera de los límites incluidos o a ambos también se incluyen en la descripción.

[00039] Los términos que siguen se usan para describir la presente descripción. En los casos en los que un término no se encuentre específicamente definido en la presente, los expertos en la técnica le darán un significado reconocido en la técnica aplicando ese término en el contexto de su uso al describir la presente descripción.

[00040] Los artículos «un» y «una», tal como se usan en la presente y en las reivindicaciones anexas, se usan en la presente para hacer referencia a uno o más de uno (es decir, al menos a uno) de los objetos gramaticales del artículo, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. A modo de ejemplo, «un elemento» significa un elemento o más de un elemento.

[00041] La expresión «y/o», tal como se usa en la presente en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, debe interpretarse que significa «cualquiera o ambos» elementos juntos, es decir, elementos que se encuentran presentes en conjunto en algunos casos y que se encuentran presentes de manera disyuntiva en otros casos. Muchos elementos que se enumeran con «y/o» deben interpretarse de la misma manera, es decir., «uno o más» de los elementos juntos. Opcionalmente pueden encontrarse presentes otros elementos diferentes a los elementos identificados específicamente por la expresión «y/o», ya sea que estén relacionados o no con los elementos específicamente identificados. Por lo tanto, a modo de ejemplo no taxativo, una referencia a «A y/o B», cuando se usa junto con un lenguaje en sentido inclusivo tal como «que comprende», puede hacer referencia, en una modalidad, solamente a A (incluyendo opcionalmente elementos diferentes que B); en otra modalidad, solamente a B (incluyendo opcionalmente elementos diferentes que A); en incluso otra modalidad, tanto a A como a B (incluyendo opcionalmente otros elementos); etc.

[00042] Tal como se usa en la presente en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, se debe entender que «o» tiene el mismo significado que «y/o» tal como se definió anteriormente. Por ejemplo, cuando se separan elementos en una lista, «o» o «y/o» se interpretarán como inclusivos, es decir, la inclusión de al menos uno, pero también la inclusión de más de uno, de una cantidad o una lista de elementos y, opcionalmente, elementos adicionales no enumerados. Solamente los términos que indiquen claramente lo contrario, tales como «solamente uno de» o «exactamente uno de» o, cuando se use en las reivindicaciones, «que consiste en», harán referencia a la inclusión de exactamente un elemento de una cantidad o una lista de elementos. En general, se interpretará solamente que el término «o», tal como se usa en la presente, indica alternativas exclusivas (es decir., «uno o el otro pero no ambos») cuando se encuentre precedido por términos que indiquen exclusividad, tales como «uno», «uno de», «solamente uno de» o «exactamente uno de».

[00043] En las reivindicaciones, así como en la memoria descriptiva anterior, todas las expresiones de transición tales como «que comprende», «que incluye», «que porta», «que tiene», «que contiene», «que implica», «que mantiene», «compuesto por» y similares han de comprenderse en sentido abierto, es decir, con el significado de inclusión de modo no taxativo. Solamente las expresiones de transición «que consiste en» y «que consiste esencialmente en» serán expresiones de transición cerradas o semicerradas, respectivamente, tal como se indica en el Manual para el examen de patentes de la Oficina de Patentes de los Estados Unidos, artículo 2111.03.

[00044] Tal como se usa en la presente en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, se debe entender que la expresión «al menos uno», en referencia a una lista de uno o más elementos, significa al menos un elemento seleccionado de entre uno o más cualesquiera de los elementos en la lista de elementos, pero no necesariamente incluye al menos uno de cada uno de los elementos específicamente enumerados en la lista de elementos ni excluye ninguna combinación de elementos en la lista de elementos. La presente definición también permite que opcionalmente puedan estar presentes elementos que no sean los elementos específicamente identificados dentro de la lista de elementos a la cual hace referencia la frase «al menos uno», ya sea que se relacionen o no con esos elementos específicamente identificados. Por lo tanto, a modo de ejemplo no taxativo, «al menos uno de A y B» (o, de manera equivalente, «al menos uno de A o B» o, de manera equivalente; «al menos uno de A y/o B») puede hacer referencia, en una modalidad, al menos a uno, lo cual incluye opcionalmente más de uno, de A, sin B presente (y opcionalmente incluyendo elementos diferentes que B); en otra modalidad, al menos a uno, lo cual incluye opcionalmente más de uno, de B, sin A presente (y opcionalmente incluyendo elementos diferentes que A); en incluso otra modalidad, al menos a uno, lo cual incluye opcionalmente más de uno, de A, y al menos uno, lo cual incluye opcionalmente más de uno, de B (y opcionalmente incluyendo otros elementos); etc.

[00045] También debe entenderse que, en determinados métodos descritos en la presente

que incluyen más de una etapa o acción, el orden de las etapas o acciones del método no necesariamente se limita al orden en el cual se describen las etapas o acciones del método a menos que el contexto indique lo contrario.

[00046] Las expresiones «administración conjunta» y «administración de manera conjunta» o «terapia de combinación» hacen referencia tanto a la administración simultánea (administración de dos o más agentes terapéuticos al mismo tiempo) como a la administración con diferencia de tiempo (administración de uno o más agentes terapéuticos en un momento diferente al de la administración de uno o más agentes terapéuticos adicionales), siempre y cuando los agentes terapéuticos se encuentren presentes en el paciente en alguna medida, preferentemente en cantidades eficaces, al mismo tiempo. En determinados aspectos preferidos, uno o más de los compuestos descritos en la presente se administran de manera conjunta en combinación con al menos un agente bioactivo adicional, lo cual incluye un agente contra el cáncer, tal como una quimioterapia o terapia biológica dirigida a receptores del factor de crecimiento epidérmico (p. ej., inhibidores de receptores del factor de crecimiento epidérmico, tal como al menos uno de gefitinib, erlotinib, neratinib, lapatinib, cetuximab, vandetanib, necitumamab, osimertinib, o una combinación de estos). En aspectos particularmente preferidos, la administración conjunta de compuestos tiene como resultado una actividad y/o terapia sinérgica, lo cual incluye actividad contra el cáncer.

[00047] El término «compuesto», tal como se usa en la presente, a menos que se indique de otro modo, hace referencia a cualquier compuesto químico específico descrito en la presente e incluye tautómeros, regioisómeros, isómeros geométricos y, cuando corresponda, estereoisómeros, lo cual incluye isómeros ópticos (enantiómeros), y otros estereoisómeros (diastereómeros) de estos, así como sales y derivados farmacéuticamente aceptables, lo cual incluye profármacos y/o formas deuteradas de estos, cuando corresponda, según el contexto. Las moléculas pequeñas deuteradas contempladas son aquellas en las que se ha remplazado uno o más de los átomos de hidrógeno contenidos en la molécula de fármaco por deuterio.

[00048] Dentro de su uso en contexto, el término «compuesto» hace referencia de manera general a un compuesto individual, pero también puede incluir otros compuestos tales como estereoisómeros, regioisómeros y/o isómeros ópticos (lo cual incluye mezclas racémicas), así como enantiómeros específicos o mezclas con enriquecimiento enantiomérico de los compuestos descritos. El término también hace referencia, en contexto, a formas de profármacos de compuestos que se han modificado para facilitar la administración y el suministro de compuestos a un sitio de actividad. Cabe destacar que, al describir los compuestos de la presente, se describen numerosos sustituyentes y variables asociadas a estos, entre otros. Los expertos en la técnica comprenden que las moléculas que se describen en la presente constituyen compuestos estables, tal como se describirá en términos generales en lo sucesivo. Cuando se muestra el enlace, se representa o entiende un enlace doble y un enlace simple dentro del contexto del compuesto que se muestra y reglas muy conocidas para

las interacciones de valencia.

[00049] La expresión «ubiquitina ligasa» hace referencia a una familia de proteínas que facilitan la transferencia de la ubiquitina a una proteína de sustrato específica, y seleccionan la proteína de sustrato para su degradación. Por ejemplo, el IAP es una proteína ubiquitina ligasa E3 que, sola o en combinación con una enzima que conjuga la ubiquitina E2, provoca la unión de la ubiquitina a una lisina en una proteína diana y posteriormente se dirige a los sustratos de proteína específicos para la degradación por parte del proteasoma. Por lo tanto, la ubiquitina ligasa E3, sola o en complejo con una enzima que conjuga ubiquitina E2, es responsable de la transferencia de ubiquitina a las proteínas seleccionadas como diana. En general, la ubiquitina ligasa se encuentra involucrada en la poliubiquitinación de forma tal que una segunda ubiquitina se una a la primera; una tercera se una a la segunda, y así sucesivamente. La poliubiquitinación marca a las proteínas para su degradación por parte del proteasoma. Sin embargo, hay algunos eventos de ubiquitinación que se limitan a la monoubiquitinación, en la cual la ubiquitina ligasa añade solamente una ubiquitina a una molécula de sustrato. Las proteínas monoubiquitinadas no se seleccionan para la degradación por parte del proteasoma, sino que pueden alterarse en su ubicación o función celular, por ejemplo, a través de la unión de otras proteínas que tienen dominios capaces de unirse a la ubiquitina. Para complicar aun más el tema, las diferentes lisinas en la ubiquitina pueden ser seleccionadas como dianas por una E3 para formar cadenas. La lisina más común es la Lys48 en la cadena de ubiquitina. Esta es la lisina que se usa para crear poliubiquitina, que es reconocida por el proteasoma.

[00050] El término «paciente» o «sujeto» se usa a lo largo de la memoria descriptiva para describir un animal, preferentemente un ser humano o un animal domesticado, al cual se le proporciona el tratamiento, lo cual incluye un tratamiento profiláctico, con las composiciones de acuerdo con la presente descripción. Para el tratamiento de las infecciones, afecciones o enfermedades específicas de un animal en particular tal como un paciente humano, el término «paciente» hace referencia a ese animal específico, lo cual incluye un animal doméstico tal como un perro o gato o un animal de granja tal como un caballo, una vaca, una oveja, etc. En general, en la presente descripción, el término «paciente» hace referencia a un paciente humano a menos que se indique o sugiera lo contrario en el contexto de uso del término.

[00051] El término «eficaz» se usa para describir una cantidad de un compuesto, una composición o un componente que, cuando se usa dentro del contexto de su uso previsto, efectúa un resultado previsto. El término «eficaz» subsume todos los demás términos de cantidad eficaz o concentración eficaz, que se describen o se usan de otro modo en la presente solicitud.

[00052] **<u>Compuestos y composiciones</u>**

[00053] En un aspecto, la descripción proporciona compuestos que comprenden un resto de unión a una ubiquitina ligasa E3 («ULM») que es un resto de unión a la ubiquitina ligasa E3 de IAP (un «ILM»), un resto de unión a la ubiquitina ligasa E3 de cereblon (un «CLM»), un resto de

unión a la ubiquitina ligasa E3 de Von Hippel-Lindae (VHL) (VLM) y/o un resto de unión a la ubiquitina ligasa E3 de homólogo diminuto doble de ratón 2 (MDM2) (MLM). En un ejemplo de modalidad, el ULM se acopla a un resto de unión a la proteína diana (PTM) a través de un enlazador químico (L) de acuerdo con la estructura:

(A) PTM-L-ULM

donde L es un enlace o un grupo enlazador químico, ULM es un resto de unión a la ubiquitina ligasa E3, y PTM es un resto de unión a la proteína diana. La cantidad y/o las posiciones relativas de los restos en los compuestos ilustrados en la presente se proporcionan solamente a modo de ejemplo. Tal como comprenderá el experto en la técnica, los compuestos descritos en la presente pueden sintetizarse con cualquier cantidad y/o posición relativa deseada de los respectivos restos funcionales.

[00054] Los términos ULM, ILM, VLM, MLM y CLM se usan en su sentido inclusivo a menos que el contexto indique lo contrario. Por ejemplo, el término ULM incluye todos los ULM, incluidos aquellos que se unen a IAP (es decir, ILM), MDM2 (es decir, MLM), cereblon (es decir, CLM) y VHL (es decir, VLM). Además, el término ILM incluye todos los restos de unión a la ubiquitina ligasa E3 de IAP posibles, el término MLM incluye todos los restos de unión a la ubiquitina ligasa E3 de MDM2 posibles, el término VLM incluye todos los restos de unión a VHL posibles, y el término CLM incluye todos los restos de unión a cereblon.

[00055] En otro aspecto, la presente descripción proporciona compuestos bifuncionales o multifuncionales (p. ej., PROTAC) útiles para regular la actividad proteica mediante la inducción de la degradación de una proteína diana. En determinadas modalidades, el compuesto comprende un ILM o un VLM o un CLM o un MLM acoplado, p. ej., enlazado de manera covalente —directa o indirectamente— a un resto que se une a una proteína diana (es decir, un resto dirigido a una proteína o «PTM»). En determinadas modalidades, el ILM/VLM/CLM/MLM y el PTM se encuentran unidos o acoplados a través de un enlazador químico (L). El ILM se une a la ubiquitina ligasa E3 de IAP, el VLM se une a VHL, el CLM se une a la ubiquitina ligasa E3 de cereblon y el MLM se une a la ubiquitina ligasa E3 de MDM2 y el PTM reconoce una proteína diana y la interacción de los respectivos restos con sus dianas facilita la degradación de la proteína diana mediante la ubicación de la proteína diana cerca de la proteína ubiquitina ligasa. Un ejemplo de compuesto bifuncional puede ilustrarse como:

(B) PTM—ILM

(C) PTM—CLM

(D) PTM—VLM

(E) PTM—MLM

[00056] En determinadas modalidades, el compuesto bifuncional comprende además un enlazador químico («L»). Por ejemplo, el compuesto bifuncional puede ilustrarse como:

(F) PTM—L—ILM

(G) PTM—L—CLM

(H) PTM—L—VLM

(I) PTM—L—MLM

donde el PTM es un resto de unión a proteína/polipéptido, el L es un enlazador químico, el ILM es un resto de unión a la ubiquitina ligasa E3 de IAP, el CLM es un resto de unión a la ubiquitina ligasa E3 de cereblon, el VLM es un resto de unión a VHL, y el MLM es un resto de unión a la ubiquitina ligasa E3 de MDM2.

[00057] En determinadas modalidades, el ULM (p. ej., un ILM, un CLM, un VLM o un MLM) muestra actividad o se une a la ubiquitina ligasa E3 (p. ej., ubiquitina ligasa E3 de IAP, ubiquitina ligasa E3 de cereblon, VHL o ubiquitina ligasa E3 de MDM2) con una IC_{50} de menos de alrededor de 200 μM. La IC_{50} puede determinarse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica, p. ej., un ensayo de polarización fluorescente.

[00058] En determinadas modalidades adicionales, los compuestos bifuncionales que se describen en la presente muestran una actividad con una IC_{50} de menos de alrededor de 100, 50, 10, 1, 0,5, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005, 0,001 mM, o menos de alrededor de 100, 50, 10, 1, 0,5, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005, 0,001 μM, o menos de alrededor de 100, 50, 10, 1, 0,5, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005, 0,001 nM, o menos de alrededor de 100, 50, 10, 1, 0,5, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005, 0,001 pM.

[00059] En determinadas modalidades, los compuestos tal como se describe en la presente comprenden múltiples PTM (que se dirigen a proteínas diana iguales o diferentes), múltiples ULM, uno o más ULM (es decir, restos que se unen específicamente a múltiples/diferentes ubiquitina ligasas E3, p. ej., VHL, IAP, cereblon y/o MDM2) o una combinación de estos. En cualquiera de los aspectos o las modalidades que se describen en la presente, los PTM y ULM (p. ej., ILM, VLM, CLM y/o MLM) pueden acoplarse directamente o a través de uno o más enlazadores químicos o una combinación de estas. En modalidades adicionales, donde un compuesto tiene múltiples ULM, los ULM pueden ser para la misma ubiquitina ligasa E3 o cada ULM respectivo pueden unirse específicamente a una ubiquitina ligasa E3 diferente. En incluso otras modalidades, donde un compuesto tiene múltiples PTM, los PTM pueden unirse a la misma proteína diana o cada PTM respectivo puede unirse específicamente a una proteína diana diferente.

[00060] En determinadas modalidades, donde el compuesto comprende múltiples ULM, los ULM son idénticos. En modalidades adicionales, el compuesto que comprende múltiples ULM (p. ej., ULM, ULM', etc.), al menos un PTM acoplado a un CLM directamente y/o a través de un enlazador químico (L). En determinadas modalidades adicionales, el compuesto que comprende múltiples ULM comprende además múltiples PTM. En otras modalidades adicionales, los PTM son iguales u, opcionalmente, diferentes. En incluso otras modalidades, donde los PTM son diferentes, los respectivos PTM pueden unirse a la misma proteína diana o pueden unirse específicamente a una proteína diana diferente.

[00061] En determinadas modalidades, el compuesto puede comprender múltiples ULM y/o múltiples ULM'. En modalidades adicionales, el compuesto que comprende al menos dos ULM

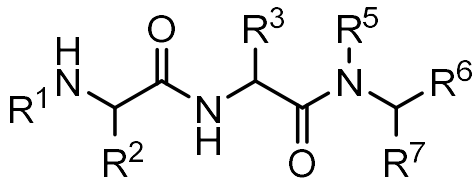
diferentes, múltiples ULM y/o múltiples ULM' comprende además al menos un PTM acoplado a un ULM o un ULM' directamente y/o a través de un enlazador químico. En cualquiera de las modalidades descritas en la presente, un compuesto que comprende al menos dos ULM diferentes puede comprender además múltiples PTM. En otras modalidades adicionales, los PTM son iguales u, opcionalmente, diferentes. En incluso otras modalidades, donde los PTM son diferentes, los respectivos PTM pueden unirse a la misma proteína diana o unirse específicamente a una proteína diana diferente. En incluso otras modalidades, el propio PTM es un ULM (o ULM'), tal como un ILM, un VLM, un CLM, un MLM, un ILM', un VLM', un CLM' y/o un MLM'.

[00062] En modalidades adicionales, la descripción proporciona los compuestos tal como se describe en la presente, incluidos sus enantiómeros, diastereómeros, solvatos y polimorfos, incluidas las formas de sales farmacéuticamente aceptables de estos, p. ej., formas de sales ácidas y básicas.

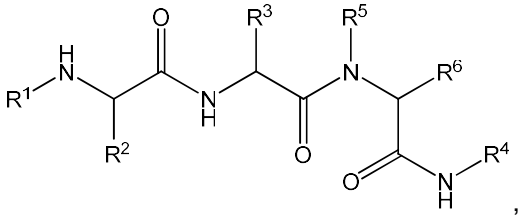
[00063] **Ejemplos de ILM**

[00064] Fragmentos de tetrapéptidos de AVPI

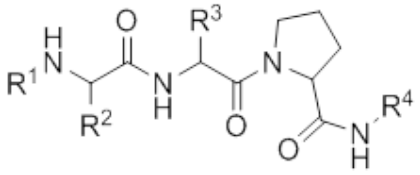
[00065] En cualquiera de los compuestos descritos en la presente, el ILM puede comprender un fragmento de tetrapéptido de alanina-valina-prolina-isoleucina (AVPI) o un mimético no natural de este. En determinadas modalidades, el ILM se selecciona dentro del grupo que consiste en las estructuras químicas representadas por las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V):



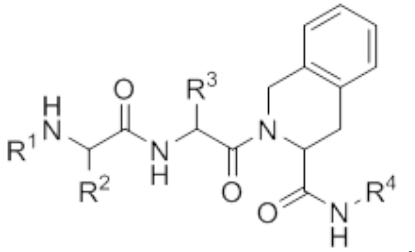
(I)



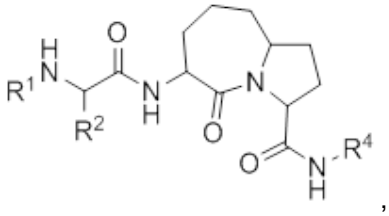
(II)



(III)



(IV)



(V)

donde:

R^1 para las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V) se selecciona de entre H o alquilo;

R^2 para las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V) se selecciona de entre H o alquilo;

R^3 para las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V) se selecciona de entre H, alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

R^5 y R^6 para las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V) se seleccionan de manera independiente de entre H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o, más preferentemente, R^5 y R^6 tomados juntos para las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V) forman un anillo pirrolidina o piperidina opcionalmente fusionado de manera adicional a 1-2 anillos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede fusionarse de manera adicional a otro anillo cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

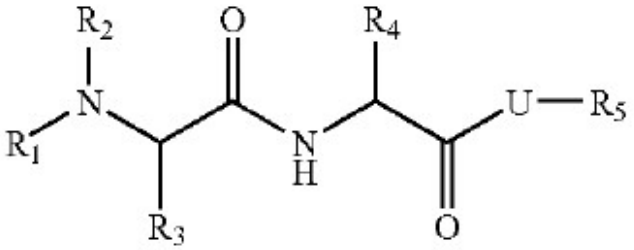
R^3 y R^5 para las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V) tomados juntos pueden formar un anillo de 5-8 miembros opcionalmente fusionado de manera adicional a 1-2 anillos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

R^7 para las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V) se selecciona de entre cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilo-C(O)-R^4, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilo-C(O)-R^4, heteroarilo-R^4, heteroarilo-naftaleno, heteroarilalquilo o -C(O)NH–R^4, cada uno de los cuales opcionalmente se sustituye de manera adicional con 1-3 sustituyentes que se seleccionan de entre halógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, ciano, (hetero)cicloalquilo, arilo, (hetero)arilo, –C(O)NH–R^4 o C(O)–R^4; y

R^4 se selecciona de entre alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo (p. ej., arilo bicíclico), arilalquilo, heteroarilo (p. ej., un heteroarilo bicíclico), heteroarilalquilo, opcionalmente sustituido de manera adicional con 1-3 sustituyentes tal como se describió anteriormente.

[00066] Tal como se mostró anteriormente, P1, P2, P3 y P4 de la Fórmula (II) se correlacionan con A, V, P e I, respectivamente, del fragmento de tetrapéptido de AVPI o un mimético no natural de este. De manera similar, cada una de las Fórmulas (I) y de (III) a (V) tienen partes que se correlacionan con A, V, P e I del fragmento de tetrapéptido de AVPI o un mimético no natural de este.

[00067] En cualquiera de los compuestos descritos en la presente, el ILM puede tener la estructura de la Fórmula (VI), que deriva de antagonistas de IAP descritos en la pub. WO n.º 2008/014236, o un mimético no natural suyo.



(VI),

donde:

R_1 de la Fórmula (VI) se selecciona de manera independiente de entre H, alqui-C_1-C_4, alquenilo-C_1-C_4, alquinilo-C_1-C_4 o cicloalquilo-C_3-C_{10} que están sustituidos o no sustituidos;

R_2 de la Fórmula (VI) se selecciona de manera independiente de entre H, alquilo-C_1-C_4, alquenilo-C_1-C_4, alquinilo-C_1-C_4 o cicloalquilo-C_3-C_{10} que están sustituidos o no sustituidos;

R_3 de la Fórmula (VI) se selecciona de manera independiente de entre H, -CF_3, -C_2H_5, alquilo-C_1-C_4, alquenilo-C_1-C_4, alquinilo-C_1-C_4, - CH_2-Z o cualquier R_2 y R_3 forman juntos un anillo heterocíclico;

cada Z de la Fórmula (VI) se selecciona de manera independiente de entre H, -OH, F, Cl, -CH_3, -CF_3, -CH_2Cl, -CH_2F o -CH_2OH;

R_4 de la Fórmula (VI) se selecciona de manera independiente de entre alquilo C_1-C_{16} recto o ramificado, alquenilo-C_1-C_{16}, alquinilo-C_1-C_{16}, cicloalquilo-C_3-C_{10}, -$(CH_2)_{0-6}$-Z_1, -$(CH_2)_{0-6}$-arilo y-(CH_2)het-$_{0-6}$, donde el alquilo, cicloalquilo y fenilo están sustituidos o no sustituidos;

R_5 de la Fórmula (VI) se selecciona de manera independiente de entre H, alquilo-C_{1-10}, arilo, fenilo, cicloalquilo-C_{3-7}, -$(CH_2)_1$-$_6$-cicloalquilo-C_{3-7}, alquilo-C_{1-10}-arilo, -$(CH_2)_{0-6}$-cicloalquilo-C_{3-7}-$(CH_2)_{0-6}$-fenilo, -$(CH_2)_{0-4}$-CH[$(CH_2)_{1-4}$- fenilo]$_2$, indanilo, -C(O)-alquilo-C_{1-10}, -C(O)-$(CH_2)_{1-6}$-cicloalquilo-C_{3-7}, -C(O)-$(CH_2)_{0-6}$-fenilo, - $(CH_2)_{0-6}$-C(O)-fenilo, -(CH_2)het-$_{0-6}$, -C(O)-(CH_2)het-$_{1-6}$, o R_5 se selecciona de entre un residuo de un aminoácido, donde los sustituyentes alquilo, cicloalquilo, fenilo y arilo están sustituidos o no sustituidos;

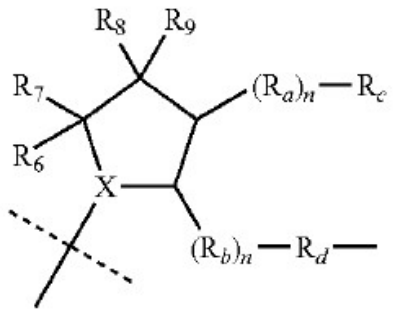
Z_1 de la Fórmula (VI) se selecciona de manera independiente de entre -N(R_{10})-C(O)-alquilo-C_{1-10}, -N(R_{1O})-C(O)-$(CH_2)_{0-6}$-cicloalquilo-C_{3-7}, -N(R_{10})-C(O)-$(CH_2)_{0-6}$-fenilo, -N(R_{10})-C(O)(CH_2)het-$_{1-6}$, -C(O)-N(R_{11})(R_{12}), -C(O)-O-alquilo-C_{1-10}, -C(O)-O-$(CH_2)_{1-6}$-cicloalquilo-C_{3-7}, -C(O)-O-$(CH_2)_{0-6}$-fenilo, -C(O)-O- (CH_2)het-$_{1-6}$, -O-C(O)-alquilo-C_{1-10}, -O-C(O)-$(CH_2)_{1-6}$-cicloalquilo-C_{3-7}, -O-C(O)-$(CH_2)_{0-6}$-fenilo, - O-C(O)-(CH_2)het-$_{1-6}$, donde el alquilo, cicloalquilo y fenilo están sustituidos o no sustituidos;

het de la Fórmula (VI) se selecciona de manera independiente de entre un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que contiene 1 -4 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, o un sistema de anillo fusionado de 8-12 miembros que incluye al menos un anillo heterocíclico de 5-7 miembros que contiene 1 , 2 o 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, cuyo anillo heterocíclico o sistema de anillo fusionado está sustituido o no sustituido en un átomo de carbono o nitrógeno;

R_{10} de la Fórmula (VI) se selecciona de entre H, -CH_3, -CF_3, -CH_2OH o -CH_2Cl;

R_{11} y R_{12} de la Fórmula (VI) se seleccionan de manera independiente de entre H, alquilo-C_{1-4}, cicloalquilo-C_{3-7}, -$(CH_2)_{1-6}$-cicloalquilo-C_{3-7}, $(CH_2)_{0-6}$-fenilo, donde el alquilo, cicloalquilo y fenilo están sustituidos o no sustituidos; o R_{11} y R_{12} junto con el nitrógeno forman het, y

U de la Fórmula (VI) es, de manera independiente, tal como se muestra en la Fórmula (VII):



(VII),

donde:

cada n de la Fórmula (VII) selecciona de manera independiente de 0 a 5;

X de la Fórmula (VII) se selecciona dentro del grupo -CH y N;

R_a y R_b, de la Fórmula (VII) se seleccionan de manera independiente dentro del grupo de átomos de O, S o N o alquilo-C_{0-8} donde uno o más de los átomos de carbono en la cadena de alquilo opcionalmente se remplazan por un heteroátomo seleccionado de entre O, S o N, y donde cada alquilo, de manera independiente, está sustituido o no sustituido;

R_d de la Fórmula (VII) se selecciona dentro del grupo Re-Q-$(R_f)_p(R_g)_q$ y Ar_1-D-Ar_2;

R_c de la Fórmula (VII) se selecciona dentro del grupo H o cualquier R_c y R_d forman juntos un cicloalquilo o het; donde, si R_c y R_d forman un cicloalquilo o het, R_5 se une al anillo formado en un átomo de C o N;

p y q de la Fórmula (VII) se seleccionan de manera independiente de entre 0 o 1;

R_e de la Fórmula (VII) se selecciona dentro del grupo alquilo-C_{1-8} y alquilideno, y cada Re está sustituido o no sustituido;

Q se selecciona dentro del grupo N, O, S, S(O) y $S(O)_2$;

Ar_1 y Ar_2 de la Fórmula (VII) se seleccionan de manera independiente dentro del grupo de arilo y het sustituido o no sustituido;

R_f y R_g de la Fórmula (VII) se seleccionan de manera independiente de entre H, -alquilo-C1-10, alquilarilo-C_{1-10}, -OH, -O-alquilo-C_{1-10}, - $(CH_2)_{0-6}$-cicloalqui-C_{3-7}, -O-$(CH_2)_{0-6}$-arilo, fenilo, arilo, fenilo–fenilo, -(CH_2)het-$_{1-6}$, -O-(CH_2)het-$_{1-6}$, -$OR_{13,}$ -C(0)-$R_{13,}$ -C(O)-N$(R_{13})(R_{14})$, -N$(R_{13})(R_{14})$, -S-$R_{13,}$ -S(O)-$R_{13,}$ -$S(O)_2$-R_{13}, -$S(O)_2$- $NR_{13}R_{14,}$ -NR_{13}-$S(O)_2$-$R_{14,}$ -S-alquilo-C_{t-10}, arilo-alquilo-C_{1-4} o het-alquilo-C_{1-4}, donde el alquilo, cicloalquilo, het y arilo están sustituidos o no sustituidos, -SO_2-alquilo-C_{1-2}, -SO_2-alquilfenilo-C_{1-2}, -O-alquilo-C_{1-4}, o cualquiera R_g y R_f forman juntos un anillo seleccionado de entre het o arilo;

D de la Fórmula (VII) se selecciona dentro del grupo -CO-, -C(O)-alquileno-C_{1-7} o arileno, -CF_2-, -O-, -$S(O)_r$ donde r es 0-2, 1,3-dioxalano o alquilo-C_{1-7}-OH; donde el alquilo, alquileno o arileno está sustituido o no sustituido con uno o más halógenos, OH, -O-alquilo-C_{1-6}, -S-alquilo-C_{1-6} o -CF_3; o cada D se selecciona de manera independiente de N(R_h);

Rh se selecciona dentro del grupo H, alquilo-C_{1-7} sustituido o no sustituido, arilo, -O-(cicloalquilo-C_{1-7}) sustituido o no sustituido, -C(O)-alquilo-C_{1-10}, - C(O)-alquilo-C_{0-10}-arilo, -C-O-

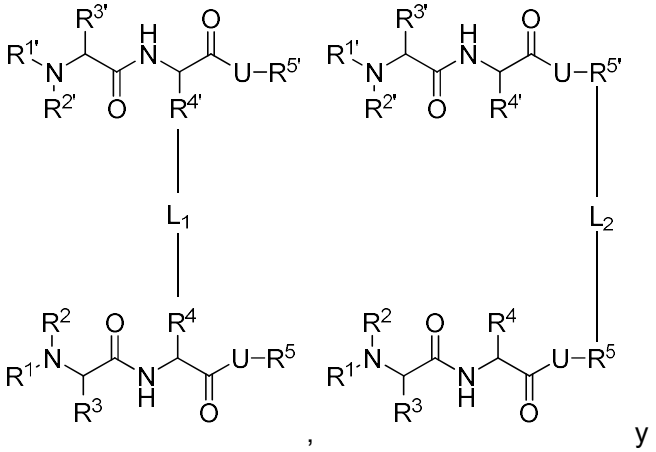
alquilo-C_{01-10}, -C-O-alquilo-C_{0-10}-arilo, -SO_2-alquilo-C_{1-10} o -SO_2-(alquilarilo-C_{0-10});

R_6, R_7, R_8 y R_9 de la Fórmula (VII) se seleccionan, de manera independiente, dentro del grupo H, -alquilo-C_{1-10}, -alcoxi-C_{1-10}, arilo-alcoxi-C_{1-10}, -OH, -O-alquilo-C_{1-10}, -$(CH_2)_{0-6}$-cicloalquilo-C_{3-7}, -O-(CH_2)arilo-$_{0-6}$, fenilo, -(CH_2)het-$_{1-6}$, -O-(CH_2)het-$_{1-6}$, -OR_{13}, -C(O)-R_{13}, -C(O)-N(R_{13})(R_{14}), -N(R_{13})(R_{14}), -S-R_{13}, -S(O)-R_{13}, -$S(O)_2$- R_{13}, -$S(O)_2$-$NR_{13}R_{14}$ o -NR_{13}-$S(O)_2$-R_{14}; donde cada alquilo, cicloalquilo y arilo está sustituido o no sustituido; y cualquier R_6, R_7, R_8 y R_9 opcionalmente forman juntos un sistema de anillo;

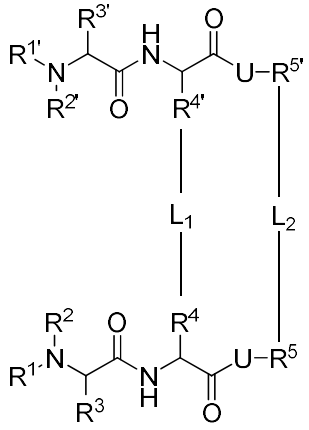
R_{13} y R_{14} de la Fórmula (VII) se seleccionan de manera independiente dentro del grupo H, alquilo-C_{1-10}, -$(CH_2)_{0-6}$-cicloalquilo-C_{3-7}, -$(CH_2)_{0-6}$- $(CH)_{0-1}$-$(arilo)_{1-2}$, -C(O)-alquilo-C_{1-10}, -C(O)-$(CH_2)_{1-6}$-cicloalquilo-C_{3-7}, -C(O)-O-(CH_2)arilo-$_{0-6}$, - C(O)-$(CH_2)_{0-6}$-O-fluorenilo, -C(O)-NH-(CH_2)arilo-$_{0-6}$, -C(O)-(CH_2)arilo-$_{0-6}$, -C(O)-(CH_2)het-$_{0-6}$, - C(S)-alquilo-C_{1-10}, -C(S)-$(CH_2)_{1-6}$-cicloalquilo-C_{3-7}, -C(S)-O-(CH_2)arilo-$_{0-6}$, -C(S)-$(CH_2)_{0-6}$-O-fluorenilo, -C(S)-NH-(CH_2)arilo-$_{0-6}$, -C(S)-(CH_2)arilo-$_{0-6}$ o -C(S)-(CH_2)het-$_{1-6}$, donde cada alquilo, cicloalquilo y arilo está sustituido o no sustituido: o cualquier R_{13} y R_{14} junto con un átomo de nitrógeno forman het;

donde los sustituyentes alquilo de R_{13} y R_{14} de la Fórmula (VII) están sustituidos o no sustituidos y, cuando se sustituyen, están sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados de entre alquilo-C_{1-10}, halógeno, OH,- O-alquilo-C_{1-6}, -S-alquilo-C_{1-6} y -CF_3; y el arilo o fenilo sustituido de R_{13} y R_{14} está sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno, hidroxilo. alquilo-C_{1-4}, alcoxi-C_{1-4}, nitro, -CN, -O-C(O)-alquilo-C_{1-4} y -C(O)-O-arilo-C_{1-4}; o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de estos.

[00068] En determinadas modalidades, el compuesto comprende además un segundo ILM seleccionado de manera independiente unido al ILM de Fórmula (VI), o un mimético no natural de este, mediante al menos un grupo enlazador seleccionado de manera independiente adicional. En una modalidad, el segundo ILM es un derivado de la Fórmula (VI), o un mimético no natural de este. En una modalidad determinada, el o los grupos enlazadores seleccionados de manera independiente adicionales comprenden dos grupos enlazadores seleccionados de manera independiente adicionales que enlazan químicamente el ILM y el segundo ILM. En una modalidad, el o los grupos enlazadores adicionales para un ILM de la Fórmula (VI), o un mimético no natural de este, enlazan químicamente grupos seleccionados de entre R_4 y R_5. Por ejemplo, un ILM de Fórmula (VI) y un segundo ILM de Fórmula (VI), o un mimético no natural de este, pueden enlazarse tal como se muestra a continuación:

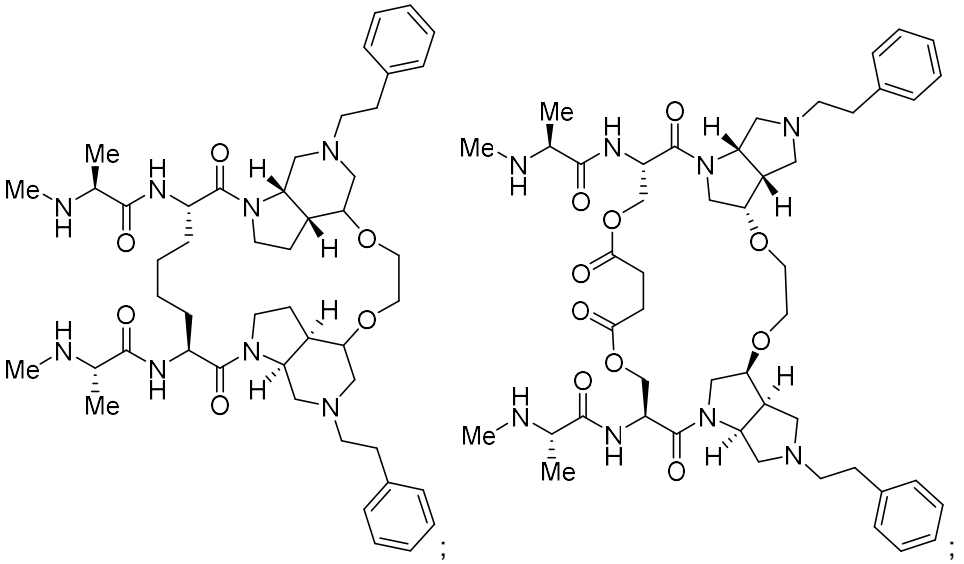


(A) (B)

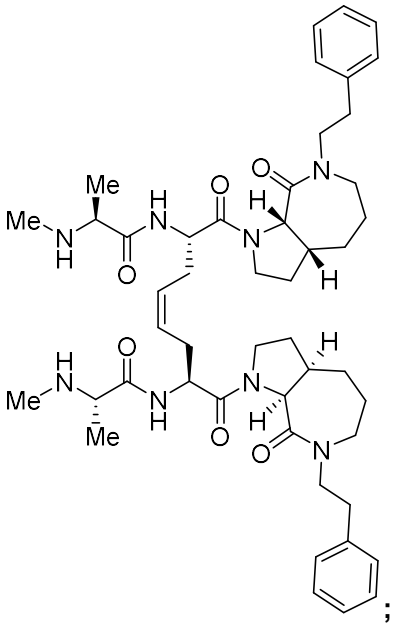


(C).

[00069] En determinadas modalidades, el ILM, el o los grupos enlazadores L seleccionados de manera independiente adicionales, y el segundo ILM tiene una estructura seleccionada dentro del grupo que consiste en:

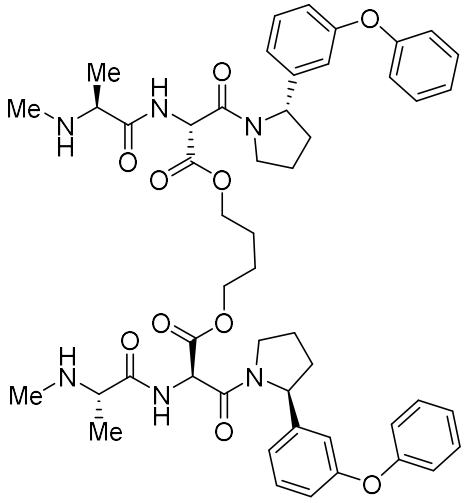


(A) (B)



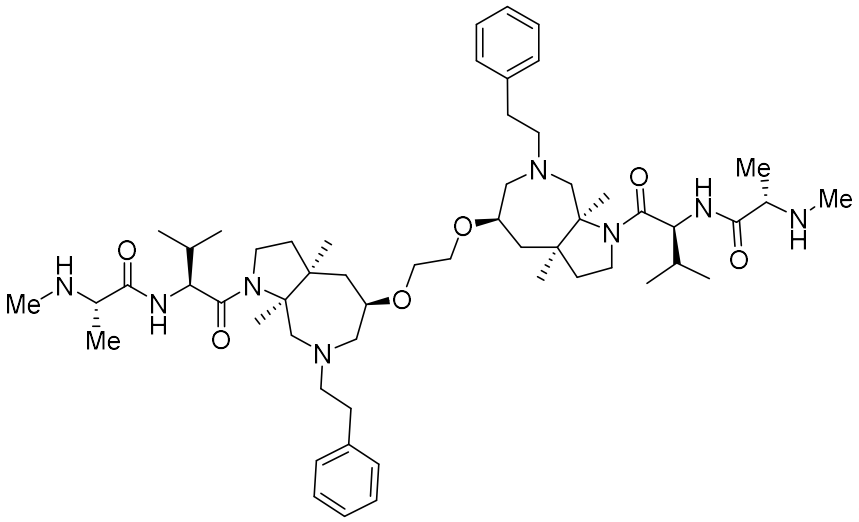
;

(C)



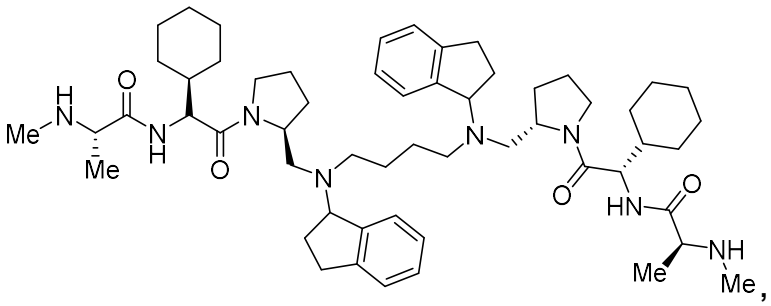
;

(D)



; y

(E)

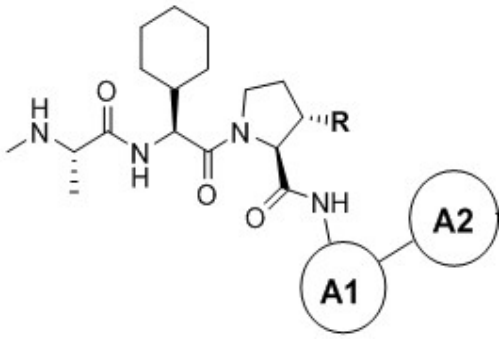


(F)

que derivan de antagonistas de IAP descritos en la pub. WO n.º 2008/014236.

[00070] En cualquiera de los compuestos descritos en la presente, el ILM puede tener la estructura de la Fórmula (VIII), que se basa en los ligandos de IAP descritos en Ndubaku, C., et

ál. Antagonism of c-IAP and XIAP proteins is required for efficient induction of cell death by small-molecule IAP antagonists, *ACS Chem. Biol.*, 557-566, 4 (7) (2009), o un mimético no natural de estos:

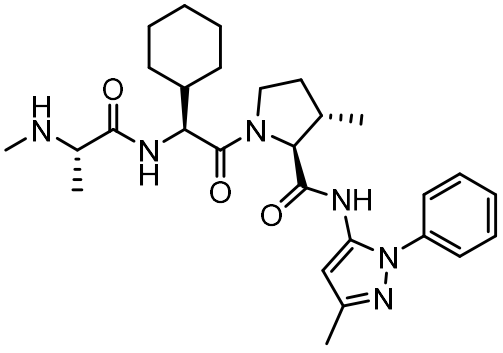


(VIII),

donde cada uno de A1 y A2 de la Fórmula (VIII) se selecciona de manera independiente de entre heteroarilos, arilos, anillos fusionados, monocíclicos opcionalmente sustituidos; y
R de la Fórmula (VIII) se selecciona de entre H o Me.

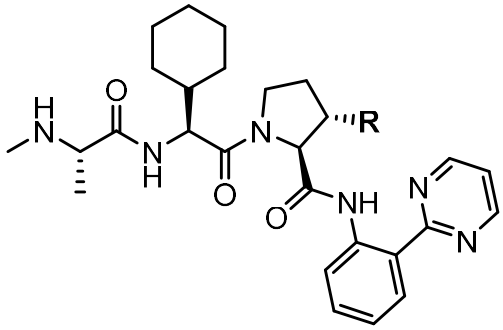
[00071] En una modalidad particular, el grupo enlazador L se une a A1 de Fórmula (VIII). En otra modalidad, el grupo enlazador L se une a A2 de Fórmula (VIII).

[00072] En una modalidad particular, el ILM se selecciona dentro del grupo que consiste en



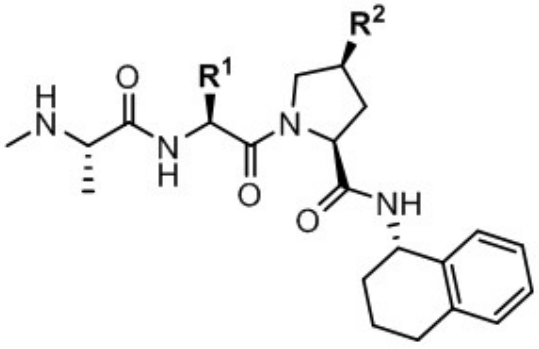
(A)

y



(B)

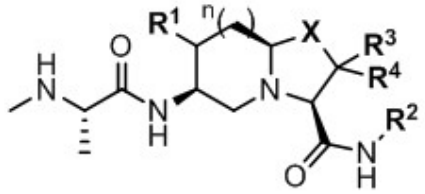
[00073] En cualquiera de los compuestos descritos en la presente, el ILM puede tener la estructura de la Fórmula (IX), que deriva de los quimiotipos a los que se hace referencia cruzada en Mannhold, R., et ál. IAP antagonists: promising candidates for cancer therapy, *Drug Discov. Today*, 15 (5-6), 210-9 (2010), o un mimético no natural de estos:



(IX),

donde R^1 se selecciona de entre alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo y, con máxima preferencia, de entre isopropilo, terc-butilo, ciclohexilo y tetrahidropiranilo, y R^2 de la Fórmula (IX) se selecciona de entre –OPh o H.

[00074] En cualquiera de los compuestos descritos en la presente, el ILM puede tener la estructura de la Fórmula (X), que deriva de los quimiotipos a los que se hace referencia cruzada en Mannhold, R., et ál. IAP antagonists: promising candidates for cancer therapy, *Drug Discov. Today*, 15 (5-6), 210-9 (2010), o un mimético no natural de estos:



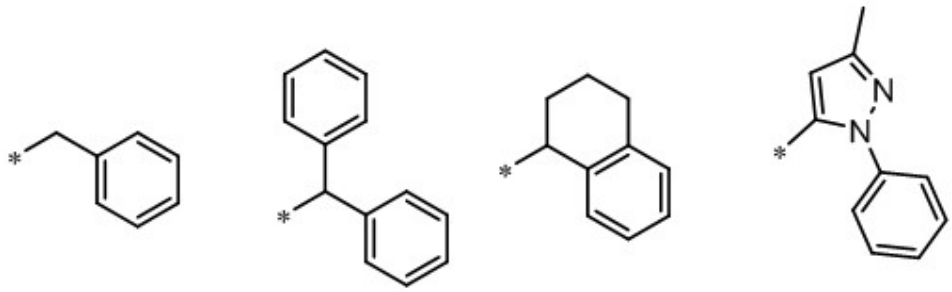
(X),

donde:

R^1 de la Fórmula (X) se selecciona de entre H, $–CH_2OH$, $--CH_2CH_2OH$, $--CH_2NH_2$, $--CH_2CH_2NH_2$;

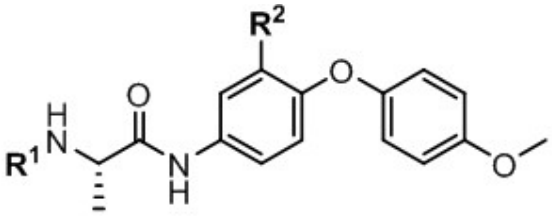
X de la Fórmula (X) se selecciona de entre S o CH_2;

R^2 de la Fórmula (X) se selecciona de entre:



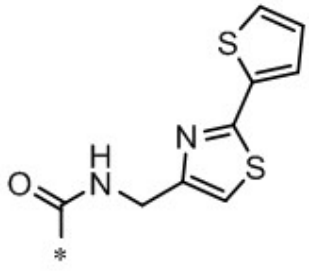
R^3 y R^4 de la Fórmula (X) se seleccionan de manera independiente de entre H o Me.

[00075] En cualquiera de los compuestos descritos en la presente, el ILM puede tener la estructura de la Fórmula (XI), que deriva de los quimiotipos a los que se hace referencia cruzada en Mannhold, R., et ál. IAP antagonists: promising candidates for cancer therapy, *Drug Discov. Today*, 15 (5-6), 210-9 (2010), o un mimético no natural de estos:



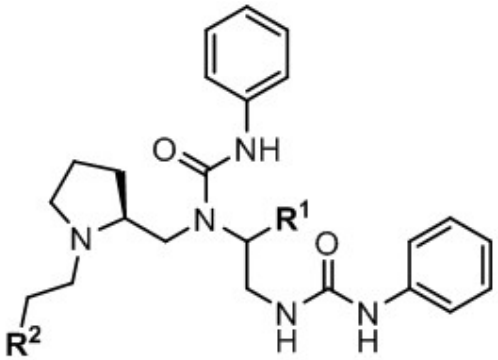
(XI),

donde R^1 de la Fórmula (XI) se selecciona de entre H o Me, y R^2 de la Fórmula (XI) se selecciona de entre H o



.

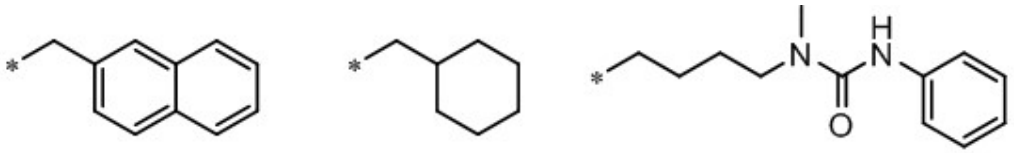
[00076] En cualquiera de los compuestos descritos en la presente, el ILM puede tener la estructura de la Fórmula (XII), que deriva de los quimiotipos a los que se hace referencia cruzada en Mannhold, R., et ál. IAP antagonists: promising candidates for cancer therapy, *Drug Discov. Today*, 15 (5-6), 210-9 (2010), o un mimético no natural de estos:



(XII),

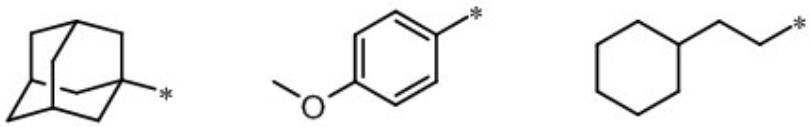
donde:

R^1 de la Fórmula (XII) se selecciona de entre:



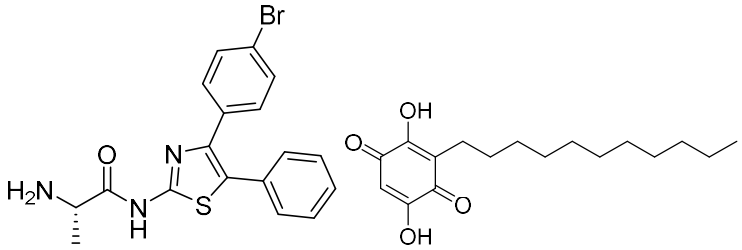
; y

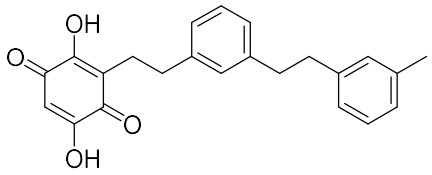
R^2 de la Fórmula (XII) se selecciona de entre:

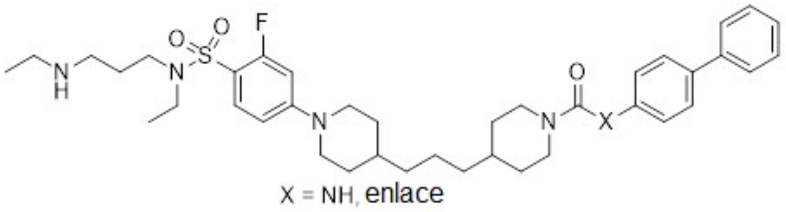


.

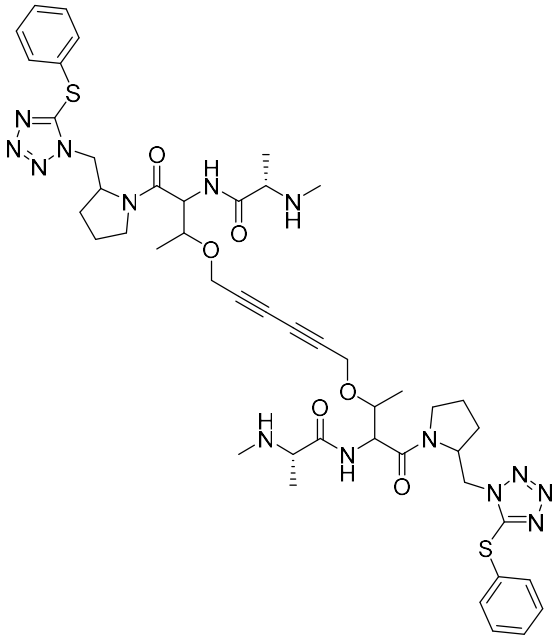
[00077] En cualquiera de los compuestos descritos en la presente, el resto de unión a la ubiquitina ligasa E3 de IAP se selecciona dentro del grupo que consiste en:

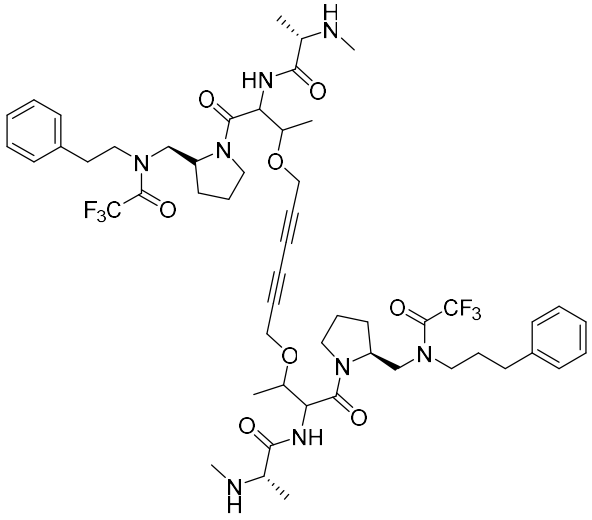


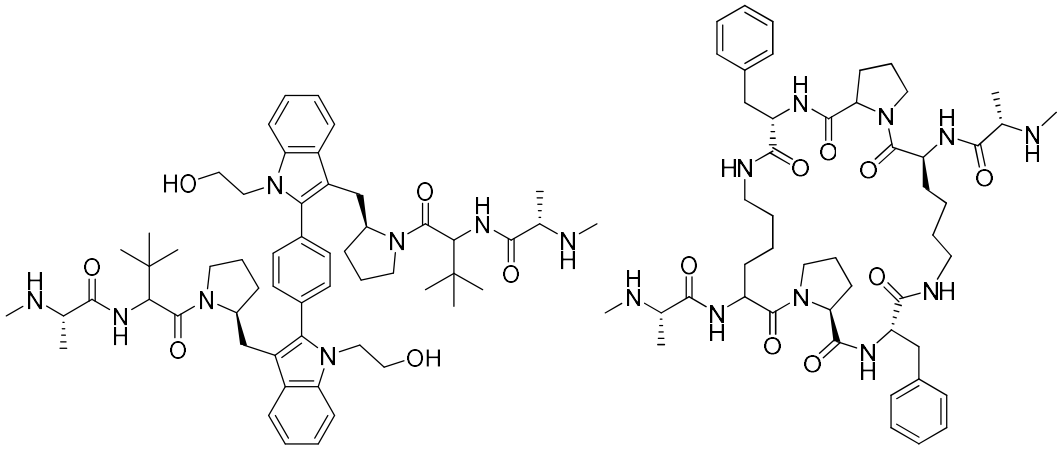


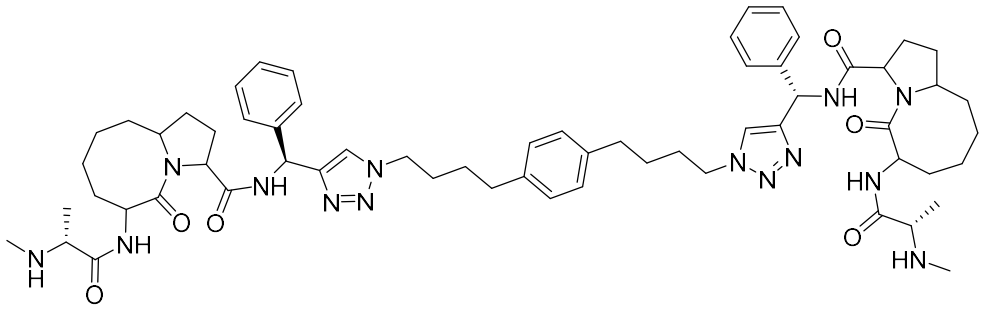


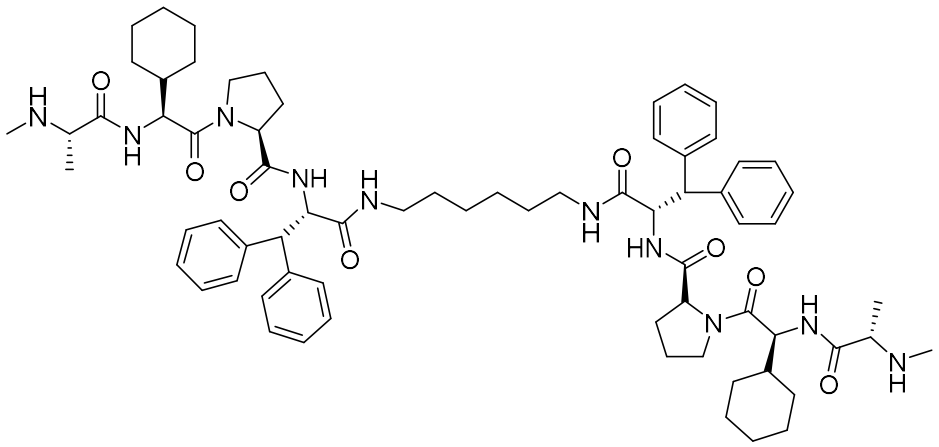
X = NH, enlace



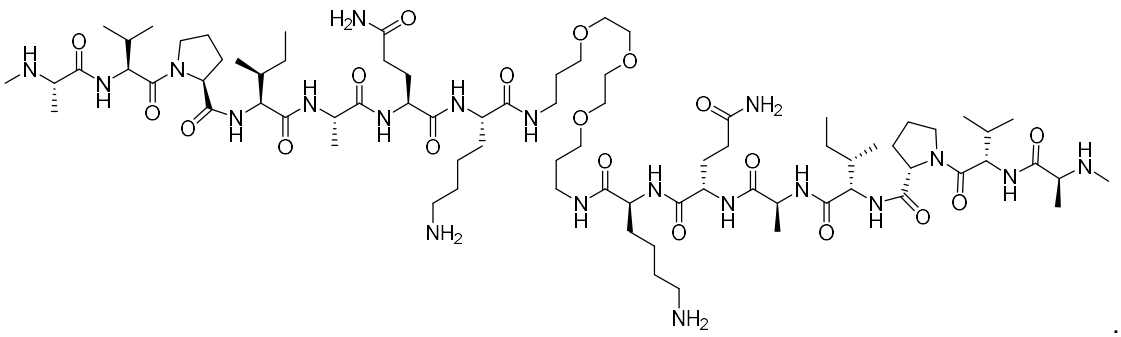








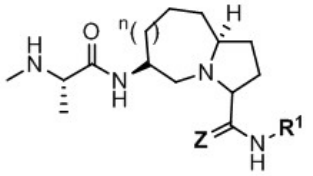
y



.

[00078] En cualquiera de los compuestos descritos en la presente, el ILM puede tener la estructura de la Fórmula (XIII), que se basa en los ligandos de IAP resumidos en descritos en Flygare, J.A., et ál. Small-molecule pan-IAP antagonists: a patent review, *Expert Opin. Ther.*

Pat., 20 (2), 251-67 (2010), o un mimético no natural de estos:

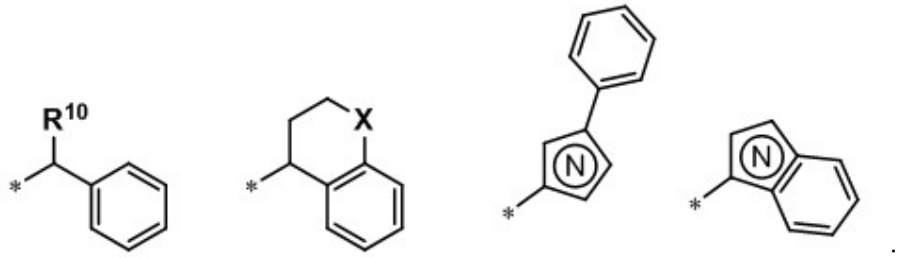


(XIII),

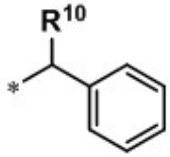
donde:

Z de la Fórmula (XIII) está ausente o es O;

R^1 de la Fórmula (XIII) se selecciona de entre:

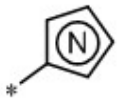


;



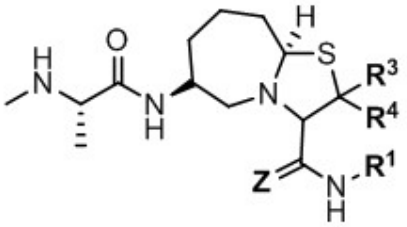
R^{10} de se selecciona de entre H, alquilo o arilo;

X se selecciona de entre CH2 y O; y



es un heteroarilo que contiene nitrógeno.

[00079] En cualquiera de los compuestos descritos en la presente, el ILM puede tener la estructura de la Fórmula (XIV), que se basa en los ligandos de IAP resumidos en descritos en Flygare, J.A., et ál. Small-molecule pan-IAP antagonists: a patent review, *Expert Opin. Ther. Pat.*, 20 (2), 251-67 (2010), o un mimético no natural de estos:



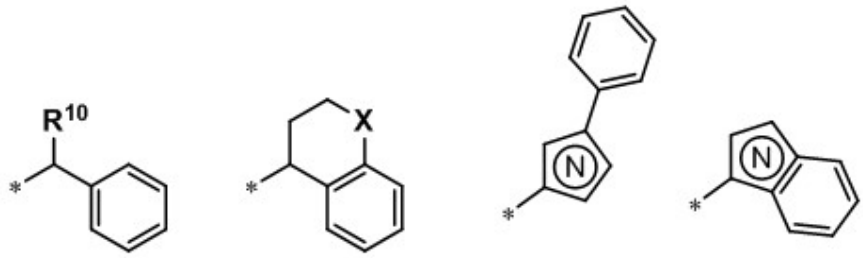
(XIV),

donde:

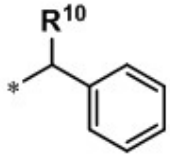
Z de la Fórmula (XIV) está ausente o es O;

R^3 y R^4 de la Fórmula (XIV) se seleccionan de manera independiente de entre H o Me;

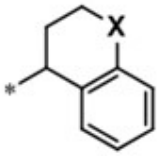
R^1 de la Fórmula (XIV) se selecciona de entre:



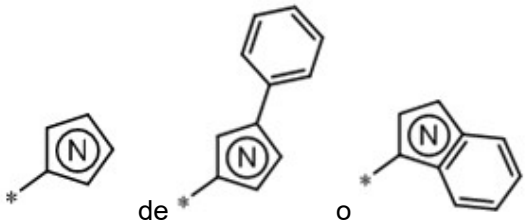
;



R^{10} de se selecciona de entre H, alquilo o arilo;

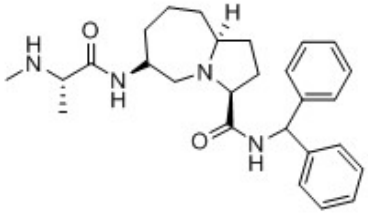


X de se selecciona de entre CH2 y O; y

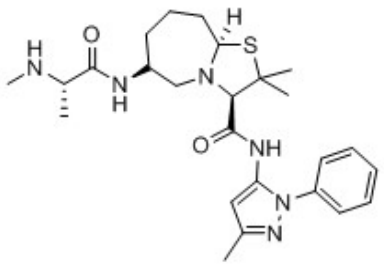


de o es un heteroarilo que contiene nitrógeno.

[00080] En cualquiera de los compuestos descritos en la presente, el ILM se selecciona dentro del grupo que consiste en:



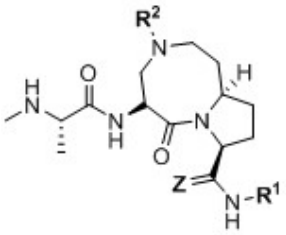
y



,

que derivan de ligandos descritos en la pub. de patente estadounidense n.º 2008/0269140 y la pat. estadounidense n.º 7,244,851.

[00081] En cualquiera de los compuestos descritos en la presente, el ILM puede tener la estructura de la Fórmula (XV), que derivaba del ligando de IAP descrito en la pub. WO n.º 2008/128171, o un mimético no natural suyo.

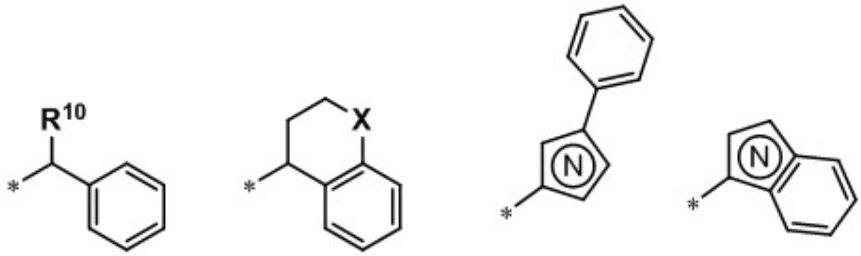


(XV)

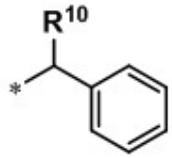
donde:

Z de la Fórmula (XV) está ausente o es O;

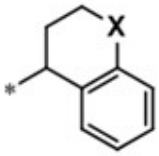
R^1 de la Fórmula (XV) se selecciona de entre:



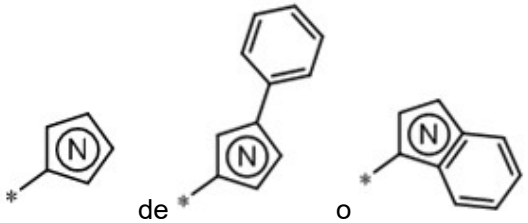
;



R^{10} de se selecciona de entre H, alquilo o arilo;



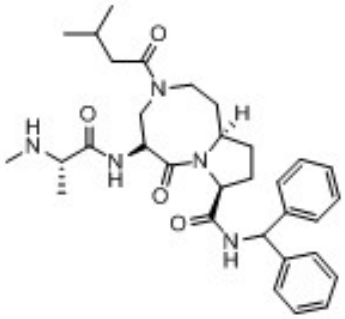
X de se selecciona de entre CH2 y O; y



de o es un heteroarilo que contiene nitrógeno; y

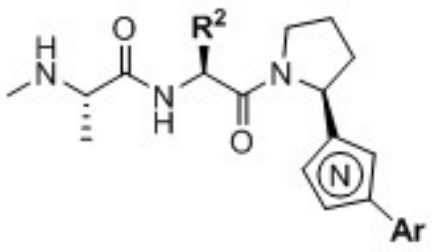
R^2 de la Fórmula (XV) se selecciona de entre H, alquilo o acilo.

[00082] En una modalidad particular, el ILM tiene la siguiente estructura:



.

[00083] En cualquiera de los compuestos descritos en la presente, el ILM puede tener la estructura de la Fórmula (XVI), que se basa en el ligando de IAP descrito en la pub. WO n.º 2006/069063, o un mimético no natural suyo.



(XVI),

donde:

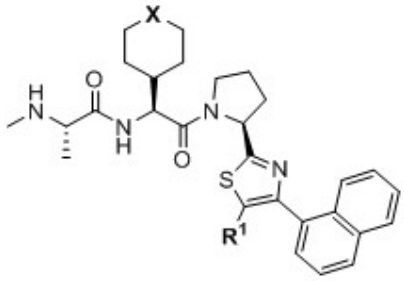
R^2 de la Fórmula (XVI) se selecciona de entre alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo; más preferentemente, de entre isopropilo, terc-butilo, ciclohexilo y tetrahidropiranilo, con máxima preferencia, de entre ciclohexilo;



de la Fórmula (XVI) es un heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 o 6 miembros; más preferentemente, heteroarilo que contiene nitrógeno de 5 miembros y, con máxima preferencia, tiazol; y

Ar de la Fórmula (XVI) es un arilo o un heteroarilo.

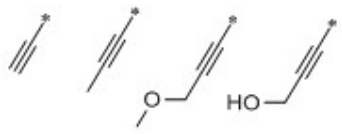
[00084] En cualquiera de los compuestos descritos en la presente, el ILM puede tener la estructura de la Fórmula (XVII), que se basa en los ligandos de IAP descritos en Cohen, F., et ál., Antogonists of inhibitors of apoptosis proteins based on thiazole amide isosteres, Bioorg. Med. Chem. Lett., 20(7), 2229-33 (2010), o un mimético no natural de estos:



(XVII),

donde:

R^1 de la Fórmula (XVII) se selecciona dentro del grupo halógeno (p. ej., flúor), ciano,

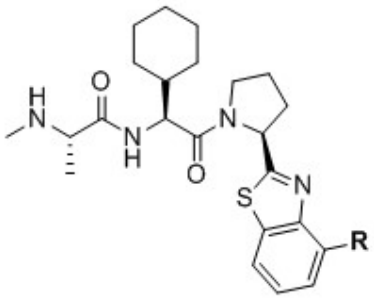


;

X de la Fórmula (XVII) se selecciona dentro del grupo O o CH2.

[00085] En cualquiera de los compuestos descritos en la presente, el ILM puede tener la

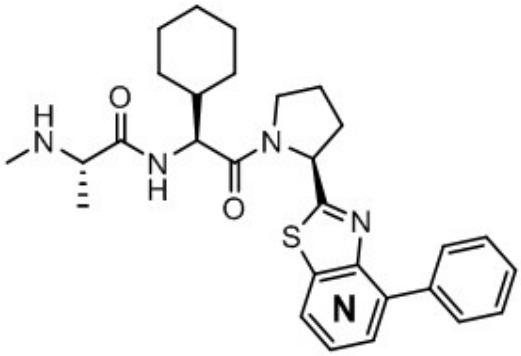
estructura de la Fórmula (XVIII), que se basa en los ligandos de IAP descritos en Cohen, F., et ál., Antogonists of inhibitors of apoptosis proteins based on thiazole amide isosteres, Bioorg. Med. Chem. Lett., 20(7), 2229-33 (2010), o un mimético no natural de estos:



(XVIII),

donde R de la Fórmula (XIII) se selecciona de entre alquilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo o halógeno (en posición de sustitución variable).

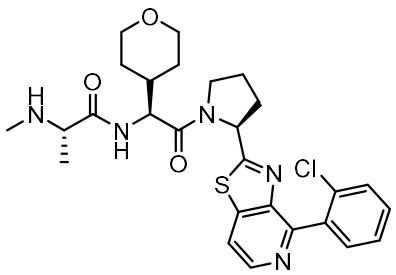
[00086] En cualquiera de los compuestos descritos en la presente, el ILM puede tener la estructura de la Fórmula (XIX), que se basa en los ligandos de IAP descritos en Cohen, F., et ál., *Antogonists of inhibitors of apoptosis proteins based on thiazole amide isosteres*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 20(7), 2229-33 (2010), o un mimético no natural de estos:



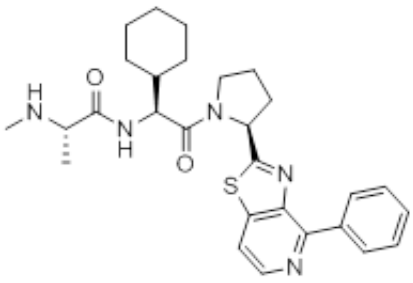
(XIX),

donde  es un heteroarilo de nitrógeno de 6 miembros.

[00087] En una determinada modalidad, el ILM de la composición se selecciona dentro del grupo que consiste en:

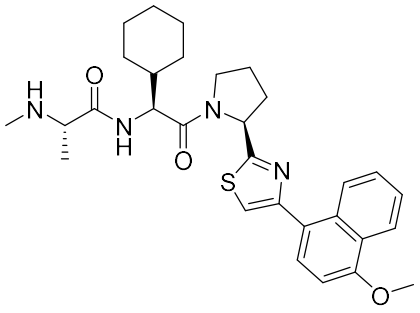
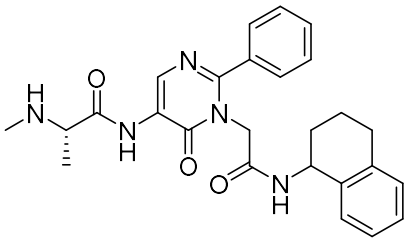
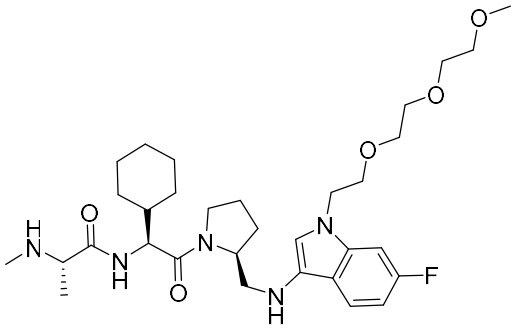
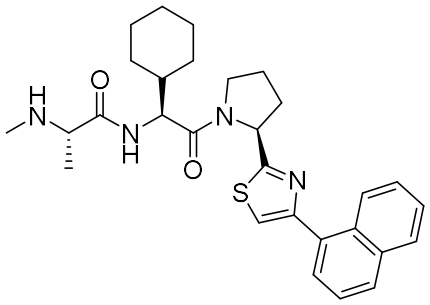
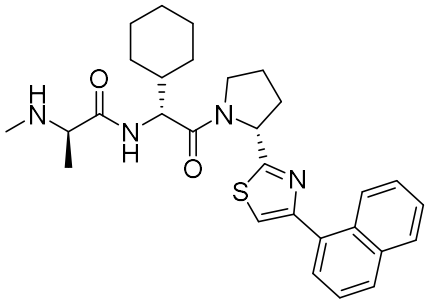


y

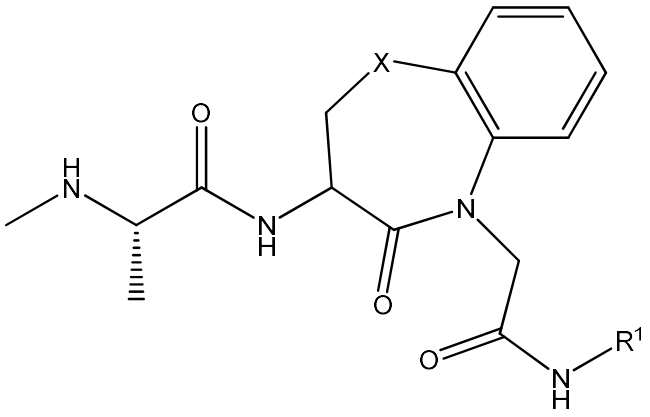


.

[00088] En determinadas modalidades, el ILM de la composición se selecciona dentro del grupo que consiste en:


,

, y

,

,

.

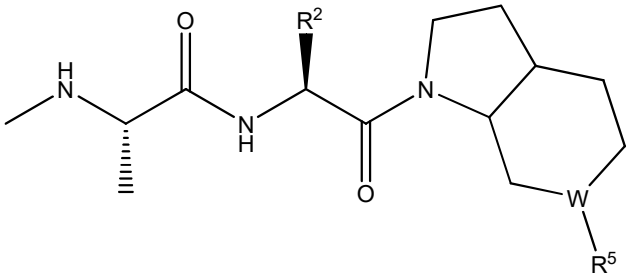
[00089] En cualquiera de los compuestos descritos en la presente, el ILM puede tener la estructura de la Fórmula (XX), que se basa en los ligandos de IAP descritos en la pub. WO n.º 2007/101347, o un mimético no natural suyo.


(XX),

donde X de la Fórmula (XX) se selecciona de entre CH_2, O, NH o S.

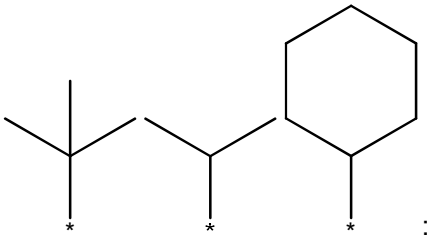
[00090] En cualquiera de los compuestos descritos en la presente, el ILM puede tener la estructura de la Fórmula (XXI), que se basa en los ligandos de IAP descritos en la pat. estadounidense n.º 7,345,081 y la pat. estadounidense n.º 7,419,975, o un mimético no natural

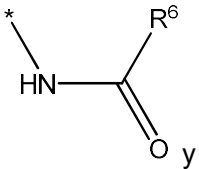
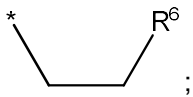
de estos:



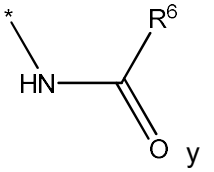
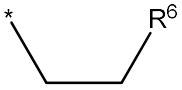
(XXI),

donde:

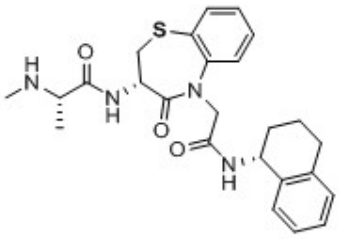
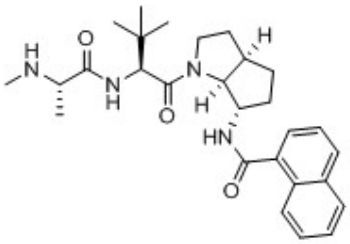
R^2 de la Fórmula (XXI) se selecciona de entre:  ;

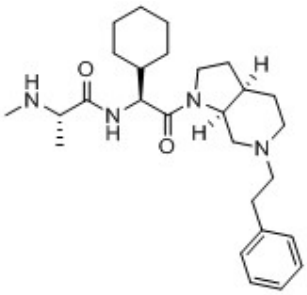
R^5 de la Fórmula (XXI) se selecciona de entre:  y  ; y

W de la Fórmula (XXI) se selecciona de entre CH o N; y

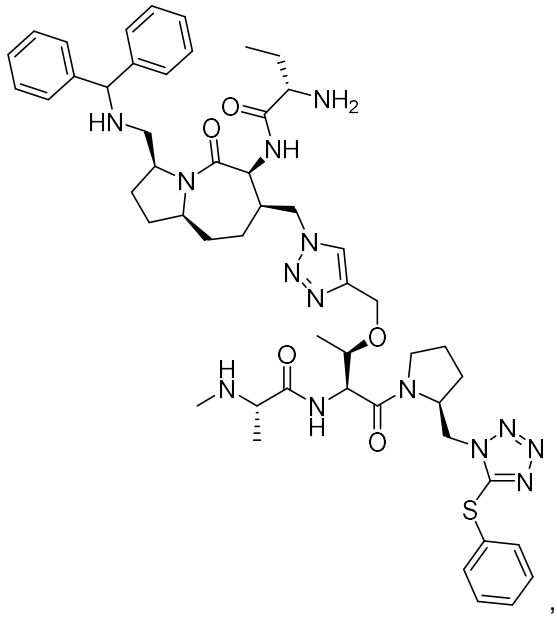
R^6 de  y  son de manera independiente un arilo o heteroarilo fusionado mono o bicíclico.

[00091] En determinadas modalidades, el ILM del compuesto se selecciona dentro del grupo que consiste en:

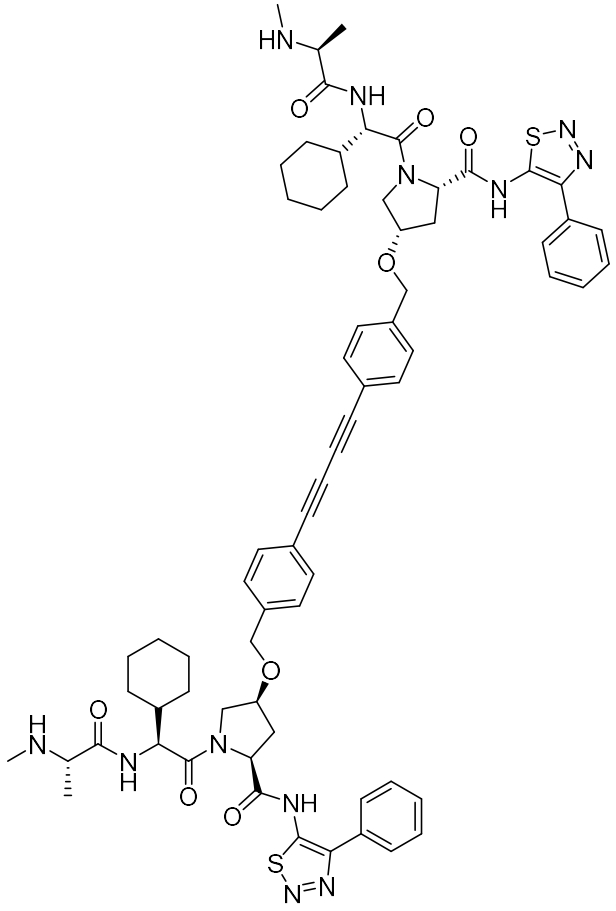
 ,  , y



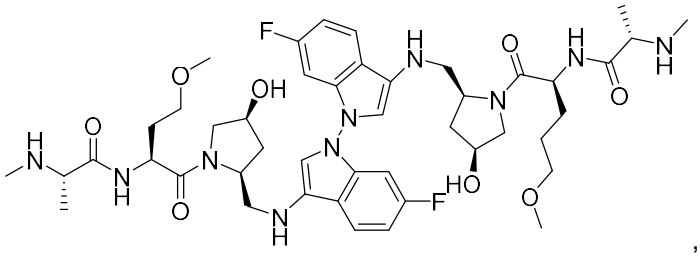
[00092] En determinadas modalidades, el ILM del compuesto se selecciona dentro del grupo que consiste en:



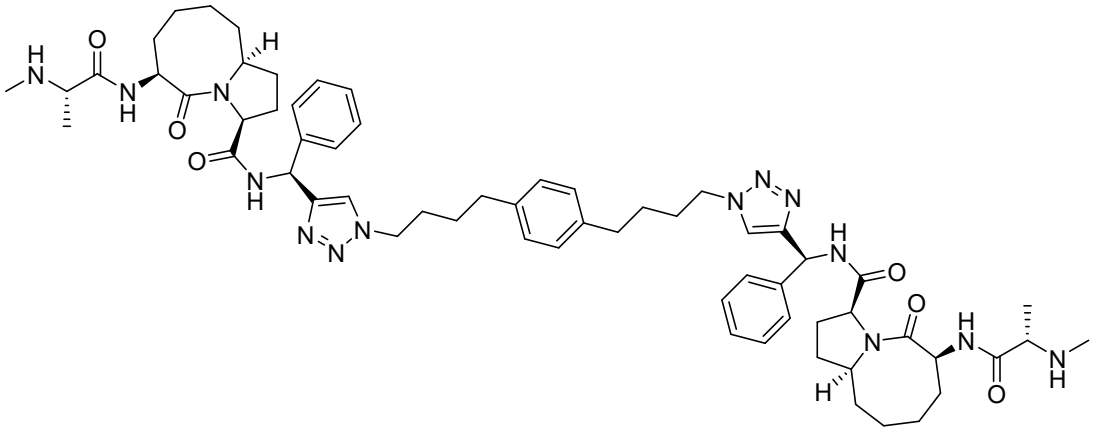
,

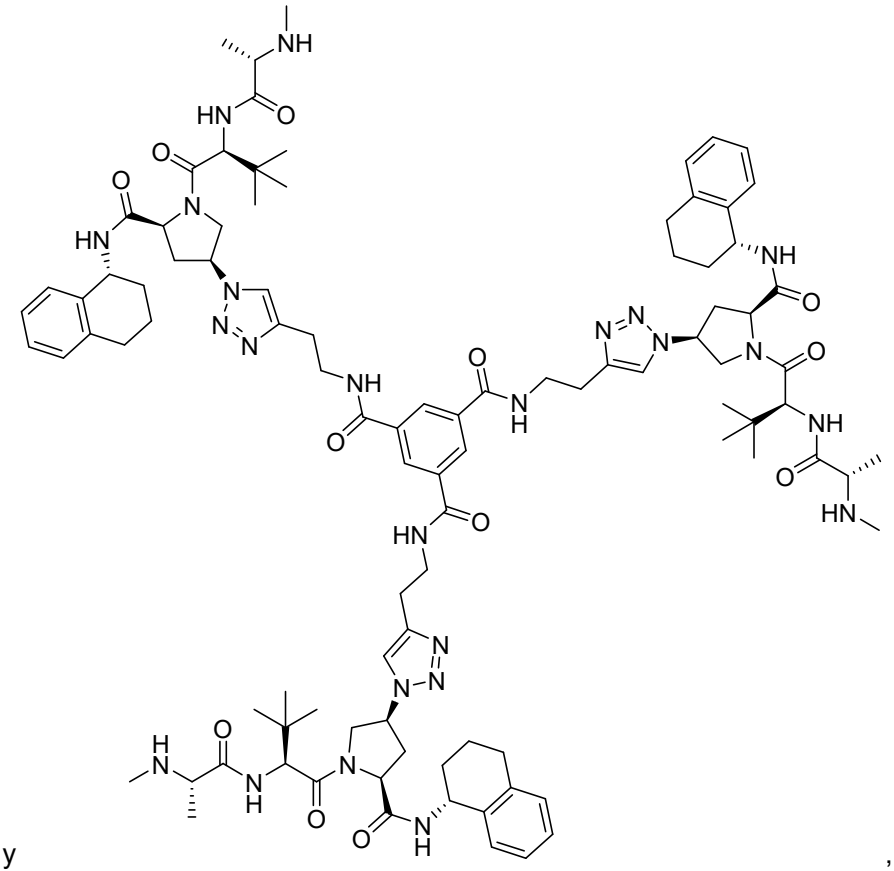


,



,



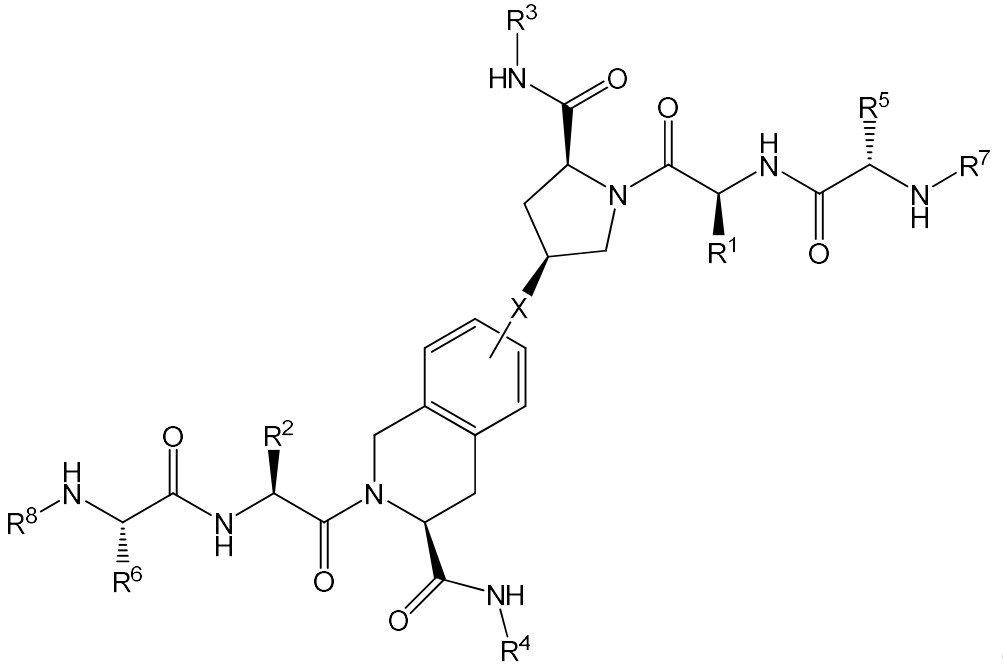


, y ,

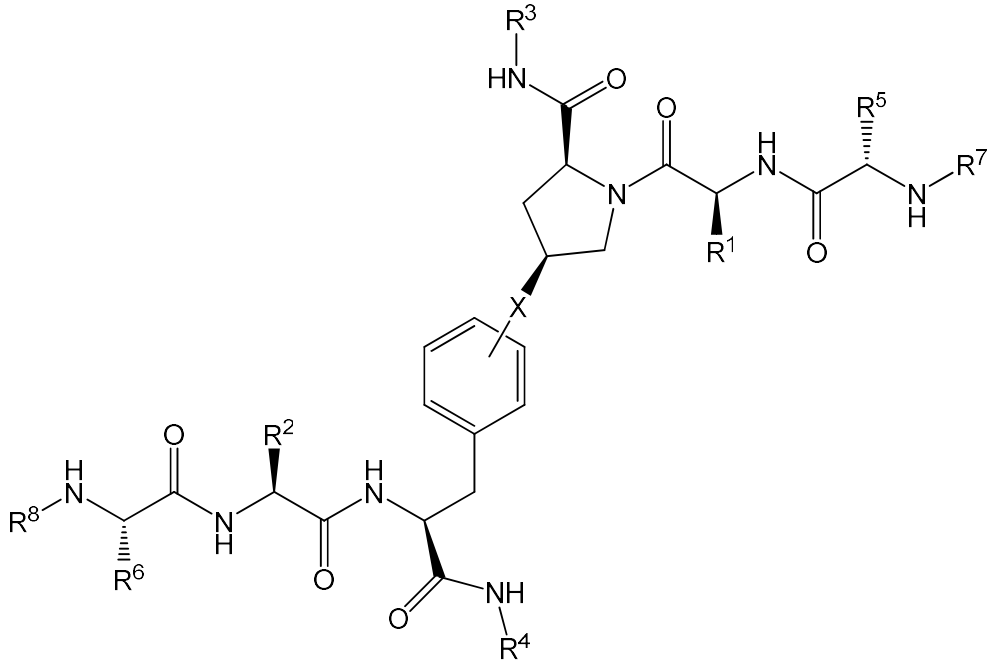
que se describen en la pub. WO n.º 2009/060292, la pat. estadounidense n.º 7,517,906, la pub. WO n.º 2008/134679, la pub. WO n.º 2007/130626 y la pub. WO n.º 2008/128121.

[00093] En cualquiera de los compuestos descritos en la presente, el ILM puede tener la estructura de la Fórmula (XXII) o (XXIII), que derivan de los ligandos de IAP descritos en la pub.

WO n.º 2015/006524 y Perez HL, *Discovery of potent heterodimeric antagonists of inhibitor of apoptosis proteins (IAPs) with sustained antitumor activity*. J. Med. Chem. 58(3), 1556-62 (2015), o un mimético no natural de estos:



(XXII);



o

(XXIII),

donde:

R^1 de la Fórmula (XXII) o (XXIII) es alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

R^2 de la Fórmula (XXII) o (XXIII) es alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente

sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

o, de manera alternativa, R^1 y R^2 de la Fórmula (XXII) o (XXIII) son de manera independiente tioalquilo opcionalmente sustituido donde los sustituyentes unidos al átomo de S del tioalquilo son alquilo opcionalmente sustituido, alquilo ramificado opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_vCOR^{20}$, $-CH_2CHR^{21}COR^{22}$ o $-CH_2R^{23}$;

donde:

v es un número entero de entre 1-3;

R^{20} y R^{22} de $-(CH_2)_vCOR^{20}$ y $-CH_2R^{23}$ se seleccionan de manera independiente de entre OH, $NR^{24}R^{25}$ o OR^{26};

R^{21} de $-CH_2CHR^{21}COR^2$ se selecciona dentro del grupo $NR^{24}R^{25}$;

R^{23} de $-CH_2R^{23}$ se selecciona de entre arilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes opcionales incluyen alquilo y halógeno;

R^{24} de $NR^{24}R^{25}$ se selecciona de entre hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

R^{25} de $NR^{24}R^{25}$ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquilo ramificado opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, $-CH_2(OCH_2CH_2O)_mCH_3$ o una cadena de poliamina, tal como espermina o espermidina;

R^{26} de OR^{26} se selecciona de entre alquilo opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes opcionales son OH, halógeno o NH_2; y

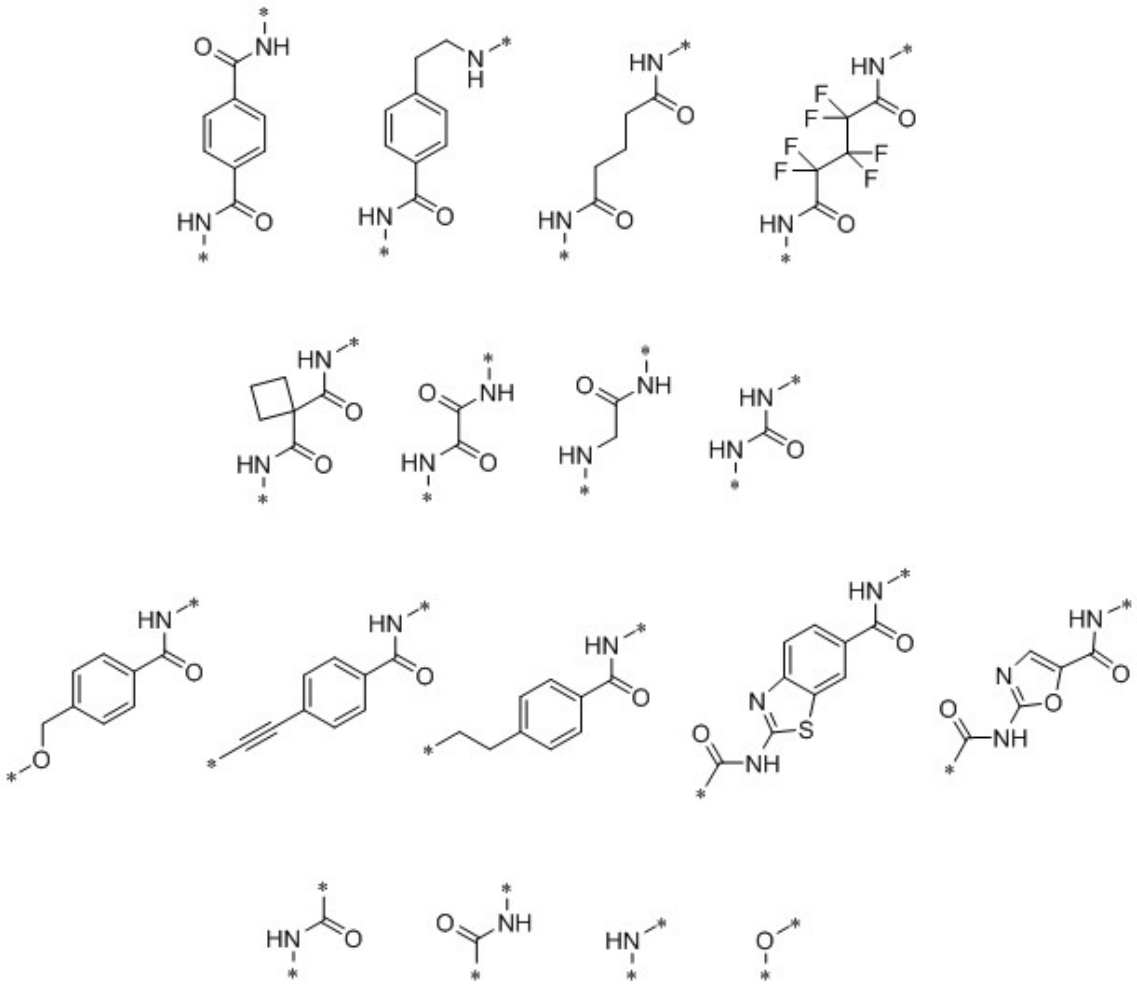
m es un entero de entre 1-8;

R^3 y R^4 de la Fórmula (XXII) o (XXIII) se seleccionan de manera independiente de entre alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilalcoxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes son alquilo, halógeno u OH;

R^5, R^6, R^7 y R^8 de la Fórmula (XXII) o (XXIII) se seleccionan de manera independiente de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido; y

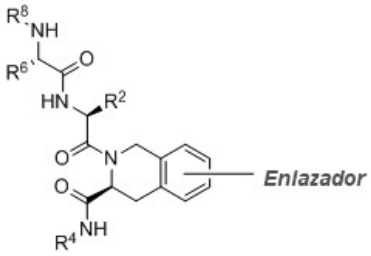
X se selecciona de entre un enlace o un grupo enlazador químico, y/o una sal, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de estos.

[00094] En determinadas modalidades, X es un enlace o se selecciona dentro del grupo que consiste en:

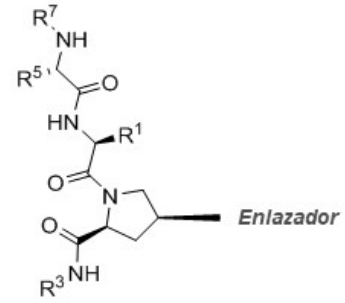


donde «*» es el punto de unión de un PTM, L o ULM, p. ej., un ILM.

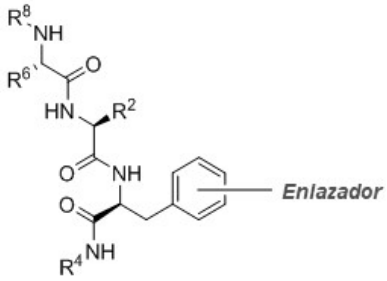
[00095] En cualquiera de los compuestos descritos en la presente, el ILM puede tener la estructura de la Fórmula (XXIV) o (XXVI), que derivan de los ligandos de IAP descritos en la pub. WO n.º 2015/006524 y Perez HL, *Discovery of potent heterodimeric antagonists of inhibitor of apoptosis proteins (IAPs) with sustained antitumor activity*. J. Med. Chem. 58(3), 1556-62 (2015), o un mimético no natural de estos, y el enlazador químico con el grupo enlazador L tal como se muestra:



(XXIV);



(XXV); o



(XXVI),

donde:

R^1 de la Fórmula (XXIV), (XXV) o (XXVI) se selecciona de entre alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

R^2 de la Fórmula (XXIV), (XXV) o (XXVI) se selecciona de entre alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

o, de manera alternativa,

R^1 y R^2 de la Fórmula (XXIV), (XXV) o (XXVI) se seleccionan de manera independiente de entre tioalquilo opcionalmente sustituido donde los sustituyentes unidos al átomo de S del tioalquilo son alquilo opcionalmente sustituido, alquilo ramificado opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_vCOR^{20}$, $-CH_2CHR^{21}COR^{22}$ o $-CH_2R^{23}$,

donde:

v es un número entero de entre 1-3;

R^{20} y R^{22} de $-(CH_2)_vCOR^{20}$ y $-CH_2R^{23}$ se seleccionan de manera independiente de entre OH, $NR^{24}R^{25}$ o OR^{26};

R^{21} de $-CH_2CHR^{21}COR^2$ se selecciona de $NR^{24}R^{25}$;

R^{23} de $-CH_2R^{23}$ se selecciona de entre arilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes opcionales incluyen alquilo y halógeno;

R^{24} de $NR^{24}R^{25}$ se selecciona de entre hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

R^{25} de $NR^{24}R^{25}$ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquilo

ramificado opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, $-CH_2(OCH_2CH_2O)_mCH_3$ o una cadena de poliamina, tal como espermina o espermidina;

R^{26} de OR^{26} se selecciona de entre alquilo opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes opcionales son OH, halógeno o NH_2; y

m es un entero de entre 1-8;

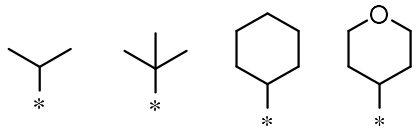
R^3 y R^4 de la Fórmula (XXIV), (XXV) o (XXVI) son de manera independiente alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilalcoxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes son alquilo, halógeno u OH;

R^5, R^6, R^7 y R^8 de la Fórmula (XXIV), (XXV) o (XXVI) son de manera independiente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido; y/o una sal, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de estos.

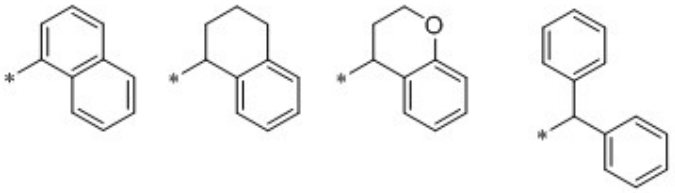
[00096] En una modalidad particular, el ILM de acuerdo con las Fórmulas (XXII) a (XXVI):

R^7 y R^8 se seleccionan de entre H o Me;

R^5 y R^6 se seleccionan dentro del grupo que comprende:

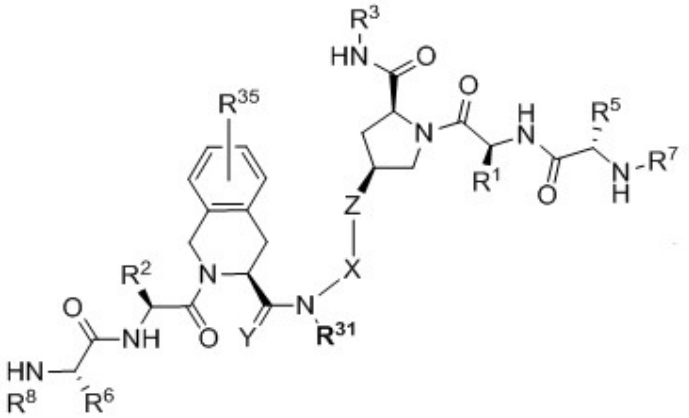


R^3 y R^4 se seleccionan dentro del grupo que comprende:

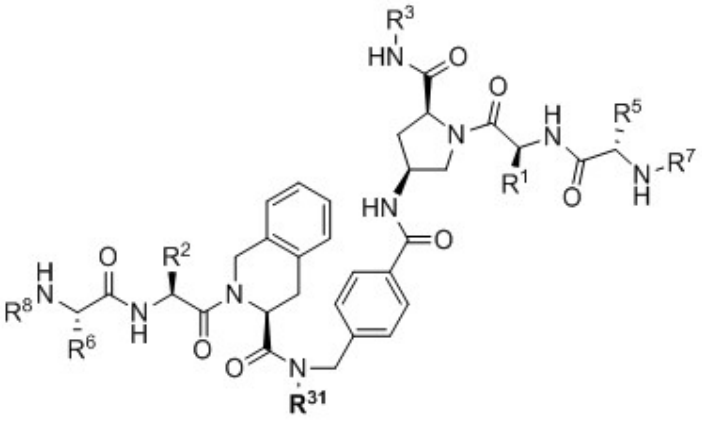


.

[00097] En cualquiera de los compuestos descritos en la presente, el ILM puede tener la estructura de la Fórmula (XXVII) o (XXVII), que derivan de los ligandos de IAP descritos en la pub. WO n.º 2014/055461 y Kim, KS, *Discovery of tetrahydroisoquinoline-based bivalent heterodimeric IAP antagonists*. Bioorg. Med. Chem. Lett. 24(21), 5022-9 (2014), o un mimético no natural de estos:



(XXVII); y



(XXVIII),

donde:

R^{35} es 1-2 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, halógeno, alcoxi, ciano y haloalcoxi;

R^1 de la Fórmula (XXVII) y (XXVIII) se selecciona de entre H o un alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

R^2 de la Fórmula (XXVII) y (XXVIII) se selecciona de entre H o un alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

o, de manera alternativa,

R^1 y R^2 de la Fórmula (XXVII) y (XXVIII) se seleccionan de manera independiente de entre un tioalquilo opcionalmente sustituido–$CR^{60}R^{61}SR^{70}$, donde R^{60} y R^{61} se seleccionan de entre H o metilo, y R^{70} se selecciona de entre un alquilo opcionalmente sustituido, alquilo ramificado opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_vCOR^{20}$, $-CH_2CHR^{21}COR^{22}$ o $-CH_2R^{23}$,

donde:

v es un número entero de entre 1-3;

R^{20} y R^{22} de $–(CH_2)_vCOR^{20}$ y $-CH_2CHR^{21}COR^{22}$ se seleccionan de manera independiente de entre OH, $NR^{24}R^{25}$ u OR^{26};

R^{21} de $-CH_2CHR^{21}COR^{22}$ se selecciona de $NR^{24}R^{25}$;

R^{23} de $-CH_2R^{23}$ se selecciona de entre un arilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes opcionales incluyen alquilo y halógeno;

R^{24} de $NR^{24}R^{25}$ se selecciona de entre hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

R^{25} de $NR^{24}R^{25}$ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquilo ramificado opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, $-CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_mCH_3$ o una cadena de poliamina $–[CH_2CH_2(CH_2)_\delta NH]_\psi CH_2CH_2(CH_2)_\varpi NH_2$, tal como espermina o espermidina;

donde δ = 0–2, ψ = 1–3, ϖ = 0–2;

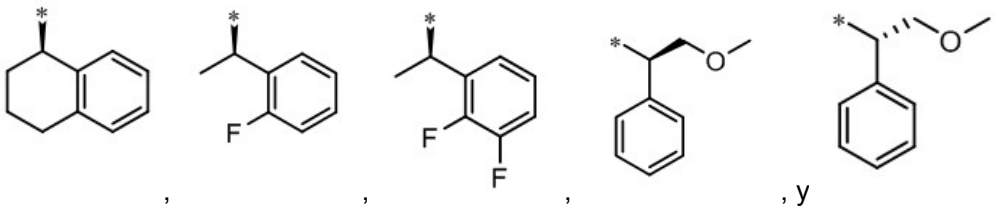
R^{26} de OR^{26} es un alquilo opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes opcionales son OH, halógeno o NH_2; y

m es un número entero de entre 1-8,

R^3 y R^4 de la Fórmula (XXVII) y (XXVIII) se seleccionan de manera independiente de entre un alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilalcoxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes son alquilo, halógeno u OH;

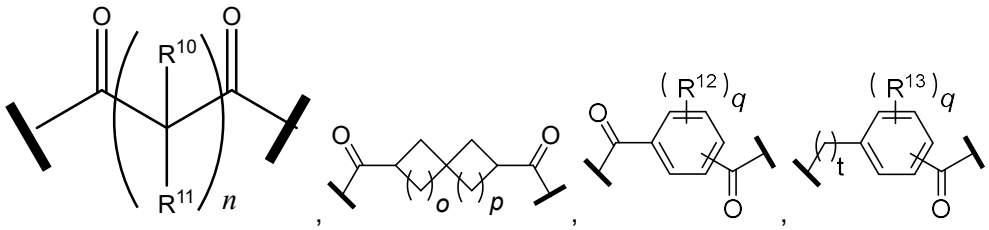
R^5, R^6, R^7 y R^8 de la Fórmula (XXVII) y (XXVIII) se seleccionan de manera independiente de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido;

R^{31} de las Fórmulas (XXVII) y (XXVIII) se selecciona de entre alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido de manera adicional, que preferentemente se selecciona dentro del grupo que consiste en:

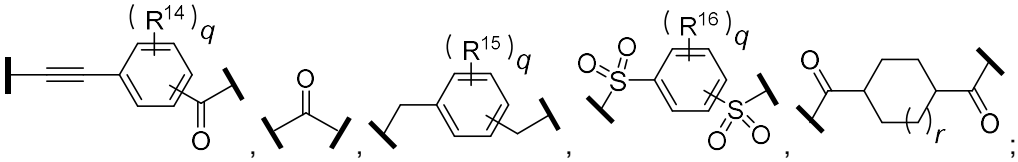


, , , , y ;

X de las Fórmulas (XXVII) y (XXVIII) se selecciona de entre $–(CR^{81}R^{82})_m$-, heterociclilo o heteroarilo opcionalmente sustituido,

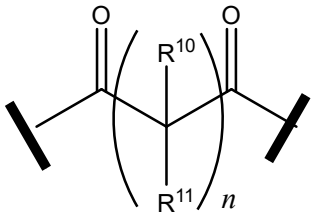


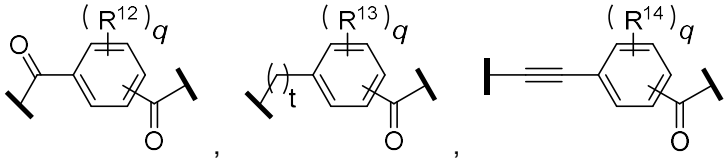
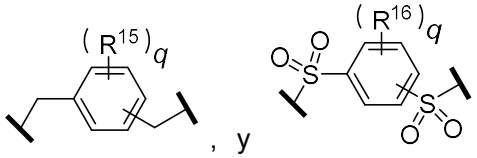
, , , .



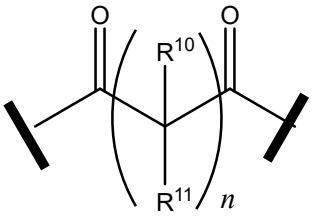
Z de las Fórmulas (XXVII) se selecciona de entre C=O, -O-, -NR, -CONH-, -NHCO-, o puede estar ausente;

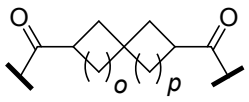
R^{81} y R^{82} de $-(CR^{81}R^{82})_m-$ se seleccionan de manera independiente de entre hidrógeno, halógeno, alquilo o cicloalquilo, o R^{81} y R^{82} pueden tomarse juntos para formar un anillo carbocíclico;

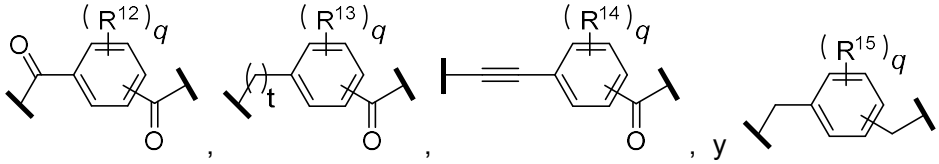
R^{10} y R^{11} de  se seleccionan de manera independiente de entre hidrógeno, halógeno o alquilo;

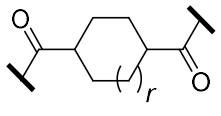
R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15} y R^{16} de  , y  se seleccionan de manera independiente de entre hidrógeno, halógeno o alquilo opcionalmente sustituido u OR^{17};

R^{17} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido;

m y n de $-(CR^{21}R^{22})_m-$ y  son de manera independiente 0, 1, 2, 3 o 4;

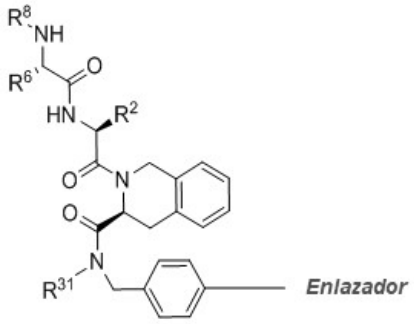
y p de  son de manera independiente 0, 1, 2 o 3;

q y t de  son de manera independiente 0, 1, 2, 3 o 4;

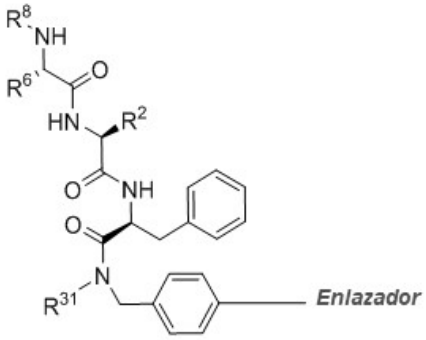
r de  es 0 o 1;

y/o una sal, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de estos.

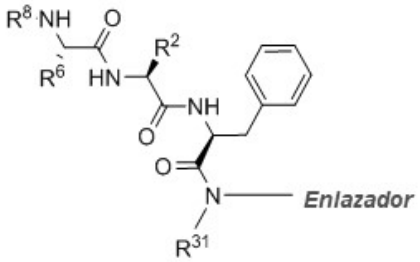
[00098] En cualquiera de los compuestos descritos en la presente, el ILM puede tener la estructura de la Fórmula (XXIX), (XXX), (XXXI) o (XXXII), que derivan de los ligandos de IAP descritos en la pub. WO n.º 2014/055461 y Kim, KS, *Discovery of tetrahydroisoquinoline-based bivalent heterodimeric IAP antagonists*. Bioorg. Med. Chem. Lett. 24(21), 5022-9 (2014), o un mimético no natural de estos, y el enlazador químico con el grupo enlazador L tal como se muestra:



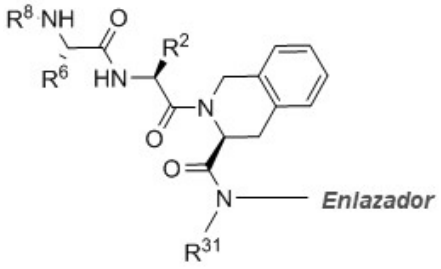
(XXIX);



(XXX);



(XXXI); y



(XXXII),

donde:

R^2 de la Fórmula (XXIX) a (XXXII) se selecciona de entre H, un alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

o, de manera alternativa:

R^1 y R^2 de la Fórmula (XXVII) y (XXVIII) se seleccionan de manera independiente de entre H, un tioalquilo opcionalmente sustituido $–CR^{60}R^{61}SR^{70}$ donde R^{60} y R^{61} se seleccionan de entre H o metilo, y R^{70} es un alquilo opcionalmente sustituido, alquilo ramificado opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_vCOR^{20}$, $-CH_2CHR^{21}COR^{22}$ o $-CH_2R^{23}$;

donde:

v es un número entero de entre 1-3;

R^{20} y R^{22} de $–(CH_2)_vCOR^{20}$ y $-CH_2CHR^{21}COR^{22}$ se seleccionan de manera independiente de entre OH, $NR^{24}R^{25}$ u OR^{26};

R^{21} de $-CH_2CHR^{21}COR^{22}$ se selecciona de $NR^{24}R^{25}$;

R^{23} de $-CH_2R^{23}$ se selecciona de entre un arilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes opcionales incluyen alquilo y halógeno;

R^{24} de $NR^{24}R^{25}$ se selecciona de entre hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

R^{25} de $NR^{24}R^{25}$ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquilo ramificado opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, $-CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_mCH_3$ o una cadena de poliamina $–[CH_2CH_2(CH_2)_\delta NH]_\psi CH_2CH_2(CH_2)_\varpi NH_2$, tal como espermina o espermidina;

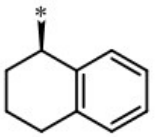
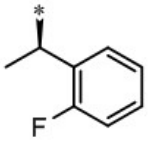
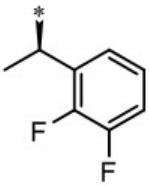
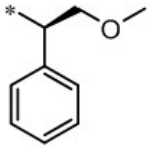
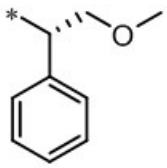
donde $\delta = 0–2$, $\psi = 1–3$, $\varpi = 0–2$;

R^{26} de OR^{26} es un alquilo opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes opcionales son OH, halógeno o NH_2;

m es un entero de entre 1-8;

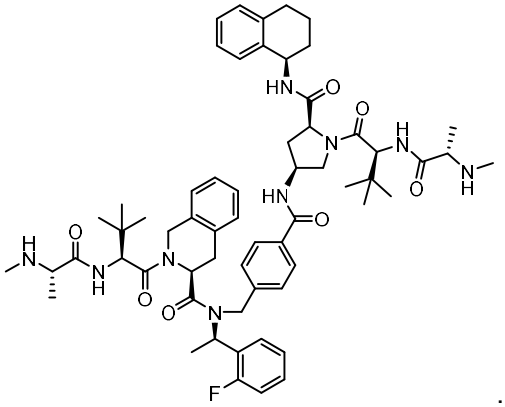
R^6 y R^8 de la Fórmula (XXIX) a (XXXII) se seleccionan de manera independiente de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido; y

R^{31} de las Fórmulas (XXIX) a (XXXII) se selecciona de entre alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido de manera adicional, que preferentemente se selecciona dentro del grupo que consiste en:

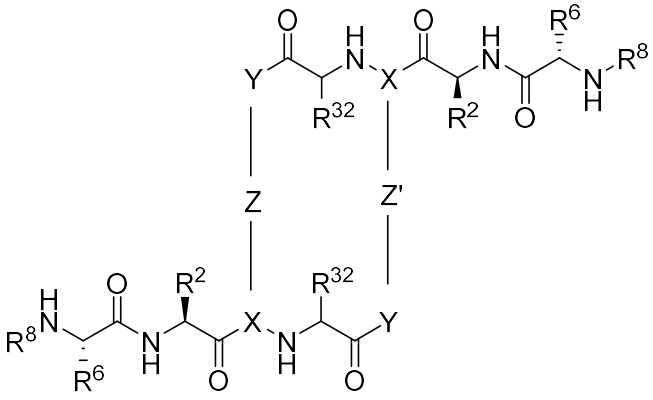
, , , , y .

[00099] En determinadas modalidades, el ILM del compuesto es:



.

[000100] En cualquiera de los compuestos descritos en la presente, el ILM puede tener la estructura de la Fórmula (XXXIII), que derivan de los ligandos de IAP descritos en la pub. WO n.º 2014/074658 y la pub. WO n.º 2013/071035, o un mimético no natural suyo.



(XXXIII),

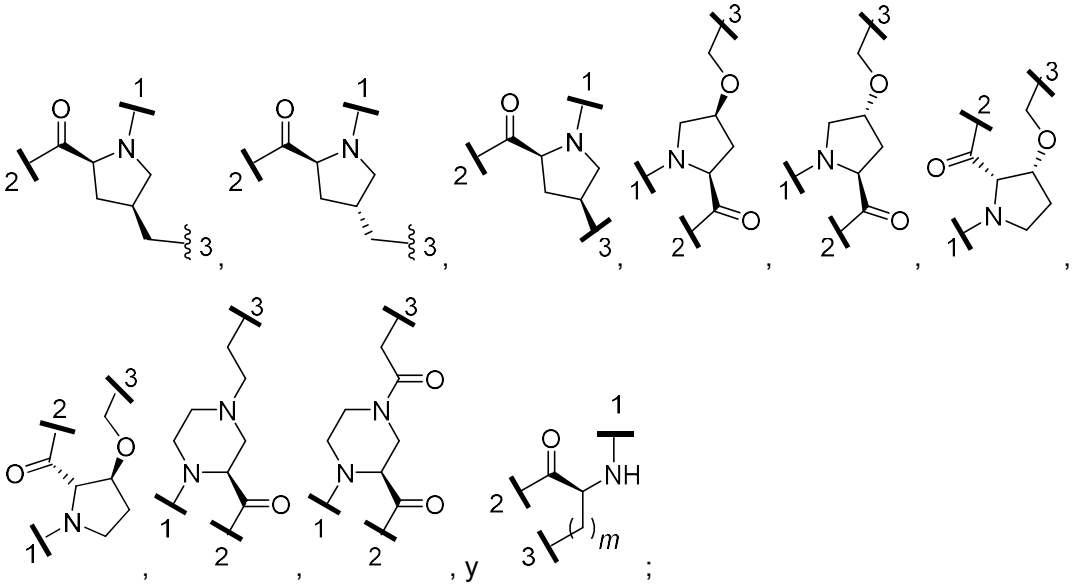
donde:

R^2 de la Fórmula (XXXIII) se selecciona de entre H, un alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

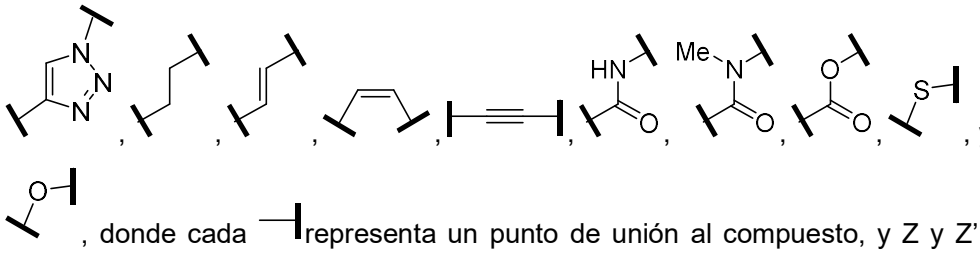
R^6 y R^8 de la Fórmula (XXXIII) se seleccionan de manera independiente de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido;

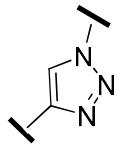
R^{32} de la Fórmula (XXXIII) se selecciona de entre (alquileno C1-C4)-R^{33} donde R^{33} se selecciona de entre hidrógeno, arilo, heteroarilo o cicloalquilo opcionalmente sustituido de manera adicional;

X de la Fórmula (XXXIII) se selecciona de entre:

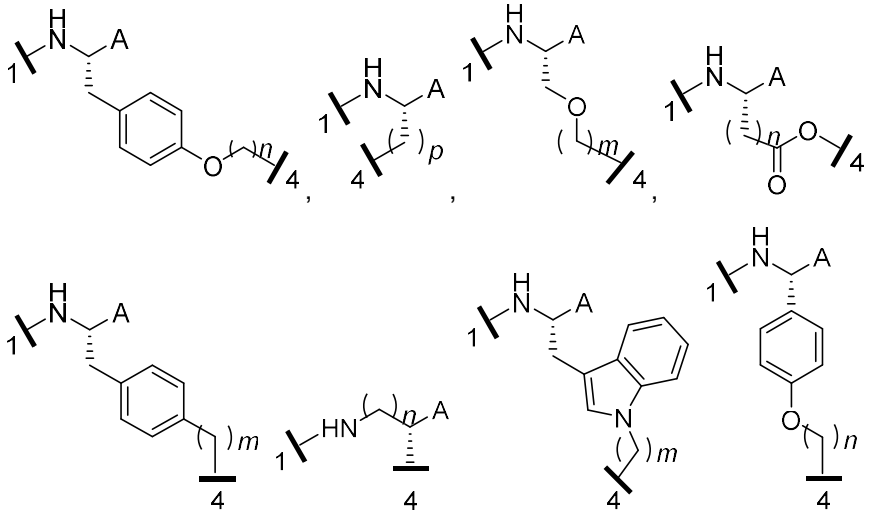


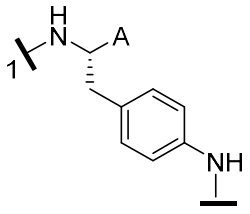
Z y Z' de la Fórmula (XXXIII) se seleccionan de manera independiente de entre:

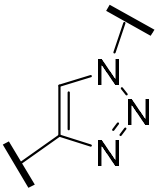


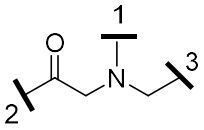
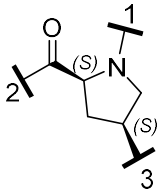
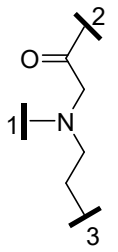
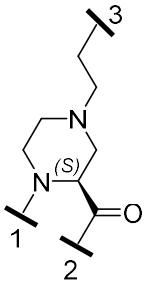
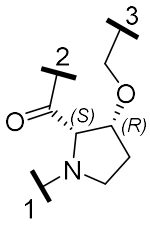
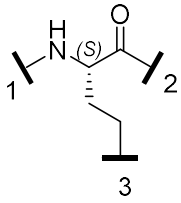
, donde cada representa un punto de unión al compuesto, y Z y Z' no pueden ser ambos  en cualquier compuesto determinado;

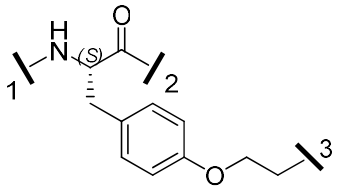
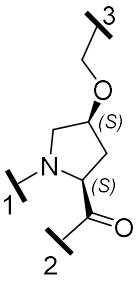
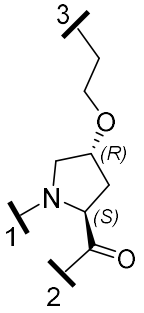
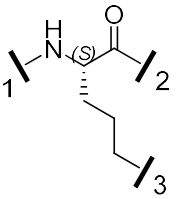
Y de la Fórmula (XXXIII) se selecciona de entre:

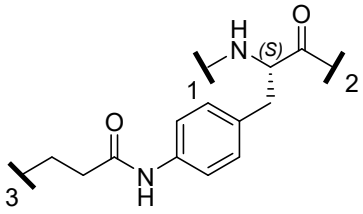
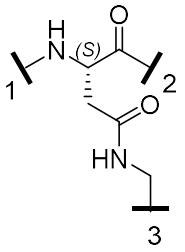
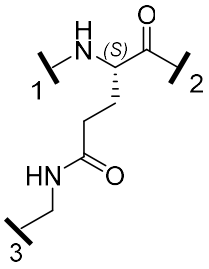
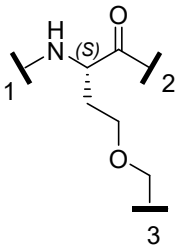


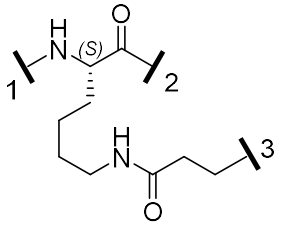
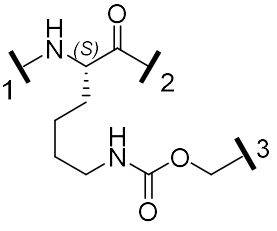
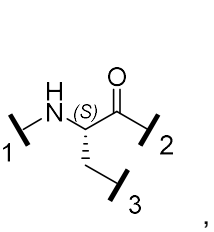
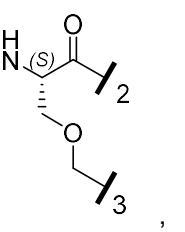


, donde Z y Z' de la Fórmula (XXXIII) son iguales y Z es  , donde cada  representa un punto de unión al compuesto, X se selecciona de entre:

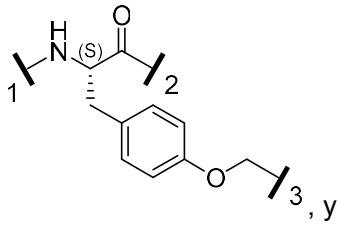
 ,  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

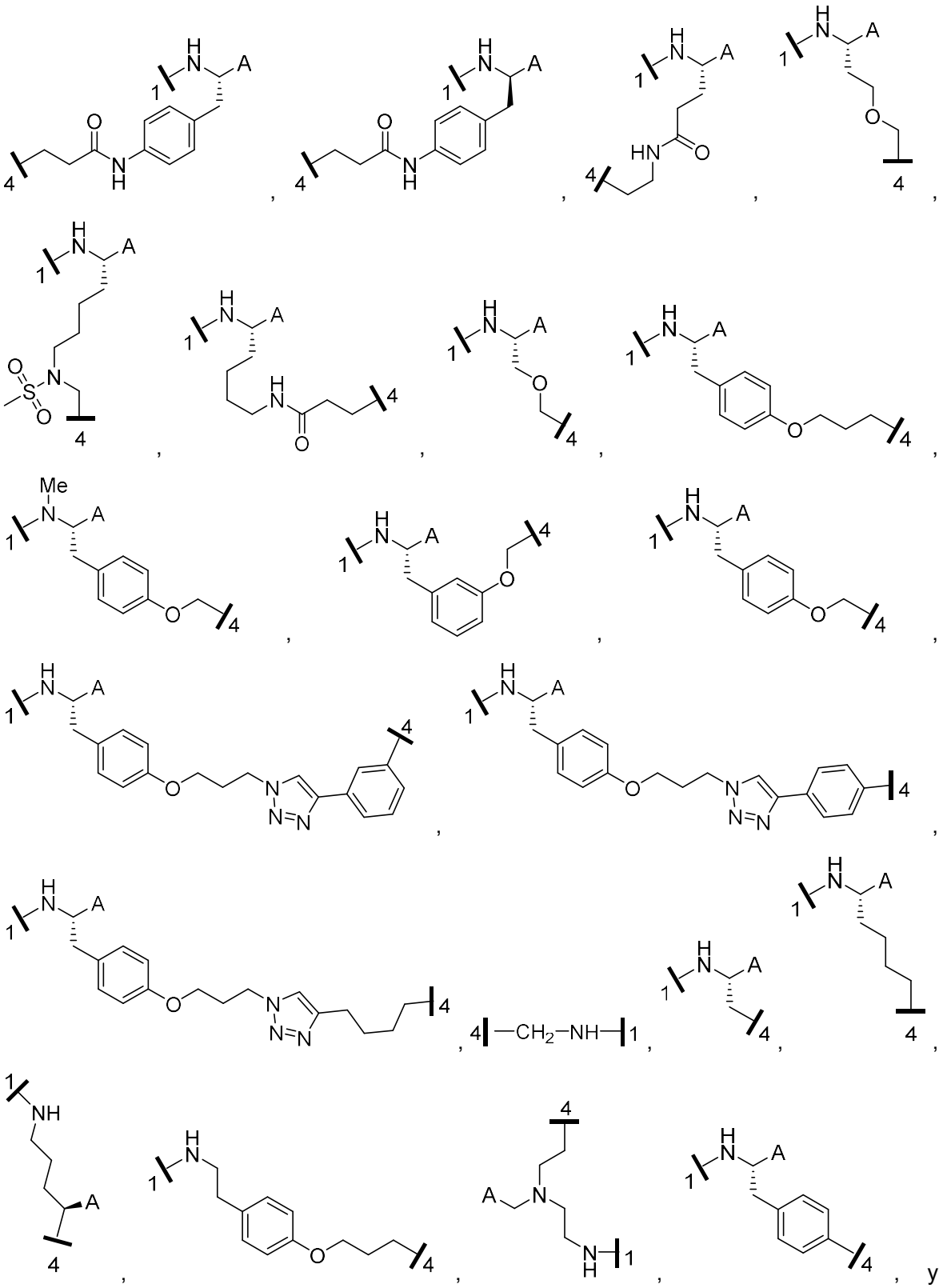
 ,  ,  ,  ,

5  ,  ,  ,  ,

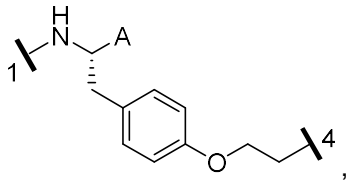
, , , , y

 , y

Y de la Fórmula (XXXIII) se selecciona de manera independiente de entre:



y



donde:

1 representa un punto de unión a una parte –C=O del compuesto;

2 representa un punto de unión a una parte –NH del compuesto;

3 representa un primer punto de unión a Z;

4 representa un segundo punto de unión a Z;

m es un entero de entre 0-3;

n es un número entero de entre 1-3;

p es un número entero de entre 0-4; y

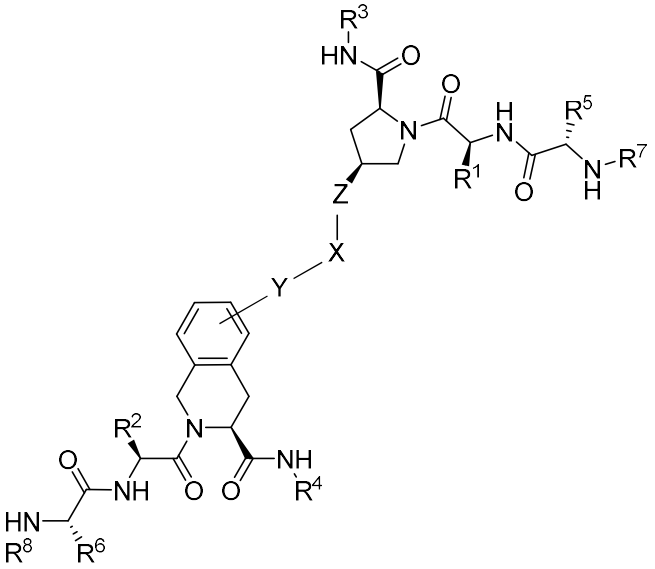
A es $–C(O)R^3$;

R^3 se selecciona de entre $–C(O)R^3$ es OH, NHCN, $NHSO_2R^{10}$, $NHOR^{11}$ o $N(R^{12})(R^{13})$;

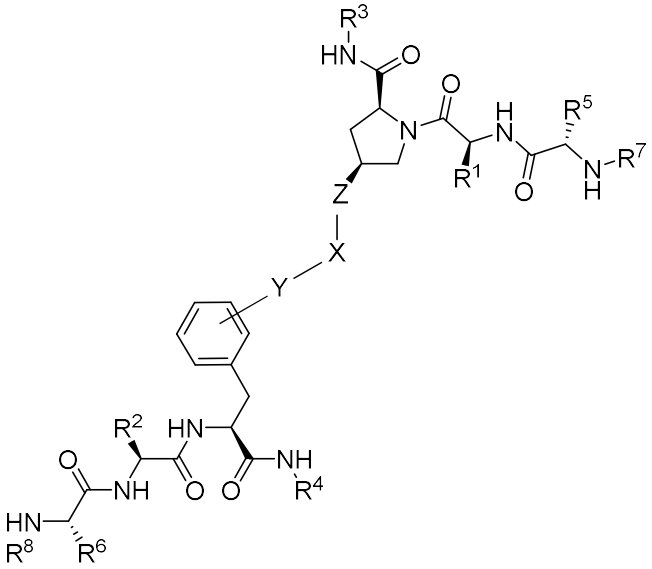
R^{10} y F^{11} de $NHSO_2R^{10}$ y $NHOR^{11}$ se seleccionan de manera independiente de entre hidrógeno, heterocicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, arilo, cicloalquilo o alquilo C_1-C_4 opcionalmente sustituido;

R^{12} y R^{13} de $N(R^{12})(R^{13})$ se seleccionan de manera independiente de entre hidrógeno, -alquilo C_1-C_4, -(alquileno C_1-C_4)-NH-(alquilo C_1-C_4) y –(alquileno C_1-C_4)-O-(hidroxialquilo C_1-C_4), o R^{12} y R^{13} tomados junto con el átomo de nitrógeno al que se unen comúnmente forman un heterociclilo saturado que opcionalmente comprende un heteroátomo adicional seleccionado de entre N, O y S, y donde el heterociclo saturado opcionalmente se sustituye con metilo.

[000101] En cualquiera de los compuestos descritos en la presente, el ILM puede tener la estructura de la Fórmula (XXXIV) o (XXXV), que derivan de los ligandos de IAP descritos en la pub. WO n.º 2014/047024, o un mimético no natural suyo.



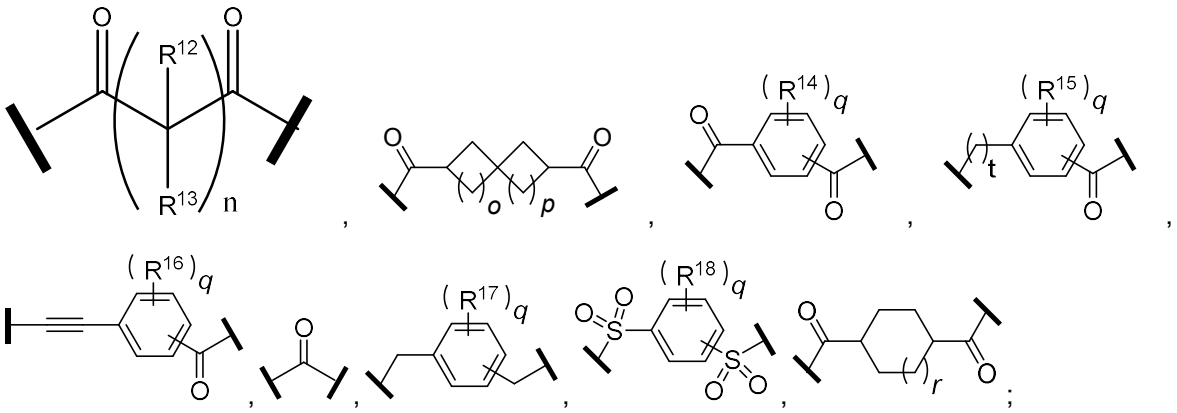
(XXXIV); o



(XXXV),

donde:

X de la Fórmula (XXXIV) o (XXXV) está ausente o es un grupo seleccionado de entre -$(CR^{10}R^{11})_m$-, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido,



;

Y y Z de la Fórmula (XXXIV) o (XXXV) se seleccionan de manera independiente de entre C=0,

-0-, -NR^9-, -CONH-, -NHCO- o pueden estar ausentes;

R^1 y R^2 de la Fórmula (XXXIV) o (XXXV) se seleccionan de manera independiente de entre un alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o

R^1 y R^2 de la Fórmula (XXXIV) o (XXXV) se seleccionan de manera independiente de entre tioalquilo opcionalmente sustituido donde los sustituyentes unidos al átomo de S del tioalquilo son alquilo opcionalmente sustituido, alquilo ramificado opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, $-(CH_2)_vCOR^{20}$, $-CH_2CHR^{21}COR^{22}$ o $-CH_2R^{23}$; donde

v es un número entero de entre 1-3;

R^{20} y R^{22} de $-(CH_2)_vCOR^{20}$ y $-CH_2CHR^{21}COR^{22}$ se seleccionan de manera independiente de entre OH, $NR^{24}R^{25}$ o OR^{26};

R^{21} de $-CH_2CHR^{21}COR^{22}$ se selecciona de $NR^{24}R^{25}$;

R^{23} de $-CH_2R^{23}$ se selecciona de entre un arilo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes opcionales incluyen alquilo y halógeno;

R^{24} de $NR^{24}R^{25}$ se selecciona de entre hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

R^{25} de $NR^{24}R^{25}$ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquilo ramificado opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, $-CH_2(OCH_2CH^{20})$mCH3 o una cadena de poliamina;

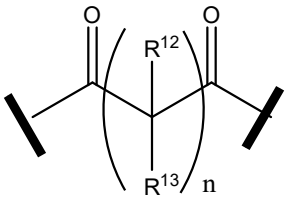
R^{26} es un alquilo opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes opcionales son OH, halógeno o NH_2;

m de $-(CR^{10}R^{11})_m$- es un número entero de entre 1-8;

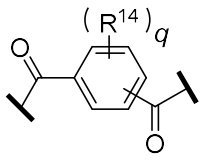
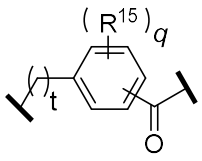
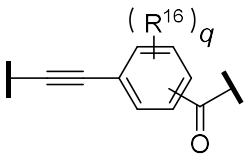
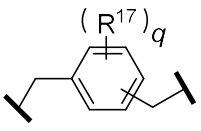
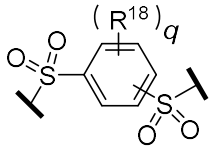
R^3 y R^4 de la Fórmula (XXXIV) o (XXXV) se seleccionan de manera independiente de entre alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilalcoxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, donde los sustituyentes son alquilo, halógeno u OH;

R^5, R^6, R^7 y R^8 de la Fórmula (XXXIV) o (XXXV) se seleccionan de manera independiente de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido;

R^{10} y R^{11} de $-(CR^{10}R^{11})_m$- se seleccionan de manera independiente de entre hidrógeno, halógeno o alquilo opcionalmente sustituido;



R^{12} y R^{13} de se seleccionan de manera independiente de entre hidrógeno, halógeno o alquilo opcionalmente sustituido, o R^{12} y R^{13} pueden tomarse juntos para formar un anillo carbocíclico;

R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17} y R^{18} de  ,  ,  ,  , y  se seleccionan de manera independiente de entre hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido u OR^{19};

R^{19} de OR^{19} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido;

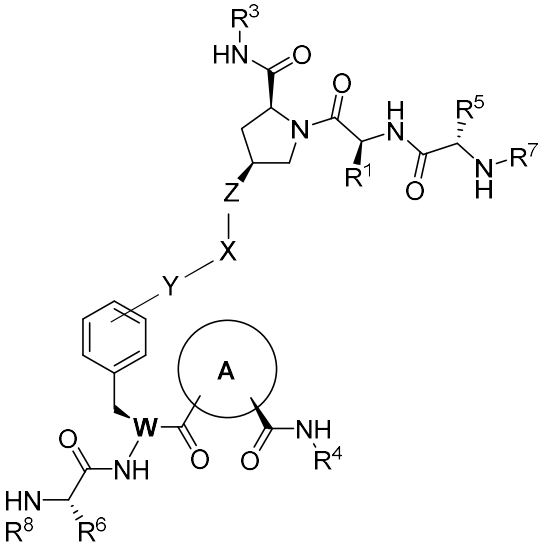
m y n de $-(CR^{10}R^{11})_m-$ son de manera independiente 0, 1, 2, 3 o 4;

y p de $-(CR^{10}R^{11})_m-$ son de manera independiente 0, 1, 2 o 3;

q de $-(CR^{10}R^{11})_m-$ es 0, 1, 2, 3 o 4; r es 0 o 1;

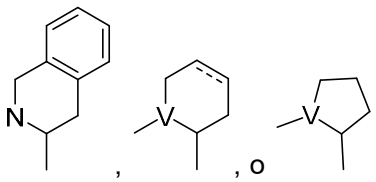
t de $-(CR^{10}R^{11})_m-$ es 1, 2 o 3; y/o una sal, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de estos.

[000102] En cualquiera de los compuestos descritos en la presente, el ILM puede tener la estructura de la Fórmula (XXXVI), que derivan de los ligandos de IAP descritos en la pub. WO n.º 2014/025759, o un mimético no natural suyo.

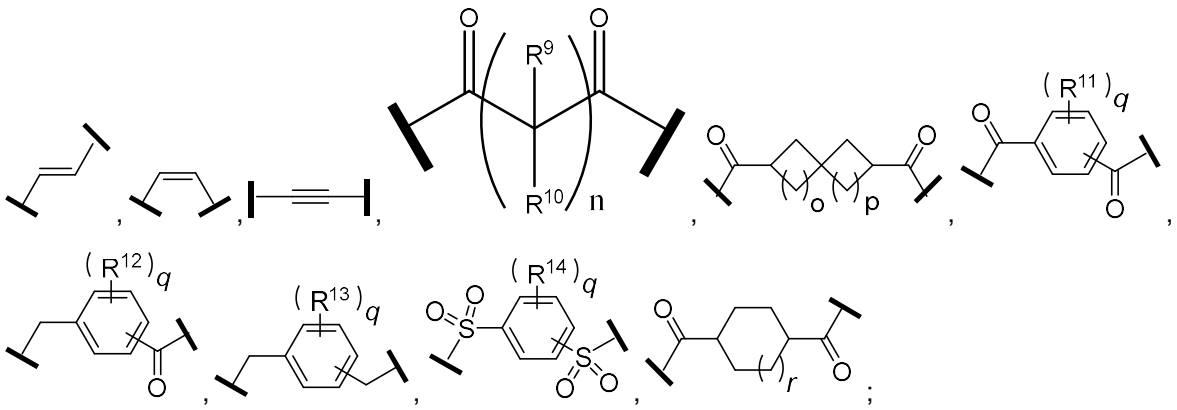


(XXXVI),

donde:

A de la Fórmula (XXXVI) se selecciona de entre:  , donde la línea punteada representa un enlace doble opcional;

X de la Fórmula (XXXVI) se selecciona de entre: $-(CR^{21}R^{22})_m-$,



Y y Z de la Fórmula (XXXVI) se seleccionan de manera independiente de entre -0-, -NR^6- o están ausentes;

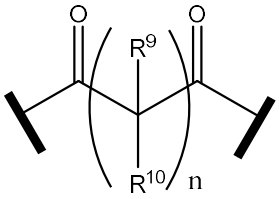
V de la Fórmula (XXXVI) se selecciona de entre -N- o -CH-;

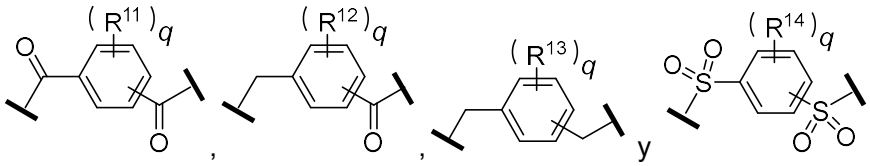
W de la Fórmula (XXXVI) se selecciona de entre -CH- o -N-;

R^1 de la Fórmula (XXXVI) se selecciona de entre un alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

R^3 y R^4 de la Fórmula (XXXVI) se seleccionan de manera independiente de entre alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

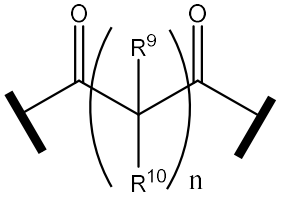
R^5, R^6, R^7 y R^8 de la Fórmula (XXIV), (XXV) o (XXVI) se seleccionan de manera independiente de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido, o preferentemente metilo;

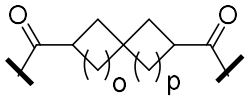
R^9 y R^{10} de  se seleccionan de manera independiente de entre hidrógeno, halógeno o alquilo opcionalmente sustituido, o R^9 y R^{10} pueden tomarse juntos para formar un anillo;

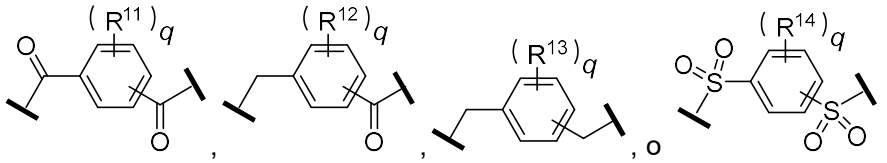
R^{11}, R^{12}, R^{13} y R^{14} de  se seleccionan de manera independiente de entre hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido u OR^{15};

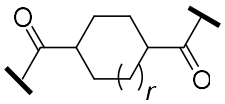
R^{15} de OR^{15} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo

opcionalmente sustituido;

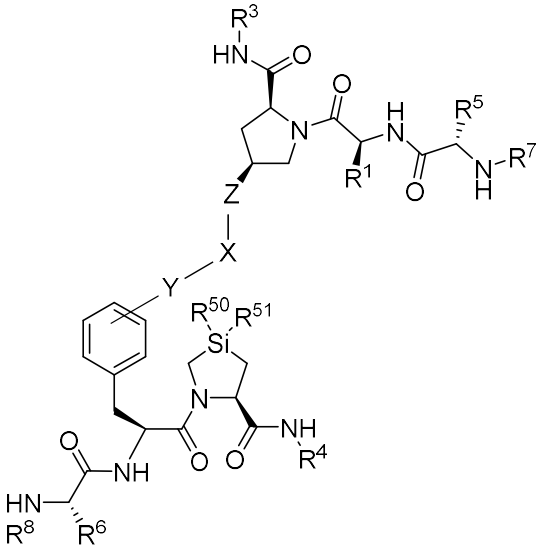
m y n de $-(CR^{21}R^{22})_m-$ y  se seleccionan de manera independiente de entre 0, 1, 2, 3 o 4;

y p de  se seleccionan de manera independiente de entre 0, 1, 2 o 3;

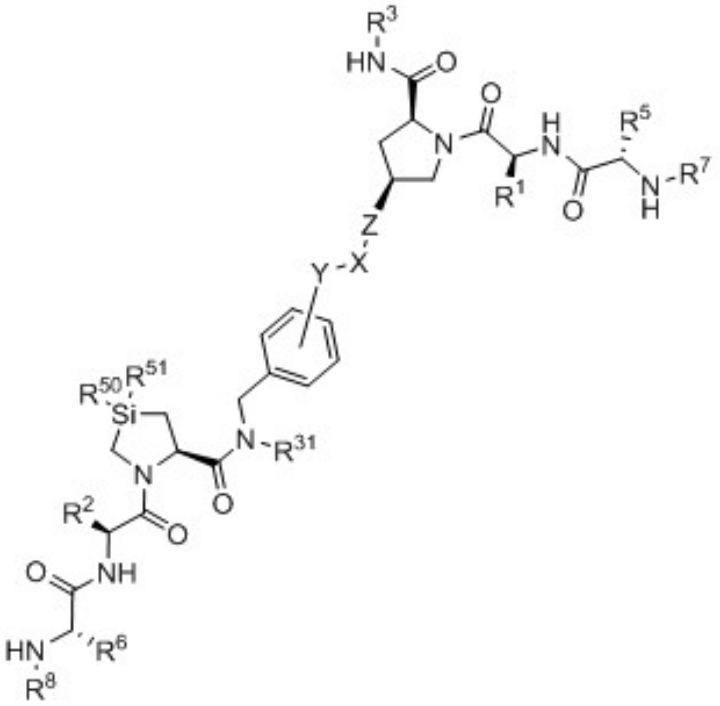
q de  se seleccionan de entre 0, 1, 2, 3 o 4;

r de  se selecciona de entre 0 o 1, y/o una sal, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable de estos.

[000103] En cualquiera de los compuestos descritos en la presente, el ILM puede tener la estructura de la Fórmula (XXXVII) o (XXXVIII), que derivan de los ligandos de IAP descritos en la pub. WO n.º 2014/011712, o un mimético no natural suyo.



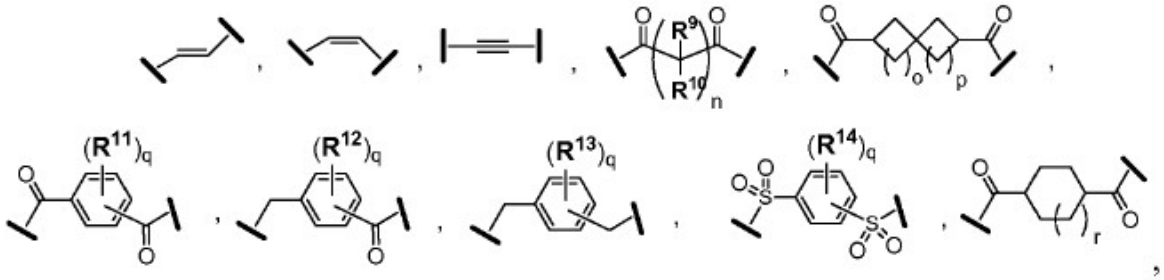
(XXXVII),



(XXXVIII),

donde:

X de las Fórmulas (XXXVII) y (XXXVIII) es $-(CR^{16}R^{17})_m-$,



o está ausente;

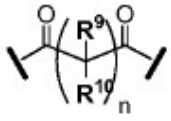
Y y Z de la Fórmula (XXXVII) y (XXXVIII) se seleccionan de manera independiente de entre 0-, C=0, NR^6 o están ausentes;

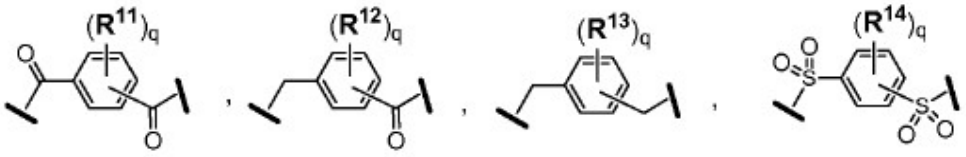
R^1 y R^2 de la Fórmula (XXXVII) y (XXXVIII) se seleccionan de entre alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

R^3 y R^4 de la Fórmula (XXXVII) y (XXXVIII) se seleccionan de manera independiente de entre alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

R^5 y R^6 de la Fórmula (XXXVII) y (XXXVIII) se seleccionan de manera independiente de entre alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido;

R^7 y R^8 de la Fórmula (XXXVII) y (XXXVIII) se seleccionan de manera independiente de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido, o preferentemente metilo;

R^9 y R^{10} de  se seleccionan de manera independiente de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, o R^9 y R^{10} pueden tomarse juntos para formar un anillo;

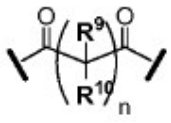
R^{11} a R^{14} de  se seleccionan de manera independiente de entre hidrógeno, halógeno, alquilo opcionalmente sustituido u

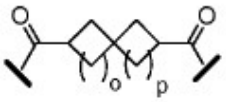
OR^{15};

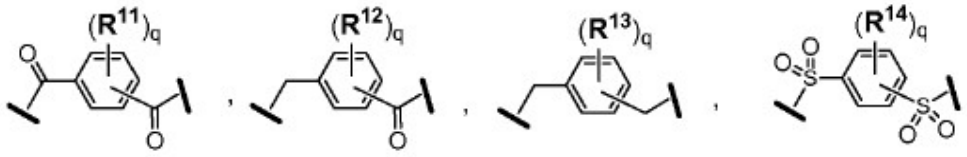
R^{15} de OR^{15} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido;

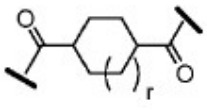
R^{16} y R^{17} de $–(CR^{16}R^{17})_m$- se seleccionan de manera independiente de entre hidrógeno, halógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

R^{50} y R^{51} de la Fórmula (XXXVII) y (XXXVIII) se seleccionan de manera independiente de entre alquilo opcionalmente sustituido, o R^{50} y R^{51} se toman juntos para formar un anillo;

m y n de $–(CR^{16}R^{17})_m$- y  son de manera independiente un número entero de entre 0-4;

y p de  son de manera independiente un número entero de entre 0-3;

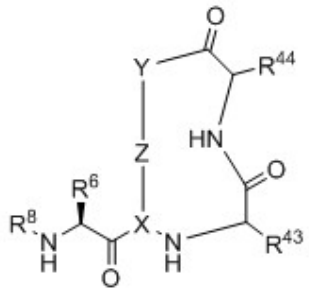
q de  es un número entero de entre 0-4; y

r de  es un número entero de entre 0-1;

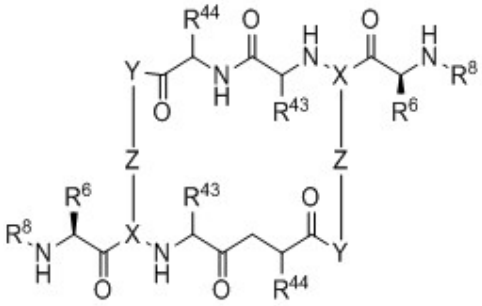
una sal, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptable.

[000104] En una modalidad, R^1 y R^2 del ILM de la Fórmula (XXXVII) o (XXXVIII) son t-butilo y R^3 y R^4 del ILM de la Fórmula (XXXVII) o (XXXVIII) son tetrahidronaftaleno.

[000105] En cualquiera de los compuestos descritos en la presente, el ILM puede tener la estructura de la Fórmula (XXXIX) o (XL), que derivan de los ligandos de IAP descritos en la pub. WO n.º 2013/071039, o un mimético no natural suyo.



(XXXIX),



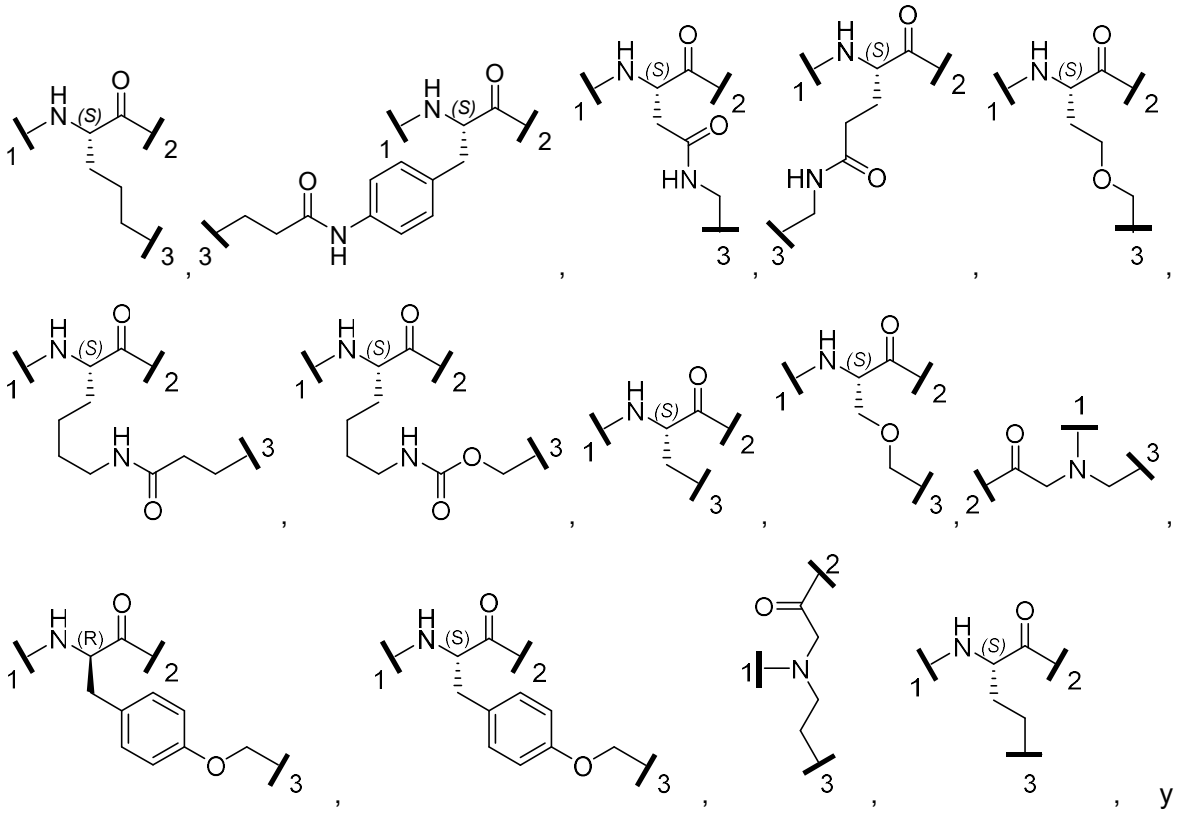
(XL),

donde:

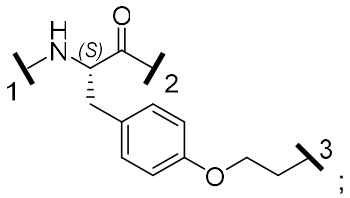
R^{43} y R^{44} de las Fórmulas (XXXIX) y (XL) se seleccionan de manera independiente de entre hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido de manera adicional; y

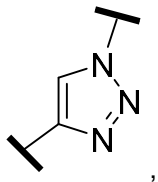
R^6 y R^8 de la Fórmula (XXXIX) y (XL) se seleccionan de manera independiente de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o cicloalquilo opcionalmente sustituido.

cada X de las Fórmulas (XXXIX) y (XL) se selecciona de manera independiente de entre:

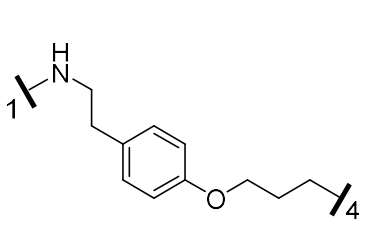
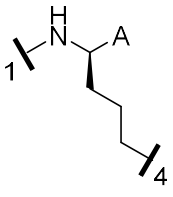
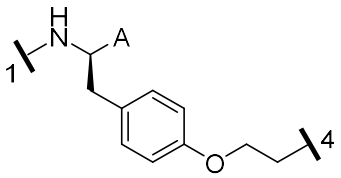
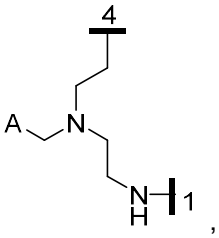
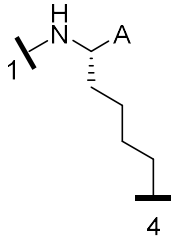
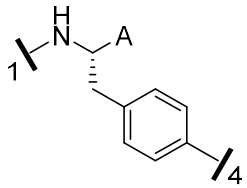
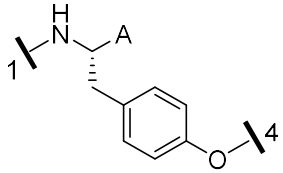
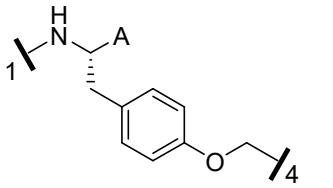
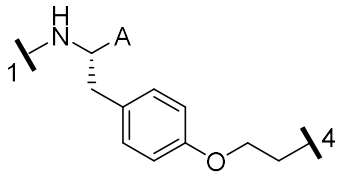
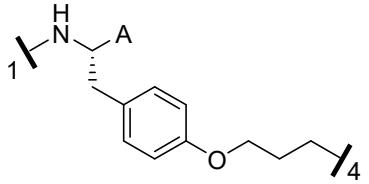
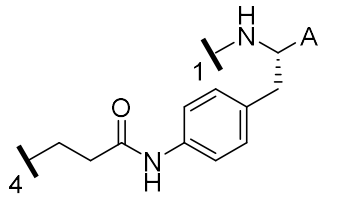
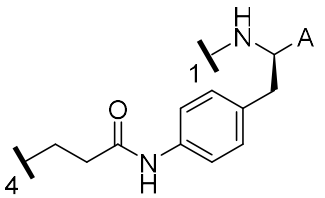
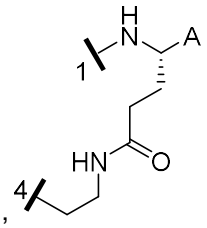
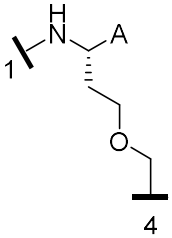
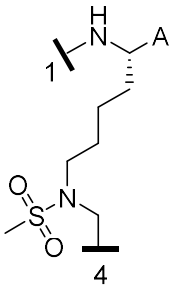
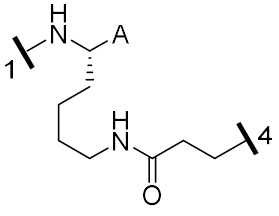


y

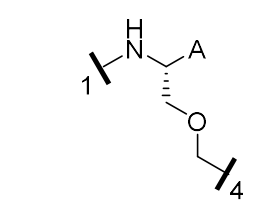
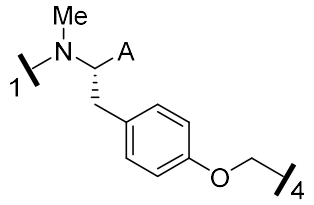
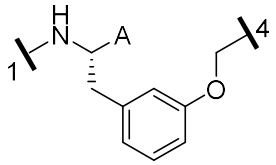
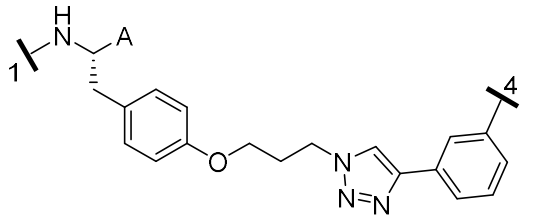
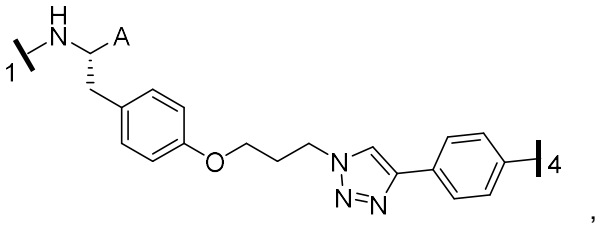
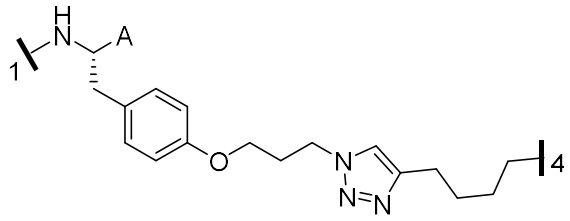


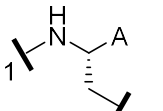
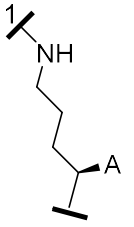
cada Z de las Fórmulas (XXXIX) y (XL) se selecciona de entre  , donde cada  representa un punto de unión al compuesto; y

cada Y se selecciona de entre:

;


,

,

,

,

,

,

,

, y

,

donde:

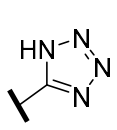
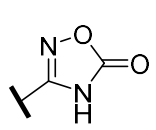
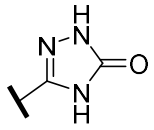
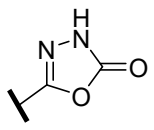
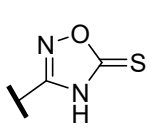
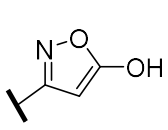
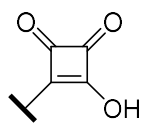
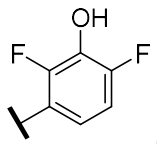
— 1 representa un punto de unión a una parte –C=O del compuesto;

— 2 representa un punto de unión a una parte amino del compuesto;

— 3 representa un primer punto de unión a Z;

— 4 representa un segundo punto de unión a Z; y

A se selecciona de entre -C(O)R^3 o


,

,

,

,

,

,

,

, o una forma tautomérica de cualquiera de los anteriores, donde:

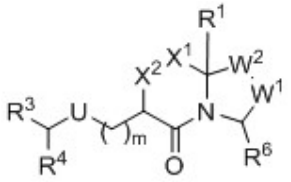
R^3 de -C(O)R^3 se selecciona de entre OH, NHCN, $NHS0_2R^{10}$, $NHOR^{11}$ o $N(R^{12})(R^{13})$;

R^{10} y R^{11} de $NHS0_2R^{10}$ y $NHOR^{11}$ se seleccionan de manera independiente de entre heterocicloalquilo, heteroarilo, arilo, cicloalquilo o alquilo C_1-C_4, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido, e hidrógeno;

cada uno de R^{12} y R^{13} de $N(R^{12})(R^{13})$ se seleccionan de manera independiente de entre hidrógeno, -alquilo C_1-C_4, -(alquileno C_1-C_4)-NH-(alquilo C_1-C_4), bencilo, -(alquileno C_1-C_4)-C(O)OH,

-(alquileno C_1-C_4)-C(O)CH_3, -CH(bencilo)-COOH, -alcoxi C_1-C_4 y -(alquileno C_1-C_4)-O-(hidroxialquilo C_1-C_4); o R^{12} y R^{13} de N(R^{12})(R^{13}) se toman junto con el átomo de nitrógeno al que se unen comúnmente para formar un heterociclilo saturado que comprende un heteroátomo adicional seleccionado de entre N, O y S, y donde el heterociclo saturado opcionalmente se sustituye con metilo.

[000106] En cualquiera de los compuestos descritos en la presente, el ILM puede tener la estructura de la Fórmula (XLI), que deriva de los ligandos de IAP descritos en la pub. WO n.º 2013/071039, o un mimético no natural suyo.



(XLI),

donde:

W^1 de la Fórmula (XLI) se selecciona de entre O, S, N-R^A o C(R^{8a})(R^{8b});

W^2 de la Fórmula (XLI) se selecciona de entre O, S, N-R^A o C(R^{8c})(R^{8d}); siempre y cuando W^1 y W^2 no sean ambos O, o ambos S;

R^1 de la Fórmula (XLI) se selecciona de entre H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, -alquilo C_1-C_6-(cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido), arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquilo C_1-C_6-(arilo sustituido o no sustituido) o –alquilo C_1-C_6-(heteroarilo sustituido o no sustituido);

cuando X^1 se selecciona de entre O, N-R^A, S, S(O) o $S(O)_2$, X^2 es C($R^{2a}R^{2b}$);

o:

X^1 de la Fórmula (XLI) se selecciona de entre C$R^{2c}R^{2d}$ y X^2 es C$R^{2a}R^{2b}$, y R^{2c} y R^{2a} forman juntos un enlace;

o:

X^1 y X^2 de la Fórmula (XLI) se seleccionan de manera independiente de entre C y N, y son miembros de un anillo cicloalquilo de 3-10 miembros saturado o parcialmente saturado sustituido o no sustituido fusionado, un anillo heterocicloalquilo de 3-10 miembros saturado o parcialmente saturado sustituido o no sustituido fusionado, un anillo arilo de 5-10 miembros sustituido o no sustituido fusionado, o un anillo heteroarilo de 5-10 miembros sustituido o no sustituido fusionado;

o:

X^1 de la Fórmula (XLI) se selecciona de entre CH_2 y X^2 es C=0, C=C(R^C)$_2$ o C=NR^C; donde cada R^c se selecciona de manera independiente de entre H, -CN, -OH, alcoxi, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_5 sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquilo C_1-C_6-(cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido), -alquilo C_1-C_6-(heterocicloalquilo C_2-

C_5sustituido o no sustituido), -alquilo C_1-C_6-(arilo sustituido o no sustituido) o –alquilo C_1-C_6-(heteroarilo sustituido o no sustituido);

R^A de N-R^A se selecciona de entre H, alquilo C_1-C_6, -C(=O)alquilo C_1-C_2, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d} de $CR^{2c}R^{2d}$ y $CR^{2a}R^{2b}$ se seleccionan de manera independiente de entre H, alquilo C1-C6 sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_5 sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquilo C_1-C_6-(cicloalquilo C_3- C_6 sustituido o no sustituido), -alquilo C_1-C_6-(heterocicloalquilo C_2-C_5sustituido o no sustituido), -alquilo C_1-C_6- (arilo sustituido o no sustituido), -alquilo C_1-C_6-(heteroarilo sustituido o no sustituido) y - C(=O)R^B;

R^B de - C(=O)R^B se selecciona de entre alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_5 sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquilo C_1-C_6-(cicloalquilo C_3- C_6 sustituido o no sustituido), -alquilo C_1-C_6-(heterocicloalquilo C_2-C_5sustituido o no sustituido), -alquilo C_1-C_6- (arilo sustituido o no sustituido), -alquilo C_1-C_6-(heteroarilo sustituido o no sustituido) o -NR^DR^E;

R^D y R^E de NR^DR^E se seleccionan de manera independiente de entre H, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_5 sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquilo C_1-C_6- (cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido), -alquilo C_1-C_6-(heterocicloalquilo C_2-C_5sustituido o no sustituido), -alquilo C_1-C_6-(arilo sustituido o no sustituido) o –alquilo C_1-C_6-(heteroarilo sustituido o no sustituido);

m de la Fórmula (XLI) se selecciona de entre 0, 1 o 2;

-U- de la Fórmula (XLI) se selecciona de entre -NHC(=O)-, -C(=O)NH-, -NHS(=O)$_2$-, -S(=O)$_2$NH-, -NHC(=O)NH-, -NH(C=O)O-, -O(C=O)NH- o -NHS(=O)$_2$NH-;

R^3 de la Fórmula (XLI) se selecciona de entre alquilo C_1-C_3 o fluoroalquilo C_1-C_3;

R^4 de la Fórmula (XLI) se selecciona de entre -NHR^5, -N(R^5)2, -N+(R^5)3 u -OR^5;

cada R^5 de -NHR^5, -N(R^5)2, -N+(R^5)3 y -OR^5 se selecciona de manera independiente de entre H, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, heteroalquilo C_1-C_3 y –alquilo C_1-C_3-(cicloalquilo C_3-C_5);

o:

R^3 y R^5 de la Fórmula (XLI) junto con los átomos a los que se unen forman un anillo de 5-7 miembros sustituido o no sustituido;

o:

R^3 de la Fórmula (XLI) se une a un átomo de nitrógeno de U para formar un anillo de 5-7 miembros sustituido o no sustituido;

R^6 de la Fórmula (XLI) se selecciona de entre -NHC(=O)R^7, -C(=O)NHR^7, -NHS(=O)2R^7, -S(=O)$_2$$NHR^7$; -NHC(=O)$NHR^7$, -NHS(=O)$_2$$NHR^7$, -(alquilo C_1-C_3)-NHC(=O)R^7, -(alquilo C_1-C_3)-

$C(=O)NHR^7$, -(alquilo C_1-C_3)-$NHS(=O)2R^7$, -(alquilo C_1-C_3)-$S(=O)2NHR^7$; -(alquilo C_1-C_3)-$NHC(=O)NHR^7$, -(alquilo C_1-C_3)-$NHS(=O)2NHR^7$, heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^7 de $-NHC(=O)R^7$, $-C(=O)NHR^7$, $-NHS(=O)2R^7$, $-S(=O)_2NHR^7$; $-NHC(=O)NHR^7$, $-NHS(=O)_2NHR^7$, -(alquilo C_1-C_3)-$NHC(=O)R^7$, -(alquilo C_1-C_3)-$C(=O)NHR^7$, -(alquilo C_1-C_3)-$NHS(=O)2R^7$, -(alquilo C_1-C_3)-$S(=O)2NHR^7$; -(alquilo C_1-C_3)-$NHC(=O)NHR^7$, -(alquilo C_1-C_3)-$NHS(=O)2NHR^7$ se selecciona de manera independiente de entre alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, un cicloalquilo C3-C10 sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo C_2- C_{10} sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquilo C_1-C_6-(cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido), -alquilo C_1-C_6-(heterocicloalquilo C2-C10 sustituido o no sustituido, -alquilo C1-C6-(arilo sustituido o no sustituido), -alquilo C_1-C_6-(heteroarilo sustituido o no sustituido), -(CH2)p-CH(arilo sustituido o no sustituido)2, $-(CH_2)_p$-CH(heteroarilo sustituido o no sustituido)2, $-(CH_2)_P$-CH(arilo sustituido o no sustituido)(heteroarilo sustituido o no sustituido), -(arilo sustituido o no sustituido)-(arilo sustituido o no sustituido), -(arilo sustituido o no sustituido)-(heteroarilo sustituido o no sustituido), -(heteroarilo sustituido o no sustituido)-(arilo sustituido o no sustituido) o -(heteroarilo sustituido o no sustituido)-(heteroarilo sustituido o no sustituido);

p de R^7 se selecciona de entre 0, 1 o 2;

R^{8a}, R^{8b}, R^{8c} y R^{8d} de $C(R^{8a})(R^{8b})$ y $C(R^{8c})(R^{8d})$ se seleccionan de manera independiente de entre H, alquilo C_1-C_6, fluoroalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6 y arilo sustituido o no sustituido;

o:

R^{8a} y R^{8d} son tal como se definieron anteriormente, y R^{8b} y R^{8c} forman juntos un enlace;

o:

R^{8a} y R^{8d} son tal como se definieron anteriormente, y R^{8b} y R^{8c} junto con los átomos a los que se unen forman un anillo heterocíclico o anillo carbocíclico saturado o parcialmente saturado de 5-7 miembros fusionado sustituido o no sustituido que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de entre S, O y N, un anillo arilo de 5-10 miembros fusionado sustituido o no sustituido, o un anillo heteroarilo de 5-10 miembros fusionado sustituido o no sustituido que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de entre S, O y N;

o:

R^{8c} y R^{8d} son tal como se definieron anteriormente, y R^{8a} y R^{8b} junto con los átomos a los que se unen forman un espirociclo o heteroespirociclo de 3-7 miembros saturado o parcialmente saturado, sustituido o no sustituido, que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de entre S, O y N;

o:

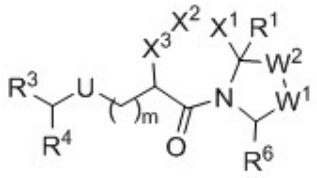
R^{8a} y R^{8b} son tal como se definieron anteriormente, y R^{8c} y R^{8d} junto con los átomos a los que

se unen forman un espirociclo o heteroespirociclo de 3-7 miembros saturado o parcialmente saturado, sustituido o no sustituido, que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de entre S, O y N;

donde cada alquilo, heteroalquilo, anillo fusionado, espirociclo, heteroespirociclo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo sustituido está sustituido con 1-3 R^9; y

cada R^9 de R^{8a}, R^{8b}, R^{8c} y R^{8d} se selecciona de manera independiente de entre halógeno, -OH, -SH, (C=O), CN, alquilo C_1-C_4, fluoroalquilo C1-C4, alcoxi C_1-C_4, fluoroalcoxi C_1-C_4, $-NH_2$, -NH(alquilo C_1- C_4), -NH(alquilo C_1-C_4)$_2$, - C(=O)OH, -C(=0)NH_2, -C(=O)alquilo C_1-C_3, -$S(=O)_2CH_3$, -NH(alquilo C_1-C_4)-OH, -NH(alquilo C_1-C_4)-O-(alquilo C-C_4), -O(alquilo C_1-C_4)-NH2; -O(alquilo C_1-C_4)-NH-(alquilo C_1-C_4) y -O(alquilo C_1-C_4)-N-(alquilo C_1-C_4)$_2$, o dos R^9 junto con los átomos a los que se unen forman un anillo metilendioxi o etilendioxi sustituido o no sustituido con halógeno, -OH o alquilo C_1-C_3.

[000107] En cualquiera de los compuestos descritos en la presente, el ILM puede tener la estructura de la Fórmula (XLII), que deriva de los ligandos de IAP descritos en la pub. WO n.º 2013/071039, o un mimético no natural suyo.



(XLII),

donde:

W^1 de la Fórmula (XLII) es O, S, N-R^A o C(R^{8a})(R^{8b});

W^2 de la Fórmula (XLII) es O, S, N-R^A o C(R^{8c})(R^{8d}); siempre y cuando W^1 y W^2 no sean ambos O, o ambos S;

R^1 de la Fórmula (XLII) se selecciona de entre H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, -alquilo C_1-C_6-(cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido), arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquilo C_1-C_6-(arilo sustituido o no sustituido) o –alquilo C_1-C_6-(heteroarilo sustituido o no sustituido);

cuando X^1 de la Fórmula (XLII) es N-R^A, X^2 es C=O o $CR^{2c}R^{2d}$, y X^3 es $CR^{2a}R^{2b}$;

o:

cuando X^1 de la Fórmula (XLII) se selecciona de entre S, S(O) o $S(O)_2$, X^2 es $CR^{2c}R^{2d}$, y X^3 es $CR^{2a}R^{2b}$;

o:

cuando X^1 de la Fórmula (XLII) es O, X^2 es $CR^{2c}R^{2d}$ y N-R^A, y X^3 es $CR^{2a}R^{2b}$;

o:

cuando X^1 de la Fórmula (XLII) es CH_3, X^2 se selecciona de entre O, N-R^A, S, S(O) o $S(O)_2$, y X^3 es $CR^{2a}R^{2b}$;

cuando X^1 de la Fórmula (XLII) es $CR^{2e}R^{2f}$ y X2 es $CR^{2c}R^{2d}$, y R^{2e} y R^{2c} forman juntos un enlace,

y X^3 de la Fórmula (VLII) es $CR^{2a}R^{2b}$;

o:

X^1 y X^3 de la Fórmula (XLII) son ambos CH_2 y X^2 de la Fórmula (XLII) es C=0, $C=C(R^C)2$ o $C=NR^C$; donde cada R^C se selecciona de manera independiente de entre H, -CN, -OH, alcoxi, alquilo C1-C6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_5 sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquilo C_1-C_6-(cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido), -alquilo C_1-C_6-(heterocicloalquilo C_2- C_5sustituido o no sustituido), -alquilo C_1-C_6-(arilo sustituido o no sustituido) o –alquilo C_1-C_6- (heteroarilo sustituido o no sustituido);

o:

X^1 y X^2 de la Fórmula (XLICRI) se seleccionan de manera independiente de entre C y N, y son miembros de un anillo cicloalquilo de 3-10 miembros saturado o parcialmente saturado sustituido o no sustituido fusionado, un anillo heterocicloalquilo de 3-10 miembros saturado o parcialmente saturado sustituido o no sustituido fusionado, un anillo arilo de 5-10 miembros sustituido o no sustituido fusionado, o un anillo heteroarilo de 5-10 miembros sustituido o no sustituido fusionado, y X^3 es $CR^{2a}R^{2b}$;

o:

X^2 y X^3 de la Fórmula (XLII) se seleccionan de manera independiente de entre C y N, y son miembros de un anillo cicloalquilo de 3-10 miembros saturado o parcialmente saturado sustituido o no sustituido fusionado, un anillo heterocicloalquilo de 3-10 miembros saturado o parcialmente saturado sustituido o no sustituido fusionado, un anillo arilo de 5-10 miembros sustituido o no sustituido fusionado, o un anillo heteroarilo de 5-10 miembros sustituido o no sustituido fusionado, y X^1 de la Fórmula (VLII) es $CR^{2e}R^{2f}$;

R^A de N-R^A se selecciona de entre H, alquilo C_1-C_6, -C(=O)alquilo C_1-C_2, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e} y R^{2f} de $CR^{2c}R^{2d}$, $CR^{2a}R^{2b}$ y $CR^{2e}R^{2f}$ se seleccionan de manera independiente de entre H, alquilo C1-C6 sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_5 sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquilo C_1-C_6-(cicloalquilo C_3- C_6 sustituido o no sustituido), -alquilo C_1-C_6-(heterocicloalquilo C_2-C_5sustituido o no sustituido), -alquilo C_1-C_6-(arilo sustituido o no sustituido), -alquilo C_1-C_6-(heteroarilo sustituido o no sustituido) y - $C(=O)R^B$;

R^B de -$C(=O)R^B$ se selecciona de entre alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_5 sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquilo C_1-C_6-(cicloalquilo C_3- C_6 sustituido o no sustituido), -alquilo C_1-C_6-(heterocicloalquilo C_2-C_5sustituido o no sustituido), -alquilo C_1-C_6- (arilo sustituido o no sustituido), -alquilo C_1-C_6-(heteroarilo sustituido o no sustituido) o -NR^DR^E;

R^D y R^E de NR^DR^E se seleccionan de manera independiente de entre H, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_5 sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquilo C_1-C_6- (cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido), -alquilo C_1-C_6-(heterocicloalquilo C_2-C_5sustituido o no sustituido), -alquilo C_1-C_6-(arilo sustituido o no sustituido) o –alquilo C_1-C_6-(heteroarilo sustituido o no sustituido);

m de la Fórmula (XLII) se selecciona de entre 0, 1 o 2;

-U- de la Fórmula (XLII) se selecciona de entre -NHC(=O)-, -C(=O)NH-, -$NHS(=O)_2$-, -$S(=O)_2NH$-, -NHC(=O)NH-, -NH(C=O)O-, -O(C=O)NH- o -$NHS(=O)_2NH$-;

R^3 de la Fórmula (XLII) se selecciona de entre alquilo C_1-C_3 o fluoroalquilo C_1-C_3;

R^4 de la Fórmula (XLII) se selecciona de entre -NHR^5, -$N(R^5)_2$, -$N+(R^5)_3$ u -OR^5;

cada R^5 de -NHR^5, -$N(R^5)_2$, -$N+(R^5)_3$ y -OR^5 se selecciona de manera independiente de entre H, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, heteroalquilo C_1-C_3 y –alquilo C_1-C_3-(cicloalquilo C_3-C_5);

o:

R^3 y R^5 de la Fórmula (XLII) junto con los átomos a los que se unen forman un anillo de 5-7 miembros sustituido o no sustituido;

o:

R^3 de la Fórmula (XLII) se une a un átomo de nitrógeno de U para formar un anillo de 5-7 miembros sustituido o no sustituido;

R^6 de la Fórmula (XLII) se selecciona de entre -NHC(=O)R^7, -C(=O)NHR^7, -NHS(=O)2R^7, -$S(=O)_2NHR^7$; -NHC(=O)NHR^7, -$NHS(=O)_2NHR^7$, -(alquilo C_1-C_3)-NHC(=O)R^7, -(alquilo C_1-C_3)-C(=O)NHR^7, -(alquilo C_1-C_3)-$NHS(=O)_2R^7$, -(alquilo C_1-C_3)-$S(=O)_2NHR^7$; -(alquilo C_1-C_3)-NHC(=O)NHR^7, -(alquilo C_1-C_3)-$NHS(=O)_2NHR^7$, heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^7 de -NHC(=O)R^7, -C(=O)NHR^7, -NHS(=O)2R^7, -$S(=O)_2NHR^7$; -NHC(=O)NHR^7, -$NHS(=O)_2NHR^7$, -(alquilo C_1-C_3)-NHC(=O)R^7, -(alquilo C_1-C_3)-C(=O)NHR^7, -(alquilo C_1-C_3)-NHS(=O)2R^7, -(alquilo C_1-C_3)-S(=O)2NHR^7; -(alquilo C_1-C_3)-NHC(=O)NHR^7, -(alquilo C_1-C_3)-NHS(=O)2NHR^7 se selecciona de manera independiente de entre alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, un cicloalquilo C3-C10 sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo C_2- C_{10} sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquilo C_1-C_6-(cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido), -alquilo C_1-C_6-(heterocicloalquilo C2-C10 sustituido o no sustituido, -alquilo C1-C6-(arilo sustituido o no sustituido), -alquilo C_1-C_6-(heteroarilo sustituido o no sustituido), -(CH2)p-CH(arilo sustituido o no sustituido)2, -$(CH_2)_p$-CH(heteroarilo sustituido o no sustituido)2, -$(CH_2)_P$-CH(arilo sustituido o no sustituido)(heteroarilo sustituido o no sustituido), -(arilo sustituido o no sustituido)-(arilo sustituido o no sustituido), -(arilo sustituido o no sustituido)-(heteroarilo sustituido o no sustituido), -(heteroarilo sustituido o no sustituido)-(arilo sustituido o no sustituido) o -(heteroarilo sustituido o no sustituido)-(heteroarilo sustituido o no sustituido);

p de R^7 se selecciona de entre 0, 1 o 2;

R^{8a}, R^{8b}, R^{8c} y R^{8d} de $C(R^{8a})(R^{8b})$ y $C(R^{8c})(R^{8d})$ se seleccionan de manera independiente de entre H, alquilo C_1-C_6, fluoroalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6 y arilo sustituido o no sustituido;

o:

R^{8a} y R^{8d} son tal como se definieron anteriormente, y R^{8b} y R^{8c} forman juntos un enlace;

o:

R^{8a} y R^{8d} son tal como se definieron anteriormente, y R^{8b} y R^{8c} junto con los átomos a los que se unen forman un anillo heterocíclico o anillo carbocíclico saturado o parcialmente saturado de 5-7 miembros fusionado sustituido o no sustituido que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de entre S, O y N, un anillo arilo de 5-10 miembros fusionado sustituido o no sustituido, o un anillo heteroarilo de 5-10 miembros fusionado sustituido o no sustituido que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de entre S, O y N;

o:

R^{8c} y R^{8d} son tal como se definieron anteriormente, y R^{8a} y R^{8b} junto con los átomos a los que se unen forman un espirociclo o heteroespirociclo de 3-7 miembros saturado o parcialmente saturado, sustituido o no sustituido, que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de entre S, O y N;

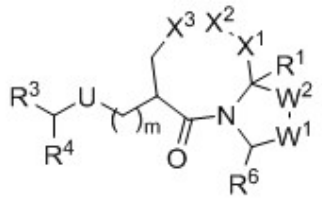
o:

R^{8a} y R^{8b} son tal como se definieron anteriormente, y R^{8c} y R^{8d} junto con los átomos a los que se unen forman un espirociclo o heteroespirociclo de 3-7 miembros saturado o parcialmente saturado, sustituido o no sustituido, que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de entre S, O y N;

donde cada alquilo, heteroalquilo, anillo fusionado, espirociclo, heteroespirociclo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo sustituido está sustituido con 1-3 R^9; y

cada R^9 de R^{8a}, R^{8b}, R^{8c} y R^{8d} se selecciona de manera independiente de entre halógeno, -OH, -SH, (C=O), CN, alquilo C_1-C_4, fluoroalquilo C1-C4, alcoxi C_1-C_4, fluoroalcoxi C_1-C_4, $-NH_2$, -NH(alquilo C_1- C_4), -NH(alquilo C_1-C_4)$_2$, - C(=O)OH, -C(=0)NH_2, -C(=O)alquilo C_1-C_3, -$S(=O)_2CH_3$, -NH(alquilo C_1-C_4)-OH, -NH(alquilo C_1-C_4)-O-(alquilo C-C_4), -O(alquilo C_1-C_4)-NH2; -O(alquilo C_1-C_4)-NH-(alquilo C_1-C_4) y -O(alquilo C_1-C_4)-N-(alquilo C_1-C_4)$_2$, o dos R^9 junto con los átomos a los que se unen forman un anillo metilendioxi o etilendioxi sustituido o no sustituido con halógeno, -OH o alquilo C_1-C_3.

[000108] En cualquiera de los compuestos descritos en la presente, el ILM puede tener la estructura de la Fórmula (XLIII), que deriva de los ligandos de IAP descritos en la pub. WO n.º 2013/071039, o un mimético no natural suyo.



(XLIII),

donde:

W^1 de la Fórmula (XLIII) se selecciona de entre O, S, N-R^A o C(R^{8a})(R^{8b});

W^2 de la Fórmula (XLIII) se selecciona de entre O, S, N-R^A o C(R^{8c})(R^{8d}); siempre y cuando W^1 y W^2 no sean ambos O, o ambos S;

R^1 de la Fórmula (XLIII) se selecciona de entre H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, -alquilo C_1-C_6-(cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido), arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquilo C_1-C_6-(arilo sustituido o no sustituido) o –alquilo C_1-C_6-(heteroarilo sustituido o no sustituido);

cuando X^1 de la Fórmula (XLIII) se selecciona de entre N-R^A, S, S(O) o $S(O)_2$, X^2 de la Fórmula (XLII) es $CR^{2c}R^{2d}$, y X^3 de la Fórmula (XLIII) es $CR^{2a}R^{2b}$;

o:

cuando X^1 de la Fórmula (XLIII) es O, X^2 de la Fórmula (XLIII) se selecciona de entre O, N-R^A, S, S(O) o $S(O)_2$ y X^3 de la Fórmula (XLIII) es $CR^{2a}R^{2b}$;

o:

cuando X^1 de la Fórmula (XLIII) es $CR^{2e}R^{2f}$ y X^2 de la Fórmula (XLIII) es $CR^{2c}R^{2d}$, y R^{2e} y R^{2c} forman juntos un enlace, y X^3 de la Fórmula (XLIII) es $CR^{2a}R^{2b}$;

o:

X^1 y X^2 de la Fórmula (XLIII) se seleccionan de manera independiente de entre C y N, y son miembros de un anillo cicloalquilo de 3-10 miembros saturado o parcialmente saturado sustituido o no sustituido fusionado, un anillo heterocicloalquilo de 3-10 miembros saturado o parcialmente saturado sustituido o no sustituido fusionado, un anillo arilo de 5-10 miembros sustituido o no sustituido fusionado, o un anillo heteroarilo de 5-10 miembros sustituido o no sustituido fusionado, y X^3 de la Fórmula (XLIII) es $CR^{2a}R^{2b}$;

o:

X^2 y X^3 de la Fórmula (XLIII) se seleccionan de manera independiente de entre C y N, y son miembros de un anillo cicloalquilo de 3-10 miembros saturado o parcialmente saturado sustituido o no sustituido fusionado, un anillo heterocicloalquilo de 3-10 miembros saturado o parcialmente saturado sustituido o no sustituido fusionado, un anillo arilo de 5-10 miembros sustituido o no sustituido fusionado, o un anillo heteroarilo de 5-10 miembros sustituido o no sustituido fusionado, y X^1 de la Fórmula (VLII) es $CR^{2e}R^{2f}$;

R^A de N-R^A es H, alquilo C_1-C_6, -C(=O)alquilo C_1-C_2, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e} y R^{2f} de $CR^{2c}R^{2d}$, $CR^{2a}R^{2b}$ y $CR^{2e}R^{2f}$ se seleccionan de manera

independiente de entre H, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_5 sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquilo C_1-C_6-(cicloalquilo C_3- C_6 sustituido o no sustituido), -alquilo C_1-C_6-(heterocicloalquilo C_2-C_5sustituido o no sustituido), -alquilo C_1-C_6-(arilo sustituido o no sustituido), -alquilo C_1-C_6-(heteroarilo sustituido o no sustituido) y - $C(=O)R^B$;

R^B de $-C(=O)R^B$ es alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_5 sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquilo C_1-C_6-(cicloalquilo C_3- C_6 sustituido o no sustituido), -alquilo C_1-C_6-(heterocicloalquilo C_2-C_5sustituido o no sustituido), -alquilo C_1-C_6-(arilo sustituido o no sustituido), -alquilo C_1-C_6-(heteroarilo sustituido o no sustituido) o - NR^DR^E;

R^D y R^E de NR^DR^E se seleccionan de manera independiente de entre H, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_5 sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquilo C_1-C_6- (cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido), -alquilo C_1-C_6-(heterocicloalquilo C_2-C_5sustituido o no sustituido), -alquilo C_1-C_6-(arilo sustituido o no sustituido) o –alquilo C_1-C_6-(heteroarilo sustituido o no sustituido);

m de la Fórmula (XLIII) es 0, 1 o 2;

-U- de la Fórmula (XLIII) es -NHC(=O)-, -C(=O)NH-, $-NHS(=O)_2$-, $-S(=O)_2NH$-, -NHC(=O)NH-, -NH(C=O)O-, -O(C=O)NH- o $-NHS(=O)_2NH$-;

R^3 de la Fórmula (XLIII) es alquilo C_1-C_3 o fluoroalquilo C_1-C_3;

R^4 de la Fórmula (XLIII) es $-NHR^5$, $-N(R^5)_2$, $-N+(R^5)_3$ u $-OR^5$;

cada R^5 de $-NHR^5$, $-N(R^5)_2$, $-N+(R^5)_3$ y $-OR^5$ se selecciona de manera independiente de entre H, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, heteroalquilo C_1-C_3 y –alquilo C_1-C_3-(cicloalquilo C_3-C_5);

o:

R^3 y R^5 de la Fórmula (XLIII) junto con los átomos a los que se unen forman un anillo de 5-7 miembros sustituido o no sustituido;

o:

R^3 de la Fórmula (XLIII) se une a un átomo de nitrógeno de U para formar un anillo de 5-7 miembros sustituido o no sustituido;

R^6 de la Fórmula (XLIII) se selecciona de entre $-NHC(=O)R^7$, $-C(=O)NHR^7$, $-NHS(=O)2R^7$, $-S(=O)_2NHR^7$; $-NHC(=O)NHR^7$, $-NHS(=O)_2NHR^7$, -(alquilo C_1-C_3)-$NHC(=O)R^7$, -(alquilo C_1-C_3)-$C(=O)NHR^7$, -(alquilo C_1-C_3)-$NHS(=O)_2R^7$, -(alquilo C_1-C_3)-$S(=O)_2NHR^7$; -(alquilo C_1-C_3)-$NHC(=O)NHR^7$, -(alquilo C_1-C_3)-$NHS(=O)_2NHR^7$, heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^7 de $-NHC(=O)R^7$, $-C(=O)NHR^7$, $-NHS(=O)2R^7$, $-S(=O)_2NHR^7$; $-NHC(=O)NHR^7$, $-NHS(=O)_2NHR^7$, -(alquilo C_1-C_3)-$NHC(=O)R^7$, -(alquilo C_1-C_3)-$C(=O)NHR^7$, -(alquilo C_1-C_3)-$NHS(=O)2R^7$, -(alquilo C_1-C_3)-$S(=O)2NHR^7$; -(alquilo C_1-C_3)-$NHC(=O)NHR^7$, -(alquilo C_1-C_3)-

$NHS(=O)2NHR^7$ se selecciona de manera independiente de entre alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, un cicloalquilo C3-C10 sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo C_2- C_{10} sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquilo C_1-C_6-(cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido), -alquilo C_1-C_6-(heterocicloalquilo C2-C10 sustituido o no sustituido, -alquilo C1-C6-(arilo sustituido o no sustituido), -alquilo C_1-C_6-(heteroarilo sustituido o no sustituido), -(CH2)p-CH(arilo sustituido o no sustituido)2, -$(CH_2)_p$-CH(heteroarilo sustituido o no sustituido)2, -$(CH_2)_P$-CH(arilo sustituido o no sustituido)(heteroarilo sustituido o no sustituido), -(arilo sustituido o no sustituido)-(arilo sustituido o no sustituido), -(arilo sustituido o no sustituido)-(heteroarilo sustituido o no sustituido), -(heteroarilo sustituido o no sustituido)-(arilo sustituido o no sustituido) o -(heteroarilo sustituido o no sustituido)-(heteroarilo sustituido o no sustituido);

p de R^7 es 0, 1 o 2;

R^{8a}, R^{8b}, R^{8c} y R^{8d} de $C(R^{8a})(R^{8b})$ y $C(R^{8c})(R^{8d})$ se seleccionan de manera independiente de entre H, alquilo C_1-C_6, fluoroalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6 y arilo sustituido o no sustituido;

o:

R^{8a} y R^{8d} son tal como se definieron anteriormente, y R^{8b} y R^{8c} forman juntos un enlace;

o:

R^{8a} y R^{8d} son tal como se definieron anteriormente, y R^{8b} y R^{8c} junto con los átomos a los que se unen forman un anillo heterocíclico o anillo carbocíclico saturado o parcialmente saturado de 5-7 miembros fusionado sustituido o no sustituido que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de entre S, O y N, un anillo arilo de 5-10 miembros fusionado sustituido o no sustituido, o un anillo heteroarilo de 5-10 miembros fusionado sustituido o no sustituido que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de entre S, O y N;

o:

R^{8c} y R^{8d} son tal como se definieron anteriormente, y R^{8a} y R^{8b} junto con los átomos a los que se unen forman un espirociclo o heteroespirociclo de 3-7 miembros saturado o parcialmente saturado, sustituido o no sustituido, que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de entre S, O y N;

o:

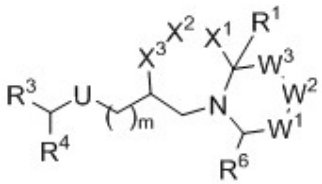
R^{8a} y R^{8b} son tal como se definieron anteriormente, y R^{8c} y R^{8d} junto con los átomos a los que se unen forman un espirociclo o heteroespirociclo de 3-7 miembros saturado o parcialmente saturado, sustituido o no sustituido, que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de entre S, O y N;

donde cada alquilo, heteroalquilo, anillo fusionado, espirociclo, heteroespirociclo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo sustituido está sustituido con 1-3 R^9; y

cada R^9 de R^{8a}, R^{8b}, R^{8c} y R^{8d} se selecciona de manera independiente de entre halógeno, -OH, -SH, (C=O), CN, alquilo C_1-C_4, fluoroalquilo C1-C4, alcoxi C_1-C_4, fluoroalcoxi C_1-C_4, -NH_2, -

NH(alquilo C_1- C_4), -NH(alquilo C_1-C_4)$_2$, - C(=O)OH, -C(=0)NH_2, -C(=O)alquilo C_1-C_3, -$S(=O)_2CH_3$, -NH(alquilo C_1-C_4)-OH, -NH(alquilo C_1-C_4)-O-(alquilo C-C_4), -O(alquilo C_1-C_4)-NH2; -O(alquilo C_1-C_4)-NH-(alquilo C_1-C_4) y -O(alquilo C_1-C_4)-N-(alquilo C_1-C_4)$_2$, o dos R^9 junto con los átomos a los que se unen forman un anillo metilendioxi o etilendioxi sustituido o no sustituido con halógeno, -OH o alquilo C_1-C_3.

[000109] En cualquiera de los compuestos descritos en la presente, el ILM puede tener la estructura de la Fórmula (XLIV), que deriva de los ligandos de IAP descritos en la pub. WO n.º 2013/071039, o un mimético no natural suyo.



(XLIV),

donde:

W^1 de la Fórmula (XLIV) se selecciona de entre O, S, N-R^A o C(R^{8a})(R^{8b});

W^2 de la Fórmula (XLIV) se selecciona de entre O, S, N-R^A o C(R^{8c})(R^{8d}); siempre y cuando W^1 y W^2 no sean ambos O, o ambos S;

W^3 de la Fórmula (XLIV) se selecciona de entre O, S, N-R^A o C(R^{8e})(R^{8f}); siempre y cuando el anillo que comprende W^1, W^2 y W^3 no comprenda dos átomos de oxígeno o átomos de azufre adyacentes;

R^1 de la Fórmula (XLIV) se selecciona de entre H, alquilo C_1-C_6, cicloalquilo C_3-C_6, -alquilo C_1-C_6-(cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido), arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquilo C_1-C_6-(arilo sustituido o no sustituido) o –alquilo C_1-C_6-(heteroarilo sustituido o no sustituido);

cuando X^1 de la Fórmula (XLIV) es O, X^2 de la Fórmula (XLIV) se selecciona de entre $CR^{2c}R^{2d}$ y N-R^A, y X^3 de la Fórmula (XLIV) es $CR^{2a}R^{2b}$;

o:

cuando X^1 de la Fórmula (XLIV) es CH_2, X^2 de la Fórmula (XLIV) se selecciona de entre O, N-R^A, S, S(O) o $S(O)_2$, y X^3 de la Fórmula (XLIII) es $CR^{2a}R^{2b}$;

o:

cuando X^1 de la Fórmula (XLIV) es $CR^{2e}R^{2f}$ y X^2 de la Fórmula (XLIV) es $CR^{2c}R^{2d}$, y R^{2e} y R^{2c} forman juntos un enlace, y X^3 de la Fórmula (VLIV) es $CR^{2a}R^{2b}$;

o:

X^1 y X^3 de la Fórmula (XLIV) son ambos CH_2 y X^2 de la Fórmula (XLII) es C=0, C=C(R^C)^2 o C=NR^C; donde cada R^C se selecciona de manera independiente de entre H, -CN, -OH, alcoxi, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_5 sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo

sustituido o no sustituido, -alquilo C_1-C_6-(cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido), -alquilo C_1-C_6-(heterocicloalquilo C_2-C_5sustituido o no sustituido), -alquilo C_1-C_6-(arilo sustituido o no sustituido) o –alquilo C_1-C_6-(heteroarilo sustituido o no sustituido);

o:

X^1 y X^2 de la Fórmula (XLIV) se seleccionan de manera independiente de entre C y N, y son miembros de un anillo cicloalquilo de 3-10 miembros saturado o parcialmente saturado sustituido o no sustituido fusionado, un anillo heterocicloalquilo de 3-10 miembros saturado o parcialmente saturado sustituido o no sustituido fusionado, un anillo arilo de 5-10 miembros sustituido o no sustituido fusionado, o un anillo heteroarilo de 5-10 miembros sustituido o no sustituido fusionado, y X^3 de la Fórmula (XLIV) es $CR^{2a}R^{2b}$;

o:

X^2 y X^3 de la Fórmula (XLIV) se seleccionan de manera independiente de entre C y N, y son miembros de un anillo cicloalquilo de 3-10 miembros saturado o parcialmente saturado sustituido o no sustituido fusionado, un anillo heterocicloalquilo de 3-10 miembros saturado o parcialmente saturado sustituido o no sustituido fusionado, un anillo arilo de 5-10 miembros sustituido o no sustituido fusionado, o un anillo heteroarilo de 5-10 miembros sustituido o no sustituido fusionado, y X^1 de la Fórmula (VLIV) es $CR^{2e}R^{2f}$;

R^A de N-R^A se selecciona de entre H, alquilo C_1-C_6, -C(=O)alquilo C_1-C_2, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

R^{2a}, R^{2b}, R^{2c}, R^{2d}, R^{2e} y R^{2f} de $CR^{2c}R^{2d}$, $CR^{2a}R^{2b}$ y $CR^{2e}R^{2f}$ se seleccionan de manera independiente de entre H, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_5 sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquilo C_1-C_6-(cicloalquilo C_3- C_6 sustituido o no sustituido), -alquilo C_1-C_6-(heterocicloalquilo C_2-C_5sustituido o no sustituido), -alquilo C_1-C_6-(arilo sustituido o no sustituido), -alquilo C_1-C_6-(heteroarilo sustituido o no sustituido) y - C(=O)R^B;

R^B de -C(=O)R^B se selecciona de entre alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_5 sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquilo C_1-C_6-(cicloalquilo C_3- C_6 sustituido o no sustituido), -alquilo C_1-C_6-(heterocicloalquilo C_2-C_5sustituido o no sustituido), -alquilo C_1-C_6- (arilo sustituido o no sustituido), -alquilo C_1-C_6-(heteroarilo sustituido o no sustituido) o -NR^DR^E;

R^D y R^E de NR^DR^E se seleccionan de manera independiente de entre H, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_5 sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquilo C_1-C_6- (cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido), -alquilo C_1-C_6-(heterocicloalquilo C_2-C_5sustituido o no sustituido), -alquilo C_1-C_6-(arilo sustituido o no sustituido) o –alquilo C_1-C_6-(heteroarilo sustituido o no sustituido);

m de la Fórmula (XLIV) se selecciona de entre 0, 1 o 2;

-U- de la Fórmula (XLIV) se selecciona de entre -NHC(=O)-, -C(=O)NH-, -NHS(=O)$_2$-, -S(=O)$_2$NH-, -NHC(=O)NH-, -NH(C=O)O-, -O(C=O)NH- o -NHS(=O)$_2$NH-;

R^3 de la Fórmula (XLIV) se selecciona de entre alquilo C_1-C_3 o fluoroalquilo C_1-C_3;

R^4 de la Fórmula (XLIV) se selecciona de entre -NHR^5, -N(R^5)$_2$, -N+(R^5)$_3$ u -OR^5;

cada R^5 de -NHR^5, -N(R^5)$_2$, -N+(R^5)$_3$ y -OR^5 se selecciona de manera independiente de entre H, alquilo C_1-C_3, haloalquilo C_1-C_3, heteroalquilo C_1-C_3 y –alquilo C_1-C_3-(cicloalquilo C_3-C_5);

o:

R^3 y R^5 de la Fórmula (XLIV) junto con los átomos a los que se unen forman un anillo de 5-7 miembros sustituido o no sustituido;

o:

R^3 de la Fórmula (XLIII) se une a un átomo de nitrógeno de U para formar un anillo de 5-7 miembros sustituido o no sustituido;

R^6 de la Fórmula (XLIII) se selecciona de entre -NHC(=O)R^7, -C(=O)NHR^7, -NHS(=O)2R^7, -S(=O)$_2$NHR^7; -NHC(=O)NHR^7, -NHS(=O)$_2$NHR^7, -(alquilo C_1-C_3)-NHC(=O)R^7, -(alquilo C_1-C_3)-C(=O)NHR^7, -(alquilo C_1-C_3)-NHS(=O)$_2$R^7, -(alquilo C_1-C_3)-S(=O)$_2$NHR^7; -(alquilo C_1-C_3)-NHC(=O)NHR^7, -(alquilo C_1-C_3)-NHS(=O)$_2$NHR^7, heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

cada R^7 de -NHC(=O)R^7, -C(=O)NHR^7, -NHS(=O)2R^7, -S(=O)$_2$NHR^7; -NHC(=O)NHR^7, -NHS(=O)$_2$NHR^7, -(alquilo C_1-C_3)-NHC(=O)R^7, -(alquilo C_1-C_3)-C(=O)NHR^7, -(alquilo C_1-C_3)-NHS(=O)2R^7, -(alquilo C_1-C_3)-S(=O)2NHR^7; -(alquilo C_1-C_3)-NHC(=O)NHR^7, -(alquilo C_1-C_3)-NHS(=O)2NHR^7 se selecciona de manera independiente de entre alquilo C_1-C_6, haloalquilo C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6, un cicloalquilo C3-C10 sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo C_2- C_{10} sustituido o no sustituido, un arilo sustituido o no sustituido, un heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquilo C_1-C_6-(cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido), -alquilo C_1-C_6-(heterocicloalquilo C2-C10 sustituido o no sustituido, -alquilo C1-C6-(arilo sustituido o no sustituido), -alquilo C_1-C_6-(heteroarilo sustituido o no sustituido), -(CH2)p-CH(arilo sustituido o no sustituido)2, -(CH$_2$)$_p$-CH(heteroarilo sustituido o no sustituido)2, -(CH$_2$)$_P$-CH(arilo sustituido o no sustituido)(heteroarilo sustituido o no sustituido), -(arilo sustituido o no sustituido)-(arilo sustituido o no sustituido), -(arilo sustituido o no sustituido)-(heteroarilo sustituido o no sustituido), -(heteroarilo sustituido o no sustituido)-(arilo sustituido o no sustituido) o -(heteroarilo sustituido o no sustituido)-(heteroarilo sustituido o no sustituido);

p de R^7 se selecciona de entre 0, 1 o 2;

R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d}, R^{8e} y R^{8f} de C(R^{8a})(R^{8b}), C(R^{8c})(R^{8d}) y C(R^{8e})(R^{8f}) se seleccionan de manera independiente de entre H, alquilo C_1-C_6, fluoroalquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, heteroalquilo C_1-C_6 y arilo sustituido o no sustituido;

o:

R^{8a}, R^{8d}, R^{8e} y R^{8f} de C(R^{8a})(R^{8b}), C(R^{8c})(R^{8d}) y C(R^{8e})(R^{8f}) son tal como se definieron

anteriormente, y R^{8b} y R^{8c} forman juntos un enlace;

o:

R^{8a}, R^{8b}, R^{8d} y R^{8f} de $C(R^{8a})(R^{8b})$, $C(R^{8c})(R^{8d})$ y $C(R^{8e})(R^{8f})$ son tal como se definieron anteriormente, y R^{8c} y R^{8e} forman juntos un enlace;

o:

R^{8a}, R^{8d}, R^{8e} y R^{8f} de $C(R^{8a})(R^{8b})$, $C(R^{8c})(R^{8d})$ y $C(R^{8e})(R^{8f})$ son tal como se definieron anteriormente, y R^{8b} y R^{8c} junto con los átomos a los que se unen forman un anillo heterocíclico o anillo carbocíclico saturado o parcialmente saturado de 5-7 miembros fusionado sustituido o no sustituido que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de entre S, O y N, un anillo arilo de 5-10 miembros fusionado sustituido o no sustituido, o un anillo heteroarilo de 5-10 miembros fusionado sustituido o no sustituido que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de entre S, O y N;

o:

R^{8a}, R^{8b}, R^{8d} y R^{8f} de $C(R^{8a})(R^{8b})$, $C(R^{8c})(R^{8d})$ y $C(R^{8e})(R^{8f})$ son tal como se definieron anteriormente, y R^{8c} y R^{8e} junto con los átomos a los que se unen forman un anillo heterocíclico o anillo carbocíclico saturado o parcialmente saturado de 5-7 miembros fusionado sustituido o no sustituido que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de entre S, O y N, un anillo arilo de 5-10 miembros fusionado sustituido o no sustituido, o un anillo heteroarilo de 5-10 miembros fusionado sustituido o no sustituido que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de entre S, O y N;

o:

R^{8c}, R^{8d}, R^{8e} y R^{8f} de $C(R^{8c})(R^{8d})$ y $C(R^{8e})(R^{8f})$ son tal como se definieron anteriormente, y R^{8a} y R^{8b} junto con los átomos a los que se unen forman un espirociclo o heteroespirociclo de 3-7 miembros saturado o parcialmente saturado, sustituido o no sustituido, que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de entre S, O y N;

o:

R^{8a}, R^{8b}, R^{8e} y R^{8f} de $C(R^{8a})(R^{8b})$ y $C(R^{8e})(R^{8f})$ son tal como se definieron anteriormente, y R^{8c} y R^{8d} junto con los átomos a los que se unen forman un espirociclo o heteroespirociclo de 3-7 miembros saturado o parcialmente saturado, sustituido o no sustituido, que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de entre S, O y N;

o:

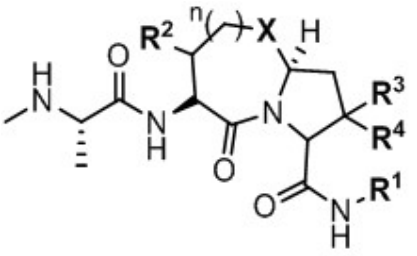
R^{8a}, R^{8b}, R^{8c} y R^{8d} de $C(R^{8a})(R^{8b})$ y $C(R^{8c})(R^{8d})$ son tal como se definieron anteriormente, y R^{8e} y R^{8f} junto con los átomos a los que se unen forman un espirociclo o heteroespirociclo de 3-7 miembros saturado o parcialmente saturado, sustituido o no sustituido, que comprende 1-3 heteroátomos seleccionados de entre S, O y N;

o:

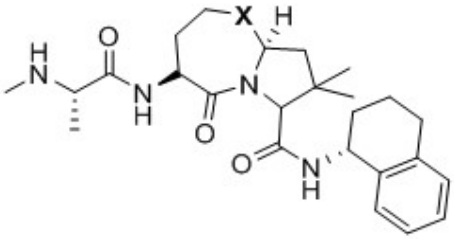
donde cada alquilo, heteroalquilo, anillo fusionado, espirociclo, heteroespirociclo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo sustituido está sustituido con 1-3 R^9; y

cada R^9 de R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R^{8d}, R^{8e} y R^{8f} se selecciona de manera independiente de entre halógeno, -OH, -SH, (C=O), CN, alquilo C_1-C_4, fluoroalquilo C1-C4, alcoxi C_1-C_4, fluoroalcoxi C_1-C_4, $-NH_2$, -NH(alquilo C_1- C_4), -NH(alquilo C_1-C_4)$_2$, - C(=O)OH, $-C(=0)NH_2$, -C(=O)alquilo C_1-C_3, $-S(=O)_2CH_3$, -NH(alquilo C_1-C_4)-OH, -NH(alquilo C_1-C_4)-O-(alquilo C-C_4), -O(alquilo C_1-C_4)-NH2; -O(alquilo C_1-C_4)-NH-(alquilo C_1-C_4) y -O(alquilo C_1-C_4)-N-(alquilo C_1-C_4)$_2$, o dos R^9 junto con los átomos a los que se unen forman un anillo metilendioxi o etilendioxi sustituido o no sustituido con halógeno, -OH o alquilo C_1-C_3.

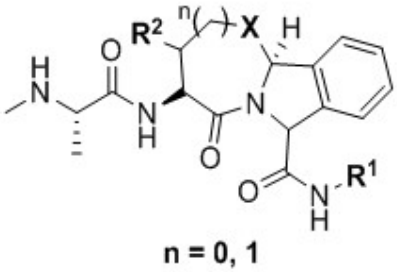
[000110] En cualquiera de los compuestos descritos en la presente, el ILM puede tener la estructura de la Fórmula (XLV), (XLVI) o (XLVII), que deriva de los ligandos de IAP descritos en Vamos, M., et ál., *Expedient synthesis of highly potent antagonists of inhibitor of apoptosis proteins (IAPs) with unique selectivity for ML-IAP*, ACS Chem. Biol., 8(4), 725-32 (2013), o un mimético no natural de estos:



(XLV),



(XLVI),



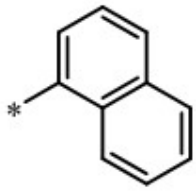
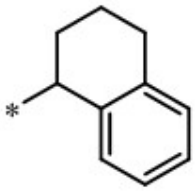
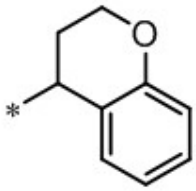
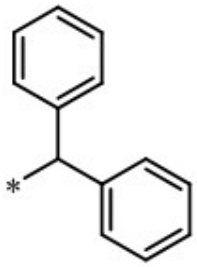
(XLVII),

donde:

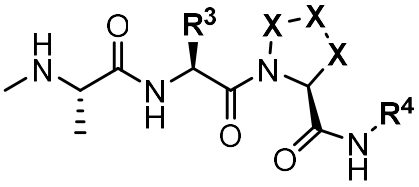
R^2, R^3 y R^4 de la Fórmula (XLV) se seleccionan de manera independiente de entre H o ME;

X de la Fórmula (XLV) se selecciona de manera independiente de entre O o S; y

R^1 de la Fórmula (XLV) se selecciona de entre:

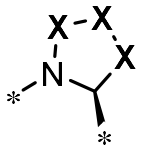





[000111] En una modalidad particular, el ILM tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula (XLVIII).

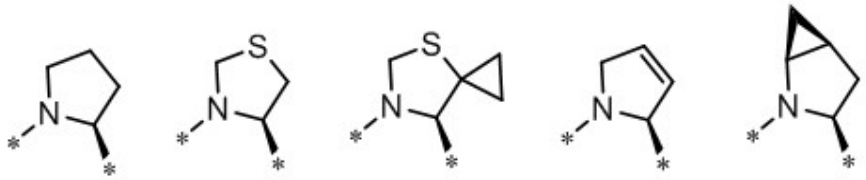


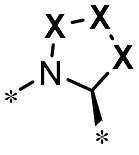
(XLVIII),

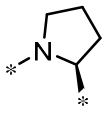
donde R^3 y R^4 de la Fórmula (XLVIII) se seleccionan de manera independiente de entre H o ME;



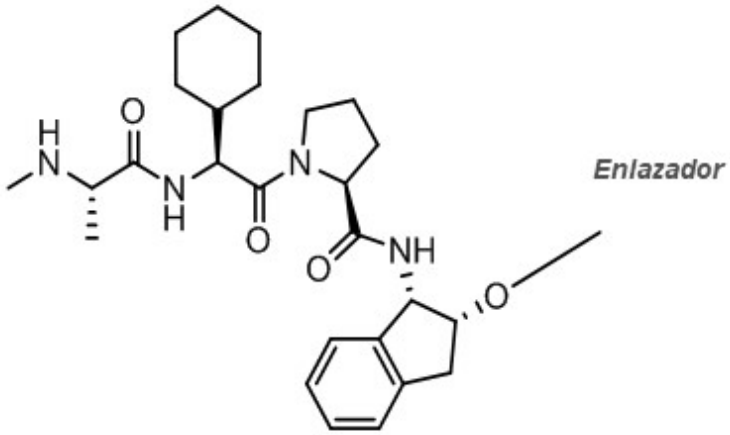
es un heterociclo de 5 miembros seleccionado de entre:





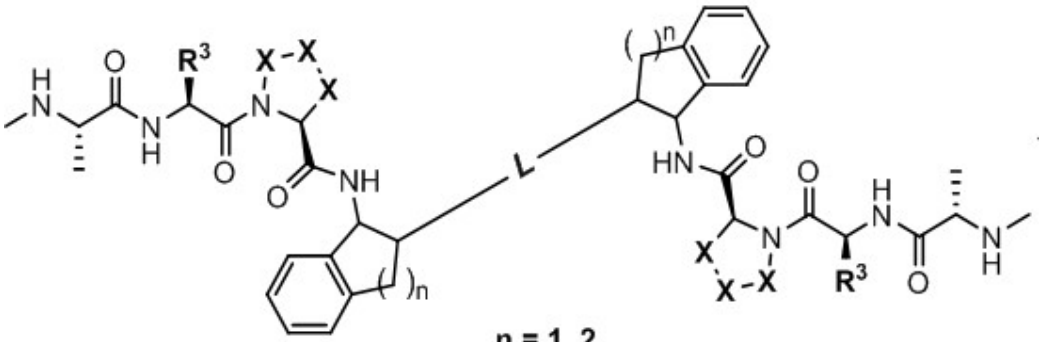
[000112] En una modalidad particular, de la Fórmula XLVIII es 

[000113] En una modalidad particular, el ILM tiene una estructura y se une a un grupo enlazador L tal como se muestra a continuación:

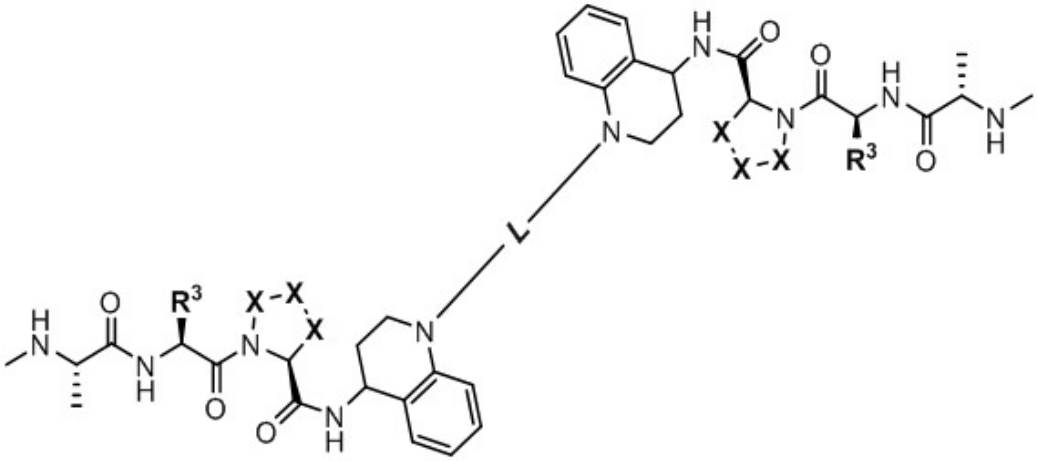


.

[000114] En una modalidad particular, el ILM tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula (XLIX), (L) o (LI):

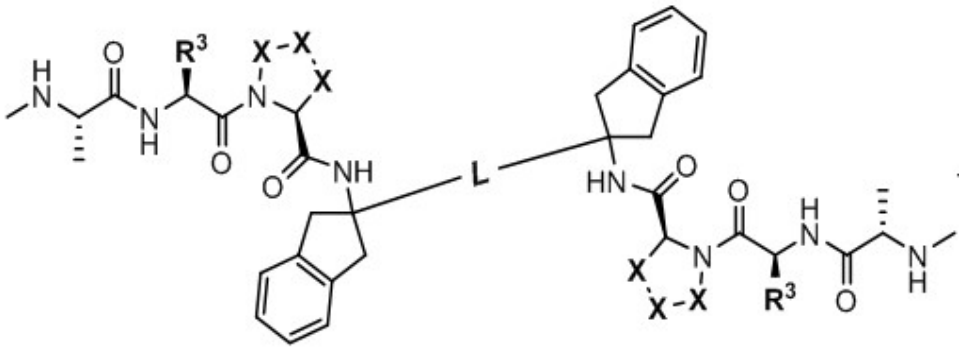


(XLIX),



(L

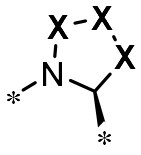
),



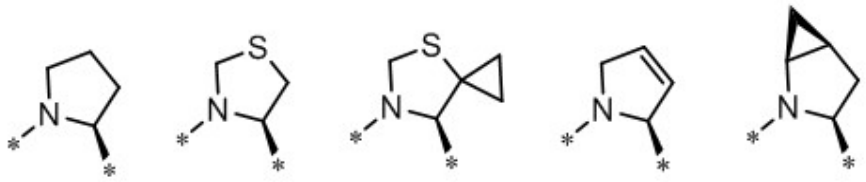
(LI),

donde:

R^3 de la Fórmula (XLIX), (L) o (LI) se selecciona de manera independiente de entre H o ME;

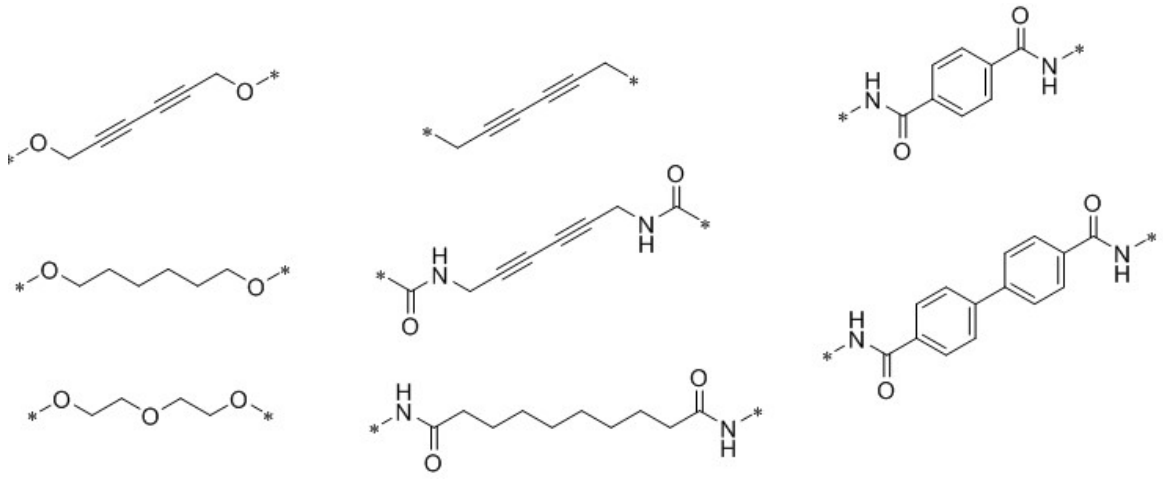


es un heterociclo de 5 miembros seleccionado de entre:



; y

L de la Fórmula (XLIX), (L) o (LI) se selecciona de entre:



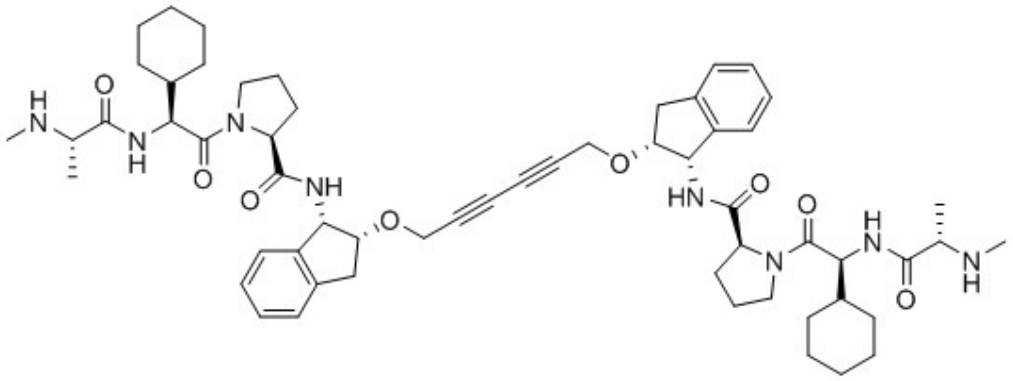
.

[000115] En una modalidad particular, L de la Fórmula (XLIX), (L) o (LI)

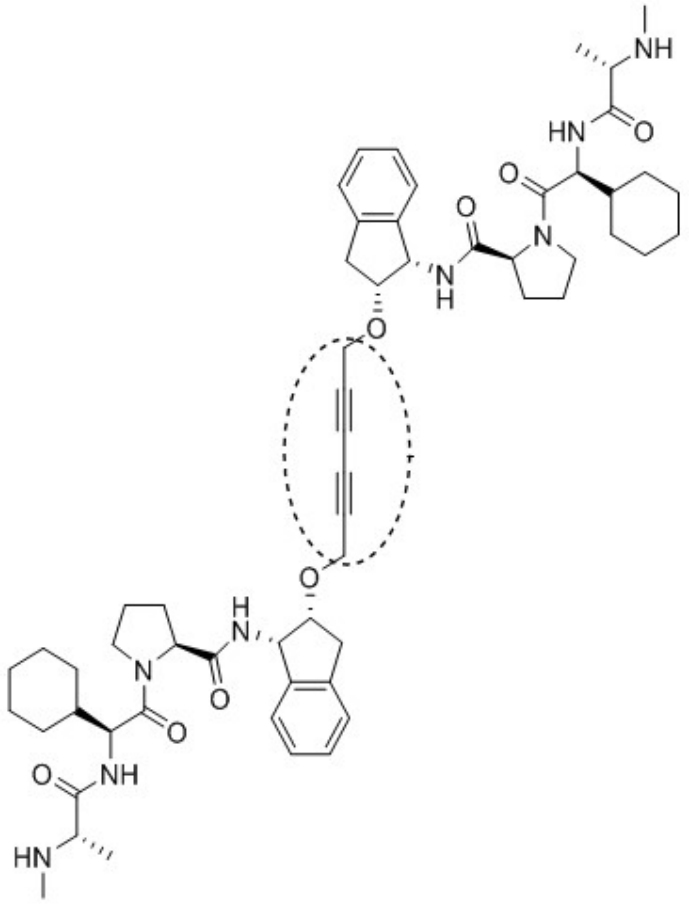


.

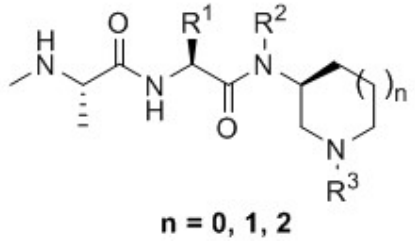
[000116] En una modalidad particular, el ILM tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula (LII):



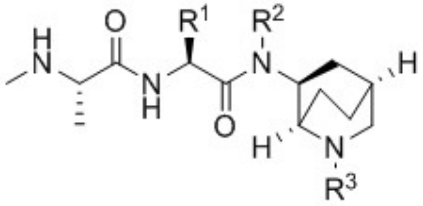
[000117] En una modalidad particular, el ILM de acuerdo con la Fórmula (LII) se enlaza químicamente con el grupo enlazador L en el área indicada con , y tal como se muestra a continuación:



[000118] En cualquiera de los compuestos descritos en la presente, el ILM puede tener la estructura de la Fórmula (LII) o (LIV), que se basa en los ligandos de IAP descritos en Hennessy, EJ, et ál., *Discovery of aminopiperidine-based Smac mimetics as IAP antagonists*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 22(4), 1960-4 (2012), o un mimético no natural de estos:



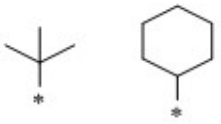
(LIII),



(LIV),

donde:

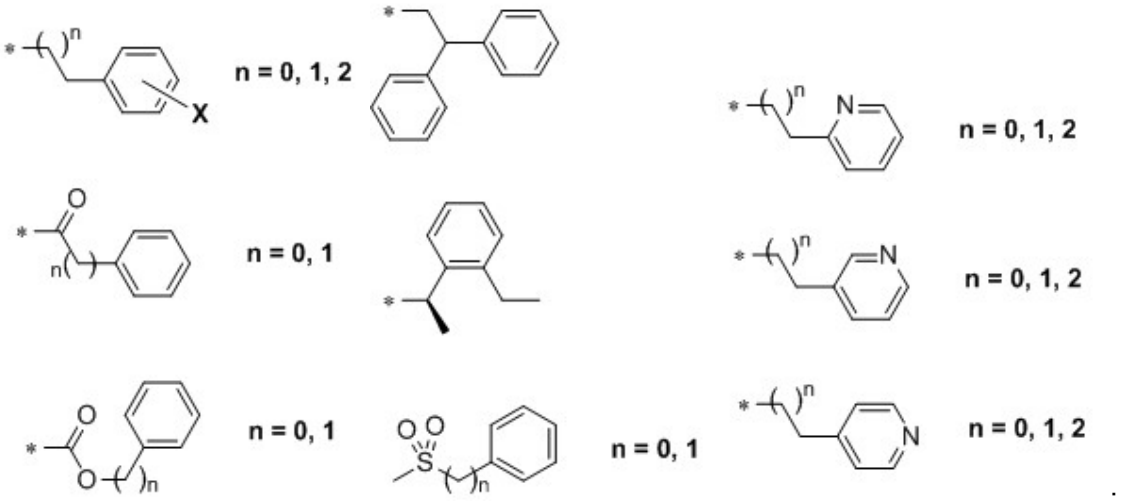
R^1 de las Fórmulas (LIII) y (LIV) se selecciona de entre:



;

R^2 de las Fórmulas (LIII) y (LIV) se selecciona de entre H o Me;

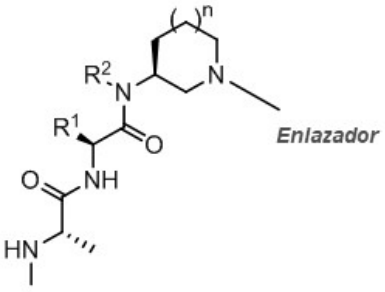
R^3 de las Fórmulas (LIII) y (LIV) se selecciona de entre:



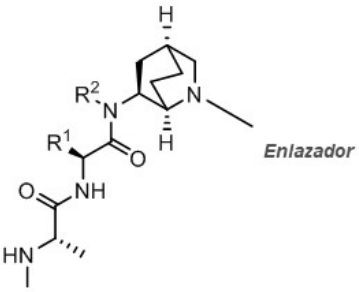
;

X de se selecciona de entre H, halógeno, metilo, metoxi, hidroxi, nitro o trifluorometilo.

[000119] En cualquiera de los compuestos descritos en la presente, el ILM puede tener la estructura de y enlazarse químicamente al enlazador tal como se muestra en la Fórmula (LV) o (LVI), o un mimético no natural de este:

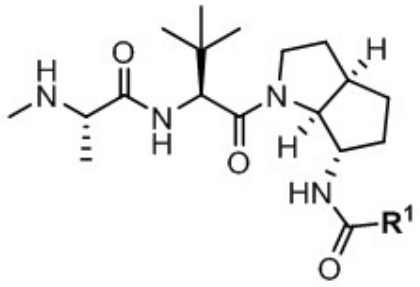


(LV),



(LVI).

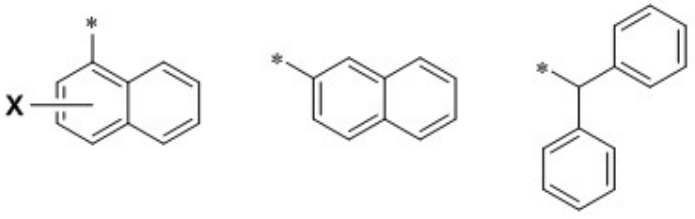
[000120] En cualquiera de los compuestos descritos en la presente, el ILM puede tener la estructura de la Fórmula (LVII), que se basa en los ligandos de IAP descritos en Cohen, F., et ál., *Orally bioavailable antagonists of inhibitor of apoptosis proteins based on an azabicyclooctane scaffold*, J. Med. Chem., 52(6), 1723-30 (2009), o un mimético no natural de estos:



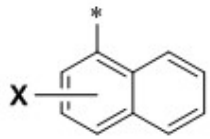
(LVII)

donde:

R1 de las Fórmulas (LVII) se selecciona de entre:

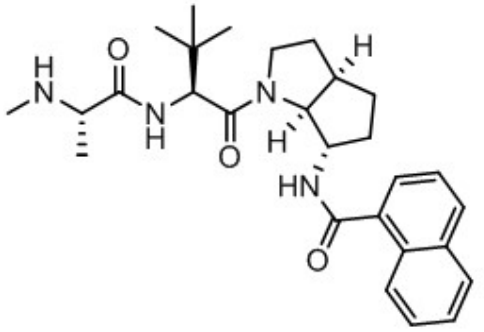


;



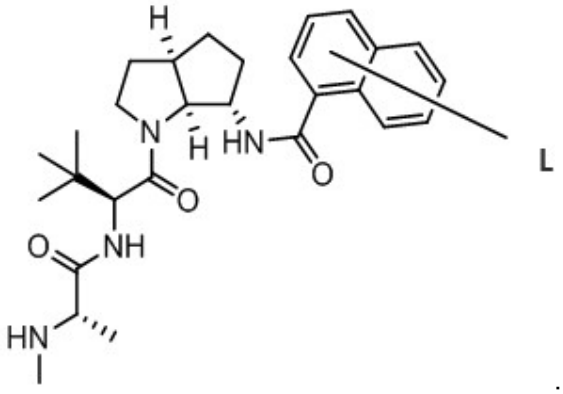
X de se selecciona de entre H, fluoro, metilo o metoxi.

[000121] En una modalidad particular, el ILM es representado por la siguiente estructura:

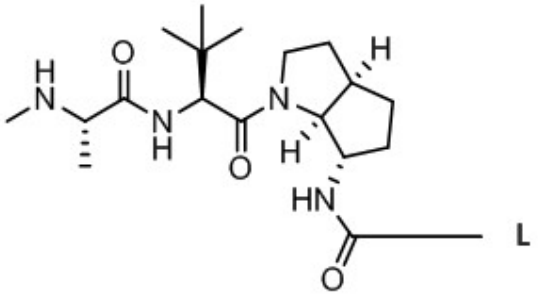


.

[000122] En una modalidad particular, el ILM se selecciona dentro del grupo que consiste en, y cuyo enlace químico entre el ILM y grupo enlazador L se muestra:

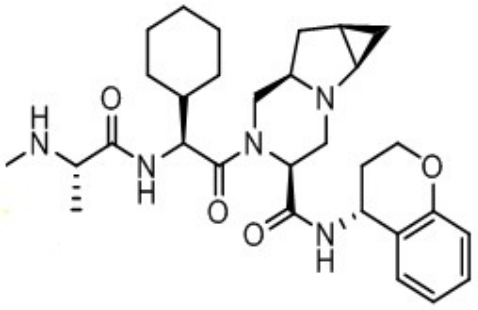
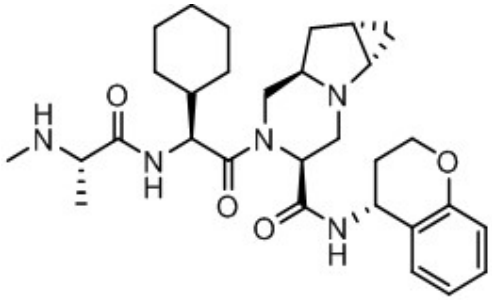


; y



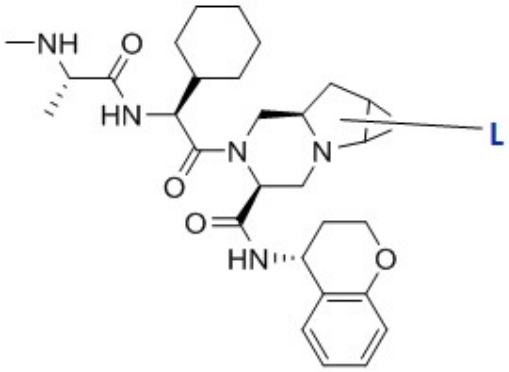
.

[000123] En cualquiera de los compuestos descritos en la presente, el ILM se selecciona dentro del grupo que consiste en las estructuras que figuran a continuación, que se basan en los ligandos de IAP descritos en Asano, M, et ál., *Design, sterioselective synthesis, and biological evaluation of novel tri-cyclic compounds as inhibitor of apoptosis proteins (IAP) antagonists*, Bioorg. Med. Chem., 21(18): 5725-37 (2013), o un mimético no natural de estos:

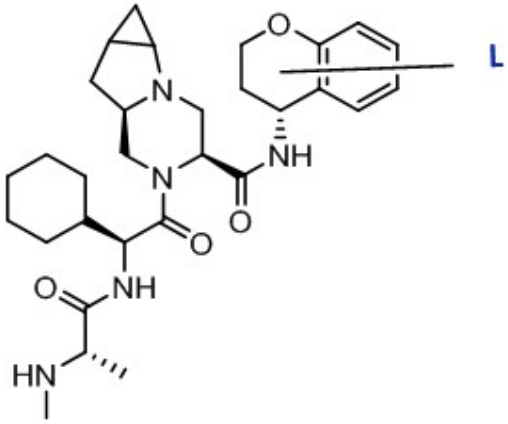



o .

[000124] En una modalidad particular, el ILM se selecciona dentro del grupo que consiste en, y cuyo enlace químico entre el ILM y grupo enlazador L se muestra:

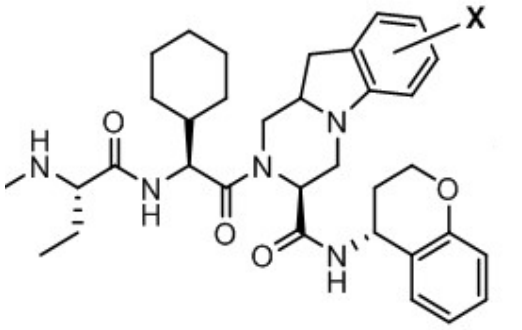


;



y

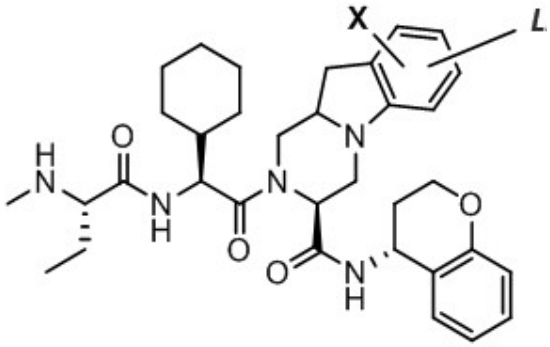
[000125] En cualquiera de los compuestos descritos en la presente, el ILM puede tener la estructura de la Fórmula (LVIII), que se basa en los ligandos de IAP descritos en Asano, M, et ál., *Design, sterioselective synthesis, and biological evaluation of novel tri-cyclic compounds as inhibitor of apoptosis proteins (IAP) antagonists*, Bioorg. Med. Chem., 21(18): 5725-37 (2013), o un mimético no natural de estos:



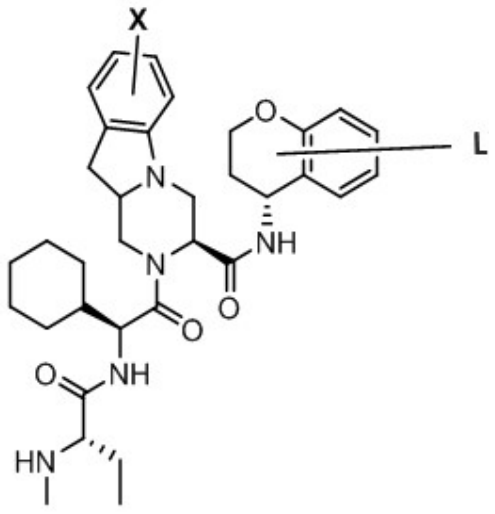
(LVIII),

donde X de la Fórmula (LVIII) es uno o dos sustituyentes que se seleccionan de manera independiente de entre H, halógeno o ciano.

[000126] En cualquiera de los compuestos descritos en la presente, el ILM puede tener la estructura de y enlazarse químicamente al grupo enlazador L tal como se muestra en la Fórmula (LIX) o (LX), o un mimético no natural de este:



(LIX) o

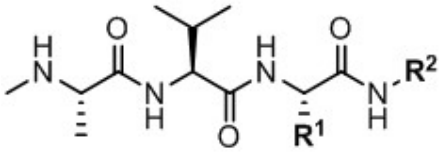


(LX),

donde X de la Fórmula (LIX) y (LX) es uno o dos sustituyentes seleccionados de manera independiente de entre H, halógeno o ciano, y; y L de las Fórmulas (LIX) y (LX) es un grupo enlazador tal como se describe en la presente.

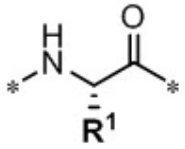
[000127] En cualquiera de los compuestos descritos en la presente, el ILM puede tener la estructura de la Fórmula (LXI), que se basa en los ligandos de IAP descritos en Ardecky, RJ, et

ál., *Design, sysnthesis and evaluation of inhibitor of apoptosis (IAP) antagonists that are highly selective for the BIR2 domain of XIAP*, Bioorg. Med. Chem., 23(14): 4253-7 (2013), o un mimético no natural de estos:

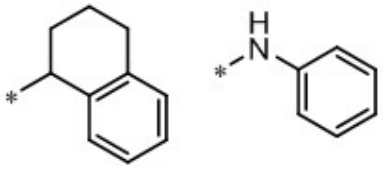


(LXI),

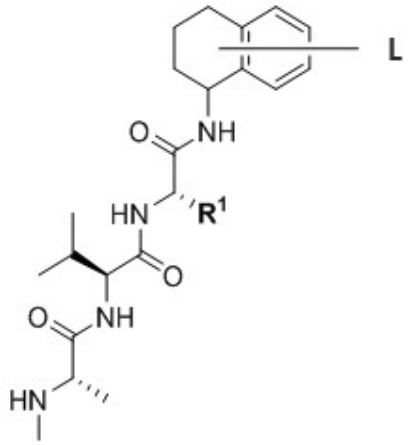
donde:



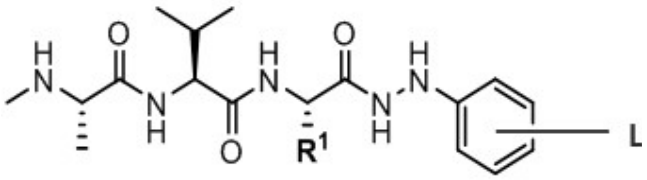
de la Fórmula (LXI) es un aminoácido natural o no natural; y

R^2 de la Fórmula (LXI) se selecciona de entre:  .

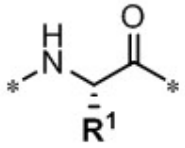
[000128] En cualquiera de los compuestos descritos en la presente, el ILM puede tener la estructura de y enlazarse químicamente al grupo enlazador L tal como se muestra en la Fórmula (LXII) o (LLXIII), o un mimético no natural de este:



(LXII), o



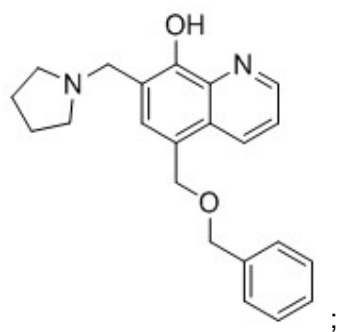
(LXIII),



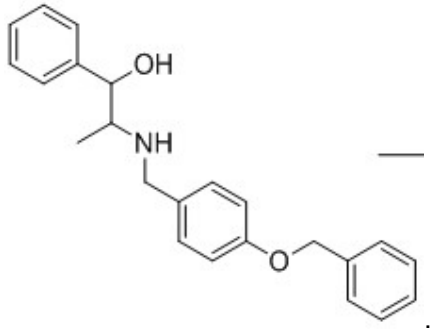
de la Fórmula (LXI) es un aminoácido natural o no natural; y

L de la Fórmula (LXI) es un grupo enlazador tal como se describe en la presente.

[000129] En cualquiera de los compuestos descritos en la presente, el ILM puede tener la estructura seleccionada dentro del grupo que consiste en, que se basa en los ligando de IAP descritos en Wang, J, et ál., *Discovery of novel second mitochondrial-derived activator of caspase mimetics as selective inhibitor or apoptosis protein inhibitors*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 349(2): 319-29 (2014), o un mimético no natural de estos:

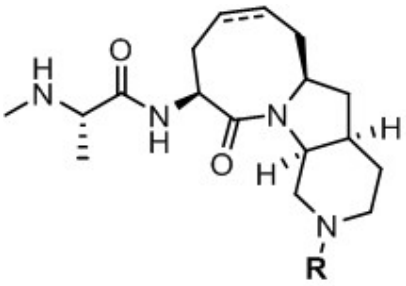


; y



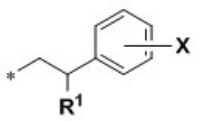
.

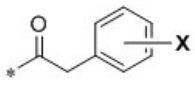
[000130] En cualquiera de los compuestos descritos en la presente, el ILM tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula (LXIX), que se basa en los ligandos de IAP descritos en Hird, AW, et ál., Structure-based design and synthesis of tricyclic IAP (Inhibitor*s of Apoptosis Proteins) inhibitors*, Bioorg. Med. Chem. Lett., 24(7): 1820-4 (2014), o un mimético no natural de estos:

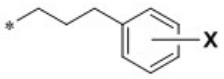


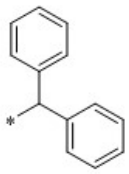
(LXIX),

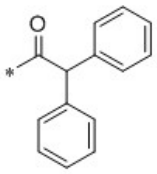
donde R de la Fórmula LIX se selecciona dentro del grupo que consiste en:

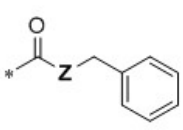


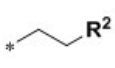


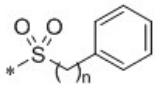




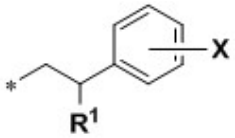




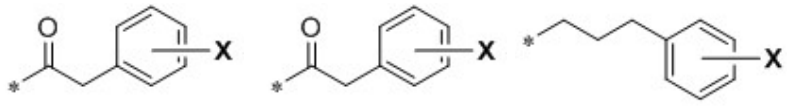


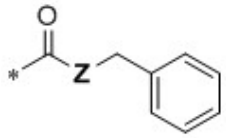


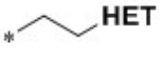
;

R1 de  se selecciona de entre H o Me;

R2 de  se selecciona de entre alquilo o cicloalquilo;

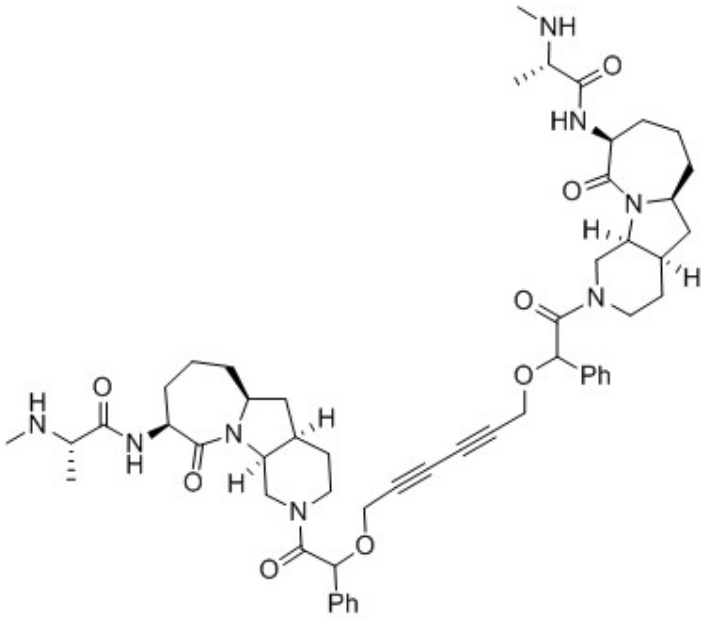
X de  es 1-2 sustituyentes seleccionados de manera independiente de entre halógeno, hidroxi, metoxi, nitro y trifluorometilo

Z de  es O o NH;

HET de  es heteroarilo mono o bicíclico fusionado; y

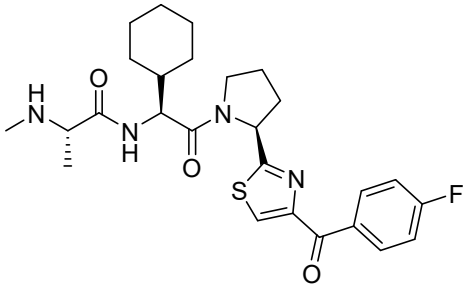
--- de la Fórmula (LIX) es un enlace doble opcional.

[000131] En una modalidad particular, el ILM del compuesto tiene una estructura química tal como se representa mediante:

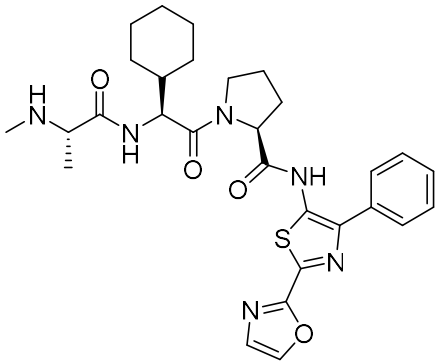


.

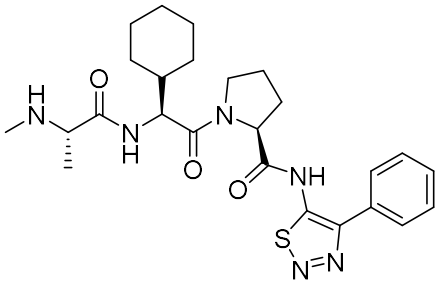
[000132] En una modalidad particular, el ILM del compuesto tiene una estructura química seleccionada dentro del grupo que consiste en:



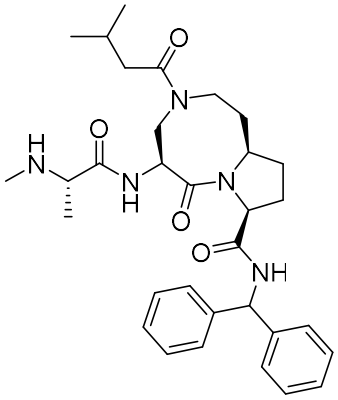
,



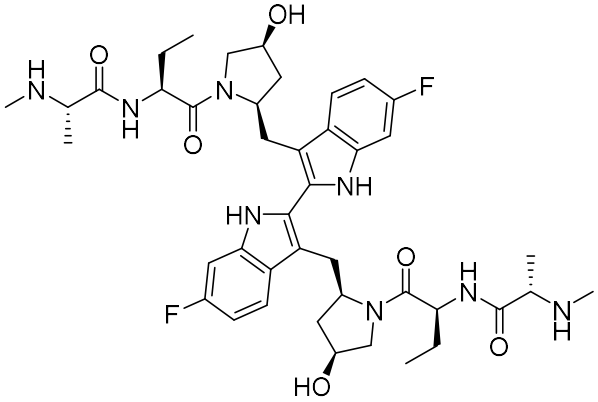
,



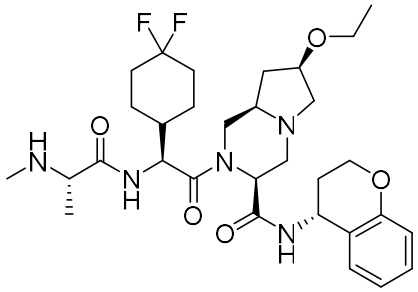
,



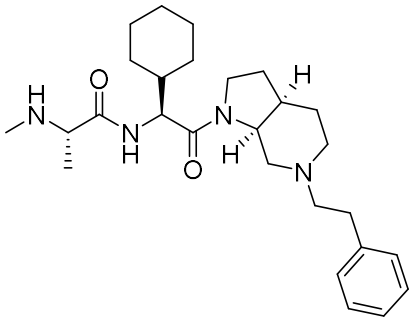
,



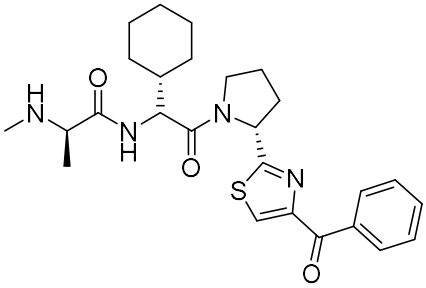
,



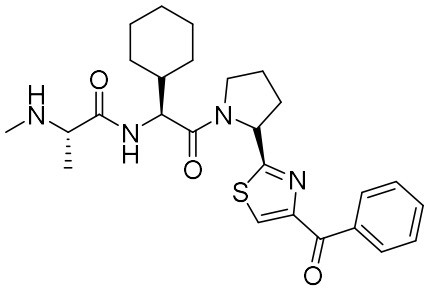
,



,



,



[000133] La expresión «de manera independiente» se usa en la presente para indicar que la variable, que se aplica de manera independiente, varía de manera independiente de una aplicación a otra.

[000134] El término «alquilo» significará, dentro de su contexto, un grupo alquilo o radical hidrocarburo lineal, de cadena ramificada o cíclico totalmente saturado, preferentemente un grupo alquilo C_1-C_{10}, más preferentemente C_1-C_6, de manera alternativa C_1-C_3, que puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, n-butilo, sec-butilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, isopropilo, 2-metilpropilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentiletilo, ciclohexiletilo y ciclohexilo, entre otros. En determinadas modalidades, el grupo alquilo tiene extremos protegidos con un grupo halógeno (At, Br, Cl, F o I). En determinadas modalidades preferidas, los compuestos de acuerdo con la presente descripción pueden usarse para unirse de forma covalente a enzimas deshalogenasa. Estos compuestos por lo general contienen una cadena lateral (frecuentemente enlazada a través de un grupo polietilenglicol) que termina en un grupo alquilo que tiene un sustituyente halógeno (frecuentemente cloro o bromo) en su extremo distal, lo cual tiene como resultado una unión covalente del compuesto que contiene ese resto con la proteína.

[000135] El término «alquenilo» hace referencia a radicales hidrocarburo lineales, de cadena ramificada o cíclicos C_2-C_{10} (preferentemente C_2- C_6) que contienen al menos un enlace C=C.

[000136] El término «alquinilo» hace referencia a radicales hidrocarburo lineales, de cadena ramificada o cíclicos C_2-C_{10} (preferentemente C_2- C_6) que contienen al menos un enlace C≡C.

[000137] El término «alquileno», cuando se usa, hace referencia a un grupo -$(CH_2)_n$- (n es un número entero, generalmente de entre 0-6), que puede estar opcionalmente sustituido. Cuando se sustituye, el grupo alquileno se sustituye preferentemente en uno o más de los grupos metileno con un grupo alquilo C_1-C_6 (lo cual incluye un grupo ciclopropilo o un grupo t-butilo), pero también puede sustituirse con uno o más grupos halo, preferentemente de 1 a 3 grupos halo o uno o dos grupos hidroxilo, grupos O-(alquilo C_1-C_6) o cadenas laterales de aminoácidos tal como se describe de otro modo en la presente. En determinadas modalidades, un grupo alquileno puede sustituirse con un grupo alcoxi o uretano (u otro grupo) que se

sustituye de manera adicional con una cadena de polietilenglicol (de 1 a 10, preferentemente de 1 a 6, frecuentemente de 1 a 4 unidades de etilenglicol) con la que se sustituye (de manera preferente, pero no exclusiva, en el extremo distal de la cadena de polietilenglicol) una cadena de alquilo sustituida con un grupo halógeno individual, preferentemente un grupo cloro. En incluso otras modalidades, el grupo alquileno (frecuentemente, un metileno) puede sustituirse con un grupo de cadena lateral de aminoácido tal como un grupo de cadena lateral de un aminoácido natural o no natural, por ejemplo, alanina, β-alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, cistina, ácido glutámico, glutamina, glicina, fenilalanina, histidina, isoleucina, lisina, leucina, metionina, prolina, serina, treonina, valina, triptófano o tirosina.

[000138] La expresión «no sustituido» significará sustituido solamente con átomos de hidrógeno. Un intervalo de átomos de carbono que incluye C_0 significa que el carbono está ausente y se remplaza con H. Por lo tanto, un intervalo de átomos de carbono que sea C_0-C_6 incluye átomos de carbono de 1, 2, 3, 4, 5 y 6 y para C_0, H en lugar del carbono.

[000139] El término «sustituido» u «opcionalmente sustituido» significará de manera independiente (es decir, cuando aparece más de un sustituyente, cada sustituyente es independiente de otro sustituyente) uno o más sustituyentes (de manera independiente hasta cinco sustituyentes, preferentemente hasta tres sustituyentes, frecuentemente 1 o 2 sustituyentes en un resto en un compuesto de acuerdo con la presente descripción y esto puede incluir sustituyentes que en sí mismos pueden sustituirse de manera adicional) en una posición de carbono (o nitrógeno) en cualquier parte de una molécula dentro de este contexto, e incluye como sustituyentes hidroxilo, tiol, carboxilo, ciano (C≡N), nitro (NO_2), halógeno (preferentemente, 1, 2 o 3 halógenos, especialmente en un alquilo, especialmente un grupo metilo tal como un trifluorometilo), un grupo alquilo (preferentemente, C_1-C_{10}, más preferentemente, C_1-C_6), arilo (especialmente fenilo y fenilo sustituido, por ejemplo, bencilo o benzoilo), un grupo alcoxi (preferentemente, arilo o alquilo C_1-C_6, inclusive fenilo y fenilo sustituido), tioéter (arilo o alquilo C_1-C_6), acilo (preferentemente, acilo C_1-C_6), éster o tioéster (preferentemente, arilo o alquilo C_1-C_6) lo cual incluye éster de alquileno (de forma tal que la unión sea en el grupo alquileno, en lugar de en la función de éster que se sustituye preferentemente con un grupo arilo o alquilo C_1-C_6), preferentemente, arilo o alquilo C_1-C_6, halógeno (preferentemente, F o Cl), amina (lo cual incluye una alquilenamina cíclica de cinco o seis miembros, lo que incluye además una alquilamina C_1-C_6 o una dialquilamina C_1-C_6 cuyos grupos alquilo pueden sustituirse con uno o dos grupos hidroxilo) o un grupo –N(alquilo C_0-C_6)C(O)(O-alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido (que puede estar opcionalmente sustituido con una cadena de polietilenglicol a la cual se une además un grupo alquilo que contiene un único halógeno, preferentemente sustituyente cloro), hidrazina, amido, que se sustituye preferentemente con uno o dos grupos alquilo C_1-C_6 (lo cual incluye una carboxamida que se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos alquilo C_1-C_6), alcanol (preferentemente, arilo o alquilo C_1-C_6) o ácido alcanoico (preferentemente, arilo o alquilo C_1-C_6). Los sustituyentes de

acuerdo con la presente descripción pueden incluir, por ejemplo, grupos $–SiR_1R_2R_3$ donde cada uno de R_1 y R_2 es tal como se describe en otras partes de la presente y R_3 es H o un grupo alquilo C_1-C_6, preferentemente R_1, R_2, R_3 en este contexto es un grupo alquilo C_1-C_3 (lo cual incluye un grupo isopropilo o t-butilo). Cada uno de los grupos descritos anteriormente puede enlazarse directamente al resto sustituido o, de manera alternativa, el sustituyente puede enlazarse al resto sustituido (preferentemente en el caso de un resto arilo o heteroarilo) a través de un grupo $-(CH_2)_m-$ opcionalmente sustituido o, de manera alternativa, un grupo $-(OCH_2)_m-$, $-(OCH_2CH_2)_m-$ o $-(CH_2CH_2O)_m-$ opcionalmente sustituido, que pueden sustituirse con cualquiera de uno o más de los sustituyentes descritos anteriormente. Los grupos alquileno, grupos $-(CH_2)_m-$ o $-(CH_2)_n-$ u otras cadenas tales como cadenas de etilenglicol, tal como se identificaron anteriormente, pueden sustituirse en cualquier punto en la cadena. Los sustituyentes preferidos en los grupos alquileno incluyen halógeno o grupos alquilo C_1-C_6 (preferentemente alquilo C_1-C_3), que pueden sustituirse opcionalmente con uno o dos grupos hidroxilo, uno o dos grupos éter (grupos O-C_1-C_6), hasta tres grupos halo (preferentemente F), o una cadena lateral de un aminoácido tal como se describe de otro modo en la presente y grupos amida (preferentemente carboxamida sustituida tal como se describió anteriormente) o grupos uretano opcionalmente sustituidos (frecuentemente con uno o dos sustituyentes alquilo C_0-C_6, los cuales pueden sustituirse de manera adicional). En determinadas modalidades, el grupo alquileno (frecuentemente un grupo metileno individual) se sustituye con uno o dos grupos alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituidos, preferentemente un grupo alquilo C_1-C_4, más frecuentemente grupos metilo u O-metilo o una cadena lateral de un aminoácido tal como se describe de otro modo en la presente. En la presente descripción, un resto en una molécula puede sustituirse opcionalmente con hasta cinco sustituyentes, preferentemente hasta tres sustituyentes. Más frecuentemente, en la presente descripción los restos sustituidos se sustituyen con uno o dos sustituyentes.

[000140] El término «sustituido» (donde cada sustituyente es independiente de cualquier otro sustituyente) significará, dentro de su contexto de uso, alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, halógeno, amido, carboxamido, sulfona, lo cual incluye sulfonamida, ceto, carboxi, éster C_1-C_6 (oxiéster o carboniléster), ceto C_1-C_6, uretano $-O-C(O)-NR_1R_2$ o $–N(R_1)-C(O)-O-R_1$, nitro, ciano y amina (lo cual incluye especialmente alquileno C_1-C_6-NR_1R_2, mono o di-alquilo C_1-C_6 aminas sustituidas que opcionalmente pueden sustituirse con uno o dos grupos hidroxilo). Cada uno de estos grupos contiene, a menos que se indique lo contrario, dentro del contexto, entre 1 y 6 átomos de carbono. En determinadas modalidades, los sustituyentes preferidos incluirán, por ejemplo, -NH-, -NHC(O)-, -O-, =O, $-(CH_2)_m-$ (aquí, m y n son, en este contexto, 1, 2, 3, 4, 5 o 6), -S-, -S(O)-, SO_2- o –NH-C(O)-NH-, $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nSH$, $-(CH_2)_nCOOH$, alquilo C_1-C_6, $-(CH_2)_nO-$(alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_nC(O)-$(alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_nOC(O)-$(alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_nC(O)O-$(alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_nNHC(O)-R_1$, $-(CH_2)_nC(O)-NR_1R_2$, $-(OCH_2)_nOH$, $-(CH_2O)_nCOOH$, alquilo C_1-C_6, $-(OCH_2)_nO-$(alquilo C_1-C_6), $-(CH_2O)_nC(O)-$(alquilo C_1-C_6), -

$(OCH_2)_nNHC(O)$-R_1, $-(CH_2O)_nC(O)$-NR_1R_2, $-S(O)_2$-R_S, $-S(O)$-R_S (R_S es alquilo C_1-C_6 o un grupo $–(CH_2)_m$-NR_1R_2), NO_2, CN o halógeno (F, Cl, Br, I, preferentemente F o Cl), según el contexto de uso del sustituyente. R_1 y R_2 son cada uno, dentro del contexto, H o un grupo alquilo C_1-C_6 (que opcionalmente puede sustituirse con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halógeno, preferentemente flúor). El término «sustituido» también significará, dentro del contexto químico del compuesto definido y el sustituyente usado, un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido tal como se describe de otro modo en la presente. Los grupos alquileno también pueden sustituirse tal como se describe de otro modo en la presente, preferentemente con grupos alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituidos (se prefiere metilo, etilo o hidroximetilo o hidroxietilo, lo cual proporciona un centro quiral), una cadena lateral de un grupo aminoácido tal como se describe de otro modo en la presente, un grupo amido tal como se describió anteriormente en la presente, o un grupo uretano, grupo O-$C(O)$-NR_1R_2 donde R_1 y R_2 son tal como se describe de otro modo en la presente, aunque también se pueden usar muchos otros grupos como sustituyentes. Varios restos opcionalmente sustituidos pueden sustituirse con 3 o más sustituyentes, preferentemente no más de 3 sustituyentes y preferentemente con 1 o 2 sustituyentes. Cabe destacar que, en algunos casos donde se requiere sustitución en una posición particular de la molécula en un compuesto (principalmente debido a la valencia), pero no se indica la sustitución, se interpreta o entiende que ese sustituyente es H, a menos que el contexto de la sustitución indique lo contrario.

[000141] El término «arilo» o «aromático», en contexto, hace referencia a un radical aromático monovalente sustituido (tal como se describe de otro modo en la presente) o no sustituido que tiene un único anillo (p. ej., benceno, fenilo, bencilo) o anillos condensados (p. ej., naftilo, antracenilo, fenantrenilo, etc.) y puede unirse al compuesto de acuerdo con la presente descripción en cualquier posición estable disponible en el o los anillos o como se indique de otro modo en la estructura química presentada. Otros ejemplos de grupos arilo, en este contexto, pueden incluir sistemas de anillos aromáticos heterocíclicos, grupos «heteroarilo» con uno o más átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo (monocíclico) tales como imidazol, furilo, pirrol, furanilo, tieno, tiazol, piridina, pirimidina, pirazina, triazol, oxazol o sistemas de anillos fusionados tales como indol, quinolina, indolizina, azaindolizina, benzofurazano, etc., entre otros, que opcionalmente pueden sustituirse tal como se describió anteriormente. Entre los grupos heteroarilo que pueden mencionarse se incluyen grupos heteroarilo que contienen nitrógeno tales como pirrol, piridina, piridona, piridazina, pirimidina, pirazina, pirazol, imidazol, triazol, triazina, tetrazol, indol, isoindol, indolizina, azaindolizina, purina, indazol, quinolina, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, isoquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, quinolizina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, imidazopiridina, imidazotriazina, pirazinopiridazina, acridina, fenantridina, carbazol, carbazolina, pirimidina, fenantrolina, fenaceno, oxadiazol, bencimidazol, pirrolopiridina, pirrolopirimidina y

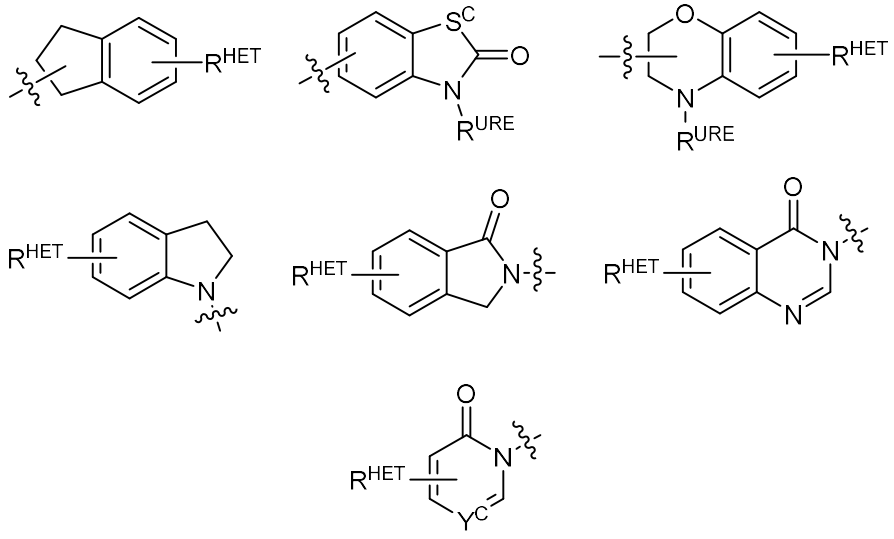
piridopirimidina; heterociclos aromáticos que contienen azufre tales como tiofeno y benzotiofeno; heterociclos aromáticos que contienen oxígeno tales como furano, pirano, ciclopentapirano, benzofurano e isobenzofurano; y heterociclos aromáticos que comprenden 2 o más heteroátomos seleccionados de entre nitrógeno, azufre y oxígeno, tales como tiazol, tiadizol, isotiazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotiadiazol, fenotiazina, isoxazol, furazano, fenoxazina, pirazoloxazol, imidazotiazol, tienofurano, furopirrol, piridoxazina, furopiridina, furopirimidina, tienopirimidina y oxazol, entre otros, todos los cuales opcionalmente pueden sustituirse.

[000142] La expresión «arilo sustituido» hace referencia a un grupo carbocíclico aromático que comprende al menos un anillo aromático o múltiples anillos condensados, de los cuales al menos uno es aromático, donde el o los anillos se sustituyen con uno o más sustituyentes. Por ejemplo, un grupo arilo puede comprender uno o más sustituyentes seleccionados de entre: -$(CH_2)_n$OH, -$(CH_2)_n$-O-alquilo(C_1-C_6), -$(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-alquilo(C_1-C_6), -$(CH_2)_n$-C(O)alquilo (C_0-C_6), -$(CH_2)_n$-C(O)Oalquilo(C_0-C_6), -$(CH_2)_n$-OC(O)alquilo(C_0-C_6), amina, mono- o di-(alquilo C_1-C_6) amina donde el grupo alquilo en la amina opcionalmente se sustituye con 1 o 2 grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo (preferentemente F, Cl), OH, COOH, alquilo C_1-C_6, preferentemente un grupo CH_3, CF_3, OMe, OCF_3, NO_2 o CN (cada uno de los cuales puede sustituirse en las posiciones orto, meta y/o para, preferentemente para, del anillo fenilo), un grupo fenilo opcionalmente sustituido (el propio grupo fenilo preferentemente se conecta/une a un grupo PTM, lo cual incluye un grupo ULM, a través de un grupo enlazador), y/o al menos uno de un grupo F, Cl, OH, COOH, CH_3, CF_3, OMe, OCF_3, NO_2 o CN (posiciones orto, meta y/o para, preferentemente para, del anillo fenilo), un grupo naftilo, que opcionalmente puede sustituirse, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido, preferentemente un isoxazol opcionalmente sustituido que incluye un isoxazol metilsustituido, un oxazol opcionalmente sustituido que incluye un oxazol metilsustituido, un tiazol opcionalmente sustituido que incluye un tiazol metilsustituido, un isotiazol opcionalmente sustituido que incluye un isotiazol metilsustituido, un pirrol opcionalmente sustituido que incluye un pirrol metilsustituido, un imidazol opcionalmente sustituido que incluye un metilimidazol, un bencimidazol o metoxibencilimidazol opcionalmente sustituido, un oximidazol o metiloximidazol opcionalmente sustituido, un grupo diazol opcionalmente sustituido, lo cual incluye un grupo metildiazol, un grupo triazol opcionalmente sustituido, lo cual incluye un grupo triazol metilsustituido, un grupo piridina opcionalmente sustituido, lo cual incluye un grupo piridina halo- (preferentemente, F) o metilsustituido o un grupo oxapiridina (donde el grupo piridina se enlaza al grupo fenilo mediante un oxígeno), un furano opcionalmente sustituido, un benzofurano opcionalmente sustituido, un dihidrobenzofurano opcionalmente sustituido, un indol, una indolizina o una azaindolizina (2, 3 o 4-azaindolizina) que opcionalmente se sustituyen, una quinolina opcionalmente sustituida, y combinaciones de estos.

[000143] «Carboxilo» indica el grupo --C(O)OR, donde R es hidrógeno, alquilo, alquilo

sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, donde estos sustituyentes genéricos tienen significados que son idénticos a las definiciones de los grupos correspondientes definidos en la presente.

[000144] El término «heteroarilo» o «hetarilo» puede significar, de modo no taxativo, una quinolina opcionalmente sustituida (que puede unirse al farmacóforo o sustituirse en cualquier átomo de carbono dentro del anillo de quinolina), un indol opcionalmente sustituido (lo cual incluye dihidroindol), una indolizina opcionalmente sustituida, una azaindolizina opcionalmente sustituida (2, 3 o 4-azaindolizina), un bencimidazol, benzodiazol, benzoxofurano opcionalmente sustituido, un imidazol opcionalmente sustituido, un isoxazol opcionalmente sustituido, un oxazol opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con metilo), un diazol opcionalmente sustituido, un triazol opcionalmente sustituido, un tetrazol, un benzofurano opcionalmente sustituido, un tiofeno opcionalmente sustituido, un tiazol opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con metilo y/o tiol), un isotiazol opcionalmente sustituido, un triazol opcionalmente sustituido (preferentemente un 1,2,3-triazol sustituido con un grupo metilo, un grupo triisopropilsililo, un grupo -$(CH_2)_m$-O-alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o un grupo -$(CH_2)_m$-C(O)-O-alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido), una piridina opcionalmente sustituida (2-, 3 o 4-piridina) o un grupo de acuerdo con la estructura química:



donde:

S^c es CHR^{SS}, NR^{URE} u O;

R^{HET} es H, CN, NO_2, halo (preferentemente Cl o F), alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo (p. ej., CF_3), O(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo) o un grupo acetilénico –C≡C-R_a opcionalmente sustituido donde R_a es H o un grupo alquilo C_1-C_6 (preferentemente alquilo C_1-C_3);

R^{SS} es H, CN, NO_2, halo (preferentemente F o Cl), alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo), O-(alquilo

C_1-C_6) opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo) o un -C(O)(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilos o hasta tres grupos halo);

R^{URE} es H, un alquilo C_1-C_6 (preferentemente H o alquilo C_1-C_3) o un –C(O)(alquilo C_1-C_6), cada uno de estos grupos opcionalmente se sustituye con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halógeno, preferentemente flúor, o un heterociclo opcionalmente sustituido, por ejemplo, piperidina, morfolina, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, piperidina, piperazina, cada uno de los cuales opcionalmente se sustituye, e

Y^C es N o C-R^{YC}, donde R^{YC} es H, OH, CN, NO_2, halo (preferentemente Cl o F), alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo (p. ej., CF_3), O(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo) o un grupo acetilénico –C≡C-R_a opcionalmente sustituido donde R_a es H o un grupo alquilo C_1-C_6 (preferentemente alquilo C_1-C_3).

[000145] Los términos «aralquilo» y «heteroarilalquilo» hacen referencia a grupos que comprenden sistemas de anillos arilo o, respectivamente, heteroarilo, así como alquilo y/o heteroalquilo y/o carbocíclicos y/o heterocicloalquilo de acuerdo con las definiciones anteriores.

[000146] El término «arilalquilo», tal como se usa en la presente, hace referencia a un grupo arilo tal como se definió anteriormente unido a un grupo alquilo definido anteriormente. El grupo arilalquilo se une al resto original a través de un grupo alquilo donde el grupo alquilo tiene de uno a seis átomos de carbono. El grupo arilo en el grupo arilalquilo puede sustituirse tal como se definió anteriormente.

[000147] El término «heterociclo» hace referencia a un grupo cíclico que contiene al menos un heteroátomo, p. ej., N, O o S, y puede ser aromático (heteroarilo) o no aromático. Por lo tanto, los restos heteroarilo se subsumen en la definición de heterociclo, según el contexto de su uso. Los ejemplos de grupos heteroarilo se describieron anteriormente en la presente.

[000148] Los ejemplos de heterocíclicos incluyen: azetidinilo, bencimidazolilo, 1,4-benzodioxanilo, 1,3- benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, dihidroimidazolilo, dihidropiranilo, dihidrofuranilo, dioxanilo, dioxolanilo, etilenurea, 1,3-dioxolano, 1,3- dioxano, 1,4-dioxano, furilo, homopiperidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, indolinilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, oxazolidinilo, oxazolilo, piridona,2-pirrolidona, piridina, piperazinilo, N-metilpiperazinilo, piperidinilo, ftalimida, succinimida, pirazinilo, pirazolinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidroquinolina, tiazolidinilo, tiazolilo, tienilo, tetrahidrotiofeno, oxano, oxetanilo, oxatiolanilo, tiano, entre otros.

[000149] Los grupos heterocíclicos opcionalmente pueden sustituirse con un miembro

seleccionado dentro del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, ceto, tioceto, carboxi, carboxialquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterocíclico, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, —SO-alquilo, —SO-alquilo sustituido, —SOarilo, —SO-heteroarilo, —SO2-alquilo, —SO2-alquilo sustituido, —SO2-arilo, oxo (=O) y -SO2- heteroarilo. Esos grupos heterocíclicos pueden tener un único anillo o múltiples anillos condensados. Los ejemplos de heterociclos y heteroarilos de nitrógeno incluyen, de modo no taxativo, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, indolina, morfolino, piperidinilo, tetrahidrofuranilo y similares, así como heterociclos que contienen N-alcoxi-nitrógeno. El término «heterocíclico» también incluye grupos bicíclicos en los que cualquiera de los anillos heterocíclicos se fusiona con un anillo benceno o un anillo ciclohexano u otro anillo heterocíclico (por ejemplo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrahidroquinolilo y similares).

[000150] El término «cicloalquilo» puede significar, pero no se limita de modo alguno a, grupos univalentes derivados de grupos alquilo o monocíclicos o policíclicos o cicloalcanos, tal como se define en la presente, p. ej., grupos hidrocarburo monocíclicos saturados que tienen de tres a veinte átomos de carbono en el anillo, lo cual incluye, de modo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. La expresión «cicloalquilo sustituido» puede significar, pero no se limita de modo alguno a, un grupo alquilo monocíclico o policíclico y que se sustituye por uno o más sustituyentes, por ejemplo, amino, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, carbiloxi, carbilmercapto, arilo, nitro, mercapto o sulfo, donde estos grupos sustituyentes genéricos tienen significados idénticos a las definiciones de los grupos correspondientes tal como se define en esta sección.

[000151] «Heterocicloalquilo» hace referencia a un grupo alquilo monocíclico o policíclico en el que al menos un átomo de carbono de anillo de su estructura cíclica se remplaza con un heteroátomo seleccionado dentro del grupo que consiste en N, O, S o P. «Heterocicloalquilo sustituido» hace referencia a un grupo alquilo monocíclico o policíclico en el que al menos un átomo de carbono de anillo de su estructura cíclica se remplaza con un heteroátomo seleccionado dentro del grupo que consiste en N, O, S o P y el grupo contiene uno o más sustituyentes seleccionados dentro del grupo que consiste en halógeno, alquilo, alquilo sustituido, carbiloxi, carbilmercapto, arilo, nitro, mercapto o sulfo, donde estos grupos sustituyentes genéricos tienen significados idénticos a las definiciones de los grupos correspondientes tal como se define en esta sección.

[000152] El término «hidrocarbilo» significará un compuesto que contiene carbono e hidrógeno y que puede estar totalmente saturado, parcialmente insaturado o ser aromático e incluye grupos arilo, grupos alquilo, grupos alquenilo y grupos alquinilo.

[000153] La expresión «de manera independiente» se usa en la presente para indicar que la variable, que se aplica de manera independiente, varía de manera independiente de una aplicación a otra.

[000154] La expresión «alquilo inferior» hace referencia a metilo, etilo o propilo.

[000155] La expresión «alcoxi inferior» hace referencia a metoxi, etoxi o propoxi.

[000156] En cualquiera de las modalidades descritas en la presente, W, X, Y, Z, G, G', R, R', R", Q1-Q4, A y Rn de manera independiente pueden acoplarse de forma covalente a un enlazador y/o un enlazador al que se unen uno o más grupos PTM, ULM, ILM o ILM'.

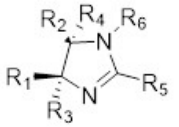
[000157] **<u>Ejemplos de MLM</u>**

[000158] En determinadas modalidades adicionales, el MLM del compuesto bifuncional comprende restos químicos tales como imidazolinas sustituidas, espiro-indolinonas sustituidas, pirrolidinas sustituidas, piperidinonas sustituidas, morfolinonas sustituidas, pirrolopirimidinas sustituidas, imidazolopiridinas sustituidas, tiazoloimidazolina sustituida, pirrolopirrolidinonas sustituidas e isoquinolinonas sustituidas.

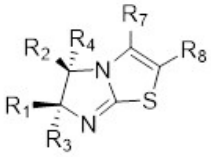
[000159] En modalidades adicionales, el MLM comprende las estructuras centrales mencionadas anteriormente con sustituciones bis-arilo adyacentes posicionadas como configuraciones cis o trans.

[000160] En otras modalidades adicionales, el MLM comprende parte de elementos estructurales como en RG7112, RG7388, SAR405838, AMG-232, AM-7209, DS-5272, MK-8242 y NVP-CGM-097, y análogos o derivados de estos.

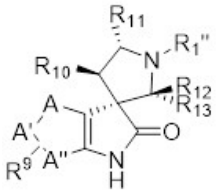
[000161] En determinadas modalidades preferidas, el MLM es un derivado de imidazolina sustituida representada como la Fórmula (A-1), o tiazoloimidazolina representada como la Fórmula (A-2), o espiro indolinona representada como la Fórmula (A-3), o pirolidina representada como la Fórmula (A-4), o piperidinona / morflinona representada como la Fórmula (A-5), o isoquinolinona representada como la Fórmula (A-6), o pirolopirimidina / imidazolopiridina representada como la Fórmula (A-7), o pirrolopirrolidinona / imidazolopirrolidinona representada como la Fórmula (A-8).



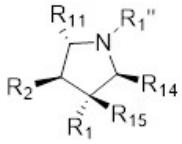
Fórmula (A-1)



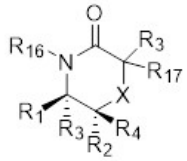
Fórmula (A-2)



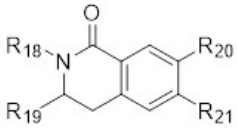
Fórmula (A-3)



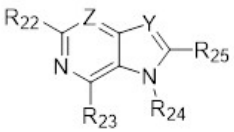
Fórmula (A-4)



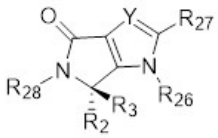
Fórmula (A-5)



Fórmula (A-6)



Fórmula (A-7)



Fórmula (A-8)

donde anteriormente en la Fórmula (A-1) a Fórmula (A-8),

X de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se selecciona dentro del grupo que consiste en carbono, oxígeno, azufre, sulfóxido, sulfona y N-R^a;

R^a es de manera independiente H o un grupo alquilo con una cantidad de carbonos de 1 a 6;

Y y Z de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) son de manera independiente carbono o nitrógeno;

A, A' y A'' de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se seleccionan de manera independiente de entre C, N, O o S, también pueden ser uno o dos átomos que formen un anillo bicíclico fusionado, o un grupo bicíclico aromático 6,5- y 5,5-fusionado;

R_1, R_2 de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se seleccionan de manera independiente dentro del grupo que consiste en un grupo arilo o heteroarilo, un grupo heteroarilo con uno o dos heteroátomos seleccionados de manera independiente de entre azufre o nitrógeno, donde el grupo arilo o heteroarilo puede ser monocíclico o bicíclico, o estar no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados de manera independiente dentro del grupo que consiste en:

halógeno, -CN, grupo alquilo C1 a C6, cicloalquilo C3 a C6, -OH, alcoxi con de 1 a 6 carbonos, alcoxi sustituido con flúor con de 1 a 6 carbonos, sulfóxido con de 1 a 6 carbonos, sulfona con de 1 a 6 carbonos, cetona con de 2 a 6 carbonos, amidas con de 2 a 6 carbonos, y dialquil amina con de 2 a 6 carbonos;

R_3, R_4 de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se seleccionan de manera independiente dentro del grupo que consiste en H, metilo y alquilo C1 a C6;

R_5 de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se seleccionan dentro del grupo que consiste en un grupo arilo o heteroarilo, un grupo heteroarilo con uno o dos heteroátomos seleccionados de manera independiente de entre azufre o nitrógeno, donde el grupo arilo o heteroarilo puede ser monocíclico o bicíclico, o estar no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados de manera independiente dentro del grupo que consiste en:

halógeno, -CN, grupo alquilo C1 a C6, cicloalquilo C3 a C6, -OH, alcoxi con de 1 a 6 carbonos, alcoxi sustituido con flúor con de 1 a 6 carbonos, sulfóxido con de 1 a 6 carbonos, sulfona con de 1 a 6 carbonos, cetona con de 2 a 6 carbonos, amidas con de 2 a 6 carbonos, dialquil amina con de 2 a 6 carbonos, alquil éter (C2 a C6), alquil cetona (C3 a C6), morfolinilo, alquil éster (C3 a C6), cianuro de alquilo (C3 a C6);

R_6 de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) es H o $–C(=O)R^b$, donde

R^b de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo mono, di o trisustituido, 4-morfolinilo, 1-(3-oxopiperazunilo), 1-piperidinilo, 4-N-R^c-morfolinilo, 4-R^c-1-piperidinilo y 3-R^c-1-piperidinilo, donde

R^c de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido con flúor, ciano alquilo, alquilo sustituido con hidroxilo, cicloalquilo, alcoxialquilo, amida alquilo, alquil sulfona, alquil sulfóxido, alquil amida, arilo, heteroarilo, arilo o heteroarilo mono, bis y trisustituido, CH2CH2R^d y CH2CH2CH2R^d, donde

R^d de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se selecciona dentro del grupo que consiste en alcoxi, alquil sulfona, alquil sulfóxido, carboxamida sustituida con N, -NHC(O)-alquilo, -NH-SO_2-alquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido;

R_7 de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se selecciona dentro del grupo que consiste en H, alquilo C1 a C6, alquilo cíclico, alquilo sustituido con flúor, alquilo sustituido con ciano, arilo o hetero arilo de 5 o 6 miembros, arilo o hetero arilo de 5 o 6 miembros sustituido;

R_8 de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se selecciona dentro del grupo que consiste en $–R^e$-C(O)-R^f, -R^e-alcoxi, -R^e-arilo, -R^e-heteroarilo y -R^e-C(O)-R^f-C(O)-R^g, donde:

R^e de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) es un alquileno con de 1 a 6 carbonos, o un enlace;

R^f de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) es un heterociclo de 4 a 7 miembros sustituido;

R^g de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se selecciona dentro del grupo que consiste en arilo, hetero arilo, arilo o heteroarilo sustituido y heterociclo de 4 a 7 miembros;

R_9 de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se selecciona dentro del grupo que consiste en un

mono, bis o trisustituyente en el anillo aromático bicíclico fusionado en la Fórmula (A-3), donde los sustituyentes se seleccionan de manera independiente dentro del grupo que consiste en halógeno, alqueno, alquino, alquilo, no sustituido o sustituido con Cl o F;

R_{10} de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se selecciona dentro del grupo que consiste en un grupo arilo o heteroarilo, donde el grupo heteroarilo puede contener uno o dos heteroátomos como azufre o nitrógeno, el grupo arilo o heteroarilo puede ser monocíclico o bicíclico, el grupo arilo o heteroarilo puede estar no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes, lo cual incluye un halógeno, F, Cl, -CN, alqueno, alquino, grupo alquilo C1 a C6, cicloalquilo C1 a C6, -OH, alcoxi con de 1 a 6 carbonos, alcoxi sustituido con flúor con de 1 a 6 carbonos, sulfóxido con de 1 a 6 carbonos, sulfona con de 1 a 6 carbonos, cetona con de 2 a 6 carbonos;

R_{11} de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) es $-C(O)-N(R^h)(R^i)$, donde R^h y R^i se seleccionan dentro de los grupos que consisten en los siguientes:

H; alquilo C1 a C6 sustituido lineal o ramificado; alquilo sustituido con alcoxi; alquilo sustituido con mono y dihidroxi (p. ej., a C3 a C6), alquilo sustituido con sulfona; arilo opcionalmente sustituido; heterarilo opcionalmente sustituido; arilo o heteroarilo mono, bis o trisustituido; ácido fenil-4-carboxílico; ácido fenil-4-carboxílico sustituido, ácido alquil carboxílico; ácido heteroaril carboxílico opcionalmente sustituido; ácido alquil carboxílico; ácido alquil carboxílico sustituido con flúor; cicloalqui opcionalmente sustituido, 3-hidroxiciclobutano, 4-hidroxiciclohehexano, cicloalquilo sustituido con arilo; cicloalquilo sustituido con heteroarilo; o Rh y Ri tomados juntos forman un anillo;

R_{12} y R_{13} de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se seleccionan de manera independiente de entre H, alquilo inferior (C1 a C6), alquenilo inferior (C2 a C6), alquinilo inferior (C2 a C6), cicloalquilo (anillo de 4, 5 y 6 miembros), cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo y arilo de 5 y 6 miembros, R12 y R13 pueden conectarse para formar un anillo de 5 y 6 miembros con o sin sustitución en el anillo;

R_{14} de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo y cicloalquenilo sustituido;

R_{15} de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) es CN;

R_{16} de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo C1-6, cicloalquilo C1-6, alquenilo C2-6, alquilo C1-6 o cicloalquilo C3-6 con uno o múltiples hidrógenos remplazados por flúor, alquilo o cicloalquilo con un CH_2 remplazado por S(=O), -S o $-S(=O)_2$, alquilo o cicloalquilo con CH_3 en el extremo remplazado por $S(=O)_2N$(alquilo)(alquilo), -C(=O)N(alquilo)(alquilo), -N(alquilo)$S(=O)_2$(alquilo), -C(=O)2(alquilo), -O(alquilo), alquilo C1-6 o alquilo-cicloalquilo con hidrón remplazado por un grupo hidroxilo, un cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, que opcionalmente contiene un grupo -(C=0)-, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 a 6 miembros, cuyo grupo heterocicloalquilo o

heteroarilo puede contener de uno a tres heteroátomos seleccionados de manera independiente de entre O, N o S, y el grupo cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar no sustituido o sustituido con de uno a tres sustituyentes seleccionados de manera independiente de entre halógeno, grupos alquilo C1-6, alquilo C1-6 hidroxilado, alquilo C1-6 que contiene tioéter, éter, sulfona, sulfóxido, éter sustituido con flúor o grupo ciano;

R_{17} de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se selecciona dentro del grupo que consiste en $(CH_2)nC(O)NR^kR^l$, donde R^k y R^l se seleccionan de manera independiente de entre H, alquilo C1-6, alquilo C1-6 hidroxilado, alcoxi C1-6 alquilo, alquilo C1-6 con uno o múltiples hidrógenos remplazados por flúor, alquilo C1-6 con un carbono remplazado por S(O), S(O)(O), alcoxialquilo C1-6 con uno o múltiples hidrógenos remplazados por flúor, alquilo C1-6 con hidrógeno remplazado por un grupo ciano, arilo o heteroarilo de 5 y 6 miembros, alquil arilo con grupo alquilo que contiene 1-6 carbonos, y alquil heteroarilo con grupo alquilo que contiene 1-6 carbonos, donde el grupo arilo o heteroarilo puede sustituirse de manera adicional;

R_{18} de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se selecciona dentro del grupo que consiste en cicloalquilo, alquilo, heteroarilo, arilo sustituido, la sustitución preferentemente es -N(alquilo C1-4)(cicloalquilo), -N(alquilo C1-4)alquilo-cicloalquilo y -N(alquilo C1-4)[(alquilo)-(sustituido con heterociclo)-cicloalquilo];

R_{19} de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se selecciona dentro del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heteroarilo bicíclico, y estos grupos arilo o heteroarilo pueden sustituirse con halógeno, alquilo C1-6, cicloalquilo C1-6, CF_3, F, CN, alquino, alquil sulfona, la sustitución de halógeno puede ser una mono, bis o trisustitución;

R_{20} y R_{21} de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se seleccionan de manera independiente de entre alquilo C1-6, cicloalquilo C1-6, alcoxi C1-6, alcoxi C1-6 hidroxilado y alcoxi C1-6 sustituido con flúor, donde R_{20} y R_{21} pueden conectarse además para formar un anillo cíclico o heterocíclico de 5, 6 y 7 miembros, que puede sustituirse de manera adicional;

R_{22} de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se selecciona dentro del grupo que consiste en H, alquilo C1-6, cicloalquilo C1-6, ácido carboxílico, éster de ácido carboxílico, amida, amida inversa, sulfonamida, sulfonamida inversa, N-acil urea, heterociclo de 5 miembros que contiene nitrógeno, los heterociclos de 5 miembros pueden sustituirse de manera adicional con alquilo C1-6, alcoxi, alquilo sustituido con flúor, CN y alquilsulfona;

R_{23} de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se selecciona de entre arilo, heteroarilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-alquilo, -O-alquilo-cicloalquilo, -NH-alquilo, -NH-alquilo-cicloalquilo, -N(H)-arilo, -N(H)-heteroarilo, -N(alquilo)-arilo, -N(alquilo)-heteroarilo, los grupos arilo o heteroarilo pueden sustituirse con halógeno, alquilo C1-6, alquilo C1-6 hidroxilado, cicloalquilo, alquilo C1-6 sustituido con flúor, CN, alcoxi, alquil sulfona, amida y sulfonamida;

R_{24} de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se selecciona dentro del grupo que consiste en –CH2-(alquilo C1-6), -CH2-cicloalquilo, -CH2-arilo, CH2-heteroarilo, donde el alquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo pueden sustituirse con halógeno, alcoxi, alquilo hidroxilado, alquilo sustituido

con ciano, cicloalquilo y cicloalquilo sustituido;

R_{25} de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo C1-6, alquilo C1-6-cicloalquilo, alquilo sustituido con alcoxi, alquilo hidroxilado, arilo, heteroarilo, arilo o heteroarilo sustituido, heterociclos saturados que contienen nitrógeno de 5,6 y 7 miembros, heterociclos saturados que contienen nitrógeno 5,6-fusionados y 6,6-fusionados y estos heterociclos saturados pueden sustituirse con un grupo alquilo C1-6, alquilo C1-6 sustituido con flúor, alcoxi, arilo y heteroarilo;

R_{26} de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo C1-6, cicloalquilo C3-6, el alquilo o cicloalquilo pueden sustituirse con –OH, alcoxi, alcoxi sustituido con flúor, alquilo sustituido con flúor, $-NH_2$, -NH-alquilo, NH-C(O)alquilo, $-NH-S(O)_2$-alquilo y $-S(O)_2$-alquilo;

R_{27} de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se selecciona dentro del grupo que consiste en arilo, heteroarilo, heteroarilo bicíclico, donde los grupos arilo o heteroarilo pueden sustituirse con alquilo C1-6, alcoxi, NH2, NH-alquilo, halógeno o -CN y la sustitución puede ser de manera independiente una mono, bis o trisustitución;

R_{28} de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se selecciona dentro del grupo que consiste en arilo, heteroarilo de 5 y 6 miembros, heteroarilo bicíclico, cicloalquilo, heterociclo saturado tal como piperidina, piperidinona, tetrahidropirano, N-acil-piperidina, donde el cicloalquilo, heterociclo saturado, arilo o heteroarilo puede sustituirse de manera adicional con –OH, alcoxi, mono, bis o trisustitución que incluye grupos alquilo sustituidos con flúor, halógeno, -CN y alquil sulfona; y

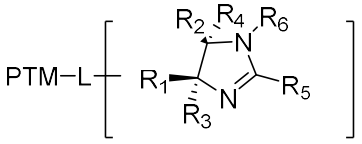
$R_{1''}$ de la Fórmula (A-1) a la Fórmula (A-8) se selecciona dentro del grupo que consiste en H, alquilo, alquilo sustituido con arilo, alquilo sustituido con alcoxi, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con arilo y cicloalquilo sustituido con alcoxi.

[000162] En determinadas modalidades, los heterociclos en R^f y R^g de la Fórmula (A-1) a la Formula (A-8) son pirrolidina sustituida, piperidina sustituida, piperizina sustituida.

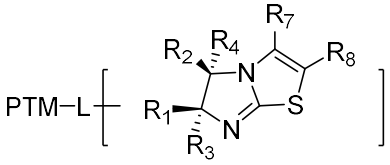
[000163] Más específicamente, los ejemplos no taxativos de MLM incluyen aquellos que se mostrarán más adelante así como las moléculas «híbridas» que surgen de la combinación de 1 o más de los diferentes elementos que se mostrarán en las moléculas más adelante.

[000164] Mediante el uso de MLM en la Fórmula A-1 a A-8, se pueden preparar los PROTAC que siguen para dirigirse a una proteína particular para su degradación, donde «L» es un conector (es decir, un grupo enlazador), y «PTM» es un ligando que se une a una proteínas diana.

[000165] En determinadas modalidades, la descripción proporciona una molécula bifuncional que comprende una estructura seleccionada dentro del grupo que consiste en:

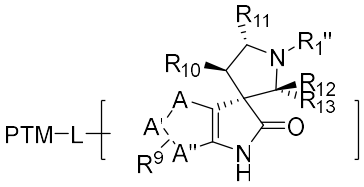


,

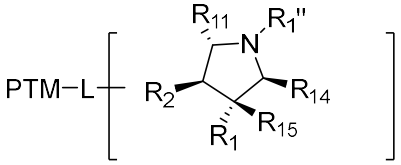


,

Fórmula (A-9) Fórmula (A-10)

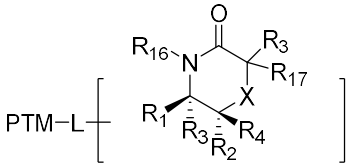


,

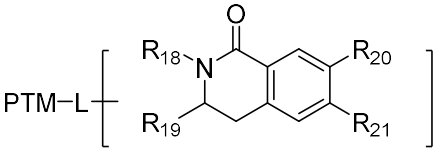


,

Fórmula (A-11) Fórmula (A-12)

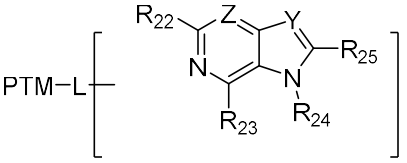


,

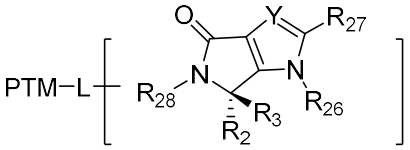


,

Fórmula (A-13) Fórmula (A-14)



, y

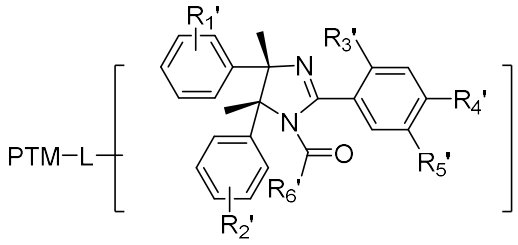


,

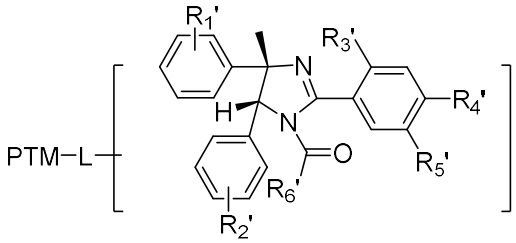
Fórmula (A-15) Fórmula (A-16)

donde X, R^a, Y, Z, A, A', A'', R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R^b, R^c, R^d, R_7, R^e, R^f, R^g, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R^k, R^l, R_{18}, R_{19}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23},R_{24}, R_{25}, R_{26}, R_{27}, R_{28} y $R_{1''}$ son tal como se definen en la presente con respecto a las Fórmulas (A-1) a (A-8).

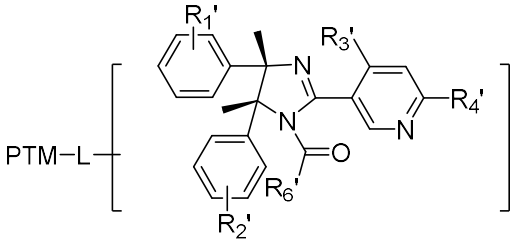
[000166] En determinadas modalidades, la descripción proporciona moléculas bifuncionales o quiméricas con la estructura: PTM-L-MLM, donde PTM es un resto de unión a la proteína diana acoplado a un MLM mediante L, donde L es un enlace (es decir, está ausente) o un enlazador químico. En determinadas modalidades, el MLM tiene una estructura seleccionada dentro del grupo que consiste en A-1-1, A-1-2, A-1-3 y A-1-4:



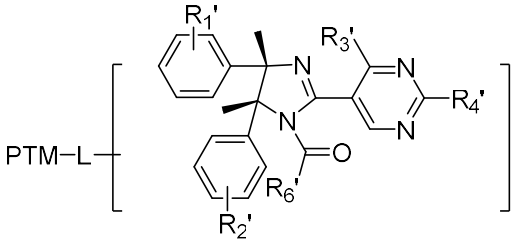
A-1-1



A-1-2



A-1-3



A-1-4

donde:

R1’ y R2’ de las Fórmulas A-1-1 a A-1-4 (es decir, A-1-1, A-1-2, A-1-3 y A-1-4) se seleccionan de manera independiente dentro del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, acetileno, CN, CF_3 y NO_2;

R3’ se selecciona dentro del grupo que consiste en $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CH_2OCH_3$ y $-OCH(CH_3)_2$;

R4’ de las Fórmulas A-1-1 a A-1-4 se selecciona dentro del grupo que consiste en H, halógeno, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)_2$, -ciclopropilo, -CN, $-C(CH_3)_2OH$, $-C(CH_3)_2OCH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2CH_2OCH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2CH_2OCH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2CN$, $-C(CH_3)_2C(O)CH_3$, $-C(CH_3)_2C(O)NHCH_3$, $-C(CH_3)_2C(O)N(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O_2)CH_2CH_3$, $-NHC(CH_3)_3$, $-N(CH_3)_2$, pirrolidinilo y 4-morfolinilo;

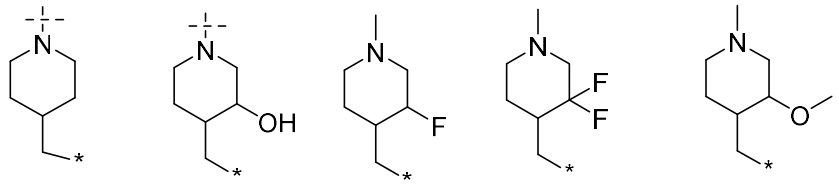
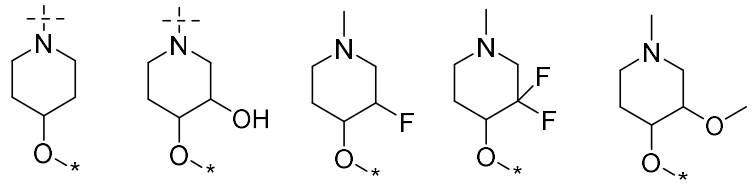
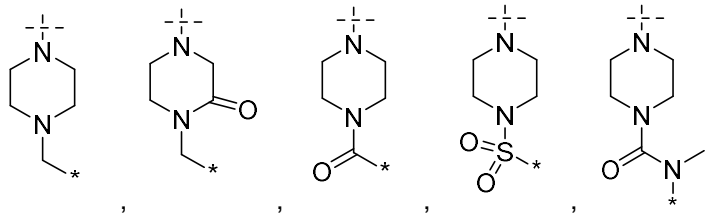
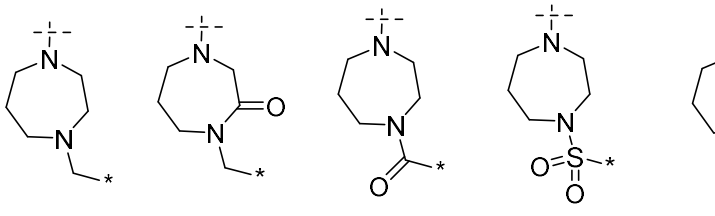
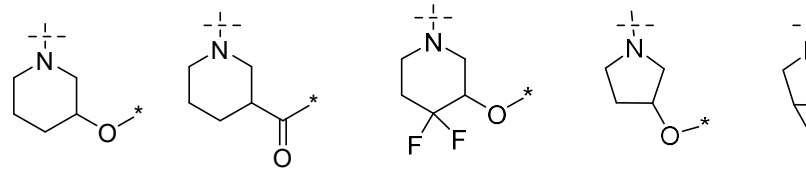
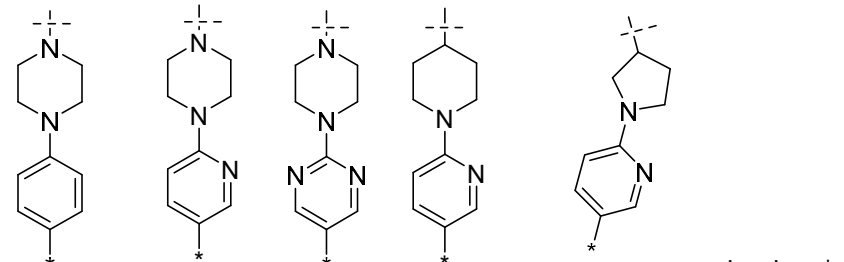
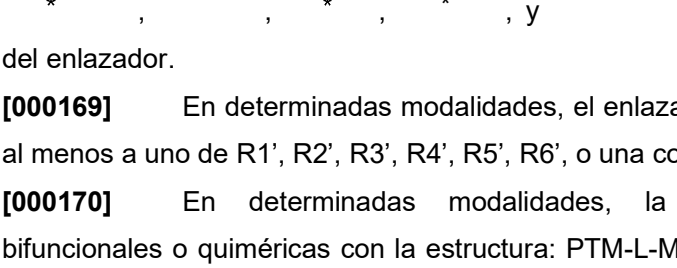
R5’ de las Fórmulas A-1-1 a A-1-4 se selecciona dentro del grupo que consiste en halógeno, -ciclopropilo, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CH_2CH_3$, 1-pirrolidinilo, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$ y $-NHC(CH_3)_3$; y

R6’ de las Fórmulas A-1-1 a A-1-4 se selecciona de entre las estructuras que se presentarán más adelante, donde el punto de conexión del enlazador se indica como «*».

Además de R6’ como el punto para la unión del enlazador, R4’ también puede servir como la posición de unión del enlazador. En caso de que R4’ sea el sitio de conexión del enlazador, el enlazador se conectará con el átomo del extremo de los grupos R4’ mostrados anteriormente.

[000167] En determinadas modalidades, la posición de conexión del enlazador de las Fórmulas A-1-1 a A-1-4 es al menos una de R4’ o R6’ o ambas.

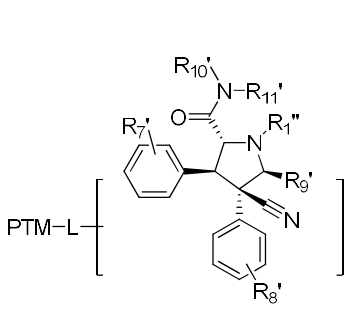
[000168] En determinadas modalidades, R6’ de las Fórmulas A-1-1 a A-1-4 se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en H,


,

,

,

,

,

,

, y donde «*» indica el punto de unión del enlazador.

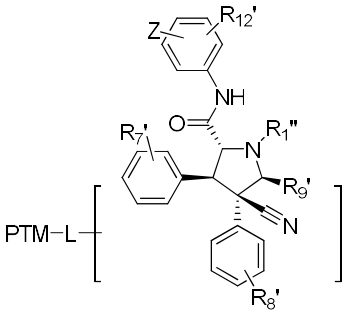
[000169] En determinadas modalidades, el enlazador de la Fórmula A-4-1 a A-4-6 se une al menos a uno de R1', R2', R3', R4', R5', R6', o una combinación de estos.

[000170] En determinadas modalidades, la descripción proporciona moléculas bifuncionales o quiméricas con la estructura: PTM-L-MLM, donde PTM es un resto de unión a la proteína diana acoplado a un MLM mediante L, donde L es un enlace (es decir, está

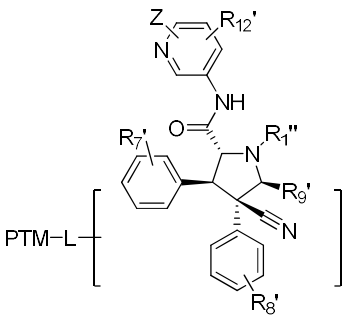
ausente) o un enlazador químico. En determinadas modalidades, el MLM tiene una estructura seleccionada dentro del grupo que consiste en A-4-1, A-4-2, A-4-3, A-4-4, A-4-5 y A-4-6:



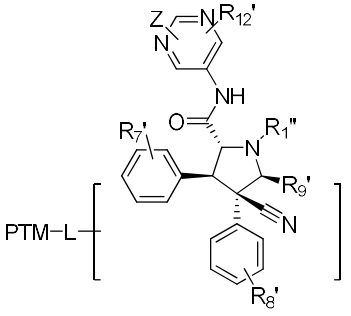
A-4-1



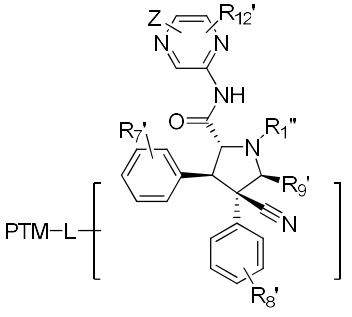
A-4-2



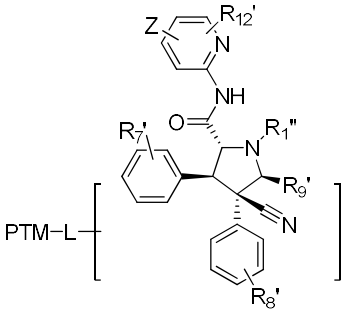
A-4-3



A-4-4



A-4-5



A-4-6

donde:

R7' de la Fórmula A-4-1 a A-4-6 (es decir, A-4-1, A-4-2, A-4-3, A-4-4, A-4-5 y A-4-6) es uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4) halógenos;

R8' de la Fórmula A-4-1 a A-4-6 es uno o más grupos (p. ej., 1, 2, 3 o 4 grupos) seleccionados dentro del grupo que consiste en H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-NO_2$, etinilo, ciclopropilo, metilo, etilo, isopropilo, vinilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, -OH, otro alquilo C1-6, otro alquenilo C1-6 y alquinilo C1-6, mono, di o trisustituido;

R9' de la Fórmula A-4-1 a A-4-6 se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, hetero arilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alquenilo y cicloalquenilo sustituido;

Z de la Fórmula A-4-1 a A-4-6 se selecciona dentro del grupo que consiste en H, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ y halógeno;

R10' y R11' de la Fórmula A-4-1 a A-4-6 se seleccionan cada uno de manera independiente dentro del grupo que consiste en H, $(CH_2)_n$-R', $(CH_2)_n$-NR'R", $(CH_2)_n$-NR'COR", $(CH_2)_n$-NR'SO_2R", $(CH_2)_n$-COOH, $(CH_2)_n$-COOR', $(CH)_n$-CONR'R", $(CH_2)_n$-OR', $(CH_2)_n$-SR', $(CH_2)_n$-SOR', $(CH_2)_n$-CH(OH)-R', $(CH_2)_n$-COR', $(CH_2)_n$-SO_2R', $(CH_2)_n$-SONR'R", $(CH_2)_n$-SO_2NR'R", $(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-R', $(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-OH, $(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-OR', $(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-

NR'R", $(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-NR'COR", $(CH_2CH_2O)_m(CH_2)_n$-NR'SO_2R", $(CH_2CH_2O)_m(CH_2)_n$-COOH, $(CH_2CH_2O)_m(CH_2)_n$-COOR', $(CH_2CH_2O)_m$-(CH2)$_n$-CONR'R", $(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-SO_2R', $(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-COR', $(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-SONR'R", $(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-SO_2NR'R", $(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$R', (CH_2)p-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-OH, $(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-(CH_2)n-OR', $(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-NR'R", $(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-NR'COR", $(CH_2)_p$-(CH_2CH_2O)m-$(CH_2)_n$-NR'SO_2R", $(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-COOH, $(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-COOR', $(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-CONR'R", (CH_2)p-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-SO_2R', $(CH2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-COR', $(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-SONR'R", $(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-SO_2NR'R", Arilo-$(CH_2)_n$-COOH y heteroarilo-alquilo-CO-alquilo-NR'R"m, donde el alquilo puede sustituirse con OR' y heteroarilo-$(CH_2)_n$-heterociclo donde el heterociclo opcionalmente puede sustituirse con alquilo, hidroxilo, COOR' y COR'; donde R' y R" se seleccionan de entre H, alquilo, alquilo sustituido con halógeno, hidroxilo, NH2, NH(alquilo), N(alquilo)$_2$, oxo, carboxi, cicloalquilo y heteroarilo;

m, n y p son de manera independiente de 0 a 6;

R12' de la Fórmula A-4-1 a A-4-6 se selecciona dentro del grupo que consiste en -O-(alquilo), -O-(alquilo)-acoxi, -C(O)-(alquilo), -C(OH)-alquilo-alcoxi, -C(O)-NH-(alquilo), -C(O)-N-(alquilo)$_2$, -S(O)-(alquilo), S(O)$_2$-(alquilo), -C(O)-(amina cíclica) y -O-arilo-(alquilo), -O-arilo-(alcoxi);

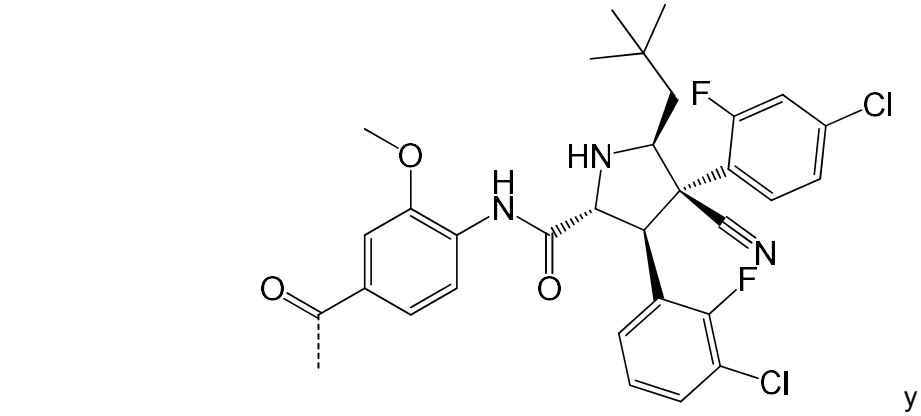
R1'' de la Fórmula A-4-1 a A-4-6 se selecciona dentro del grupo que consiste en H, alquilo, alquilo sustituido con arilo, alquilo sustituido con aloxi, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con ari, y cicloalquilo sustituido con alcoxi.

[000171] En cualquiera de los aspectos o las modalidades que se describen en la presente, el alquilo, alcoxi o similar puede ser un alquilo inferior o alcoxi inferior.

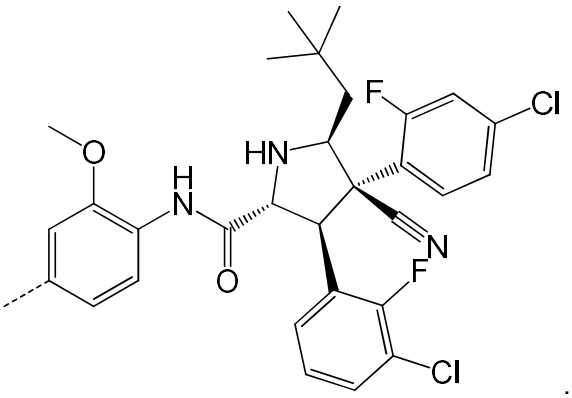
[000172] En determinadas modalidades, la posición de conexión del enlazador de la Fórmula A-4-1 a A-4-6 es al menos una de Z, R8', R9', R10', R11'', R12" o R1''.

[000173] El método usado para diseñar moléculas quiméricas tal como se presenta en **A-1-1** a **A-1-4**, **A-4-1** a **A-4-6** puede aplicarse a MLM con la fórmula **A-2**, **A-3**, **A-5**, **A-6**, **A-7** y **A-8**, donde el área expuesta a solvente en el MLM puede conectarse con el enlazador «L» que se unirá al ligando de la proteína diana «PTM», para construir PROTAC.

[000174] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, el MLM se selecciona de entre:



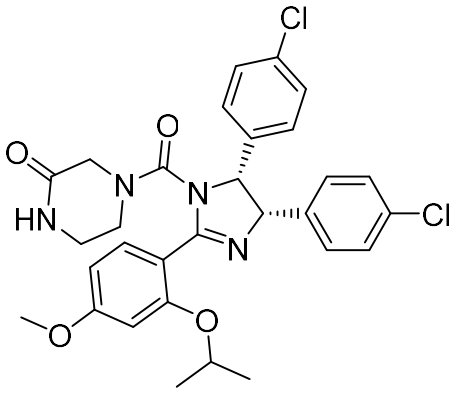
y



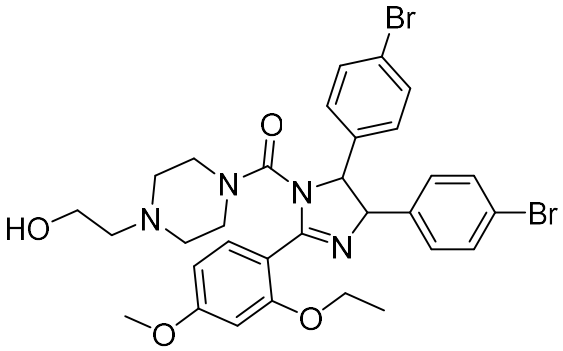
.

[000175] Los ejemplos de restos de unión a MDM2 incluyen, de modo no taxativo, los siguientes:

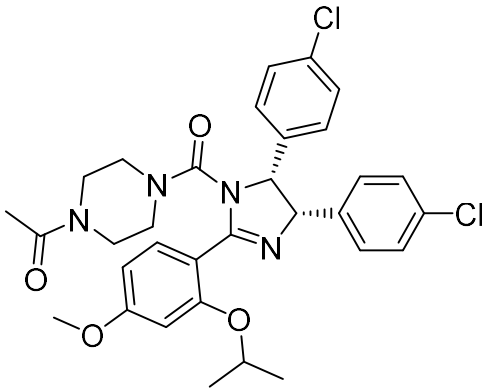
[000176] **1.** Los inhibidores de HDM2/MDM2 que se identifican en Vassilev, et ál., In vivo activation of the p53 pathway by small-molecule antagonists of MDM2, *SCIENCE* vol:303, pag:844-848 (2004), y Schneeklot, et ál., Targeted intracellular protein degradation induced by a small molecule: En route to chemical proteomics, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 18 (2008) 5904–5908, inclusive (o de forma adicional) los compuestos nutlina 3, nutlina 2 y nutlina 1 (derivados) tal como se describen más adelante, así como derivados y análogos de estos:



(derivado donde un grupo enlazador L o un grupo –(L-CLM) se une, por ejemplo, en el grupo metoxi o como un grupo hidroxilo);

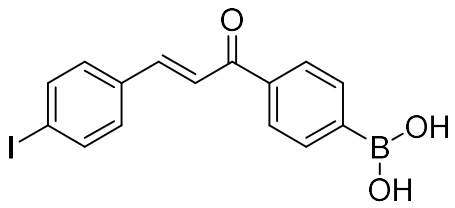


(derivado, donde un grupo enlazador L o un grupo –(L-CLM) se une, por ejemplo, en el grupo metoxi o grupo hidroxilo);



(derivado, donde un grupo enlazador L o un grupo –(L-CLM) se une, por ejemplo, a través del grupo metoxi o como un grupo hidroxilo); y

[000177] **2.-** Trans-4-yodo-4'-boranil-chalcona



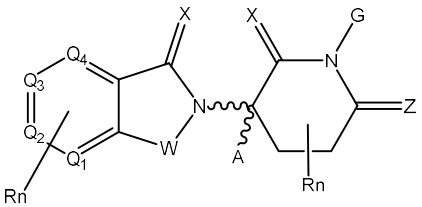
[000178]

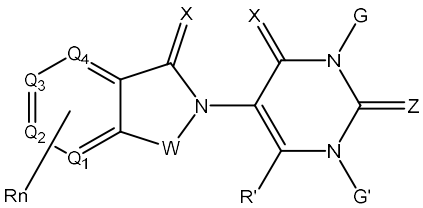
[000179] (derivado, donde un grupo enlazador L o un grupo o un grupo –(L-CLM) se une, por ejemplo, a través de un grupo hidroxi).

[000180] **<u>Ejemplos de CLM</u>**

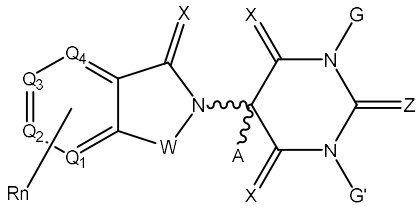
[000181] <u>Compuestos de neoimida</u>

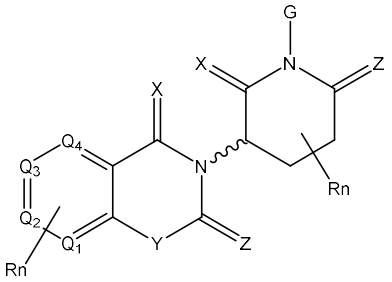
[000182] En un aspecto la descripción proporciona compuestos útiles para la unión y/o inhibición de cereblon. En determinadas modalidades, el compuesto se selecciona del grupo que consta de las estructuras químicas:



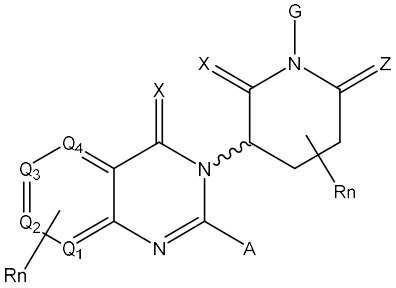


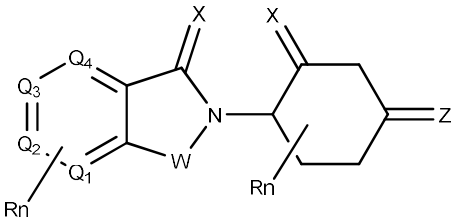
(a) (b)





(c) (d)





(e) y (f),

donde:

W de las Fórmulas (a) a (f) se selecciona de manera independiente dentro del grupo CH_2, CHR, C=O, SO_2, NH y N-alquilo;

X de las Fórmulas (a) a (f) se selecciona de manera independiente dentro del grupo O, S y H_2;

Y de las Fórmulas (a) a (f) se selecciona de manera independiente dentro del grupo CH_2, -C=CR', NH, N-alquilo, N-arilo, N-hetarilo, N-cicloalquilo, N-heterociclilo, O y S;

Z de las Fórmulas (a) a (f) se selecciona de manera independiente dentro del grupo O y S o H_2 con la excepción de que X y Z no pueden ser los dos H_2;

G y G' de las Fórmulas (a) a (f) se seleccionan de manera independiente dentro del grupo H, alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido, OH, R'OCOOR, R'OCONRR", CH_2-heterociclilo opcionalmente sustituido con R', y bencilo opcionalmente sustituido con R';

Q1-Q4 de las Fórmulas (a) a (f) representan un carbono C sustituido con un grupo seleccionado de manera independiente de entre R', N o N-óxido;

A de las Fórmulas (a) a (f) se selecciona de manera independiente dentro del grupo H, alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido, cicloalquilo, Cl y F;

R de las Fórmulas (a) a (f) comprende, de modo no taxativo: -CONR'R", -OR', -NR'R", -SR', -SO_2R', -SO_2NR'R", -CR'R"-, -CR'NR'R"-, -$(CR'O)_{n'}$R", -arilo, -hetarilo, -alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido, -cicloalquilo, -heterociclilo, -P(O)(OR')R", -P(O)R'R", -OP(O)(OR')R", -OP(O)R'R", -Cl, -F, -Br, -I, -CF_3, -CN, -NR'SO_2NR'R", -NR'CONR'R", -CONR'COR", -NR'C(=N-CN)NR'R", -C(=N-CN)NR'R", -NR'C(=N-CN)R", -NR'C(=C-NO_2)NR'R", -SO_2NR'COR", -NO_2, -CO_2R', -C(C=N-OR')R", -CR'=CR'R", -CCR', -S(C=O)(C=N-R')R", -SF_5 y -OCF_3

R' y R" de las Fórmulas (a) a (f) se seleccionan de manera independiente de entre un enlace, H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, -C(=O)R, heterociclilo, cada uno de los cuales opcionalmente se sustituye;

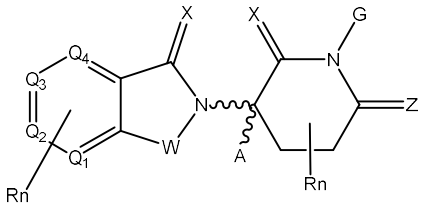
n' de las Fórmulas (a) a (f) es un número entero de entre 1-10 (p. ej., 1-4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10);

〰 de las Fórmulas (a) a (f) representa un enlace que puede ser estereoespecífico ((R) o (S)) o no estereoespecífico; y

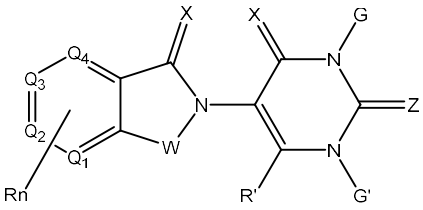
R_n de las Fórmulas (a) a (f) comprende de 1 a 4 átomos o grupos funcionales seleccionados de manera independiente, por ejemplo, O, OH, N, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, -alquilo-arilo (p. ej., un –alquilo-arilo que comprende al menos uno de alquilo C1-C6, arilo C4-C7, o una combinación de estos), arilo (p. ej., arilo C5-C7), amina, amida o carboxi.

[000183] **Ejemplos de CLM**

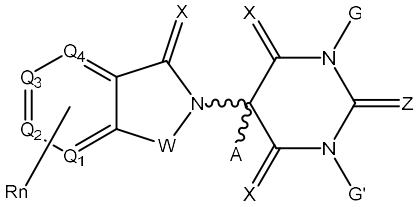
[000184] En cualquiera de los compuestos descritos en la presente, el CLM comprende una estructura química que se selecciona del grupo:



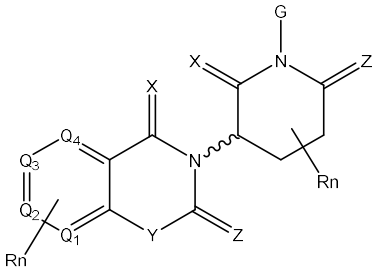
(a)



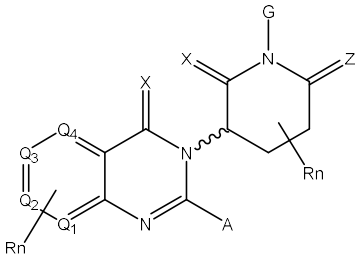
(b)



(c)

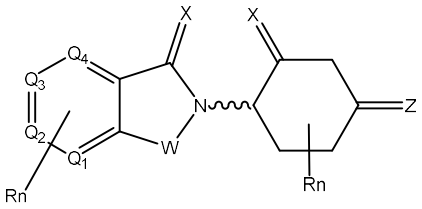


(d)



- (e)

y



(f)

donde:

W de las Fórmulas (a) a (f) se selecciona de manera independiente dentro del grupo CH_2, CHR,

C=O, SO_2, NH y N-alquilo;

X de las Fórmulas (a) a (f) se selecciona de manera independiente dentro del grupo O, S y H2;

Y de las Fórmulas (a) a (f) se selecciona de manera independiente dentro del grupo CH_2, -C=CR', NH, N-alquilo, N-arilo, N-hetarilo, N-cicloalquilo, N-heterociclilo, O y S;

Z de las Fórmulas (a) a (f) se selecciona de manera independiente dentro del grupo O y S o H2 con la excepción de que X y Z no pueden ser los dos H2;

G y G' de las Fórmulas (a) a (f) se seleccionan de manera independiente dentro del grupo H, alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido, OH, R'OCOOR, R'OCONRR", CH_2-heterociclilo opcionalmente sustituido con R', y bencilo opcionalmente sustituido con R';

Q1-Q4 de las Fórmulas (a) a (f) representan un carbono C sustituido con un grupo seleccionado de manera independiente de entre R', N o N-óxido;

A de las Fórmulas (a) a (f) se selecciona de manera independiente dentro del grupo H, alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), cicloalquilo, Cl y F;

R de las Fórmulas (a) a (f) comprende, de modo no taxativo: -CONR'R", -OR', -NR'R", -SR', -SO2R', -SO2NR'R", -CR'R"-, -CR'NR'R"-, $(-CR'O)_{n'}R"$, -arilo, -hetarilo, -alquilo, -cicloalquilo, -heterociclilo, -P(O)(OR')R", -P(O)R'R", -OP(O)(OR')R", -OP(O)R'R", -Cl, -F, -Br, -I, -CF3, -CN, -NR'SO2NR'R", -NR'CONR'R", -CONR'COR", -NR'C(=N-CN)NR'R", -C(=N-CN)NR'R", -NR'C(=N-CN)R", -NR'C(=C-NO2)NR'R", -SO2NR'COR", -NO2, -CO2R', -C(C=N-OR')R", -CR'=CR'R", -CCR', -S(C=O)(C=N-R')R", -SF5 y -OCF3

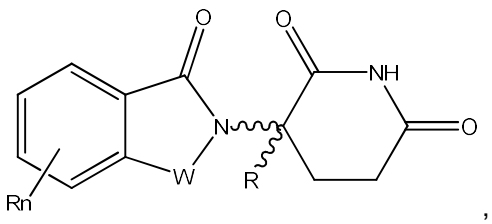
R' y R" de las Fórmulas (a) a (f) se seleccionan de manera independiente de entre un enlace, H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, -C(=O)R, heterociclilo, cada uno de los cuales opcionalmente se sustituye;

n de las Fórmulas (a) a (f) es un número entero de entre 1-10 (p. ej., 1-4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10);

 de las Fórmulas (a) a (f) representa un enlace que puede ser estereoespecífico ((R) o (S)) o no estereoespecífico; y

Rn de las Fórmulas (a) a (f) comprende de 1 a 4 átomos o grupos funcionales seleccionados de manera independiente, por ejemplo, O, OH, N, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, -alquilo-arilo (p. ej., un –alquilo-arilo que comprende al menos uno de alquilo C1-C6, arilo C4-C7, o una combinación de estos), arilo (p. ej., arilo C5-C7), amina, amida o carboxi y, opcionalmente, uno de estos está modificado para unirse de manera covalente a un PTM, un grupo enlazador químico (L), un ULM, CLM (o CLM') o una combinación de estos.

[000185] En determinadas modalidades descritas en la presente, el CLM o ULM comprende una estructura química seleccionada dentro del grupo:



,

Fórmula (g)

donde:

W de Fórmula (g) se selecciona de manera independiente dentro del grupo CH_2, C=O, NH y N-alquilo;

R de la Fórmula (g) se selecciona de manera independiente de entre un H, metilo, o alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido (p. ej., alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido);

〰 de la Fórmula (g) representa un enlace que puede ser estereoespecífico ((R) o (S)) o no estereoespecífico; y

Rn de la Fórmula (g) comprende de 1 a 4 átomos o grupos funcionales seleccionados de manera independiente, por ejemplo, O, OH, N, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, -alquilo-arilo (p. ej., un –alquilo-arilo que comprende al menos uno de alquilo C1-C6, arilo C4-C7, o una combinación de estos), arilo (p. ej., arilo C5-C7), amina, amida o carboxi y, opcionalmente, uno de estos está modificado para unirse de manera covalente a un PTM, un grupo enlazador químico (L), un ULM, CLM (o CLM') o una combinación de estos.

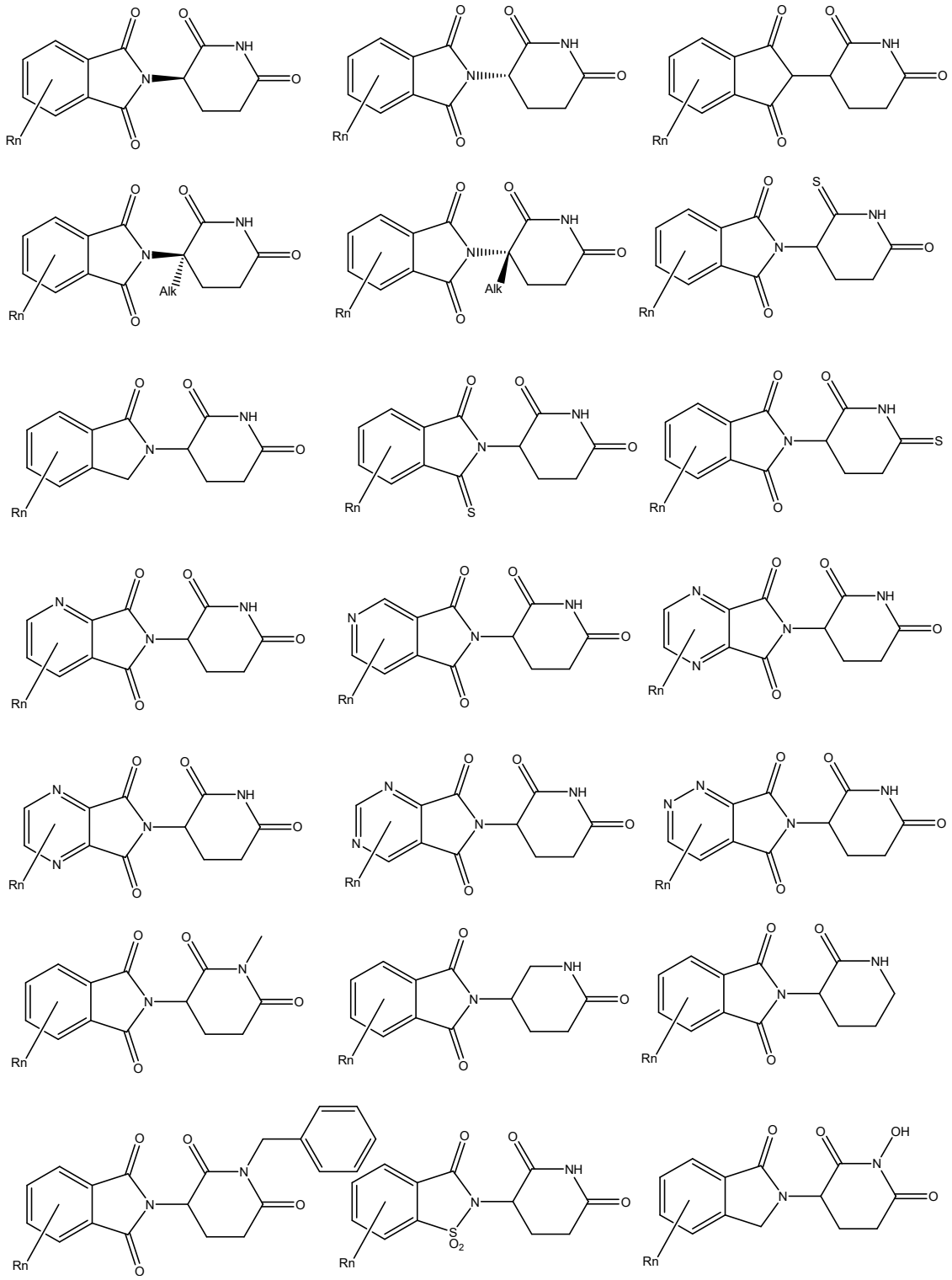
[000186] En cualquiera de las modalidades descritas en la presente, W, X, Y, Z, G, G', R, R', R", Q1-Q4, A y Rn de las Fórmulas (a) a (g) de manera independiente pueden acoplarse de forma covalente a un enlazador y/o un enlazador al que se une uno o más grupos PTM, ULM, CLM o CLM'.

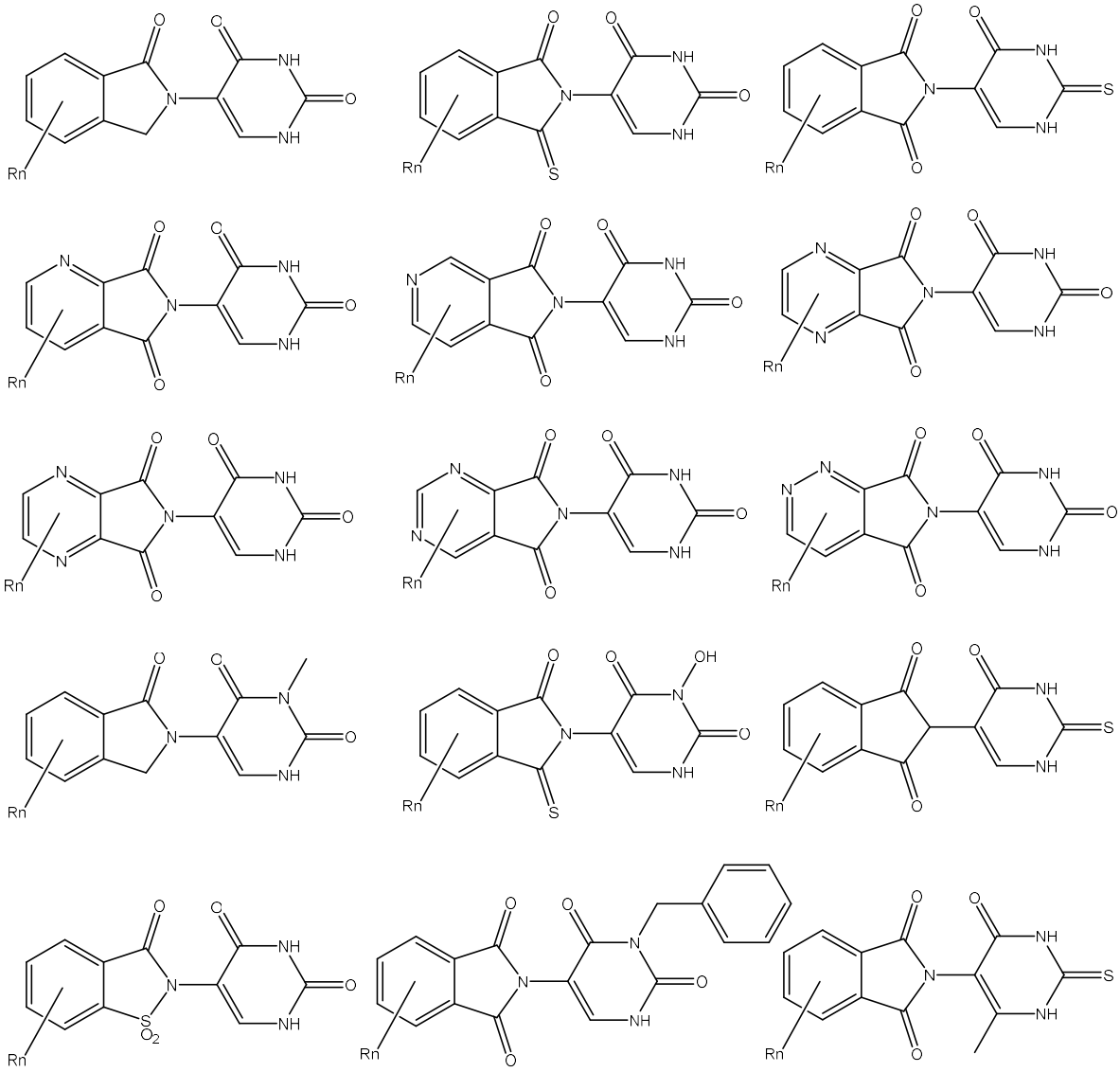
[000187] En cualquiera de los aspectos o las modalidades que se describen en la presente, Rn comprende de 1 a 4 átomos o grupos funcionales seleccionados de manera independiente, por ejemplo, O, OH, N, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, -alquilo-arilo (p. ej., un –alquilo-arilo que comprende al menos uno de alquilo C1-C6, arilo C4-C7, o una combinación de estos), arilo (p. ej., arilo C5-C7), amina, amida o carboxi y, opcionalmente, uno de estos está modificado para unirse de manera covalente a un PTM, un grupo enlazador químico (L), un ULM, CLM (o CLM') o una combinación de estos.

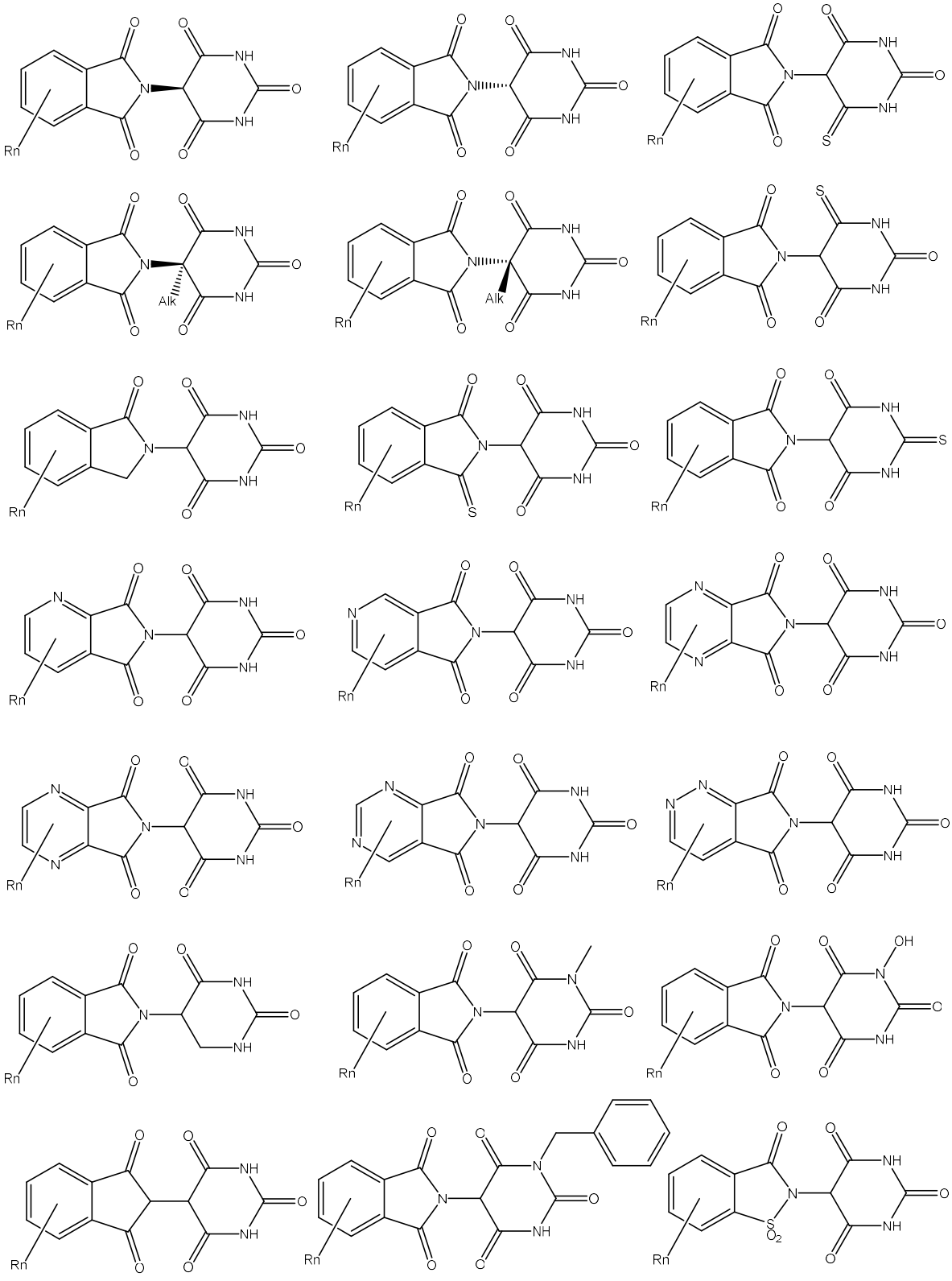
[000188] En cualquiera de los aspectos o las modalidades que se describen en la presente, Rn comprende de 1 a 4 átomos o grupos funcionales, por ejemplo, O, OH, N, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, amina, amida o carboxi y, opcionalmente, uno de estos está modificado para unirse de manera covalente a un PTM, un grupo enlazador químico (L), un ULM, CLM (o CLM') o una combinación de estos.

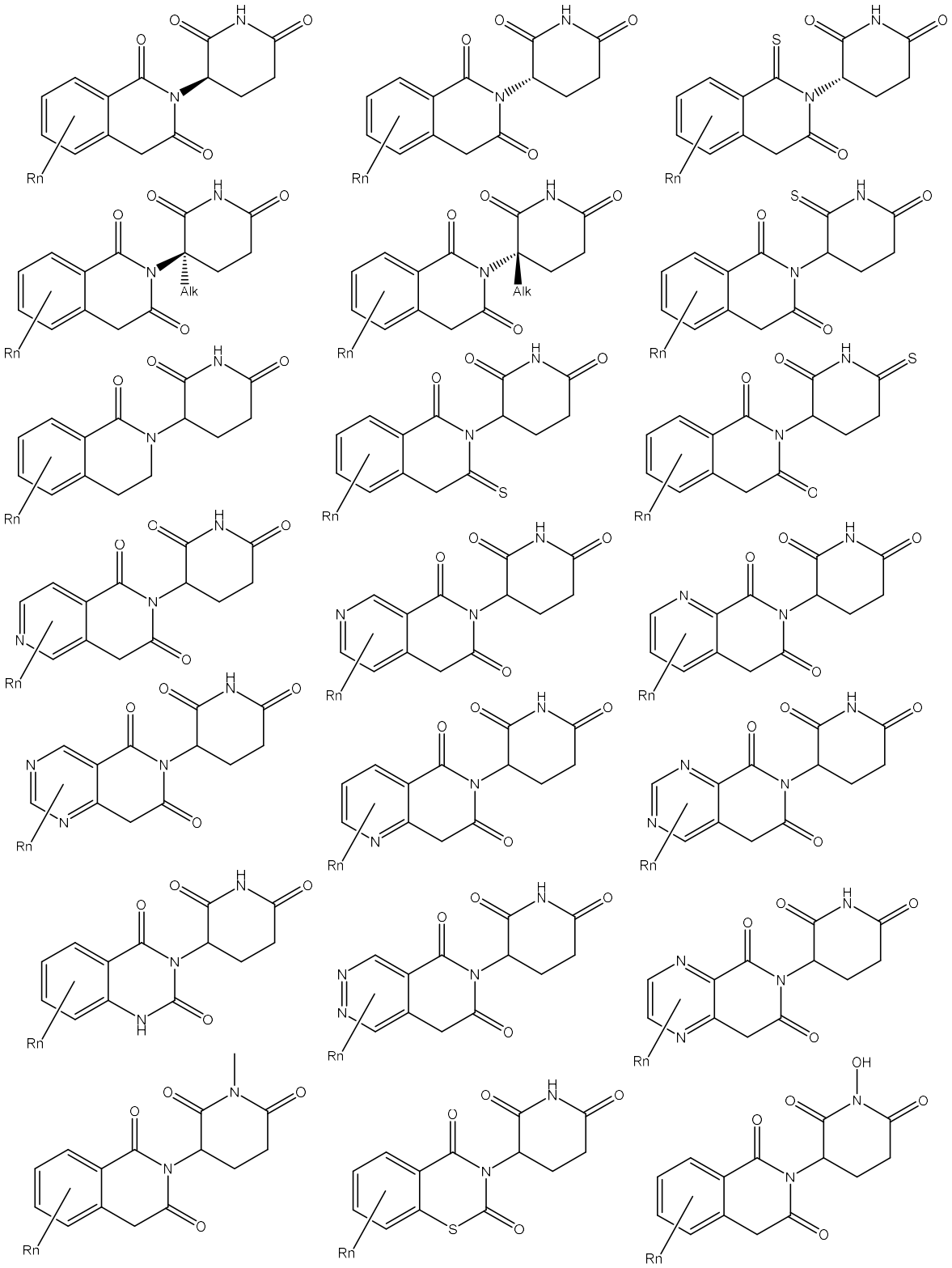
[000189] Más específicamente, los ejemplos no taxativos de CLM incluyen aquellos que se mostrarán más adelante así como las moléculas «híbridas» que surgen de la combinación

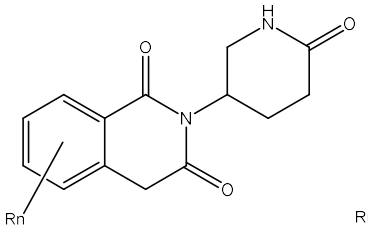
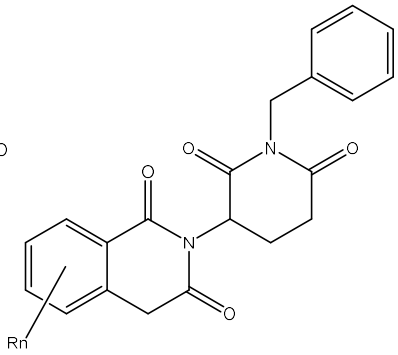
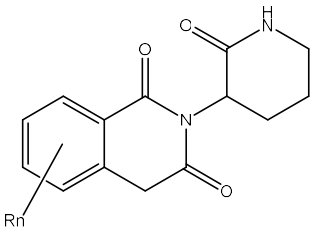
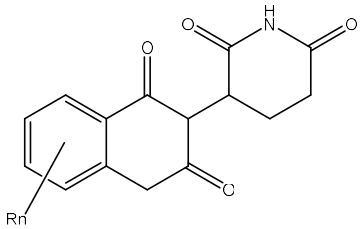
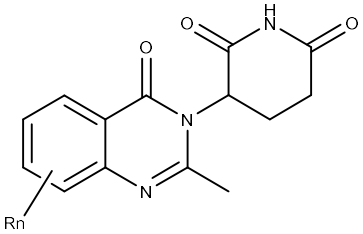
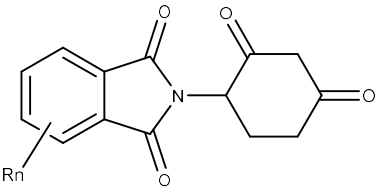
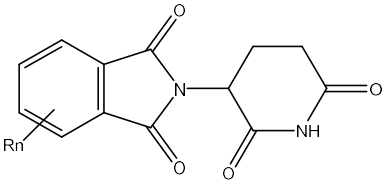
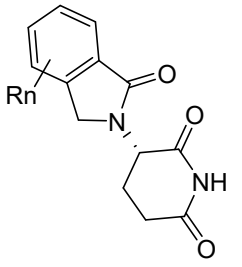
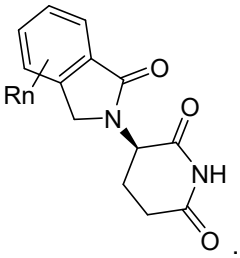
de 1 o más de los diferentes elementos que se mostrarán en las moléculas más adelante.

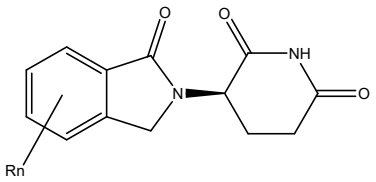
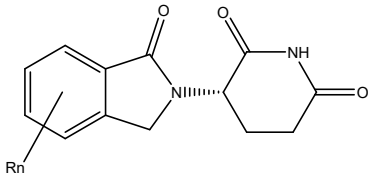
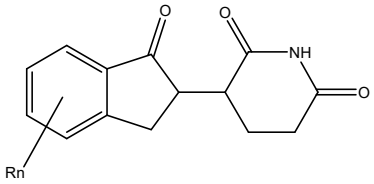
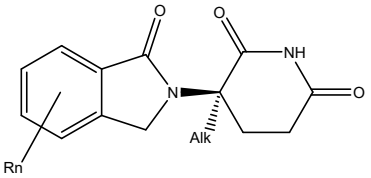
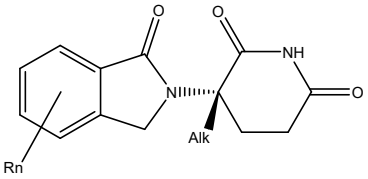
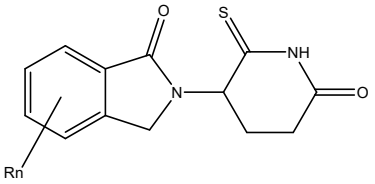
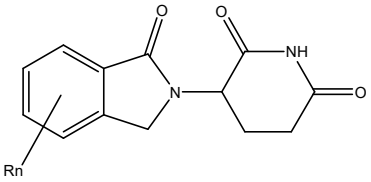
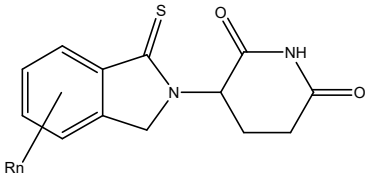
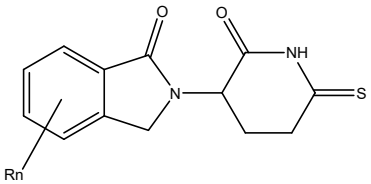
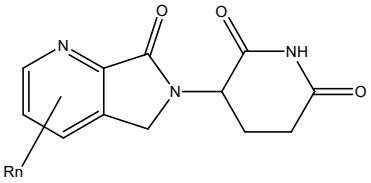
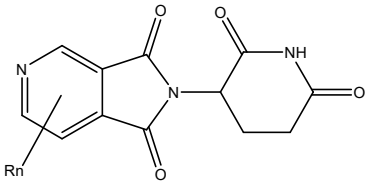
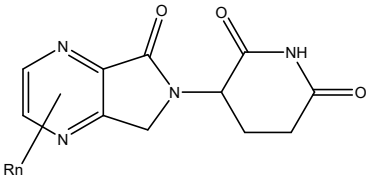
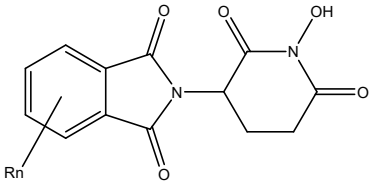
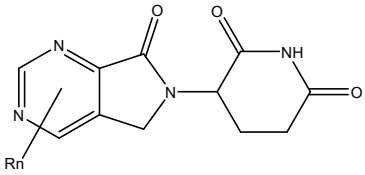
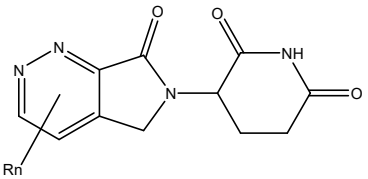
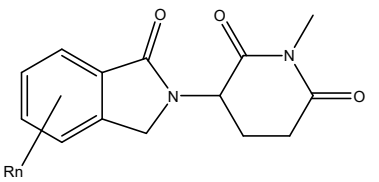
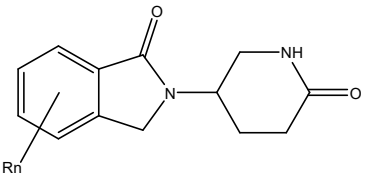
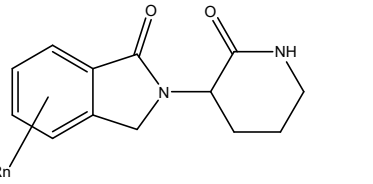


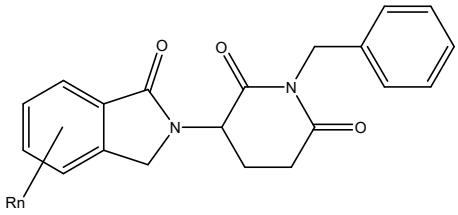
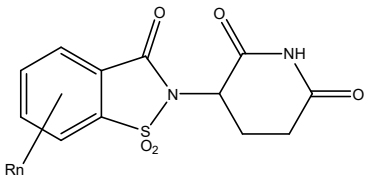


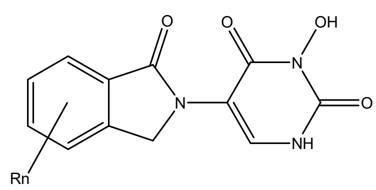
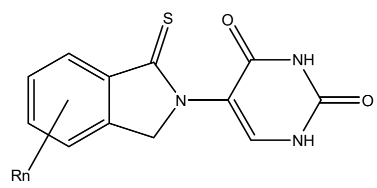
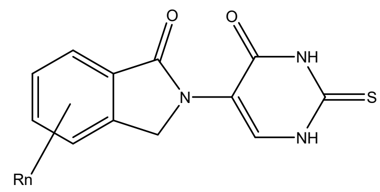
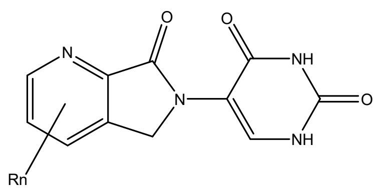
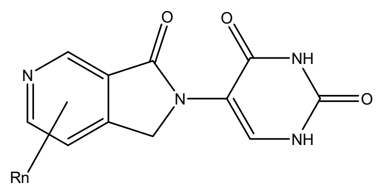
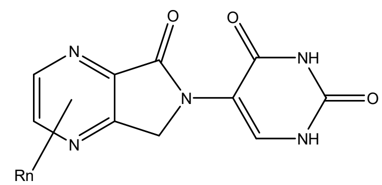
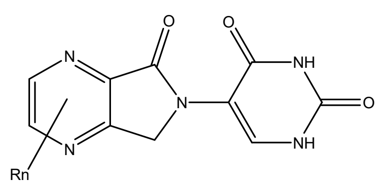
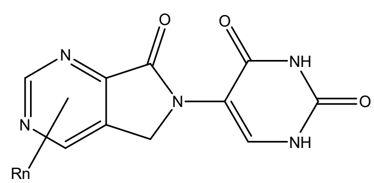
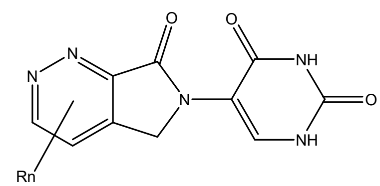
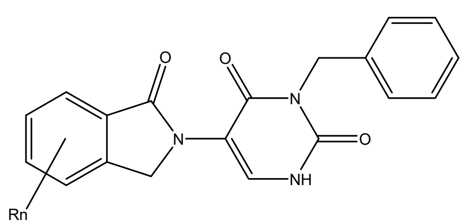
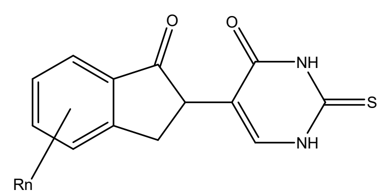
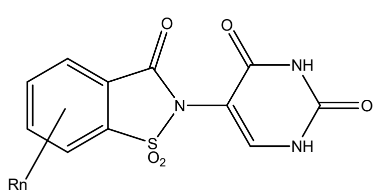
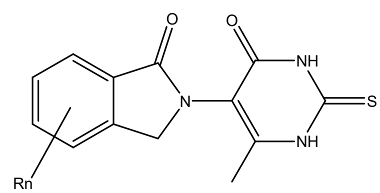


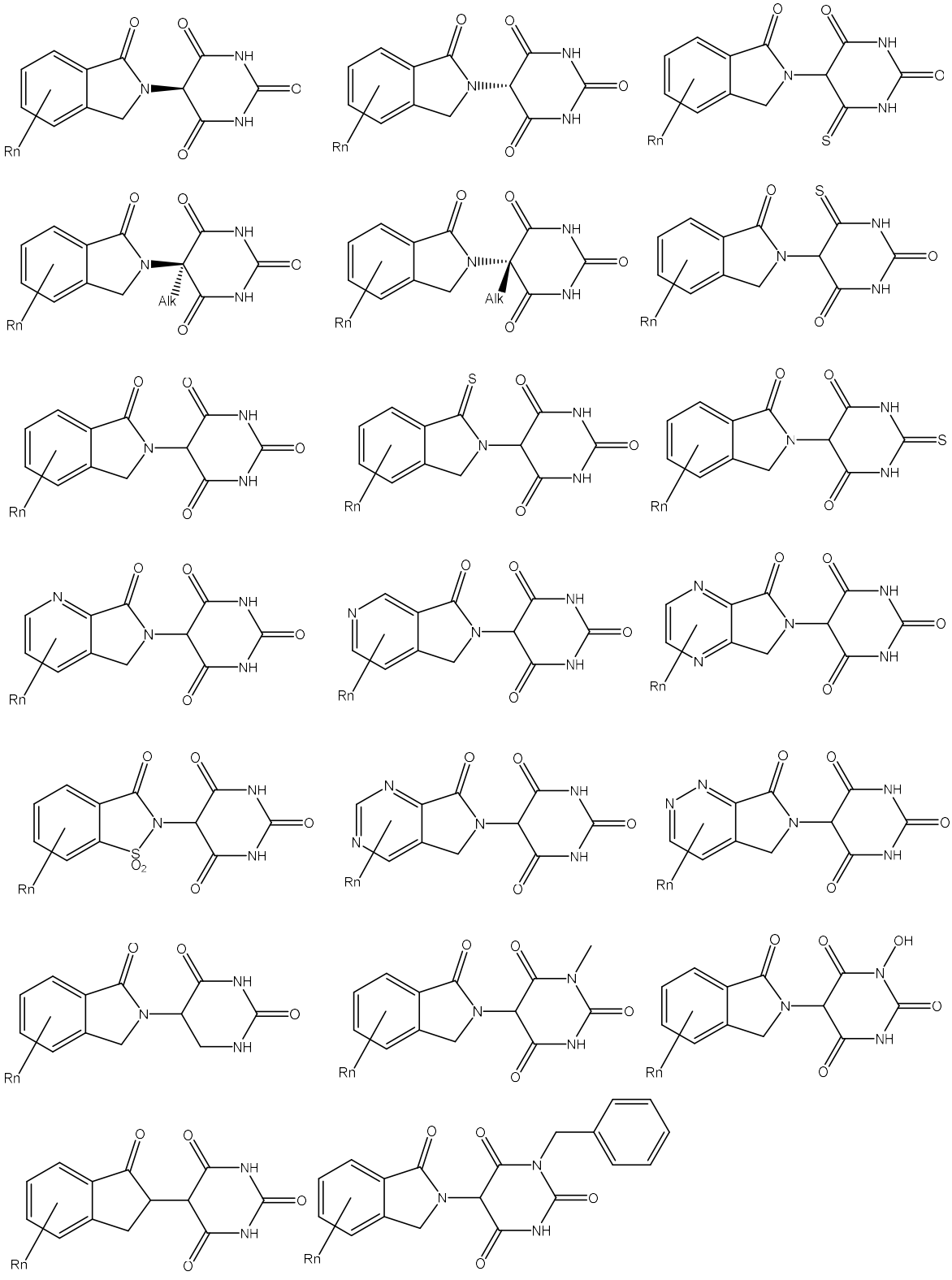


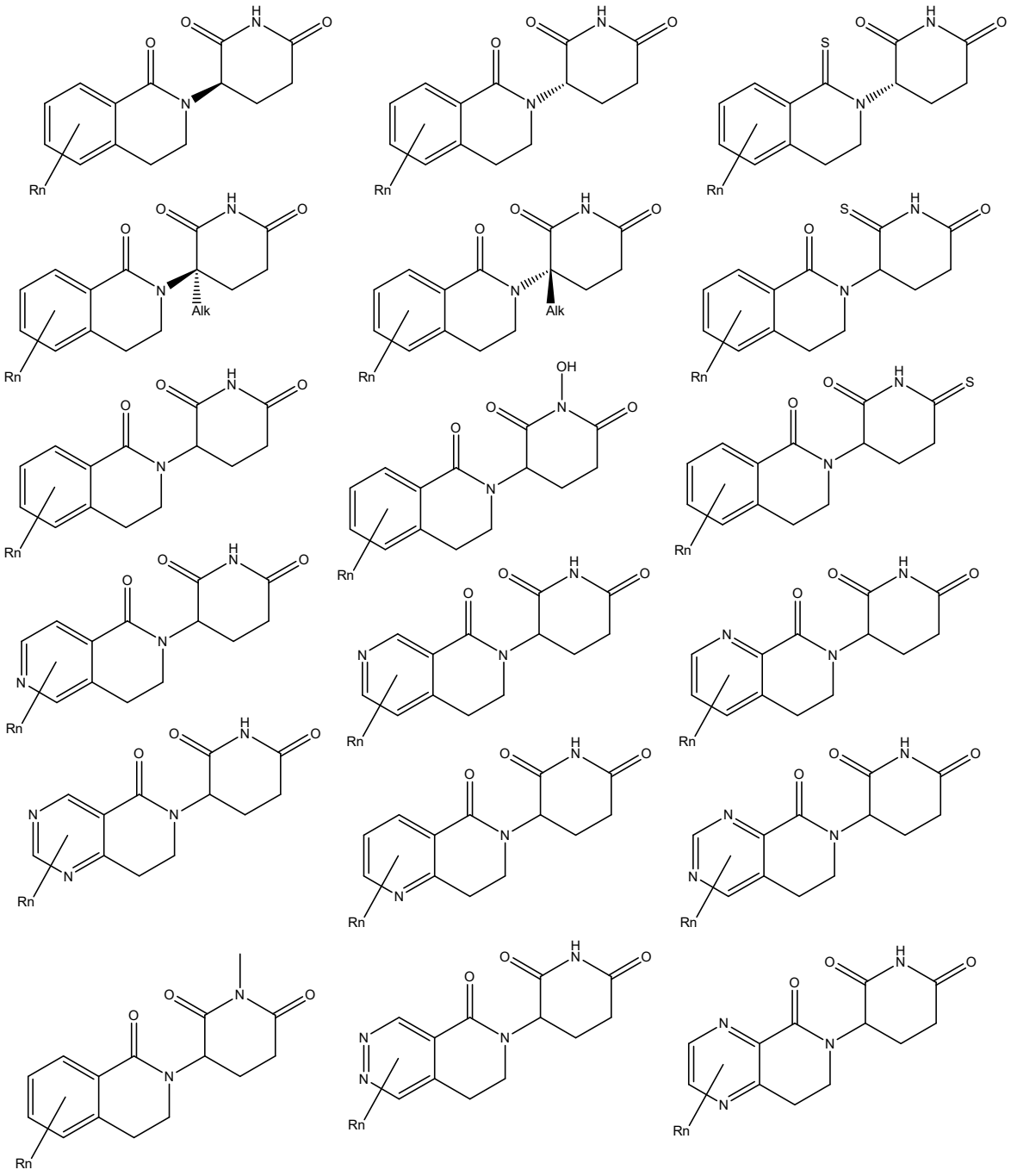










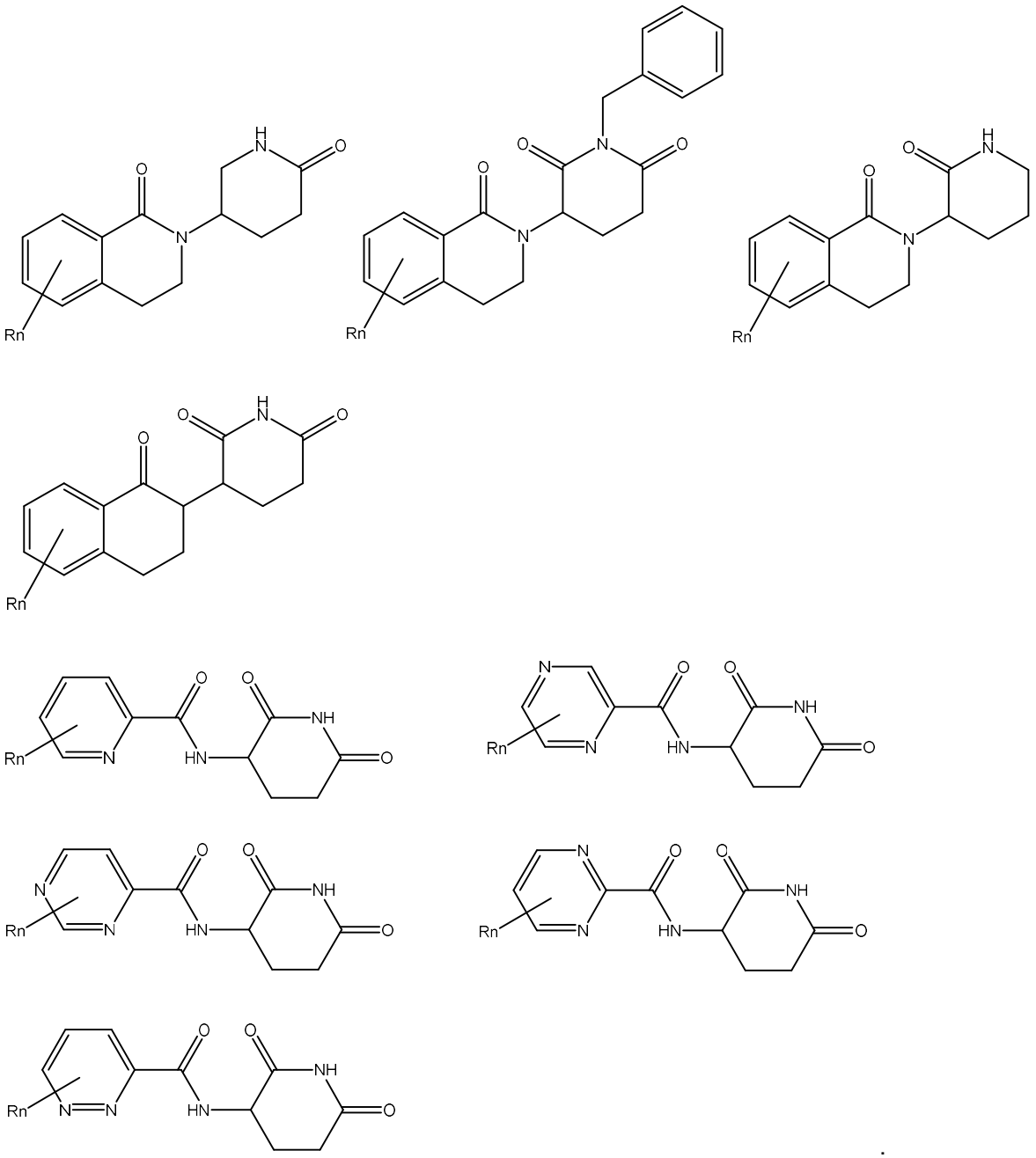



















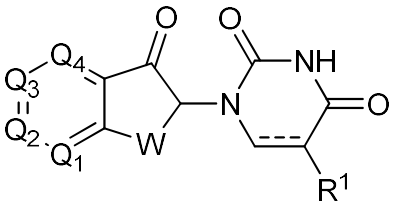
















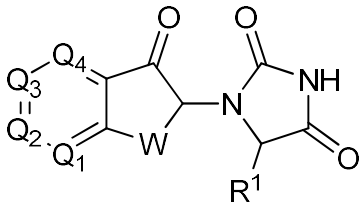




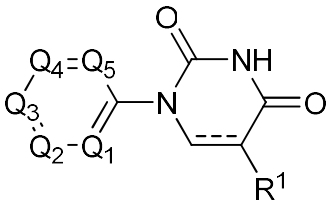
[000190] En cualquiera de los compuestos descritos en la presente, el CLM comprende una estructura química que se selecciona del grupo:



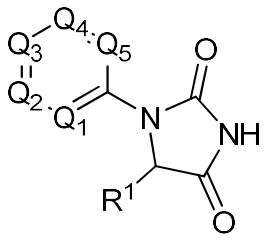
(h)



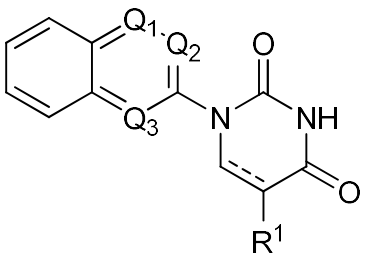
(i)



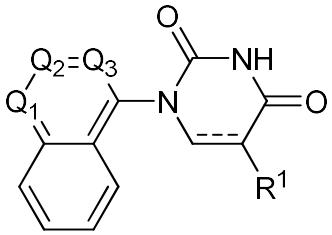
(j)



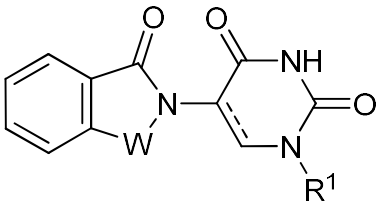
(k)



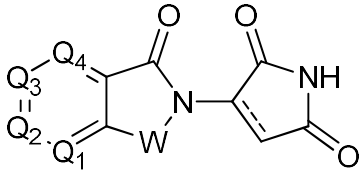
(l)



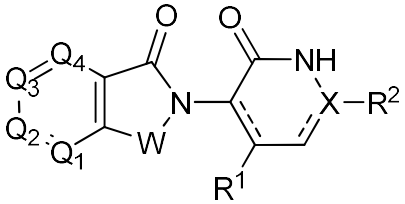
(m)



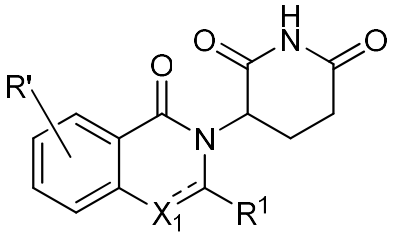
(n)



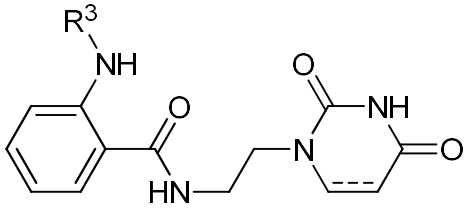
(o)



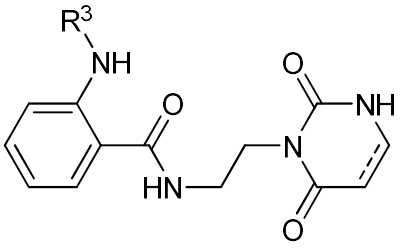
(p)



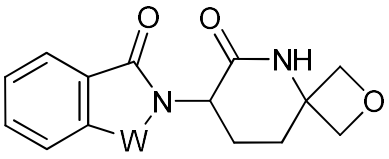
(q)



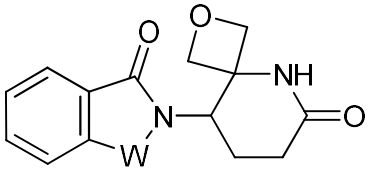
(r)



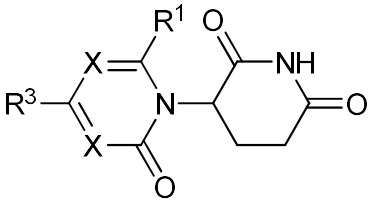
(s)



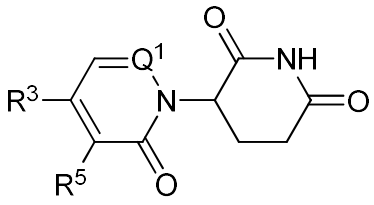
(t)



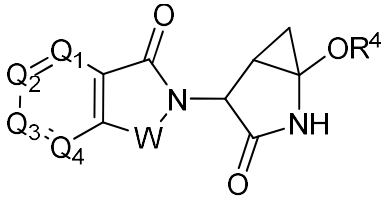
(u)



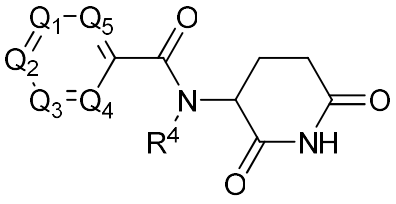
(v)



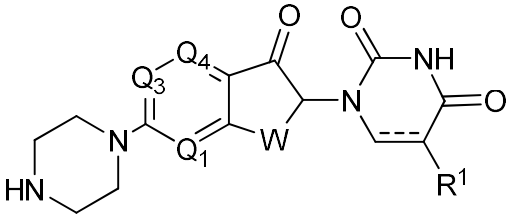
(w)



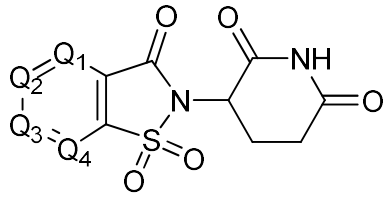
(x)



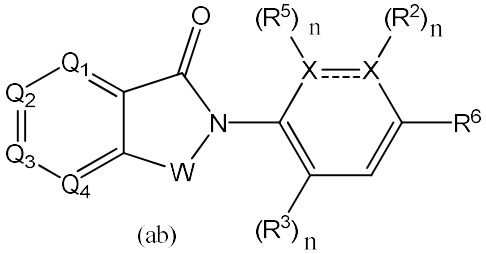
(y)



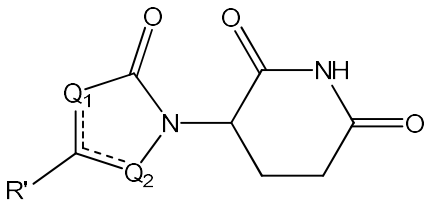
(z)



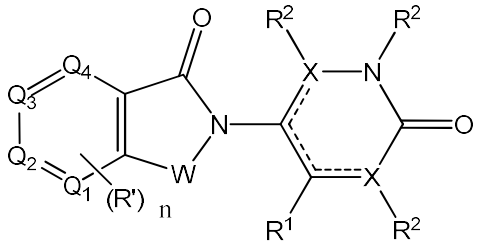
(aa)



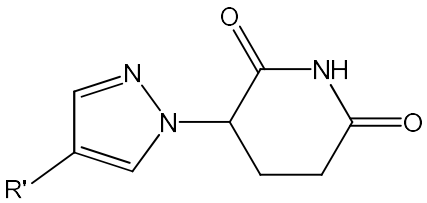
(ab)



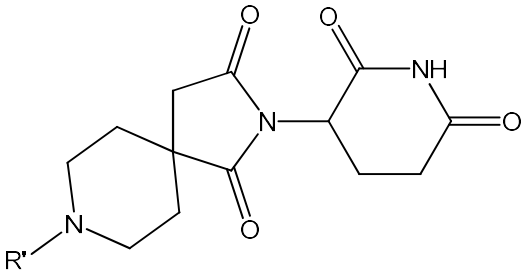
(ac)



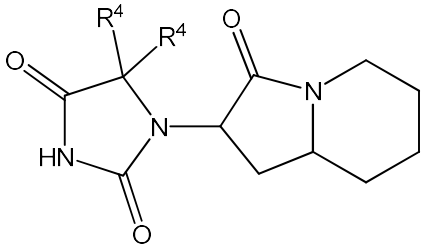
(ad)



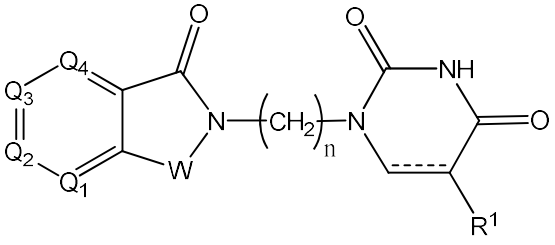
(ae)



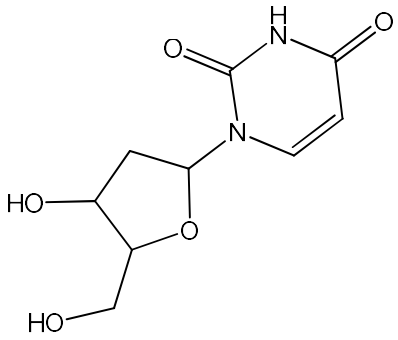
(af)



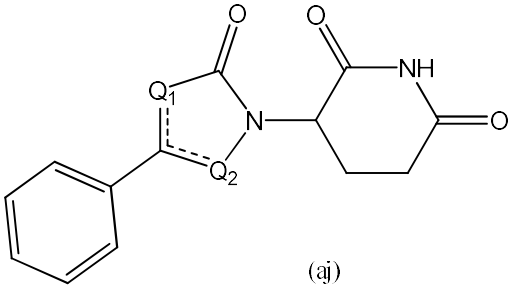
(ag)



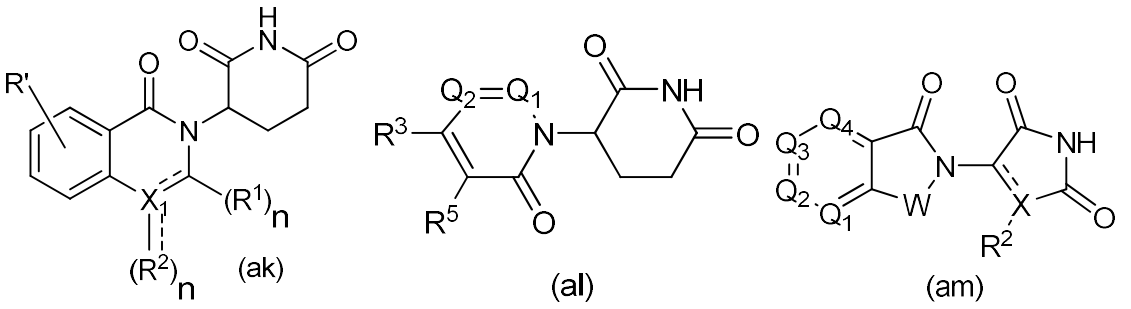
(ah)



(ai)



(aj)



(ak) (al) (am)

donde:

W se selecciona de manera independiente de entre CH_2, CHR, C=O, SO_2, NH y N-alquilo;

Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Q_5 representan cada uno de manera independiente un carbono C o N sustituido con un grupo seleccionado de manera independiente de entre R', N o N-óxido;

R^1 se selecciona de entre ausente, H, OH, CN, alquilo C1-C3, C=O;

R^2 se selecciona dentro del grupo ausente, H, OH, CN, alquilo C1-C3, CHF_2, CF_3, CHO, $C(=O)NH_2$;

R^3 se selecciona de entre H, alquilo (p. ej., alquilo C1-C6 o C1-C3), alquilo sustituido (p. ej., alquilo C1-C6 o C1-C3 sustituido), alcoxi (p. ej., alcoxilo C1-C6 o C1-C3), alcoxi sustituido (p. ej., alcoxilo C1-C6 o C1-C3 sustituido);

R^4 se selecciona de entre H, alquilo, alquilo sustituido;

R^5 y R^6 son cada uno de manera independiente H, halógeno, C(=O)R', CN, OH, CF_3;

X es C, CH, C=O o N;

X_1 es C=O, N, CH o CH_2;

R' se selecciona de entre H, halógeno, amina, alquilo (p. ej., alquilo C1-C3), alquilo sustituido (p. ej., alquilo C1-C3 sustituido), alcoxi (p. ej., alcoxilo C1-C3), alcoxi sustituido (p. ej., alcoxilo C1-C3 sustituido), NR^2R^3, $C(=O)OR^2$, fenilo opcionalmente sustituido;

n es 0-4;

⫽ es un enlace simple o doble; y

el CLM se une de manera covalente a un PTM, un grupo enlazador químico (L), un ULM, CLM (o CLM') o una combinación de estos.

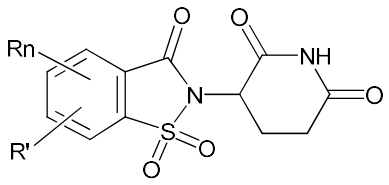
[000191] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, el CLM o CLM' se une de manera covalente a un PTM, un grupo enlazador químico (L), un ULM, un CLM, un CLM', o una combinación de estos a través de un grupo R (tal como R, R^1, R^2, R^3, R^4 o R'), W, X, o un grupo Q (tal como Q_1, Q_2, Q_3, Q_4 o Q_5).

[000192] En cualquiera de las modalidades descritas en la presente, el CLM o CLM' se une de manera covalente a un PTM, un grupo enlazador químico (L), un ULM, un CLM, un CLM', o una combinación de estos a través de W, X, R, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R', Q_1, Q_2, Q_3, Q_4 y Q_5.

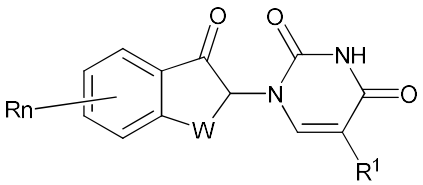
[000193] En cualquiera de las modalidades descritas en la presente, el W, X, R^1, R^2, R^3, R^4, R', Q_1, Q_2, Q_3, Q_4 y Q_5 de manera independiente pueden acoplarse de forma covalente a un

enlazador y/o un enlazador al que se une uno o más grupos PTM, ULM, ULM', CLM o CLM'.

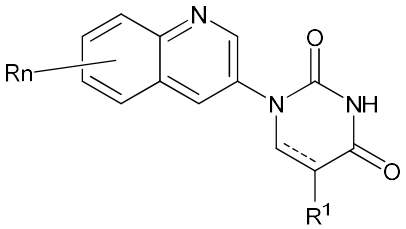
[000194] Más específicamente, los ejemplos no taxativos de CLM incluyen aquellos que se mostrarán más adelante así como compuestas o moléculas de carácter «híbrido» que surgen de la combinación de 1 o más elementos de los siguientes compuestos:



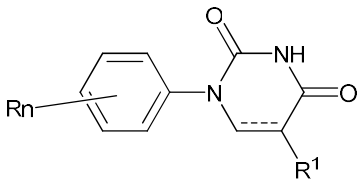
(an)



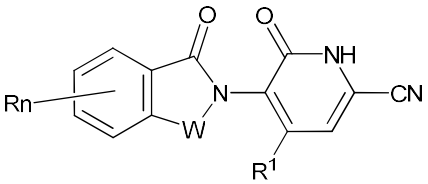
(ao)



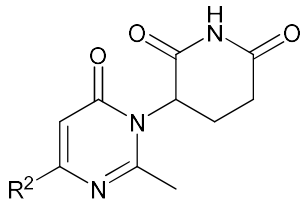
(ap)



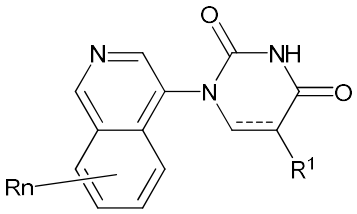
(aq)



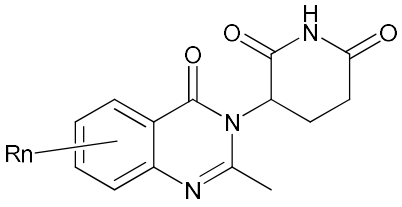
(ar)



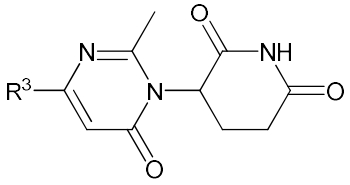
(as)



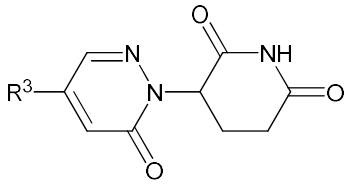
(at)



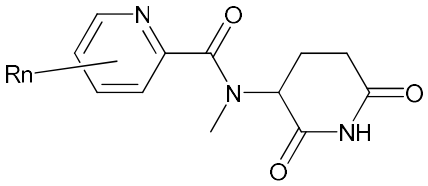
(au)



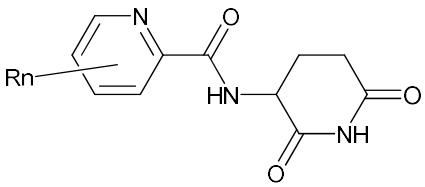
(av)



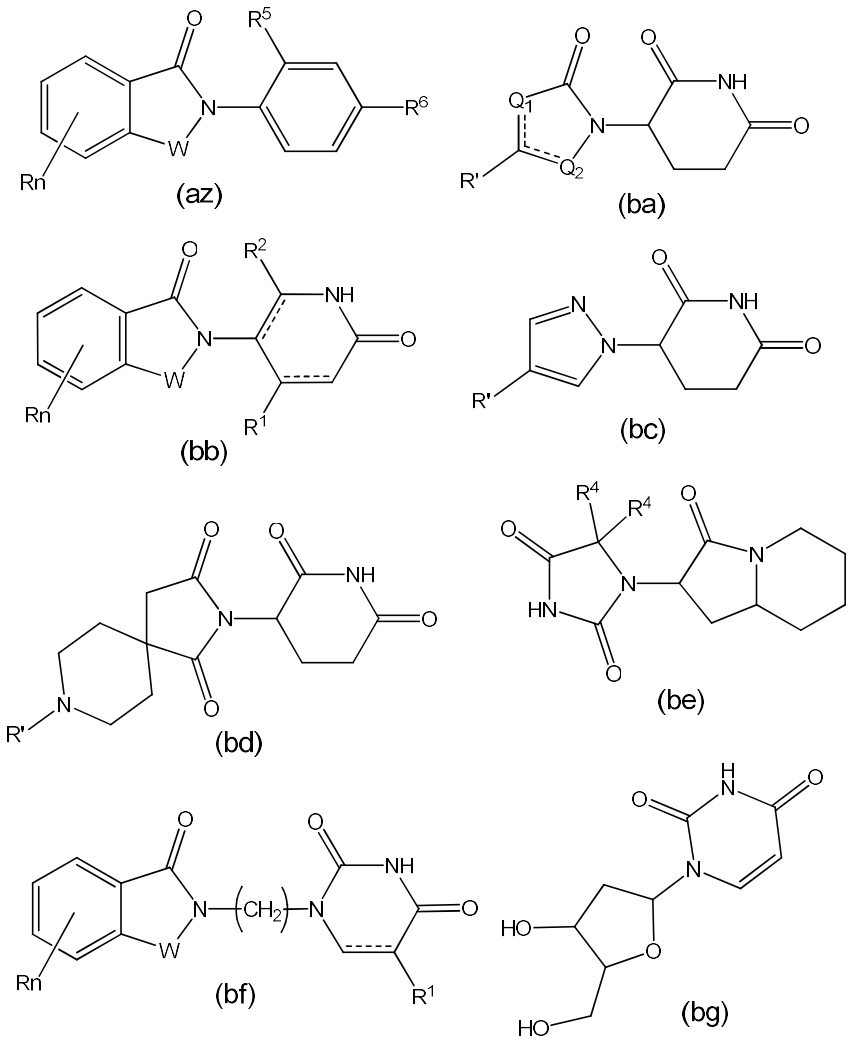
(aw)



(ax)



(ay)



,

donde:

W se selecciona independientemente del grupo CH_2, CHR, C=O, SO_2, NH y N-alquilo;

R^1 se selecciona dentro del grupo ausente, H, CH, CN, alquilo C1-C3;

R^2 es H o un alquilo C1-C3;

R^3 se selecciona de entre H, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido;

R^4 es metilo o etilo;

R^5 es H o halo;

R^6 es H o halo;

R del CLM es H;

R' es H o un punto de unión para un PTM, un PTM', un grupo enlazador químico (L), un ULM, un CLM, un CLM',

Q_1 y Q_2 son cada uno de manera independiente C o N sustituido con un grupo seleccionado de manera independiente de entre H o alquilo C1-C3;

 es un enlace simple o doble; y

Rn comprende un átomo o un grupo funcional,

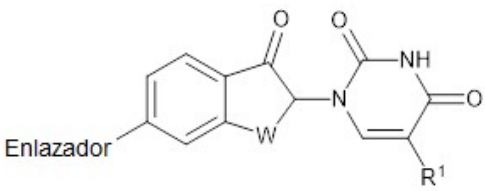
[000195] En cualquiera de las modalidades descritas en la presente, el W, R^1, R^2, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4 y Rn de manera independiente pueden acoplarse de forma covalente a un enlazador y/o un enlazador al que se une uno o más grupos PTM, ULM, ULM', CLM o CLM'.

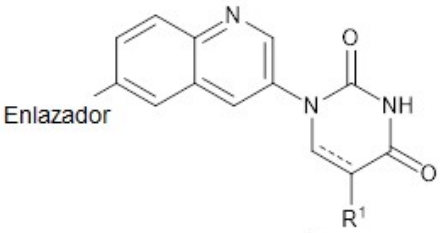
[000196] En cualquiera de las modalidades descritas en la presente, el R^1, R^2, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4 y Rn de manera independiente pueden acoplarse de forma covalente a un enlazador y/o un enlazador al que se une uno o más grupos PTM, ULM, ULM', CLM o CLM'.

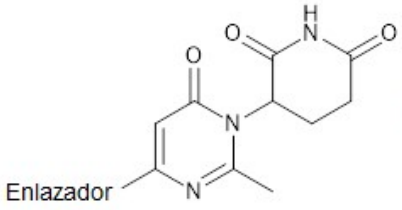
[000197] En cualquiera de las modalidades descritas en la presente, el Q_1, Q_2, Q_3, Q_4 y Rn de manera independiente pueden acoplarse de forma covalente a un enlazador y/o un enlazador al que se une uno o más grupos PTM, ULM, ULM', CLM o CLM'.

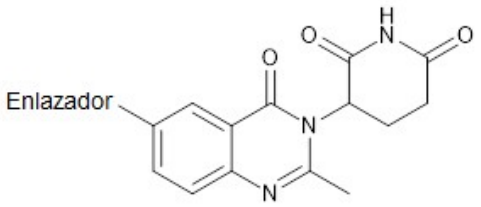
[000198] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, R_n se modifica para unirse de manera covalente al grupo enlazador (L), un PTM, un ULM, un segundo CLM con la misma estructura química que el CLM, un CLM', un segundo enlazador o cualquier múltiplo o combinación de estos.

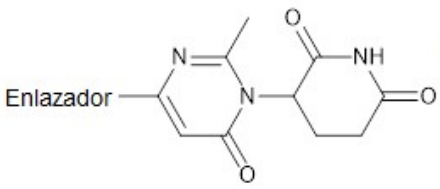
[000199] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, el CLM se selecciona de entre:

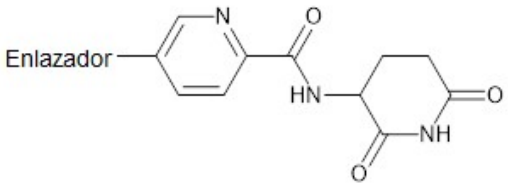

Enlazador
W
NH
R1

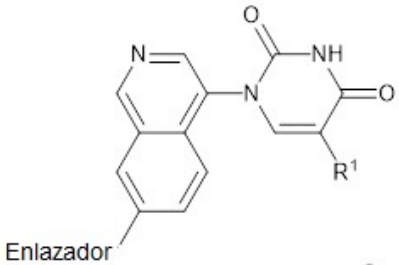

Enlazador
N
NH
R1

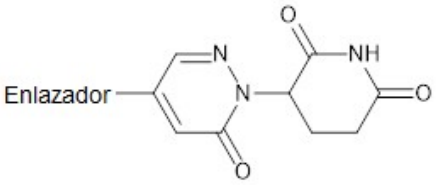

Enlazador
H
N

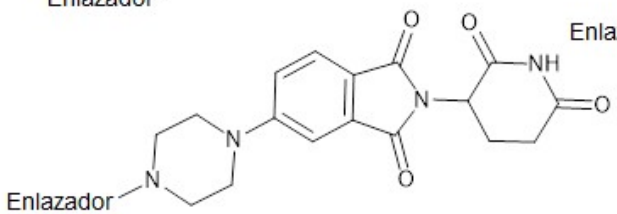

Enlazador
H
N

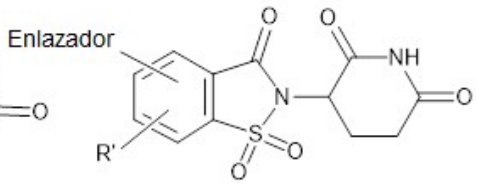

Enlazador
NH

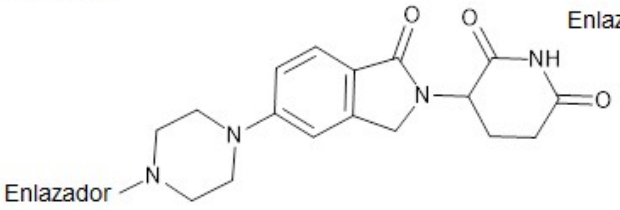

Enlazador
HN
NH

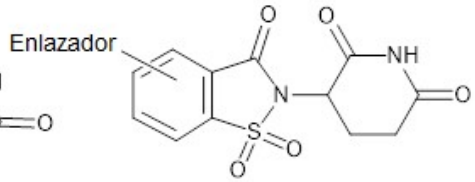

NH
R1
Enlazador

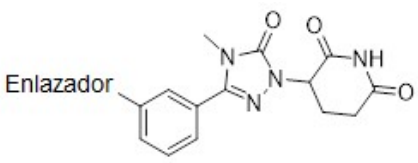

Enlazador
NH

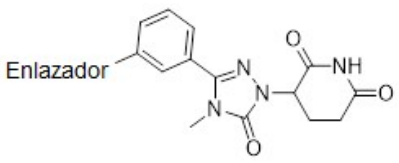

NH
Enlazador

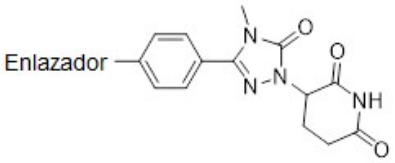

Enlazador
NH
R'

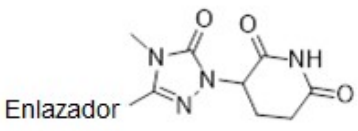

NH
Enlazador

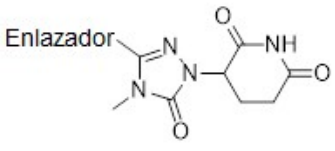

Enlazador
NH

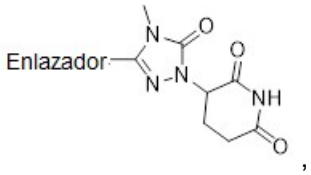

Enlazador
NH


Enlazador
NH


Enlazador
NH


Enlazador
NH

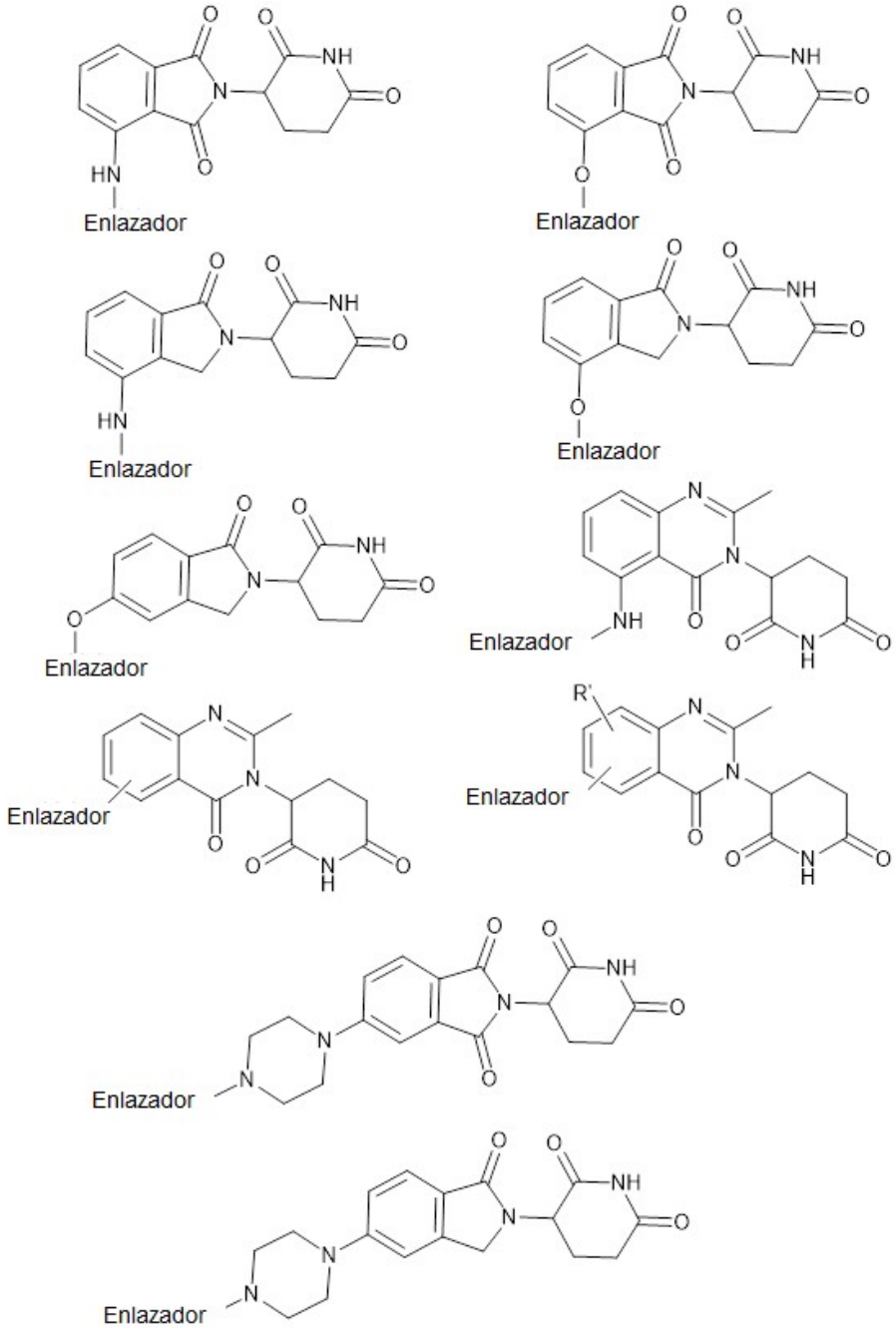

Enlazador
NH



,

donde R' es un halógeno y R^1 es tal como se describe en cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente.

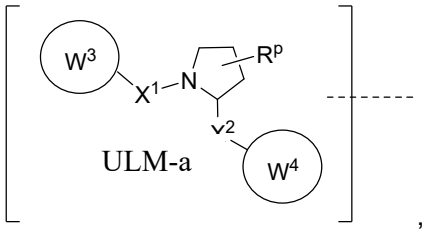
[000200] En determinados casos, los «CLM» pueden ser imidas que se unan a la ligasa E3 de cereblon. Estas imidas y el punto de unión del enlazador pueden ser, de modo no taxativo, las siguientes estructuras:



.

[000201] **Ejemplos de VLM**

[000202] En determinadas modalidades de los compuestos tal como se describe en la presente, el ULM es VLM y comprende una estructura química seleccionada dentro del grupo ULM-a:



ULM-a

,

donde:

una línea discontinua indica la unión de al menos un PTM, otro ULM o VLM o MLM o ILM o CLM (es decir, ULM' o VLM' o CLM' o ILM' o MLM'), o un resto enlazador químico que acopla al menos un PTM, un ULM' o un VLM' o un CLM' o un ILM' o un MLM' al otro extremo del enlazador;

X^1, X^2 de la Fórmula ULM-a se seleccionan cada uno de manera independiente dentro del grupo de un enlace, O, NR^{Y3}, $CR^{Y3}R^{Y4}$, C=O, C=S, SO y SO_2;

R^{Y3}, R^{Y4} de la Fórmula ULM-a se seleccionan cada uno de manera independiente dentro del grupo de H, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente sustituido por 1 o más halo, alcoxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (p. ej., opcionalmente sustituido por 0-3 grupos R^P);

R^P de la Fórmula ULM-a es 0, 1, 2 o 3 grupos, cada uno seleccionado de manera independiente dentro del grupo H, halo, -OH, alquilo C_{1-3}, C=O;

W^3 de la Fórmula ULM-a se selecciona dentro del grupo de un T opcionalmente sustituido, un –T-$N(R^{1a}R^{1b})X^3$ opcionalmente sustituido, –T-$N(R^{1a}R^{1b})$ opcionalmente sustituido, –T-Arilo opcionalmente sustituido, un –T-Heteroarilo opcionalmente sustituido, un T-biheteroarilo opcionalmente sustituido, un –T- heterociclilo opcionalmente sustituido, un –T-bi heterociclilo opcionalmente sustituido, un -NR^1-T-Arilo opcionalmente sustituido, un -NR^1-T-Heteroarilo opcionalmente sustituido o un -NR^1-T-Heterociclo opcionalmente sustituido;

X^3 de la Fórmula ULM-a es C=O, R^1, R^{1a}, R^{1b};

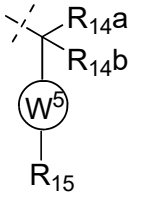
cada uno de R^1, R^{1a}, R^{1b} se selecciona dentro del grupo que consiste en H, grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1 o más grupos halo u -OH, R^{Y3}C=O, R^{Y3}C=S, R^{Y3}SO, $R^{Y3}SO_2$, $N(R^{Y3}R^{Y4})$C=O, $N(R^{Y3}R^{Y4})$C=S, $N(R^{Y3}R^{Y4})$SO y $N(R^{Y3}R^{Y4})SO_2$;

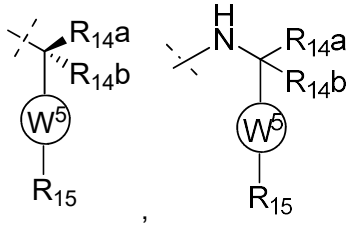
T de la Fórmula ULM-a se selecciona dentro del grupo de un alquilo opcionalmente sustituido, grupo $–(CH_2)_n$-, donde cada uno de los grupos metileno opcionalmente se sustituye con uno o dos sustituyentes seleccionados dentro del grupo de halógeno, metilo, un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1 o más halógenos, C(O) NR^1R^{1a} , o NR^1R^{1a} o R^1 y R^{1a} se unen para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido, o grupos -OH o una cadena lateral de aminoácidos opcionalmente sustituida;

W^4 de la Fórmula ULM-a es un -NR1-T-Arilo opcionalmente sustituido donde el grupo arilo opcionalmente puede sustituirse con un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, un grupo -NR1-T-Heteroarilo opcionalmente sustituido o un -NR1-T-Heterociclo opcionalmente sustituido, donde -NR1 se enlaza de manera covalente a X^2 y R^1 es H o CH_3, preferentemente H; y

n es de 0 a 6, frecuentemente 0, 1, 2 o 3, preferentemente 0 o 1.

[000203] En cualquiera de las modalidades descritas en la presente, T se selecciona dentro del grupo de un alquilo opcionalmente sustituido, grupo $–(CH_2)_n$-, donde cada uno de los grupos metileno opcionalmente se sustituye con uno o dos sustituyentes seleccionados dentro del grupo de halógeno, metilo, alcoxi opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1 o más halógenos, C(O) NR^1R^{1a} , o NR^1R^{1a} o R^1 y R^{1a} se unen para formar un heterociclo opcionalmente sustituido, o grupos -OH o una cadena lateral de aminoácidos opcionalmente sustituida; y n es de 0 a 6, frecuentemente 0, 1, 2 o 3, preferentemente 0 o 1.

[000204] En determinadas modalidades, W^4 de la Fórmula ULM-a es 

, 

, donde W^5 es un fenilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido (p. ej., opcionalmente sustituido con uno o más [tal como 1, 2, 3, 4 o 5] halo, CN, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, hidroxi o haloalcoxi opcionalmente sustituido), y R_{14a}, R_{14b} se seleccionan cada uno de manera independiente dentro del grupo de H, haloalquilo o alquilo opcionalmente sustituido.

[000205] En cualquiera de las modalidades, W^5 de la Fórmula ULM-a se selecciona dentro del grupo de un fenilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido (p. ej., W^5 opcionalmente se sustituye con uno o más [tal como 1, 2, 3, 4 o 5] halo, CN, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, hidroxi o haloalcoxi opcionalmente sustituido), y

R_{15} de la Fórmula ULM-a se selecciona dentro del grupo de H, halógeno, CN, OH, NO_2, N $R_{14a}R_{14b}$, OR_{14a}, $CONR_{14a}R_{14b}$, $NR_{14a}COR_{14b}$, $SO_2NR_{14a}R_{14b}$, NR_{14a} SO_2R_{14b}, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, haloalcoxi opcionalmente

sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido;

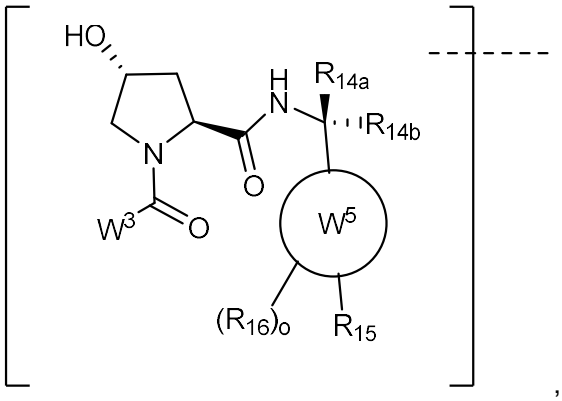
[000206] En modalidades adicionales, los sustituyentes de W^4 para el uso en la presente descripción también incluyen específicamente (y sin limitarse al compuesto específico descrito) los sustituyentes de W^4 que se encuentran en los compuestos identificados descritos en la presente. Cada uno de estos sustituyentes de W^4 puede usarse junto con cualquier cantidad de sustituyentes de W^3 que también se describen en la presente.

[000207] En determinadas modalidades adicionales, ULM-a opcionalmente se sustituye por 0-3 grupos R^P en el resto pirrolidina. Cada R^P es de manera independiente H, halo, -OH, alquilo C1-3, C=O.

[000208] En cualquiera de las modalidades descritas en la presente, el W^3, W^4, de la Fórmula ULM-a de manera independiente pueden acoplarse de forma covalente a un enlazador al que se une uno o más grupos PTM.

y donde la línea discontinua indica el sitio de unión de al menos un PTM, otro ULM (ULM') o un resto enlazador químico que acopla al menos un PTM o un ULM' o ambos a ULM.

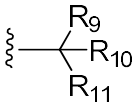
[000209] En determinadas modalidades, ULM es VHL y es representado por la estructura:



,

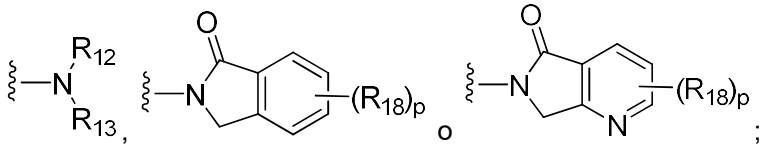
ULM-b

donde:

W^3 de la Fórmula ULM-b se selecciona dentro del grupo de un arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o  ;

R_9 y R_{10} de la Fórmula ULM-b son de manera independiente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o haloalquilo, o R_9, R_{10}, y el átomo de carbono al que se unen forma un cicloalquilo opcionalmente sustituido;

R_{11} de la Fórmula ULM-b se selecciona dentro del grupo de un heterocíclico opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo

opcionalmente sustituido,  ;

R_{12} de la Fórmula ULM-b se selecciona dentro del grupo de H o alquilo opcionalmente sustituido;

R_{13} de la Fórmula ULM-b se selecciona dentro del grupo de H, alquilo opcionalmente sustituido, alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, aralquilcarbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, (heterociclil)carbonilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido;

R_{14a}, R_{14b} de la Fórmula ULM-b se seleccionan cada uno de manera independiente dentro del grupo de H, haloalquilo o alquilo opcionalmente sustituido;

W^5 de la Fórmula ULM-b se selecciona dentro del grupo de un fenilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido (p. ej., W^5 opcionalmente se sustituye con uno o más [tal como 1, 2, 3, 4 o 5] halo, CN, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, hidroxi o haloalcoxi opcionalmente sustituido),

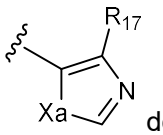
R_{15} de la Fórmula ULM-b se selecciona dentro del grupo de H, halógeno, CN, OH, NO_2, N $R_{14a}R_{14b}$, OR_{14a}, $CONR_{14a}R_{14b}$, $NR_{14a}COR_{14b}$, $SO_2NR_{14a}R_{14b}$, NR_{14a} SO_2R_{14b}, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, haloalcoxi opcionalmente sustituido; arilo, heteroarilo, cicloalquilo o cicloheteroalquilo (cada uno opcionalmente sustituido);

cada R_{16} de la Fórmula ULM-b se selecciona de manera independiente dentro del grupo de halo, CN, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, hidroxi o haloalcoxi opcionalmente sustituido;

o de la Formula ULM-b es 0, 1, 2, 3 o 4;

R_{18} de la Fórmula ULM-b se selecciona de manera independiente dentro del grupo de H, halo, alcoxi opcionalmente sustituido, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, haloalcoxi o un enlazador; y

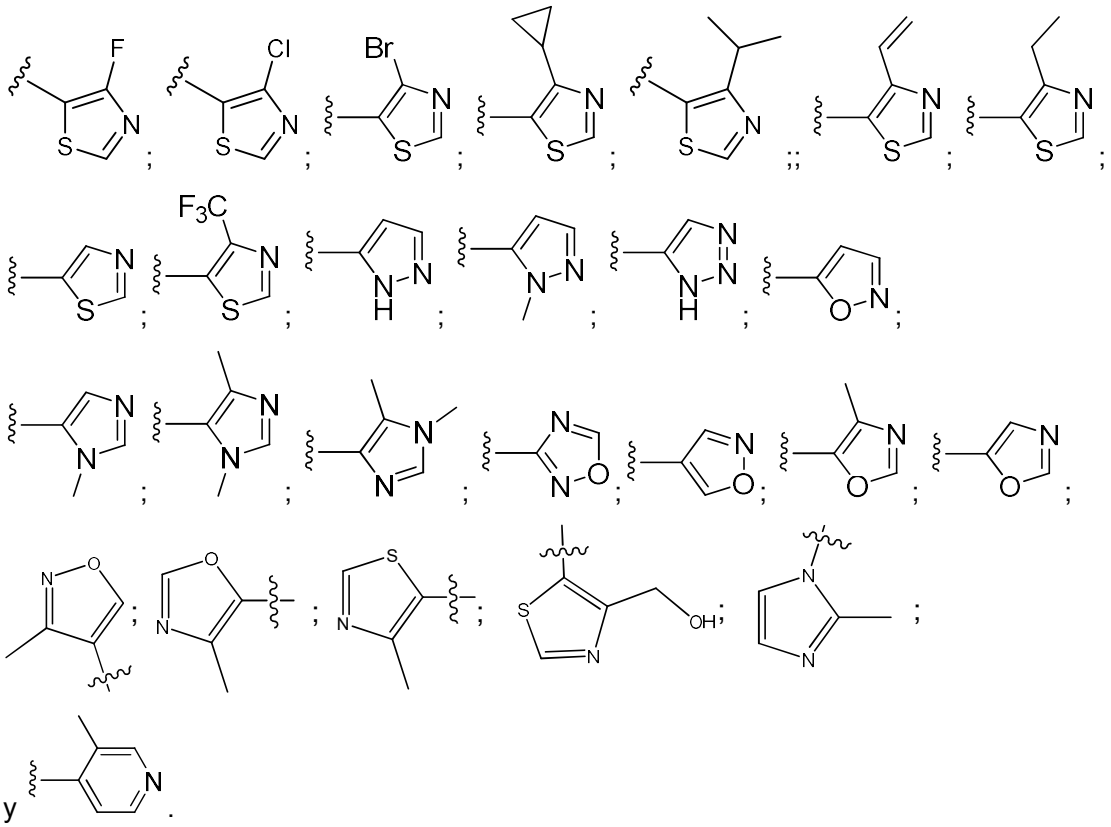
p de la Fórmula ULM-b es 0, 1, 2, 3 o 4, y donde la línea discontinua indica el sitio de unión de al menos un PTM, otro ULM (ULM') o un resto enlazador químico que acopla al menos un PTM o un ULM' o ambos a ULM.

[000210] En determinadas modalidades, R_{15} de la Fórmula ULM-b es  donde R_{17} es H, halo, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{1-6} opcionalmente sustituido y haloalquilo C_{1-6}; y Xa es S u O.

[000211] En determinadas modalidades, R_{17} de la Fórmula ULM-b se selecciona dentro del

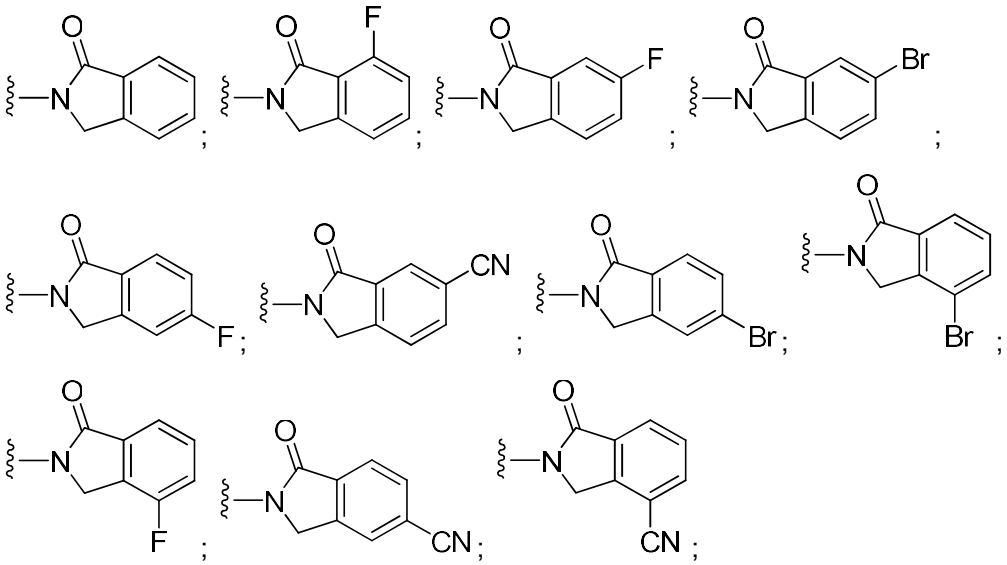
grupo metilo, etilo, isopropilo y ciclopropilo.

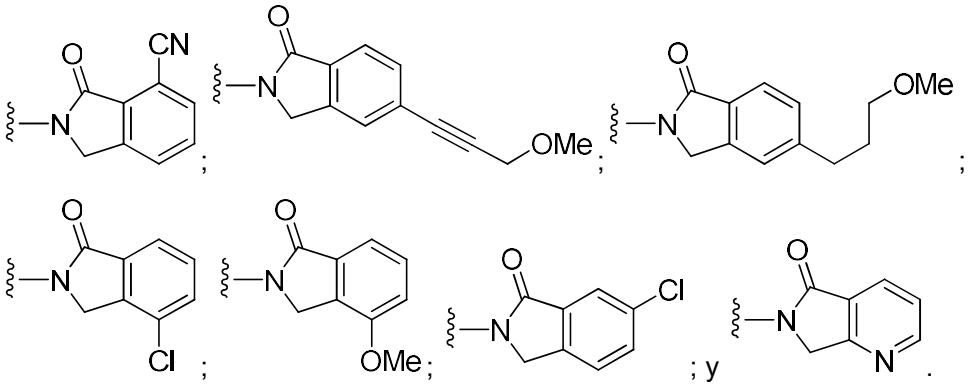
[000212] En determinadas modalidades adicionales, R_{15} de la Fórmula ULM-b se selecciona del grupo que consiste en:



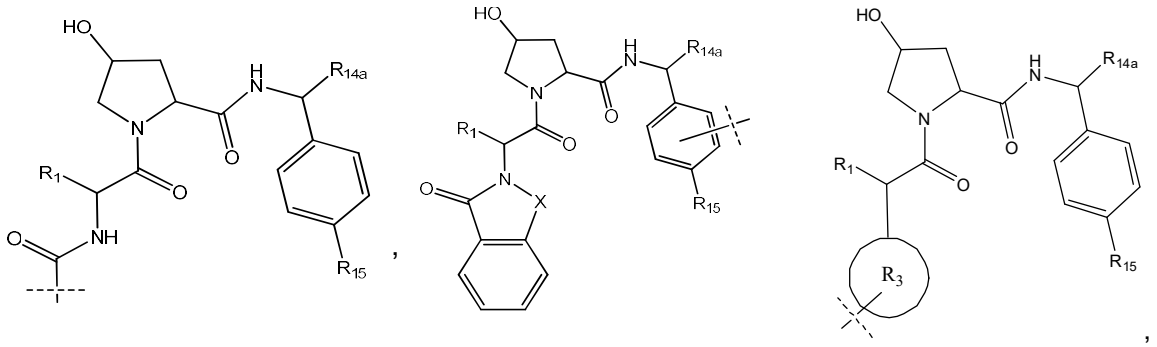
y .

[000213] En determinadas modalidades, R_{11} de la Fórmula ULM-b se selecciona del grupo que consiste en:





[000214] En determinadas modalidades, ULM tiene una estructura química seleccionada dentro del grupo de:



ULM-c ULM-d ULM-e

donde:

R_1 de las Fórmulas ULM-c, ULM-d y ULM-e es H, etilo, isopropilo, terc-butilo, sec-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; alquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o haloalquilo;

R_{14a} de las Fórmulas ULM-c, ULM-d y ULM-e es H, haloalquilo, alquilo opcionalmente sustituido, metilo, fluorometilo, hidroximetilo, etilo, isopropilo o ciclopropilo;

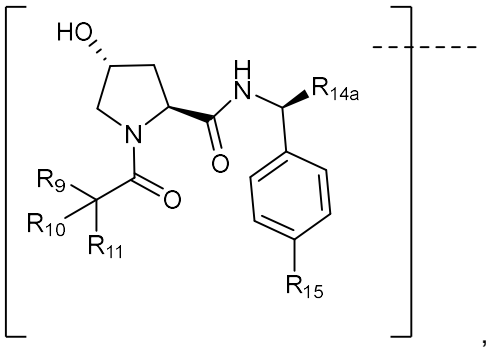
R_{15} de las Fórmulas ULM-c, ULM-d y ULM-e se selecciona dentro del grupo que consiste en H, halógeno, CN, OH, NO_2, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido; alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, haloalcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido;

X de las Fórmulas ULM-c, ULM-d y ULM-e es C, CH_2 o C=O

R_3 de las Fórmulas ULM-c, ULM-d y ULM-e está ausente o es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido; y

la línea discontinua indica el sitio de unión de al menos un PTM, otro ULM (ULM') o un resto enlazador químico que acopla al menos un PTM o un ULM' o ambos a ULM.

[000215] En determinadas modalidades, ULM comprende un grupo de acuerdo con la estructura química:



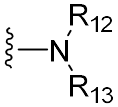
ULM-f

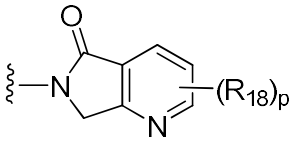
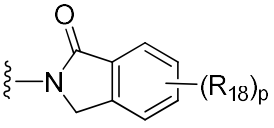
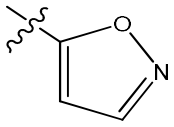
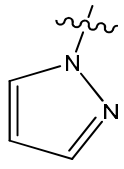
donde:

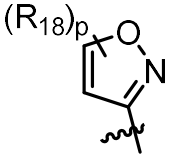
R_{14a} de la Fórmula ULM-f es H, haloalquilo, alquilo opcionalmente sustituido, metilo, fluorometilo, hidroximetilo, etilo, isopropilo o ciclopropilo;

R_9 de la Fórmula ULM-f es H;

R_{10} de la Fórmula ULM-f es H, etilo, isopropilo, terc-butilo, sec-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

R_{11} de la Fórmula ULM-f es  ;

 ;  ;  ;  ;

 ; o heteroarilo opcionalmente sustituido;

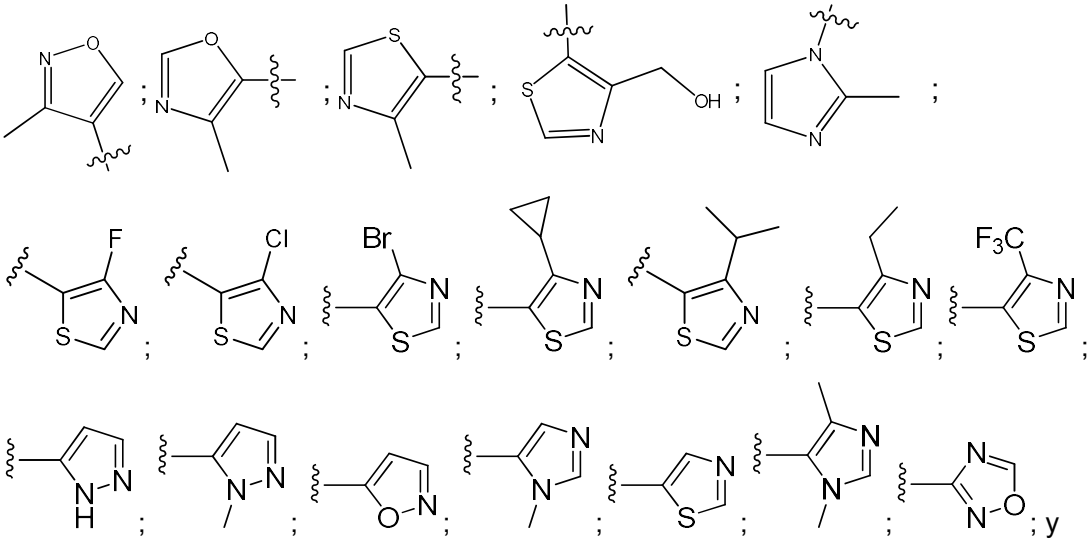
p de la Formula ULM-f es 0, 1, 2, 3 o 4;

cada R_{18} de la Fórmula ULM-f es de manera independiente halo, alcoxi opcionalmente sustituido, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, haloalcoxi o un enlazador;

R_{12} de la Formula ULM-f es H, C=O;

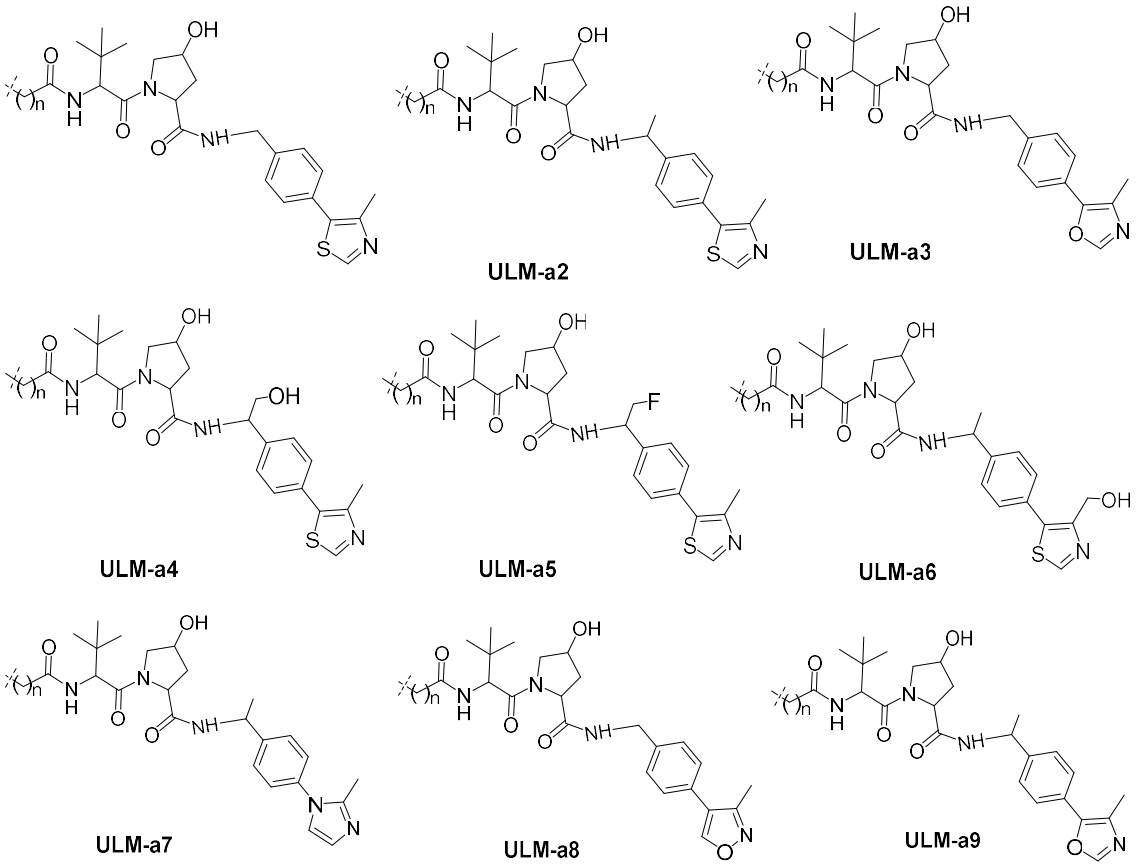
R_{13} de la Fórmula ULM-f es H, alquilo opcionalmente sustituido, alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, aralquilcarbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, (heterociclil)carbonilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido,

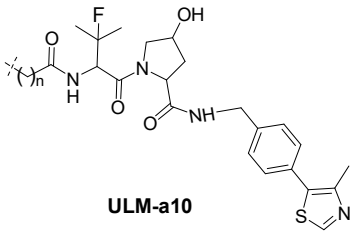
R_{15} de la Fórmula ULM-f se selecciona dentro del grupo que consiste en H, halógeno, Cl, CN, OH, NO_2, haloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido;



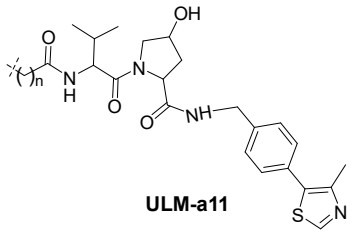
donde la línea discontinua de la Fórmula ULM-f indica el sitio de unión de al menos un PTM, otro ULM (ULM') o un resto enlazador químico que acopla al menos un PTM o un ULM' o ambos a ULM.

[000216] En determinadas modalidades, el ULM se selecciona de entre las siguientes estructuras:

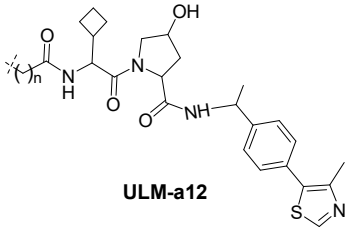




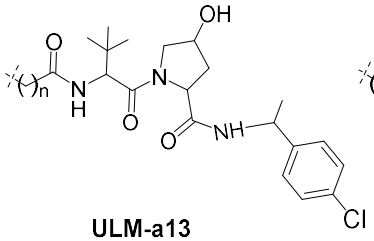
ULM-a10



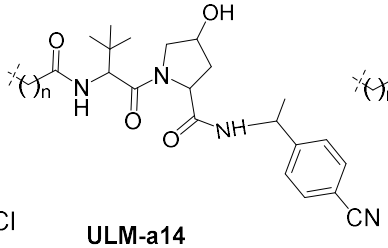
ULM-a11



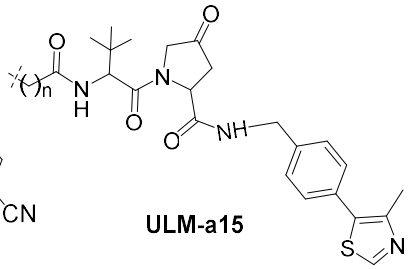
ULM-a12



ULM-a13



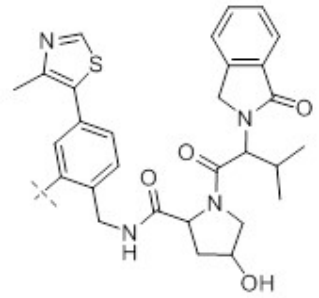
ULM-a14



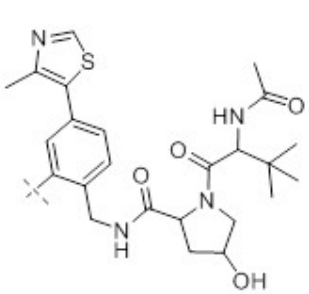
ULM-a15

donde n es 0 o 1.

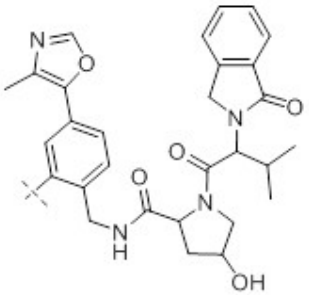
[000217] En determinadas modalidades, el ULM se selecciona de entre las siguientes estructuras:



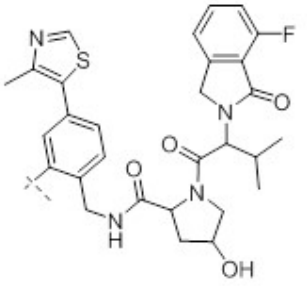
ULM-b1



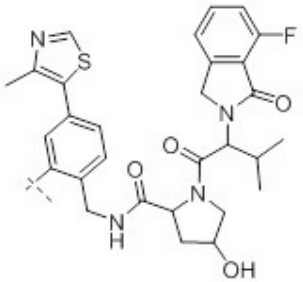
ULM-b2



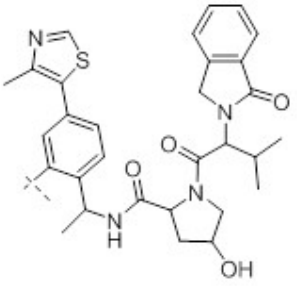
ULM-b3



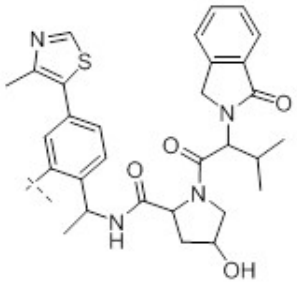
ULM-b4

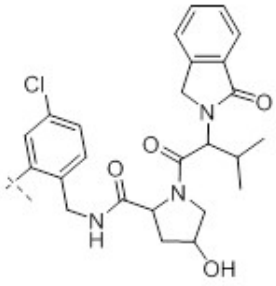


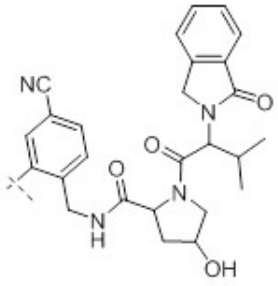
ULM-b5



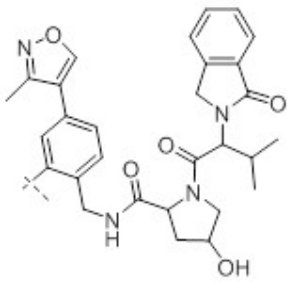
ULM-b6



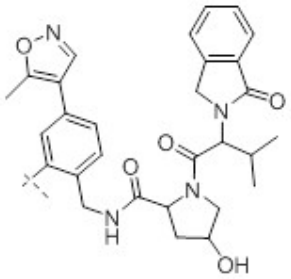




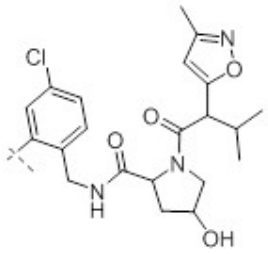
ULM-b7



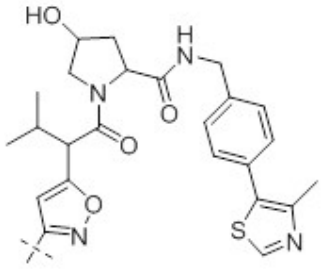
ULM-b8



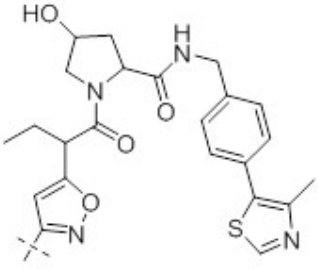
ULM-b9



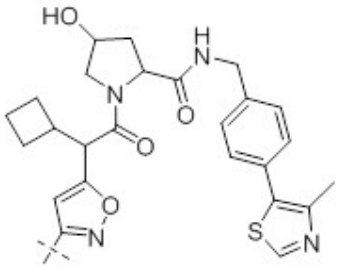
ULM-b10



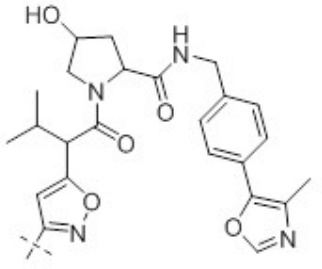
ULM-b11



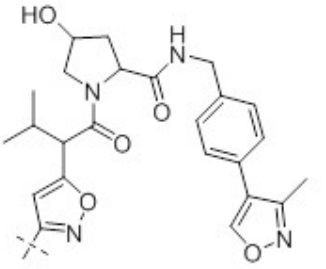
ULM-b12



ULM-c1



ULM-c2

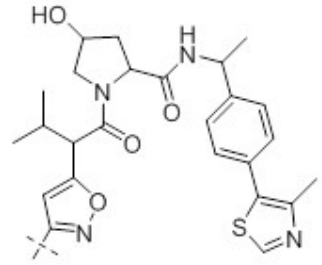


ULM-c3

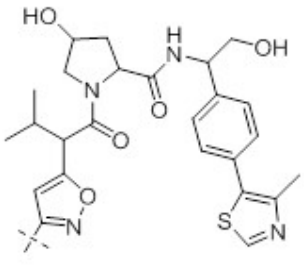
ULM-c4

ULM-c5

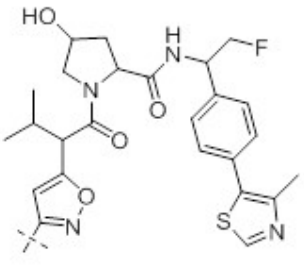
ULM-c6



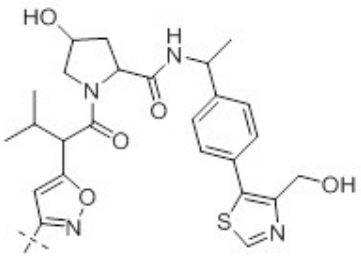
ULM-c7

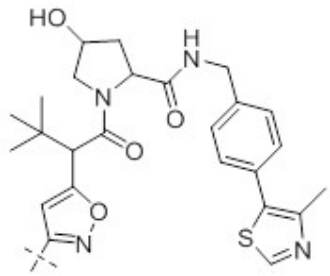


ULM-c8

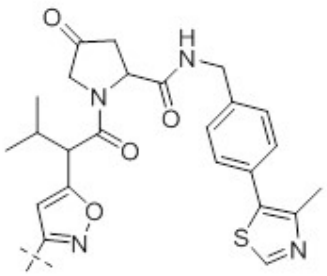


ULM-c9

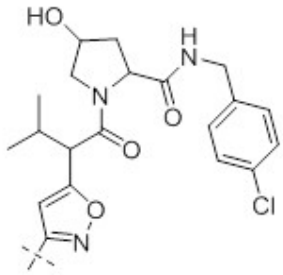




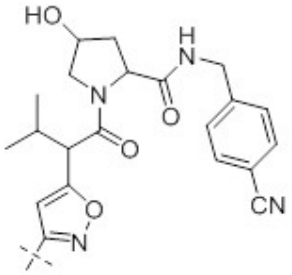
ULM-c10



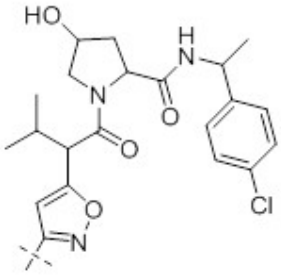
ULM-c11



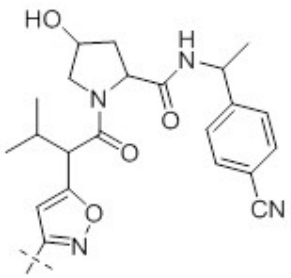
ULM-c12



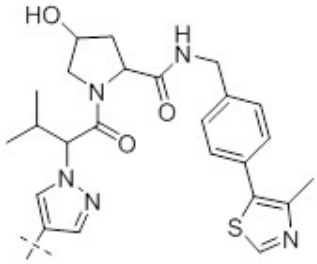
ULM-c13



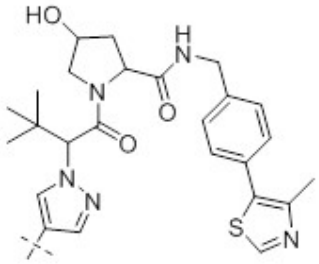
ULM-c14



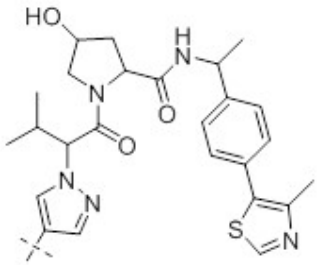
ULM-c15



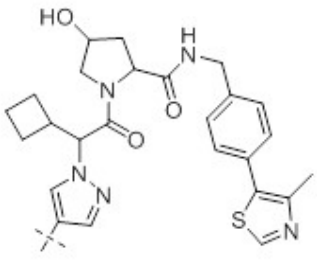
ULM-d1



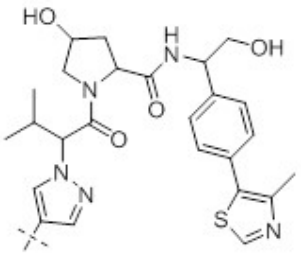
ULM-d2



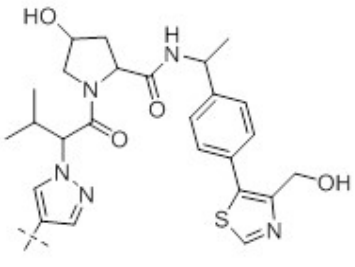
ULM-d3



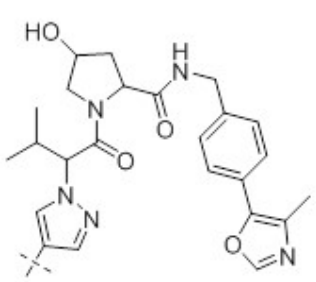
ULM-d4



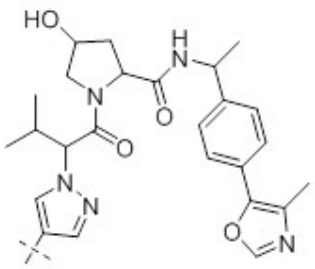
ULM-d5



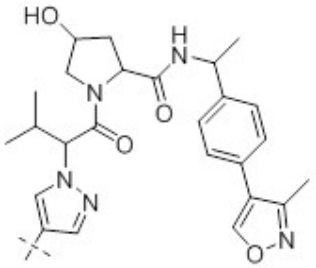
ULM-d6



ULM-d7



ULM-d8



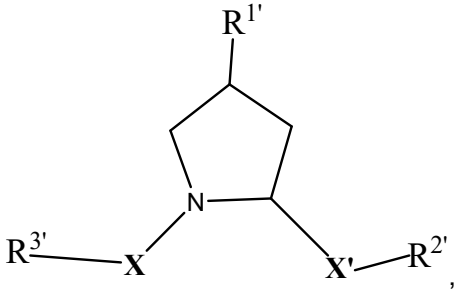
ULM-d9

donde el anillo fenilo en ULM-a1 a ULM -a15, ULM -b1 a ULM-b12, ULM-c1 a ULM-c15 y ULM-d1 a ULM-d9 opcionalmente se sustituye con flúor, grupos alcoxi y alquilo inferiores, y donde la línea discontinua indica el sitio de unión de al menos un PTM, otro ULM (ULM') o un resto enlazador químico que acopla al menos un PTM o un ULM' o ambos a ULM-a.

[000218] En una modalidad, el anillo fenilo en ULM-a1 a ULM-a15, ULM-b1 a ULM-b12, ULM-c1 a ULM-c15 y ULM-d1 a ULM-d9 puede funcionalizarse como el éster para hacerlo parte del profármaco.

[000219] En determinadas modalidades, el grupo hidroxilo en el anillo pirrolidina de ULM-a1 a ULM-a15, ULM-b1 a ULM-b12, ULM-c1 a ULM-c15 y ULM-d1 a ULM-d9, respectivamente, comprende un resto de profármaco enlazado con un éster.

[000220] En cualquiera de los aspectos o las modalidades que se describen en la presente, el ULM y, cuando está presente, el ULM', son cada uno de manera independiente un grupo de acuerdo con la estructura química:



ULM-g

una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

$R^{1'}$ de ULM-g es un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un -$(CH_2)_n$OH opcionalmente sustituido, un -$(CH_2)_n$SH opcionalmente sustituido, un grupo $(CH_2)_n$-O-alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, un grupo $(CH_2)_n$-WCOCW-alquilo(C_0-C_6) opcionalmente sustituido que contiene un resto epóxido WCOCW donde cada W es de manera independiente H o un grupo alquilo C_1-C_3, un -$(CH_2)_n$COOH opcionalmente sustituido, un -$(CH_2)_n$C(O)-(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, un -$(CH_2)_n$NHC(O)-R_1 opcionalmente sustituido, un -$(CH_2)_n$C(O)-NR_1R_2 opcionalmente sustituido, un -$(CH_2)_n$OC(O)-NR_1R_2 opcionalmente sustituido, -$(CH_2O)_n$H, un -$(CH_2)_n$OC(O)-(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, un -$(CH_2)_n$C(O)-O-(alquilo C_1-C_6)

opcionalmente sustituido, un -$(CH_2O)_n$ opcionalmente sustituido, un -$(OCH_2)_nO$-(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, un -$(CH_2O)_nC(O)$-(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, un -$(OCH_2)_nNHC(O)$-R_1 opcionalmente sustituido, un -$(CH_2O)_nC(O)$-NR_1R_2, -$(CH_2CH_2O)_nH$ opcionalmente sustituido, un -$(CH_2CH_2O)_nCOOH$ opcionalmente sustituido, un -$(OCH_2CH_2)_nO$-(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, un -$(CH_2CH_2O)_nC(O)$-(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, un -$(OCH_2CH_2)_nNHC(O)$-R_1 opcionalmente sustituido, un -$(CH_2CH_2O)_nC(O)$-NR_1R_2 opcionalmente sustituido, un -SO_2R_S opcionalmente sustituido, un $S(O)R_S$, NO_2 opcionalmente sustituido, CN o halógeno (F, Cl, Br, I, preferentemente F o Cl);

R_1 y R_2 de ULM-g son cada uno de manera independiente H o un grupo alquilo C_1-C_6, que opcionalmente puede sustituirse con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halógeno (preferentemente flúor);

R_S de ULM-g es un grupo alquilo C_1-C_6, un grupo arilo, heteroarilo o heterociclo opcionalmente sustituido o un grupo -$(CH_2)_mNR_1R_2$;

X y X' de ULM-g son cada uno de manera independiente C═O, C═S, -S(O), $S(O)_2$, (preferentemente X y X' son ambos C═O);

$R^{2'}$ de ULM-g es un grupo –$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$alquilo opcionalmente sustituido, un grupo –$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_wNR_{1N}R_{2N}$ opcionalmente sustituido, un –$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Arilo opcionalmente sustituido, un–$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Heteroarilo opcionalmente sustituido, un –$(CH_2)_n$-$(C=O)_vNR_1(SO_2)_w$-Heterociclo opcionalmente sustituido, un -NR^1-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-alquilo opcionalmente sustituido, un -NR^1-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$- $NR_{1N}R_{2N}$ opcionalmente sustituido, un -NR^1-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_1C(O)R_{1N}$ opcionalmente sustituido, un -NR^1-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Arilo opcionalmente sustituido, un -NR^1-$(CH_2)_n$ –Arilo-Heteroarilo opcionalmente sustituido, un -NR^1-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Heteroarilo opcionalmente sustituido o un -NR^1-$(CH_2)_n$-$(C=O)_vNR_1(SO_2)_w$-Heterociclo opcionalmente sustituido, un grupo -$X^{R2'}$-alquilo opcionalmente sustituido; un grupo -$X^{R2'}$- Arilo opcionalmente sustituido; un grupo -$X^{R2'}$- Heteroarilo opcionalmente sustituido; un grupo -$X^{R2'}$- Heterociclo opcionalmente sustituido; un opcionalmente sustituido;

$R^{3'}$ de ULM-g es un alquilo opcionalmente sustituido, un –$(CH_2)_n$-$(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-alquilo opcionalmente sustituido, un –$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_{1N}R_{2N}$ opcionalmente sustituido, un –$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_1C(O)R_{1N}$ opcionalmente sustituido, un –$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$C(O)NR_1R_2$ opcionalmente sustituido, un –$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Arilo opcionalmente sustituido, un –$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Heteroarilo opcionalmente sustituido, un –$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Heterociclo opcionalmente sustituido, un -NR^1-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-alquilo opcionalmente sustituido, un -NR^1-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_{1N}R_{2N}$ opcionalmente sustituido, un -NR^1-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_1C(O)R_{1N}$ opcionalmente sustituido, un -NR^1-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Arilo opcionalmente sustituido, un -NR^1-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Heteroarilo opcionalmente sustituido, un -NR^1-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Heterociclo opcionalmente sustituido, un -O-(CH_2)n-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-

alquilo opcionalmente sustituido, un -O-(CH_2)n-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_{1N}R_{2N}$ opcionalmente sustituido, un -O-(CH_2)n-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_1C(O)R_{1N}$ opcionalmente sustituido, un -O-(CH_2)n-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Arilo opcionalmente sustituido, un -O-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Heteroarilo opcionalmente sustituido o un -O-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Heterociclo opcionalmente sustituido; grupo –$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-alquilo, un grupo –$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-Arilo opcionalmente sustituido, un grupo –$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-Heteroarilo opcionalmente sustituido, un grupo –$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-Heterociclo' opcionalmente sustituido, un grupo -$(CH_2)_n$-$N(R_{1'})(C=O)_{m'}$-$(V)_{n'}$-alquilo opcionalmente sustituido, un grupo -$(CH_2)_n$-$N(R_{1'})(C=O)_{m'}$-$(V)_{n'}$-Arilo opcionalmente sustituido, un grupo -$(CH_2)_n$-$N(R_{1'})(C=O)_{m'}$-$(V)_{n'}$-Heteroarilo opcionalmente sustituido, un grupo -$(CH_2)_n$-$N(R_{1'})(C=O)_{m'}$-$(V)_{n'}$-Heterociclo opcionalmente sustituido, un grupo alquilo -$X^{R3'}$- opcionalmente sustituido; un grupo -$X^{R3'}$- Arilo opcionalmente sustituido; un grupo -$X^{R3'}$- Heteroarilo opcionalmente sustituido; un grupo -$X^{R3'}$- Heterociclo opcionalmente sustituido;

R_{1N} y R_{2N} de ULM-g son cada uno de manera independiente H, alquilo C_1-C_6 que opcionalmente se sustituye con uno o dos grupos hidroxilo y hasta tres grupos halógeno o un grupo –$(CH_2)_n$-Arilo, –$(CH_2)_n$-Heteroarilo o –$(CH_2)_n$-Heterociclo opcionalmente sustituido;

V de ULM-g es O, S o NR_1;

R_1 de ULM-g es igual que anteriormente;

R^1 y $R_{1'}$ de ULM-g son cada uno de manera independiente H o un grupo alquilo C_1-C_3;

$X^{R2'}$ y $X^{R3'}$ de ULM-g son cada uno de manera independiente un –$(CH_2)_n$-, –$(CH_2)_n$-$CH(X_v)$=$CH(X_v)$- (cis o trans), –$(CH_2)_n$-CH≡CH- , -$(CH_2CH_2O)_n$- o un grupo cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituidos, donde X_v es H, un halo o un grupo alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido;

cada m de ULM-g es de manera independiente 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

cada m' de ULM-g es de manera independiente 0 o 1;

cada n de ULM-g es de manera independiente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

cada n' de ULM-g es de manera independiente 0 o 1;

cada u de ULM-g es de manera independiente 0 o 1;

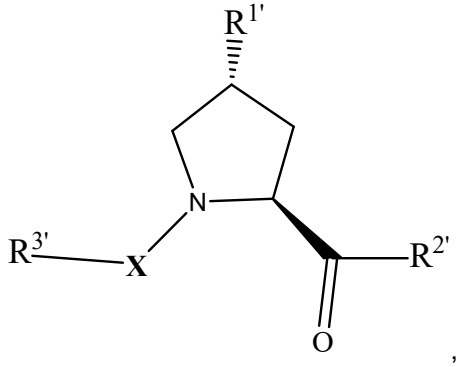
cada v de ULM-g es de manera independiente 0 o 1;

cada w de ULM-g es de manera independiente 0 o 1; y

uno o más cualesquiera de $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, X y X' de ULM-g opcionalmente se modifican para enlazarse de manera covalente al grupo PTM a través de un grupo enlazador cuando PTM no es ULM', o cuando PTM es ULM', uno o más cualesquiera de $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, X y X' de cada uno de ULM y ULM' opcionalmente se modifican para enlazarse de manera covalente entre sí directamente o a través de un grupo enlazador, o una sal, un estereoisómero, un solvato o un polimorfo farmacéuticamente aceptable de estos.

[000221] En cualquiera de los aspectos o las modalidades que se describen en la presente, el ULM y, cuando está presente, el ULM', son cada uno de manera independiente un

grupo de acuerdo con la estructura química:



ULM-h

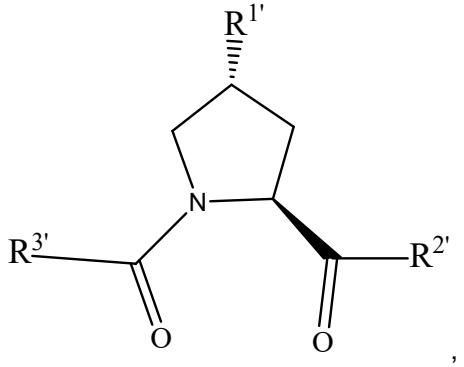
donde:

cada uno de $R^{1'}$, $R^{2'}$ y $R^{3'}$ de ULM-h son igual que anteriormente y X es un grupo C=O, C=S, -S(O) o un grupo $S(O)_2$, más preferentemente un grupo C=O, y

uno o más cualesquiera de $R^{1'}$, $R^{2'}$ y $R^{3'}$ de ULM-h opcionalmente se modifican para unirse a un grupo enlazador al que se enlazada además de manera covalente al grupo PTM cuando PTM no es ULM', o cuando PTM es ULM', uno o más cualesquiera de $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ de cada uno de ULM y ULM' opcionalmente se modifican para enlazarse de manera covalente entre sí directamente o a través de un grupo enlazador, o

una sal, un enantiómero, un diastereómero, un solvato o un polimorfo farmacéuticamente aceptable de estos.

[000222] En cualquiera de los aspectos o las modalidades que se describen en la presente, el ULM y, cuando está presente, el ULM', son cada uno de manera independiente de acuerdo con la estructura química:



ULM-i

donde:

uno o más cualesquiera de $R^{1'}$, $R^{2'}$ y $R^{3'}$ de ULM-I opcionalmente se modifican para unirse a un grupo enlazador al que se enlazada además de manera covalente al grupo PTM cuando PTM no es ULM', o cuando PTM es ULM', uno o más cualesquiera de $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$ de cada uno de ULM y ULM' opcionalmente se modifican para enlazarse de manera covalente entre sí directamente o a través de un grupo enlazador, o

una sal, un enantiómero, un diastereómero, un solvato o un polimorfo farmacéuticamente aceptable de estos.

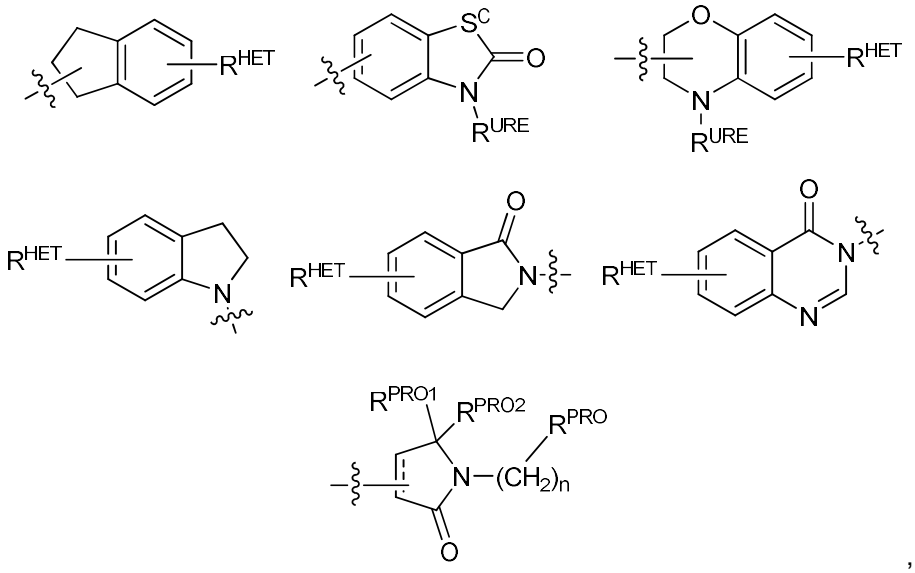
[000223] En aspectos preferidos adicionales de la descripción, $R^{1'}$ de ULM-g a ULM-i preferentemente es un grupo hidroxilo o un grupo que puede metabolizarse hasta obtener un grupo carboxílico o hidroxilo, de forma tal que el compuesto representa una forma de profármaco de un compuesto activo. Los ejemplos de grupos $R^{1'}$ preferidos incluyen, por ejemplo, $-(CH_2)_nOH$, grupo $(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6)alquilo, $-(CH_2)_nCOOH$, $-(CH_2O)_nH$, un $-(CH_2)_nOC(O)$-(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido o un $-(CH_2)_nC(O)$-O-(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, donde n es 0 o 1. Cuando $R^{1'}$ es o contiene un grupo de ácido carboxílico, un grupo hidroxilo o un grupo amina, el grupo hidroxilo, grupo de ácido carboxílico o grupo amina (cada uno de los cuales opcionalmente puede sustituirse), puede modificarse químicamente de manera adicional para proporcionar un enlace covalente con un grupo enlazador al que se enlaza el grupo PTM (lo cual incluye un grupo ULM');

[000224] X y X', cuando están presentes, de ULM-g y ULM-h son preferentemente un grupo C=O, C=S, -S(O) o un grupo $S(O)_2$, más preferentemente, un grupo C=O;

[000225] $R^{2'}$ de ULM-g a través de ULM-i es preferentemente un $-NR^1$-T-Arilo opcionalmente sustituido (p. ej., un NH-T-arilo opcionalmente sustituido o un $N(CH_3)$-T-arilo opcionalmente sustituido), un grupo $-NR^1$-T-Heteroarilo opcionalmente sustituido (p. ej., un NH-T-heteroarilo opcionalmente sustituido o un $N(CH_3)$-T-heteroarilo opcionalmente sustituido), o un $-NR^1$-T- heterociclilo opcionalmente sustituido (p. ej., un NH-T-heterociclilo opcionalmente sustituido o un $N(CH_3)$-T-heterociclilo opcionalmente sustituido), donde R^1 es H o CH_3, preferentemente H y T es un grupo $–(CH_2)_n$- opcionalmente sustituido , donde cada uno de los grupos metileno opcionalmente puede sustituirse con uno o dos sustituyentes, preferentemente seleccionados de entre halógeno, una cadena lateral de aminoácidos tal como se describe en otras partes de la presente o un grupo alquilo C_1-C_3, preferentemente uno o dos grupos metilo, que opcionalmente pueden sustituirse; y n es de 0 a 6, frecuentemente 0, 1, 2 o 3, preferentemente 0 o 1. De manera alternativa, T también puede ser un grupo $–(CH_2O)_n$-, un grupo $–(OCH_2)_n$-, un grupo $–(CH_2CH_2O)_n$-, un grupo $–(OCH_2CH_2)_n$-, todos los cuales opcionalmente se sustituyen.

[000226] Los grupos arilo para $R^{2'}$ de ULM-g a ULM-i incluyen grupos fenilo o naftilo opcionalmente sustituidos, preferentemente grupos fenilo, donde el grupo fenilo o naftilo se conecta con un PTM (lo cual incluye un grupo ULM') con un grupo enlazador y/o se sustituye opcionalmente con un halógeno (preferentemente F o Cl), un grupo amina, monoalquil o dialquil amina (preferentemente, dimetilamina), F, Cl, OH, COOH, alquilo C_1-C_6, preferentemente CH_3, CF_3, OMe, OCF_3, NO_2 o CN (cada uno de los cuales puede sustituirse en posiciones orto, meta y/o para del anillo fenilo, preferentemente para), un grupo fenilo opcionalmente sustituido (el propio grupo fenilo opcionalmente se conecta a un grupo PTM, lo cual incluye un ULM', con un grupo enlazador), y/o sustituirse opcionalmente con al menos uno

de un grupo F, Cl, OH, COOH, CH_3, CF_3, OMe, OCF_3, NO_2 o CN (en posiciones orto, meta y/o para del anillo fenilo, preferentemente para), un grupo naftilo, que opcionalmente puede sustituirse, un heteroarilo opcionalmente sustituido, preferentemente un isoxazol opcionalmente sustituido lo cual incluye un isoxazol metilsustituido, un oxazol opcionalmente sustituido lo cual incluye un oxazol metilsustituido, un tiazol opcionalmente sustituido lo cual incluye un tiazol sustituido con metilo, un isotiazol opcionalmente sustituido lo cual incluye un isotiazol sustituido con metilo, un pirrol opcionalmente sustituido lo cual incluye un pirrol metilsustituido, un imidazol opcionalmente sustituido lo cual incluye un metilimidazol, un bencimidazol opcionalmente sustituido o metoxibencilimidazol, un oximidazol opcionalmente sustituido o metiloximidazol, un grupo diazol opcionalmente sustituido, lo cual incluye un grupo metildiazol, un grupo triazol opcionalmente sustituido, lo cual incluye un grupo triazol metilsustituido, un grupo piridina opcionalmente sustituido, lo cual incluye un grupo piridina halo- (preferentemente, F) o metilsustituido o un grupo oxapiridina (donde el grupo piridina se enlaza al grupo fenilo mediante un oxígeno), un furano opcionalmente sustituido, un benzofurano opcionalmente sustituido, un dihidrobenzofurano opcionalmente sustituido, un indol opcionalmente sustituido, indolizina o azaindolizina (2, 3 o 4-azaindolizina), una quinolina opcionalmente sustituida, un grupo opcionalmente sustituido de acuerdo con la estructura química:



,

donde:

S^c de ULM-g a ULM-i es CHR^{SS}, NR^{URE} o O;

R^{HET} de ULM-g a ULM-i es H, CN, NO_2, halo (preferentemente Cl o F), alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo (p. ej., CF_3), O(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo) o un grupo acetilénico –C≡C-R_a opcionalmente sustituido donde R_a es H o un grupo alquilo C_1-C_6 (preferentemente alquilo C_1-C_3);

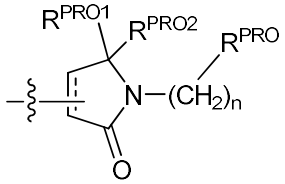
R^{SS} de ULM-g a ULM-i es H, CN, NO_2, halo (preferentemente F o Cl), alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo), O-(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo) o un -C(O)(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilos o hasta tres grupos halo);

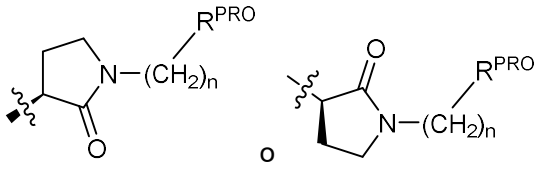
R^{URE} de ULM-g a ULM-i es H, un alquilo C_1-C_6 (preferentemente H o alquilo C_1-C_3) o un –C(O)(alquilo C_1-C_6), cada uno de estos grupos opcionalmente se sustituye con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halógeno, preferentemente flúor, o un grupo fenilo opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido, preferentemente, por ejemplo, piperidina, morfolina, pirrolidina, tetrahidrofurano);

R^{PRO} de ULM-g a ULM-i es H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o un grupo arilo (fenilo o naftilo), heteroarilo o heterocíclico opcionalmente sustituido seleccionado dentro del grupo que consiste en oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, diazol, oximidazol, pirrol, pirolidina, furano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, tieno, dihidrotieno, tetrahidrotieno, piridina, piperidina, piperazina, morfolina, quinolina, (cada uno sustituido preferentemente con un grupo alquilo C_1-C_3, preferentemente metilo o un grupo halo, preferentemente F o Cl), benzofurano, indol, indolizina, azaindolizina;

R^{PRO1} y R^{PRO2} de ULM-g a ULM-i son cada uno de manera independiente H, un grupo alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido o forman juntos un grupo ceto; y

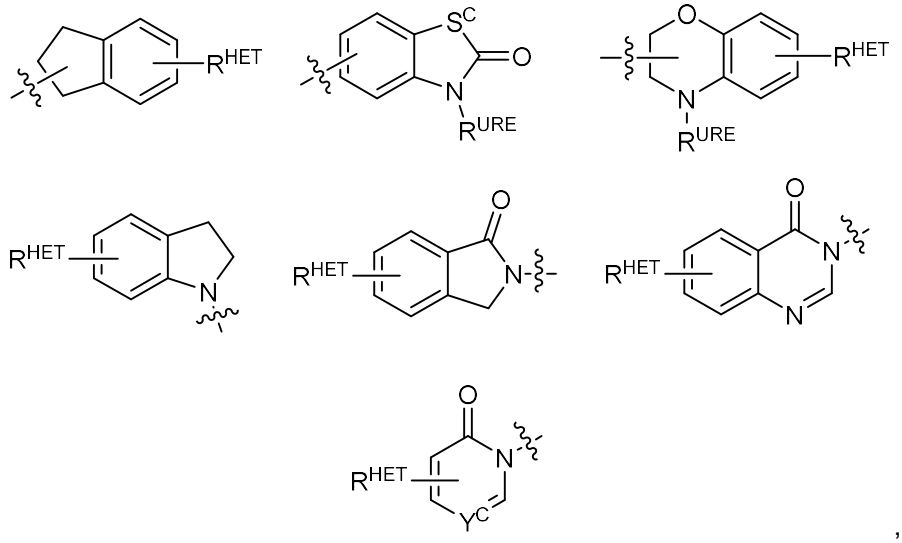
cada n de f ULM-g a ULM-i es de manera independiente 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 (preferentemente 0 o 1), o un heterociclo opcionalmente sustituido, preferentemente tetrahidrofurano, tetrahidrotieno, piperidina, piperazina o morfolina (cada uno de estos grupos, cuando se sustituye, preferentemente se sustituye con un metilo o halo (F, Br, Cl), cada uno de estos grupos opcionalmente puede unirse a un grupo PTM (lo cual incluye un grupo ULM') a través de un grupo enlazador.

[000227] En determinados aspectos preferidos,  de ULM-g a ULM-i es un grupo



donde R^{PRO} y n de ULM-g a ULM-i son igual que anteriormente.

[000228] Los grupos heteroarilo preferidos para $R^{2'}$ de ULM-g a ULM-i incluyen una quinolina opcionalmente sustituida (que puede unirse al farmacóforo o sustituirse en cualquier átomo de carbono dentro del anillo quinolina), un indol opcionalmente sustituido, una indolizina opcionalmente sustituida, una azaindolizina opcionalmente sustituida, un benzofurano opcionalmente sustituido, lo cual incluye un benzofurano opcionalmente sustituido, un isoxazol opcionalmente sustituido, un tiazol opcionalmente sustituido, un isotiazol opcionalmente sustituido, un tiofeno opcionalmente sustituido, una piridina opcionalmente sustituida (2, 3 o 4-piridina), un imidazol opcionalmente sustituido, un pirrol opcionalmente sustituido, un diazol opcionalmente sustituido, un triazol opcionalmente sustituido, un tetrazol, un oximidazol opcionalmente sustituido, o un grupo de acuerdo con la estructura química:



donde:

S^c de ULM-g a ULM-i es CHR^{SS}, NR^{URE} o O;

R^{HET} de ULM-g a ULM-i es H, CN, NO_2, halo (preferentemente Cl o F), alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo (p. ej., CF_3), O(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo) o un grupo acetilénico –C≡C-R_a opcionalmente sustituido donde R_a de ULM-g a ULM-i es H o un grupo alquilo C_1-C_6 (preferentemente alquilo C_1-C_3);

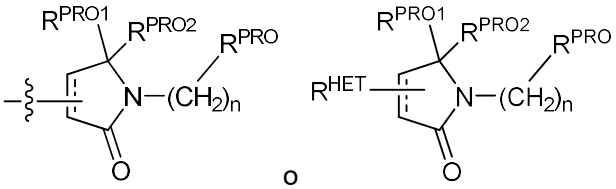
R^{SS} de ULM-g a ULM-i es H, CN, NO_2, halo (preferentemente F o Cl), alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo), O-(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo) o un -C(O)(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilos o hasta tres grupos halo);

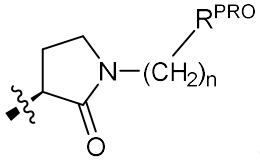
R^{URE} de ULM-g a ULM-i es H, un alquilo C_1-C_6 (preferentemente H o alquilo C_1-C_3) o un –C(O)(alquilo C_1-C_6), cada uno de estos grupos opcionalmente se sustituye con uno o dos

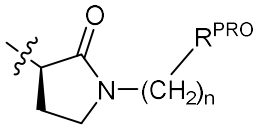
grupos hidroxilo o hasta tres grupos halógeno, preferentemente flúor, o un heterociclo opcionalmente sustituido, por ejemplo, piperidina, morfolina, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, piperidina, piperazina, cada uno de los cuales opcionalmente se sustituye, y

Y^C de ULM-g a ULM-i es N o C-R^{YC}, donde R^{YC} es H, OH, CN, NO_2, halo (preferentemente Cl o F), alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo (p. ej. CF_3), O(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo) o un grupo acetilénico –C≡C-R_a opcionalmente sustituido donde R_a es H o un grupo alquilo C_1-C_6 (preferentemente alquilo C_1-C_3), cada uno de estos grupos opcionalmente puede conectarse con un grupo PTM (lo cual incluye un grupo ULM') a través de un grupo enlazador.

[000229] Los grupos heterociclilo preferidos para $R^{2'}$ de ULM-g a ULM-i incluyen tetrahidrofurano, tetrahidrotieno, tetrahidroquinolina, piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, oxano o tiano, cada uno de estos grupos opcionalmente puede sustituirse, o un grupo de acuerdo con la estructura química:



preferentemente, un grupo 

o 

,

donde:

R^{PRO} de ULM-g a ULM-i es H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o un grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R^{PRO1} y R^{PRO2} de ULM-g a ULM-i son cada uno de manera independiente H, un grupo alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido o forman juntos un grupo ceto y

cada n de ULM-g a ULM-i es de manera independiente 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 (frecuentemente 0 o 1), cada uno de estos grupos opcionalmente puede conectarse con un grupo PTM (lo cual incluye un grupo ULM') a través de un grupo enlazador.

[000230] Los sustituyentes de $R^{2'}$ preferidos de ULM-g a ULM-i también incluyen específicamente (y sin limitarse al compuesto específico descrito) los sustituyentes de $R^{2'}$ que se encuentran en los compuestos identificados que se describen en la presente (lo cual incluye los compuestos específicos que se describen en la presente memoria descriptiva y las figuras adjuntas a la presente). Cada uno de estos sustituyentes de $R^{2'}$ puede usarse junto con

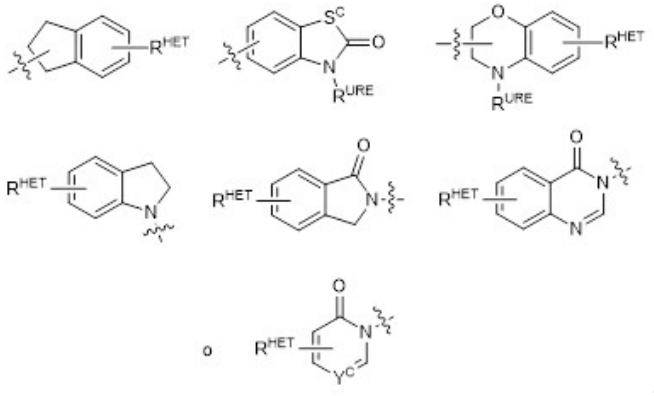
cualquier cantidad de sustituyentes de $R^{3'}$ que también se describen en la presente.

[000231] $R^{3'}$ de ULM-g a ULM-i es preferentemente un –T-Arilo opcionalmente sustituido, un –T-Heteroarilo opcionalmente sustituido, un –T- heterociclilo opcionalmente sustituido, un -NR^1-T-Arilo opcionalmente sustituido (p. ej., un NH-T-arilo opcionalmente sustituido, un N(CH_3)-T-arilo opcionalmente sustituido o un N(alquilo C_1-C_3)-T-arilo opcionalmente sustituido), un -NR^1-T-Heteroarilo opcionalmente sustituido (p. ej., un NH-T-heteroarilo opcionalmente sustituido, un N(CH_3)-T-heteroarilo opcionalmente sustituido o un N(alquilo C_1-C_3)-T-heteroarilo opcionalmente sustituido) o un -NR^1-T-heterociclilo opcionalmente sustituido (p. ej., un NH-T-heterociclilo opcionalmente sustituido, un N(CH_3)-T-heterociclilo opcionalmente sustituido o un N(alquilo C_1-C_3)-T- heterociclilo opcionalmente sustituido), donde R^1 es H o un grupo alquilo C_1-C_3, preferentemente H o CH_3, T es un grupo –$(CH_2)_n$- opcionalmente sustituido, donde cada uno de los grupos metileno opcionalmente puede sustituirse con uno o dos sustituyentes, preferentemente seleccionados de entre halógeno, un grupo alquilo C_1-C_3 o la cadena lateral de un aminoácido tal como se describe en otras partes de la presente, preferentemente metilo, que opcionalmente se sustituye; y n es de 0 a 6, frecuentemente 0, 1, 2 o 3, preferentemente 0 o 1. De manera alternativa, T también puede ser un grupo –$(CH_2O)_n$-, un grupo –$(OCH_2)_n$-, un grupo –$(CH_2CH_2O)_n$-, un grupo –$(OCH_2CH_2)_n$-, cada uno de los cuales opcionalmente se sustituye.

[000232] Los grupos arilo preferidos para $R^{3'}$ de ULM-g a ULM-i incluyen grupos fenilo o naftilo opcionalmente sustituidos, preferentemente grupos fenilo, donde el grupo fenilo o naftilo opcionalmente se conecta con un grupo PTM (lo cual incluye un grupo ULM') a través de un grupo enlazador y/o se sustituye opcionalmente con un halógeno (preferentemente F o Cl), una amina, monoalquil o dialquil amina (preferentemente, dimetilamina), un grupo amido (preferentemente, un grupo –$(CH_2)_m$-$NR_1C(O)R_2$ donde m, R_1 y R_2 son igual que anteriormente), un halo (frecuentemente F o Cl), OH, CH_3, CF_3, OMe, OCF_3, NO_2, CN o un grupo $S(O)_2R_S$ (R_S es un grupo alquilo C_1-C_6, un grupo arilo, heteroarilo o heterociclo opcionalmente sustituido o un grupo -$(CH_2)_mNR_1R_2$), cada uno de los cuales puede sustituirse en posiciones orto, meta y/o para del anillo fenilo, preferentemente para), o un arilo (preferentemente fenilo), heteroarilo o heterociclo. Preferentemente dicho grupo fenilo sustituyente es un grupo fenilo opcionalmente sustituido (es decir, el propio grupo fenilo sustituyente se sustituye preferentemente con al menos uno de F, Cl, OH, SH, COOH, CH_3, CF_3, OMe, OCF_3, NO_2, CN o un grupo enlazador al que se une un grupo PTM (lo cual incluye un grupo ULM'), donde la sustitución se produce en posiciones orto, meta y/o para del anillo fenilo, preferentemente para), un grupo naftilo, que opcionalmente puede sustituirse incluso tal como se describió anteriormente, un heteroarilo opcionalmente sustituido (preferentemente un isoxazol opcionalmente sustituido lo cual incluye un isoxazol metilsustituido, un oxazol opcionalmente sustituido lo cual incluye un oxazol metilsustituido, un tiazol opcionalmente sustituido lo cual incluye un tiazol sustituido con metilo, un pirrol opcionalmente sustituido lo cual incluye un pirrol metilsustituido, un imidazol

opcionalmente sustituido lo cual incluye un metilimidazol, un bencimidazol opcionalmente sustituido o metoxibencilimidazol, un oximidazol o metiloximidazol, un grupo diazol opcionalmente sustituido, lo cual incluye un grupo metildiazol, un grupo triazol opcionalmente sustituido, lo cual incluye un grupo triazol metilsustituido, un grupo piridina, lo cual incluye un grupo piridina halo- (preferentemente, F) o metilsustituido o un grupo oxapiridina (donde el grupo piridina se enlaza al grupo fenilo mediante un oxígeno) o un heterociclo opcionalmente sustituido (tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina, tetrahidroquinolina, oxano o tiano. Cada uno de los grupos arilo, heteroarilo o heterocíclico opcionalmente puede conectarse con un grupo PTM (lo cual incluye un grupo ULM') a través de un grupo enlazador.

[000233] Los grupos heteroarilo preferidos para $R^{3'}$ de ULM-g a ULM-i incluyen una quinolina opcionalmente sustituida (que puede unirse al farmacóforo o sustituirse en cualquier átomo de carbono dentro del anillo quinolina), un indol opcionalmente sustituido (lo cual incluye dihidroindol), una indolizina opcionalmente sustituida, una azaindolizina opcionalmente sustituida (2, 3 o 4-azaindolizina), un bencimidazol, benzodiazol, benzoxofurano opcionalmente sustituido, un imidazol opcionalmente sustituido, un isoxazol opcionalmente sustituido, un oxazol opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con metilo), un diazol opcionalmente sustituido, un triazol opcionalmente sustituido, un tetrazol, un benzofurano opcionalmente sustituido, un tiofeno opcionalmente sustituido, un tiazol opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con metilo y/o tiol), un isotiazol opcionalmente sustituido, un triazol opcionalmente sustituido (preferentemente un 1,2,3-triazol sustituido con un grupo metilo, un grupo triisopropilsililo, un grupo $-(CH_2)_m$-O-alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o un grupo $-(CH_2)_m$-C(O)-O-alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido), una piridina opcionalmente sustituida (2-, 3 o 4-piridina) o un grupo de acuerdo con la estructura química:



,

donde:

S^c de ULM-g a ULM-i es CHR^{SS}, NR^{URE} o O;

R^{HET} de ULM-g a ULM-i es H, CN, NO_2, halo (preferentemente Cl o F), alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo (p. ej., CF_3), O(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido (preferentemente

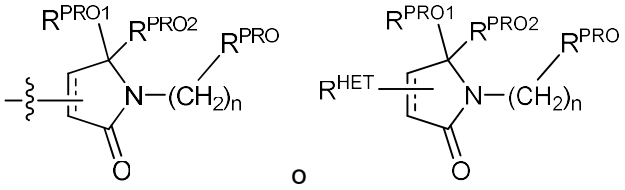
sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo) o un grupo acetilénico –C≡C-R_a opcionalmente sustituido donde R_a es H o un grupo alquilo C_1-C_6 (preferentemente alquilo C_1-C_3);

R^{SS} de ULM-g a ULM-i es H, CN, NO_2, halo (preferentemente F o Cl), alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo), O-(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo) o un -C(O)(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilos o hasta tres grupos halo);

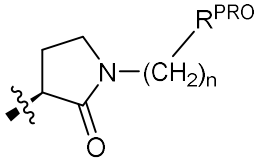
R^{URE} de ULM-g a ULM-i es H, un alquilo C_1-C_6 (preferentemente H o alquilo C_1-C_3) o un –C(O)(alquilo C_1-C_6), cada uno de estos grupos opcionalmente se sustituye con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halógeno, preferentemente flúor, o un heterociclo opcionalmente sustituido, por ejemplo, piperidina, morfolina, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, piperidina, piperazina, cada uno de los cuales opcionalmente se sustituye, y

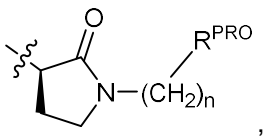
Y^C de ULM-g a ULM-i es N o C-R^{YC}, donde R^{YC} es H, OH, CN, NO_2, halo (preferentemente Cl o F), alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo (p. ej., CF_3), O(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo) o un grupo acetilénico –C≡C-R_a opcionalmente sustituido donde R_a es H o un grupo alquilo C_1-C_6 (preferentemente alquilo C_1-C_3). Cada uno de dichos grupos heteroarilo opcionalmente puede conectarse/unirse a un grupo PTM (lo cual incluye un grupo ULM') a través de un grupo enlazador.

[000234] Los grupos heterociclo preferidos para $R^{3'}$ de ULM-g a ULM-i incluyen tetrahidroquinolina, piperidina, piperazina, pirolidina, morfolina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, oxano y tiano, cada uno de estos grupos opcionalmente puede sustituirse, o un grupo de acuerdo con la estructura química:



o

, preferentemente, un grupo


o


,

donde:

R^{PRO} de ULM-g a ULM-i es H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o un grupo arilo (fenilo o naftilo), heteroarilo o heterocíclico opcionalmente sustituido seleccionado dentro del grupo que

consiste en oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, diazol, oximidazol, pirrol, pirolidina, furano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, tieno, dihidrotieno, tetrahidrotieno, piridina, piperidina, piperazina, morfolina, quinolina, (cada uno sustituido preferentemente con un grupo alquilo C_1-C_3, preferentemente metilo o un grupo halo, preferentemente F o Cl), benzofurano, indol, indolizina, azaindolizina;

R^{PRO1} y R^{PRO2} de ULM-g a ULM-i son cada uno de manera independiente H, un grupo alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido o forman juntos un grupo ceto, y

cada n de ULM-g a ULM-i es de manera independiente 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 (preferentemente 0 o 1), donde cada uno de dichos grupos heterociclo opcionalmente puede conectarse/unirse a un grupo PTM (lo cual incluye un grupo ULM') a través de un grupo enlazador.

[000235] Los sustituyentes de $R^{3'}$ preferidos de ULM-g a ULM-i también incluyen específicamente (y sin limitarse al compuesto específico descrito) los sustituyentes de $R^{3'}$ que se encuentran en los compuestos identificados que se describen en la presente (lo cual incluye los compuestos específicos que se describen en la presente memoria descriptiva y las figuras adjuntas a la presente). Cada uno de estos sustituyentes de $R^{3'}$ puede usarse junto con cualquier cantidad de sustituyentes de $R^{2'}$, que también se describen en la presente.

[000236] En determinadas modalidades preferidas alternativas, $R^{2'}$ de ULM-g a ULM-i es un grupo -NR_1-$X^{R2'}$-alquilo opcionalmente sustituido, grupo -NR_1-$X^{R2'}$-Arilo opcionalmente sustituido; un -NR_1- $X^{R2'}$-HET opcionalmente sustituido, un -NR_1-$X^{R2'}$-Arilo-HET opcionalmente sustituido o un -NR_1- $X^{R2'}$-HET-Arilo opcionalmente sustituido,

donde:

R_1 de ULM-g a ULM-i es H o un grupo alquilo C_1-C_3 (preferentemente H);

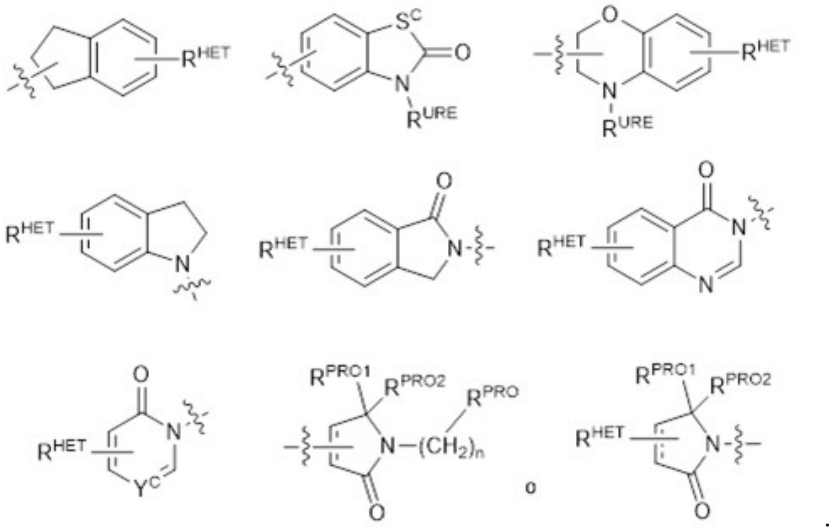
$X^{R2'}$ de ULM-g a ULM-i es un grupo $–CH_2)_n$- , $–CH_2)_n$-$CH(X_v)$=$CH(X_v)$- (cis o trans), $–(CH_2)_n$-CH≡CH- , -$(CH_2CH_2O)_n$- o cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituido; y

XR_V de ULM-g a ULM-i es H, un halo o un grupo alquilo C_1-C_3 que opcionalmente se sustituye con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halógeno;

Alquilo de ULM-g a ULM-i es un grupo alquilo C1-C_{10} (preferentemente un alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido (en determinadas modalidades preferidas, el grupo alquilo tiene extremos protegidos con un grupo halo, frecuentemente Cl o Br);

Arilo de ULM-g a ULM-i es un grupo fenilo o naftilo opcionalmente sustituido (preferentemente, un grupo fenilo); y

HET de ULM-g a ULM-i es un oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, diazol, oximidazol, pirrol, pirolidina, furano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, tieno, dihidrotieno, tetrahidrotieno, piridina, piperidina, piperazina, morfolina, benzofurano, indol, indolizina, azaindolizina, quinolina (cuando se sustituyen, cada uno se sustituye preferentemente con un grupo alquilo C_1-C_3, preferentemente metilo o un grupo halo, preferentemente F o Cl) o un grupo de acuerdo con la estructura química:



;

S^c de ULM-g a ULM-i es CHR^{SS}, NR^{URE} o O;

R^{HET} de ULM-g a ULM-i es H, CN, NO_2, halo (preferentemente Cl o F), alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo (p. ej., CF_3), O(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo) o un grupo acetilénico –C≡C-R_a opcionalmente sustituido donde R_a es H o un grupo alquilo C_1-C_6 (preferentemente alquilo C_1-C_3);

R^{SS} de ULM-g a ULM-i es H, CN, NO_2, halo (preferentemente F o Cl), alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo), O-(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo) o un -C(O)(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilos o hasta tres grupos halo);

R^{URE} de ULM-g a ULM-i es H, un alquilo C_1-C_6 (preferentemente H o alquilo C_1-C_3) o un –C(O)(alquilo C_1-C_6), cada uno de estos grupos opcionalmente se sustituye con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halógeno, preferentemente flúor, o un heterociclo opcionalmente sustituido, por ejemplo, piperidina, morfolina, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, piperidina, piperazina, cada uno de los cuales opcionalmente se sustituye;

Y^C de ULM-g a ULM-i es N o C-R^{YC}, donde R^{YC} es H, OH, CN, NO_2, halo (preferentemente Cl o F), alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo (p. ej., CF_3), O(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo) o un grupo acetilénico –C≡C-R_a opcionalmente sustituido donde R_a es H o un grupo alquilo C_1-C_6 (preferentemente alquilo C_1-C_3);

R^{PRO} de ULM-g a ULM-i es H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o un grupo arilo (fenilo o naftilo), heteroarilo o heterocíclico opcionalmente sustituido seleccionado dentro del grupo que

consiste en oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, diazol, oximidazol, pirrol, pirolidina, furano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, tieno, dihidrotieno, tetrahidrotieno, piridina, piperidina, piperazina, morfolina, quinolina, (cada uno sustituido preferentemente con un grupo alquilo C_1-C_3, preferentemente metilo o un grupo halo, preferentemente F o Cl), benzofurano, indol, indolizina, azaindolizina;

R^{PRO1} y R^{PRO2} de ULM-g a ULM-i son cada uno de manera independiente H, un grupo alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido o forman juntos un grupo ceto, y

cada n de ULM-g a ULM-i es de manera independiente 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 (preferentemente 0 o 1).

[000237] Cada uno de dichos grupos opcionalmente puede conectarse/unirse a un grupo PTM (lo cual incluye un grupo ULM') a través de un grupo enlazador.

[000238] En determinadas modalidades preferidas alternativas de la presente descripción, $R^{3'}$ de ULM-g a ULM-i es un grupo $–(CH_2)_n-(V)_{n'}-(CH_2)_n-(V)_{n'}-R^{S3'}$ opcionalmente sustituido, un grupo $-(CH_2)_n-N(R_{1'})(C=O)_{m'}-(V)_{n'}-R^{S3'}$ opcionalmente sustituido, un grupo $-X^{R3'}$-alquilo opcionalmente sustituido, un grupo $-X^{R3'}$-Arilo opcionalmente sustituido; un grupo $-X^{R3'}$-HET opcionalmente sustituido, un grupo $-X^{R3'}$-Arilo-HET opcionalmente sustituido o un grupo $-X^{R3'}$-HET-Arilo opcionalmente sustituido,

donde:

$R^{S3'}$ es un grupo alquilo opcionalmente sustituido (alquilo C_1-C_{10}, preferentemente C_1-C_6), un grupo arilo opcionalmente sustituido o un grupo HET;

$R_{1'}$ es H o un grupo alquilo C_1-C_3 (preferentemente H);

V es O, S o $NR_{1'}$;

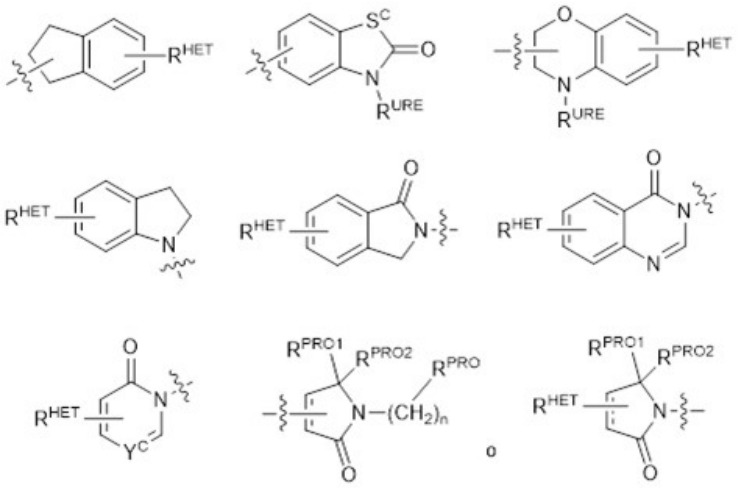
$X^{R3'}$ es $–(CH_2)_n-$, $-(CH_2CH_2O)_n-$, $–CH_2)_n-CH(X_v)=CH(X_v)-$ (cis o trans), $–CH_2)_n-CH{\equiv}CH-$, o un grupo cicloalquilo C_3-C_6, todos opcionalmente sustituidos;

X_V es H, un halo o un grupo alquilo C_1-C_3 que opcionalmente se sustituye con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halógeno;

Alquilo es un grupo alquilo C_1-C_{10} (preferentemente un alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido (en determinadas modalidades preferidas, el grupo alquilo tiene extremos protegidos con un grupo halo, frecuentemente Cl o Br);

Arilo es un grupo fenilo o naftilo opcionalmente sustituido (preferentemente, un grupo fenilo); y

HET es un oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, diazol, oximidazol, pirrol, pirolidina, furano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, tieno, dihidrotieno, tetrahidrotieno, piridina, piperidina, piperazina, morfolina, benzofurano, indol, indolizina, azaindolizina, quinolina (cuando se sustituyen, cada uno se sustituye preferentemente con un grupo alquilo C_1-C_3, preferentemente metilo o un grupo halo, preferentemente F o Cl) o un grupo de acuerdo con la estructura química:



;

S^c de ULM-g a ULM-i es CHR^{SS}, NR^{URE} o O;

R^{HET} de ULM-g a ULM-i es H, CN, NO_2, halo (preferentemente Cl o F), alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo (p. ej., CF_3), O(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo) o un grupo acetilénico –C≡C-R_a opcionalmente sustituido donde R_a es H o un grupo alquilo C_1-C_6 (preferentemente alquilo C_1-C_3);

R^{SS} de ULM-g a ULM-i es H, CN, NO_2, halo (preferentemente F o Cl), alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo), O-(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo) o un -C(O)(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilos o hasta tres grupos halo);

R^{URE} de ULM-g a ULM-i es H, un alquilo C_1-C_6 (preferentemente H o alquilo C_1-C_3) o un –C(O)(alquilo C_0-C_6), cada uno de estos grupos opcionalmente se sustituye con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halógeno, preferentemente flúor, o un heterociclo opcionalmente sustituido, por ejemplo, piperidina, morfolina, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, piperidina, piperazina, cada uno de los cuales opcionalmente se sustituye;

Y^C de ULM-g a ULM-i es N o C-R^{YC}, donde R^{YC} es H, OH, CN, NO_2, halo (preferentemente Cl o F), alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo (p. ej., CF_3), O(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo) o un grupo acetilénico –C≡C-R_a opcionalmente sustituido donde R_a es H o un grupo alquilo C_1-C_6 (preferentemente alquilo C_1-C_3);

R^{PRO} de ULM-g a ULM-i es H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o un grupo arilo (fenilo o naftilo), heteroarilo o heterocíclico opcionalmente sustituido seleccionado dentro del grupo que consiste en oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, diazol, oximidazol, pirrol, pirolidina,

furano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, tieno, dihidrotieno, tetrahidrotieno, piridina, piperidina, piperazina, morfolina, quinolina, (cada uno sustituido preferentemente con un grupo alquilo C_1-C_3, preferentemente metilo o un grupo halo, preferentemente F o Cl), benzofurano, indol, indolizina, azaindolizina;

R^{PRO1} y R^{PRO2} de ULM-g a ULM-i son cada uno de manera independiente H, un grupo alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido o forman juntos un grupo ceto;

cada n de ULM-g a ULM-i es de manera independiente 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 (preferentemente 0 o 1);

cada m' de ULM-g a ULM-i es 0 o 1; y

cada n' de ULM-g a ULM-i es 0 o 1;

donde cada uno de dichos compuestos, preferentemente en los grupos alquilo, arilo o Het opcionalmente se conecta/une a un grupo PTM (lo cual incluye un grupo ULM') a través de un enlazador.

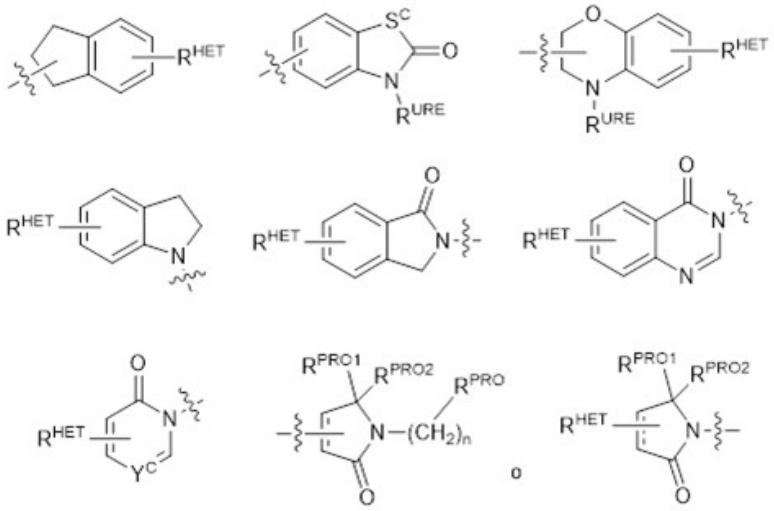
[000239] En modalidades alternativas, $R^{3'}$ de ULM-g a ULM-i es $–(CH_2)_n$-Arilo, $–(CH_2CH_2O)_n$-Arilo, $–(CH_2)_n$-HET o $–(CH_2CH_2O)_n$-HET,

donde:

dicho arilo de ULM-g a ULM-i es fenilo que opcionalmente se sustituye con uno o dos sustituyentes, donde dicho o dichos sustituyentes se seleccionan de entre $-(CH_2)_nOH$, C_1-C_6 alquilo que en sí mismo opcionalmente se sustituye de manera adicional con CN, halo (hasta tres grupos halo), OH, $-(CH_2)_nO$alquilo(C_1-C_6), amina, mono o di-(alquilo C_1-C_6) amina donde el grupo alquilo en la amina opcionalmente se sustituye con 1 o 2 grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo (preferentemente F, Cl), o

dicho grupo arilo de ULM-g a ULM-i se sustituye con $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_n$-O-alquilo(C_1-C_6), $-(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-alquilo(C_1-C_6), $-(CH_2)_n$-C(O)alquilo (C_0-C_6), $-(CH_2)_n$-C(O)Oalquilo(C_0-C_6), $-(CH_2)_n$-OC(O)alquilo(C_0-C_6), amina, mono o di-(alquilo C_1-C_6) amina donde el grupo alquilo en la amina opcionalmente se sustituye con 1 o 2 grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo (preferentemente F, Cl), CN, NO_2, un grupo $-(CH_2)_n-(V)_{m'}-CH_2)_n-(V)_{m'}$-alquilo($C_1$-$C_6$) opcionalmente sustituido, un grupo $–(V)_{m'}-(CH_2CH_2O)_n-R^{PEG}$ donde V es O, S o $NR_{1'}$, $R_{1'}$ es H o un grupo alquilo C_1-C_3 (preferentemente H) y R^{PEG} es H o un grupo alquilo C_1-C_6 que opcionalmente se sustituye (lo cual incluye la sustitución opcional con un grupo carboxilo), o

dicho grupo arilo de ULM-g a ULM-i opcionalmente se sustituye con un heterociclo, lo cual incluye un heteroarilo, seleccionado dentro del grupo que consiste en oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, diazol, oximidazol, pirrol, pirolidina, furano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, tieno, dihidrotieno, tetrahidrotieno, piridina, piperidina, piperazina, morfolina, quinolina, benzofurano, indol, indolizina, azaindolizina (cuando se sustituyen, cada uno se sustituye preferentemente con un grupo alquilo C_1-C_3, preferentemente metilo o un grupo halo, preferentemente F o Cl) o un grupo de acuerdo con la estructura química:



S^c de ULM-g a ULM-i es CHR^{SS}, NR^{URE} o O;

R^{HET} de ULM-g a ULM-i es H, CN, NO_2, halo (preferentemente Cl o F), alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo (p. ej., CF_3), O(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo) o un grupo acetilénico –C≡C-R_a opcionalmente sustituido donde R_a es H o un grupo alquilo C_1-C_6 (preferentemente alquilo C_1-C_3);

R^{SS} de ULM-g a ULM-i es H, CN, NO_2, halo (preferentemente F o Cl), alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo), O-(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo) o un -C(O)(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilos o hasta tres grupos halo);

R^{URE} de ULM-g a ULM-i es H, un alquilo C_1-C_6 (preferentemente H o alquilo C_1-C_3) o un –C(O)(alquilo C_0-C_6), cada uno de estos grupos opcionalmente se sustituye con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halógeno, preferentemente flúor, o un heterociclo opcionalmente sustituido, por ejemplo, piperidina, morfolina, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, piperidina, piperazina, cada uno de los cuales opcionalmente se sustituye;

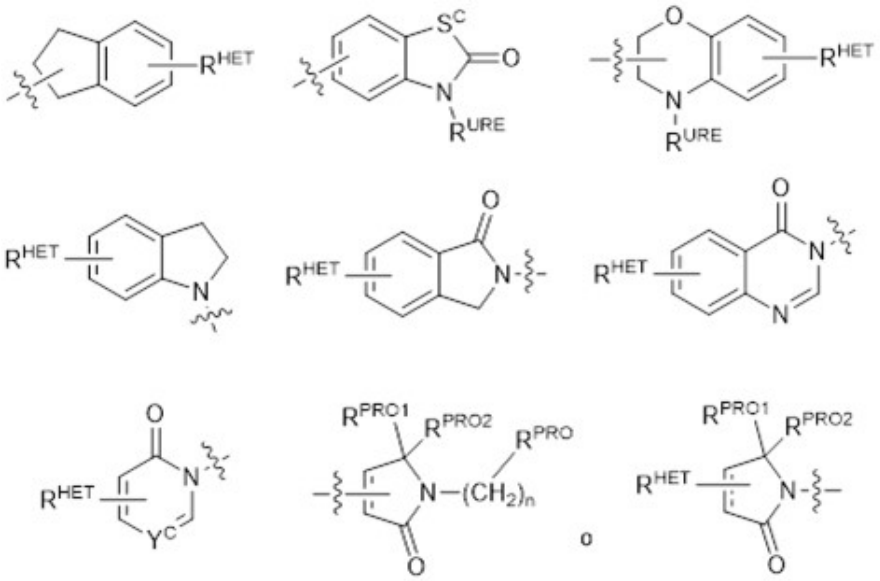
Y^C de ULM-g a ULM-i es N o C-R^{YC}, donde R^{YC} es H, OH, CN, NO_2, halo (preferentemente Cl o F), alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo (p. ej., CF_3), O(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo) o un grupo acetilénico –C≡C-R_a opcionalmente sustituido donde R_a es H o un grupo alquilo C_1-C_6 (preferentemente alquilo C_1-C_3);

R^{PRO} de ULM-g a ULM-i es H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o un grupo arilo (fenilo o naftilo), heteroarilo o heterocíclico opcionalmente sustituido seleccionado dentro del grupo que

consiste en oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, diazol, oximidazol, pirrol, pirolidina, furano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, tieno, dihidrotieno, tetrahidrotieno, piridina, piperidina, piperazina, morfolina, quinolina, (cada uno sustituido preferentemente con un grupo alquilo C_1-C_3, preferentemente metilo o un grupo halo, preferentemente F o Cl), benzofurano, indol, indolizina, azaindolizina;

R^{PRO1} y R^{PRO2} de ULM-g a ULM-i son cada uno de manera independiente H, un grupo alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido o forman juntos un grupo ceto;

HET de ULM-g a ULM-i preferentemente es oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, diazol, oximidazol, pirrol, pirolidina, furano, dihidrofurano, tetrahidrofurano, tieno, dihidrotieno, tetrahidrotieno, piridina, piperidina, piperazina, morfolina, quinolina (cada uno se sustituye preferentemente con un grupo alquilo C_1-C_3, preferentemente metilo o un grupo halo, preferentemente F o Cl), benzofurano, indol, indolizina, azaindolizina o un grupo de acuerdo con la estructura química:



S^c de ULM-g a ULM-i es CHR^{SS}, NR^{URE} o O;

R^{HET} de ULM-g a ULM-i es H, CN, NO_2, halo (preferentemente Cl o F), alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo (p. ej., CF_3), O(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo) o un grupo acetilénico –C≡C-R_a opcionalmente sustituido donde R_a es H o un grupo alquilo C_1-C_6 (preferentemente alquilo C_1-C_3);

R^{SS} de ULM-g a ULM-i es H, CN, NO_2, halo (preferentemente F o Cl), alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo), O-(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo) o un -C(O)(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilos o hasta tres grupos

halo);

R^{URE} de ULM-g a ULM-i es H, un alquilo C_1-C_6 (preferentemente H o alquilo C_1-C_3) o un –C(O)(alquilo C_0-C_6), cada uno de estos grupos opcionalmente se sustituye con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halógeno, preferentemente flúor, o un heterociclo opcionalmente sustituido, por ejemplo, piperidina, morfolina, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, piperidina, piperazina, cada uno de los cuales opcionalmente se sustituye;

Y^C de ULM-g a ULM-i es N o C-R^{YC}, donde R^{YC} es H, OH, CN, NO_2, halo (preferentemente Cl o F), alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo (p. ej., CF_3), O(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo) o un grupo acetilénico –C≡C-R_a opcionalmente sustituido donde R_a es H o un grupo alquilo C_1-C_6 (preferentemente alquilo C_1-C_3);

R^{PRO} de ULM-g a ULM-i es H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o un grupo arilo, heteroarilo o heterocíclico opcionalmente sustituido;

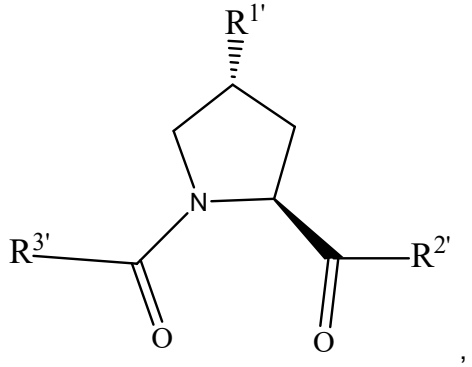
R^{PRO1} y R^{PRO2} de ULM-g a ULM-i son cada uno de manera independiente H, un grupo alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido o forman juntos un grupo ceto;

cada m' de ULM-g a ULM-i es de manera independiente 0 o 1; y

cada n de ULM-g a ULM-i es de manera independiente 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 (preferentemente 0 o 1),

donde cada uno de dichos compuestos, preferentemente en dichos grupos arilo o HET, opcionalmente se conecta/une a un grupo PTM (lo cual incluye un grupo ULM') a través de un grupo enlazador.

[000240] En otras modalidades adicionales, los compuestos preferidos incluyen aquellos de acuerdo con la estructura química:



,

ULM-i

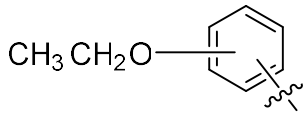
donde:

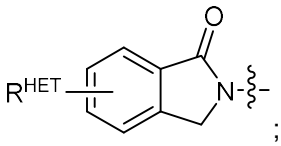
$R^{1'}$ de ULM-i es OH o un grupo que se metaboliza en un paciente o sujeto hasta llegar a OH;

$R^{2'}$ de ULM-i es un –NH-CH_2-Arilo-HET (preferentemente, un fenilo enlazado directamente a un tiazol sustituido con metilo);

$R^{3'}$ de ULM-i es un grupo –$CHR^{CR3'}$-NH-C(O)-R^{3P1} o un grupo –$CHR^{CR3'}$-R^{3P2};

$R^{CR3'}$ de ULM-i es un grupo alquilo C_1-C_4, preferentemente metilo, isopropilo o terc-butilo;

R^{3P1} de ULM-i es alquilo C_1-C_3 (preferentemente metilo), un grupo oxetano opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con metilo, un grupo $–(CH_2)_nOCH_3$ donde n es 1 o 2 (preferentemente 2), o un grupo  (el grupo etil éter preferentemente se sustituye en meta en el resto fenilo), un grupo morfolino (enlazado al carbonilo en la posición 2 o 3);

R^{3P2} de ULM-i es un grupo  ;

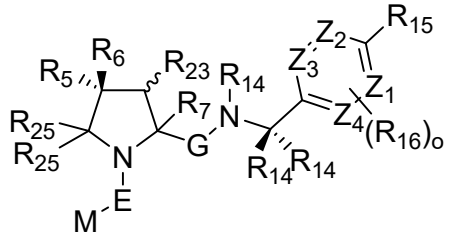
Arilo de ULM-i es fenilo;

HET de ULM-i es un tiazol o isotiazol opcionalmente sustituido; y

R^{HET} de ULM-i es H o un grupo halo (preferentemente H);

una sal, un estereoisómero, un solvato o un polimorfo farmacéuticamente aceptable de estos, donde cada uno de dichos compuestos opcionalmente se conecta con un grupo PTM (lo cual incluye un grupo ULM') a través de un grupo enlazador.

[000241] En determinados aspectos, los compuestos bifuncionales comprenden un resto de unión a ubiquitina ligasa E3 (ULM), donde el ULM es un grupo de acuerdo con la estructura química:



ULM-j

donde:

cada R_5 y R_6 de ULM-j es de manera independiente OH, SH o alquilo opcionalmente sustituido o R_5, R_6 y el átomo de carbono al que se unen forman un carbonilo;

R_7 de ULM-j es H o alquilo opcionalmente sustituido;

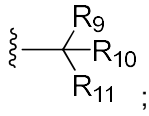
E de ULM-j es un enlace, C=O o C=S;

G de ULM-j es un enlace, alquilo opcionalmente sustituido, -COOH o C=J;

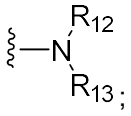
J de ULM-j es O o N-R_8;

R_8 de ULM-j es H, CN, alquilo opcionalmente sustituido o alcoxi opcionalmente sustituido;

M de ULM-j es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido,

heterocíclico opcionalmente sustituido o  ;

cada R_9 y R_{10} de ULM-j es de manera independiente H; alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo opcionalmente sustituido, tioalquilo opcionalmente sustituido, un ULM con enlace disulfuro, heteroarilo opcionalmente sustituido o haloalquilo; o R_9, R_{10}, y el átomo de carbono al que se unen forma un cicloalquilo opcionalmente sustituido;

R_{11} de ULM-j es heterocíclico opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o  ;

R_{12} de ULM-j es H o alquilo opcionalmente sustituido;

R_{13} de ULM-j es H, alquilo opcionalmente sustituido, alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, aralquilcarbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, (heterociclil)carbonilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido; (oxoalquil)carbamato opcionalmente sustituido,

cada R_{14} de ULM-j es de manera independiente H, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

R_{15} de ULM-j es H, CN, heteroarilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

cada R_{16} de ULM-j es de manera independiente halo, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, opcionalmente sustituido, CN o haloalcoxi opcionalmente sustituido;

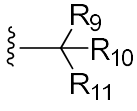
cada R_{25} de ULM-j es de manera independiente H o alquilo opcionalmente sustituido; o ambos grupos R_{25} pueden tomarse juntos para formar un oxo o grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido;

R_{23} de ULM-j es H u OH;

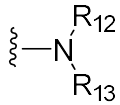
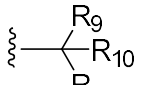
Z_1, Z_2, Z_3, y Z_4 de ULM-j es de manera independiente C o N; y

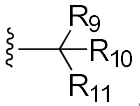
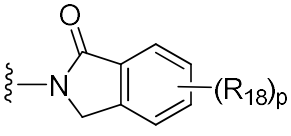
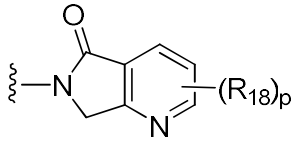
de ULM-j es 0, 1, 2, 3 o 4, o una sal, un estereoisómero, un solvato o un polimorfo farmacéuticamente aceptable de estos.

[000242] En determinadas modalidades, donde G de ULM-j es C=J, J es O, R_7 es H, cada R_{14} es H, y o es 0.

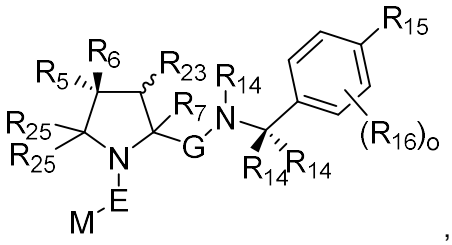
[000243] En determinadas modalidades, donde G de ULM-j es C=J, J es O, R_7 es H, cada R_{14} es H, R_{15} es heteroarilo opcionalmente sustituido, y o es 0. En otros casos, E es C=O y M es  .

[000244] En determinadas modalidades, donde E de ULM-j es C=O, R_{11} es heterocíclico

opcionalmente sustituido o  , y M es  .

[000245] En determinadas modalidades, donde E de ULM-j es C=O, M es  , y R_{11} es  o  , cada R_{18} es de manera independiente halo, alcoxi opcionalmente sustituido, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo o haloalcoxi; y p es 0, 1, 2, 3 o 4.

[000246] En determinadas modalidades, el ULM y, cuando está presente, el ULM' son cada uno de manera independiente un grupo de acuerdo con la estructura química:



ULM-k

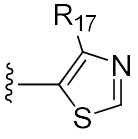
donde:

G de ULM-k es C=J, J es O;

R_7 de ULM-k es H;

cada R_{14} de ULM-k es H;

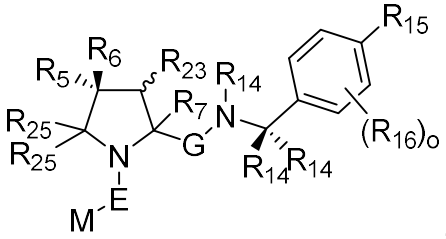
de ULM-k es 0;

R_{15} de ULM-k es  ; y

R_{17} de ULM-k es H, halo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido y haloalquilo.

[000247] En otros casos, R_{17} de ULM-k es alquilo (p. ej., metilo) o cicloalquilo (p. ej., ciclopropilo).

[000248] En otras modalidades, el ULM y, cuando está presente, el ULM' son cada uno de manera independiente un grupo de acuerdo con la estructura química:



donde:

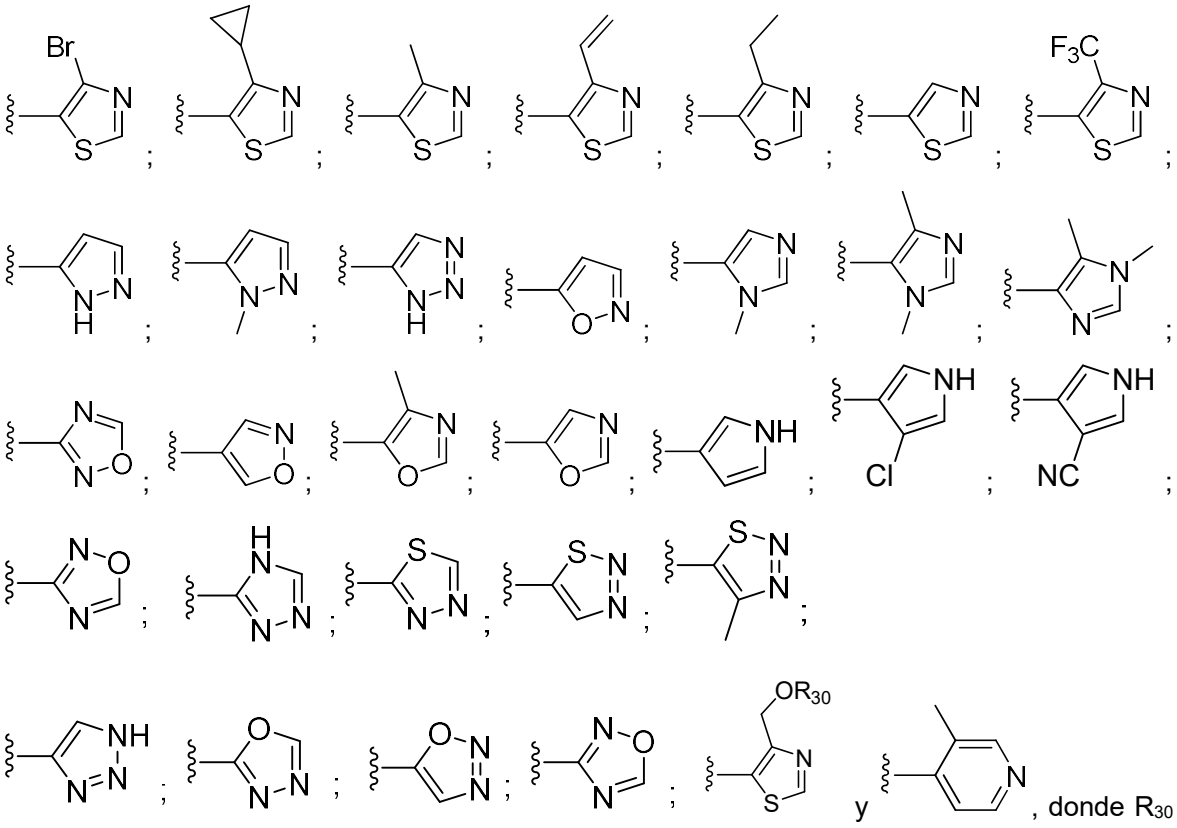
G de ULM-k es C=J, J es O;

R_7 de ULM-k es H;

cada R_{14} de ULM-k es H;

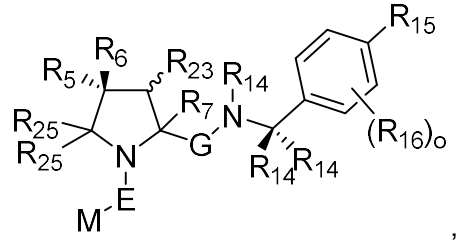
de ULM-k es 0; y

R_{15} de ULM-k se selecciona dentro del grupo que consiste en:



de ULM-k es H o un alquilo opcionalmente sustituido.

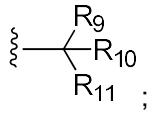
[000249] En otras modalidades, el ULM y, cuando está presente, el ULM' son cada uno de manera independiente un grupo de acuerdo con la estructura química:



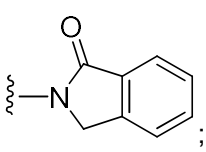
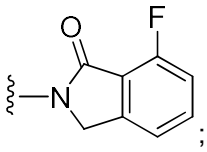
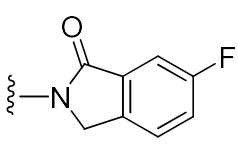
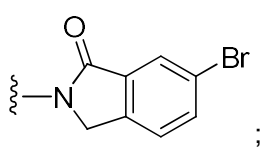
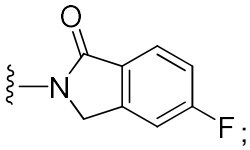
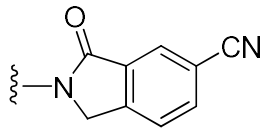
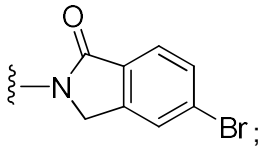
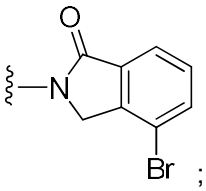
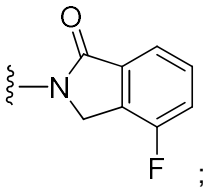
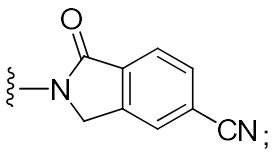
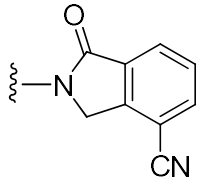
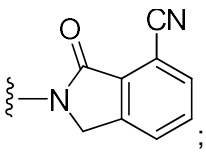
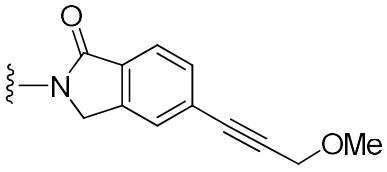
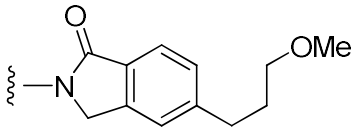
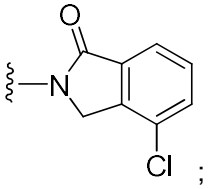
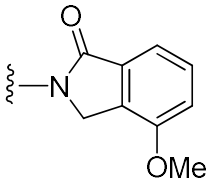
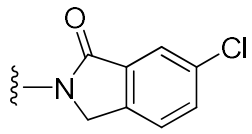
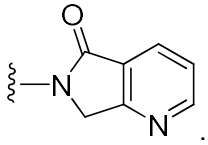
ULM-k

donde:

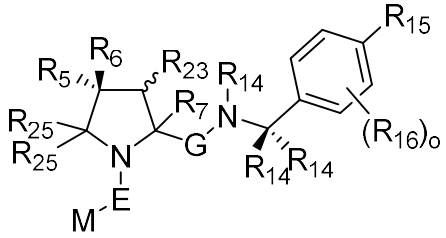
E de ULM-k es C=O;

M de ULM-k es  ; y

R_{11} de ULM-k se selecciona dentro del grupo que consiste en:

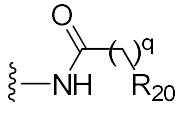
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 .

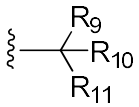
[000250] En incluso otras modalidades, un compuesto de la estructura química

 ,

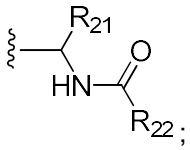
ULM-k

donde E de ULM-k es C=O;

R_{11} de ULM-k es  ; y

M de ULM-k es  ;

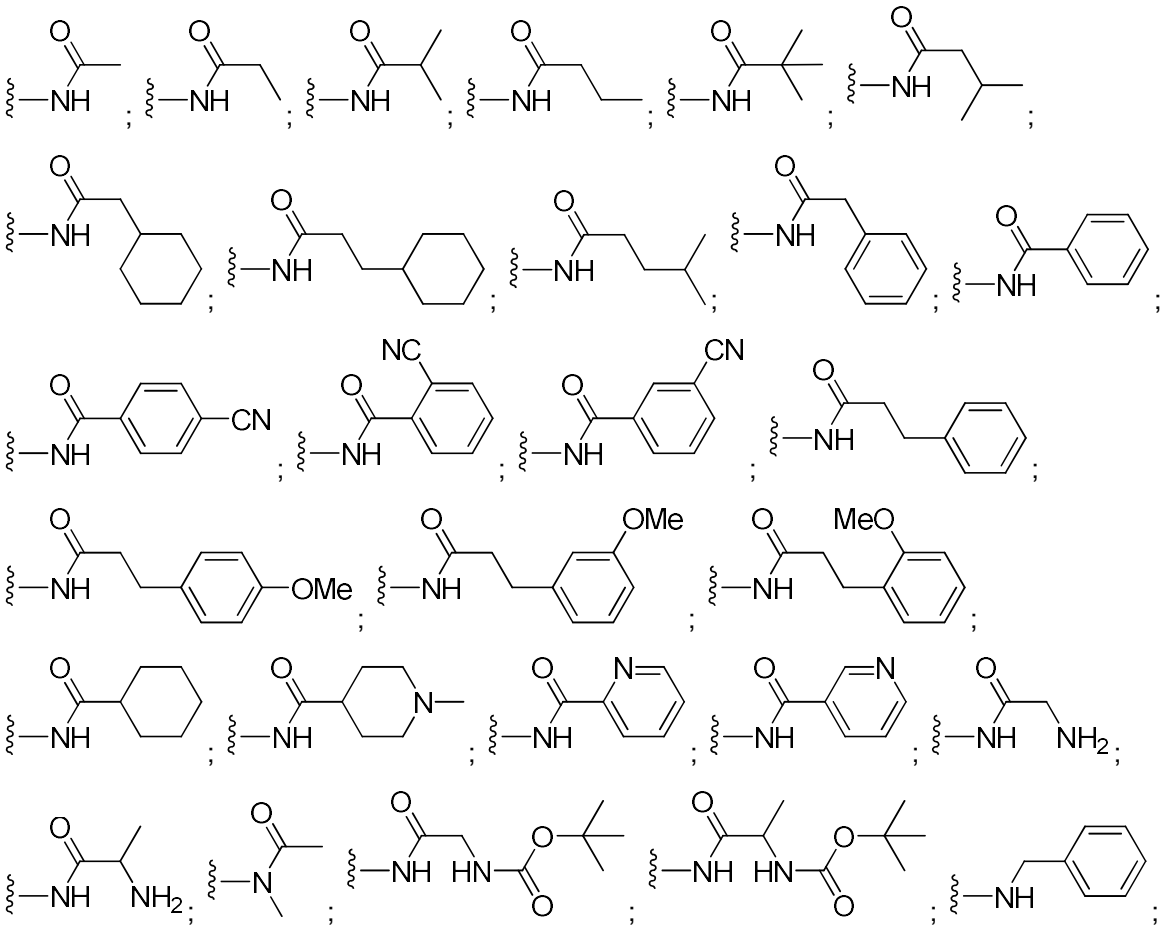
q de ULM-k es 1 o 2;

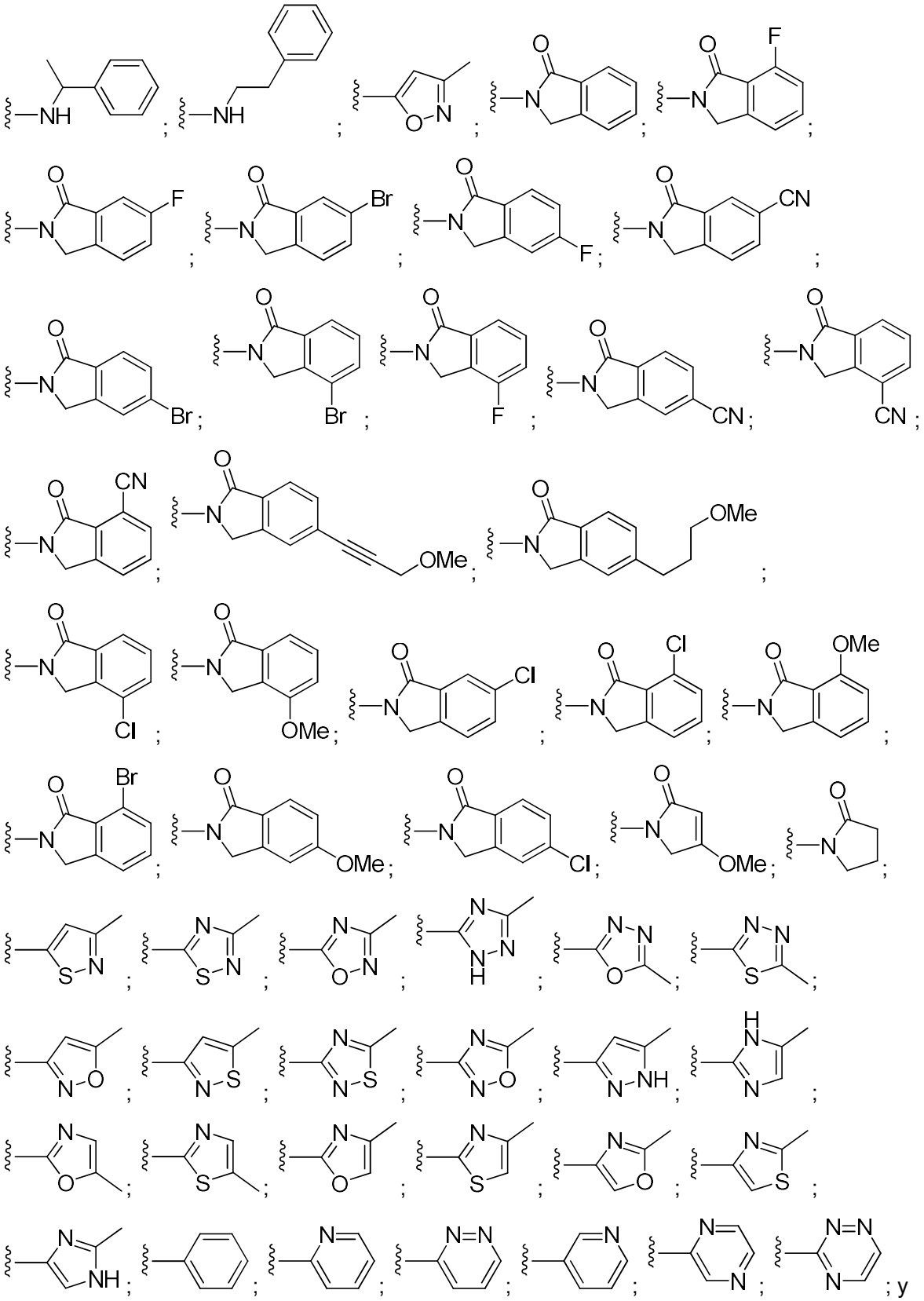
R_{20} de ULM-k es H, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o  ;

R_{21} de ULM-k es H o alquilo opcionalmente sustituido; y

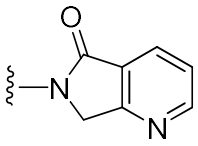
R_{22} de ULM-k es H, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido o haloalquilo.

[000251] En cualquier modalidad descrita en la presente, R_{11} de ULM-j o ULM-k se selecciona dentro del grupo que consiste en:

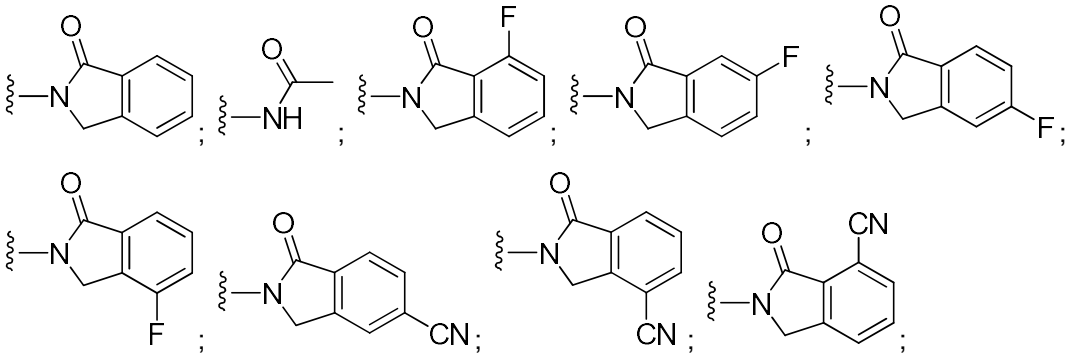


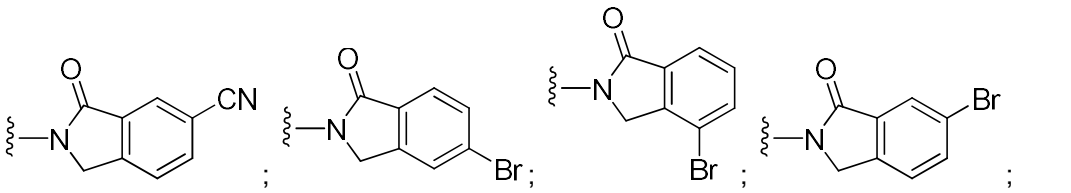
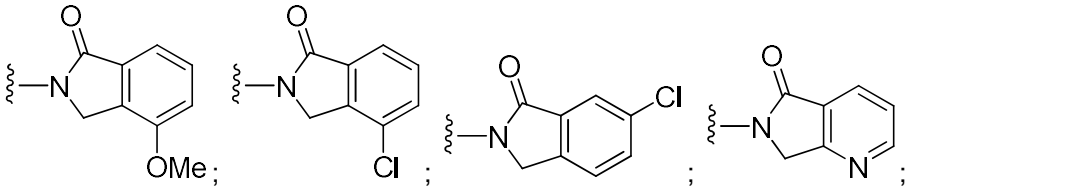
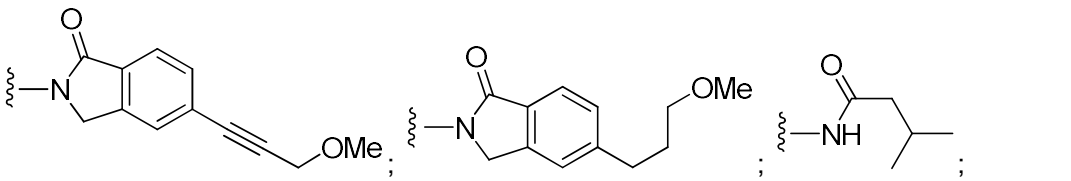
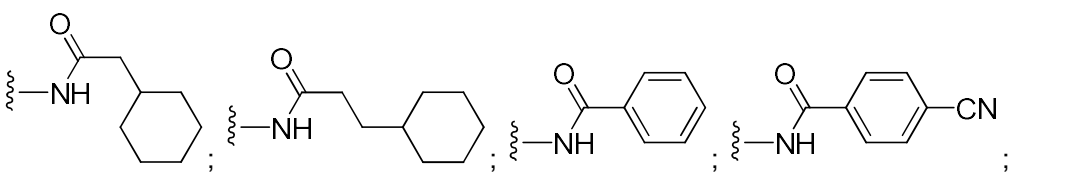
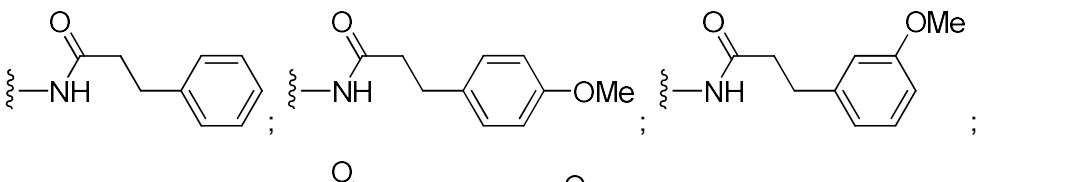
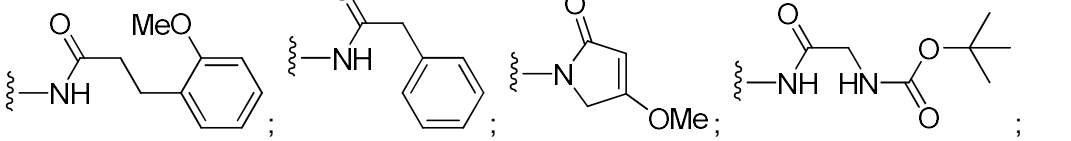


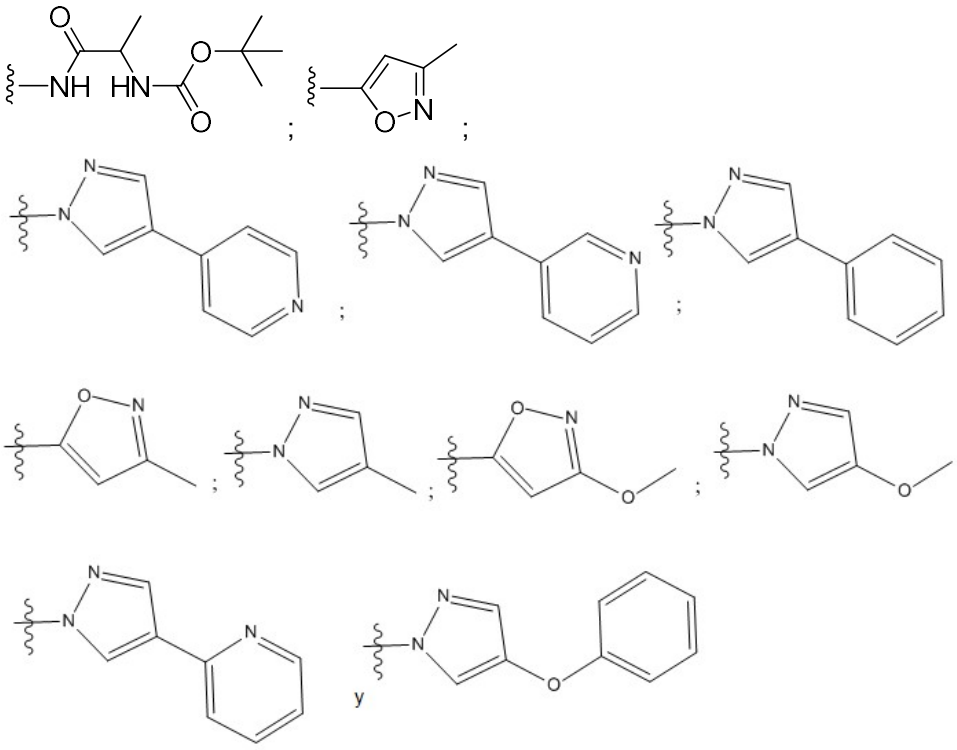
y



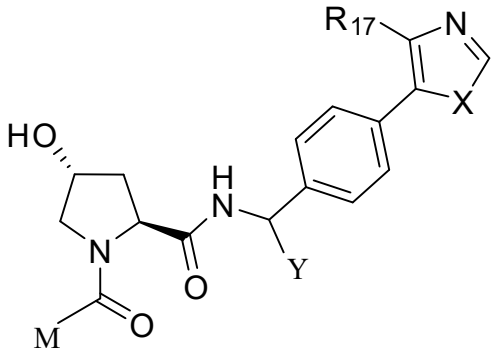
[000252] En determinadas modalidades, R_{11} de ULM-k se selecciona dentro del grupo que consiste en:





[000253] En determinadas modalidades, el ULM (o cuando está presente, el ULM') es un grupo de acuerdo con la estructura química:



,

ULM-I

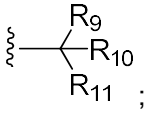
donde:

X de ULM-I es O o S;

Y de ULM-I es H, metilo o etilo;

R_{17} de ULM-I es H, metilo, etilo, hidroximetilo o ciclopropilo;

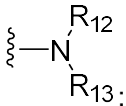
M de ULM-I es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o



;

R_9 de ULM-I es H;

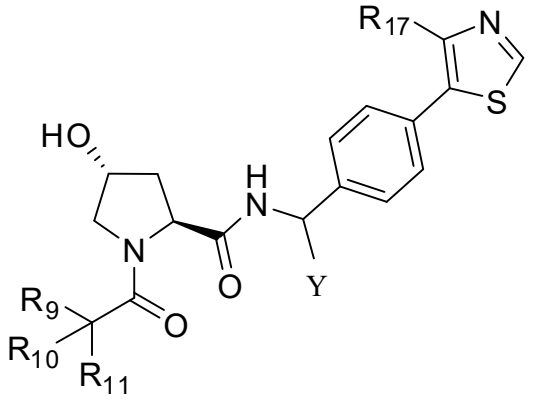
R_{10} de ULM-l es H, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo o tioalquilo opcionalmente sustituido;

R11 de ULM-l es heteroaromático opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o  ;

R_{12} de ULM-l es H o alquilo opcionalmente sustituido; y

R_{13} de ULM-l es H, alquilo opcionalmente sustituido, alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, aralquilcarbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, (heterociclil)carbonilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido; (oxoalquil)carbamato opcionalmente sustituido.

[000254] En algunas modalidades, el ULM y, cuando está presente, el ULM' son cada uno de manera independiente un grupo de acuerdo con la estructura química:



ULM-m

donde:

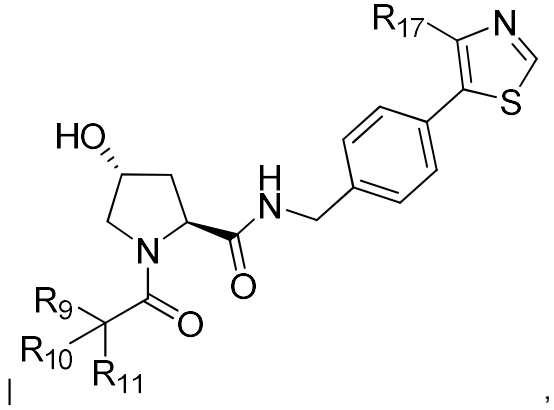
Y de ULM-m es H, metilo o etilo

R_9 de ULM-m es H;

R_{10} es isopropilo, terc-butilo, sec-butilo, ciclopentilo o ciclohexilo;

R_{11} de ULM-m es amida opcionalmente sustituida, isoindolinona opcionalmente sustituida, isooxazol opcionalmente sustituido, heterociclos opcionalmente sustituidos.

[000255] En otras modalidades preferidas de la descripción, el ULM y, cuando está presente, el ULM' son cada uno de manera independiente un grupo de acuerdo con la estructura química:



ULM-n

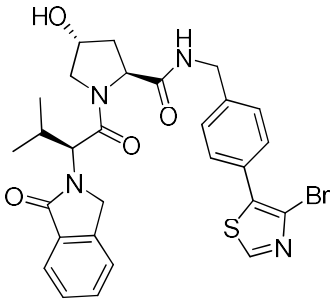
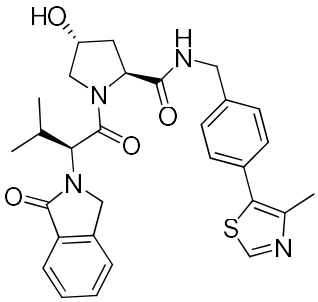
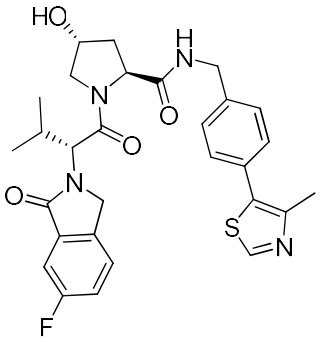
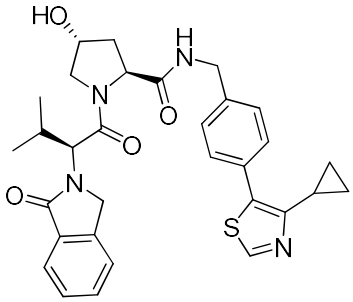
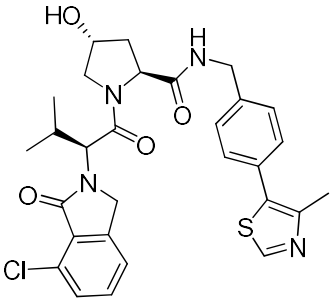
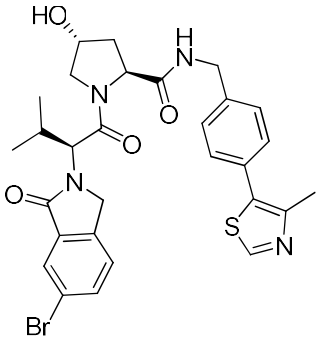
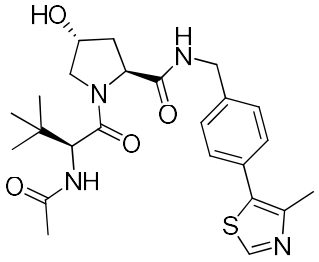
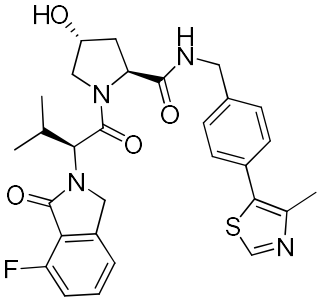
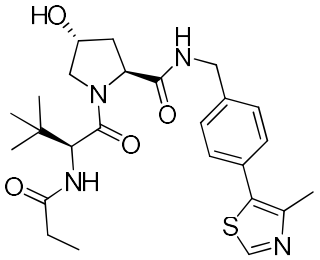
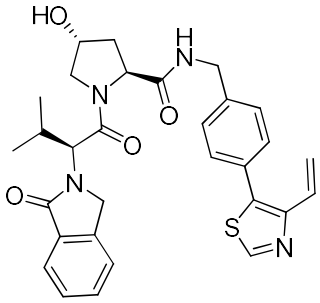
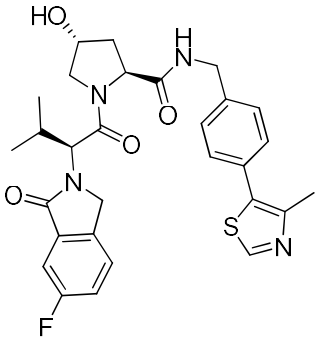
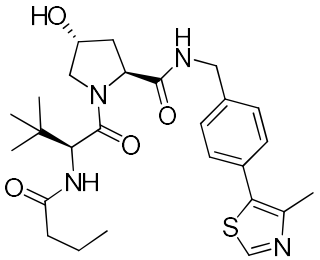
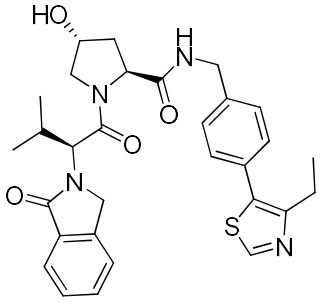
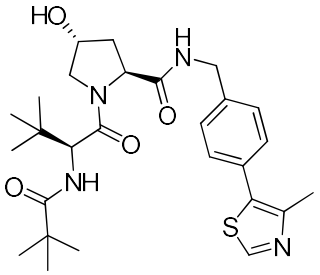
donde:

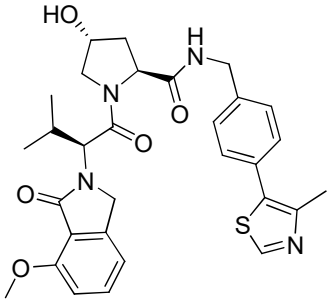
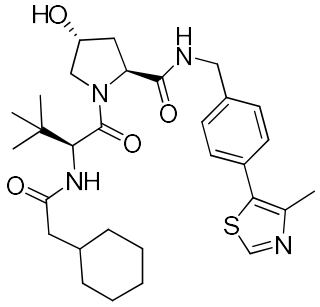
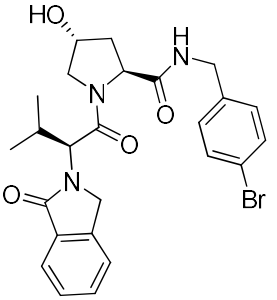
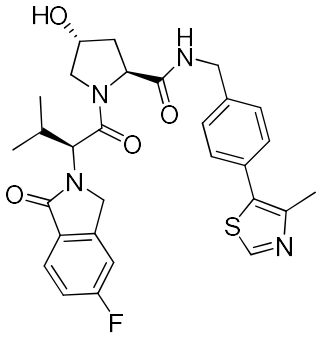
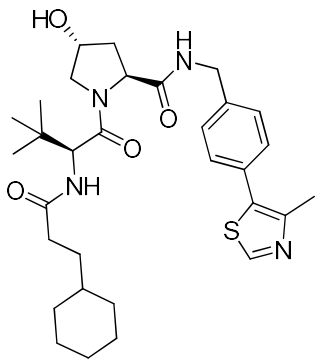
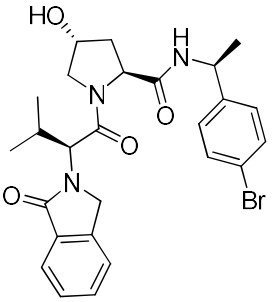
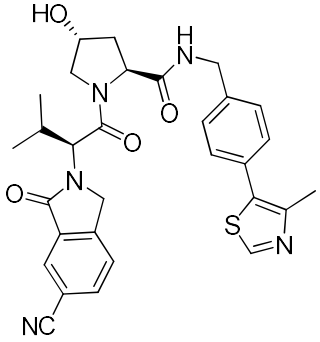
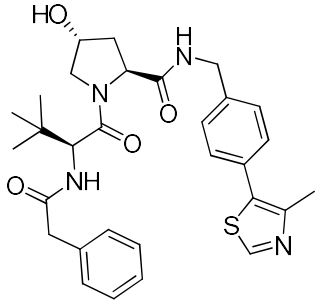
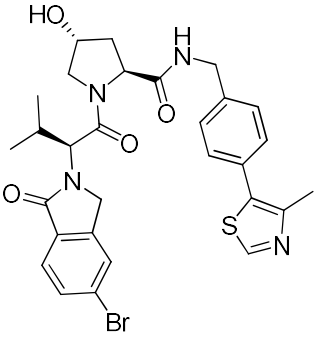
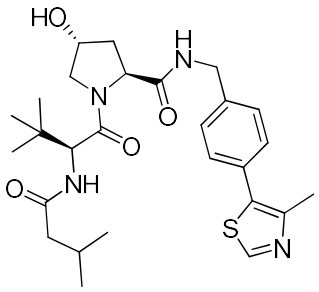
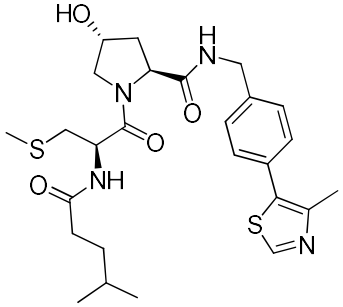
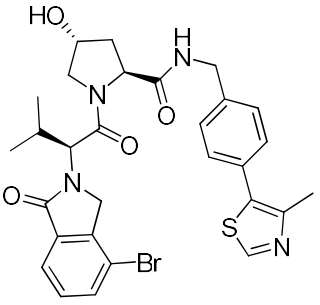
R_{17} de ULM-n es metilo, etilo o ciclopropilo; y

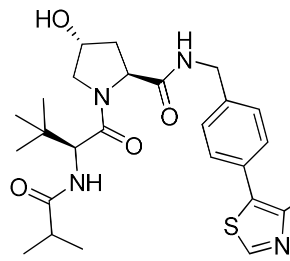
R_9, R_{10} y R_{11} de ULM-n son tal como se definió anteriormente. En otros casos, R_9 es H; y R_{10} de ULM-n es H, alquilo o cicloalquilo (preferentemente, isopropilo, terc-butilo, sec-butilo, ciclopentilo o ciclohexilo).

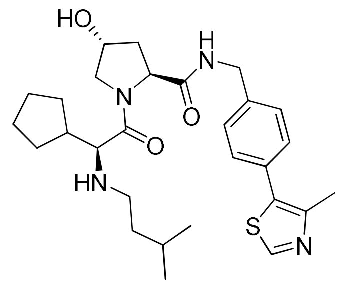
[000256] En cualquiera de los aspectos o las modalidades que se describen la presente, el ULM (o, cuando está presente, el ULM') tal como se describe en la presente puede ser una sal, un enantiómero, un diastereómero, un solvato o un polimorfo farmacéuticamente aceptable de estos. Además, en cualquiera de los aspectos o las modalidades que se describen la presente, el ULM (o, cuando está presente, el ULM') tal como se describe en la presente puede acoplarse a un PTM directamente a través de un enlace o mediante un enlazador químico.

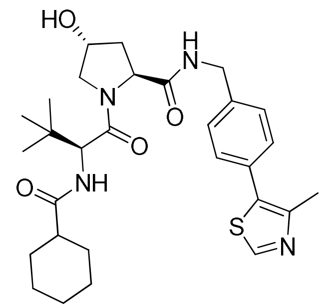
[000257] En determinados aspectos de la descripción, el resto ULM se selecciona dentro del grupo que consiste en:

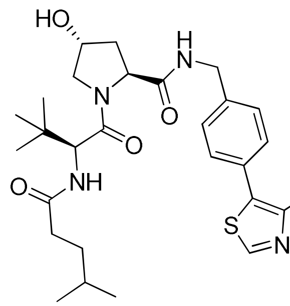















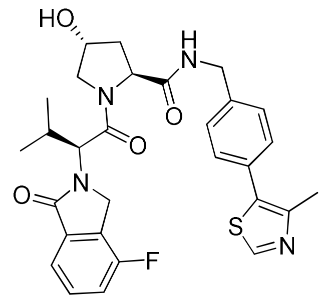













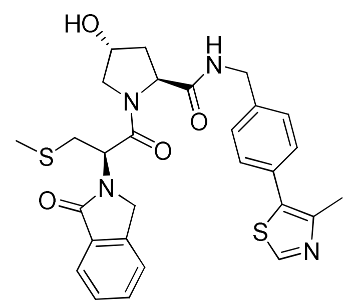


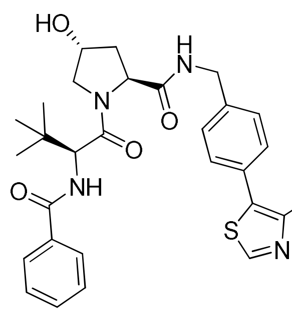


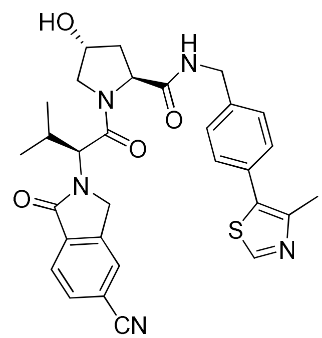


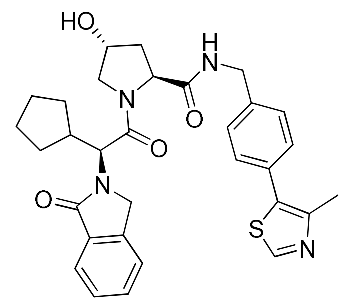


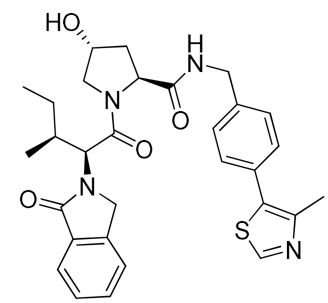


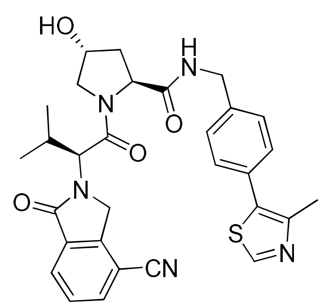


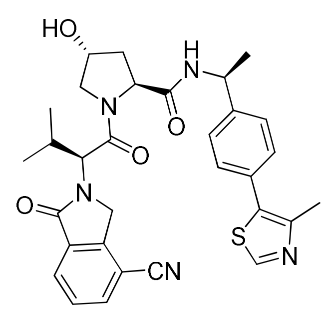


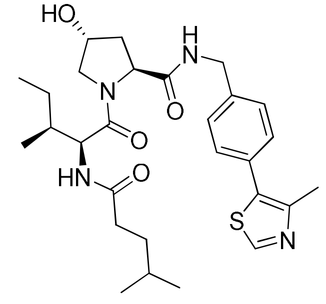


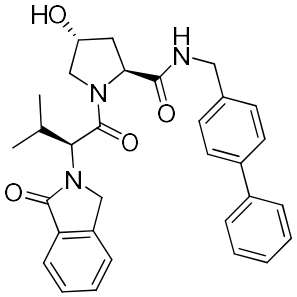
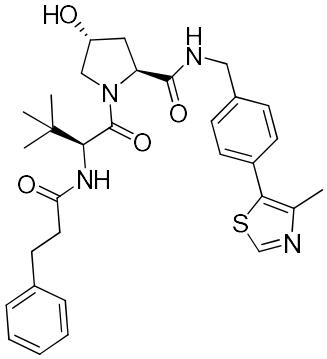
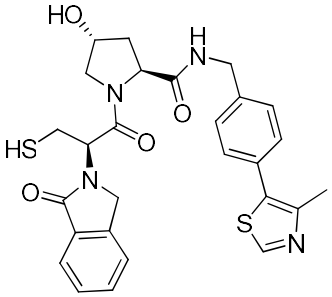
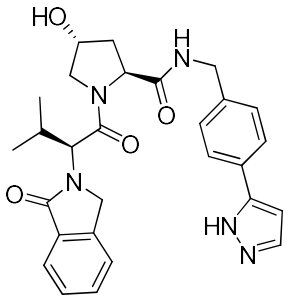
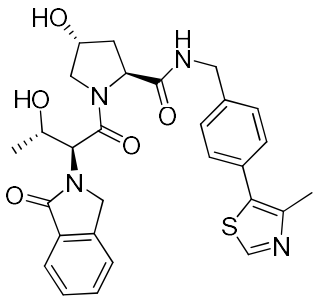
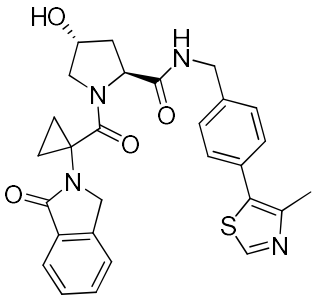
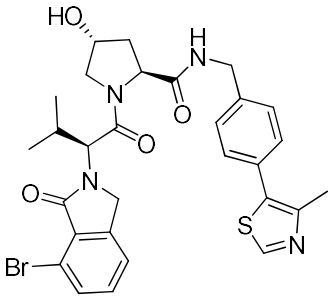
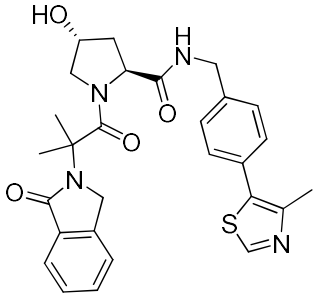
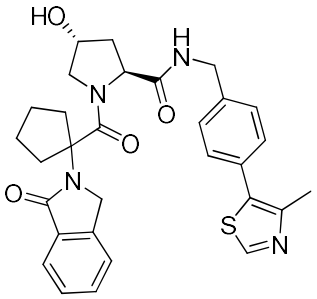
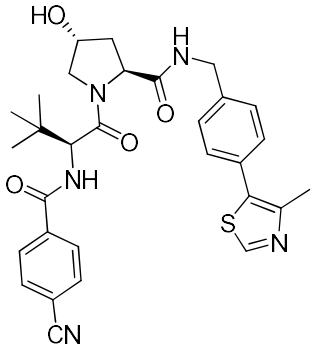
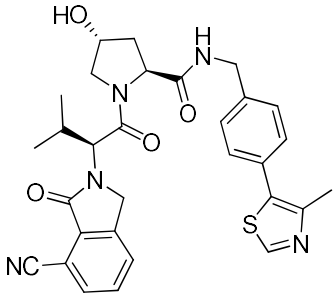
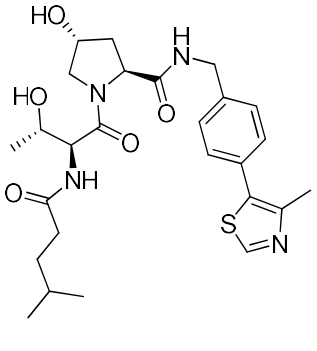


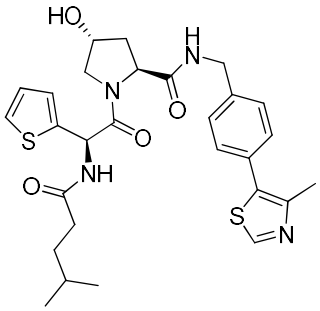


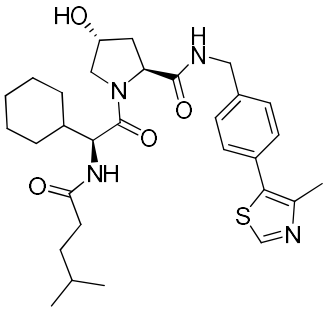


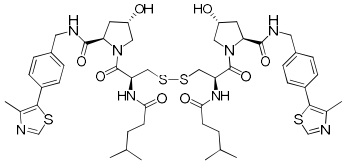


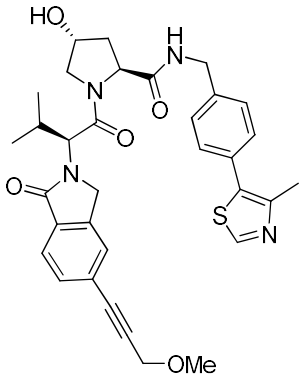


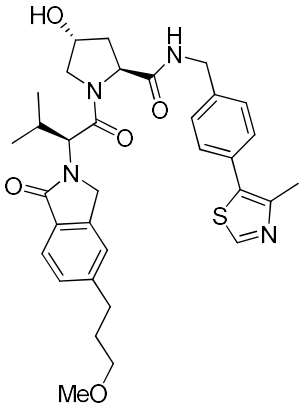













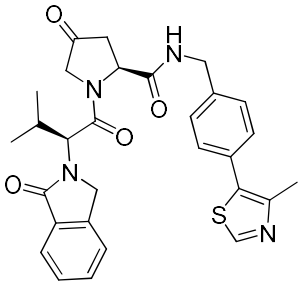


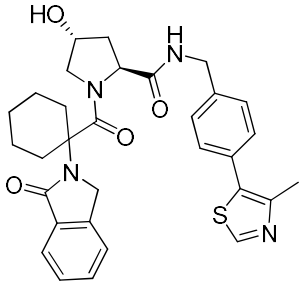


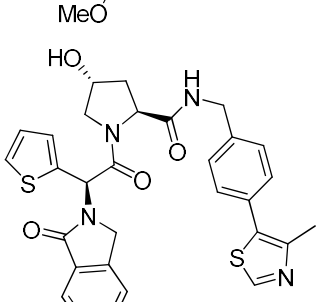


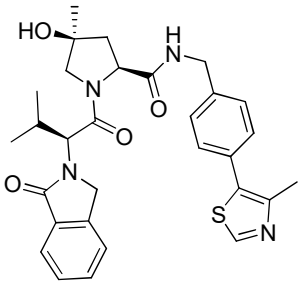


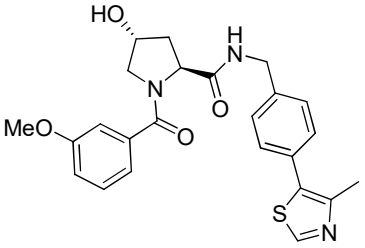


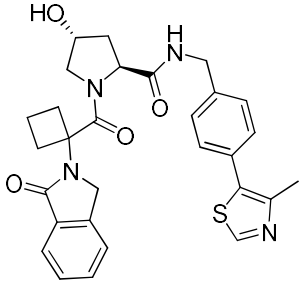


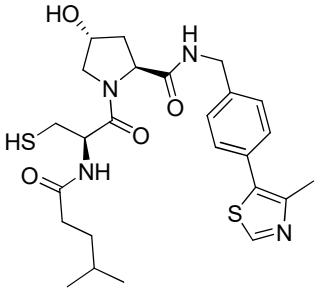


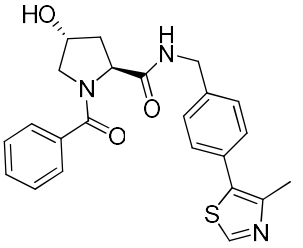


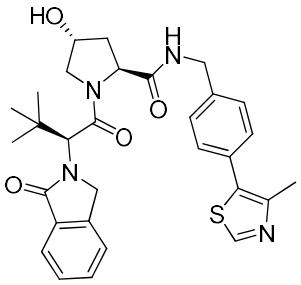


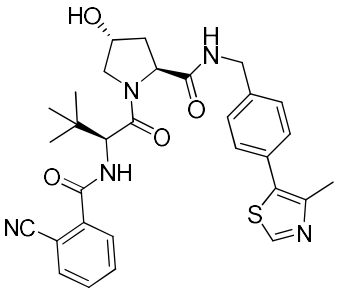


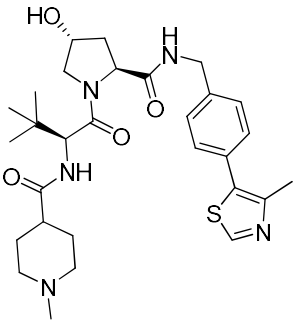


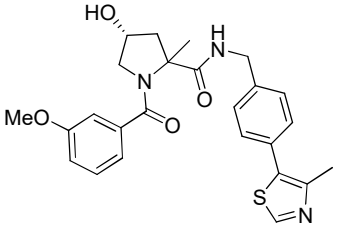


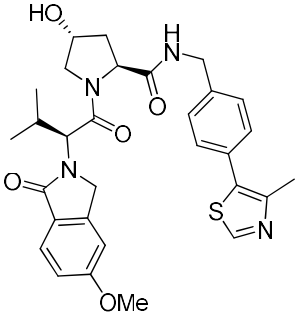


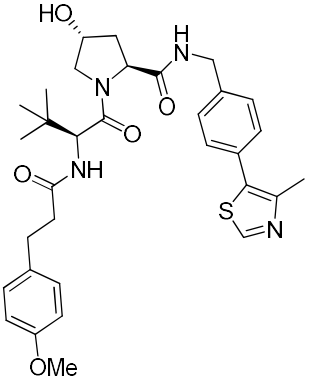


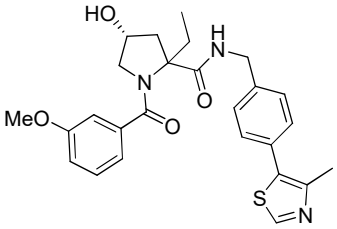


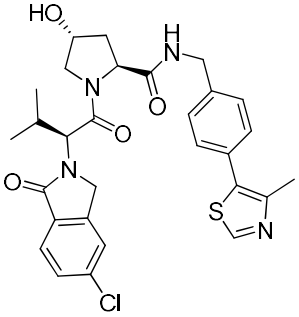


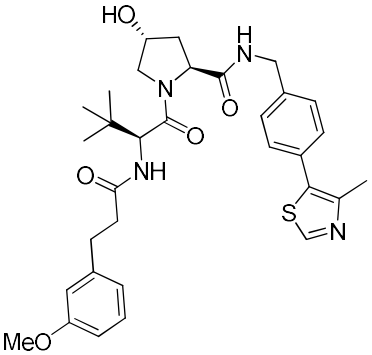


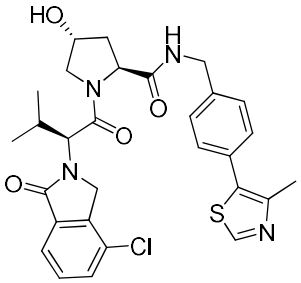


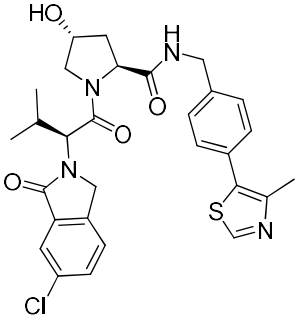


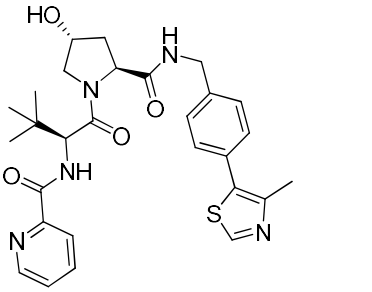


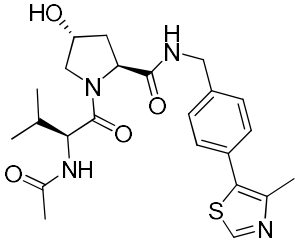


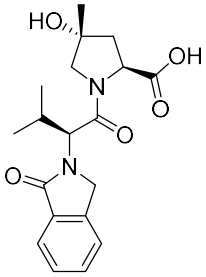


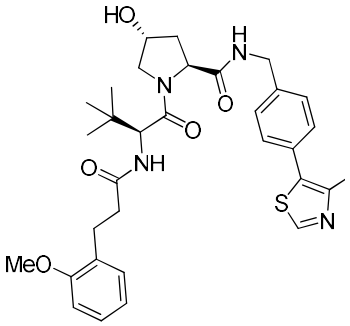


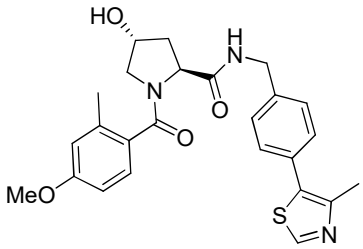


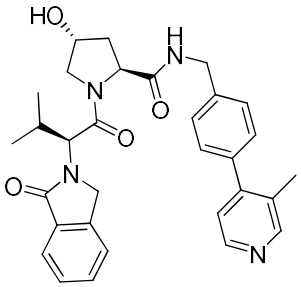


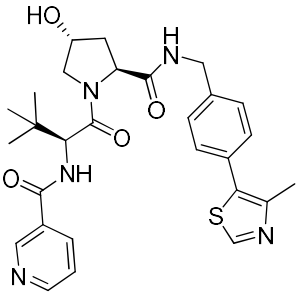


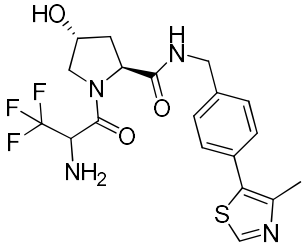


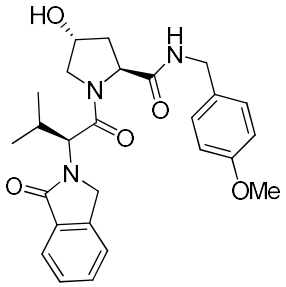


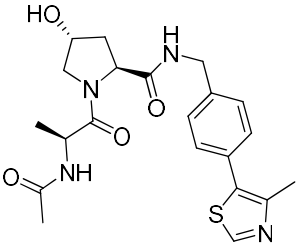


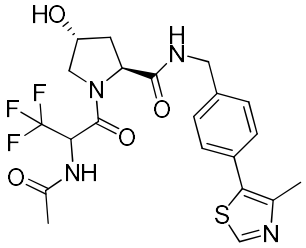


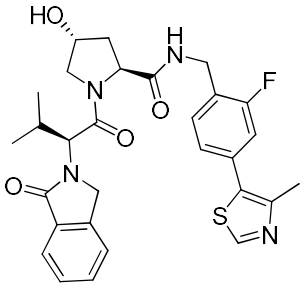


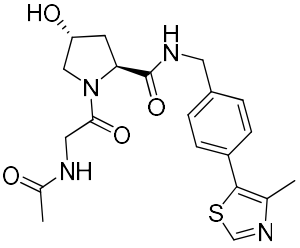


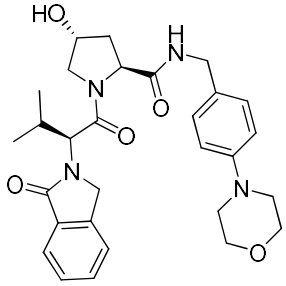


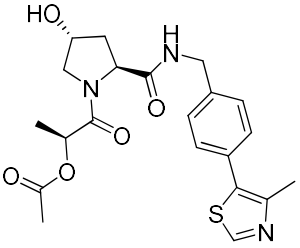


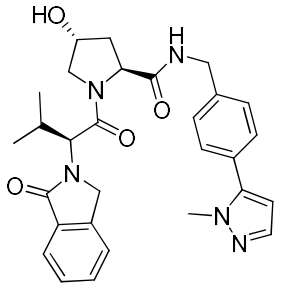


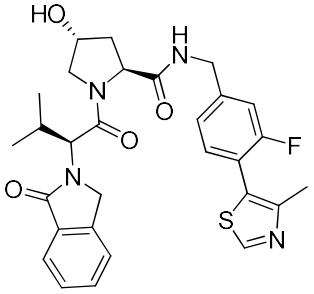


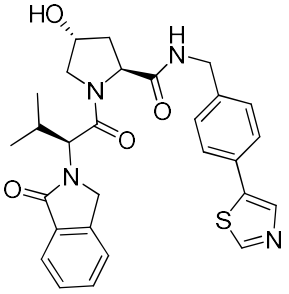


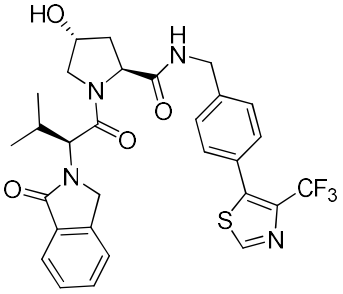


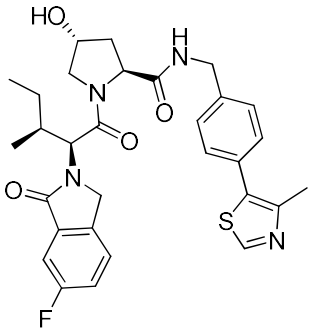


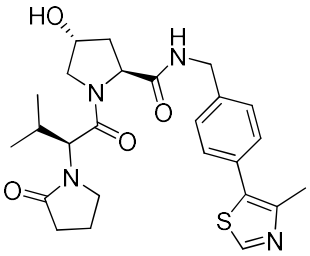


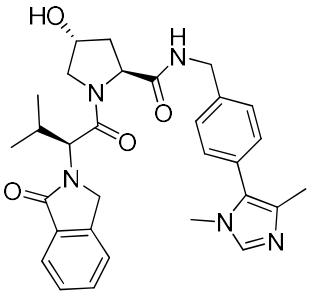


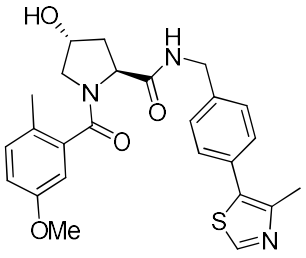


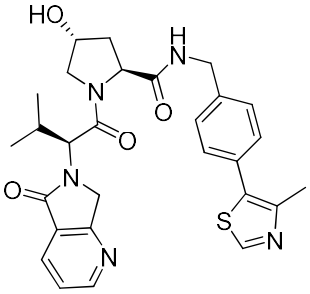


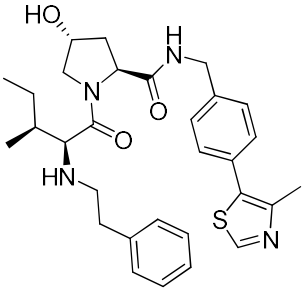


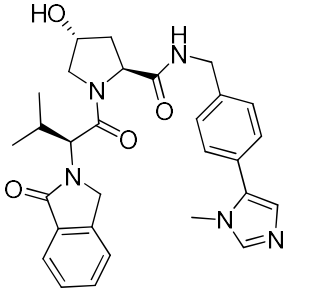


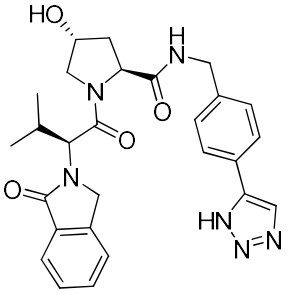


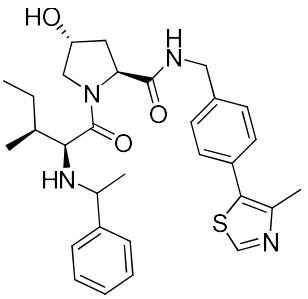


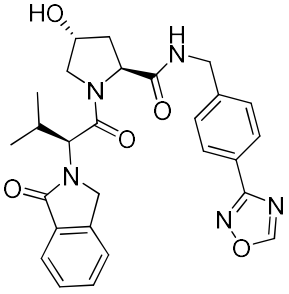


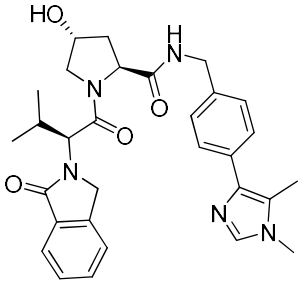


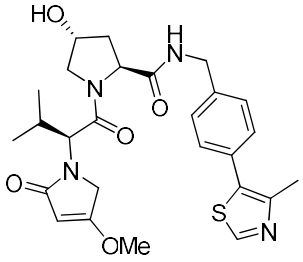


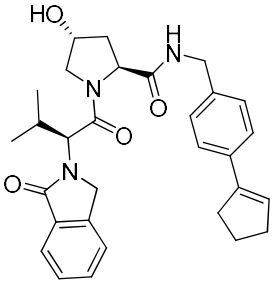


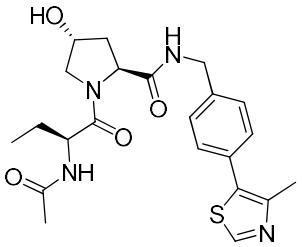


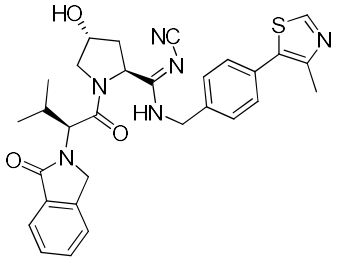


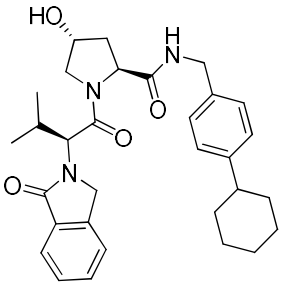


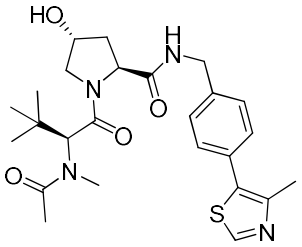


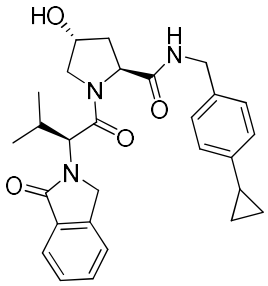


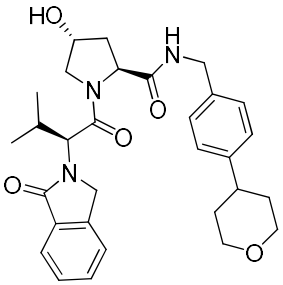


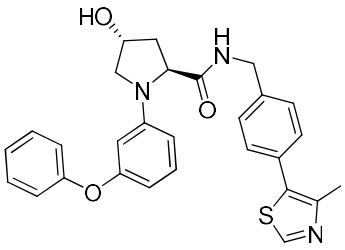


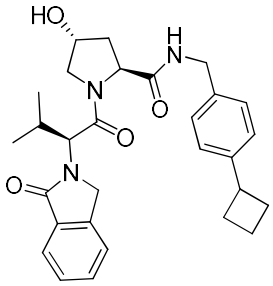


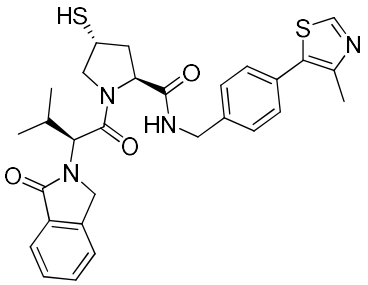


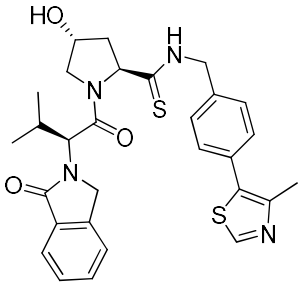


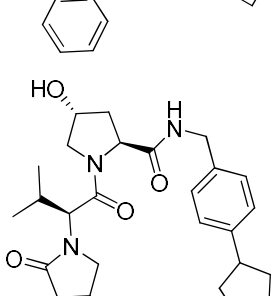


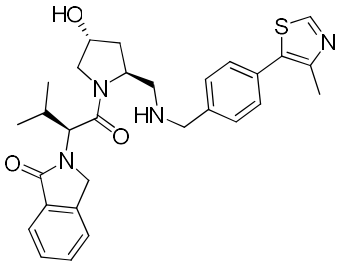
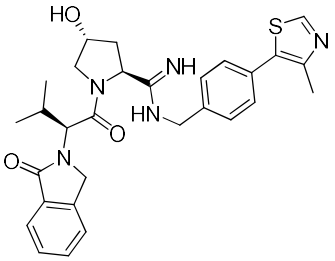
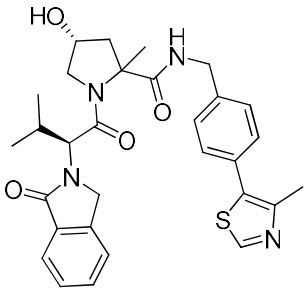
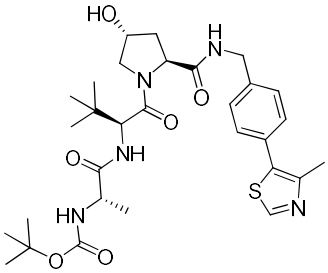
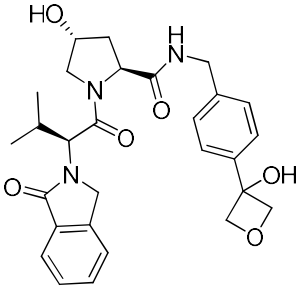
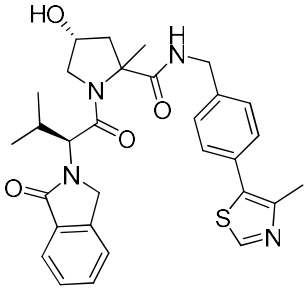
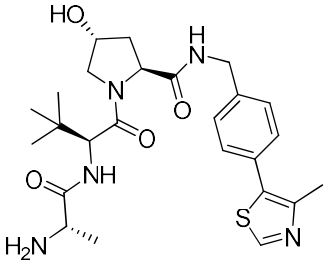
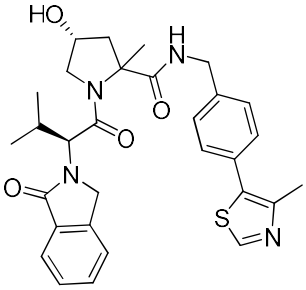
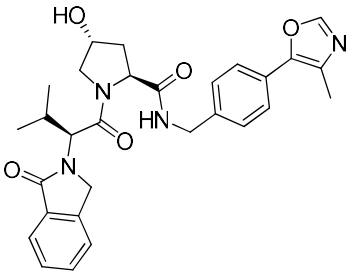
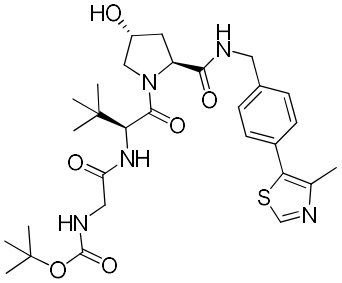
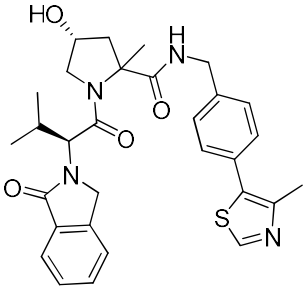
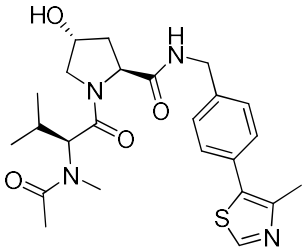
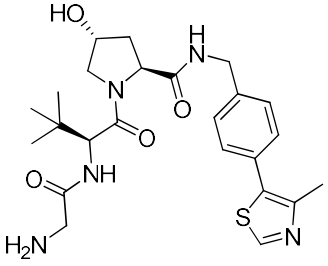
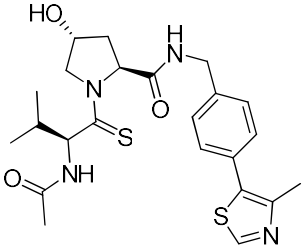
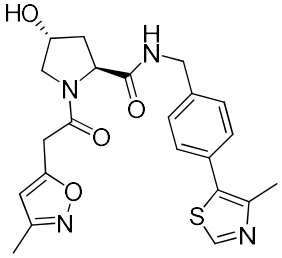


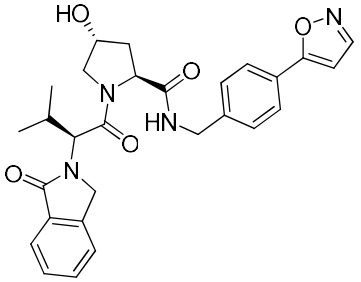
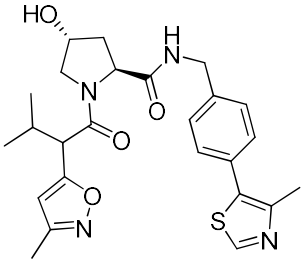
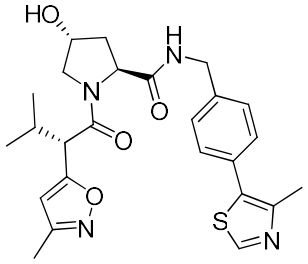
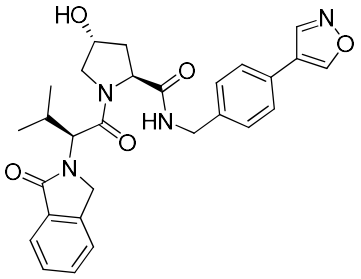
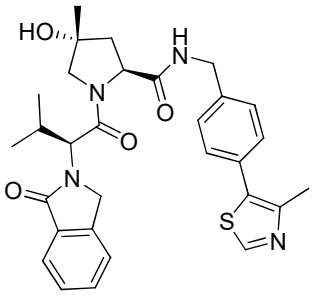
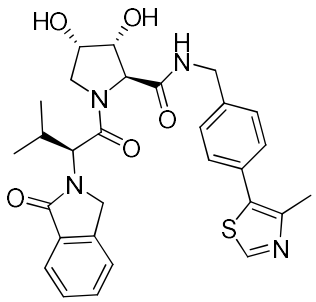
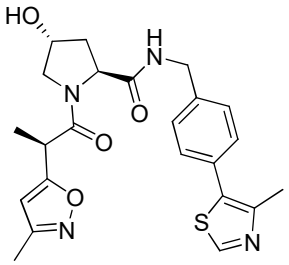
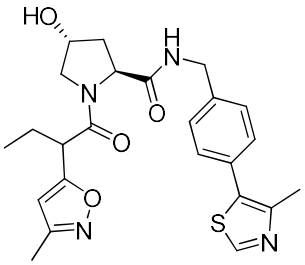
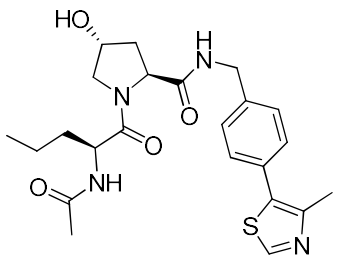
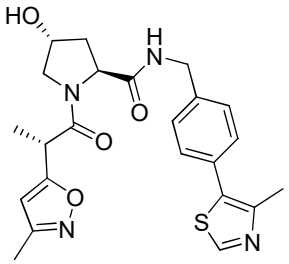
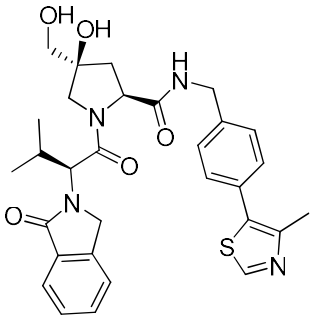
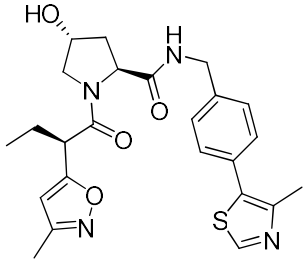
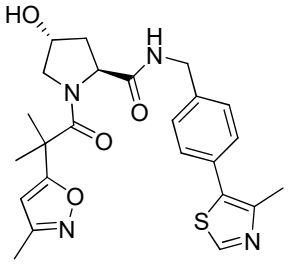


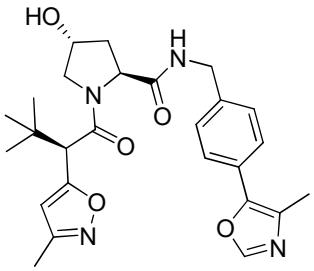
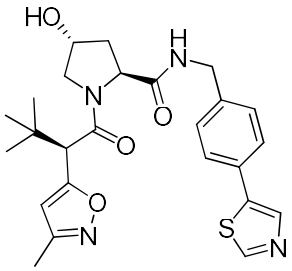
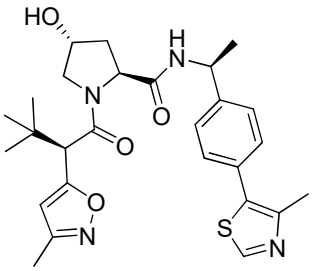
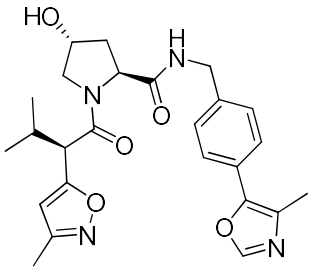
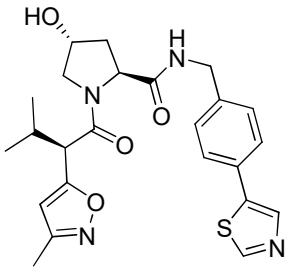
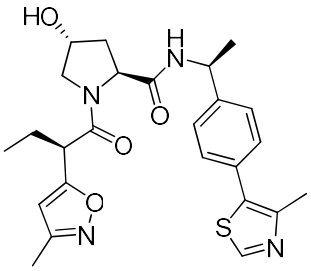
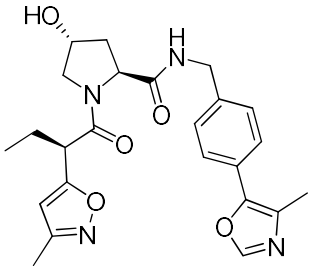
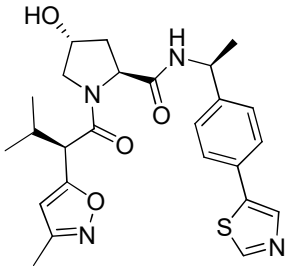
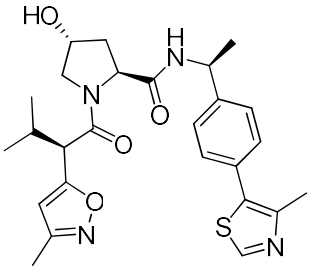
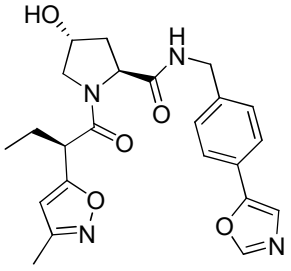
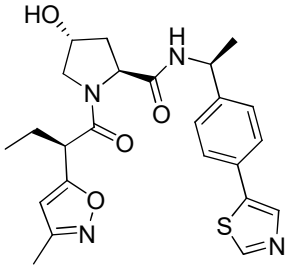
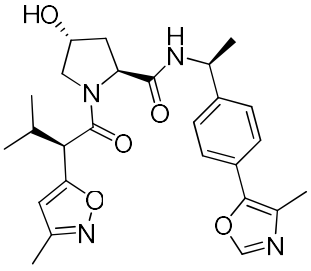
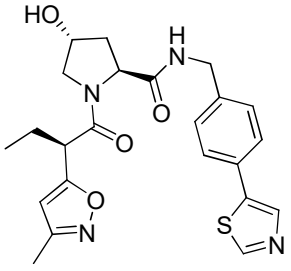
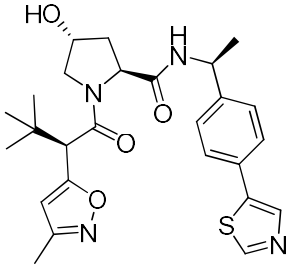
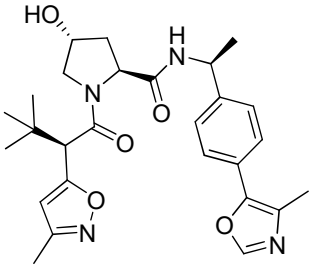


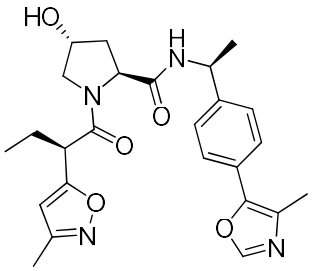
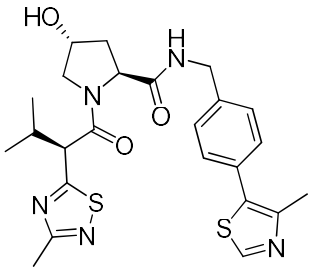
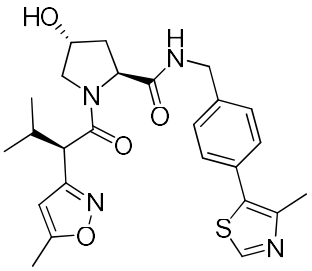
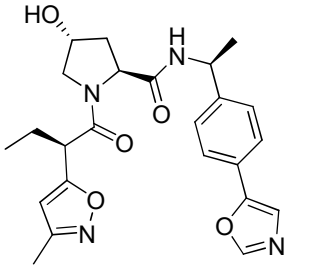
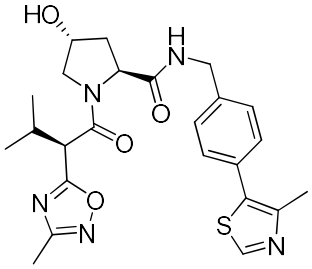
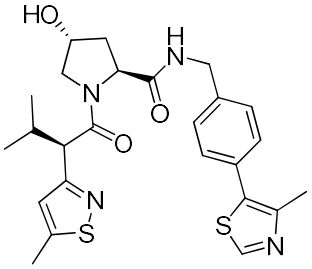
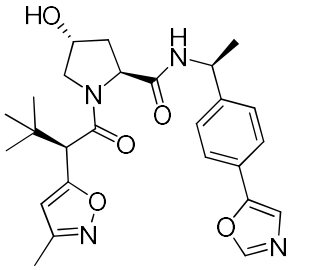
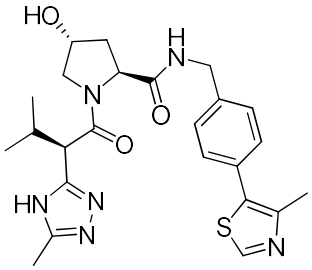
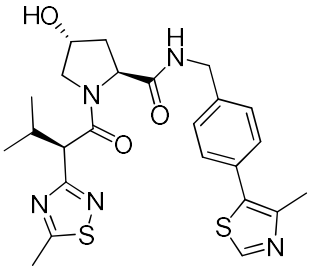
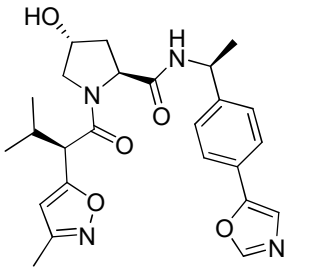
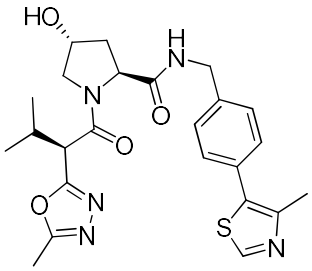
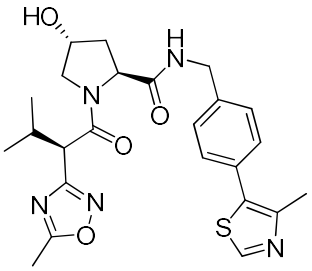
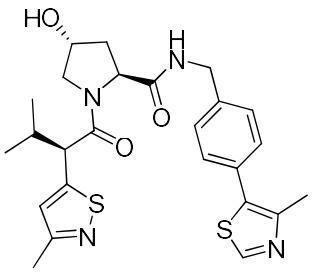
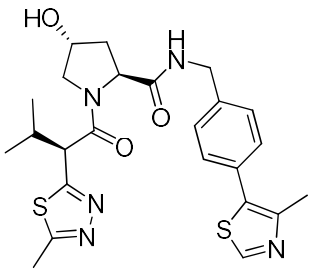
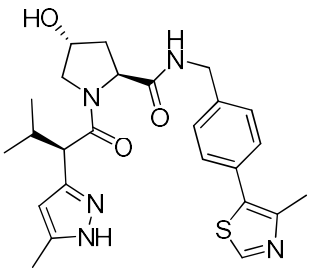


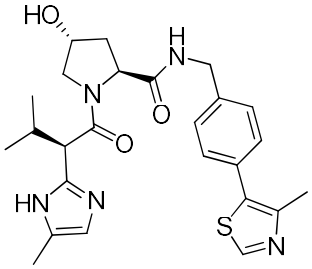
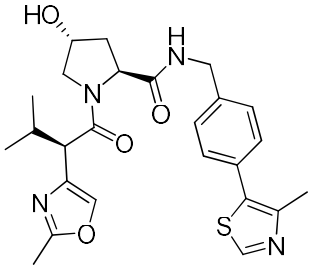
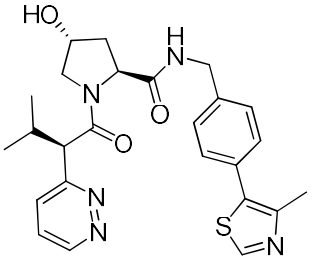
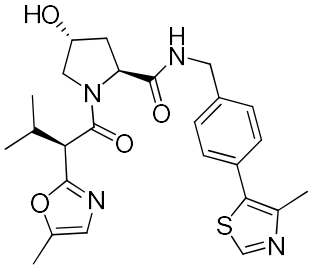
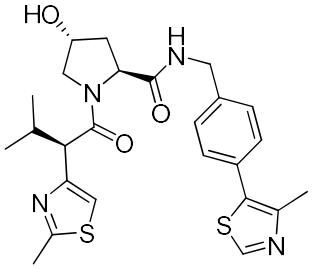
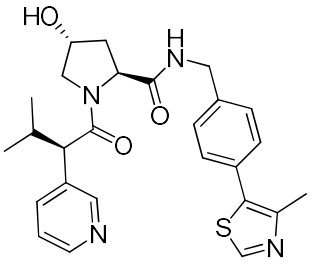
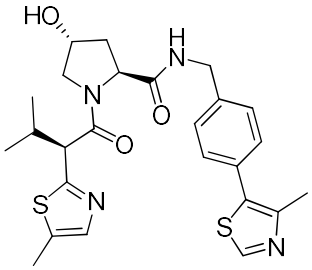
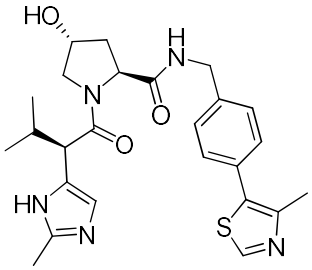
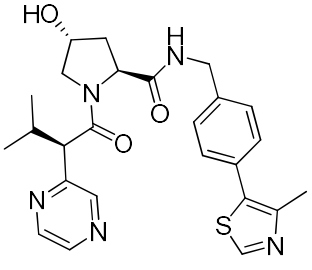
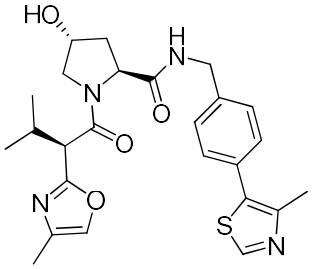
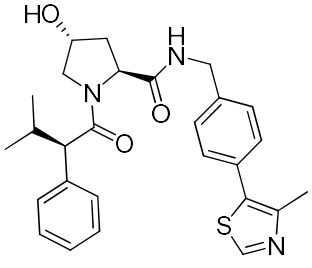
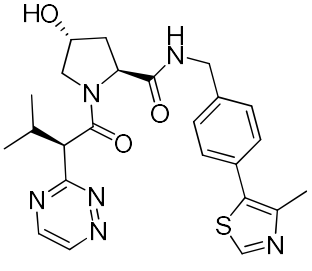
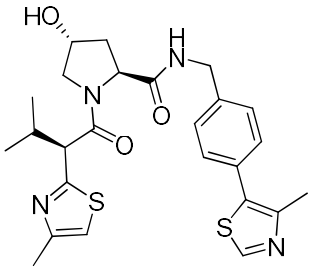
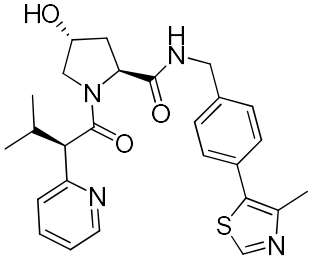
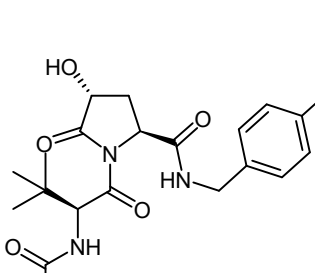
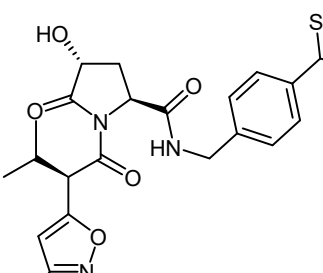


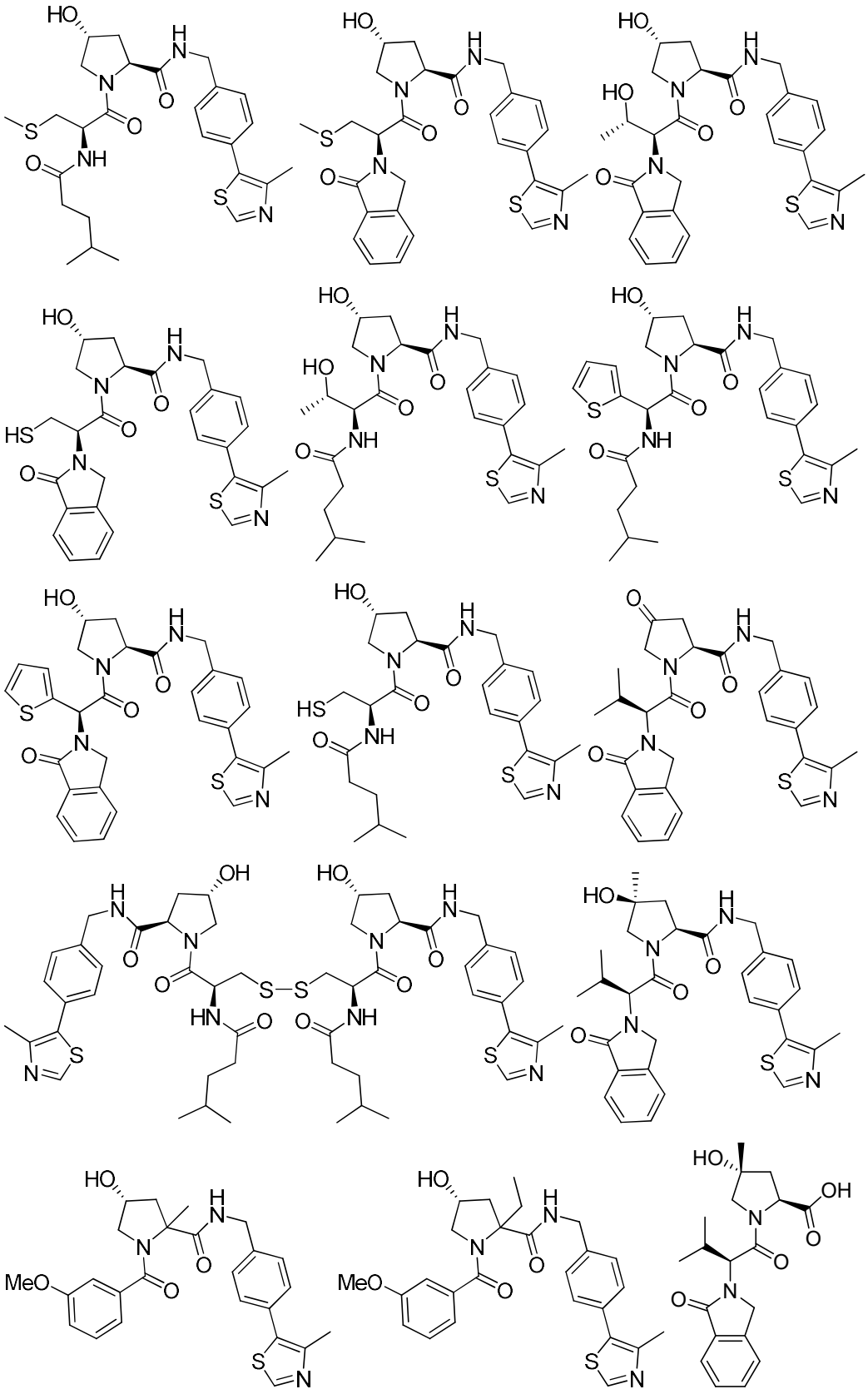
















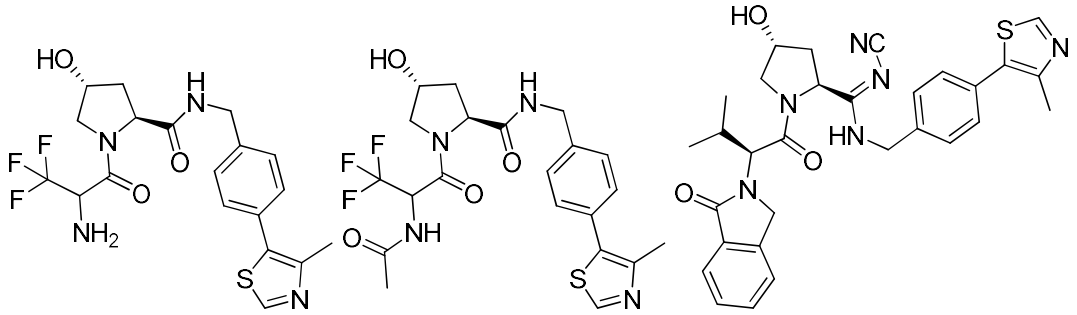














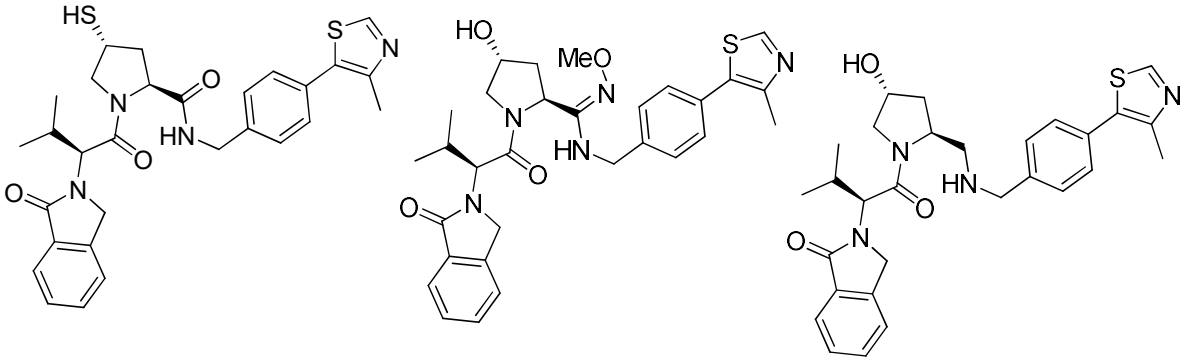
















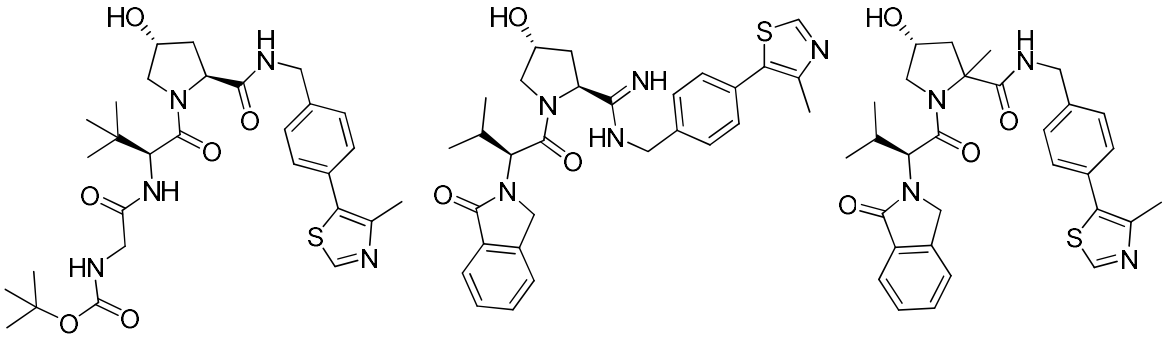

















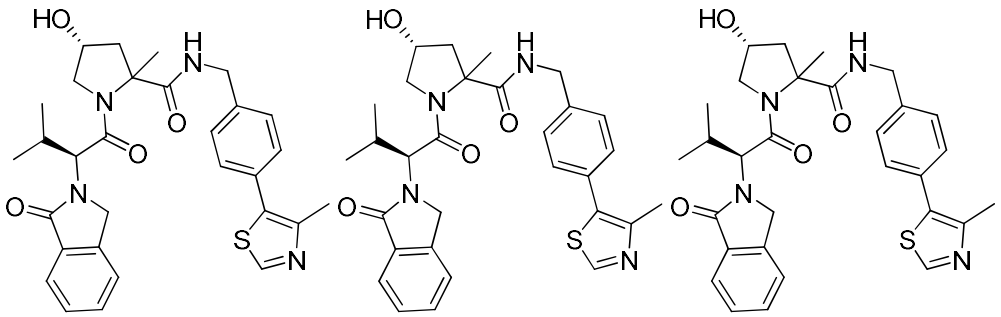


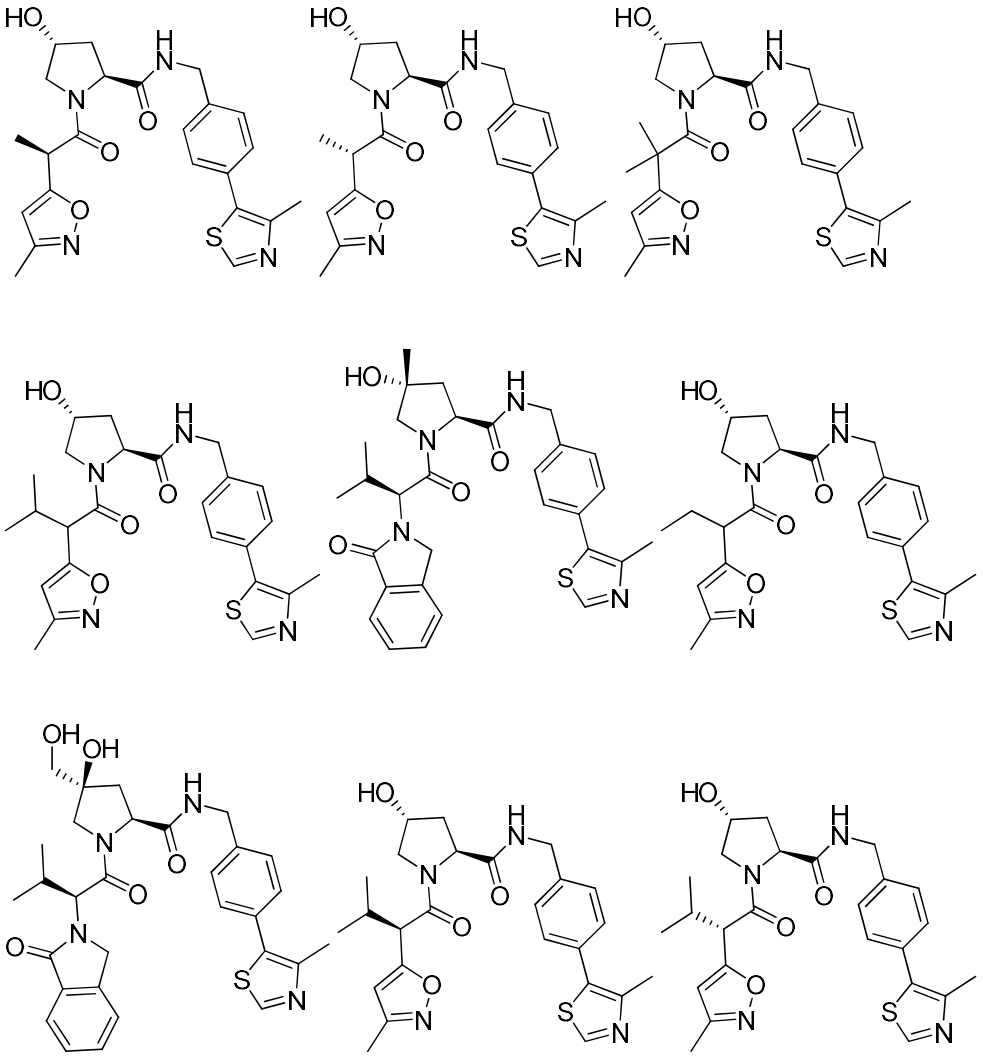


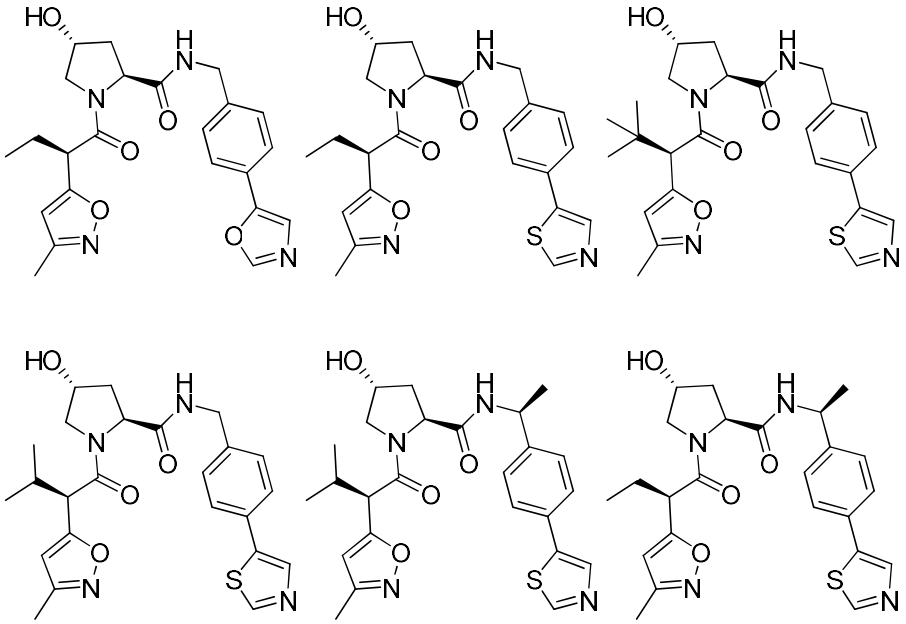


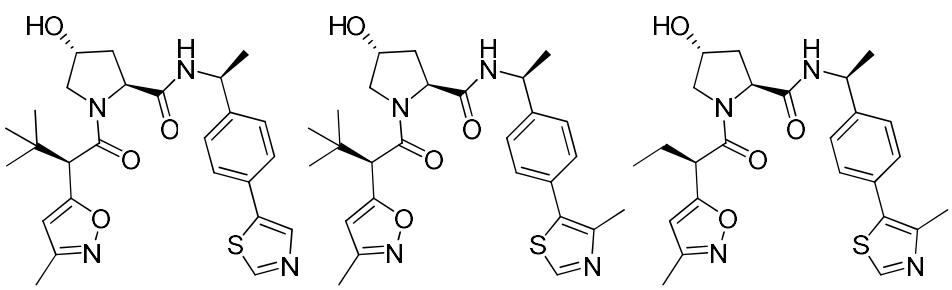
5

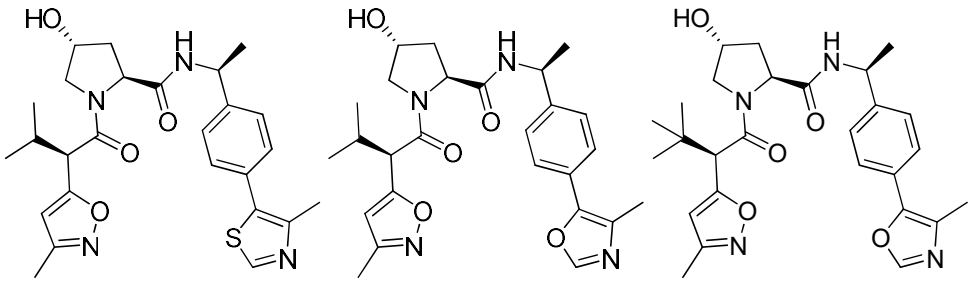


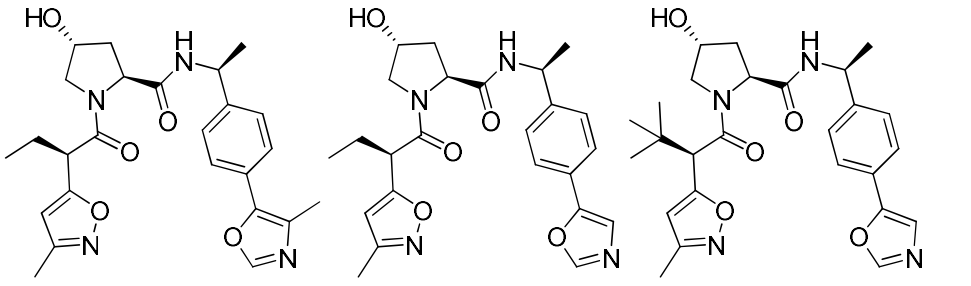


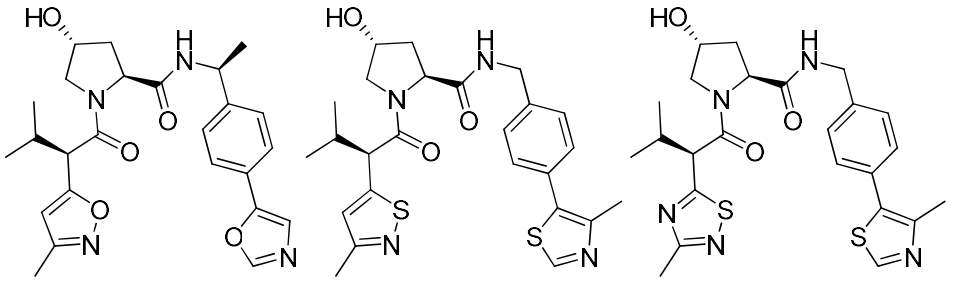


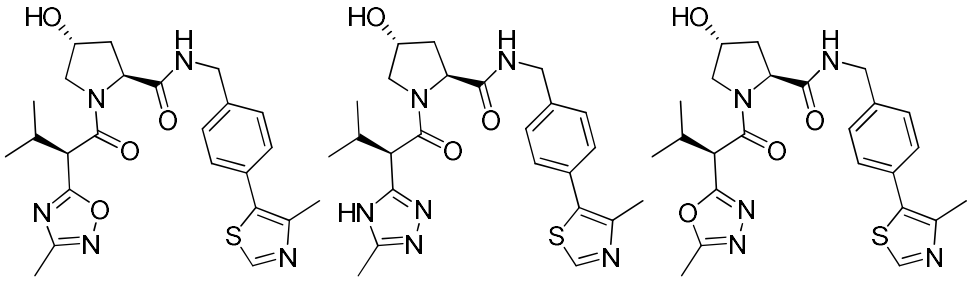


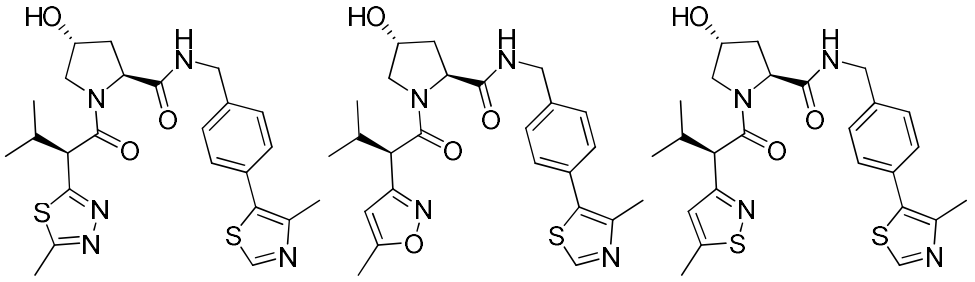


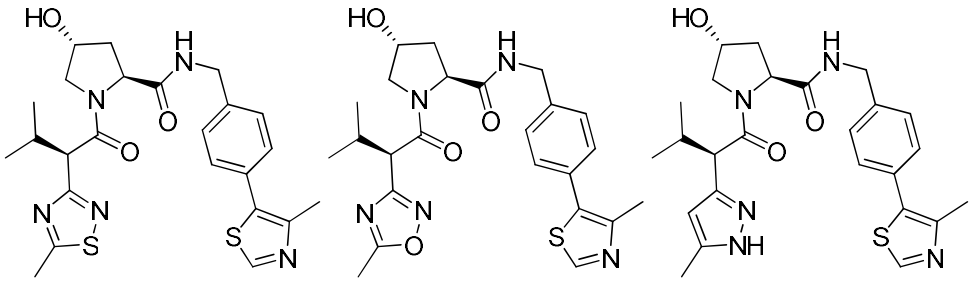


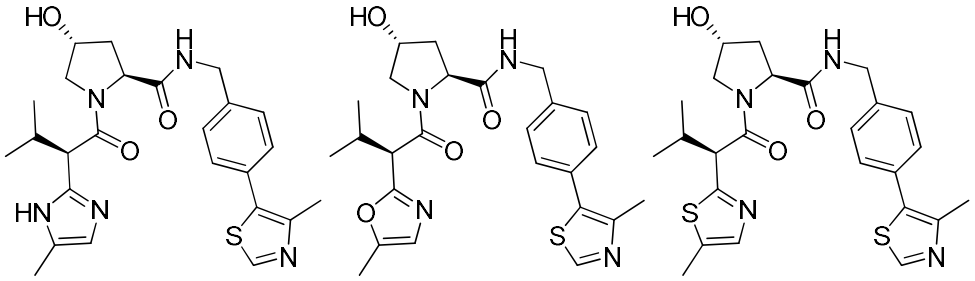


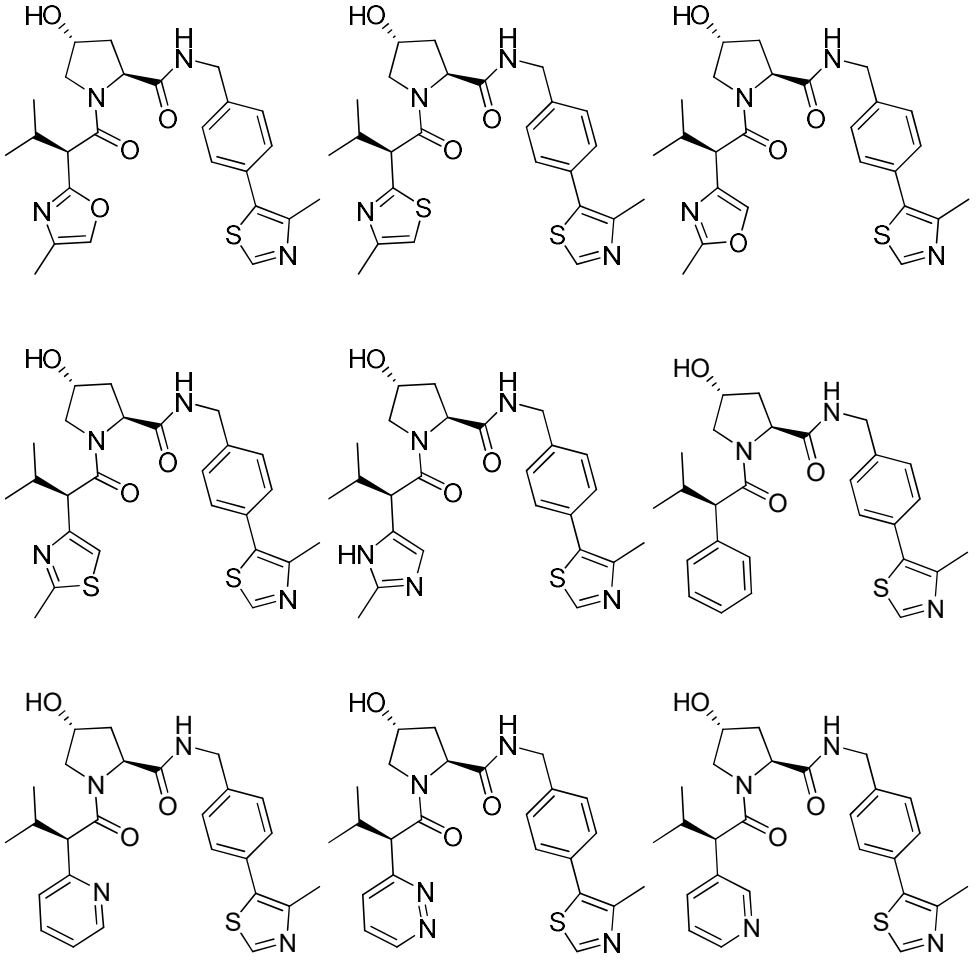


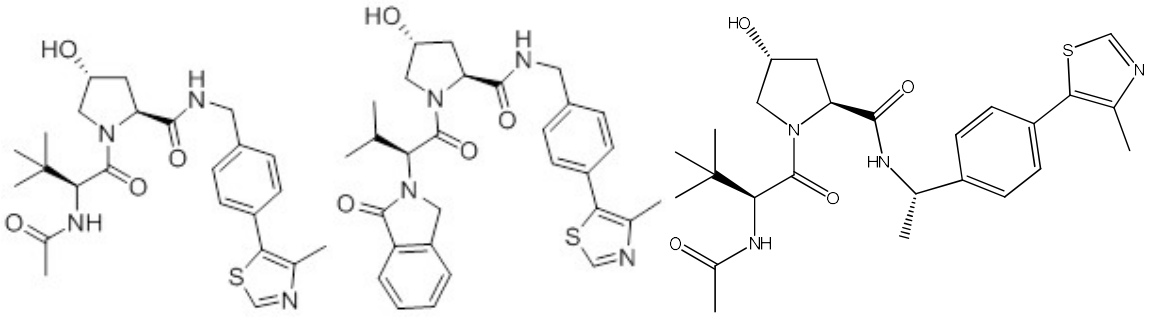


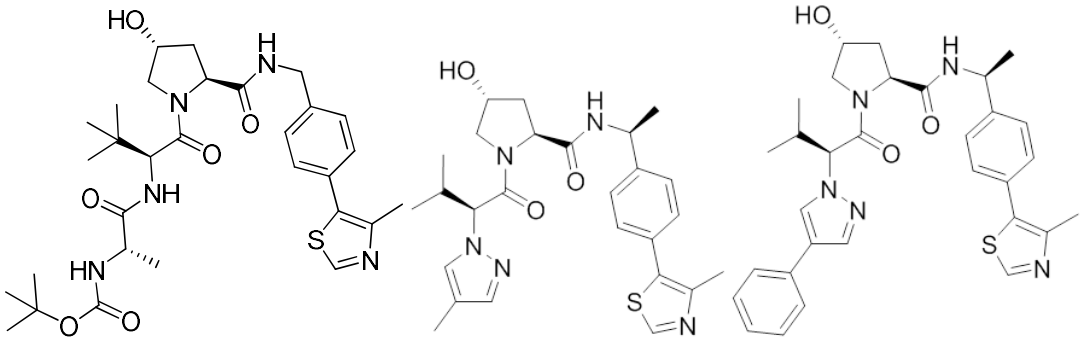


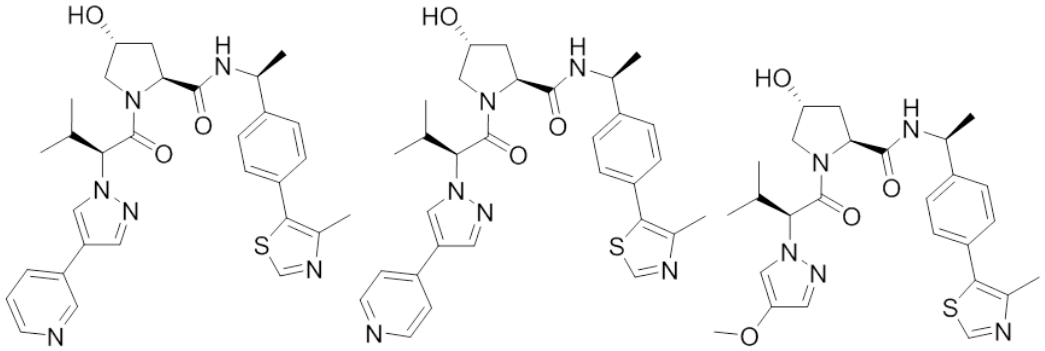


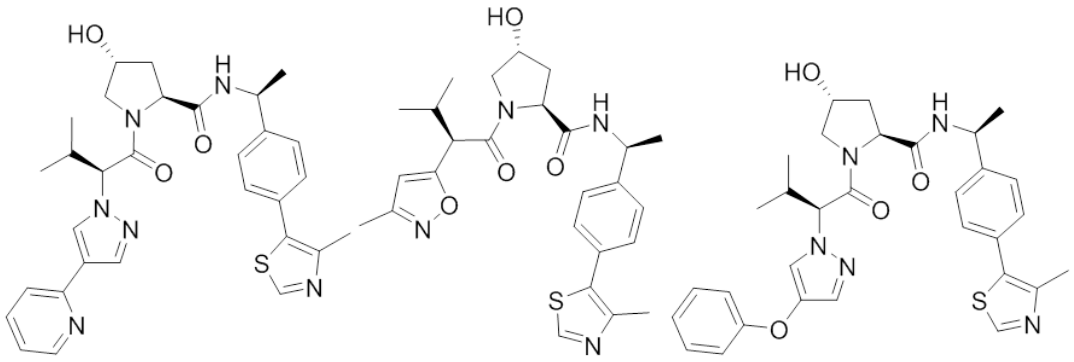




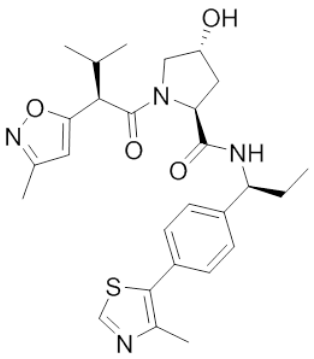
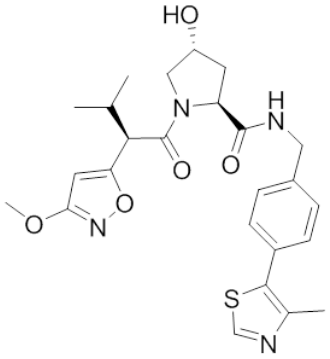
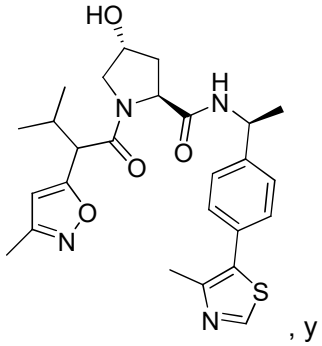
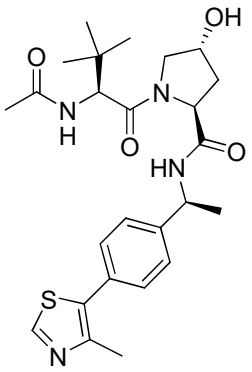








5


,

,

, y

,

donde el VLM puede conectarse con un PTM a través de un enlazador, tal como se describe en la presente, en cualquier ubicación adecuada, lo cual incluye, p. ej., un arilo, heteroari, fenilo o fenilo de un grupo indol, opcionalmente a través de cualquier grupo funcional adecuado tal como una amina, un éster, un éter, un alquilo o un alcoxi.

[000258] **<u>Ejemplos de enlazadores</u>**

[000259] En determinadas modalidades, los compuestos tal como se describe en la presente incluyen uno o más PTM enlazados químicamente o acoplados a uno o más ULM (p. ej., al menos uno de CLM, VLM, MLM, ILM, o una combinación de estos) a través de un enlazador químico (L). En determinadas modalidades, el grupo enlazador L es un grupo que comprende una o más unidades estructurales conectadas de manera covalente (p. ej., -$A^L_{1...}(A^L)_q$- o - $(A^L)_q$-), donde A^L_1 es un grupo acoplado a PTM, y $(A^L)_q$ es un grupo acoplado a ULM.

[000260] En cualquier aspecto o la modalidad que se describe en la presente, el grupo enlazador L es un enlace o un grupo enlazador químico representado por la fórmula –$(A^L)_q$-, donde A^L es un resto químico y q es un número entero de entre 1-100, y donde A^L se une de manera covalente al PTM y al ULM, y proporciona una unión suficiente del PTM a la proteína diana y del ULM a una ubiquitina ligasa E3 para producir la ubiquitinación de la proteína diana.

[000261] En determinadas modalidades, el grupo enlazador L es –$(A^L)_q$-, donde:

$(A^L)_q$ es un grupo que se conecta con al menos uno de un ULM (tal como un CLM o un VLM), resto PTM, o una combinación de estos;

q del enlazador es un número entero mayor o igual que 1;

cada A^L se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en un enlace, $CR^{L1}R^{L2}$, O, S, SO, SO_2, NR^{L3}, SO_2NR^{L3}, $SONR^{L3}$, $CONR^{L3}$, $NR^{L3}CONR^{L4}$, $NR^{L3}SO_2NR^{L4}$, CO, $CR^{L1}=CR^{L2}$, C≡C, $SiR^{L1}R^{L2}$, $P(O)R^{L1}$, $P(O)OR^{L1}$, $NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$, $NR^{L3}C(=NCN)$, $NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$, cicloalquilo C_{3-11} opcionalmente sustituido con 0-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, espirocicloalquilo C_{5-13} opcionalmente sustituido con 0-9 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, heterociclilo C_{3-11} opcionalmente sustituido con 0-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, espiroheterocicloalquilo C_{5-13} opcionalmente sustituido con 0-8 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, arilo opcionalmente sustituido con 0-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, heteroarilo opcionalmente sustituido con 0-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, donde R^{L1} o R^{L2} opcionalmente se enlazan cada uno de manera independiente a otros grupos para formar un resto cicloalquilo y/o heterociclilo, opcionalmente sustituido con 0-4 grupos R^{L5}; y

R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4} y R^{L5} son, cada uno de manera independiente, H, halo, alquilo C_{1-8}, Oalquilo C_{1-8}, Salquilo C_{1-8}, NHalquilo C_{1-8}, N(alquilo $C_{1-8})_2$, cicloalquilo C_{3-11}, arilo, heteroarilo, heterociclilo C_{3-11}, Ocicloalquilo C_{1-8}, Scicloalquilo C_{1-8}, NHcicloalquilo C_{1-8}, N(cicloalquilo $C_{1-8})_2$, N(cicloalquilo C_{1-8})(alquilo C_{1-8}), OH, NH_2, SH, SO_2alquilo C_{1-8}, P(O)(Oalquilo C_{1-8})(alquilo C_{1-8}), P(O)(Oalquilo $C_{1-8})_2$, CC-alquilo C_{1-8}, CCH, CH=CH(alquilo C_{1-8}), C(alquilo C_{1-8})=CH(alquilo C_{1-8}), C(alquilo C_{1-8})=C(alquilo $C_{1-8})_2$, $Si(OH)_3$, Si(alquilo $C_{1-8})_3$, Si(OH)(alquilo $C_{1-8})_2$, COalquilo C_{1-8}, CO_2H, halógeno, CN, CF_3, CHF_2, CH_2F, NO_2, SF_5, SO_2NHalquilo C_{1-8}, SO_2N(alquilo $C_{1-8})_2$, SONHalquilo C_{1-8}, SON(alquilo $C_{1-8})_2$, CONHalquilo C_{1-8}, CON(alquilo $C_{1-8})_2$, N(alquilo C_{1-8})CONH(alquilo C_{1-8}), N(alquilo C_{1-8})CON(alquilo $C_{1-8})_2$, NHCONH(alquilo C_{1-8}), NHCON(alquilo $C_{1-8})_2$, $NHCONH_2$, N(alquilo C_{1-8})SO_2NH(alquilo C_{1-8}), N(alquilo C_{1-8}) SO_2N(alquilo $C_{1-8})_2$, NH SO_2NH(alquilo C_{1-8}), NH SO_2N(alquilo $C_{1-8})_2$, NH SO_2NH_2.

[000262] En determinadas modalidades, q del enlazador es un número entero mayor o igual que 0. En determinadas modalidades, q es un número entero mayor o igual que 1.

[000263] En determinadas modalidades, p. ej., donde q del enlazador es mayor que 2, $(A^L)_q$ es un grupo que se conecta con ULM, y $A^L{}_1$ y $(A^L)_q$ se conectan a través de unidades estructurales del enlazador (L).

[000264] En determinadas modalidades, p. ej., donde q del enlazador es 2, $(A^L)_q$ es un grupo que se conecta con $A^L{}_1$ y con un ULM.

[000265] En determinadas modalidades, p. ej., donde q del enlazador es 1, la estructura del grupo enlazador L es $–A^L{}_1–$, y $A^L{}_1$ es un grupo que se conecta con un resto ULM y un resto PTM.

[000266] En determinadas modalidades, la unidad A^L del enlazador (L) comprende un grupo representado por una estructura general seleccionada dentro del grupo que consiste en: -$NR(CH_2)_n$-(alquilo inferior)-, -$NR(CH_2)_n$-(alcoxilo inferior)-, -$NR(CH_2)_n$-(alcoxilo inferior)-OCH_2-, -$NR(CH_2)_n$-(alcoxilo inferior)-(alquilo inferior)-OCH_2-, -$NR(CH_2)_n$-(cicloalquilo)-(alquilo inferior)-OCH_2-, -$NR(CH_2)_n$-(hetero cicloalquilo)-, -$NR(CH_2CH_2O)_n$-(alquilo inferior)-O-CH_2-, -$NR(CH_2CH_2O)_n$-(hetero cicloalquilo)-O-CH_2-, -$NR(CH_2CH_2O)_n$-Arilo-O-CH_2-, -$NR(CH_2CH_2O)_n$-(hetero arilo)-O-CH_2-, -$NR(CH_2CH_2O)_n$-(ciclo alquilo)-O-(hetero arilo)-O-CH_2-, -$NR(CH_2CH_2O)_n$-

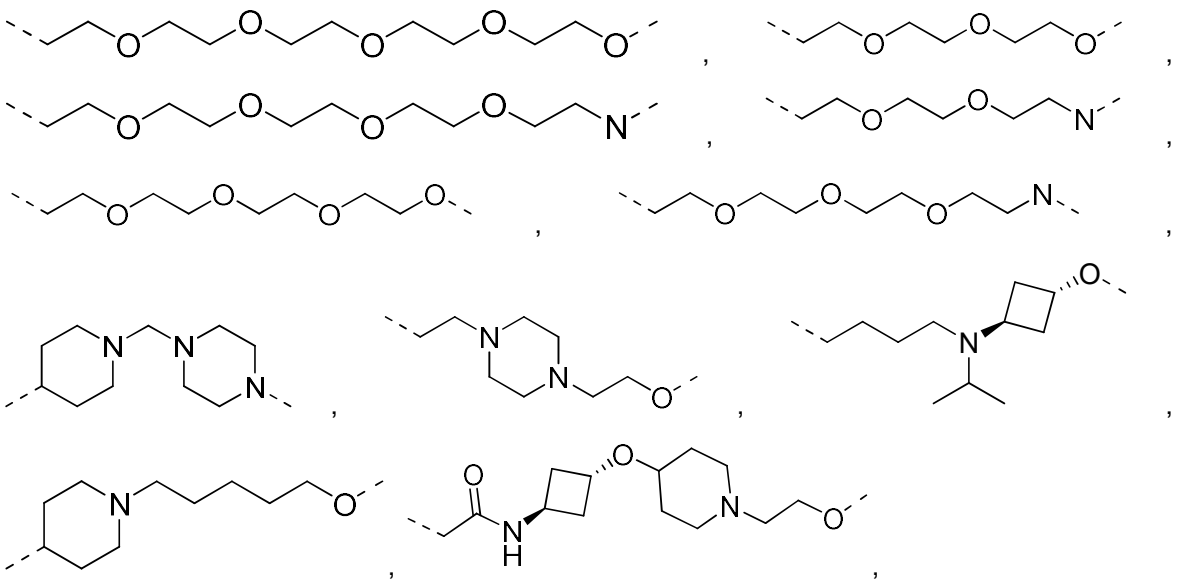
(ciclo alquilo)-O-Arilo-O-CH_2-, -$NR(CH_2CH_2O)_n$-(alquilo inferior)-NH-Arilo-O-CH_2-, -$NR(CH_2CH_2O)_n$-(alquilo inferior)-O-Arilo-CH_2, -$NR(CH_2CH_2O)_n$-cicloalquilo-O-Arilo-, -$NR(CH_2CH_2O)_n$-cicloalquilo-O-(heteroarilo)l-, -$NR(CH_2CH_2)_n$-(cicloalquilo)-O-(heterociclilo)-CH_2, -$NR(CH_2CH_2)_n$-(heterociclilo)-(heterociclilo)-CH_2, -N(R1R2)-(heterociclilo)-CH_2; donde

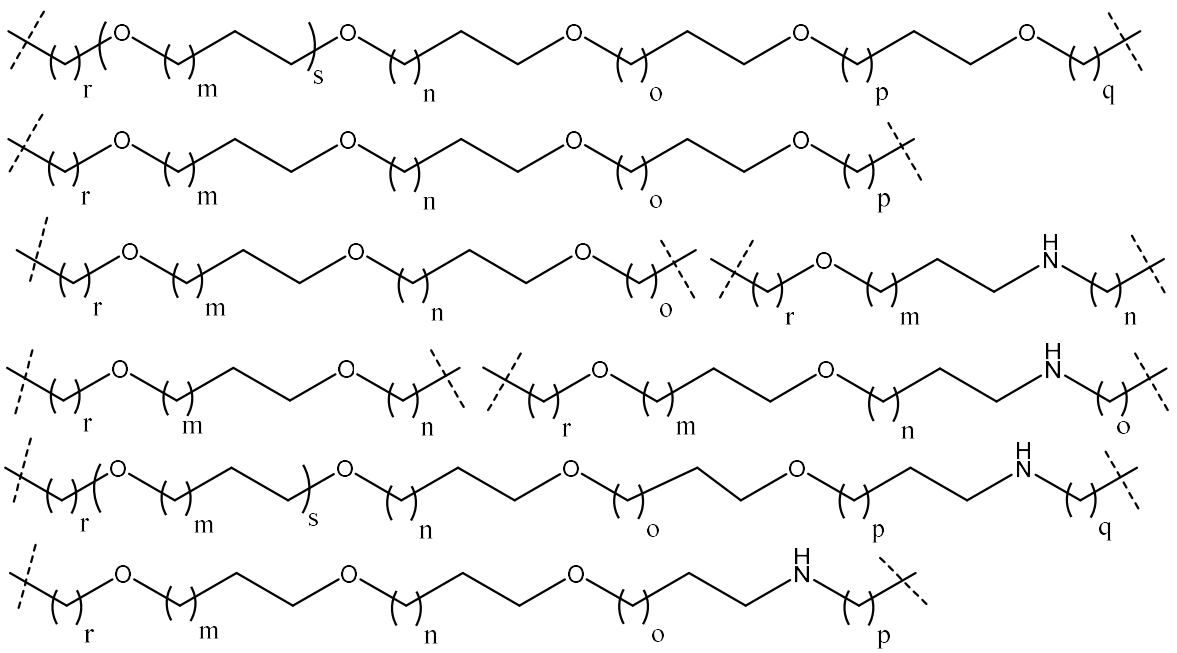
n del enlazador puede ser de 0 a 10;

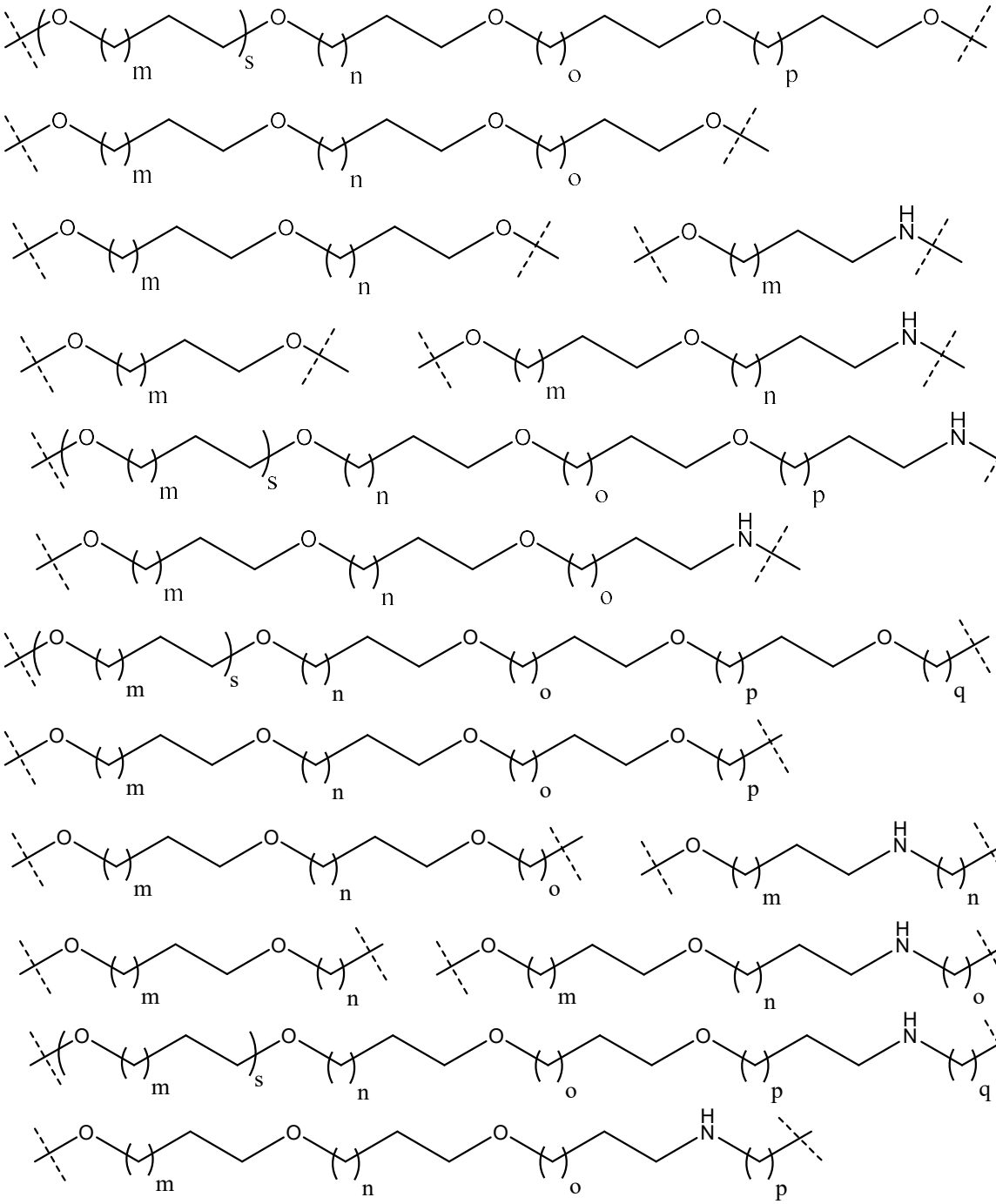
R del enlazador puede ser H, alquilo inferior;

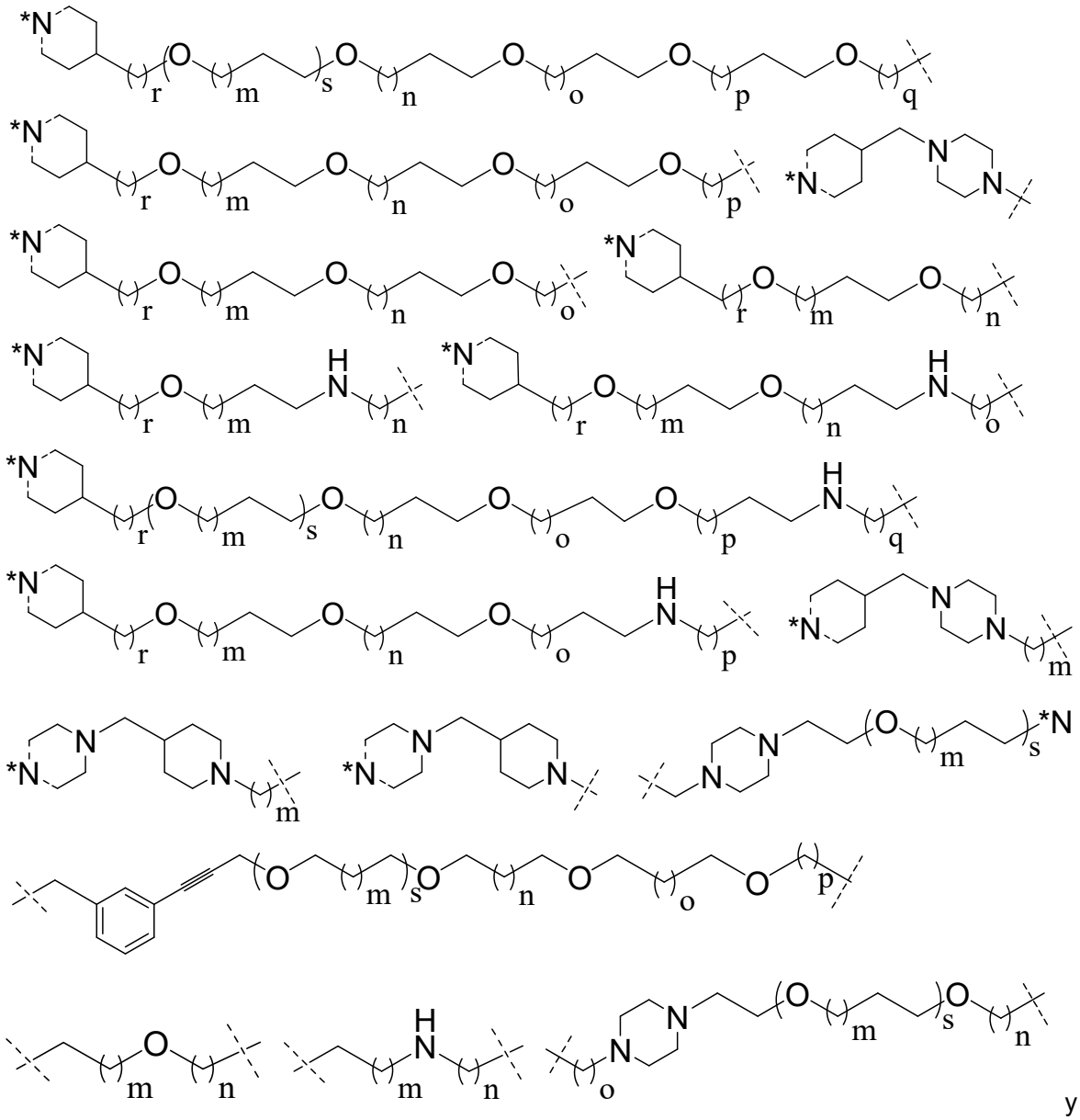
R1 y R2 del enlazador puede formar un anillo con el N conector.

[000267] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, la unidad A^L del enlazador (L) comprende un grupo seleccionado de entre:









y

alquilo C1-C6,

donde:

*N del heterocicloalquilo es compartido con el PTM; y

cada m, n, o, p, q, r y s se selecciona de manera independiente de entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20.

[000268] En determinadas modalidades, la unidad A^L del enlazador (L) comprende un grupo representado por una estructura general seleccionada dentro del grupo que consiste en:

$-N(R)-(CH2)_m-O(CH2)_n-O(CH2)_o-O(CH2)_p-O(CH2)_q-O(CH2)_r-OCH2-$,

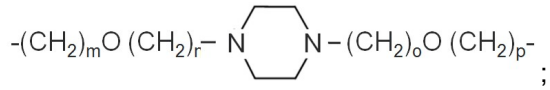
$-O-(CH2)_m-O(CH2)_n-O(CH2)_o-O(CH2)_p-O(CH2)_q-O(CH2)_r-OCH2-$,

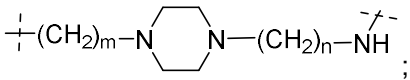
$-O-(CH2)_m-O(CH2)_n-O(CH2)_o-O(CH2)_p-O(CH2)_q-O(CH2)_r-O-$;

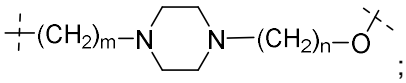
$-N(R)-(CH2)_m-O(CH2)_n-O(CH2)_o-O(CH2)_p-O(CH2)_q-O(CH2)_r-O-$;

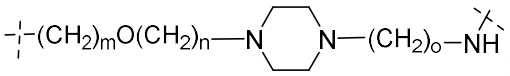
$-(CH2)_m-O(CH2)_n-O(CH2)_o-O(CH2)_p-O(CH2)_q-O(CH2)_r-O-$;

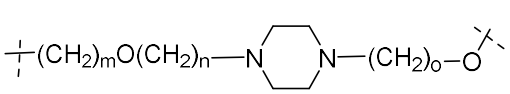
-(CH2)$_m$-O(CH2)$_n$-O(CH2)$_o$-O(CH2)$_p$-O(CH2)$_q$-O(CH2)$_r$-OCH2-;

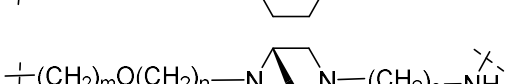

;

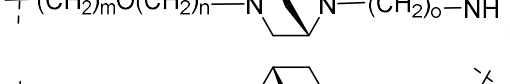

;

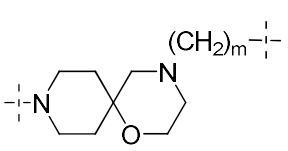

;

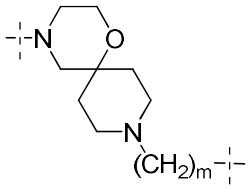

;

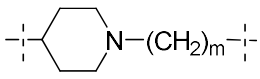

;

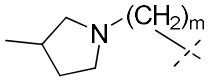

;

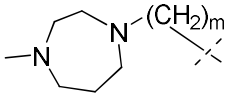

;


;

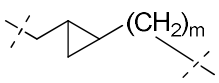

;

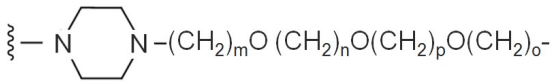

;

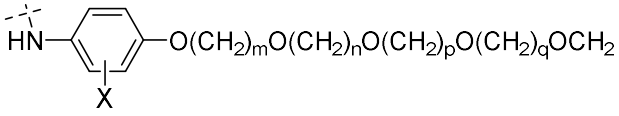

;

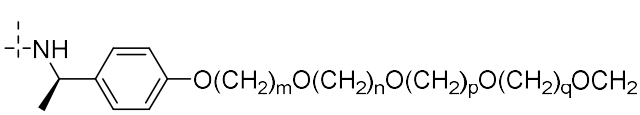


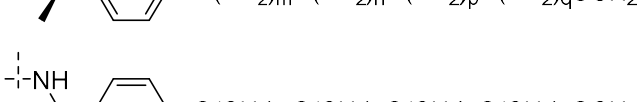

;

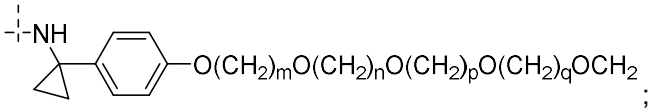

;


;

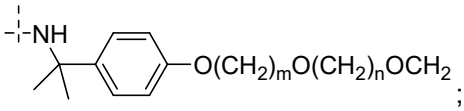

;


;

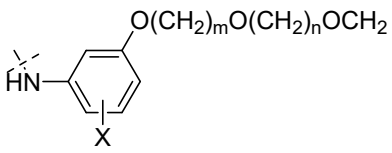

;



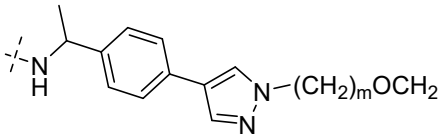
;



;



; y



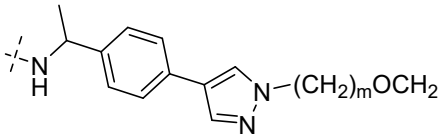
; donde

m, n, o, p, q y r del enlazador son de manera independiente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20;

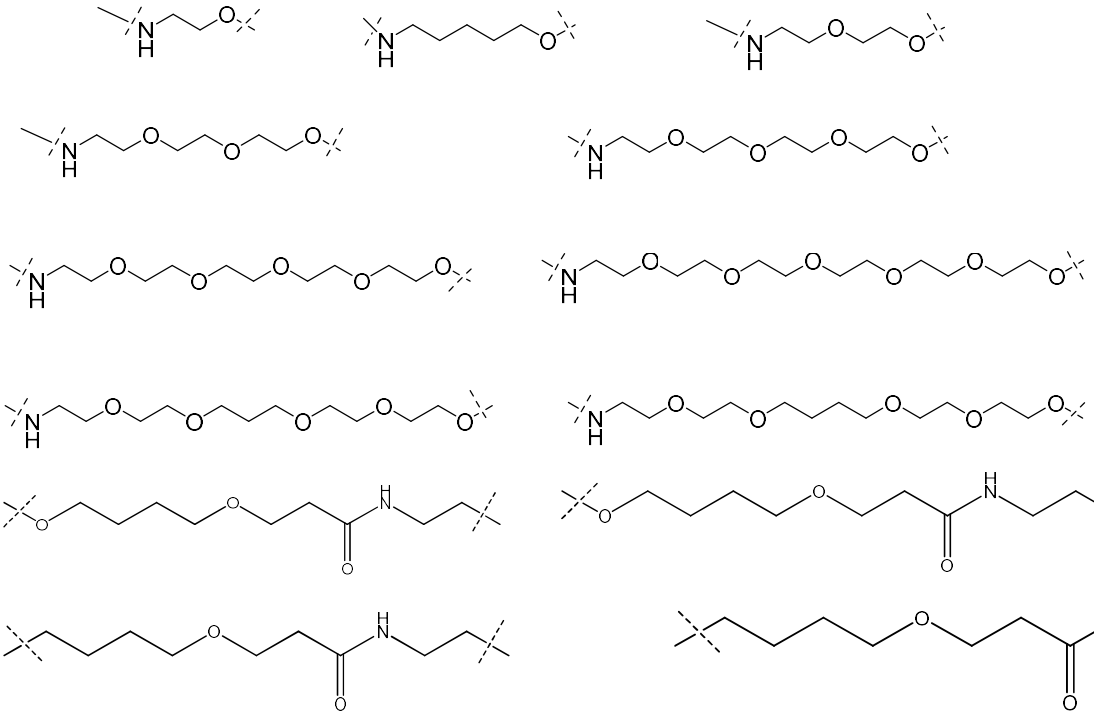
cuando el número es cero, no hay enlace N-O u O-O

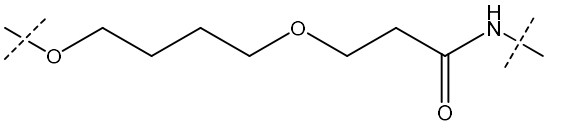
R del enlazador es H, metilo y etilo;

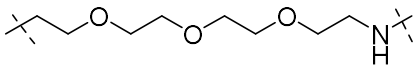
X del enlazador es H y F



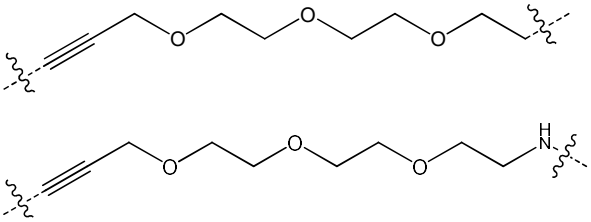
donde m del enlazador puede ser 2, 3, 4, 5



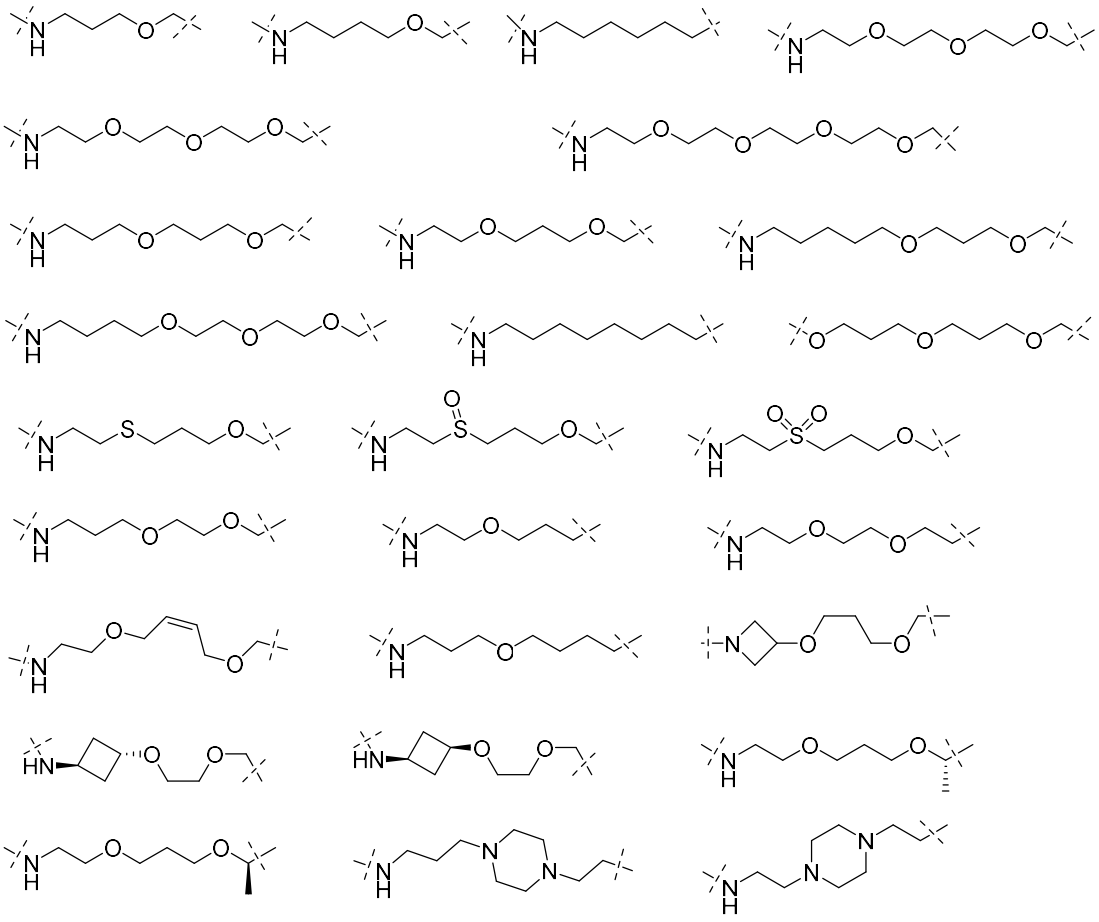




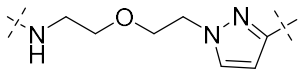
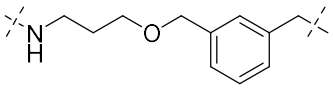
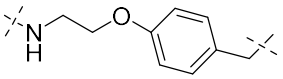
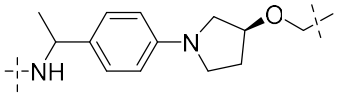
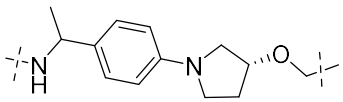
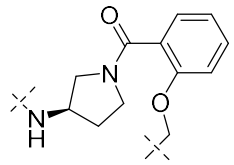
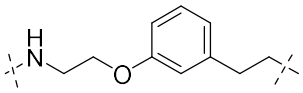
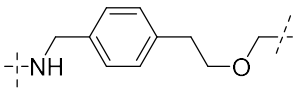
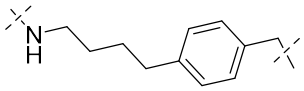
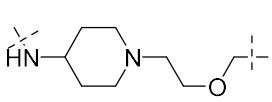
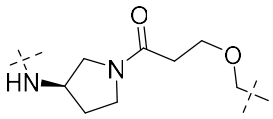
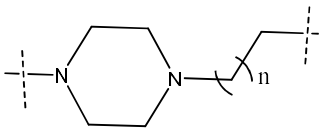
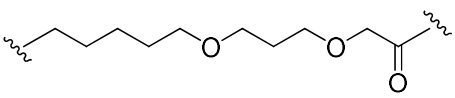
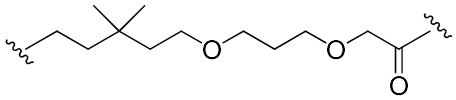
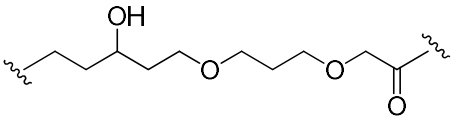
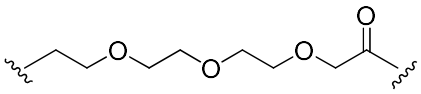
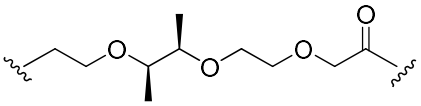
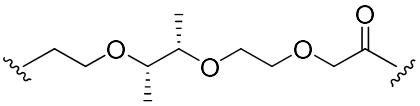
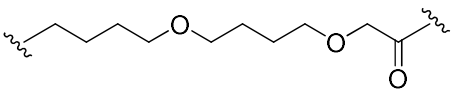
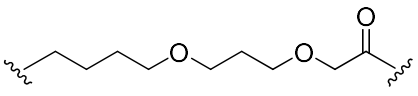
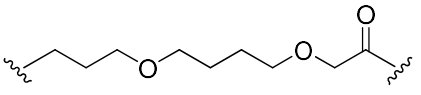
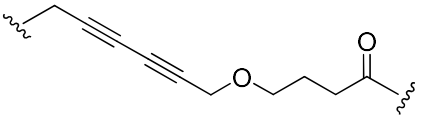
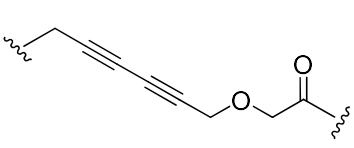
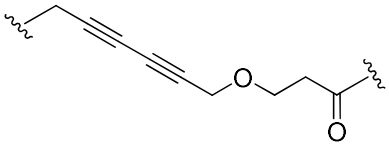
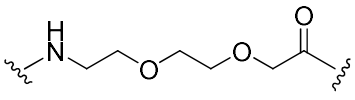
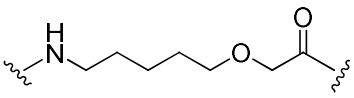
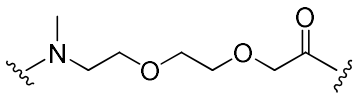
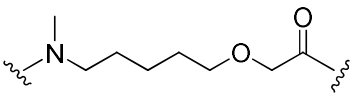
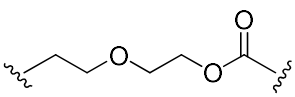
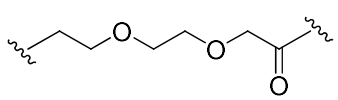
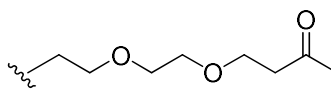
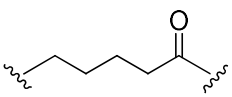
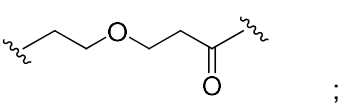
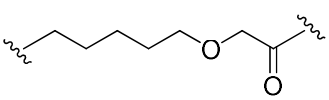
,



,



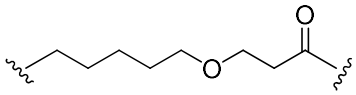
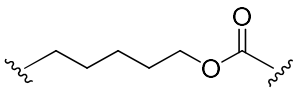
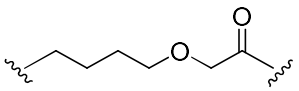
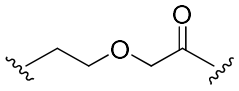
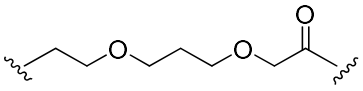
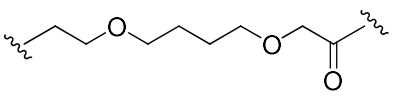
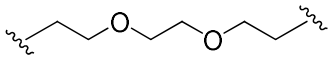
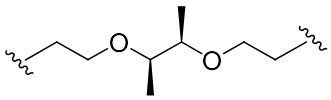
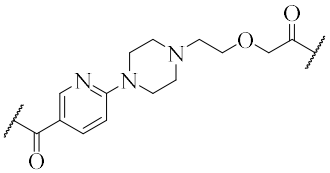
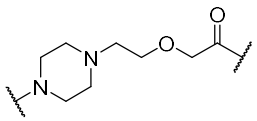
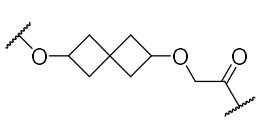
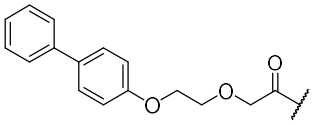
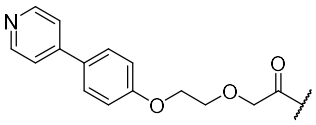
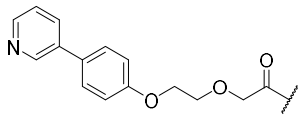
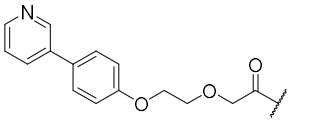
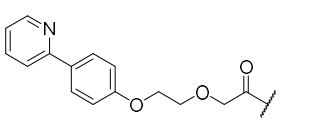
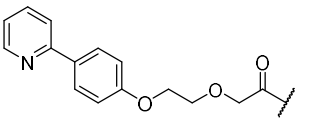
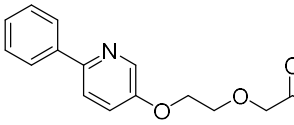
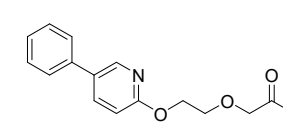
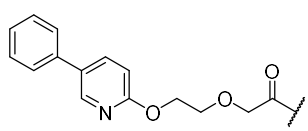
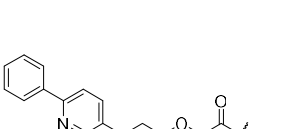
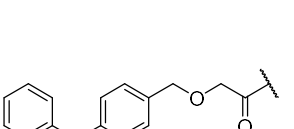
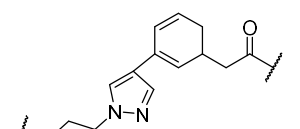
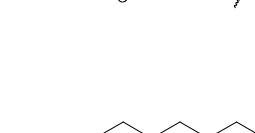
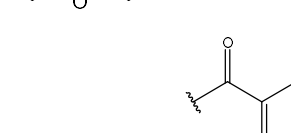
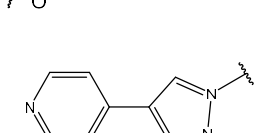
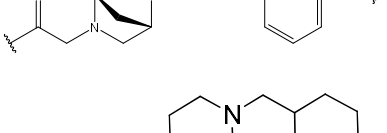
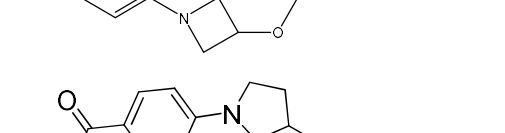
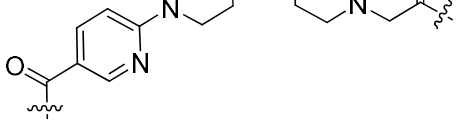
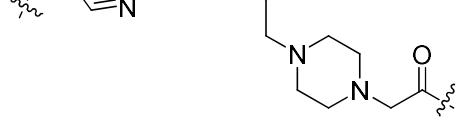
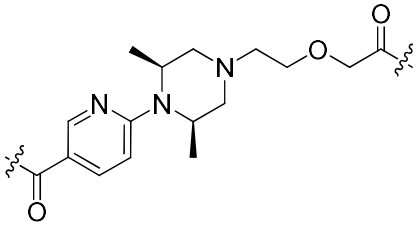
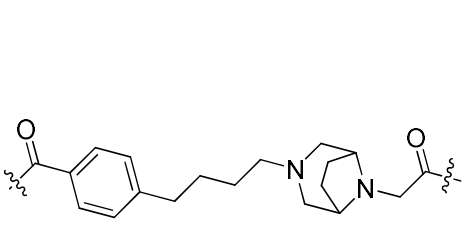
5

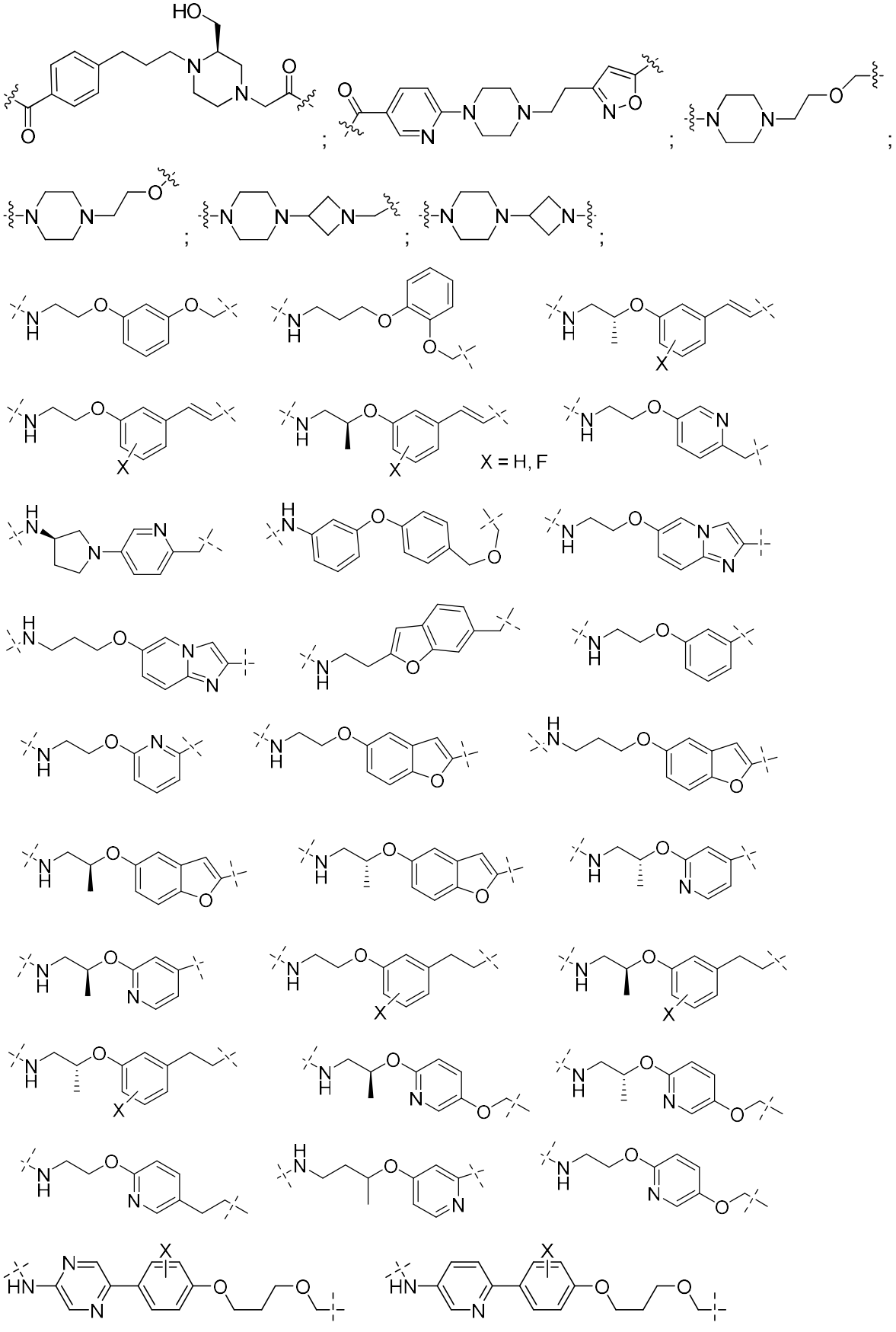













;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

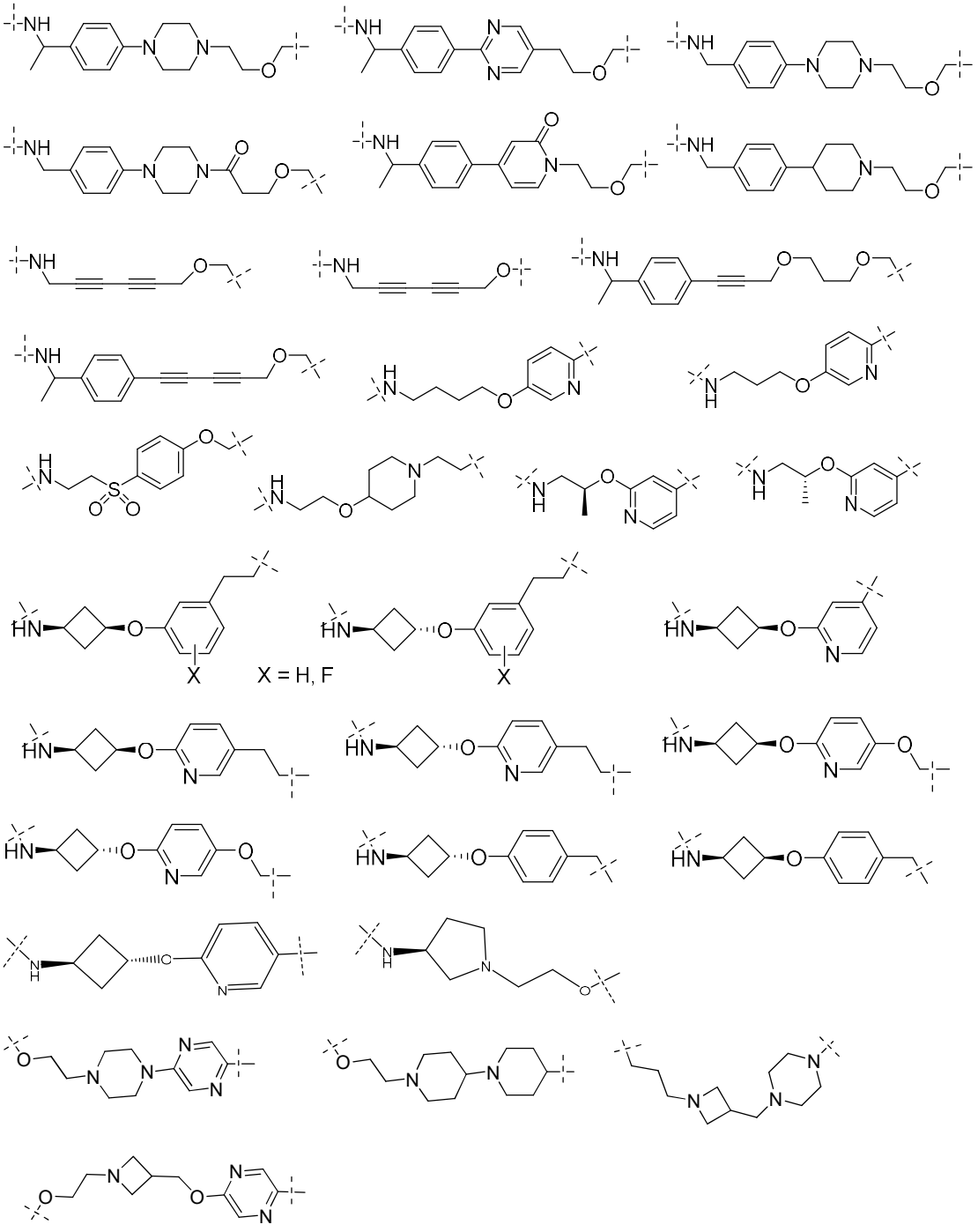
;

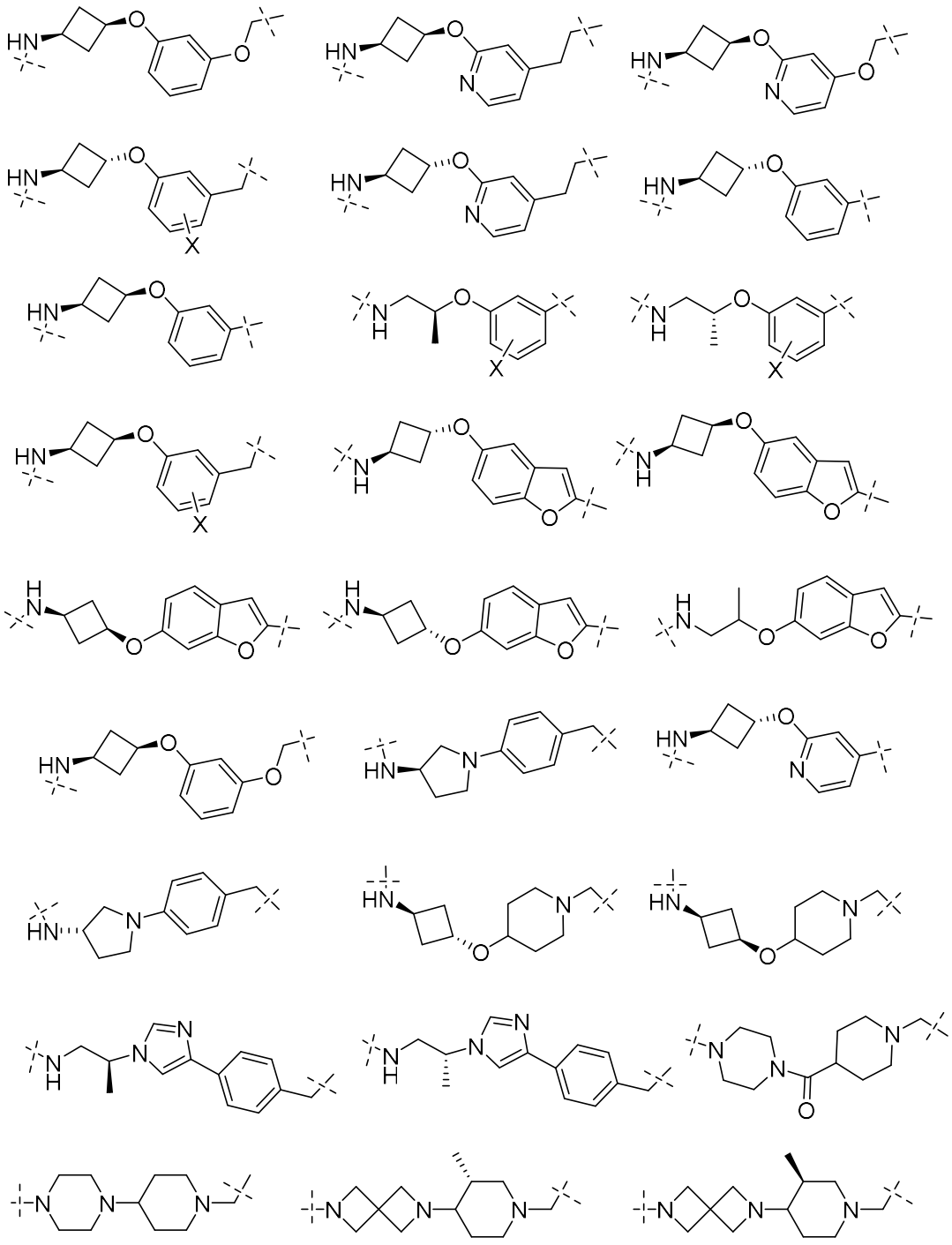
;

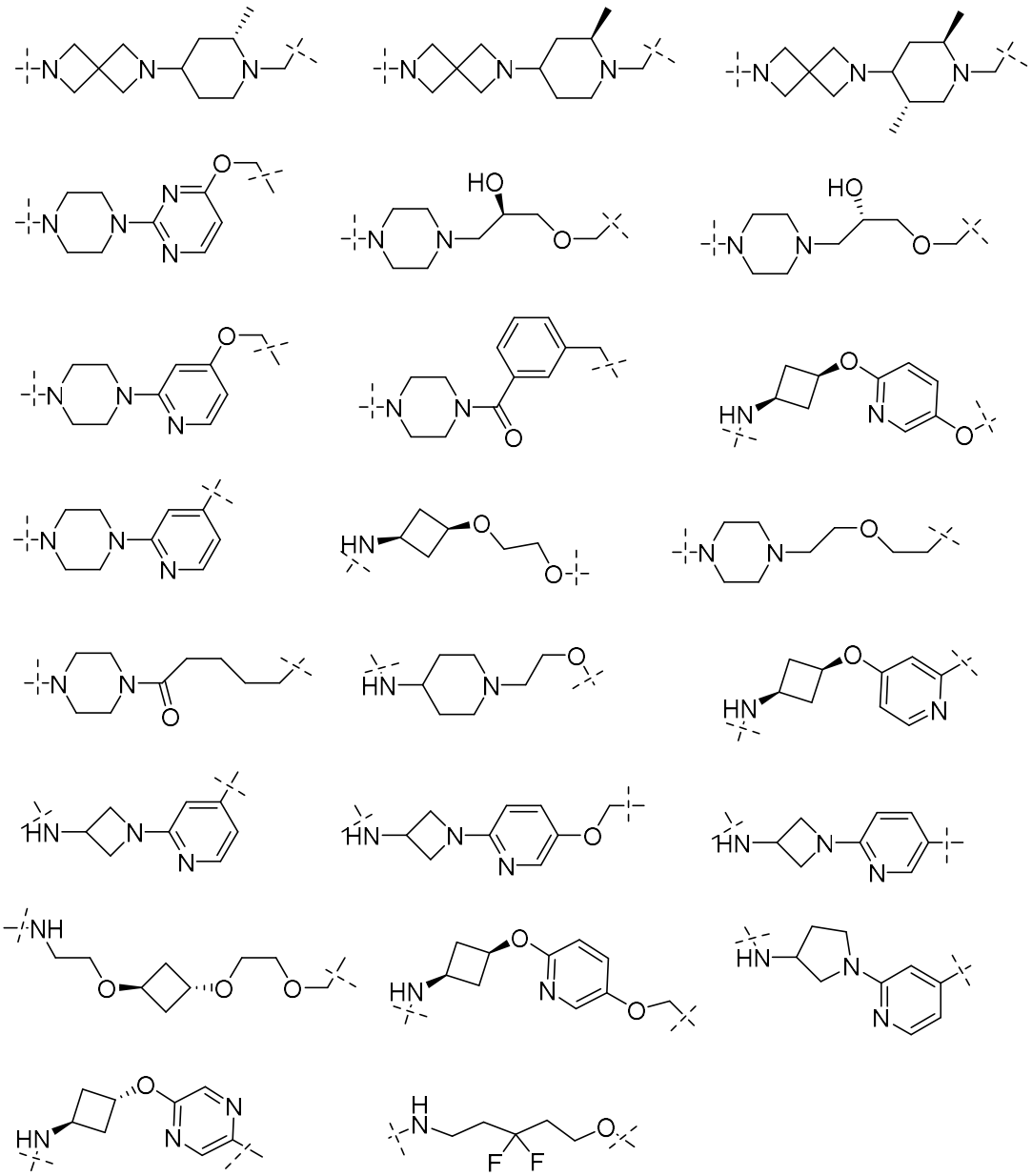

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;


HO
O
N
O
;
O
N
N
N
O
;
N
N
O
;
N
N
O
;
N
N
;
N
N
N
;
H
N
O
O
;
H
N
O
O
;
H
N
O
X
;
H
N
O
X
;
H
N
O
X
X = H, F
H
N
O
N
;
H
N
N
N
;
H
N
O
O
;
H
N
O
N
N
;
H
N
O
N
N
;
H
N
O
O
;
H
N
O
;
H
N
O
N
;
H
N
O
O
;
H
N
O
O
;
H
N
O
O
;
H
N
O
N
;
H
N
O
N
;
H
N
O
N
;
H
N
O
X
;
H
N
O
X
;
H
N
O
N
O
;
H
N
O
N
O
;
H
N
O
N
;
H
N
O
N
;
H
N
O
N
O
;
HN
N
N
X
O
O
;
HN
N
N
X
O
O

5

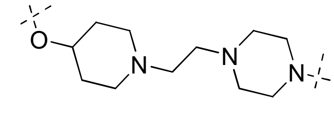
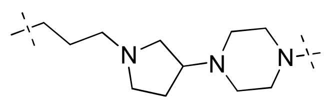
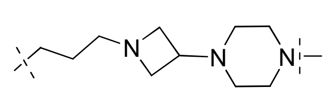

X = H, F

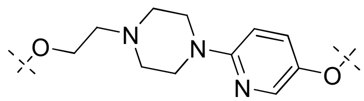
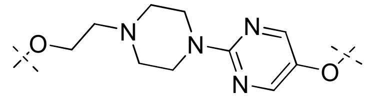
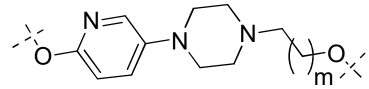


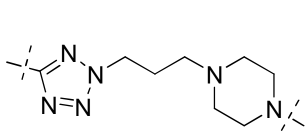
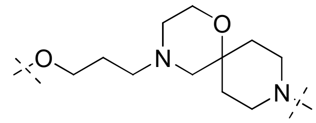
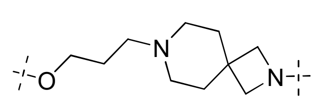


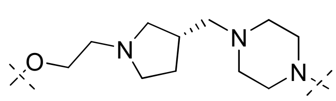
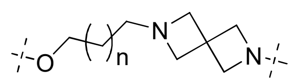
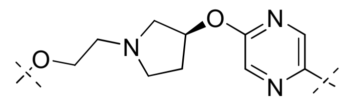
donde cada n y m del enlazador puede ser de manera independiente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6.

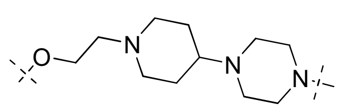
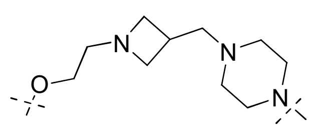
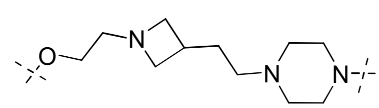
[000269] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, la unidad A^L del enlazador (L) se selecciona dentro del grupo que consiste en:

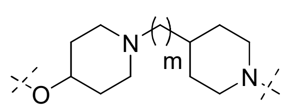
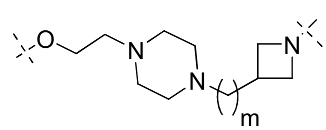
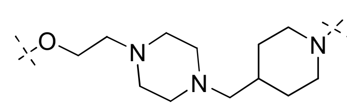
  

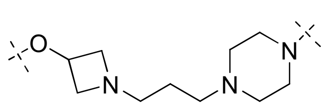
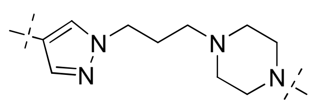
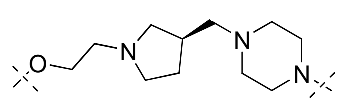
  

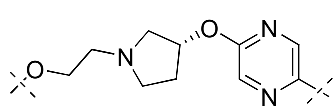
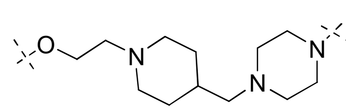
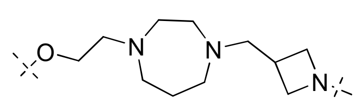
  

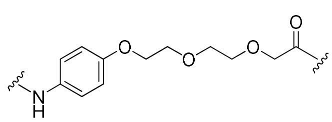
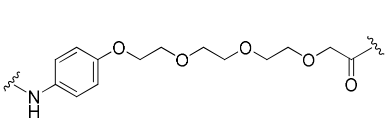
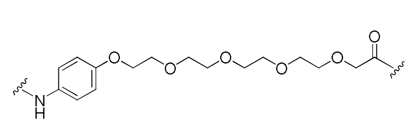
  

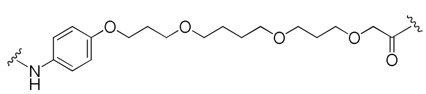
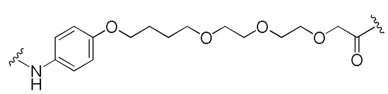
  

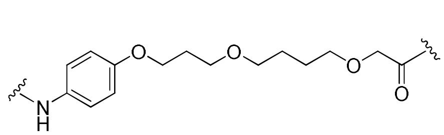
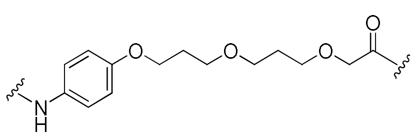
  

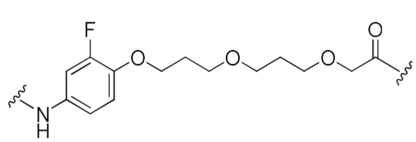
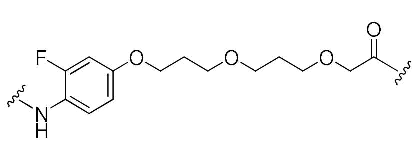
  

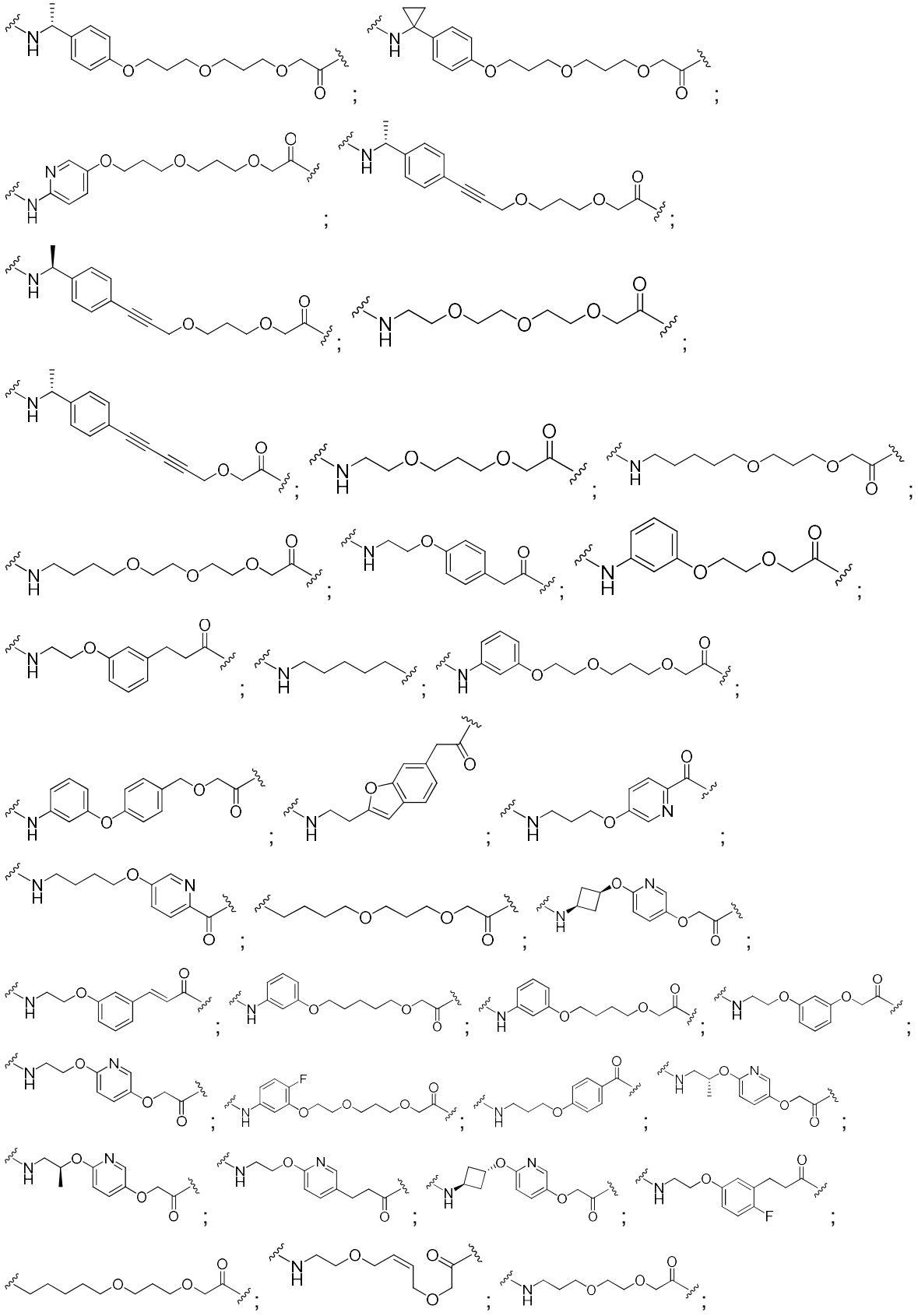
  

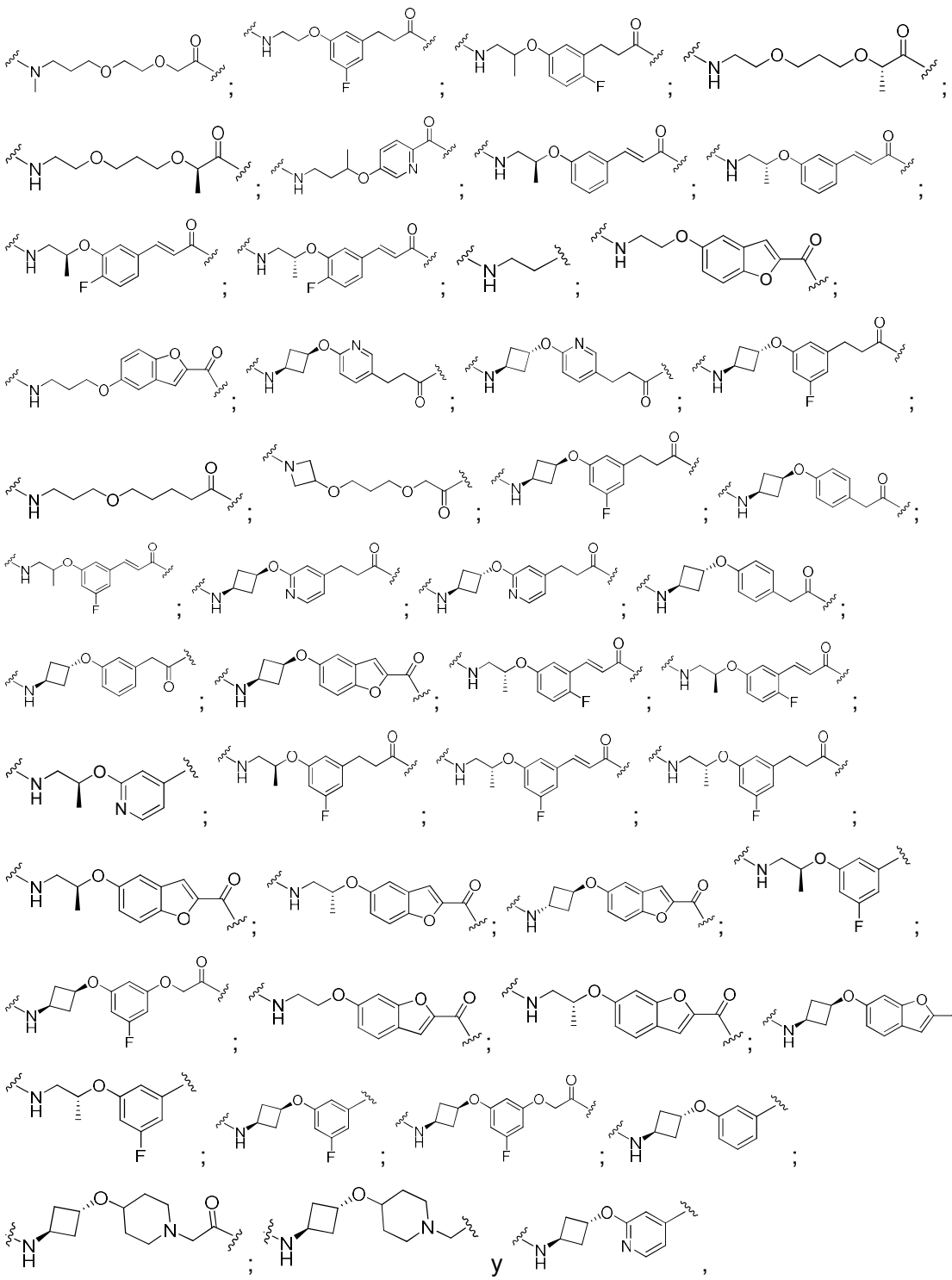
 ;  ;  ;

 ;  ;

 ;  ;

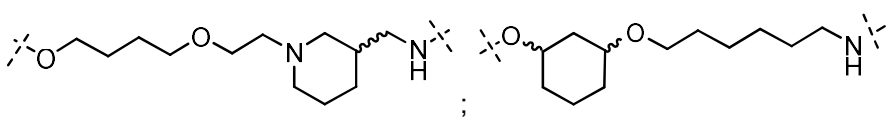
 ;  ;

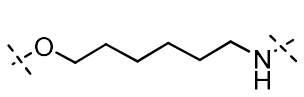
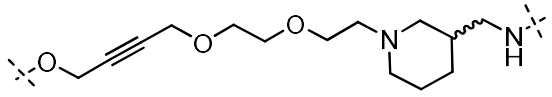
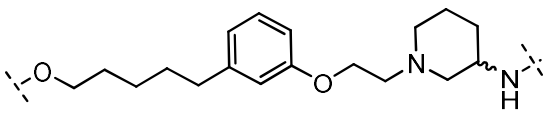
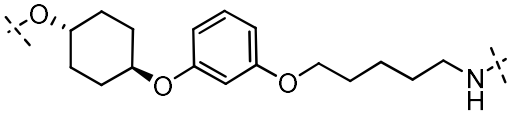
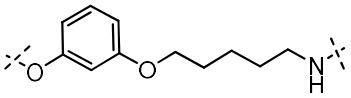
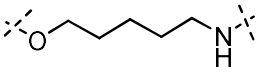
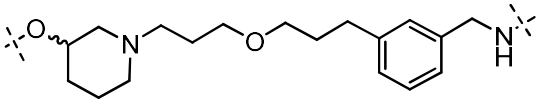
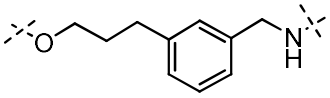
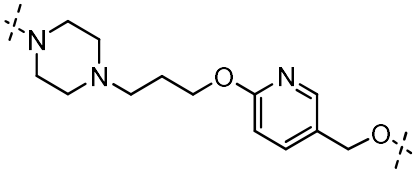
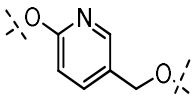
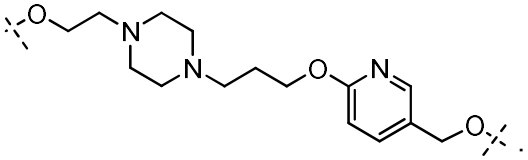
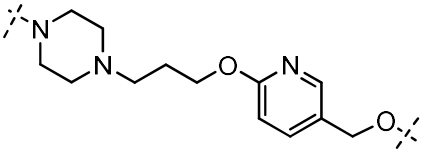
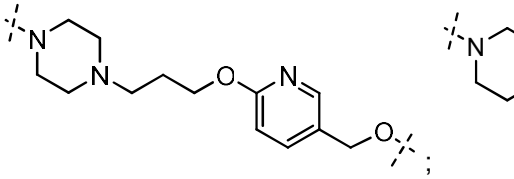
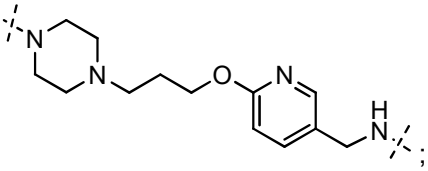
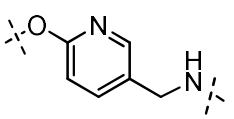
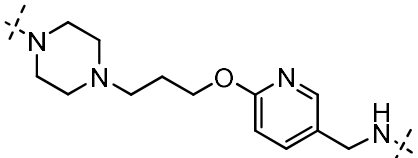
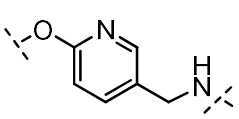
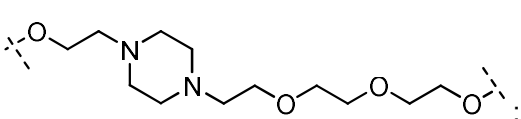
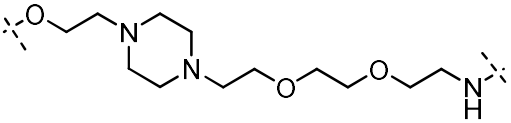
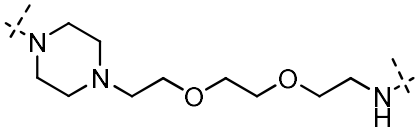
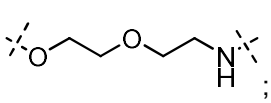
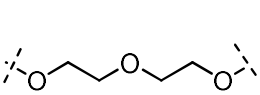


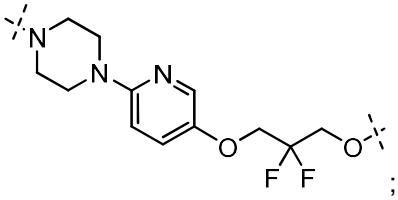
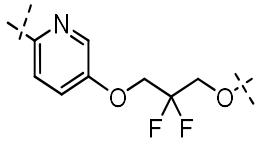
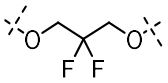
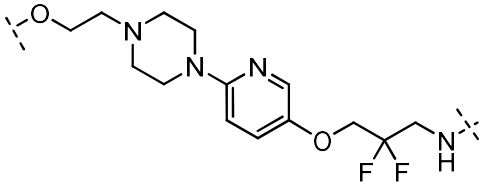
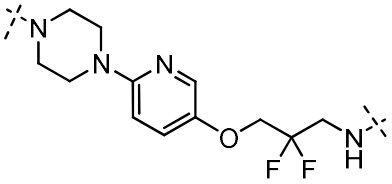
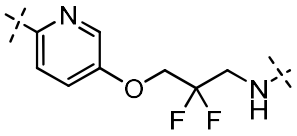
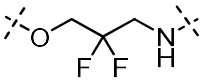
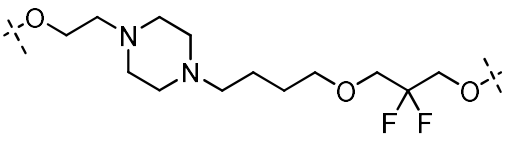
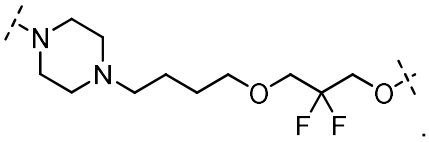
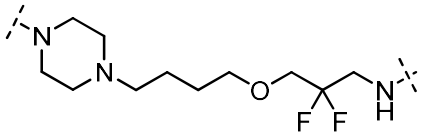
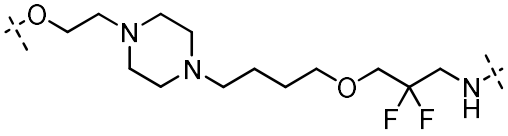
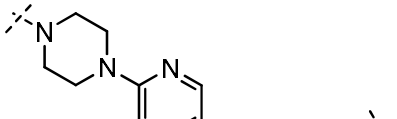
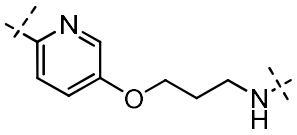
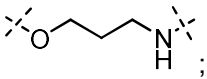
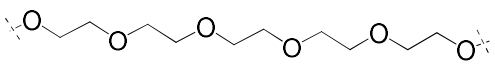
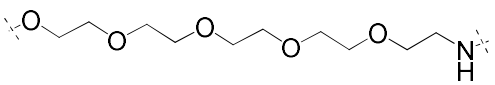
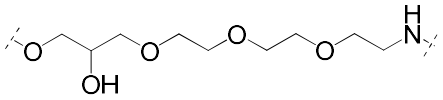
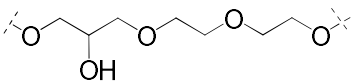
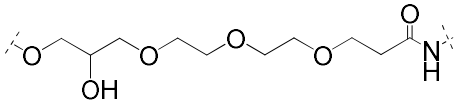
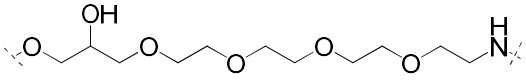
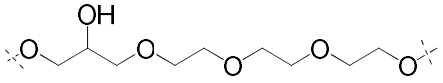
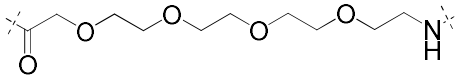


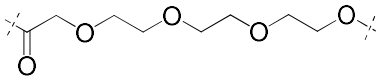
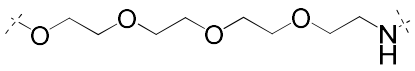
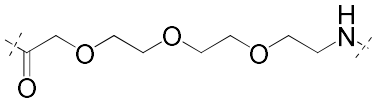
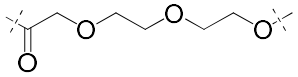
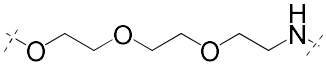
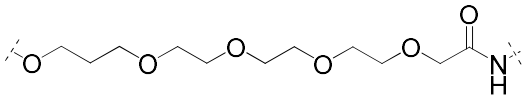
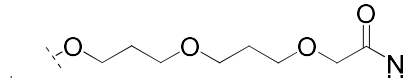
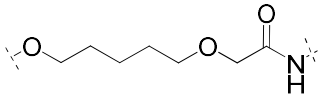
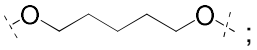
donde cada m y n se selecciona de manera independiente de entre 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

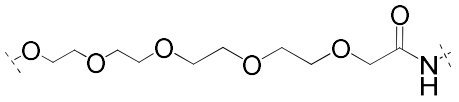
[000270] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, la unidad A^L del enlazador (L) se selecciona dentro del grupo que consiste en:

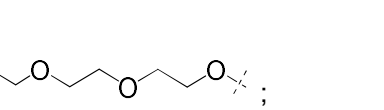
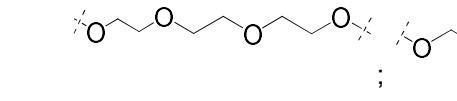
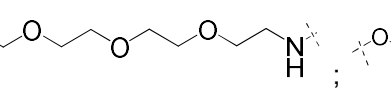
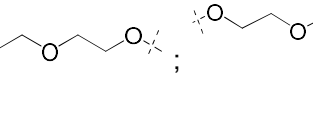
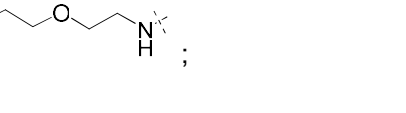



;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;
5

;

;

;

;

;

;

;

;
10

;

;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

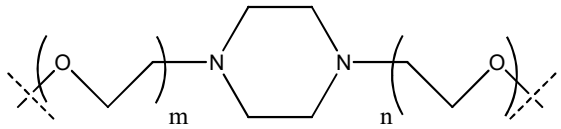
;

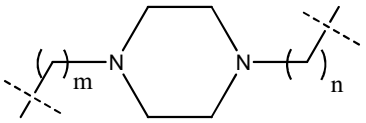
;

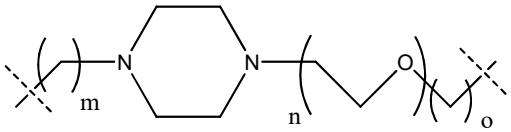
;

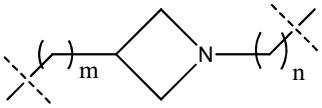
;

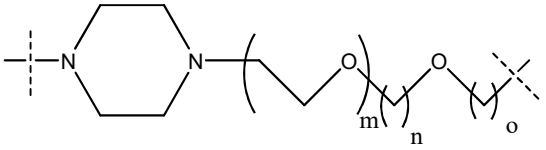
;

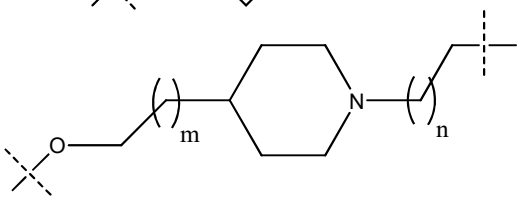


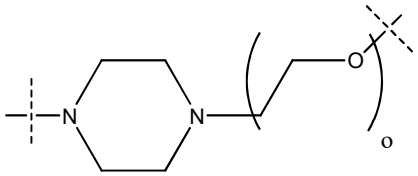


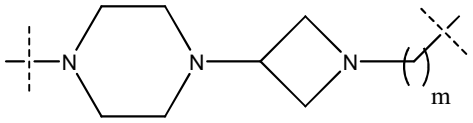


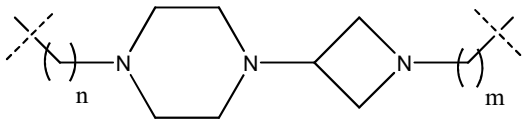


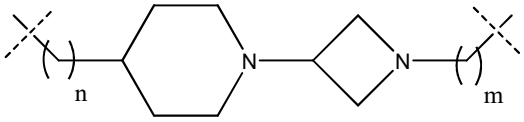


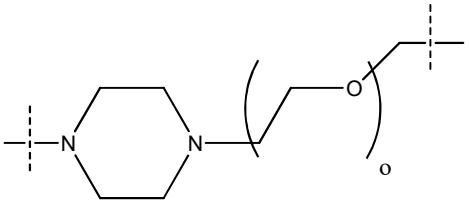


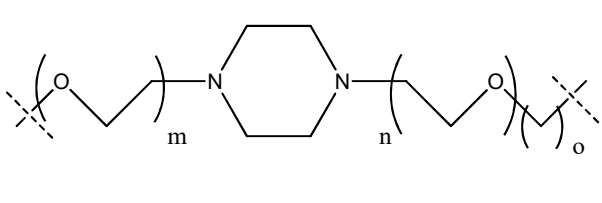


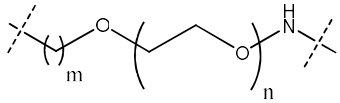


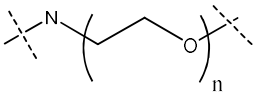


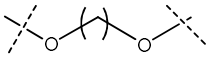


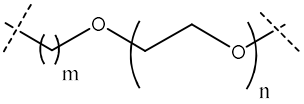


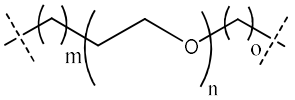


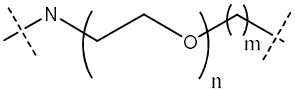


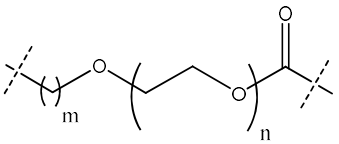


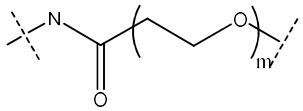


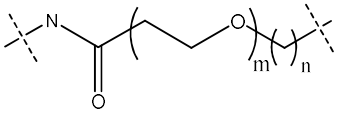


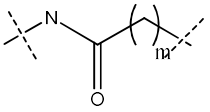


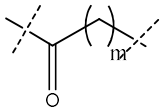


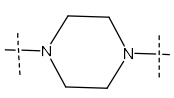


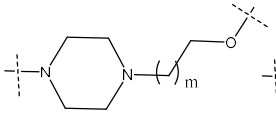


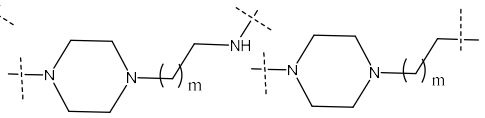


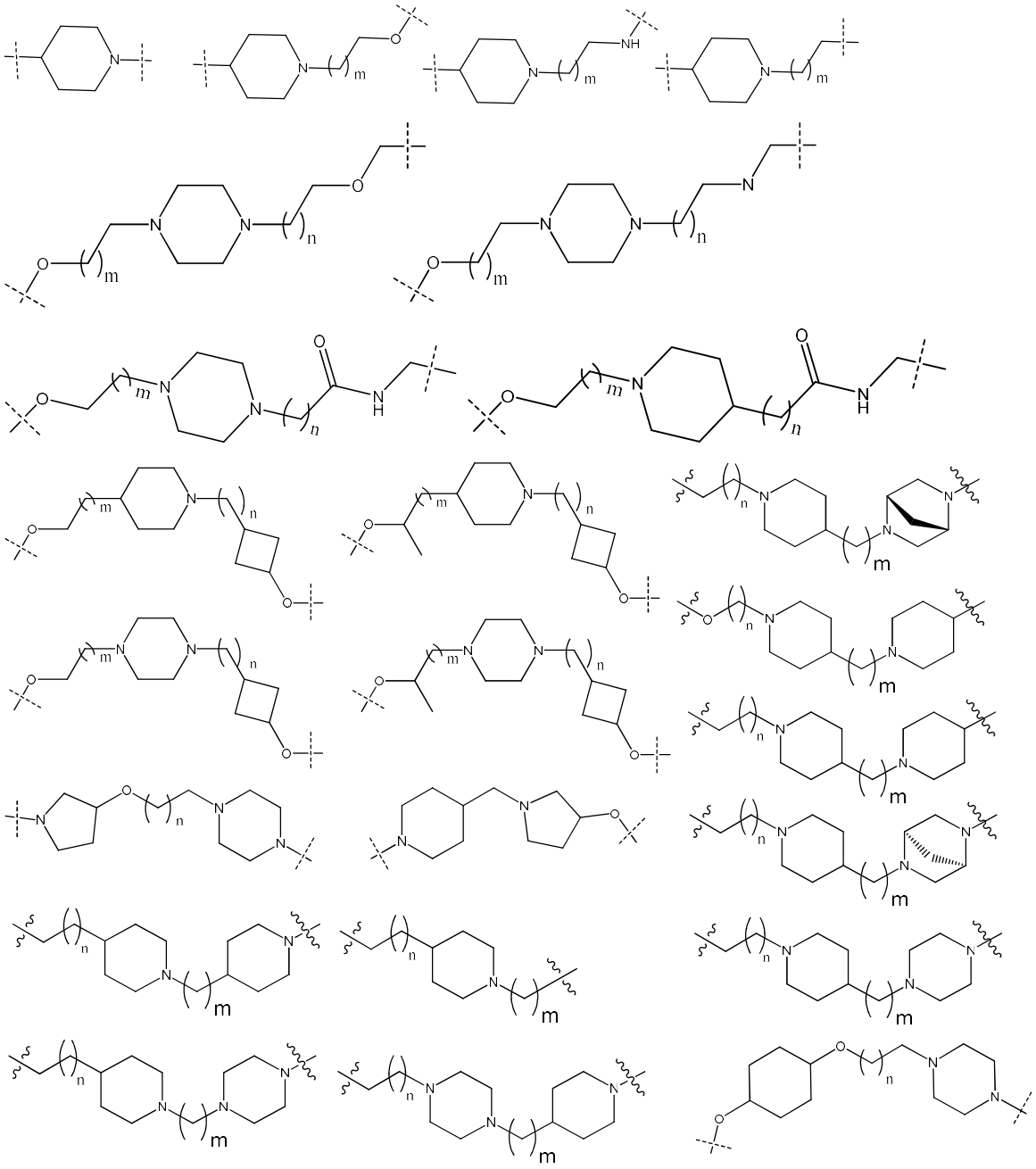


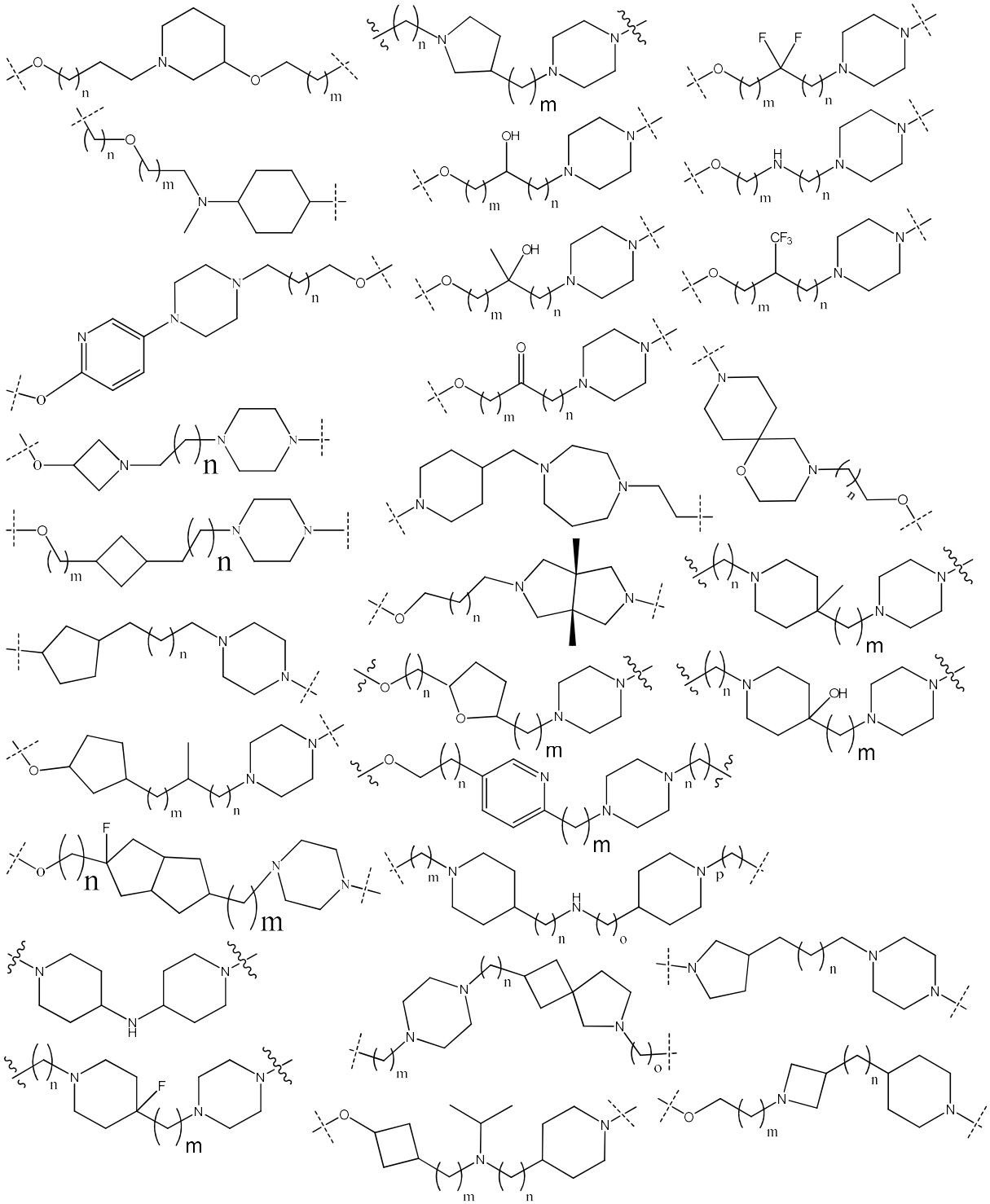


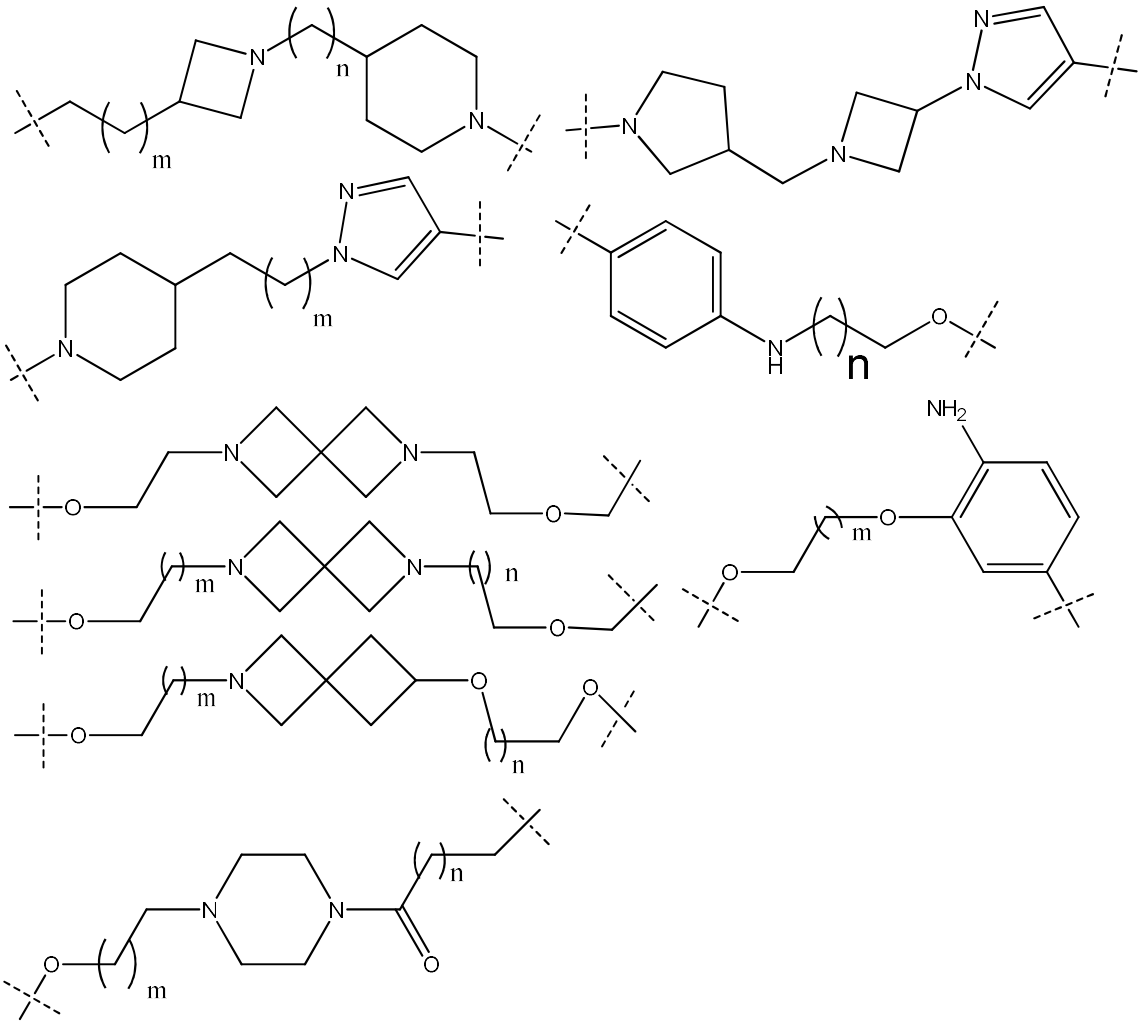


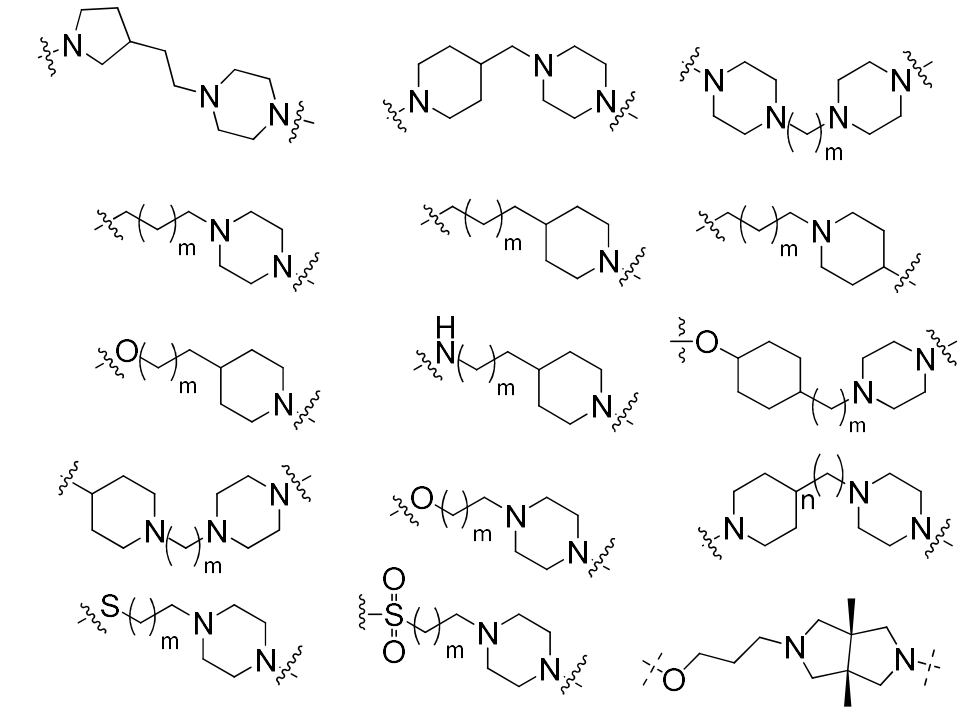


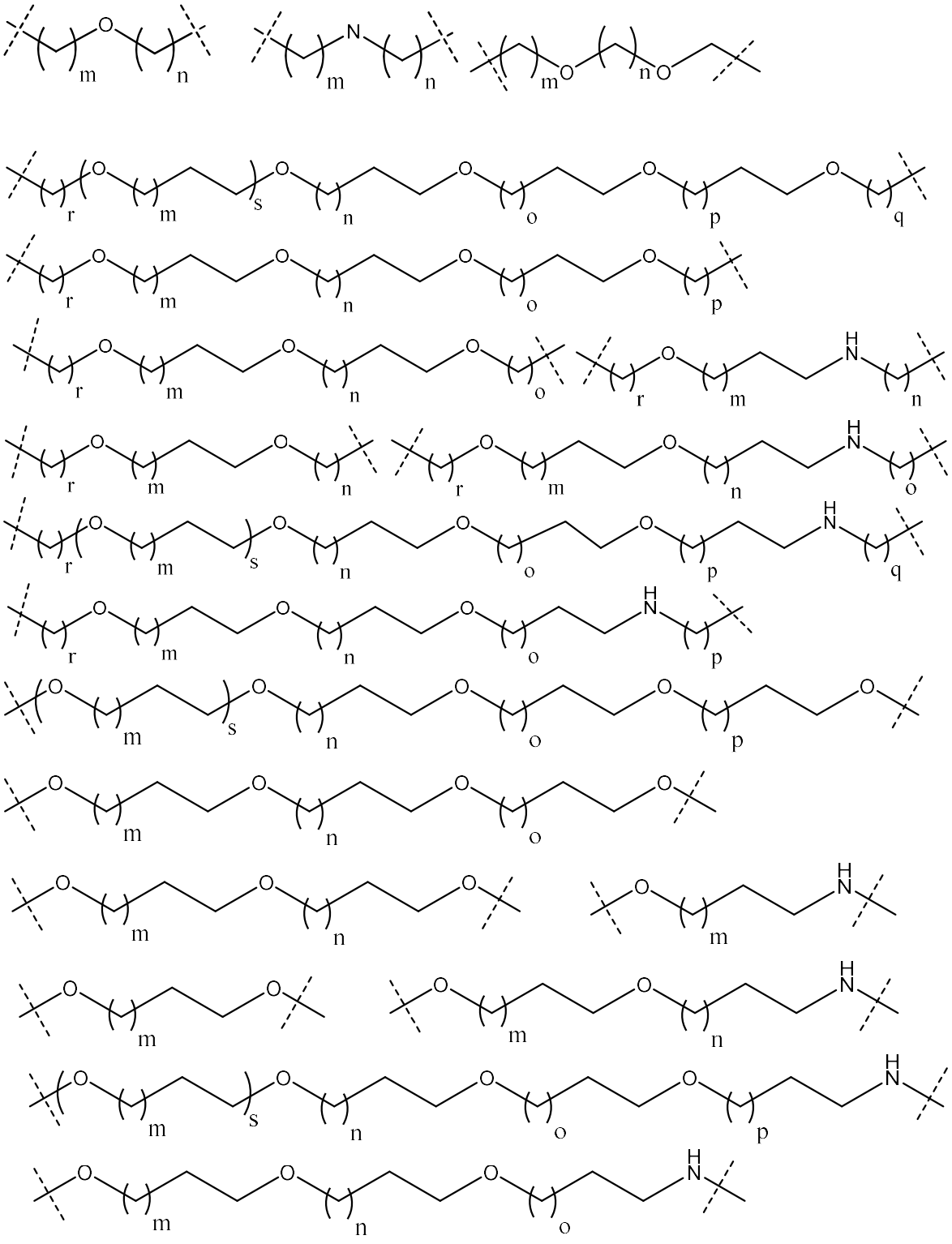




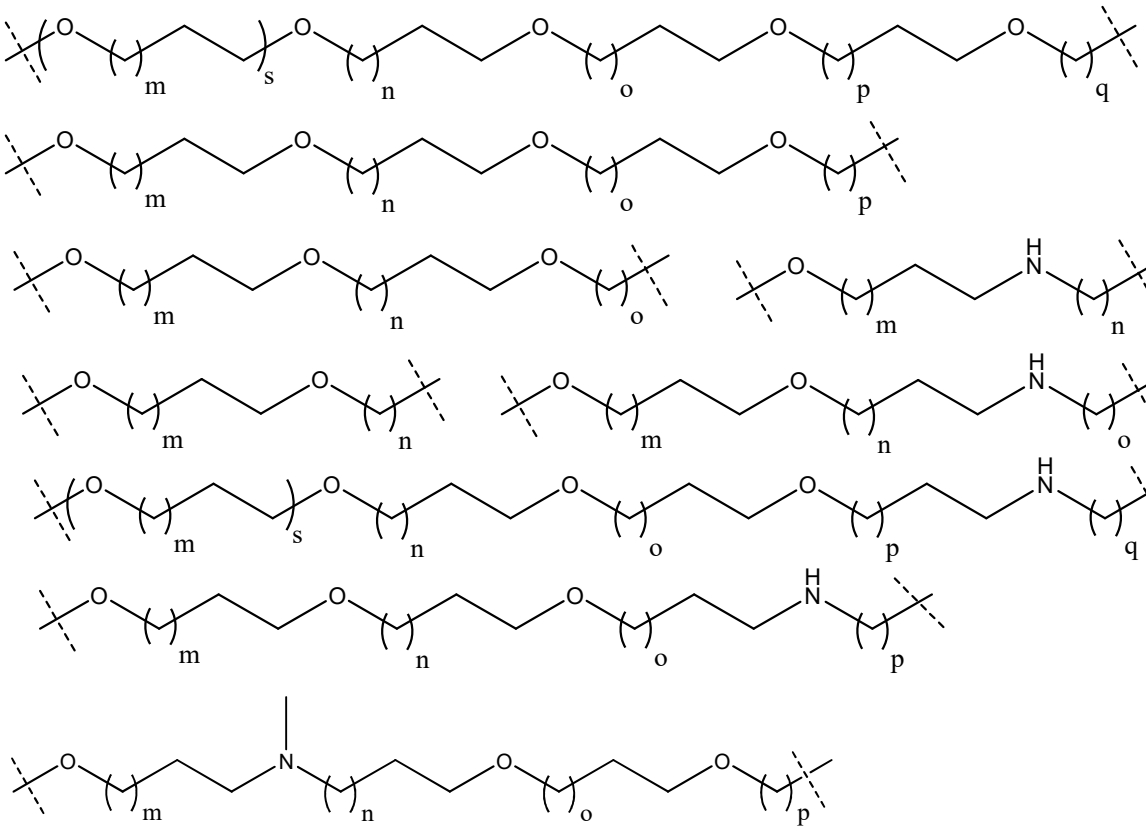


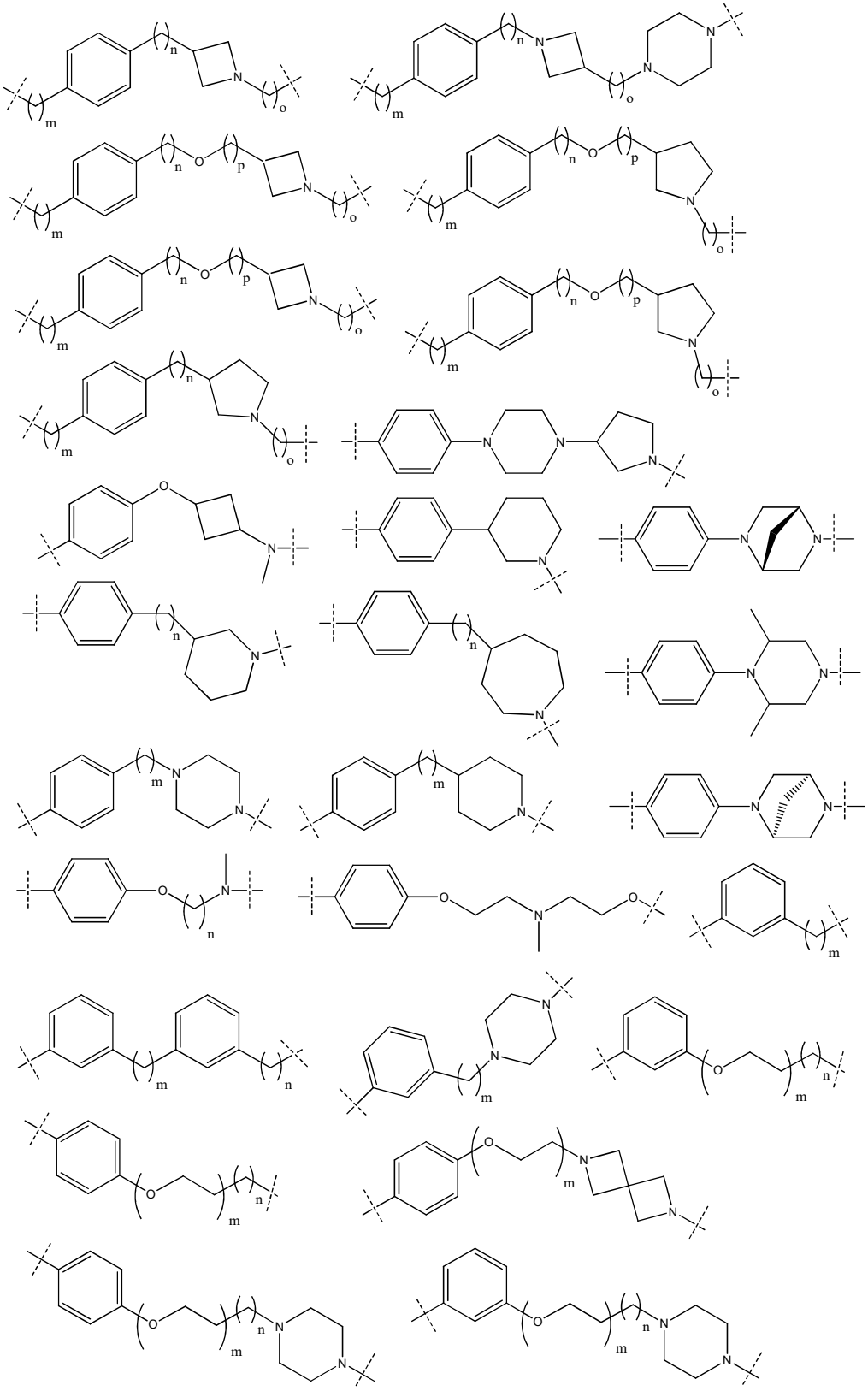


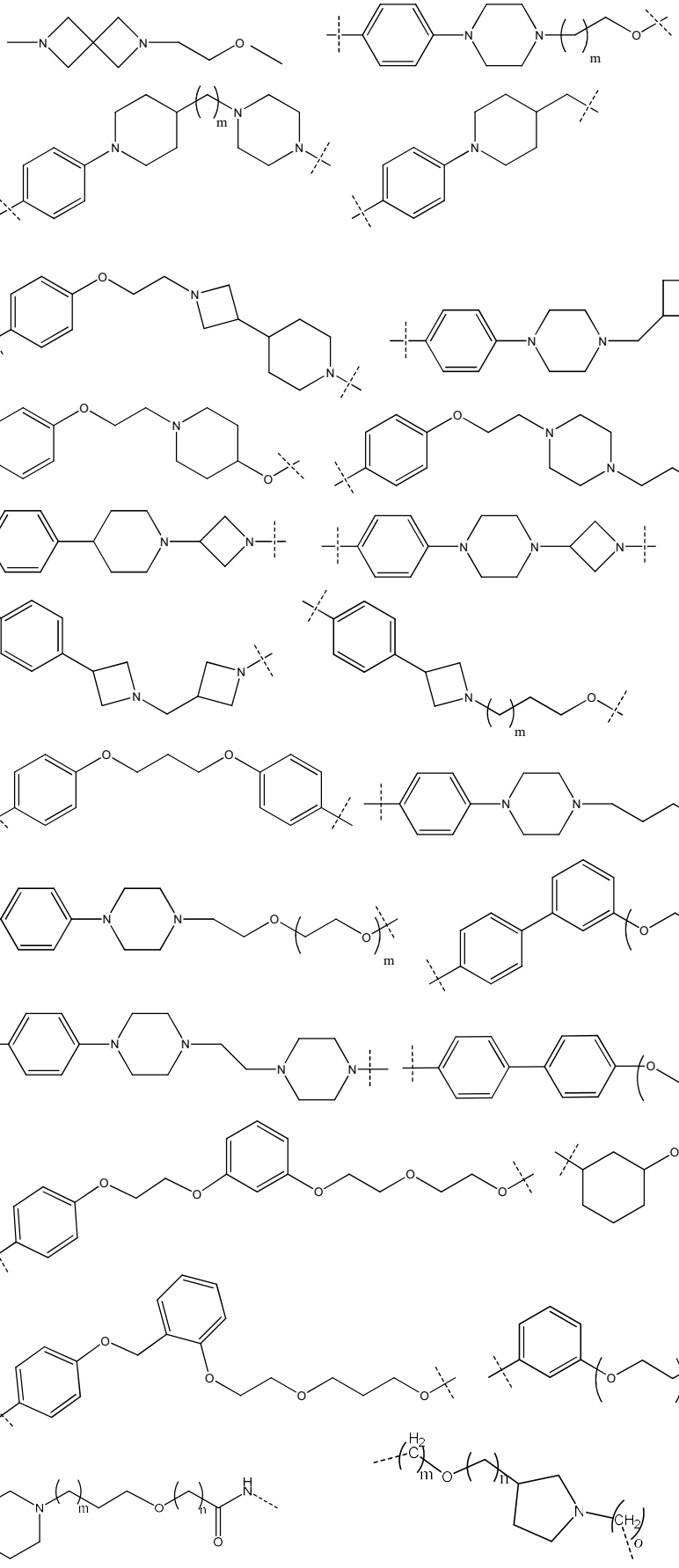


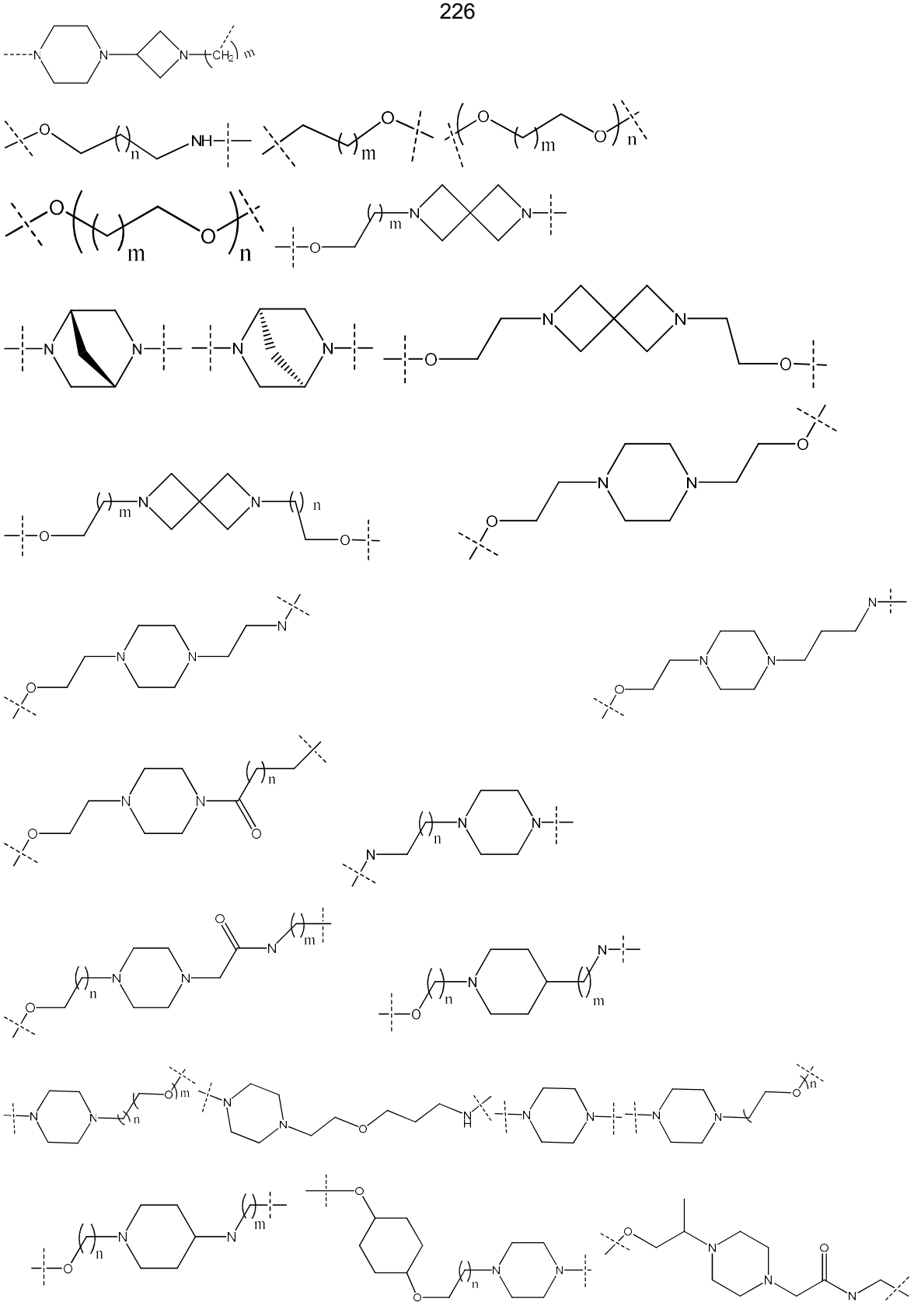

O
m
n
N
m
n
m
O
n
O
r
m
s
n
O
o
O
p
O
q
r
m
n
o
p
r
m
n
o
r
m
n
o
H
N
n
r
m
n
r
m
n
H
N
o
r
m
s
n
o
p
H
N
q
r
m
n
o
H
N
p
m
s
n
o
p
m
n
o
m
n
m
H
N
m
m
n
H
N
m
s
n
o
p
H
N
m
n
o
H
N

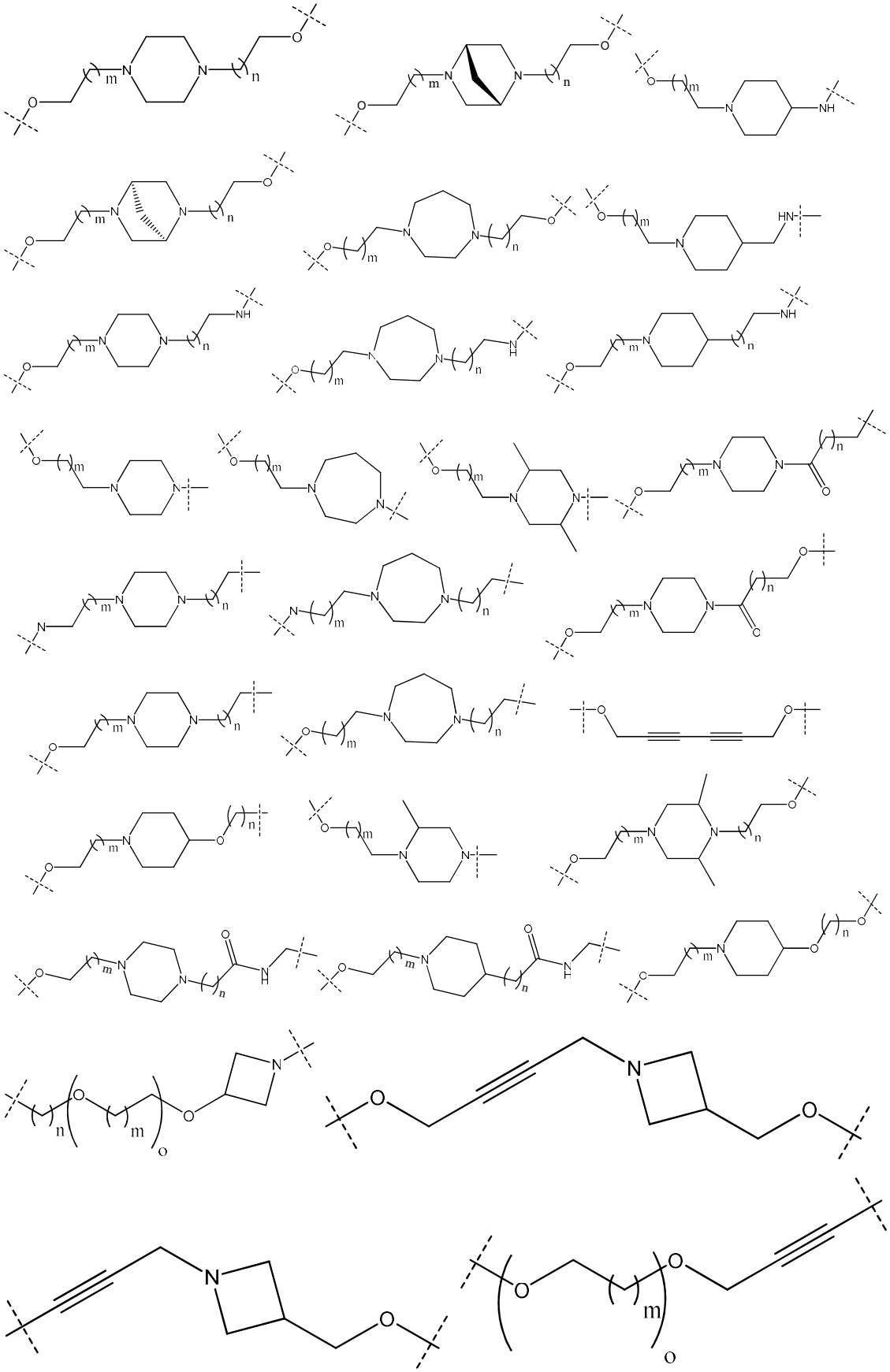
5

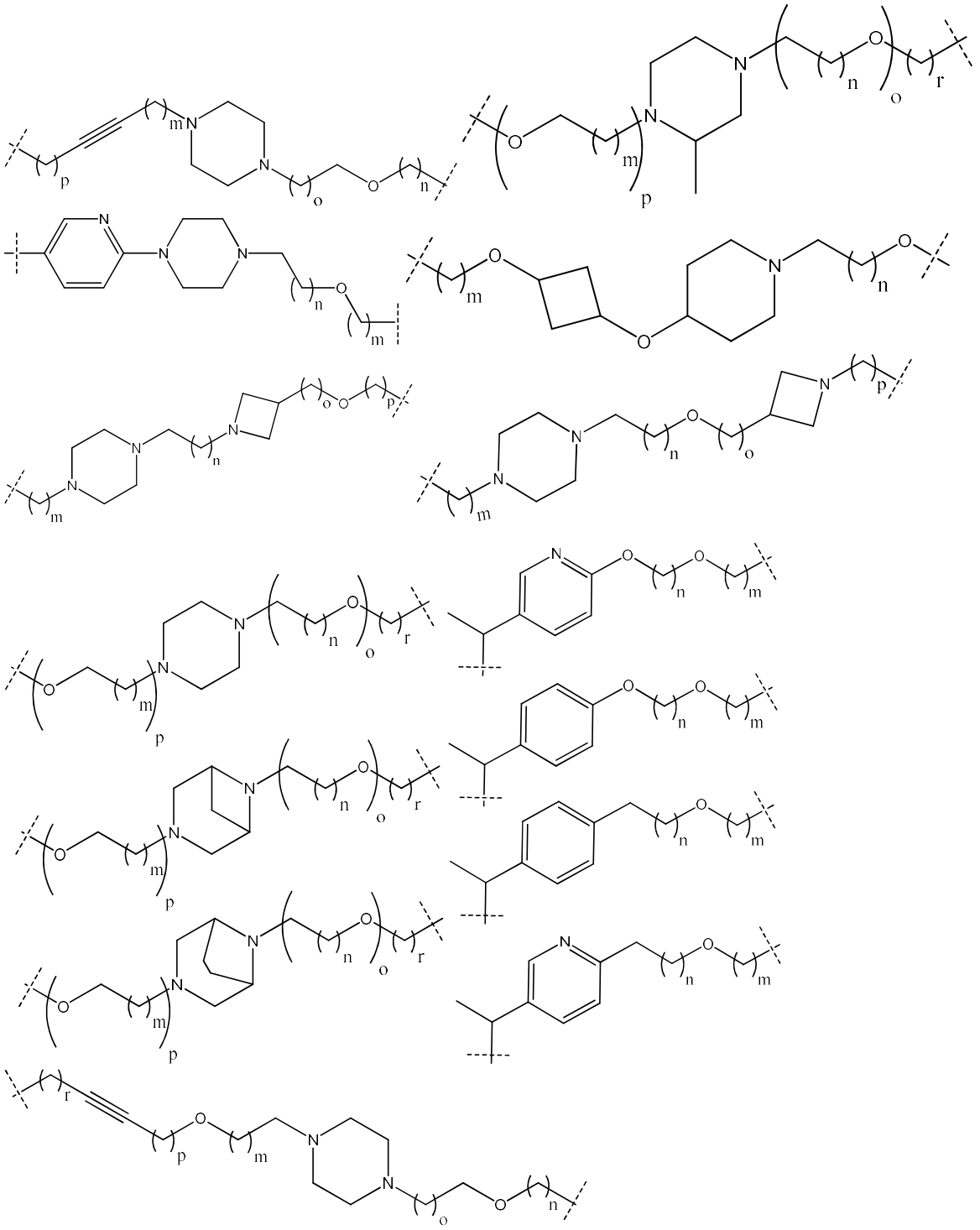




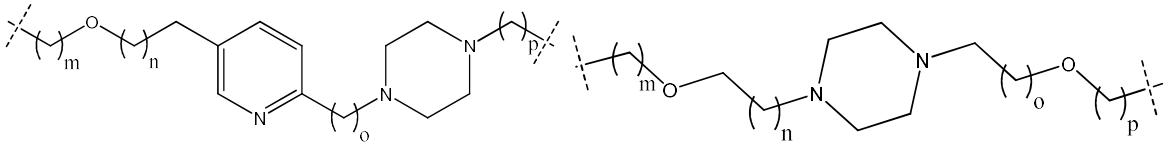


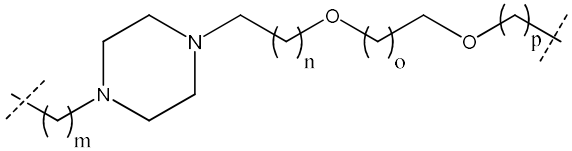


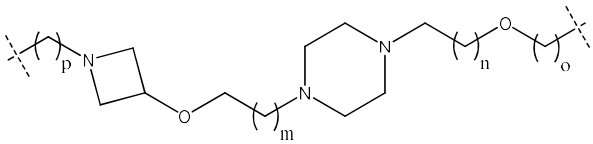


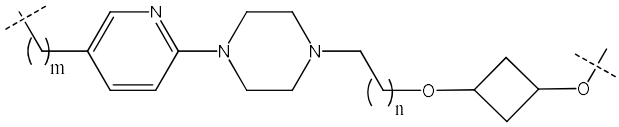


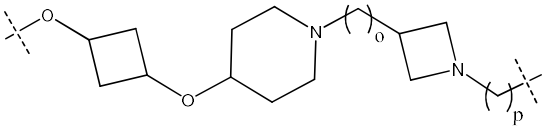
5

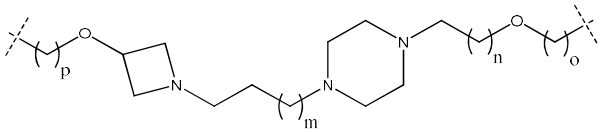


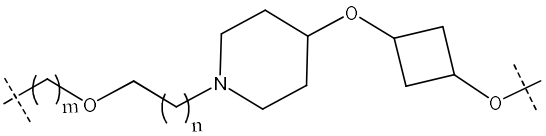


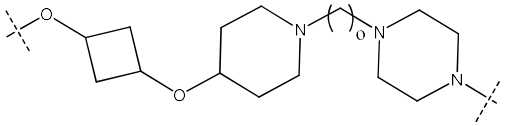


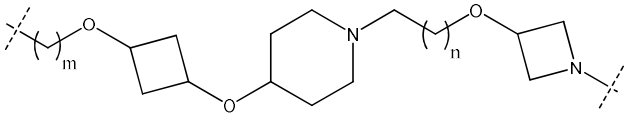


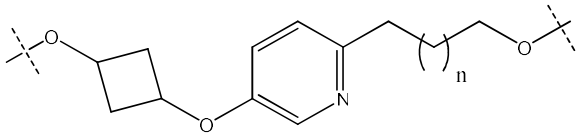


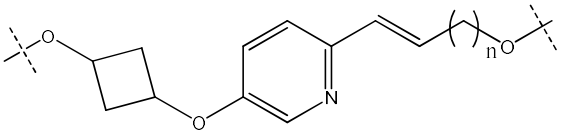




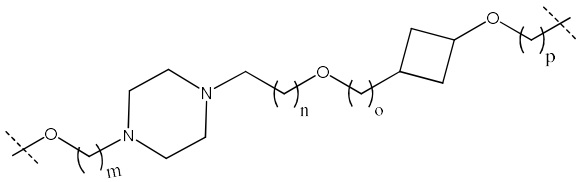


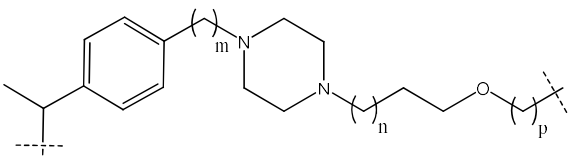


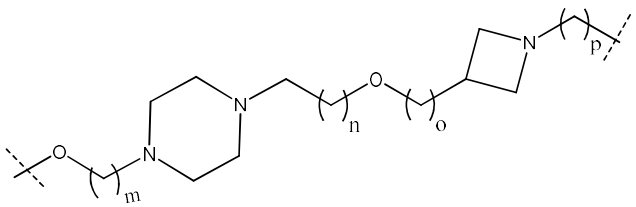


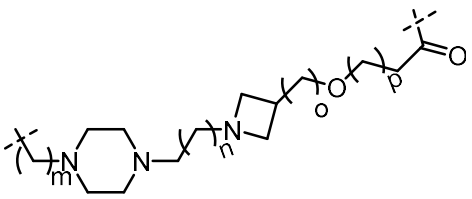


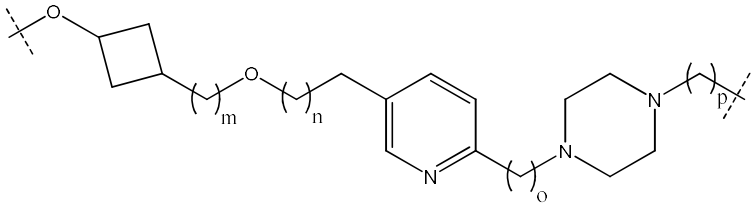
5

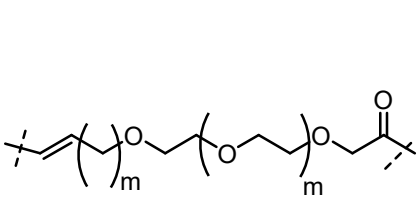




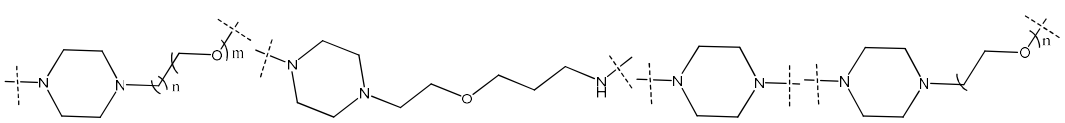


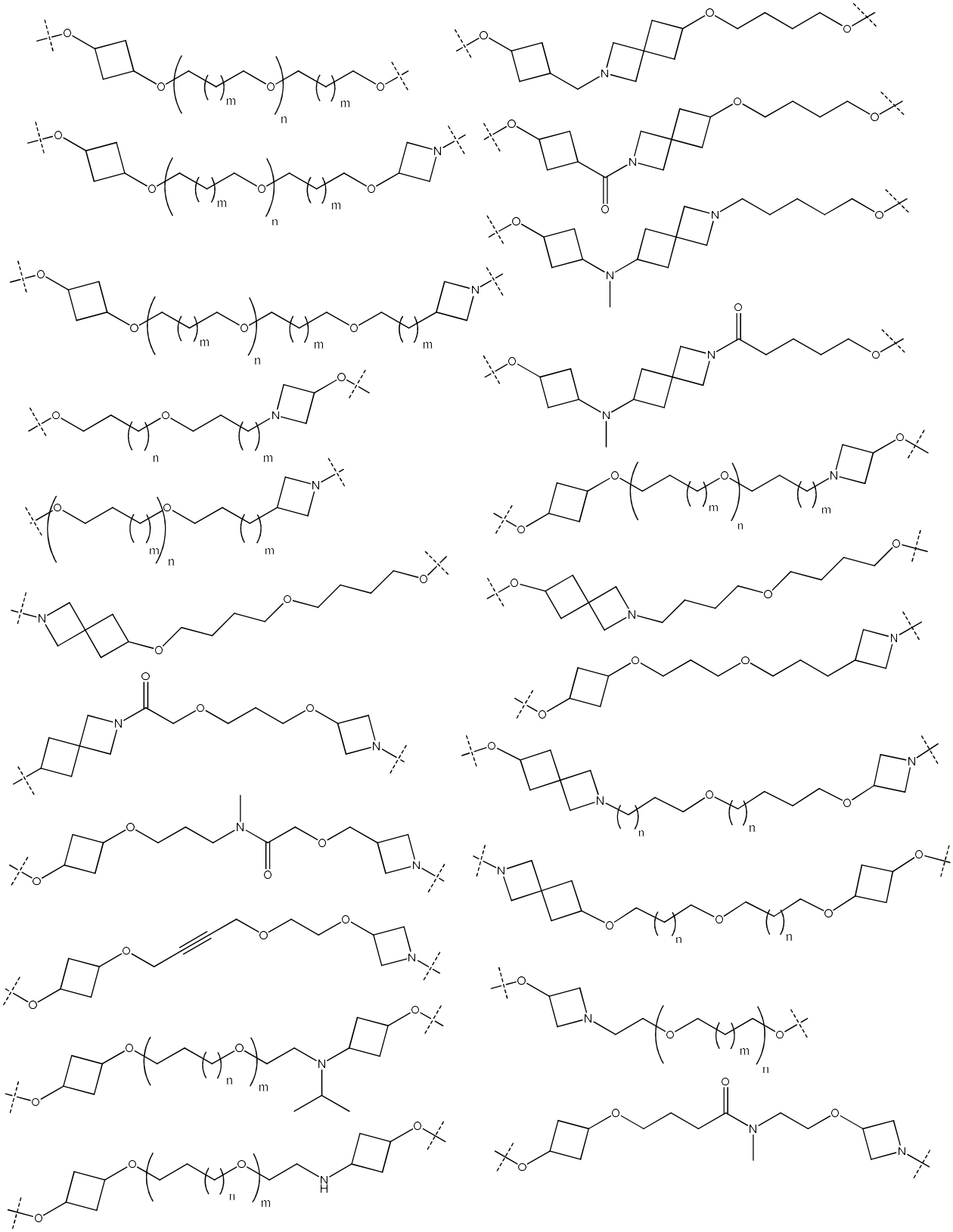


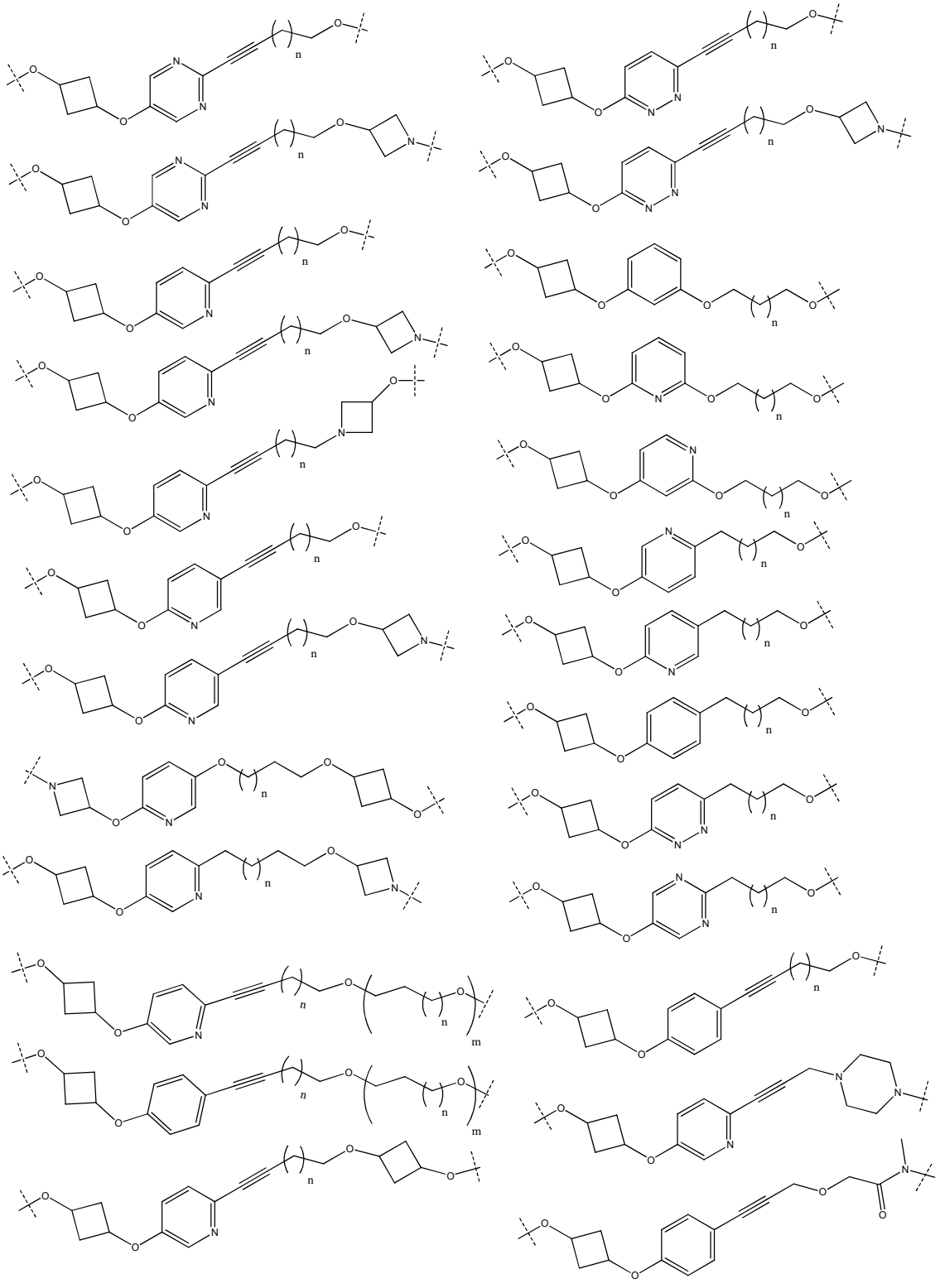


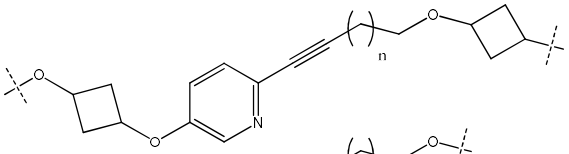


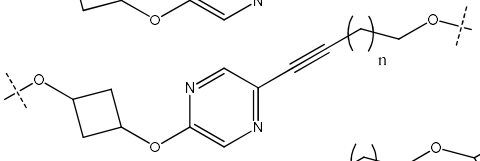
10

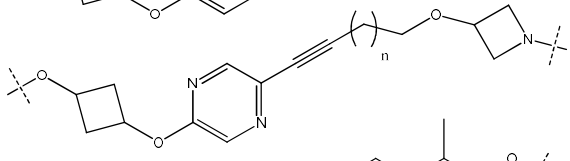


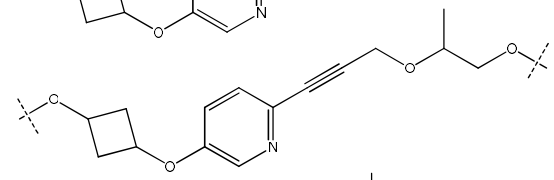


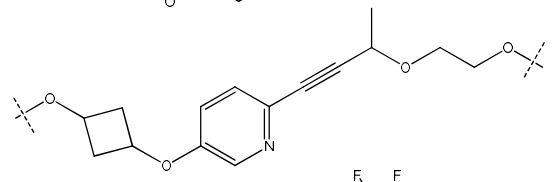


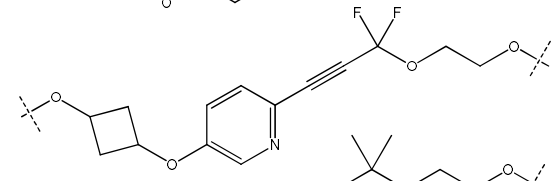


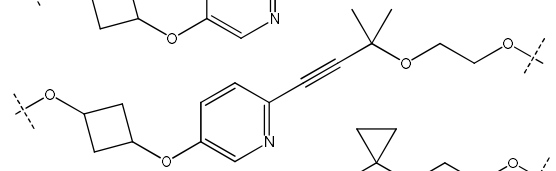


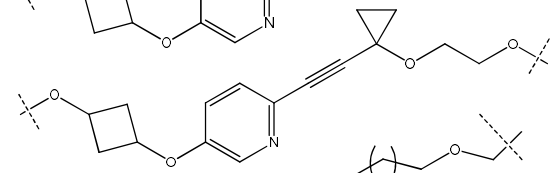


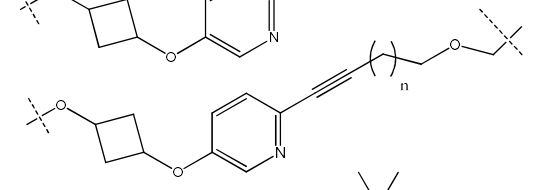


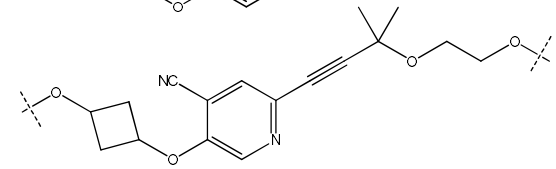


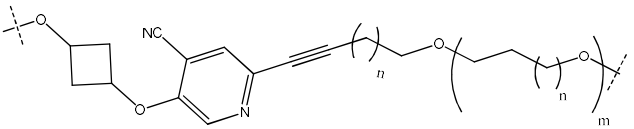


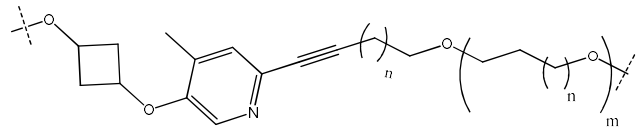


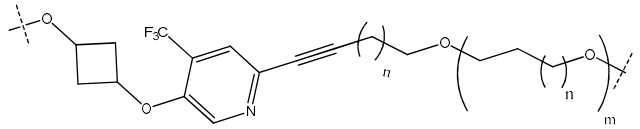


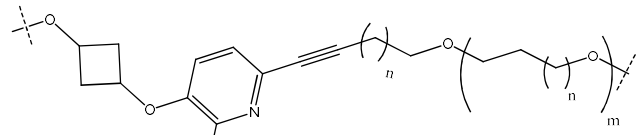


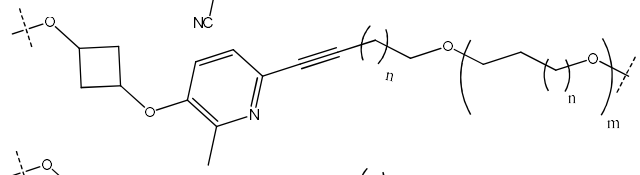


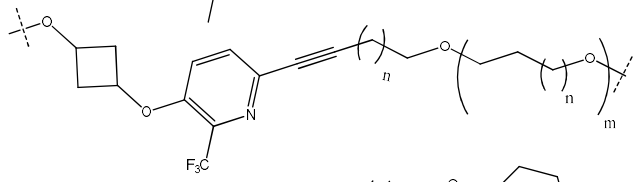


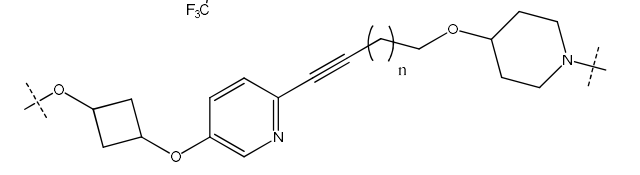


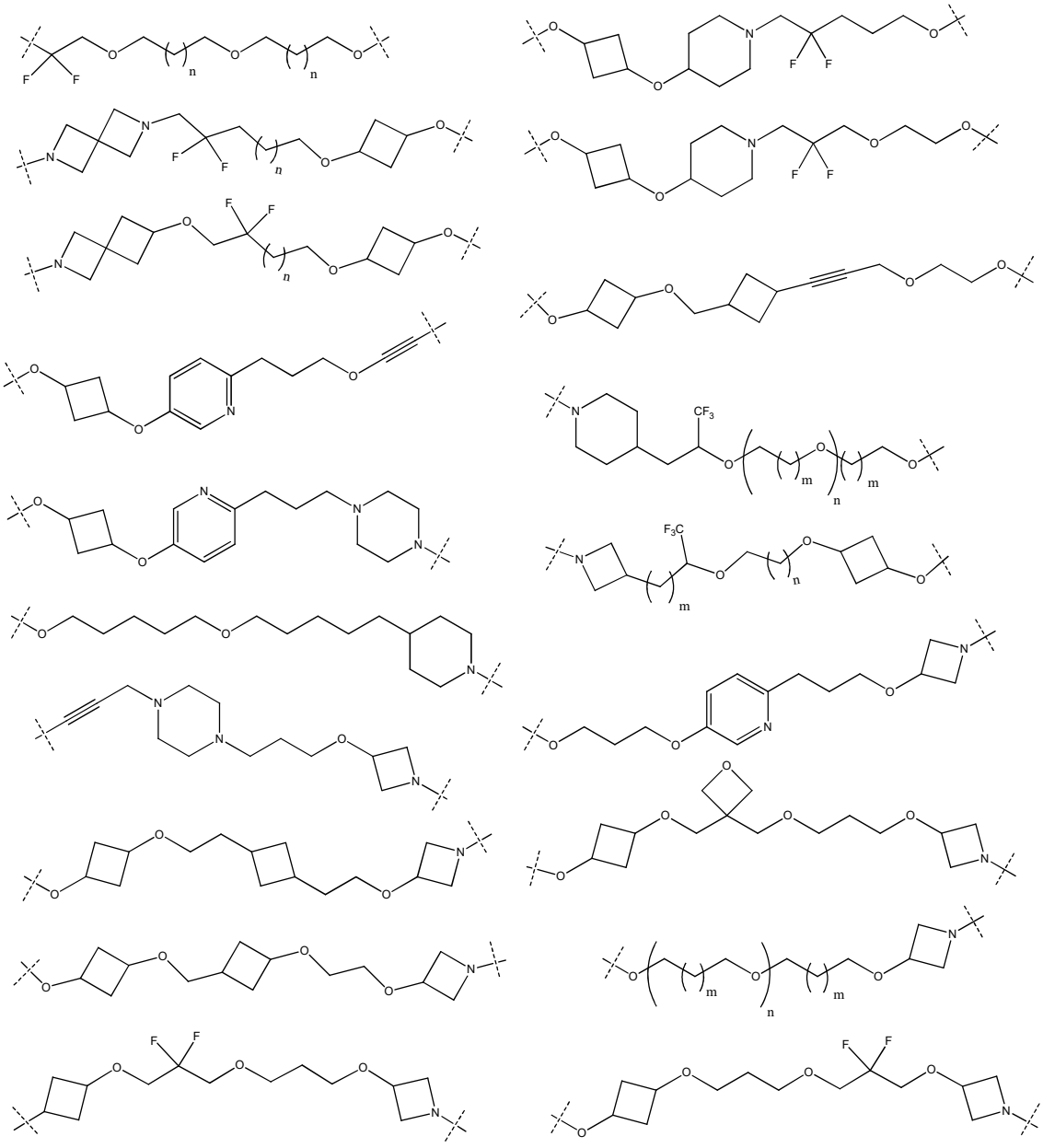


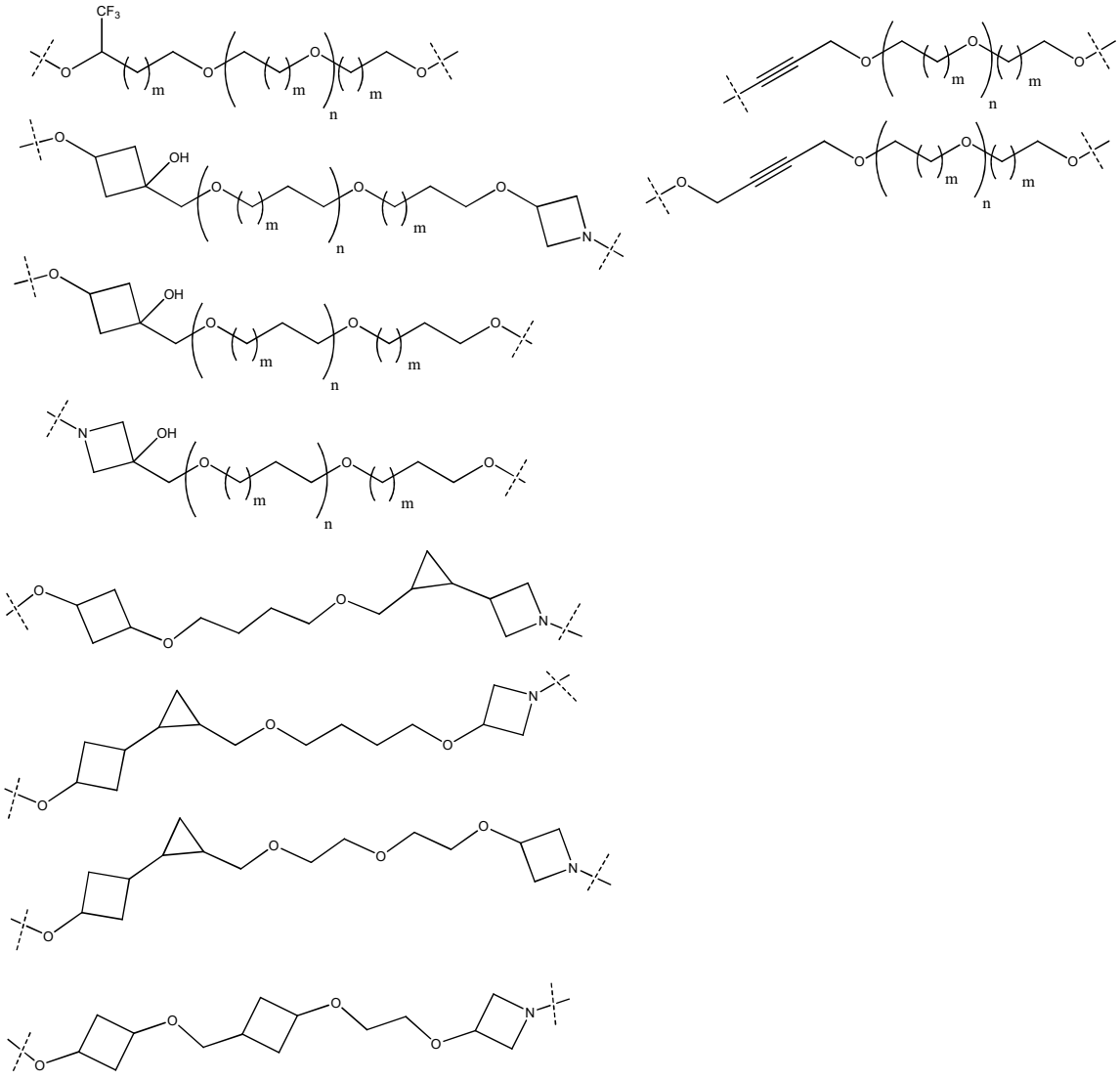


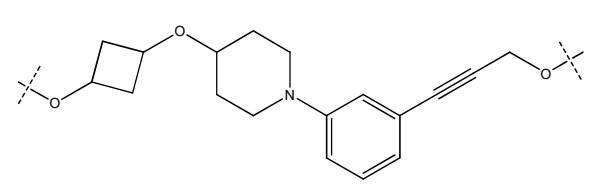


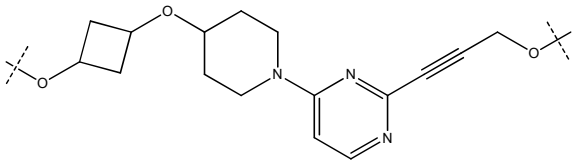


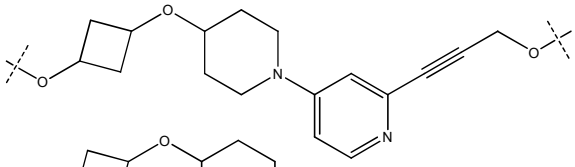


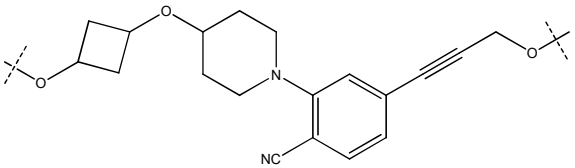


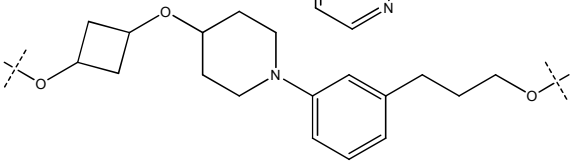


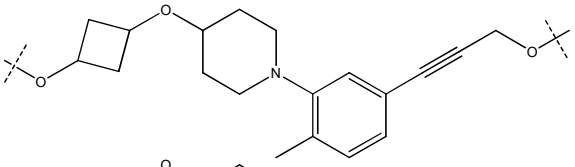


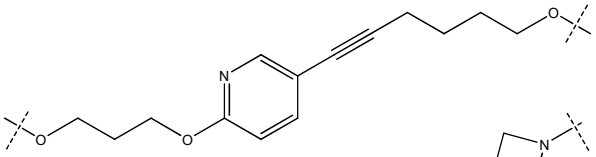


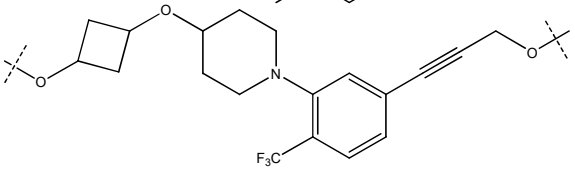


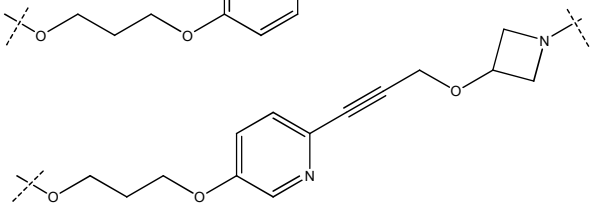


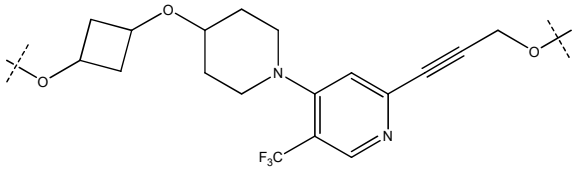


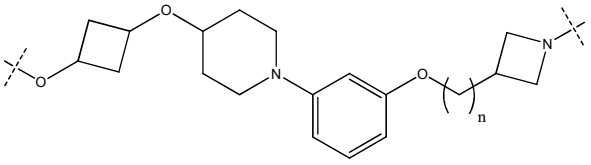


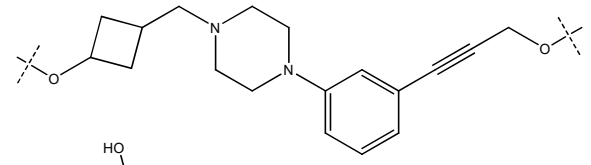


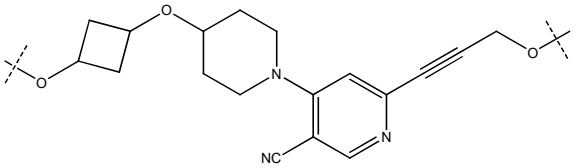


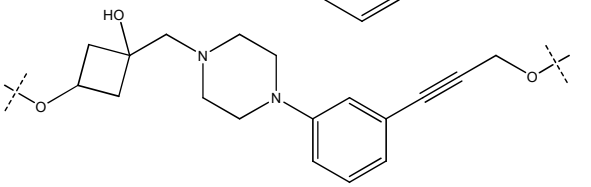


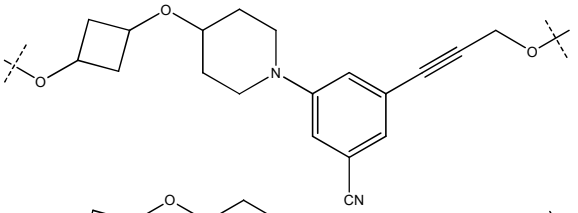


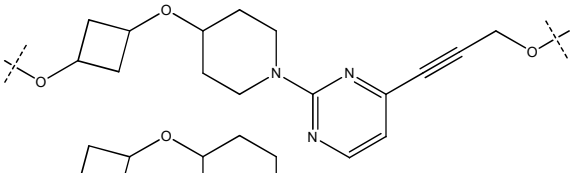


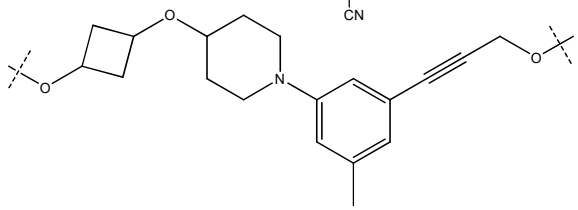


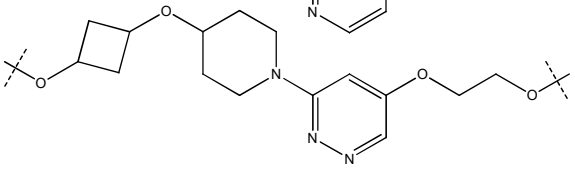


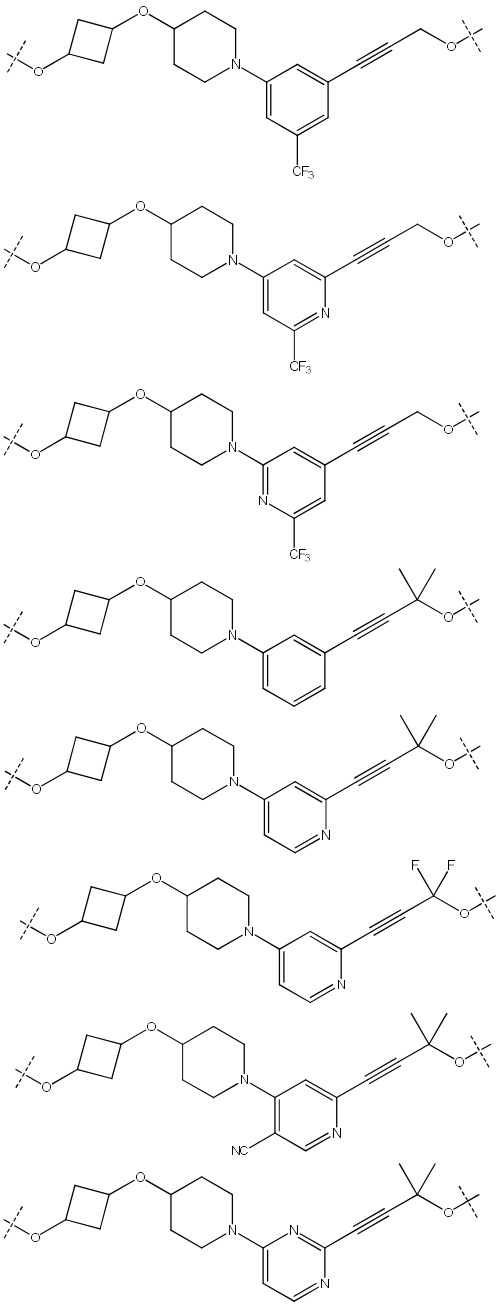


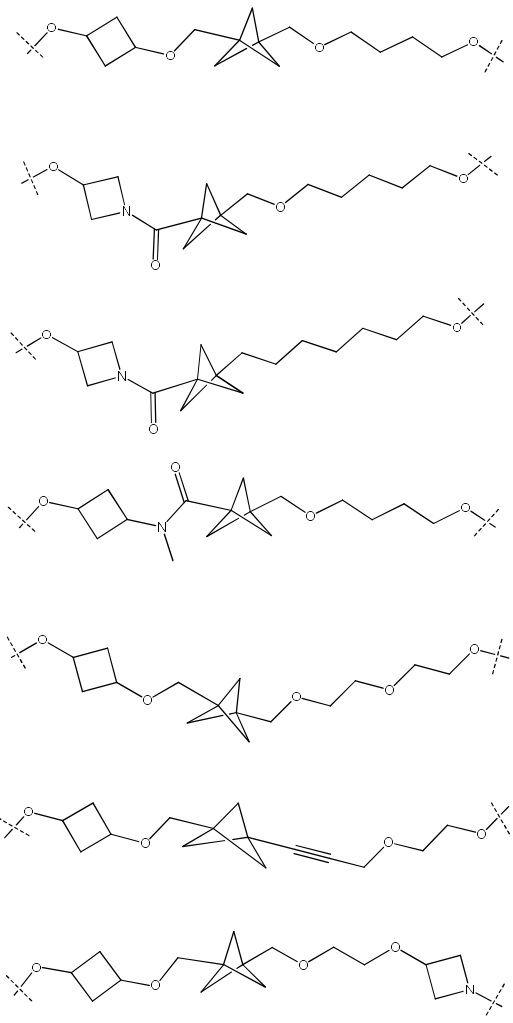


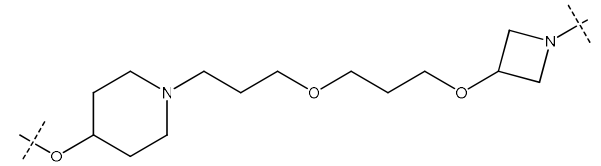


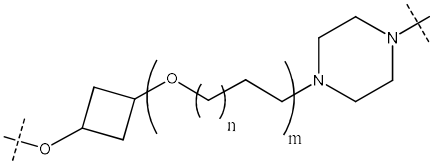


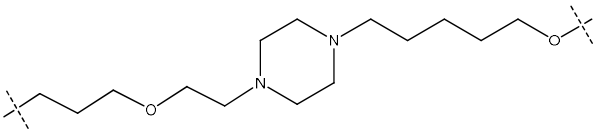


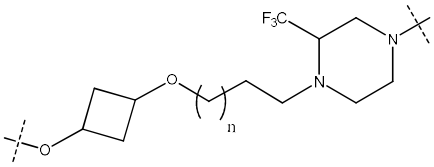


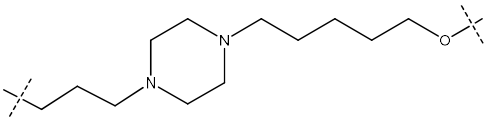


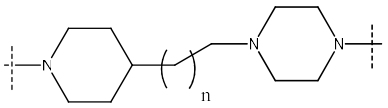


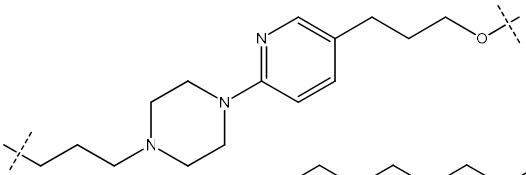


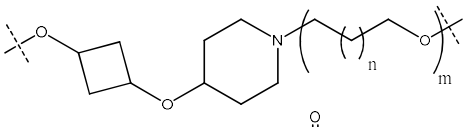


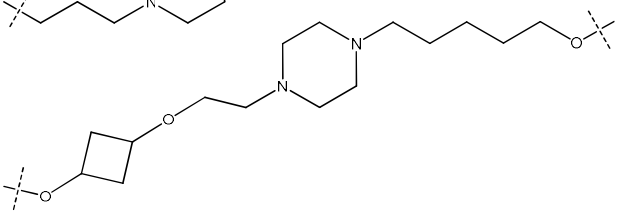


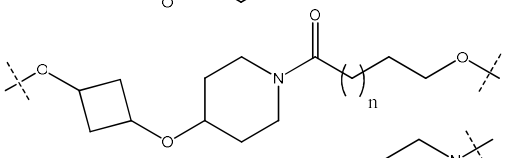


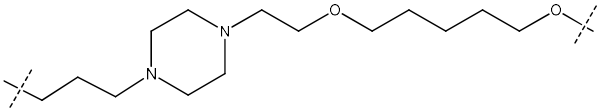


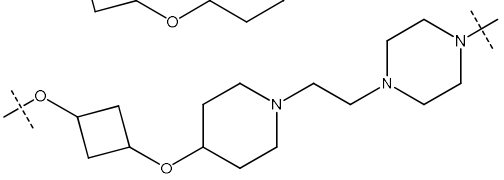


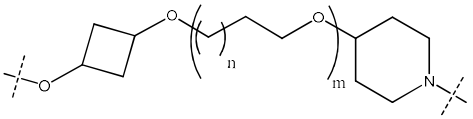


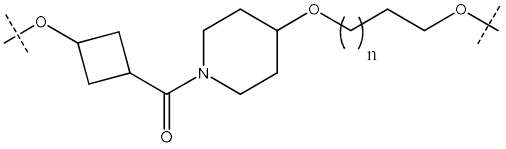


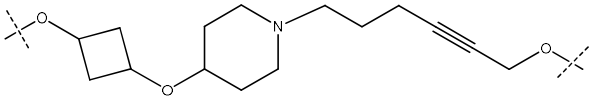


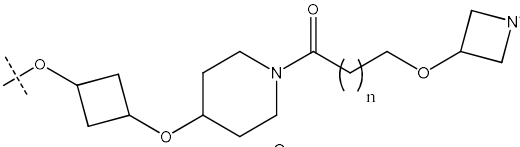


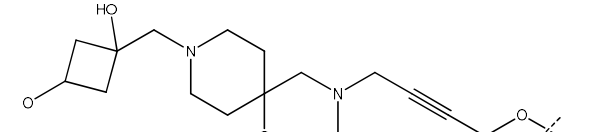


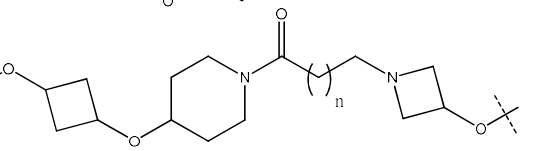


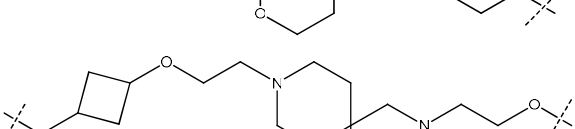


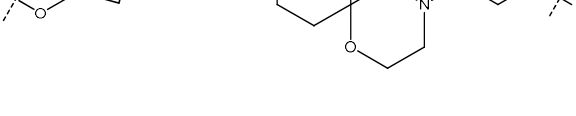


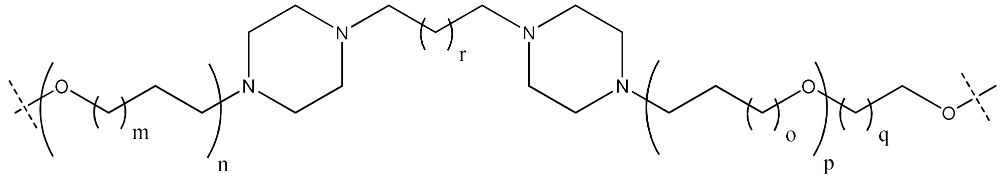


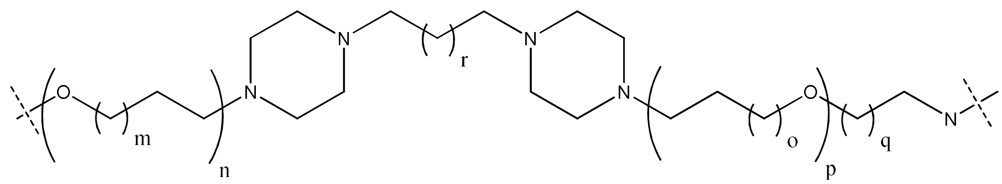


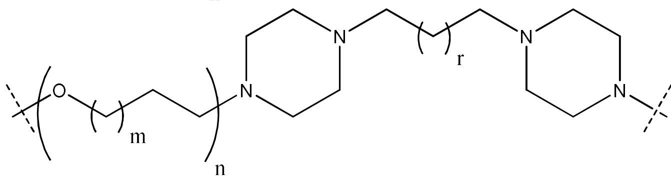


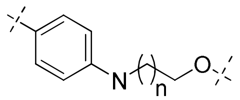


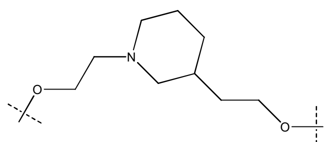


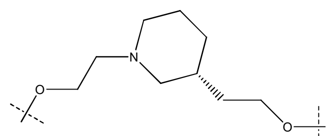




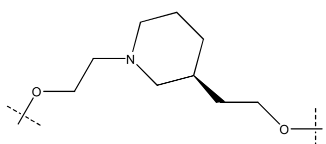


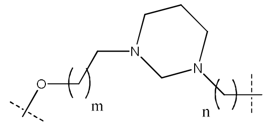


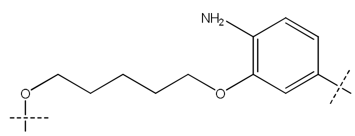


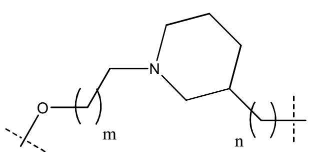


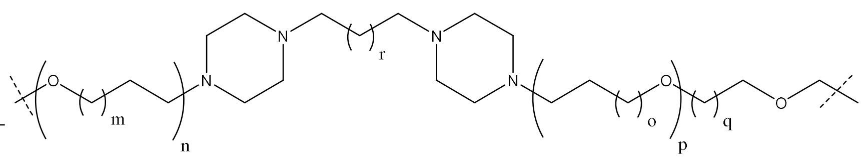
;

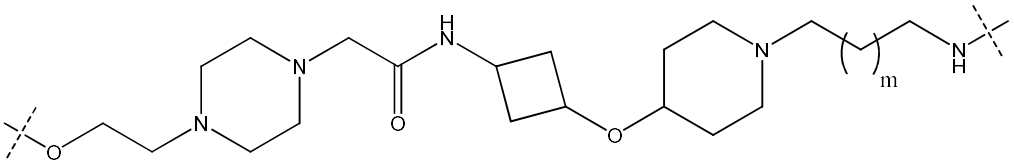


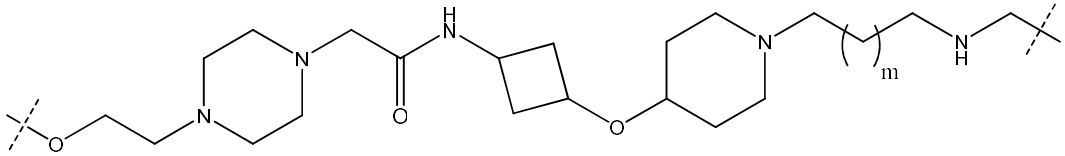


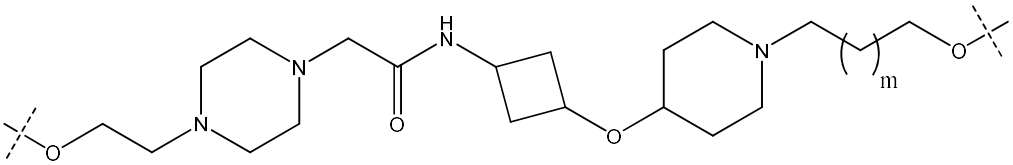


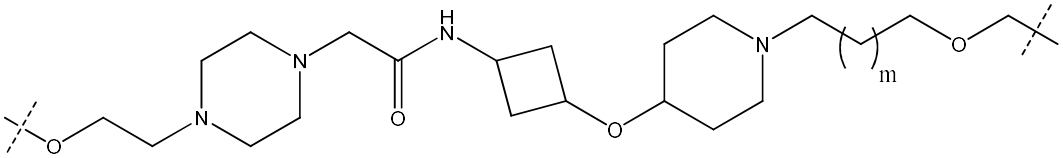


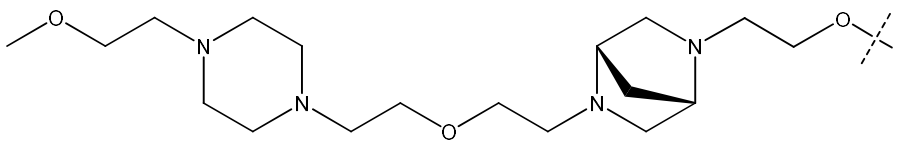


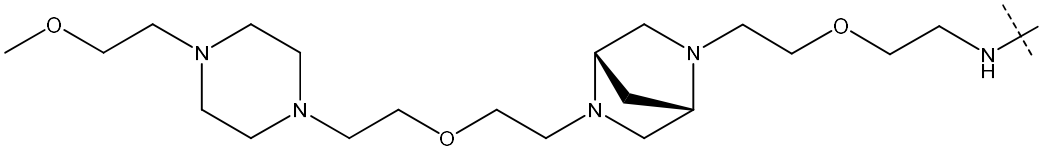


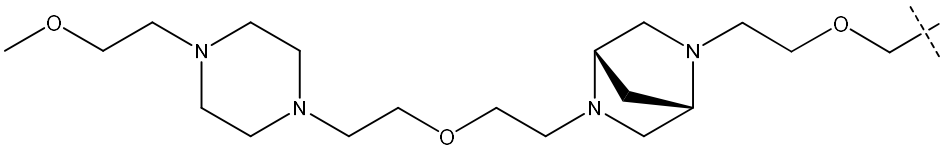


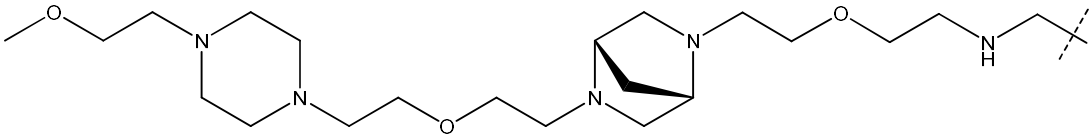


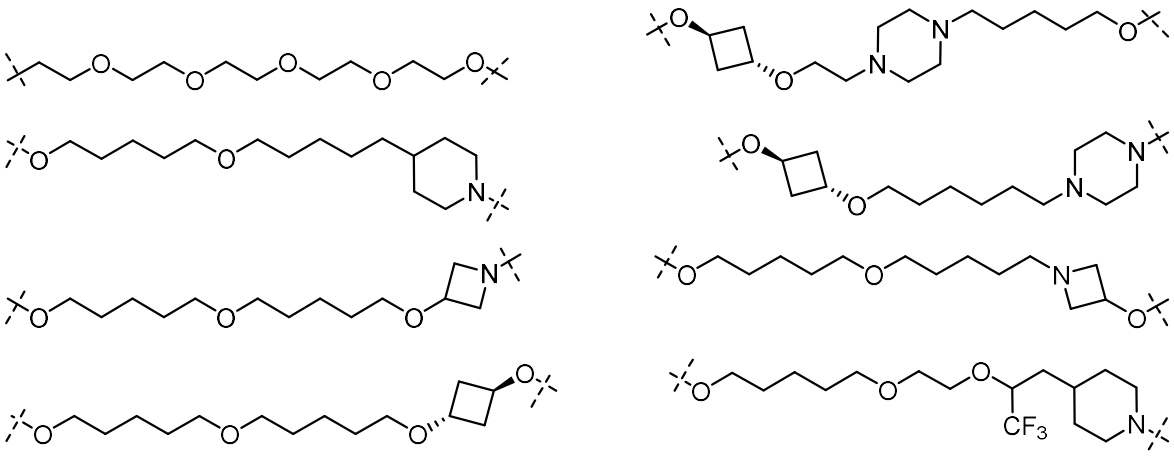


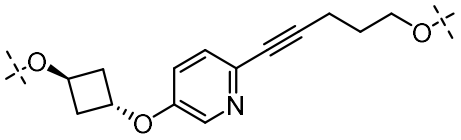






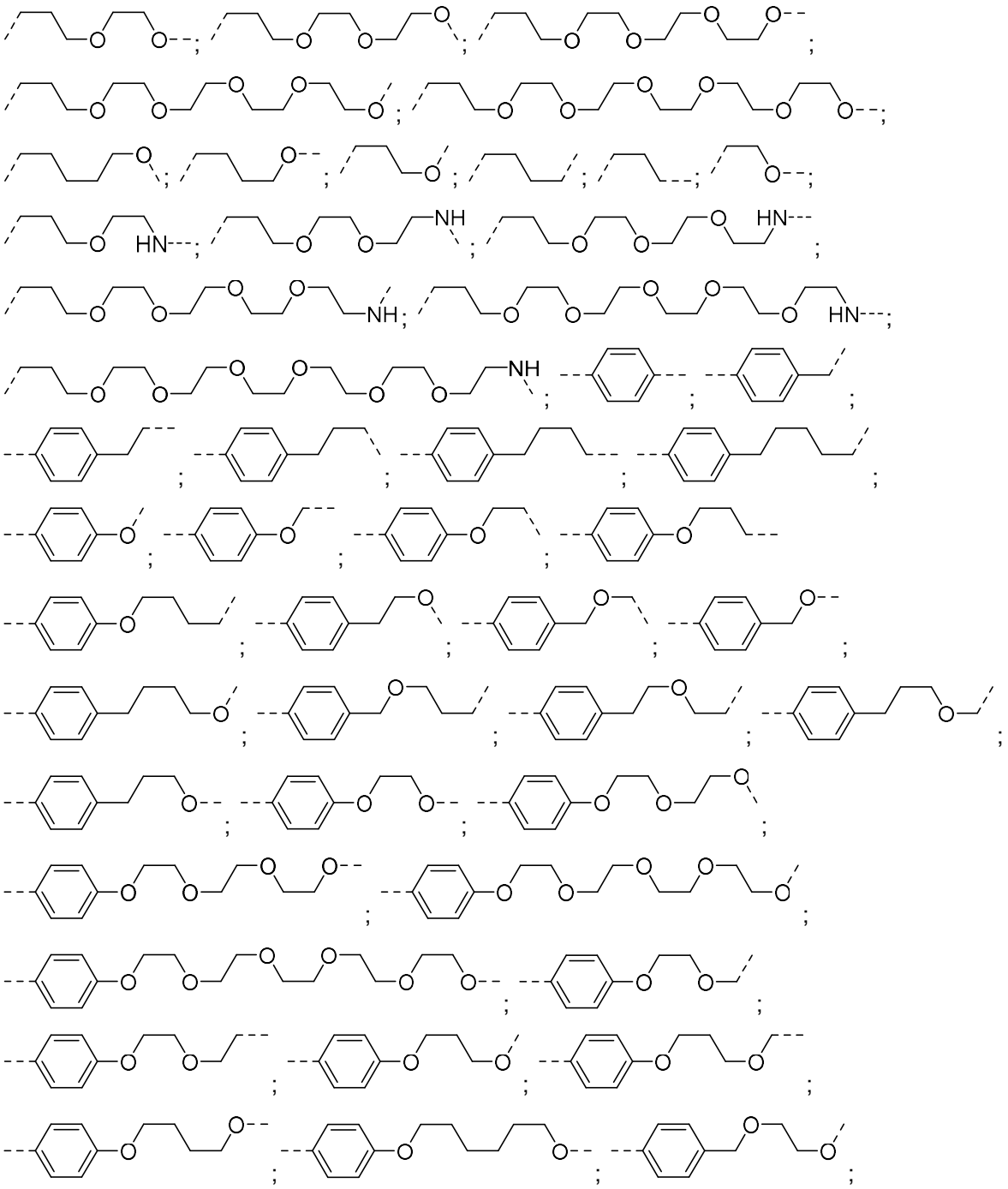


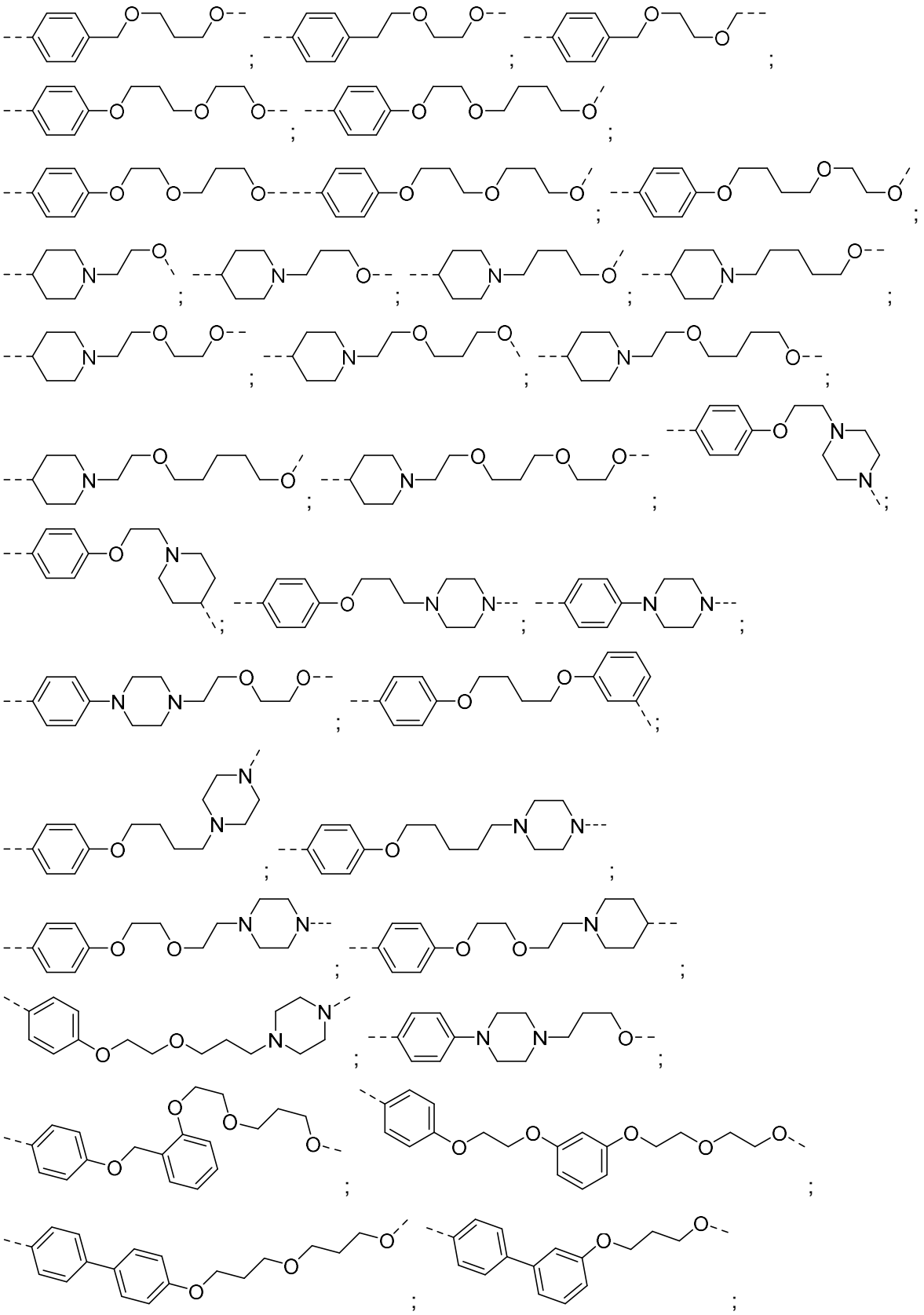


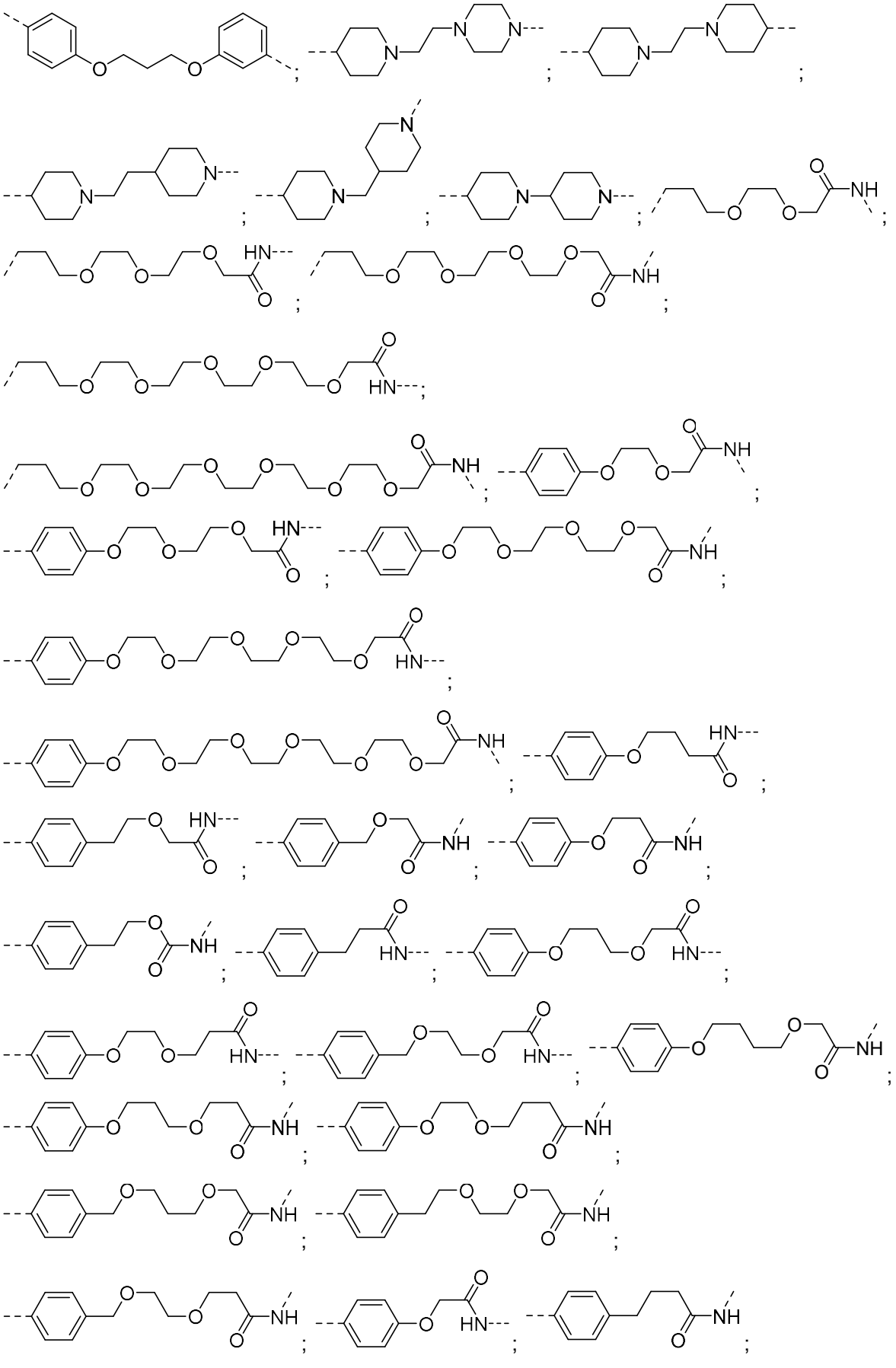


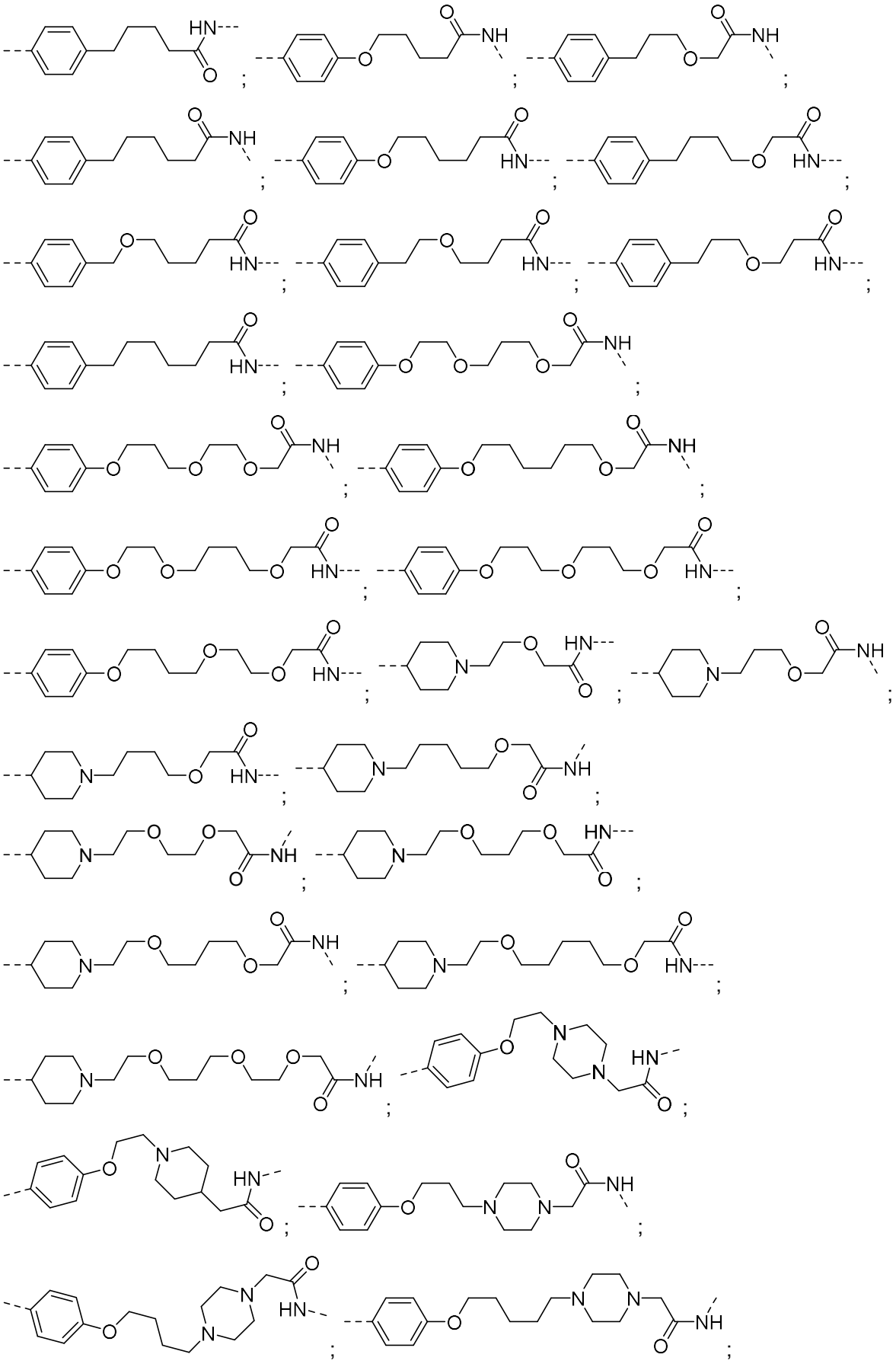
, donde cada m, n, o, p, q, r y s es de manera independiente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20.

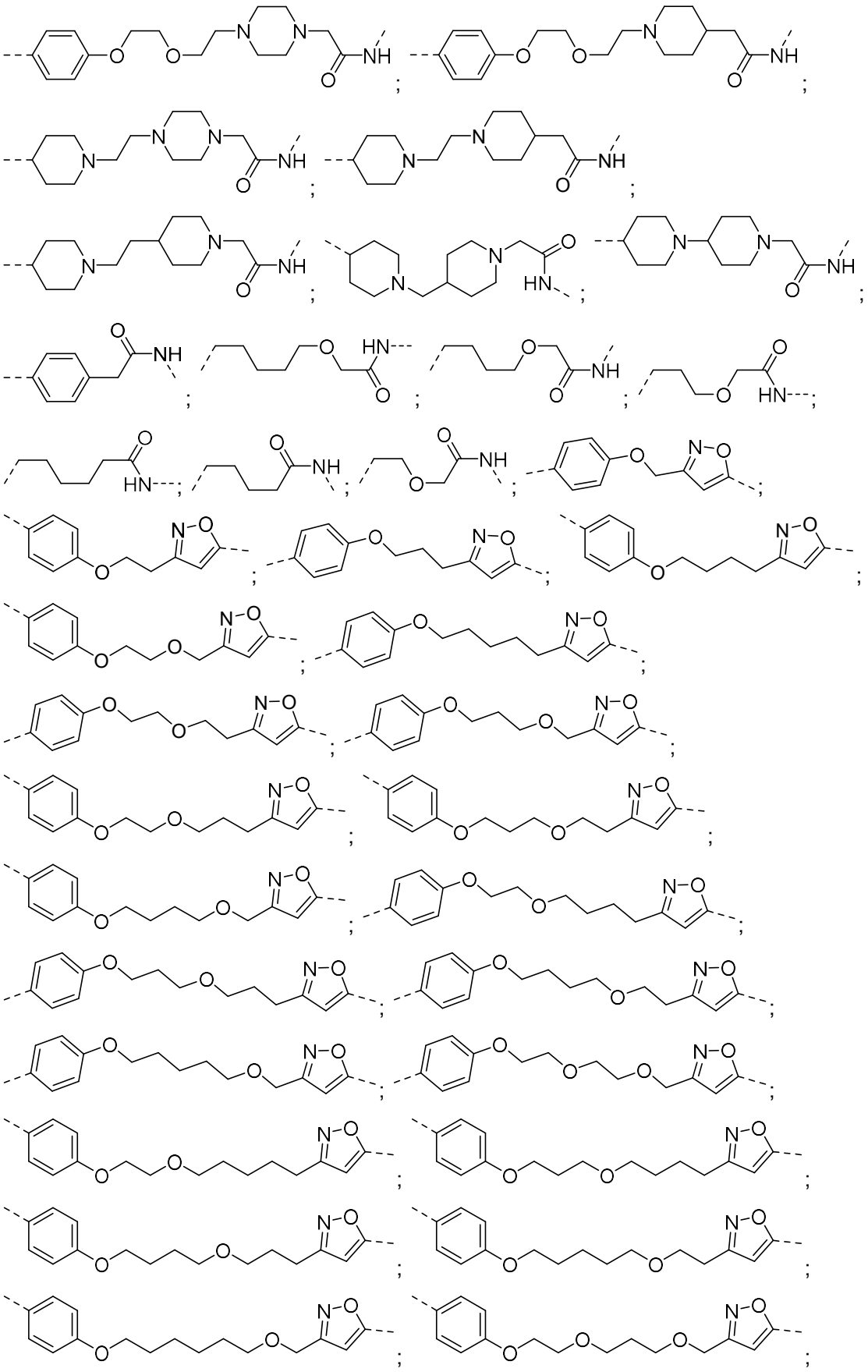
[000271] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, la unidad A^L del enlazador (L) se selecciona dentro del grupo que consiste en:

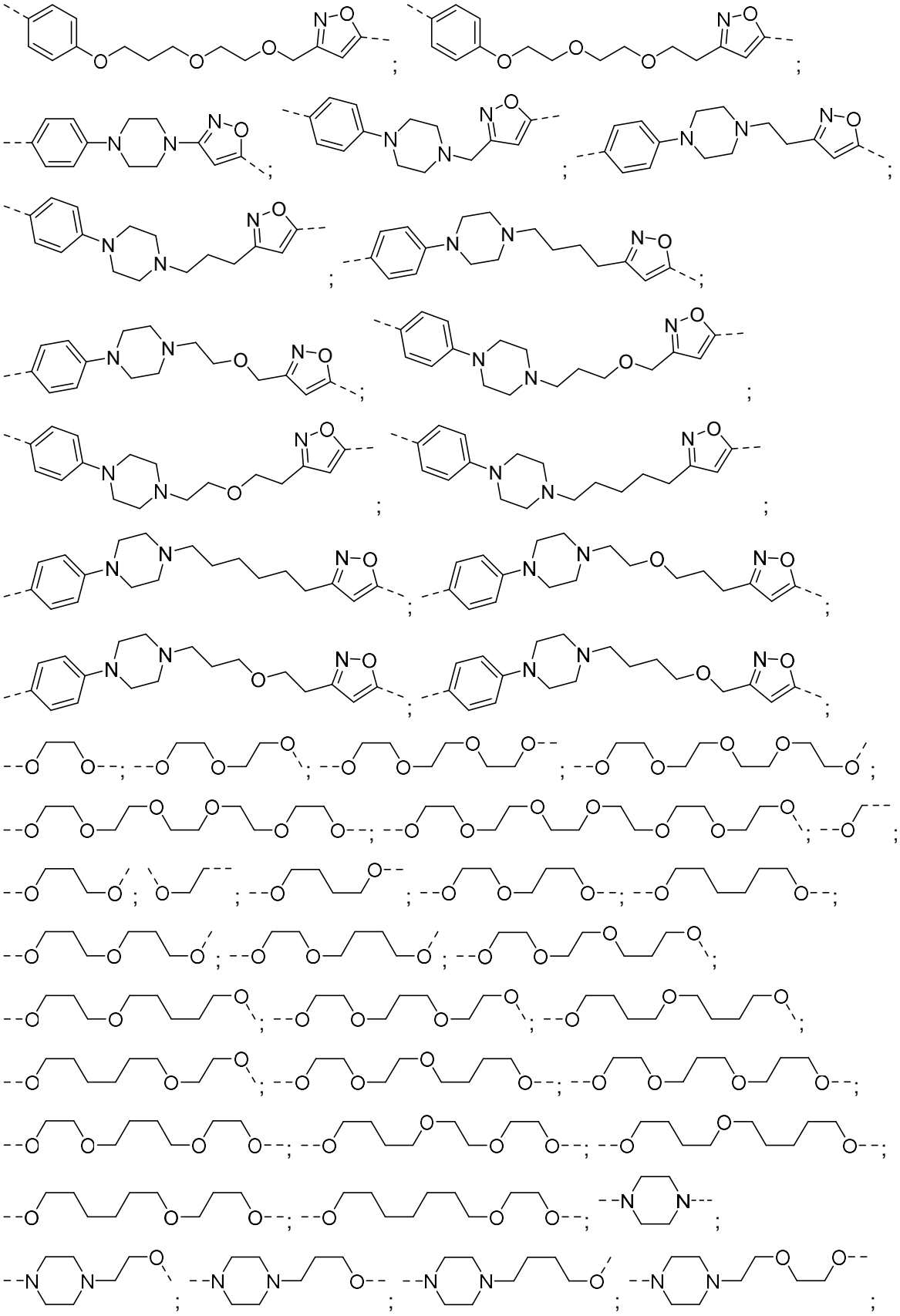


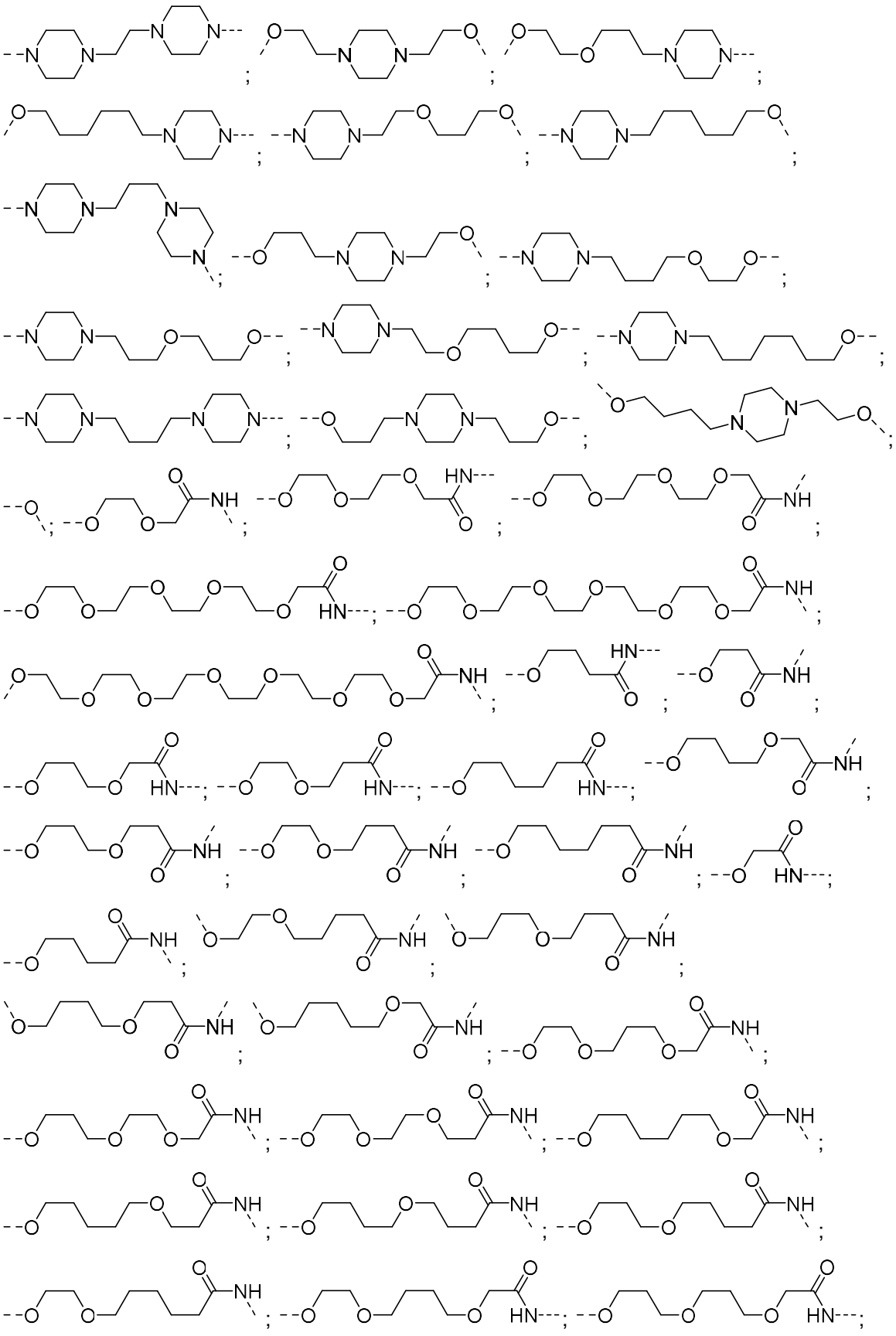


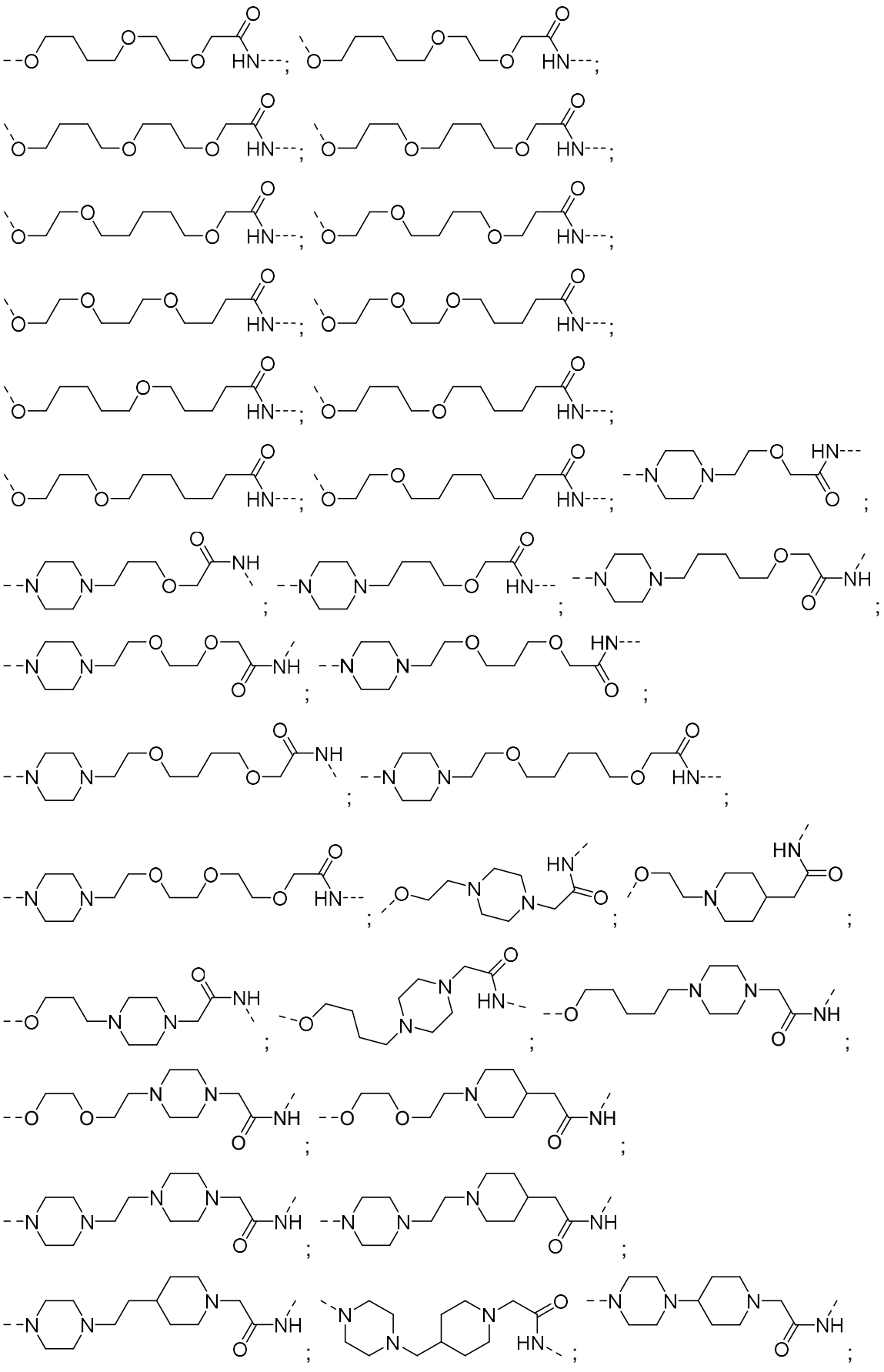


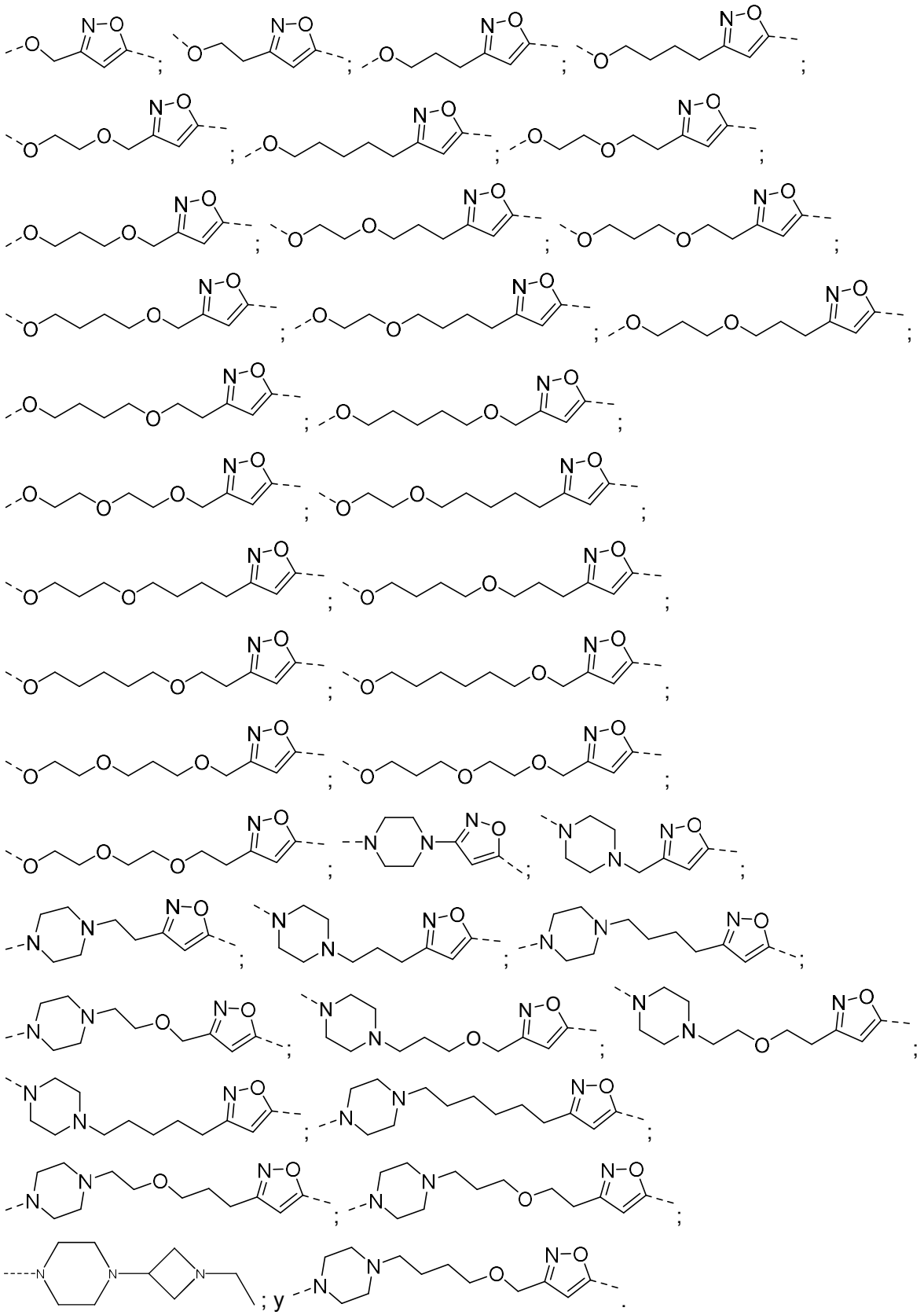






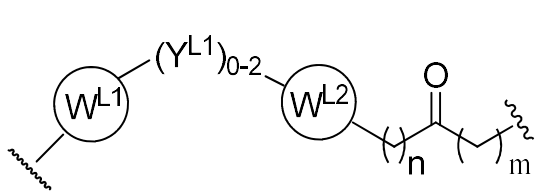




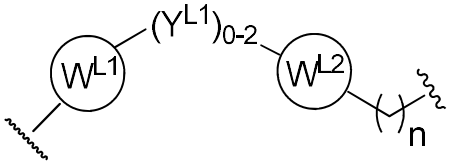


[000272] En modalidades adicionales, el enlazador (L) comprende una estructura seleccionada, de modo no taxativo, de la estructura que se mostrará a continuación, donde una

línea discontinua indica el punto de unión a los restos PTM o ULM:



o



,

donde:

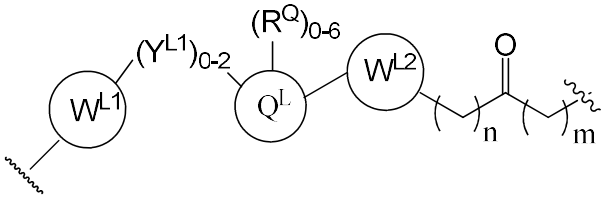
cada uno de W^{L1} y W^{L2} de manera independiente está ausente o es un anillo de 4-8 miembros con 0-4 heteroátomos, opcionalmente sustituido con R^Q, cada R^Q es de manera independiente un H, halo, OH, CN, CF_3, alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, o 2 grupos R^Q, tomados junto con el átomo al que se unen, forman un sistema de anillo de 4-8 miembros que contiene 0-4 heteroátomos;

Y^{L1} es cada uno de manera independiente un enlace, alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, y opcionalmente uno o más átomos de C se remplazan con O; o alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido;

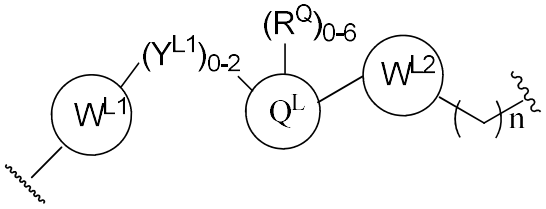
n y m son de manera independiente 0-10; y

 indica el punto de unión a los restos PTM o ULM.

[000273] En modalidades adicionales, el enlazador (L) comprende una estructura seleccionada, de modo no taxativo, de la estructura que se mostrará a continuación, donde una línea discontinua indica el punto de unión a los restos PTM o ULM:



o



,

donde:

cada uno de W^{L1} y W^{L2} de manera independiente está ausente o es arilo, heteroarilo, cíclico, heterocíclico, alquilo C_{1-6} y opcionalmente uno o más átomos de C se remplazan con O o N, alqueno C_{1-6} y opcionalmente uno o más átomos de C se remplazan con O, alquino C_{1-6} y opcionalmente uno o más átomos de C se remplazan con O, bicíclico, biarilo, biheteroarilo o biheterocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con R^Q, cada R^Q es de manera

independiente un H, halo, OH, CN, CF_3, hidroxilo, nitro, C≡CH, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, Oalquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido (p. ej., opcionalmente sustituido por 1 o más –F), OH, NH_2, $NR^{Y1}R^{Y2}$, CN, o 2 grupos R^Q, tomados junto con el átomo al que se unen, forman un sistema de anillo de 4-8 miembros que contiene 0-4 heteroátomos;

cada Y^{L1} es de manera independiente un enlace, NR^{YL1}, O, S, NR^{YL2}, $CR^{YL1}R^{YL2}$, C=O, C=S, SO, SO_2, alquilo C_1-C_6 (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido) y opcionalmente uno o más átomos de C se remplazan con O; alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, anillo alicíclico o aromático de 3-6 miembros con 0-4 heteroátomos;

Q^L es un anillo alicíclico o aromático de 3-6 miembros con 0-4 heteroátomos, opcionalmente con puente, opcionalmente sustituido con 0-6 R^Q, cada R^Q es de manera independiente H, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado opcionalmente sustituido (p. ej., opcionalmente sustituido por 1 o más halo o alcoxilo C_{1-6}), o 2 grupos R^Q, tomados junto con el átomo al que se unen, forman un sistema de anillo de 3-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos;

R^{YL1}, R^{YL2} son cada uno de manera independiente H, OH, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado opcionalmente sustituido (p. ej., opcionalmente sustituido por 1 o más halo o alcoxilo C_{1-6}), o R^1, R^2 tomados junto con el átomo al que se unen, forman un sistema de anillo de 3-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos;

n y m son de manera independiente 0-10; y

 indica el punto de unión a los restos PTM o ULM.

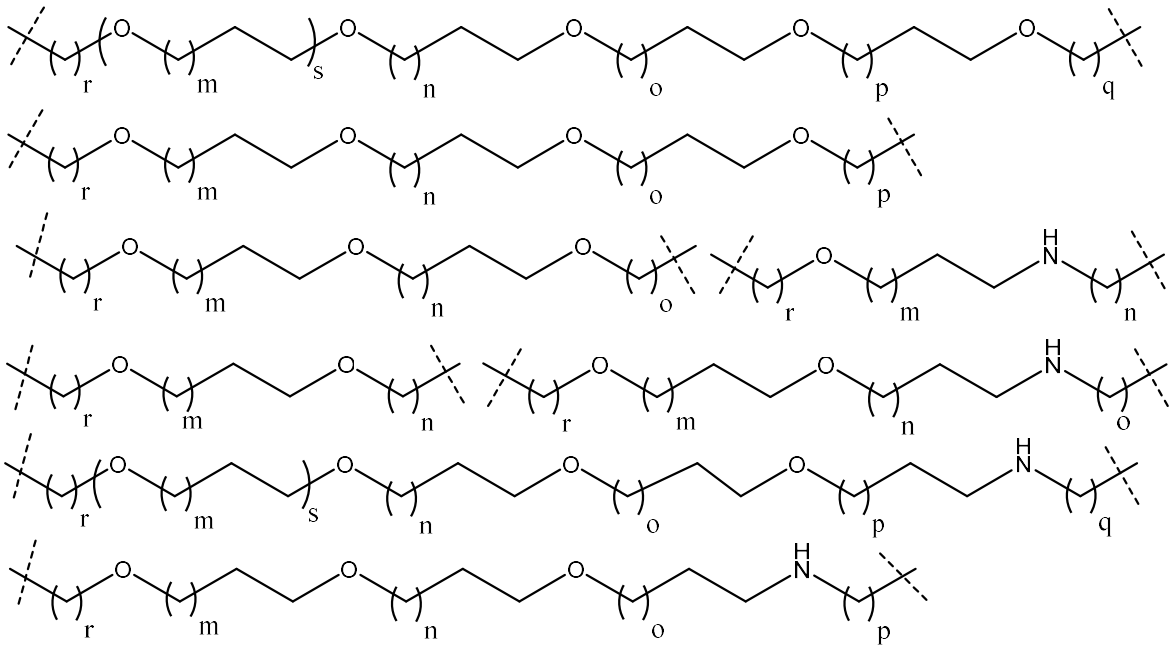
[000274] En modalidades adicionales, el grupo enlazador es (poli)etilenglicol opcionalmente sustituido con entre 1 y alrededor de 100 unidades de etilenglicol (p. ej., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, etc., unidades de etilenglicol) entre alrededor de 1 y alrededor de 50 unidades de etilenglicol, entre 1 y alrededor de 25 unidades de etilenglicol, entre alrededor de 1 y 10 unidades de etilenglicol, entre 1 y alrededor de 8 unidades de etilenglicol y 1 y 6 unidades de etilenglicol, entre 2 y 4 unidades de etilenglicol, o grupos alquilo opcionalmente sustituidos entremezclados con átomos de O, N, S, P o Si opcionalmente sustituidos. En determinadas modalidades, el enlazador se sustituye con un grupo arilo, fenilo, bencilo, alquilo, alquileno o heterociclo. En determinadas modalidades, el enlazador puede ser asimétrico o simétrico.

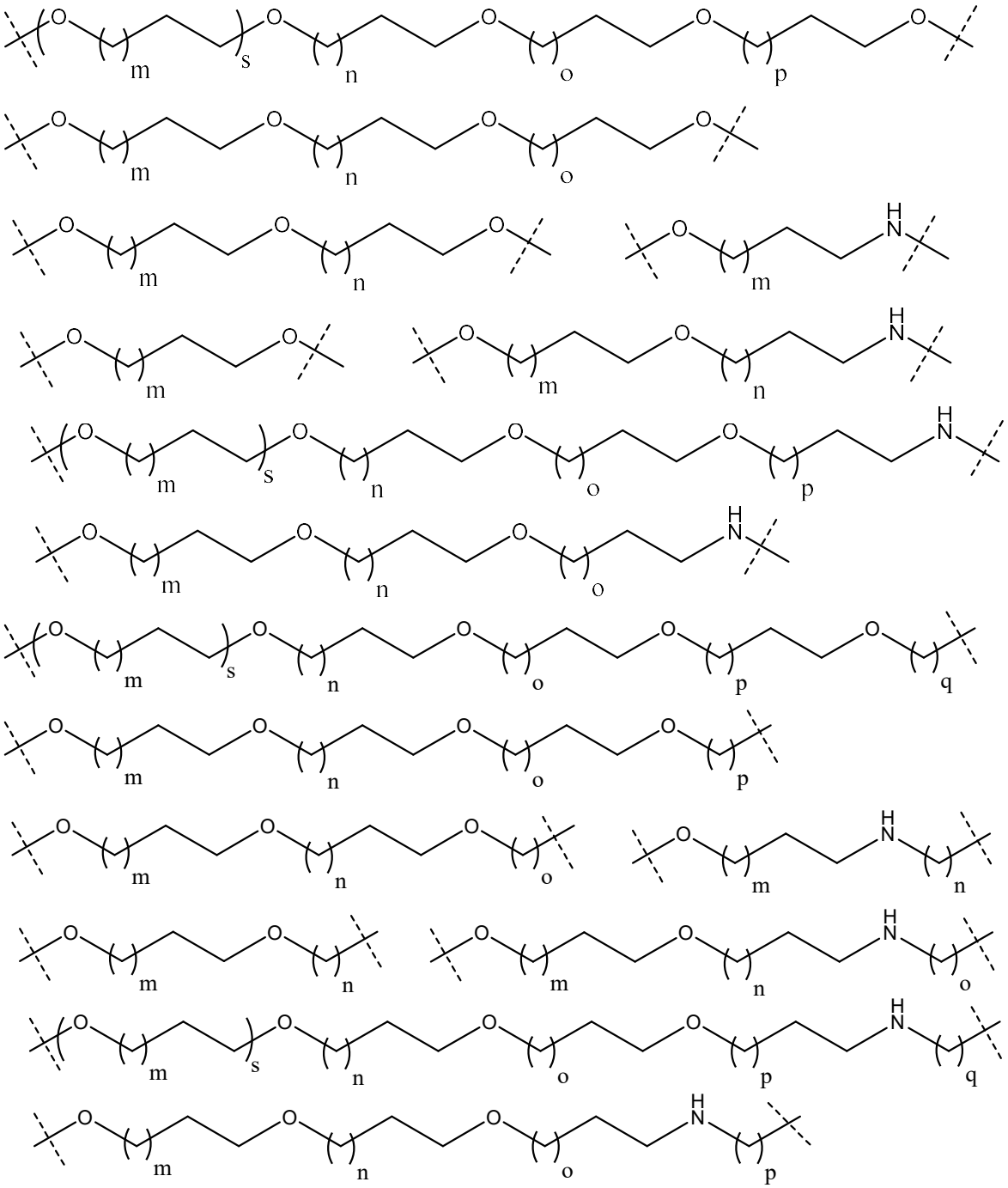
[000275] En cualquiera de las modalidades de los compuestos descritos en la presente, el grupo enlazador puede ser cualquier resto adecuado tal como se describe en la presente. En una modalidad, el enlazador es un grupo polietilenglicol sustituido o no sustituido que varía en tamaño de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 unidades de etilenglicol, entre 1 y aproximadamente 10 unidades de etilenglicol, de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 unidades de etilenglicol, entre aproximadamente 2 y 5 unidades de etilenglicol, entre

aproximadamente 2 y 4 unidades de etilenglicol.

[000276] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, el enlazador (L) incluye un alquilo C_1-C_{50} opcionalmente sustituido (p. ej., alquilo C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}, C_{20}, C_{21}, C_{22}, C_{23}, C_{24}, C_{25}, C_{26}, C_{27}, C_{28}, C_{29}, C_{30}, C_{31}, C_{32}, C_{33}, C_{34}, C_{35}, C_{36}, C_{37}, C_{38}, C_{39}, C_{40}, C_{41}, C_{42}, C_{43}, C_{44}, C_{45}, C_{46}, C_{47}, C_{48}, C_{49} o C_{50}), donde cada carbono opcionalmente se sustituye con un heteroátomo seleccionado de entre átomos de N, S, P o Si que tiene una cantidad adecuada de hidrógenos y/o sustituciones para completar la valencia, con la condición de que no haya enlaces heteroátomo-heteroátomo (p. ej., sin heteroátomos enlazados de manera covalente o ubicados en adyacencia).

[000277] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, el enlazador (L) incluye de alrededor de 1 a alrededor de 50 (p. ej., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 o 50) unidades de alquilenglicol que opcionalmente se sustituyen, donde el carbono u oxígeno puede sustituirse con un heteroátomo seleccionado de entre átomos de N, S, P o Si con una cantidad adecuada de hidrógenos para completar la valencia. Por ejemplo, en cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, el enlazador (L) tiene una estructura química seleccionada de entre:



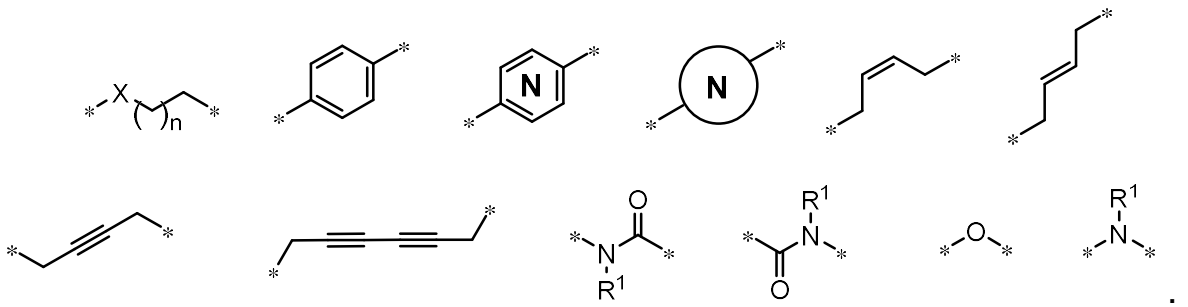


, donde el carbono u oxígeno puede sustituirse con un heteroátomo seleccionado de entre átomos de N, S, P o Si con una cantidad adecuada de hidrógenos para completar la valencia, y m, n, o, p, q, r y s se seleccionan de manera independiente de entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y 20.

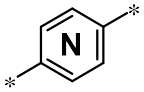
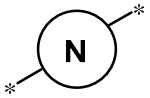
[000278] En otra modalidad, la presente descripción se dirige a un compuesto que comprende un grupo PTM tal como se describió anteriormente, que se une a una proteína o un polipéptido diana (p. ej., la proteína de sarcoma de rata Kirsten (KRas o KRAS) y/o un mutante de KRas de ganancia de función), que se ubiquitina mediante una ubiquitina ligasa y se enlaza químicamente de manera directa al grupo ULM o a través de un resto enlazador L, o el PTM es

de manera alternativa un grupo ULM' que también es un resto de unión a la ubiquitina ligasa, que puede ser igual o diferente que el grupo ULM tal como se describió anteriormente y se enlaza directamente al grupo ULM directamente o a través del resto enlazador; y L es un resto enlazador tal como se describió anteriormente que puede estar presente o ausente que enlaza químicamente (de manera covalente) el ULM al PTM, o una sal, un enantiómero, un estereoisómero, un solvato o un polimorfo de estos.

[000279] En determinadas modalidades, el grupo enlazador L es un grupo que comprende una o más unidades estructurales conectadas de manera covalente seleccionadas de manera independiente dentro del grupo que consiste en:



.

X se selecciona dentro del grupo que consiste en O, N, S, S(O) y SO_2; n es un número entero de entre 1 a 5; R^{L1} es hidrógeno o alquilo,  es un arilo o heteroarilo mono o bicíclico opcionalmente sustituido con 1–3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxi, alcoxi o ciano;  es un cicloalquilo mono o bicíclico o un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con 1-3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxi, alcoxi o ciano; y el fragmento de anillo fenilo opcionalmente puede sustituirse con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados dentro del grupo que consiste en alquilo, halógeno, haloalquilo, hidroxi, alcoxi y ciano. En una modalidad, el grupo enlazador L comprende hasta 10 unidades estructurales conectadas de manera covalente, tal como se describió anteriormente.

[000280] Si bien el grupo ULM y el grupo PTM pueden enlazarse de manera covalente al grupo enlazador a través de cualquier grupo que sea adecuado y estable para la química del enlazador, en aspectos preferidos de la presente descripción, el enlazador se enlaza de manera covalente al grupo ULM y al grupo PTM preferentemente a través de un grupo amida, éster, tioéster, ceto, carbamato (uretano), carbono o éter, cada uno de estos grupos puede insertarse en cualquier parte del grupo CLM y del grupo PTM para proporcionar la unión máxima del grupo ULM en la ubiquitina ligasa y del grupo PTM en la proteína diana que se haya de degradar. (Cabe destacar que en determinados aspectos donde el grupo PTM es un

grupo ULM, la proteína diana para la degradación puede ser la propia ubiquitina ligasa). En determinados aspectos preferidos, el enlazador puede enlazarse a un grupo alquilo, alquileno, alqueno o alquino opcionalmente sustituido, un grupo arilo o un grupo heterocíclico en los grupos ULM y/o PTM.

Ejemplos de PTM

[000281] En aspectos preferidos de la descripción, el grupo PTM es un grupo que se une a las proteínas diana. Las dianas del grupo PTM son de muchos tipos y se seleccionan de entre proteínas que se expresan en una célula, de forma tal que al menos una parte de las secuencias se encuentre en la célula y pueda unirse a un grupo PTM. El término «proteína» incluye secuencias de oligopéptidos y polipéptidos de suficiente longitud para poder unirse a un grupo PTM de acuerdo con la presente descripción. Cualquier proteína en un sistema eucariota o un sistema microbiano, lo cual incluye virus, bacterias u hongos, tal como se describe en otras partes de la presente, constituye una diana para la ubiquitinación mediada por los compuestos de acuerdo con la presente descripción. Preferentemente, la proteína diana es una proteína eucariota.

[000282] Los grupos PTM de acuerdo con la presente descripción incluyen, por ejemplo, cualquier resto que se una a una proteína de manera específica (que se una a una proteína diana) e incluyen los siguientes ejemplos no taxativos de restos de proteínas diana de molécula pequeña: inhibidores de KRas, inhibidores de Hsp90, inhibidores de cinasas, inhibidores de HDM2 y MDM2, compuestos que se dirigen a proteínas que contienen bromodominios BET humanas, inhibidores de la HDAC, inhibidores de la lisina metiltransferasa humana, inhibidores de la angiogénesis, compuestos receptores de hormonas nucleares, compuestos inmunosupresores y compuestos que se dirigen al receptor de arilo hidrocarburo (AHR, por su sigla en inglés), entre muchos otros. Las composiciones descritas más adelante ejemplifican algunos de los miembros de restos de unión a proteínas diana de molécula pequeña. Esos restos de unión a proteínas diana de molécula pequeña también incluyen sales, enantiómeros, solvatos y polimorfos farmacéuticamente aceptables de estas composiciones, así como otras moléculas pequeñas que pueden dirigirse a una proteína de interés, tal como KRas y/o KRas mutante, lo cual incluye el o los mutantes de KRas de ganancia de función, tal como $KRas^{G12C}$. Estos restos de unión se enlazan al resto de unión a la ubiquitina ligasa, preferentemente a través de un enlazador con el fin de presentar una proteína diana (a la que se une el resto de proteína diana), tal como KRas y/o uno o más mutantes de KRas de ganancia de función, cerca de la ubiquitina ligasa para su ubiquitinación y degradación.

[000283] La presente descripción puede usarse para tratar una cantidad de enfermedades y/o afecciones, lo cual incluye cualquier enfermedad y/o afección en la que las proteínas se encuentren desreguladas y donde un paciente se beneficiaría de la degradación y/o inhibición de proteínas.

[000284] En un aspecto adicional, la descripción proporciona composiciones terapéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto tal como se describe en la presente o una sal de este, y un portador, aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente un agente bioactivo adicional. Las composiciones terapéuticas modulan la degradación de proteínas en un paciente o sujeto, por ejemplo, un animal, tal como un ser humano, y pueden usarse para el tratamiento o la mejora de enfermedades o afecciones que se modulan a través de la proteína degradada. En determinadas modalidades, las composiciones terapéuticas tal como se describe en la presente pueden usarse para efectuar la degradación de las proteínas de interés para el tratamiento o la mejora de una enfermedad, p ej., cáncer (lo cual incluye, p. ej., cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer pulmonar, cáncer pulmonar no microcítico, o una combinación de estos). En determinadas modalidades adicionales, la enfermedad incluye o es cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer pulmonar, cáncer pulmonar no microcítico, neoplasias malignas de las vías biliares, cáncer de endometrio, cáncer de cuello uterino, cáncer de vejiga, cáncer de hígado, leucemia mieloide, cáncer de mama, o una combinación de estos.

[000285] En aspectos alternativos, la presente descripción se relaciona con un método para el tratamiento de una enfermedad o la mejora de los síntomas de una enfermedad o afección en un sujeto que lo necesite mediante la degradación de una proteína o un polipéptido, mediante lo cual se modula una enfermedad o afección, que comprende administrar a dicho paciente o sujeto de una cantidad eficaz, p. ej., una cantidad con eficacia terapéutica, de al menos un compuesto tal como se describió anteriormente en la presente, opcionalmente en combinación con un portador, aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente un agente bioactivo adicional, donde la composición es eficaz para el tratamiento o la mejora de la enfermedad o del trastorno o síntoma de estos en el sujeto. El método de acuerdo con la presente descripción puede usarse para tratar una gran cantidad de enfermedades o afecciones que incluyen cáncer (lo cual incluye, p. ej., cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer pulmonar, cáncer pulmonar no microcítico, neoplasias malignas de las vías biliares, cáncer de endometrio, cáncer de cuello uterino, cáncer de vejiga, cáncer de hígado, leucemia mieloide, cáncer de mama, o una combinación de estos), mediante la administración de cantidades eficaces de al menos un compuesto descrito en la presente. La enfermedad o afección puede ser una enfermedad provocada por un agente microbiano u otros agentes exógenos tales como virus, bacterias, hongos, protozoarios u otros microbios o puede ser una enfermedad provocada por la sobreexpresión de una proteína, lo cual conduce a una enfermedad y/o afección.

[000286] En otro aspecto, la descripción proporciona métodos para identificar los efectos de la degradación de las proteínas de interés en un sistema biológico mediante el uso de compuestos de acuerdo con la presente descripción.

[000287] La expresión «proteína diana» se usa para describir una proteína o un

polipéptido, que es una diana para la unión a un compuesto de acuerdo con la presente descripción y la degradación mediante la ubiquitina ligasa de acuerdo con la presente. Por ejemplo, en cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, el PTM es una molécula pequeña que comprende un resto de unión a la proteína KRas. Esos restos de unión a proteínas diana de molécula pequeña también incluyen sales, enantiómeros, solvatos y polimorfos farmacéuticamente aceptables de estas composiciones, así como otras moléculas pequeñas que pueden dirigirse a una proteína de interés. Estos restos de unión se enlazan al menos a un grupo ULM (p. ej., VLM, CLM, ILM, y/o MLM) a través de al menos un grupo enlazador L.

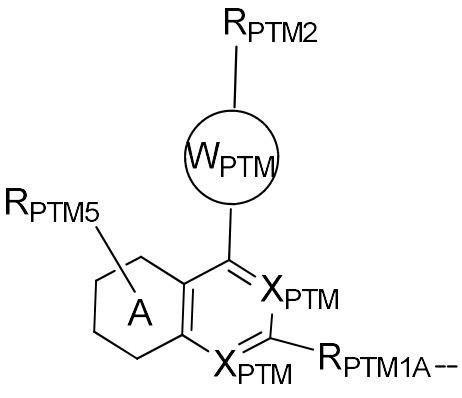
[000288] Las proteínas diana, que pueden unirse al resto diana de la proteína y ser degradadas por la ligasa a la que se une el resto de unión a la ubiquitina ligasa, incluyen cualquier proteína o péptido, incluidos sus fragmentos, sus análogos y/o sus homólogos. Las proteínas diana incluyen proteínas y péptidos que tienen alguna función o actividad biológica inclusive estructural, reguladora, hormonal, enzimática, genética, inmunológica, contráctil, de almacenamiento, de transporte y de transducción de señales. Por ejemplo, en cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, el PTM es un resto de unión a la proteína KRas.

[000289] Estas diversas dianas de proteínas, tales como la proteína KRas, pueden usarse en análisis que identifican restos de compuestos que se unen a la proteína y, mediante la incorporación del resto en los compuestos de acuerdo con la presente descripción, se puede alterar el nivel de actividad de la proteína para obtener el resultado final terapéutico.

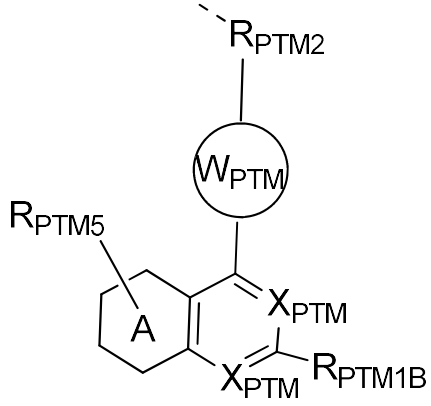
[000290] La expresión «resto de diana de proteína» o PTM se usa para describir una molécula pequeña que se une a una proteína diana u otra proteína o polipéptido de interés y coloca/presenta a esa proteína o ese polipéptido cerca de una ubiquitina ligasa de forma tal que pueda darse la degradación de la proteína o polipéptido mediante la ubiquitina ligasa. Los ejemplos no taxativos de restos de unión a proteínas diana de molécula pequeña incluyen inhibidores de KRas, inhibidores de Hsp90, inhibidores de cinasas, inhibidores de MDM2, compuestos que se dirigen a las proteínas que contienen bromodominios BET humanas, inhibidores de la HDAC, inhibidores de la lisina metiltransferasa humana, inhibidores de la angiogénesis, compuestos inmunosupresores y compuestos que se dirigen al receptor de arilo hidrocarburo (AHR), entre muchos otros. Las composiciones descritas más adelante ejemplifican algunos de los miembros de las proteínas diana de molécula pequeña. Los ejemplos de restos de dianas de proteínas de acuerdo con la presente descripción incluyen inhibidores de KRas, inhibidores de la haloalcano halogenasa, inhibidores de Hsp90, inhibidores de cinasas, inhibidores de MDM2, compuestos que se dirigen a proteínas que contienen bromodominios BET humanas, inhibidores de la HDAC, inhibidores de la lisina metiltransferasa humana, inhibidores de la angiogénesis, compuestos inmunosupresores y compuestos que se dirigen al receptor de arilo hidrocarburo (AHR).

[000291] Las composiciones descritas en la presente ejemplifican algunos de los miembros de estos tipos de restos de unión a proteínas diana de molécula pequeña. Esos restos de unión a proteínas diana de molécula pequeña también incluyen sales, enantiómeros, solvatos y polimorfos farmacéuticamente aceptables de estas composiciones, así como otras moléculas pequeñas que pueden dirigirse a una proteína de interés.

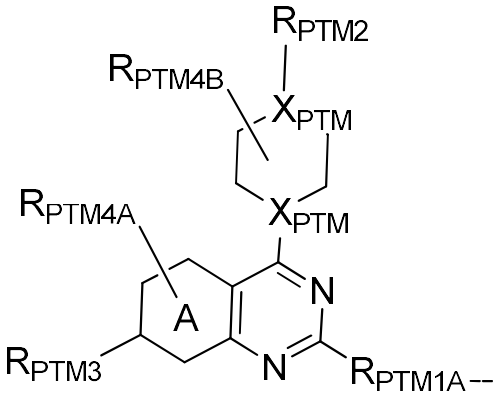
[000292] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, el PTM es un resto de unión/dirigido a la proteína KRas, p. ej., una molécula pequeña que comprende un resto de unión/dirigido a la proteína KRas. En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, el PTM se une a KRas mutante, p. ej., KRas mutante de ganancia de función (tal como $KRas^{G12C}$). En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, el PTM tiene una estructura química representada por:



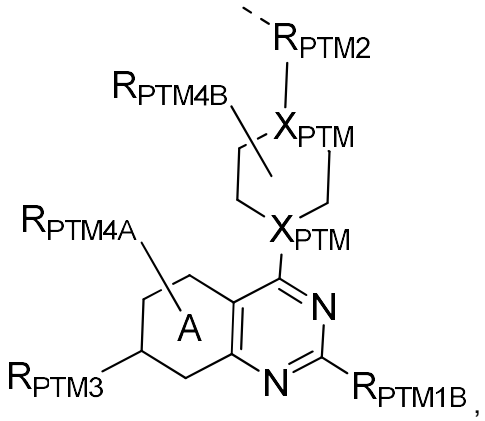
PTM-I



PTM-II



PTM-III



PTM-IV

donde:



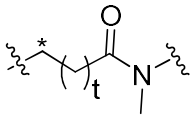
es un arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

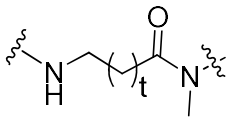
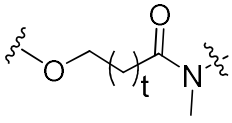
X_{PTM} es C o N;

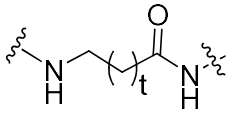
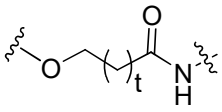
W_{PTM} se elige dentro del grupo que consiste en cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido y heteroalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C3-C6 opcionalmente

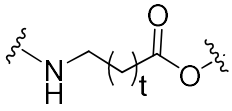
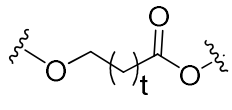
sustituido, arilo opcionalmente sustituido (p. ej., arilo C5-C7 opcionalmente sustituido), heteroarilo opcionalmente sustituido (p. ej., heteroarilo C5-C7 opcionalmente sustituido);

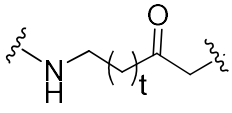
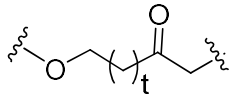
R_{PTM1A} es $NR_{PTM9}R_{PTM10}$, $OR_{PTM9}R_{PTM10}$, H, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido, O-(cicloalquilo C3-C6) opcionalmente sustituido, heteroalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido, -O-alquilo C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, O-(heteroalquilo C3-C6) opcionalmente sustituido, O-alquilo C_{1-4}-heteroalquilo C_{3-6}opcionalmente sustituido, O-alquilo C_{1-4}-heterocicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido (p. ej., arilo C5-C7 opcionalmente sustituido), O-arilo opcionalmente sustituido (p. ej., O-(arilo C5-C7) opcionalmente sustituido), heteroarilo opcionalmente sustituido (p. ej., heteroarilo C5-C7 opcionalmente sustituido), O-heteroarilo opcionalmente sustituido (p. ej., O-(heteroarilo C5-C7) opcionalmente sustituido),

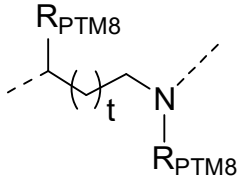
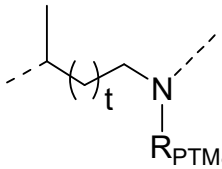

opcionalmente sustituido (p. ej., opcionalmente sustituido con al menos un alquilo, tal como el carbono * opcionalmente puede sustituirse con un alquilo),

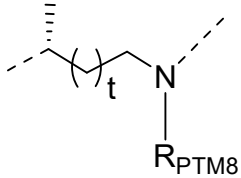
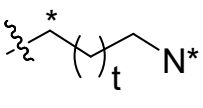

opcionalmente sustituido,

opcionalmente sustituido,


opcionalmente sustituido,

opcionalmente sustituido,

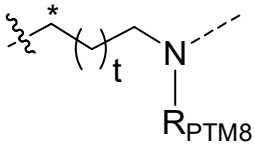

opcionalmente sustituido,

opcionalmente sustituido,


opcionalmente sustituido,

opcionalmente sustituido,

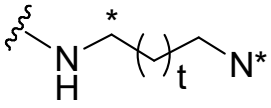

opcionalmente sustituido,

opcionalmente sustituido,


opcionalmente sustituido,

opcionalmente sustituido (p. ej.,

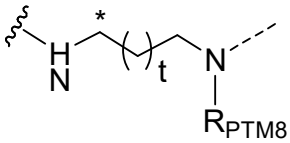
opcionalmente sustituido con al menos un alquilo, tal como el carbono * opcionalmente puede



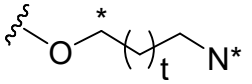
sustituirse con un alquilo), R_{PTM8} opcionalmente sustituido (p. ej., opcionalmente sustituido con al menos un alquilo, tal como el carbono * opcionalmente puede sustituirse con



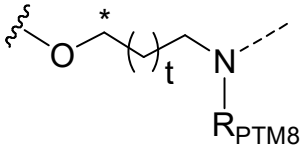
un alquilo), opcionalmente sustituido (p. ej., opcionalmente sustituido con al menos un alquilo, tal como el carbono * opcionalmente puede sustituirse con un alquilo),



opcionalmente sustituido (p. ej., opcionalmente sustituido con al menos un alquilo, tal como el carbono * opcionalmente puede sustituirse con un alquilo),

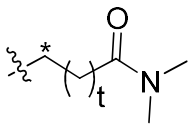


opcionalmente sustituido (p. ej., opcionalmente sustituido con al menos un alquilo, tal como el carbono * opcionalmente puede sustituirse con un alquilo),

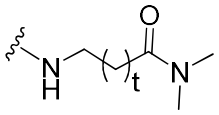
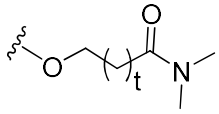
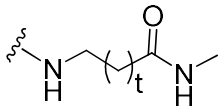
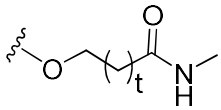
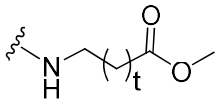
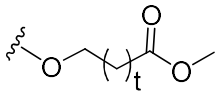
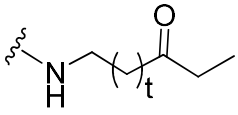
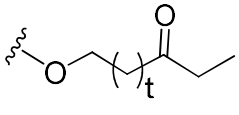


opcionalmente sustituido (p. ej., opcionalmente sustituido con al menos un alquilo, tal como el carbono * opcionalmente puede sustituirse con un alquilo), donde N* es un átomo de N de un heterocicloalquilo (p. ej., un heterocicloalquilo C4-C8) del enlazador (L);

R_{PTM1B} es $NR_{PTM9}R_{PTM10}$, $OR_{PTM9}R_{PTM10}$, H, alquilo opcionalmente sustituido, O-alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido, O-(cicloalquilo C3-C6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-6}opcionalmente sustituido, heteroalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido, O-(heteroalquilo C3-C6) opcionalmente sustituido, O-alquilo C_{1-4}-heteroalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido (p. ej., arilo C5-C7 opcionalmente sustituido), O-arilo opcionalmente sustituido (p. ej., O-(arilo C5-C7) opcionalmente sustituido), heteroarilo opcionalmente sustituido (p. ej., heteroarilo C5-C7 opcionalmente sustituido), O-heteroarilo opcionalmente sustituido (p. ej., O(heteroarilo C5-C7)



opcionalmente sustituido), opcionalmente sustituido (p. ej., opcionalmente sustituido con al menos un alquilo, tal como el carbono * opcionalmente puede sustituirse con

un alquilo),  opcionalmente sustituido,  opcionalmente sustituido,  opcionalmente sustituido,  opcionalmente sustituido,  opcionalmente sustituido,  opcionalmente sustituido,  opcionalmente sustituido,  opcionalmente sustituido;

R_{PTM9} y R_{PTM10} son cada uno de manera independiente H, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, amina alifática opcionalmente sustituida, amida alifática opcionalmente sustituida;

R_{PTM2} es H, (C=O)R_{PTM2}', alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido;

$R_{PTM2'}$ es alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, -N (R_{PTM8})$_2$ o –C(OH)$_2$;

R_{PTM3} es alquilo, alcoxi, fenilo o naftaleno, cada uno sustituido de manera independiente con OH, H, halógeno;

R_{PTM4A} es OH, H, halógeno, alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido;

R_{PTM4B} es OH, H, halógeno, alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido;

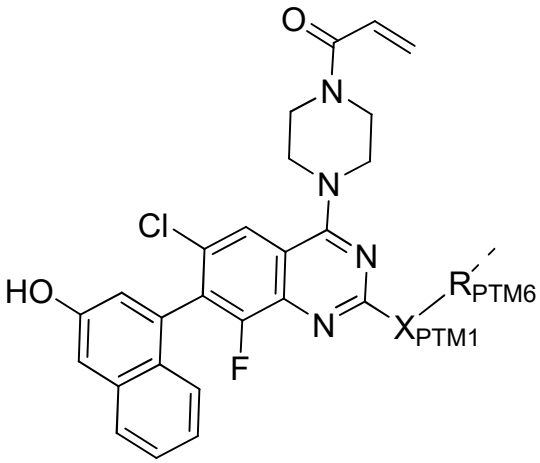
R_{PTM5} se elige dentro del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido, biarilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, biheteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido, cicloheteroalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido, halógeno, H, alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido (p. ej., alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido), OH y alcoxi;

R_{PTM8} es un H o un alquilo (p. ej., un alquilo C1, un alquilo C2, un alquilo C3 o un alquilo C4);

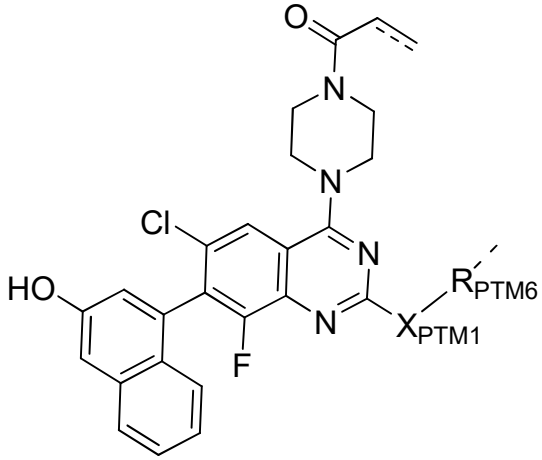
t es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 (tal como 0, 1, 2, 3); y

 indica el sitio de unión de al menos uno de un enlazador, ULM, ULM', CLM, CLM', VLM, VLM', ILM, ILM', MLM, MLM', o una combinación de estos.

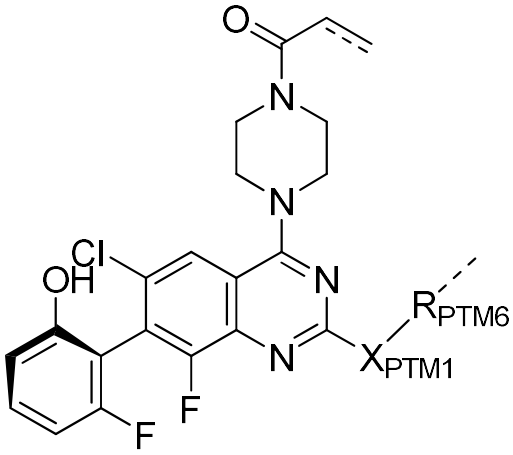
[000293] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, el PTM tiene una estructura química representada por:



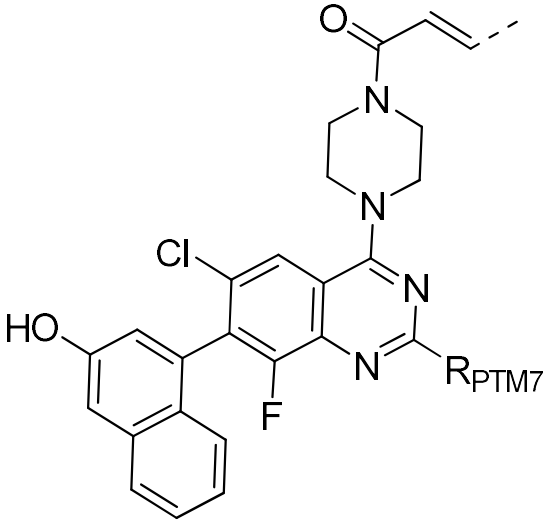
PTM-Va



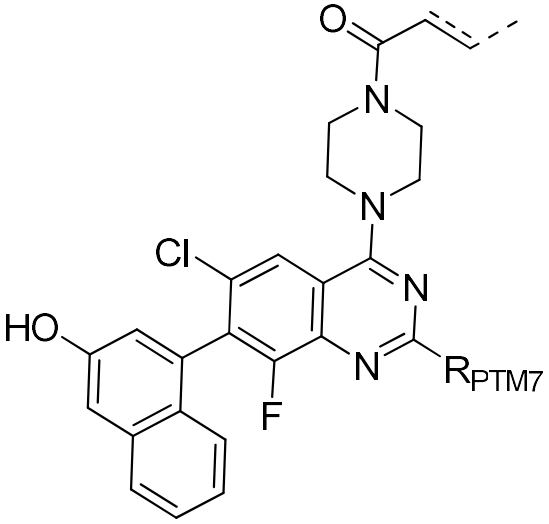
PTM-Vb



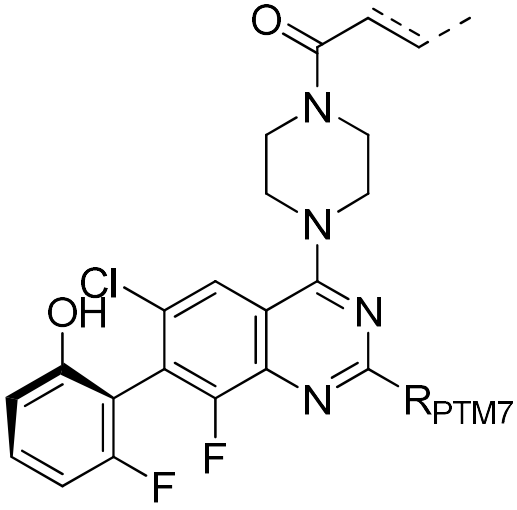
PTM-VI



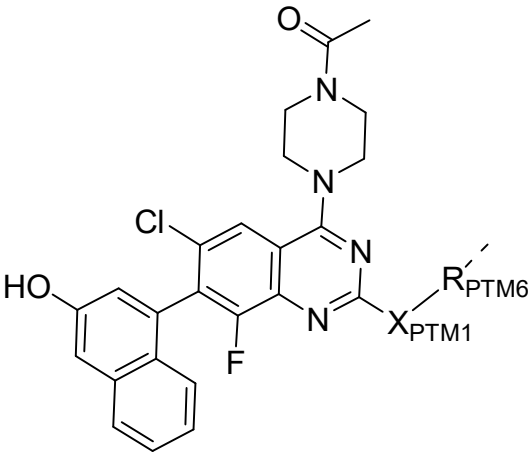
PTM-VIIa



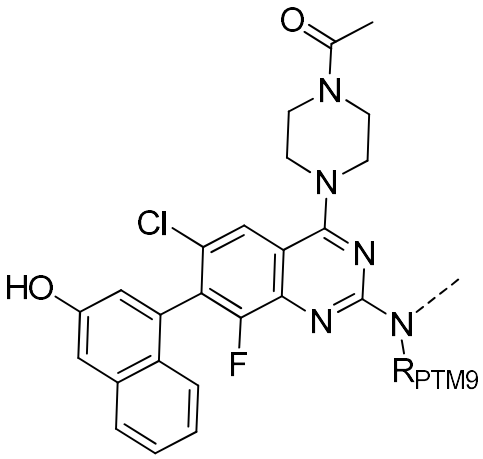
PTM-VIIb



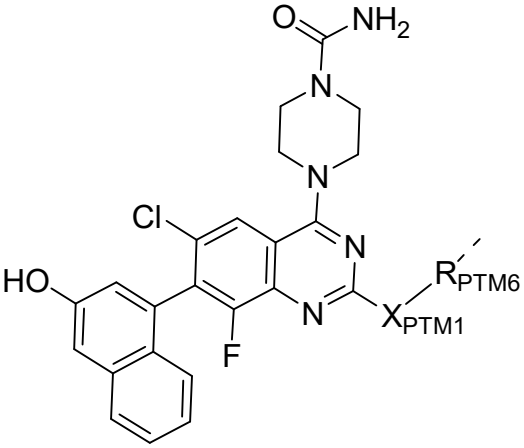
PTM-VIII



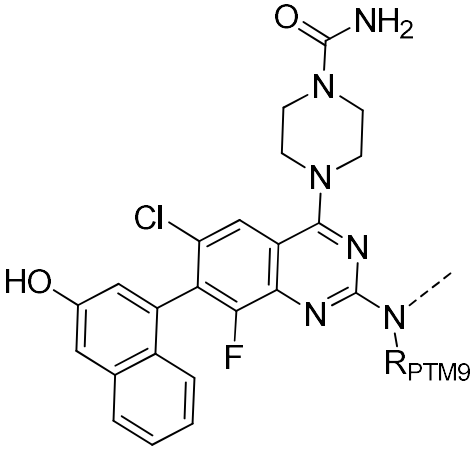
PTM-IXa



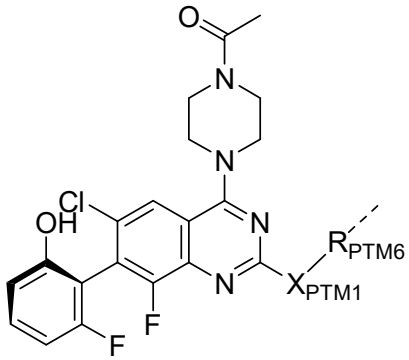
PTMI-Xb



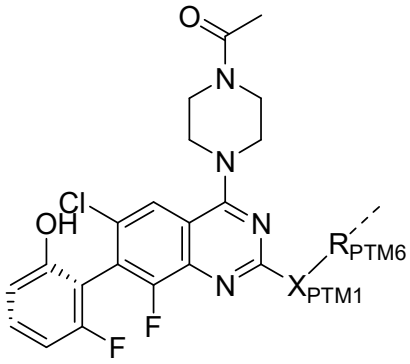
PTM-Xa



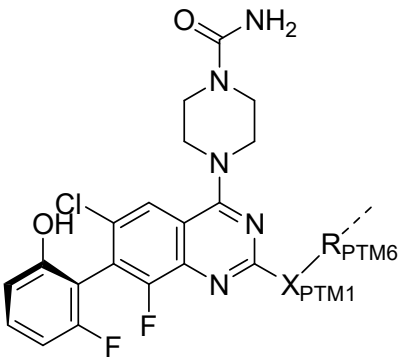
PTM-Xb



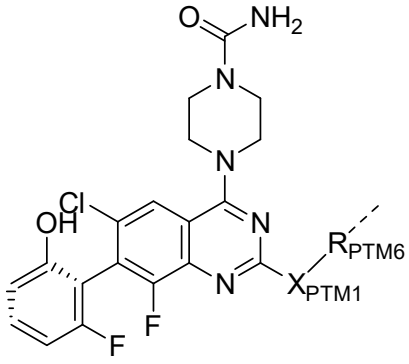
PTM-XI



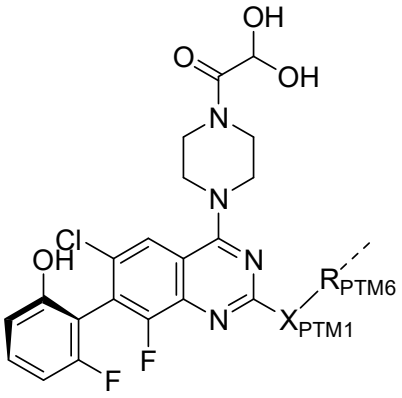
PTM-XII



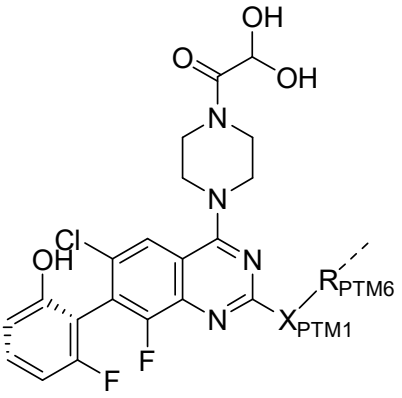
PTM-XIII



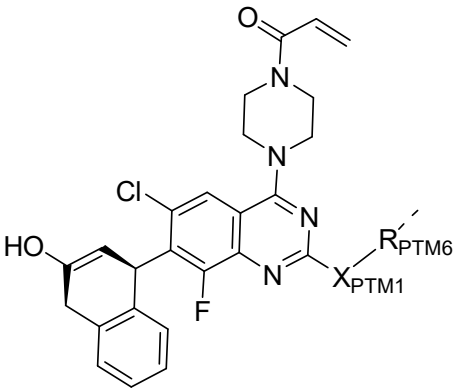
PTM-XIV



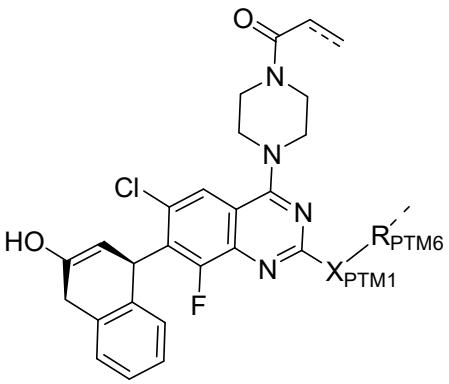
PTM-XV



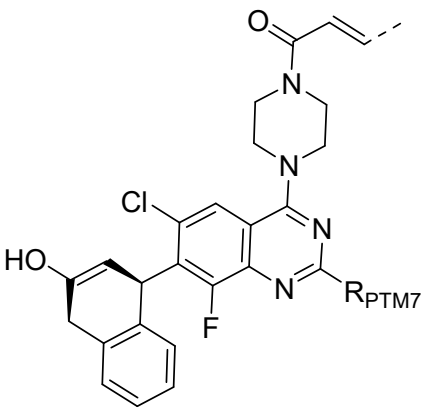
PTM-XVI



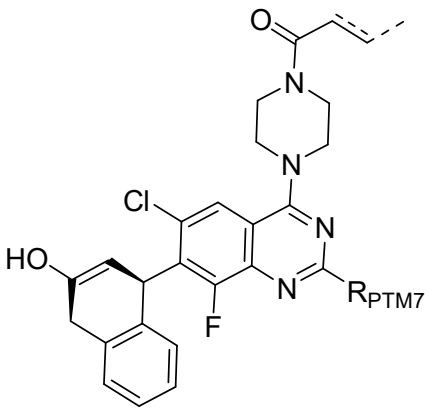
PTM-XVIIa



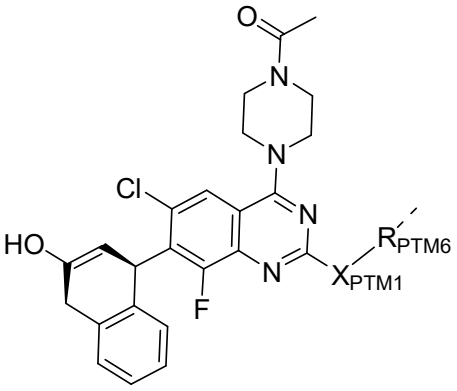
PTM-XVIIb



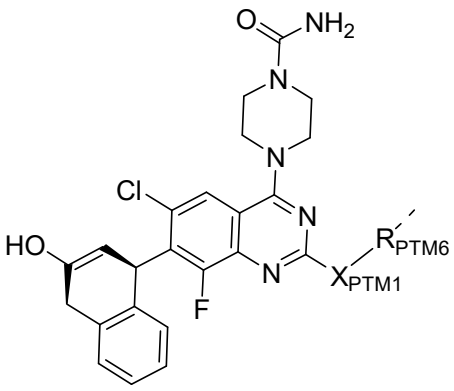
PTM-XVIII



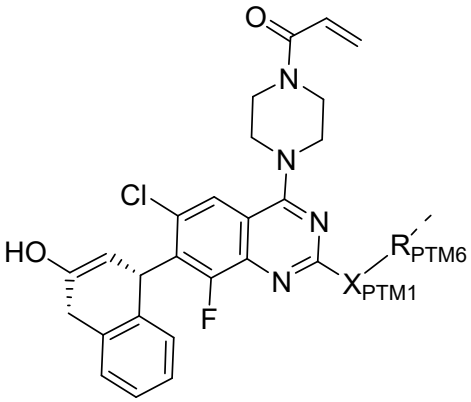
PTM-XIV



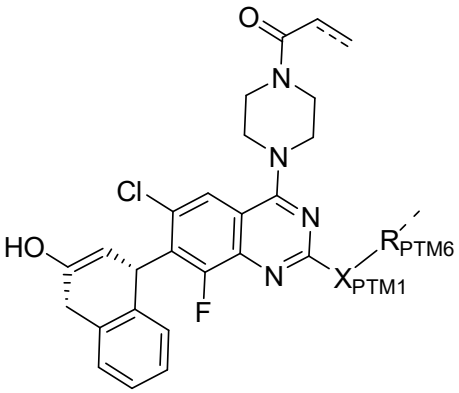
PTM-XV



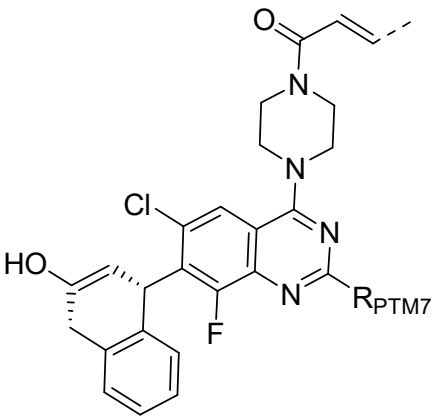
PTM-XVI



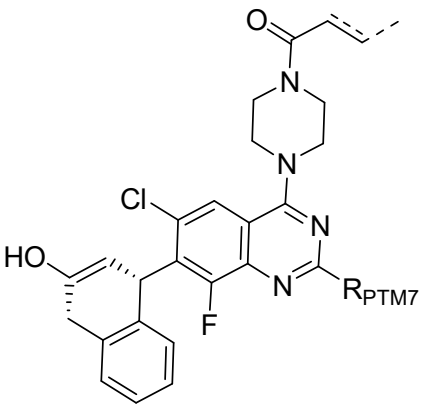
PTM-XVIIa



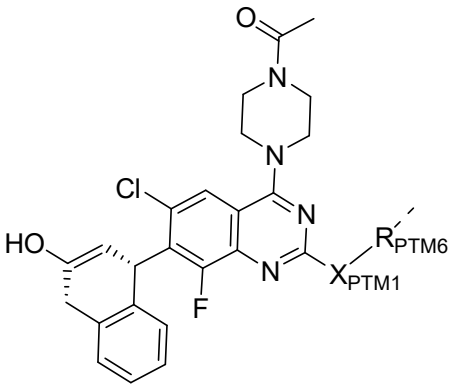
PTMXVIIb



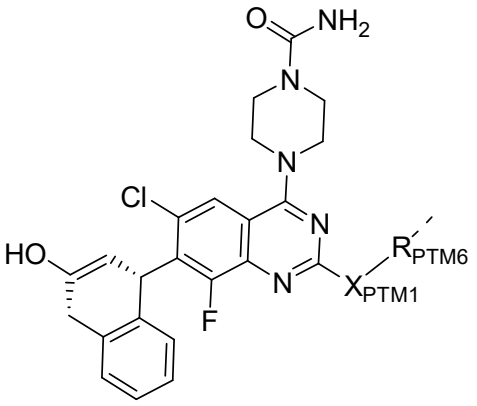
PTM-XVIII



PTM-XIX



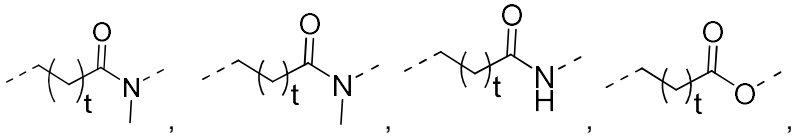
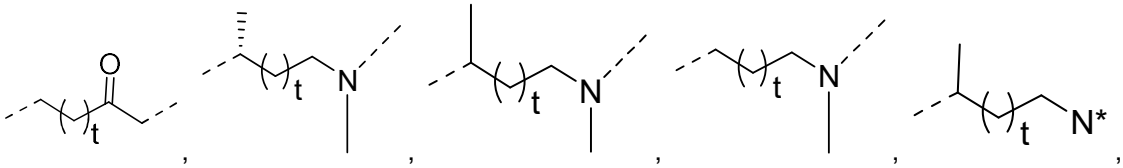
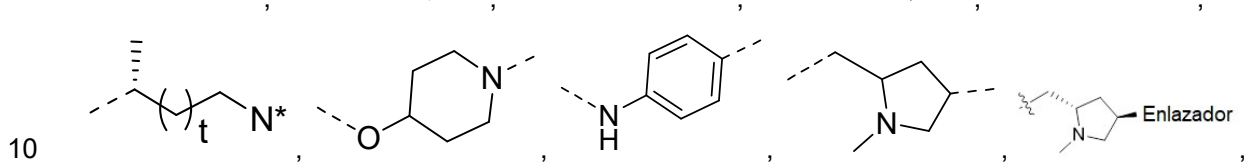
PTM-XX



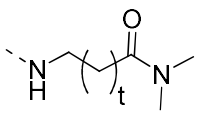
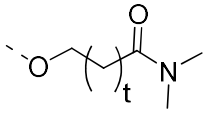
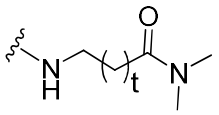
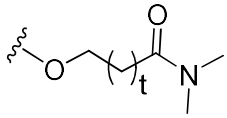
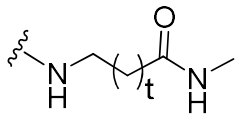
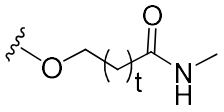
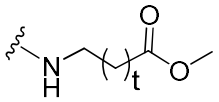
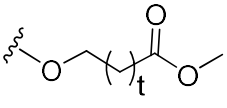
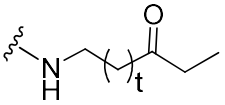
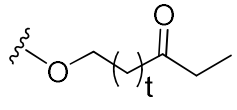
PTM-XXI

donde:

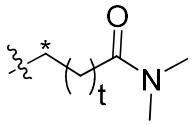
X_{PTM1} es NH u O;

R_{PTM6} es arilo, heteroarilo,  ,  , 

donde N* es un átomo de N de un heterocicloalquilo (p. ej., un heterocicloalquilo C4-C8) del enlazador (L);

R_{PTM7} es H, arilo, O-arilo, heteroarilo, O-heteroarilo,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ;

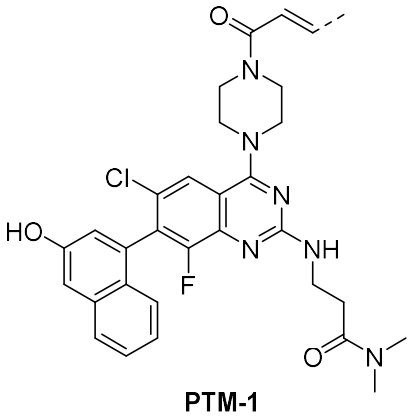
t es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 (p. ej., 1, 2 o 3);

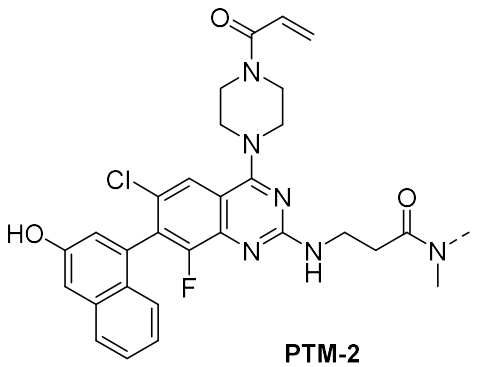
R_{PTM9} es H, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, amina alifática opcionalmente sustituida, amida alifática opcionalmente sustituida o  opcionalmente sustituido (p. ej., opcionalmente sustituido con al menos un alquilo, tal como el carbono * opcionalmente puede sustituirse con un alquilo);

 puede ser un enlace simple o un enlace doble; y

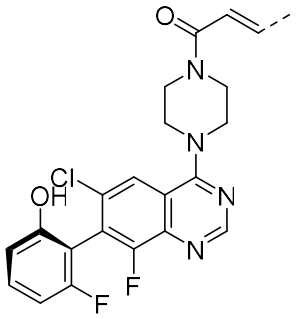
 indica el sitio de unión de al menos uno de un enlazador, ULM, ULM', CLM, CLM', VLM, VLM', ILM, ILM', MLM, MLM', o una combinación de estos.

[000294] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, el PTM se selecciona de entre:

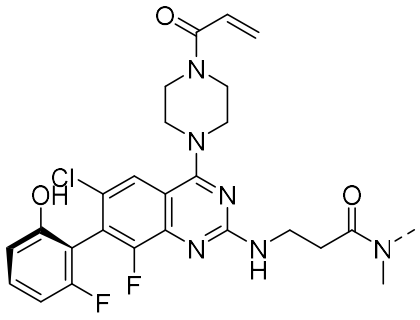


PTM-1, 

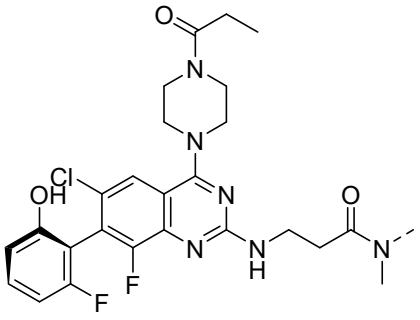
PTM-2,



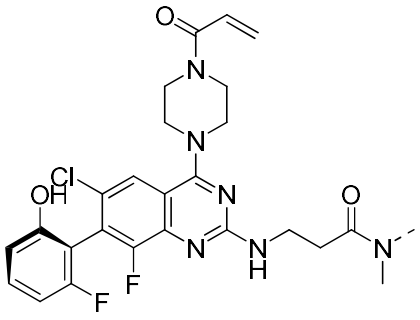
PTM-3 ,



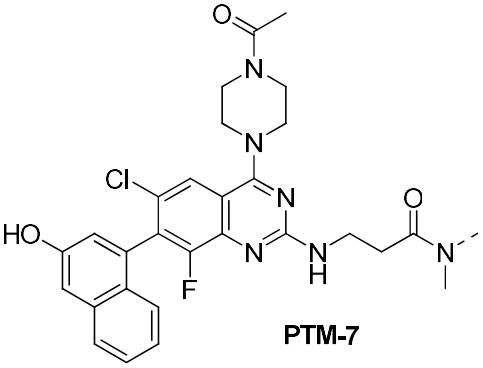
PTM-4 ,



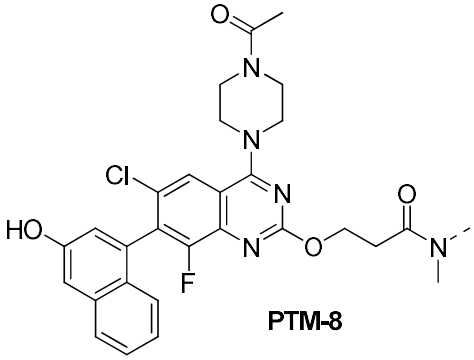
PTM-5 ,



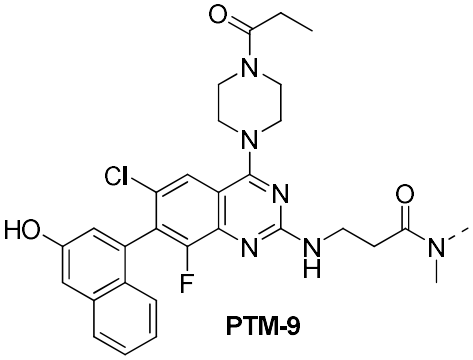
PTM-6 ,



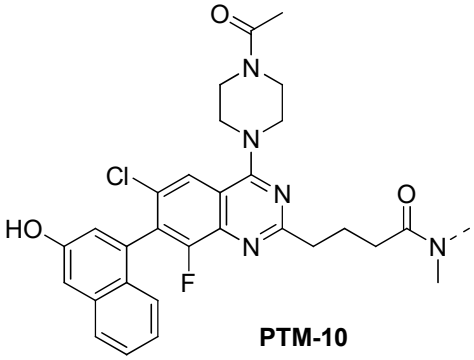
PTM-7 ,



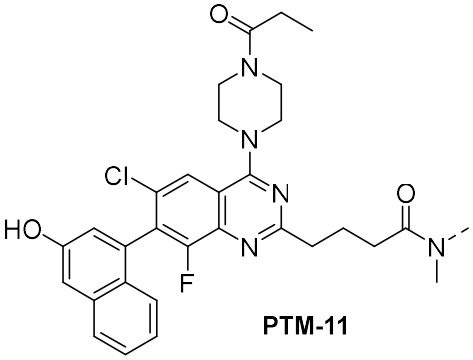
PTM-8 ,



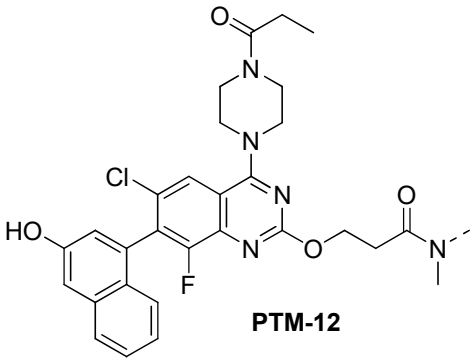
PTM-9 ,



PTM-10 ,

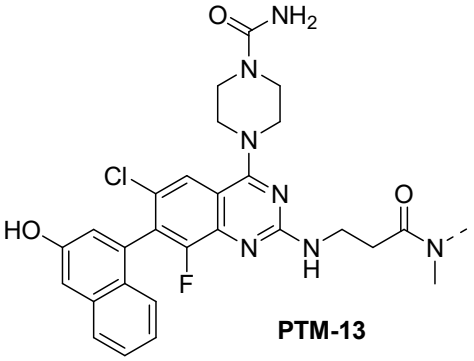


PTM-11 ,



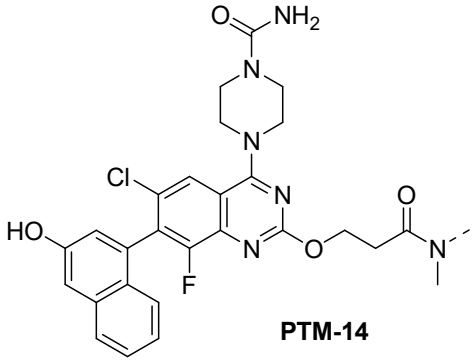
PTM-12

,



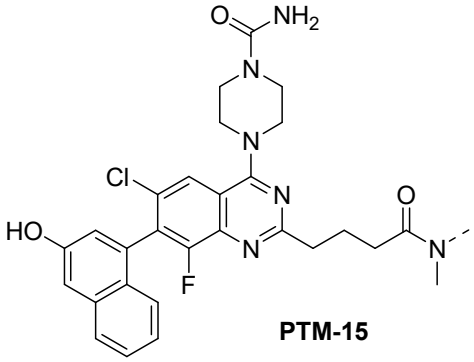
PTM-13

,



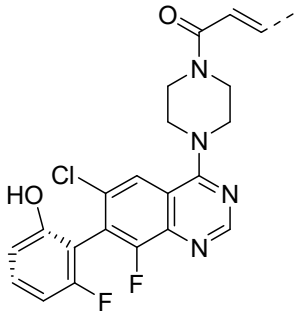
PTM-14

,



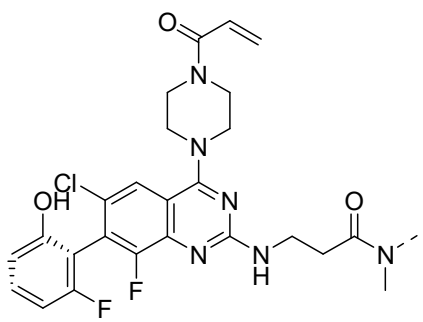
PTM-15

,



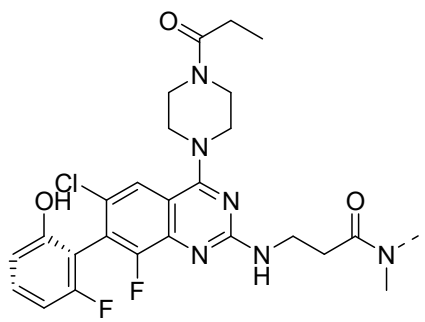
PTM-16

,



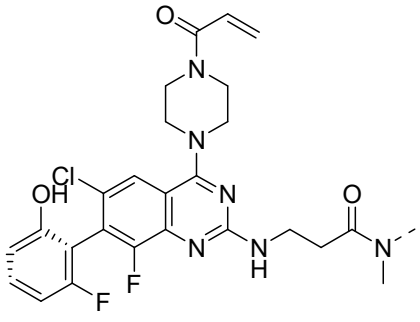
PTM-17

,



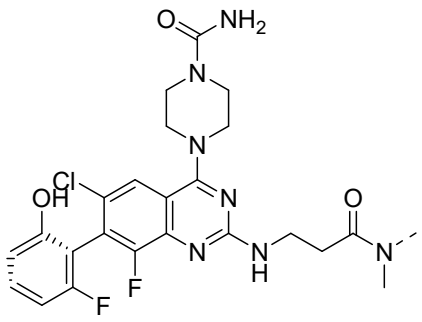
PTM-18

,



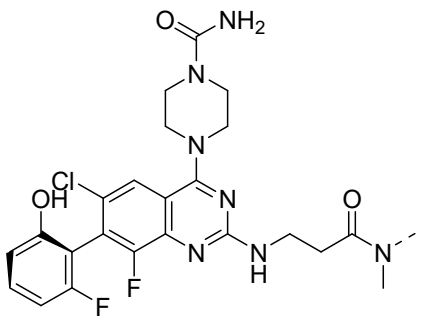
PTM-19

,

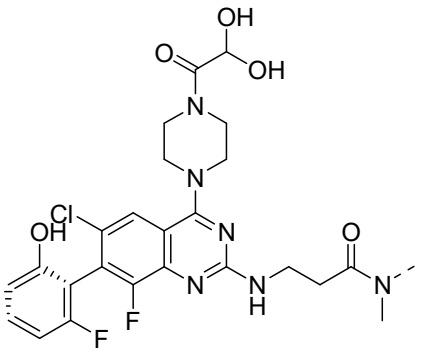


PTM-20

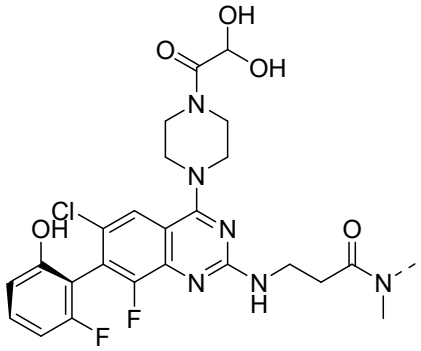
,



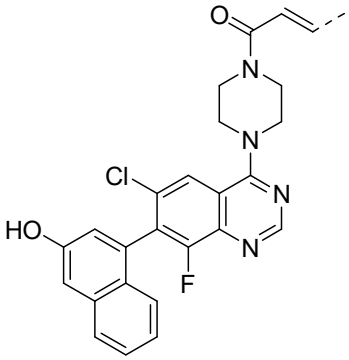
PTM-21



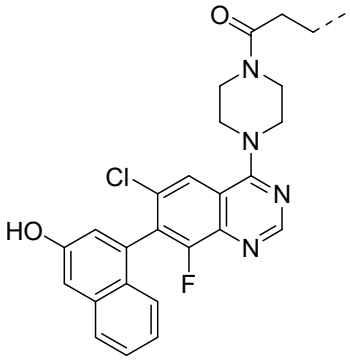
PTM-22



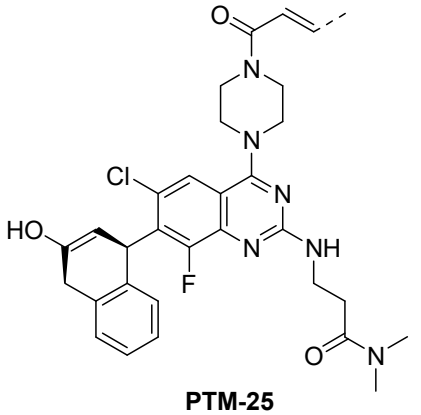
PTM-23



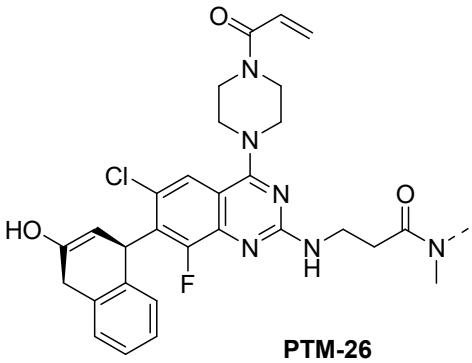
PTM-23



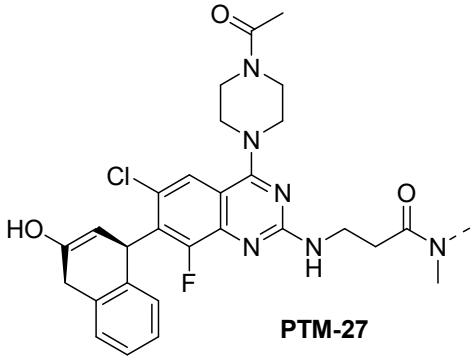
PTM-24



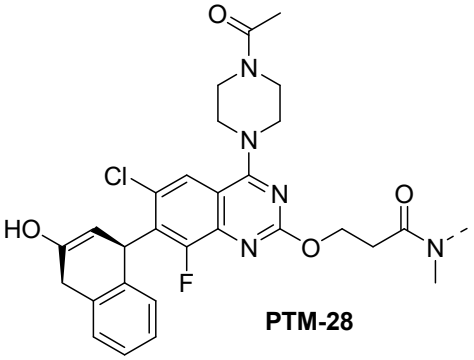
PTM-25



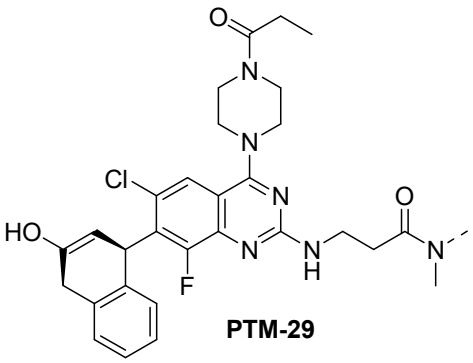
PTM-26



PTM-27

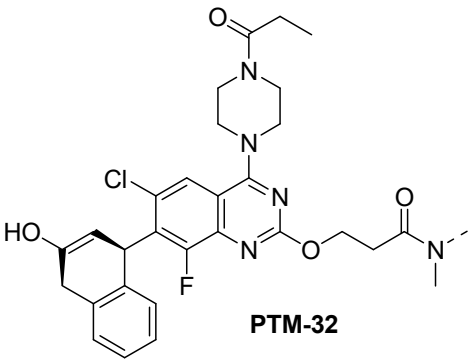


PTM-28



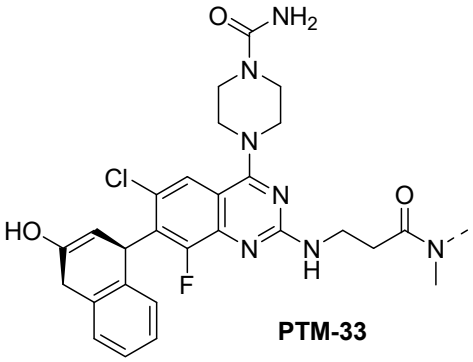
PTM-29

,



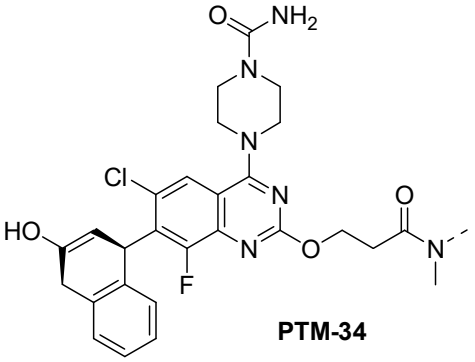
PTM-32

,



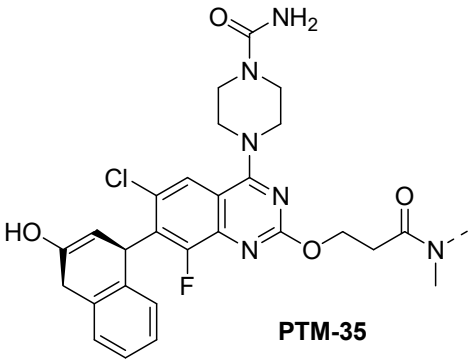
PTM-33

,



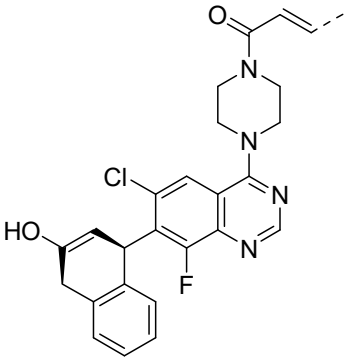
PTM-34

,



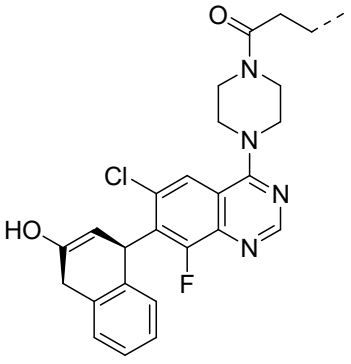
PTM-35

,



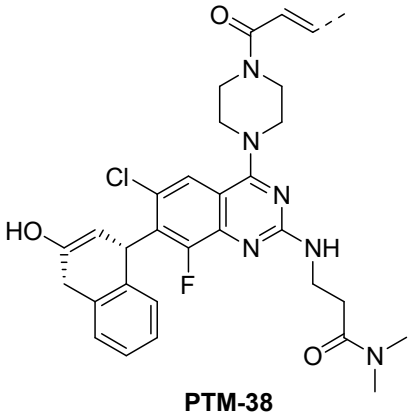
PTM-36

,



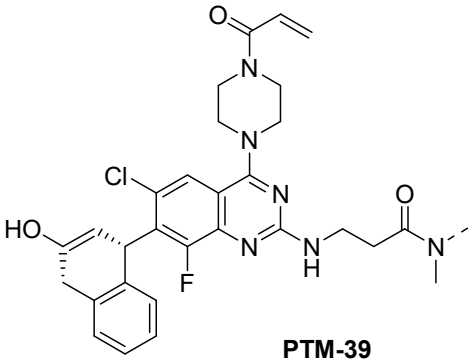
PTM-37

,



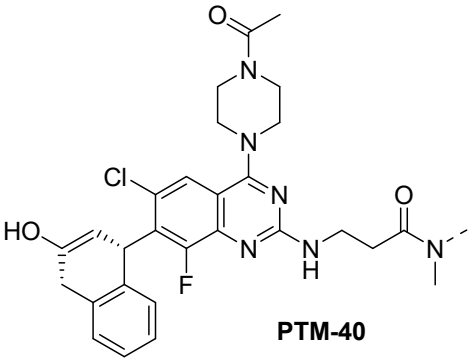
PTM-38

,



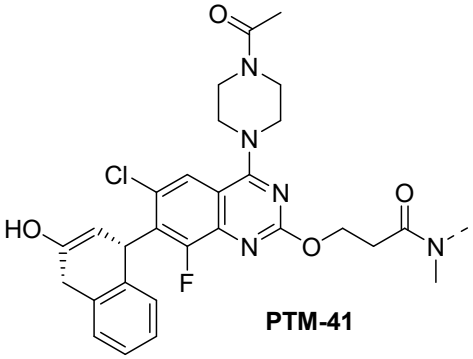
PTM-39

,



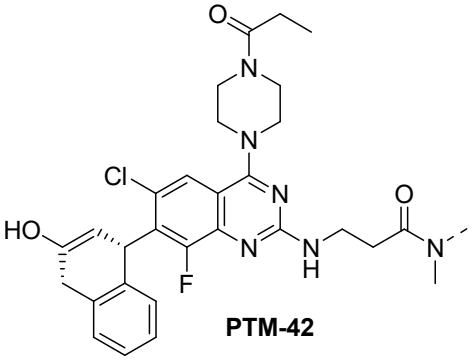
PTM-40

,



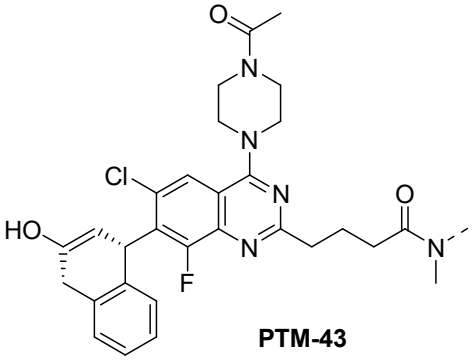
PTM-41

,



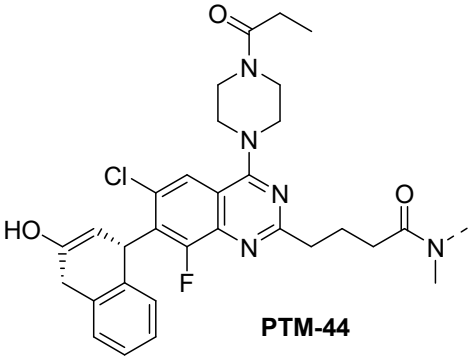
PTM-42

,



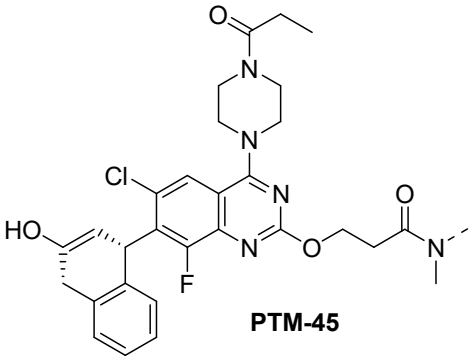
PTM-43

,



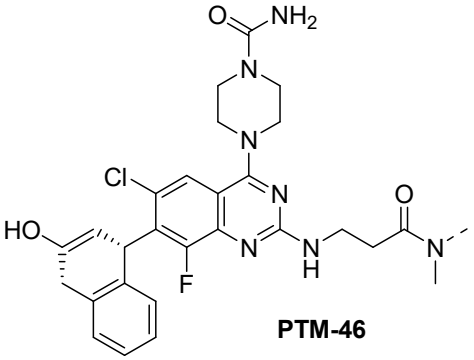
PTM-44

,



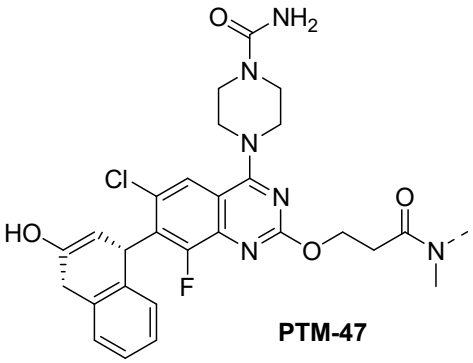
PTM-45

,

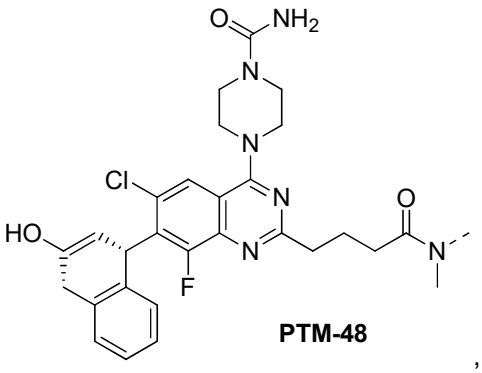


PTM-46

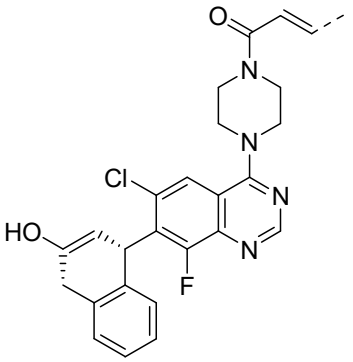
,



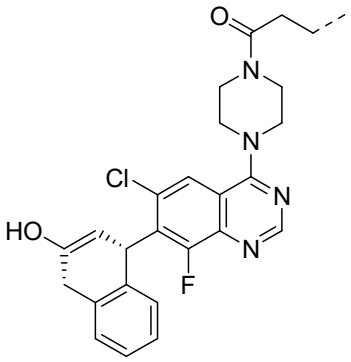
PTM-47



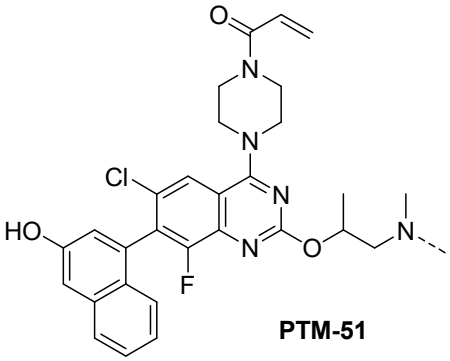
PTM-48



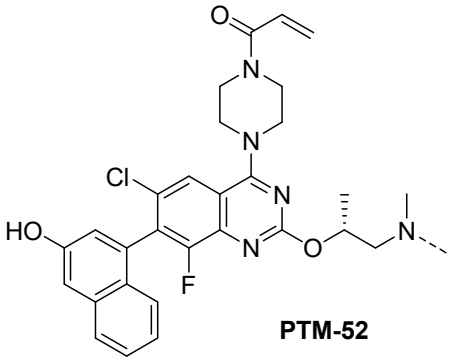
PTM-49



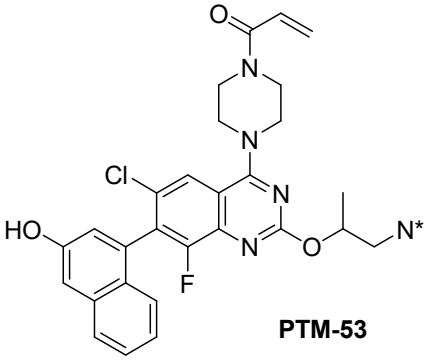
PTM-50



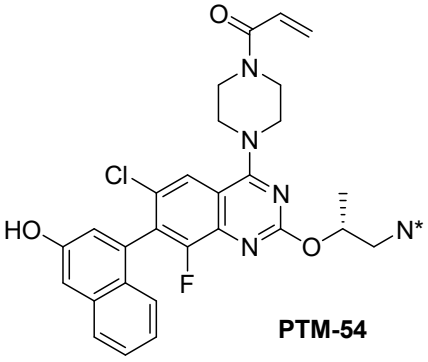
PTM-51



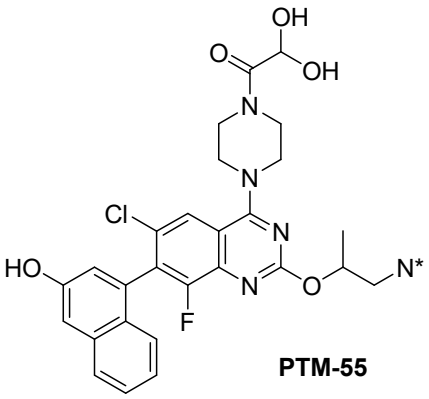
PTM-52



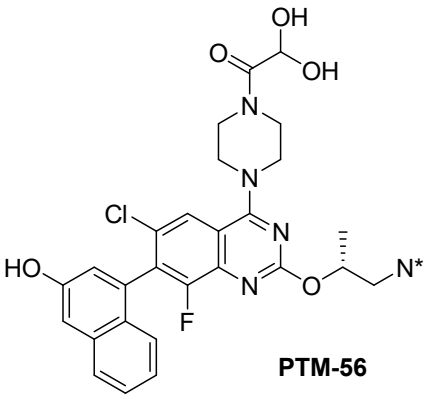
PTM-53



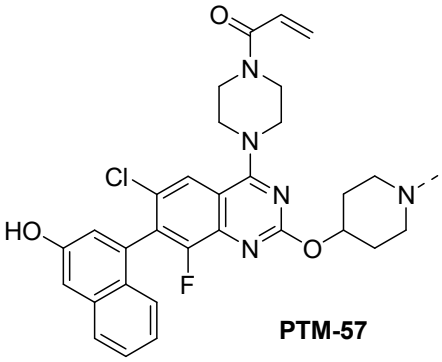
PTM-54



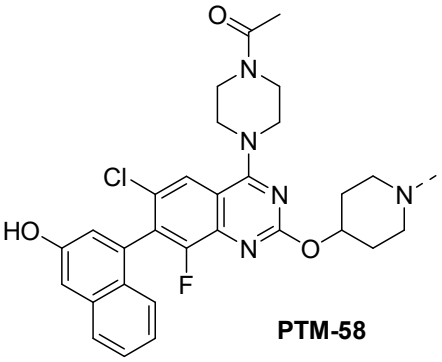
PTM-55,



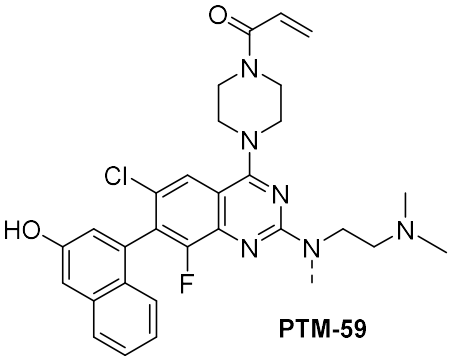
PTM-56,



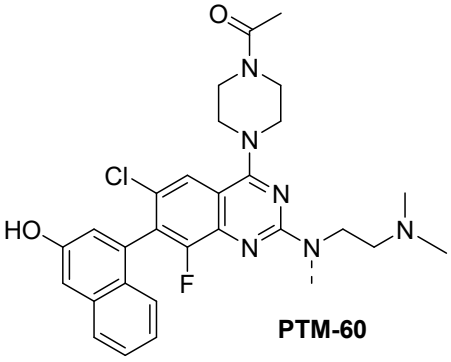
PTM-57,



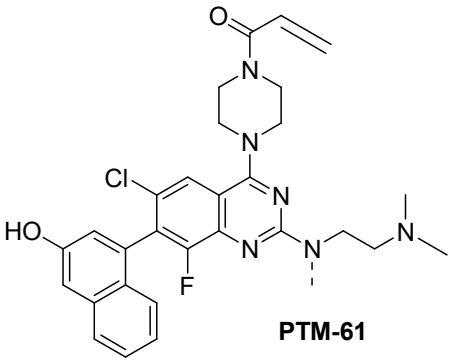
PTM-58,



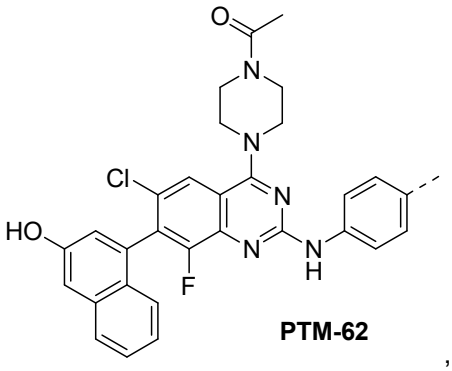
PTM-59,



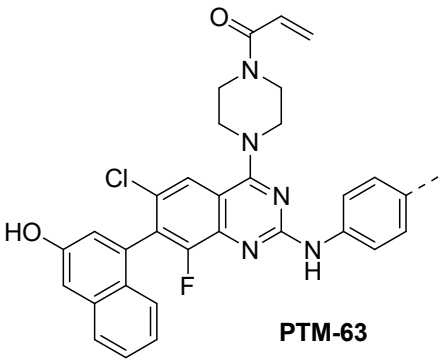
PTM-60,



PTM-61,

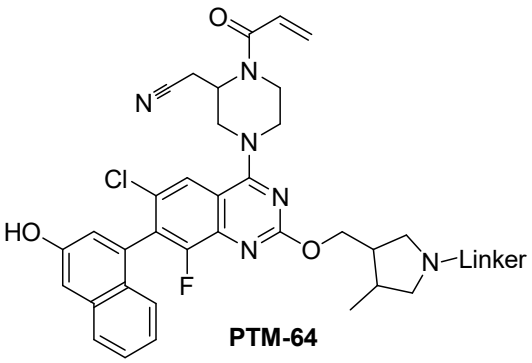


PTM-62,



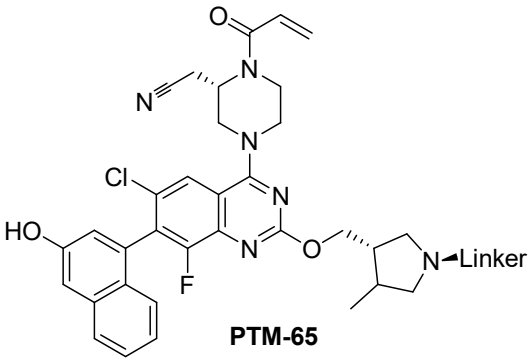
PTM-63

,



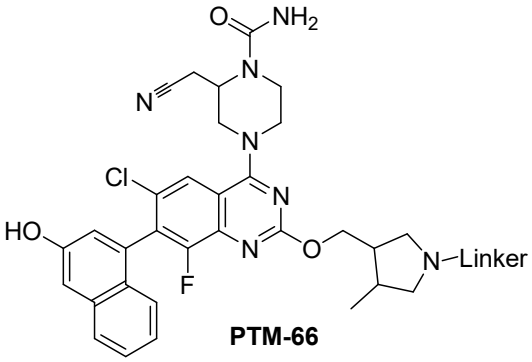
PTM-64

,



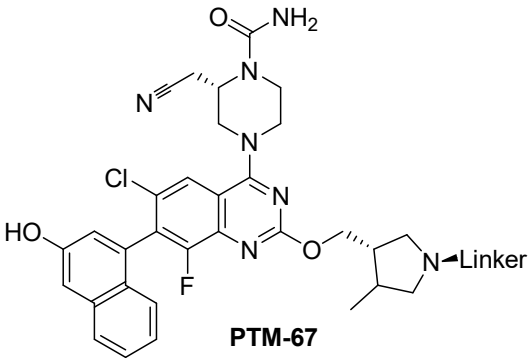
PTM-65

,



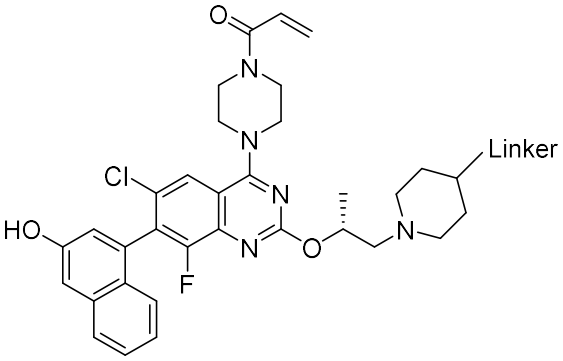
PTM-66

,



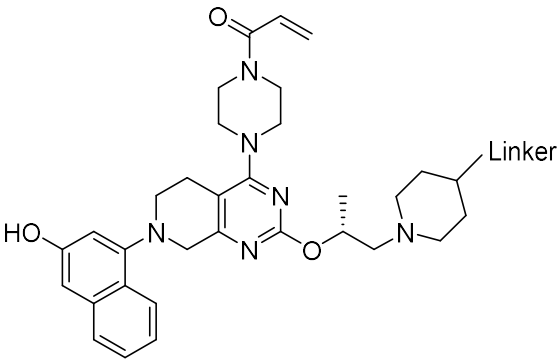
PTM-67

,



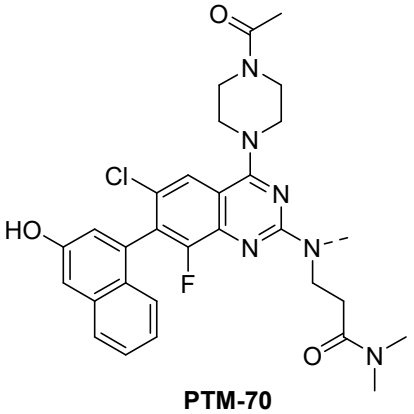
PTM-68

,



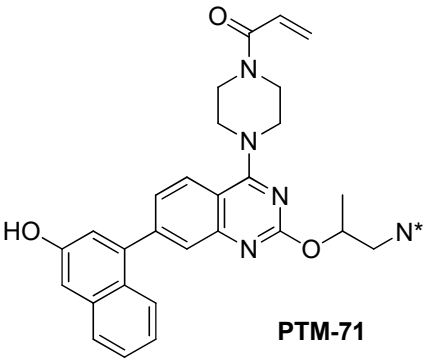
PTM-69

,

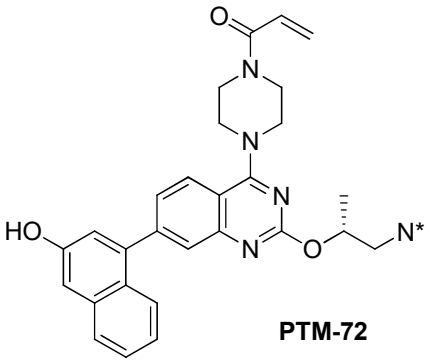


PTM-70

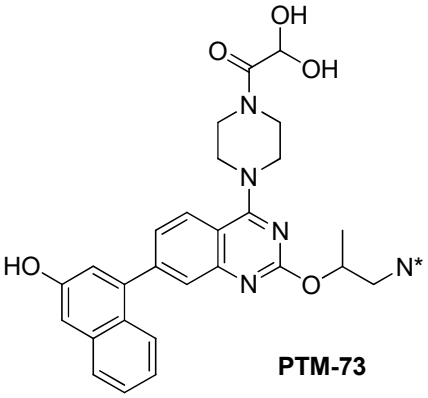
,



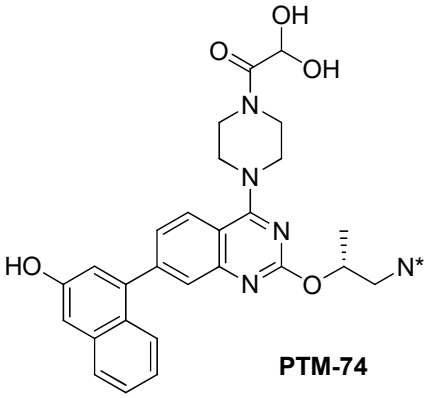
PTM-71



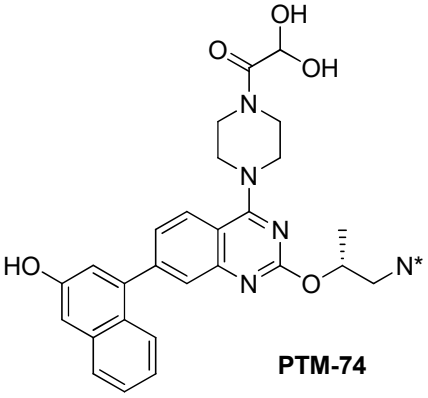
PTM-72



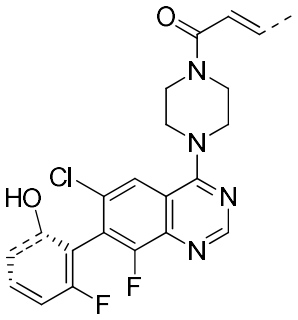
PTM-73



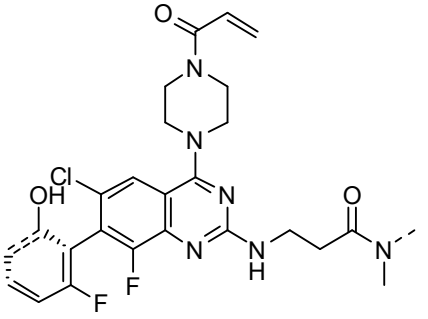
PTM-74



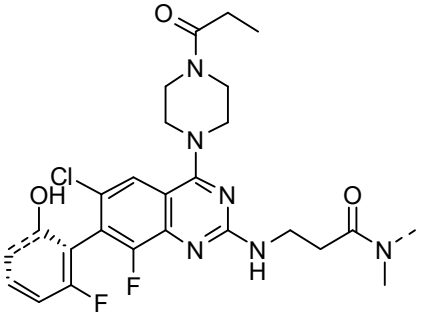
PTM-74



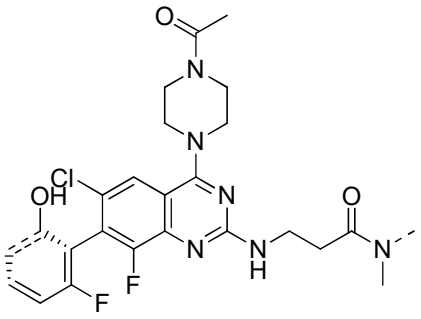
PTM-75



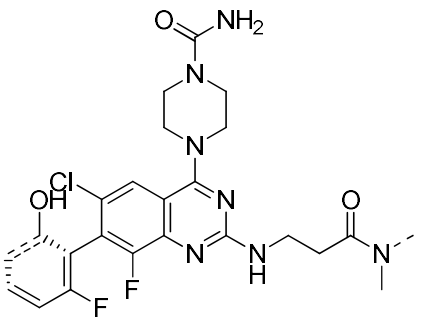
PTM-76



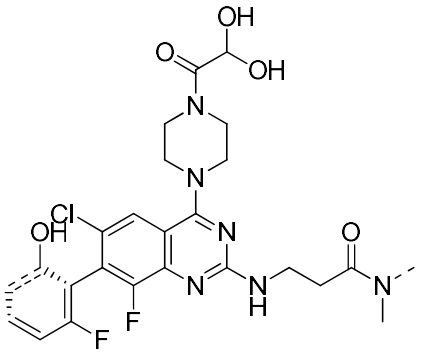
PTM-77



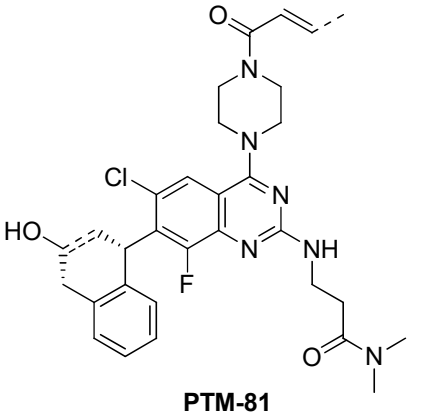
PTM-78



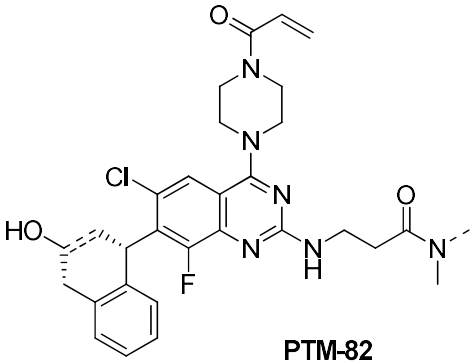
PTM-79



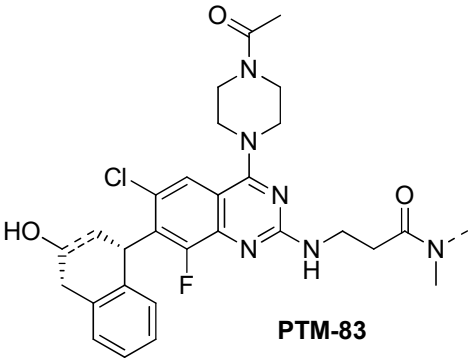
PTM-80



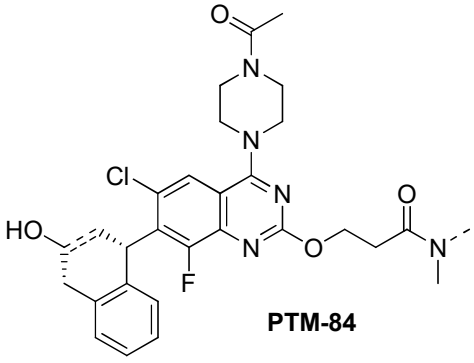
PTM-81



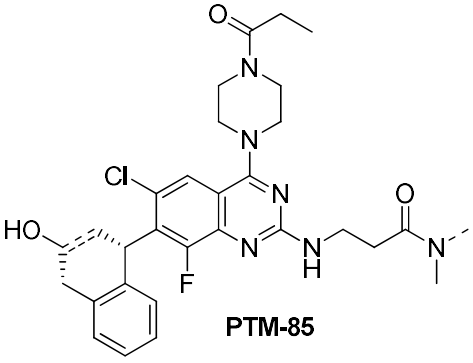
PTM-82



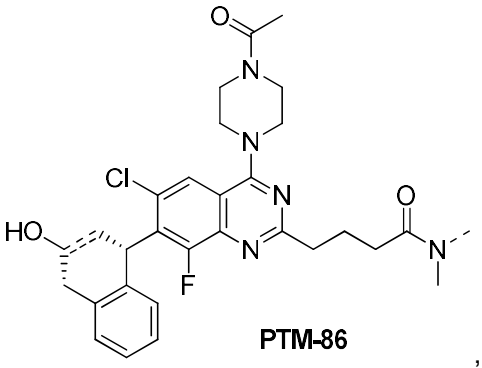
PTM-83



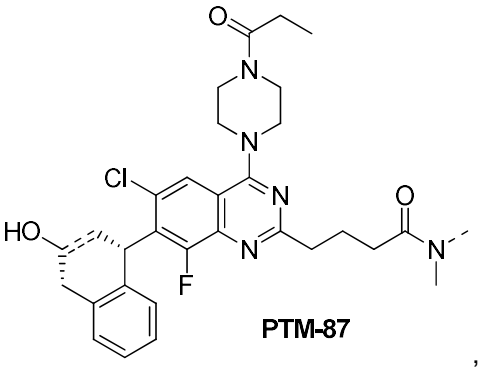
PTM-84



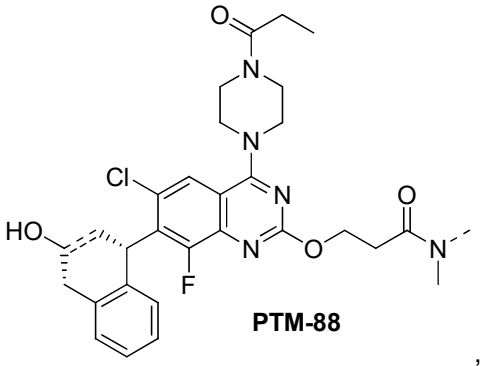
PTM-85



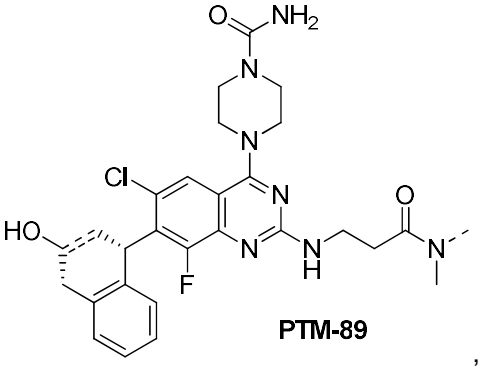
PTM-86 ,



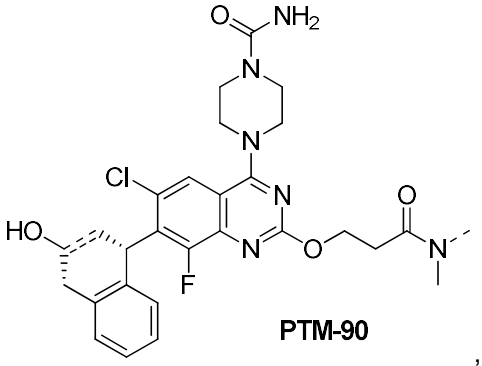
PTM-87 ,



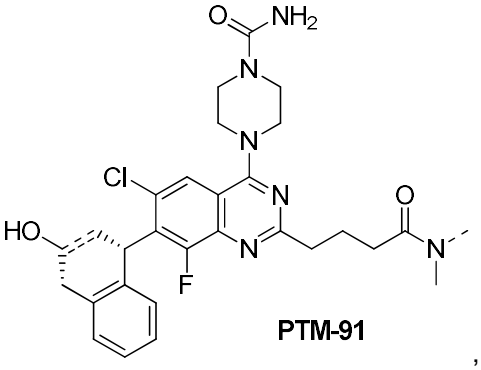
PTM-88 ,



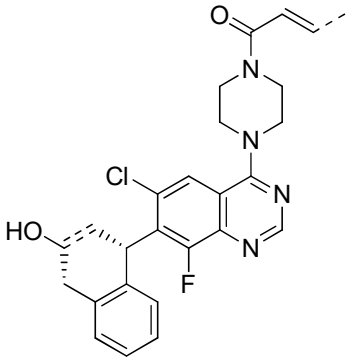
PTM-89 ,



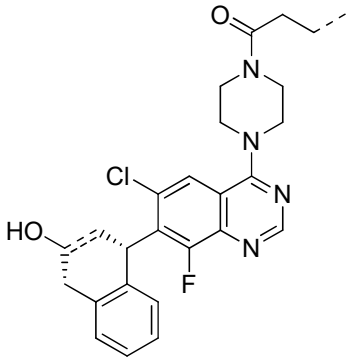
PTM-90 ,



PTM-91 ,



PTM-92 y



PTM-93 .

[000295] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, el PTM es: (i) un PTM seleccionado de entre un compuesto de las Tablas 4, 6, 8, 10 y 12; o (ii) un PTM de la Tabla 1.

Composiciones terapéuticas

[000296] Las composiciones farmacéuticas que comprenden combinaciones de una cantidad eficaz de al menos un compuesto bifuncional tal como se describe en la presente y uno o más de los compuestos que se describen en otras partes de la presente, todos en cantidades eficaces, combinados con una cantidad con eficacia terapéutica de un portador, aditivo o excipiente, representan un aspecto adicional de la presente descripción.

[000297] La presente descripción incluye, cuando corresponde, las composiciones que comprenden sales farmacéuticamente aceptables, en particular, sales de adición ácidas o básicas de los compuestos tal como se describe en la presente. Los ácidos que se usan para preparar las sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos mencionados anteriormente útiles de acuerdo con este aspecto son aquellos que forman sales de adición ácidas no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como sales de clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, acetato, lactato, citrato, citrato ácido, tartrato, bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3 naftoato)], entre muchas otras.

[000298] También se pueden usar sales de adición básicas farmacéuticamente aceptables para producir sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos o derivados de acuerdo con la presente descripción. Las bases químicas que pueden usarse como reactivos para preparar sales básicas farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente que son de naturaleza ácida son aquellas que forman sales básicas no tóxicas con esos compuestos. Esas sales básicas no tóxicas incluyen, de modo no taxativo, aquellas derivadas de cationes farmacéuticamente aceptables, tales como cationes de metales alcalinos (p. ej., potasio y sodio) y cationes de metales alcalinotérreos (p. ej., calcio, cinc y magnesio), sales de adición de amonio o amina con solubilidad en agua, tales como N-metilglucamina-(meglumina), y el alcanolamonio inferior y otras sales básicas de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables, entre otras.

[000299] Los compuestos tal como se describe en la presente pueden administrarse, de acuerdo con la descripción, en dosis individuales o divididas por vía oral, parenteral o tópica. La administración del compuesto activo puede variar de una administración continua (goteo intravenoso) a varias administraciones orales por día (por ejemplo, cuatro veces por día) y puede incluir administración oral, tópica, parenteral, intramuscular, intravenosa, subcutánea, transdérmica (que puede incluir un agente de mejora de la penetración), bucal, sublingual y por supositorio, entre otras vías de administración. Los comprimidos recubiertos entéricos para vía oral también pueden usarse para mejorar la biodisponibilidad de los compuestos de una vía oral de administración. La dosificación más eficaz dependerá de la farmacocinética del agente particular elegido, así como de la gravedad de la enfermedad del paciente. También se puede

usar la administración de compuestos de acuerdo con la presente descripción como esprays, nebulizaciones o aerosoles para la administración intranasal, intratraqueal o pulmonar. Por lo tanto, la presente descripción se dirige a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de compuesto tal como se describe en la presente, opcionalmente en combinación con un portador, aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de acuerdo con la presente descripción pueden administrarse en formas de liberación inmediata, liberación intermedia o liberación sostenida o controlada. Las formas de liberación sostenida o controlada se administran preferentemente por vía oral, pero también en forma de supositorio y transdérmica u otras formas tópicas. Las inyecciones intramusculares en forma liposomal también pueden usarse para controlar o liberar el compuesto en un sitio de inyección.

[000300] Las composiciones tal como se describe en la presente pueden formularse de manera convencional mediante el uso de uno o más portadores farmacéuticamente aceptables y también pueden administrarse en formulaciones de liberación controlada. Los portadores farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse en estas composiciones farmacéuticas incluyen, de modo no taxativo, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteína de suero, tales como albúmina sérica humana, sustancias amortiguadoras tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de prolamina, hidrógeno fosfato disódico, hidrógeno fosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina.

[000301] Las composiciones tal como se describe en la presente pueden administrarse por vía oral, parenteral, de espray para inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o a través de un depósito implantado. El término «parenteral» tal como se usa en la presente incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intrarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. Preferentemente, las composiciones son administradas por vía oral, intraperitoneal o intravenosa.

[000302] Las formas inyectables estériles de las composiciones tal como se describen en la presente pueden ser suspensiones acuosas u oleosas. Estas suspensiones pueden formularse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica mediante el uso de agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente aceptable para la administración parenteral no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1, 3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear se encuentra el agua, la solución de Ringer y la solución de cloruro de sodio isotónica. Además,

se emplean convencionalmente aceites estériles y no volátiles como un solvente o medio de suspensión. A estos efectos, se puede usar cualquier aceite no volátil insípido, lo cual incluye mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, como lo son los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como el aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como Ph. Helv o un alcohol similar.

[000303] Las composiciones farmacéuticas tal como se describe en la presente pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación aceptable para la vía oral, lo cual incluye, de modo no taxativo, cápsulas, comprimidos, soluciones o suspensiones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los portadores que se usan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. También suelen agregarse agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. En el caso de la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se necesitan suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también pueden agregarse determinados agentes endulzantes, saborizantes o colorantes.

[000304] De manera alternativa, las composiciones farmacéuticas tal como se describe en la presente pueden administrarse en forma de supositorios para la administración rectal. Estos pueden prepararse mediante la mezcla del agente con un excipiente no irritante adecuado, que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal, y por lo tanto se derrita en el recto para liberar el fármaco. Esos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

[000305] Las composiciones farmacéuticas tal como se describen en la presente también pueden administrarse por vía tópica. Las formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos. La aplicación tópica en el tracto intestinal inferior puede efectuarse en una formulación de supositorio rectal (remitirse a lo ya mencionado) o en una formulación de enema adecuada. También pueden usarse parches transdérmicos aceptables para uso tópico.

[000306] Para las aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en un ungüento adecuado que contenga el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Los portadores para la administración tópica de los compuestos de la presente descripción incluyen, de modo no taxativo, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, compuesto de polioxipropileno, polioxietileno, cera emulsionante y agua. En determinados aspectos preferidos de la descripción, los compuestos pueden colocarse como un recubrimiento sobre un estent que se haya de implantar quirúrgicamente en un paciente con el fin de inhibir o reducir la probabilidad de oclusión del

estent en el paciente.

[000307] De manera alternativa, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en una loción o crema adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores adecuados incluyen, de modo no taxativo, aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, cera de ésteres de cetilo, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

[000308] Para el uso oftálmico, las composiciones farmacéuticas pueden formularse como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica con ajuste de pH, o preferentemente como soluciones en solución salina estéril isotónica con ajuste de pH, con o sin un conservante tal como cloruro de bencilalconio. De manera alternativa, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticas pueden formularse en un ungüento tal como vaselina.

[000309] Las composiciones farmacéuticas tal como se describe en la presente también pueden administrarse mediante aerosol nasal o inhalación. Esas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas muy conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, mediante el uso de alcohol bencílico u otros conservantes, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales adecuados.

[000310] La cantidad de compuesto en una composición farmacéuticamente aceptable tal como se describe en la presente que puede combinarse con los materiales portadores para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo del hospedador y la enfermedad en tratamiento, el modo de administración particular. Preferentemente, las composiciones deben formularse para que contengan entre alrededor de 0,05 miligramos y alrededor de 750 miligramos o más, más preferentemente de alrededor de 1 miligramo a alrededor de 600 miligramos, e incluso más preferentemente de alrededor de 10 miligramos a alrededor de 500 miligramos de ingrediente activo, solo o en combinación con al menos otro compuesto de acuerdo con la presente descripción.

[000311] También se debería entender que una dosificación y un régimen de tratamiento específicos para cualquier paciente particular dependerán de diversos factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y el criterio del médico tratante, y la gravedad de la enfermedad o afección particular en tratamiento.

[000312] Un paciente o sujeto en necesidad de terapia mediante el uso de compuestos de acuerdo con los métodos descritos en la presente puede tratarse mediante la administración al paciente (sujeto) de una cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con la presente descripción, incluidas las sales, los solvatos o los polimorfos farmacéuticamente aceptables de estos, opcionalmente en un portador o diluyente farmacéuticamente aceptables, ya sea de

manera individual o en combinación con otros agentes terapéuticos conocidos tal como se identifica en otras partes de la presente.

[000313] Estos compuestos pueden administrarse mediante cualquier vía adecuada, por ejemplo, oral, parenteral, intravenosa, intradérmica, subcutánea o tópica, inclusive por vía transdérmica, en forma líquida, de crema, de gel o sólida o en forma de aerosol.

[000314] El compuesto activo se incluye en el portador o diluyente farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para administrar a un paciente una cantidad con eficacia terapéutica para la indicación deseada, sin provocar efectos tóxicos graves en el paciente tratado. Una dosis preferida del compuesto activo para todas las afecciones que se mencionan en la presente se encuentra en el intervalo de alrededor de 10 ng/kg a 300 mg/kg, preferentemente de 0,1 a 100 mg/kg por día, más generalmente de 0,5 a alrededor de 25 mg por kilogramo de peso corporal del receptor/paciente por día. Una dosificación tópica típica se encontrará en el intervalo de 0,01-5 % p/p en un portador adecuado.

[000315] El compuesto se administra de manera conveniente en cualquier forma de dosificación unitaria adecuada, lo cual incluye, de modo no taxativo, una que contenga menos de 1 mg, de 1 mg a 3000 mg, preferentemente de 5 a 500 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria. Frecuentemente es conveniente una dosificación oral de alrededor de 25-250 mg.

[000316] Preferentemente, el ingrediente activo se administra para lograr picos de concentración en plasma del compuesto activo de alrededor de 0,00001-30 mM, preferentemente alrededor de 0,1-30 µM. Esto puede lograrse, por ejemplo, mediante la inyección intravenosa de una solución o formulación del ingrediente activo, opcionalmente en solución salina, o un medio acuoso o puede administrarse como un bolo del ingrediente activo. También es adecuada la administración oral para generar concentraciones en plasma eficaces del agente activo.

[000317] La concentración del compuesto activo en la composición del fármaco dependerá de las velocidades de absorción, distribución, inactivación y excreción del fármaco, así como otros factores conocidos por los expertos en la técnica. Cabe destacar que los valores de dosificación también variarán con la gravedad de la afección a aliviar. Se ha de entender de manera adicional que, para cualquier paciente particular, se deben ajustar los regímenes de dosificación específicos con el paso del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administre o supervise la administración de las composiciones, y que los intervalos de concentración que se indican en la presente son solamente ilustrativos y no se pretende que limiten el alcance o la puesta en práctica de las composiciones reivindicadas. El ingrediente activo puede administrarse en una vez, o puede dividirse en una cantidad de dosis más pequeñas a administrarse en intervalos de tiempo variables.

[000318] Por lo general, las composiciones orales incluirán un diluyente inerte o un

portador comestible. Pueden estar contenidas en cápsulas de gelatina o en comprimidos. A los efectos de la administración terapéutica oral, el compuesto activo o su derivado de profármaco pueden incorporarse con excipientes y usarse en forma de comprimidos, caramelos o cápsulas. Se pueden incluir agentes aglutinantes y/o materiales adyuvantes farmacéuticamente compatibles como parte de la composición.

[000319] Los comprimidos, píldoras, cápsulas, caramelos y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente dispersante tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio o Sterotes; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un endulzante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante tal como menta piperita, salicilato de metilo o saborizante de naranja. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de material del tipo anterior, un portador líquido, tal como un aceite graso. Además, las formas de dosificación unitarias pueden contener diversos otros materiales que modifiquen la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, recubrimientos de azúcar, laca o agentes entéricos.

[000320] El compuesto activo o la sal farmacéuticamente aceptable de este puede administrarse como un componente de un elixir, una suspensión, un jarabe, una oblea, una goma de mascar o similares. Un jarabe puede contener, además de los compuestos activos, sacarosa como un agente endulzante y determinados conservantes, tintes y colorantes y sabores.

[000321] El compuesto activo o sus sales farmacéuticamente aceptables también pueden mezclarse con otros materiales activos que no perjudiquen la acción deseada, o con materiales que complementen la acción deseada, tales como agentes contra el cáncer, incluidos los inhibidores de receptores del factor de crecimiento epidérmico, EPO y darbapoyetina alfa, entre otros. En determinados aspectos preferidos de la descripción, uno o más compuestos de acuerdo con la presente invención se administran junto con otro agente bioactivo, tal como un agente contra el cáncer o un agente cicatrizante de heridas, inclusive un antibiótico, tal como se describe en la presente.

[000322] Las soluciones o suspensiones usadas para la aplicación parenteral, intradérmica, subcutánea o tópica pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites no volátiles, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros solventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético; agentes de amortiguación tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad, tales como cloruro de sodio o dextrosa. La preparación parenteral puede colocarse en ampollas, jeringas descartables o viales de dosis múltiples de vidrio o plástico.

[000323] Si la administración es por vía intravenosa, los portadores preferidos son solución salina amortiguada con fosfato (PBS, por sus siglas en inglés) o fisiológica.

[000324] En una modalidad, los compuestos activos se preparan con portadores que protegerán el compuesto contra la eliminación rápida del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, lo cual incluye implantes y sistemas de suministro microencapsulados. Se pueden usar polímeros biodegradables y biocompatibles, tales como acetato de etilenvinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Los métodos para la preparación de esas formulaciones serán evidentes para los expertos en la técnica.

[000325] Las suspensiones liposómicas también pueden ser portadores farmacéuticamente aceptables. Estos pueden prepararse de acuerdo con los métodos conocidos para los expertos en la técnica, por ejemplo, tal como se describe en la pat. estadounidense n.° 4,522,811 (que se incorpora en su totalidad a la presente mediante referencia). Por ejemplo, las formulaciones liposómicas pueden prepararse mediante la disolución de uno o más lípidos adecuados (tales como estearoil fosfatidil etanolamina, estearoil fosfatidil colina, aracadoil fosfatidil colina y colesterol) en un solvente inorgánico que luego se evapore, dejando una película fina de lípidos secos en la superficie del recipiente. Luego se introduce en el recipiente una solución acuosa del compuesto activo. Luego se da vuelta con la mano el recipiente para liberar el material lipídico de las paredes del recipiente y para dispersar las acumulaciones de lípidos, mediante lo cual se forma la suspensión liposómica.

Métodos terapéuticos

[000326] En un aspecto adicional, la descripción proporciona composiciones terapéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto tal como se describe en la presente o una forma de sal de este, y un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones terapéuticas modulan la degradación de proteínas en un paciente o sujeto, por ejemplo, un animal, tal como un ser humano, y pueden usarse para el tratamiento o la mejora de enfermedades o afecciones que se modulan a través de la proteína degradada.

[000327] Las expresiones «tratar», «que trata» y «tratamiento», etc., tal como se usan en la presente, hacen referencia a cualquier acción que proporcione un beneficio a un paciente al cual se puedan administrar los compuestos de la presente, lo cual incluye el tratamiento de cualquier enfermedad o afección que se module a través de la proteína a la cual se unen los compuestos de la presente. Anteriormente en la presente se indicaron enfermedades o afecciones que incluyen el cáncer (p. ej., al menos uno de cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer pulmonar, cáncer pulmonar no microcítico, neoplasias malignas de las vías biliares, cáncer de endometrio, cáncer de cuello uterino, cáncer de vejiga, cáncer de hígado, leucemia mieloide, cáncer de mama, o combinaciones de estos), que pueden tratarse mediante el uso de compuestos de acuerdo con la presente descripción.

[000328] La descripción proporciona composiciones terapéuticas tal como se describe en la presente para efectuar la degradación de proteínas de interés para el tratamiento o la mejora de una enfermedad, p. ej., un cáncer (tal como cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer pulmonar, cáncer pulmonar no microcítico, neoplasias malignas de las vías biliares, cáncer de endometrio, cáncer de cuello uterino, cáncer de vejiga, cáncer de hígado, leucemia mieloide o cáncer de mama). En determinadas modalidades adicionales, la enfermedad es mieloma múltiple. Como tal, en otro aspecto, la descripción proporciona un método para ubiquitinar/degradar una proteína diana en una célula. En determinadas modalidades, el método comprende administrar un compuesto bifuncional tal como se describe en la presente que comprende, p. ej., un ULM y un PTM, preferentemente enlazados a través de un resto enlazador, tal como se describe en otras partes de la presente, donde el ULM se acopla al PTM y donde el ULM reconoce una proteína de la vía de la ubiquitina (p. ej., una ubiquitina ligasa, tal como una ubiquitina ligasa E3, lo cual incluye cereblon, VHL, IAP y/o MDM2) y el PTM reconoce la proteína diana de forma tal que se producirá la degradación de la proteína diana cuando la proteína diana se ubique cerca de la ubiquitina ligasa, lo cual da como resultado la degradación/inhibición de los efectos de la proteína diana y el control de los niveles de proteínas. El control de los niveles de proteínas proporcionados por la presente descripción proporciona el tratamiento de una enfermedad o afección, que se modula a través de la proteína diana mediante la reducción del nivel de esa proteína en la célula, p. ej., las células de un paciente. En determinadas modalidades, el método comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto tal como se describe en la presente, que incluye opcionalmente un excipiente, portador, adyuvante u otro agente bioactivo farmacéuticamente aceptable o una combinación de estos.

[000329] En modalidades adicionales, la descripción proporciona métodos para tratar o mejorar una enfermedad, un trastorno o un síntoma de estos en un sujeto o un paciente, p. ej., un animal, tal como un ser humano, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una composición que comprende una cantidad eficaz, p. ej., una cantidad con eficacia terapéutica, de un compuesto tal como se describe en la presente o una sal de este, y un excipiente, portador, adyuvante, otro agente bioactivo farmacéuticamente aceptable o una combinación de estos, donde la composición es eficaz para tratar o mejorar la enfermedad o el trastorno o síntoma de estos en el sujeto.

[000330] En otro aspecto, la descripción proporciona métodos para identificar los efectos de la degradación de las proteínas de interés en un sistema biológico mediante el uso de compuestos de acuerdo con la presente descripción.

[000331] En otra modalidad, la presente descripción se dirige a un método de tratamiento de un paciente humano que lo necesite para una enfermedad o afección modulada a través de una proteína, donde la degradación de esa proteína producirá un efecto terapéutico en el paciente, donde el método comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad

eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención, opcionalmente en combinación con otro agente bioactivo. La enfermedad o afección puede ser una enfermedad provocada por un agente microbiano u otros agentes exógenos tales como virus, bacterias, hongos, protozoarios u otros microbios o puede ser una enfermedad causada por la sobreexpresión de una proteína, que conduzca a una enfermedad y/o afección.

[000332] La expresión «enfermedad o afección» se usa para describir cualquier enfermedad o afección donde se produzca una desregulación de proteínas (es decir, que la cantidad de proteínas expresadas en un paciente sea elevada) y donde la degradación de una o más proteínas en un paciente pueda proporcionar un tratamiento beneficioso o un alivio de los síntomas a un paciente que lo necesite. En determinados casos, la enfermedad o afección puede curarse.

[000333] Las enfermedades o afecciones que pueden tratarse mediante el uso de compuestos de acuerdo con la presente descripción incluyen, por ejemplo, asma, enfermedades autoinmunitarias tales como esclerosis múltiple, diversos cánceres, ciliopatías, labio leporino, diabetes, cardiopatías, hipertensión, enfermedad intestinal inflamatoria, retraso mental, trastorno emocional, obesidad, ametropía, infertilidad, síndrome de Angelman, enfermedad de Canavan, celiaquía, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, fibrosis quística, distrofia muscular de Duchenne, hemocromatosis, hemofilia, síndrome de Klinefelter, neurofibromatosis, fenilcetonuria, enfermedad renal poliquística, síndrome de Prader-Willi (PKD1) o 4 (PKD2), anemia de células falciformes, enfermedad de Tay-Sachs, síndrome de Turner.

[000334] Los términos «neoplasia» o «cáncer» se usan a lo largo de la memoria descriptiva para hacer referencia al proceso patológico que tiene como resultado la formación y el crecimiento de una neoplasia maligna o cancerosa, es decir, tejido anómalo que crece mediante proliferación celular, frecuentemente con mayor rapidez de lo normal, y continúa creciendo luego de que cesan los estímulos que dieron inicio al nuevo crecimiento. En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, la enfermedad o el trastorno es un cáncer o una neoplasia que se selecciona de entre cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer pulmonar, cáncer pulmonar no microcítico, neoplasias malignas de las vías biliares, cáncer de endometrio, cáncer de cuello uterino, cáncer de vejiga, cáncer de hígado, leucemia mieloide o cáncer de mama (p. ej., un cáncer o una neoplasia que se selecciona de entre cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer pulmonar o cáncer pulmonar no microcítico). Las neoplasias malignas muestran una carencia parcial o total de organización estructural y coordinación funcional con el tejido normal y la mayoría invade los tejidos circundantes, hace metástasis en varios sitios y probablemente reaparezcan luego de intentar eliminarlas y provoquen la muerte del paciente a menos que se traten adecuadamente. Tal como se usa en la presente, el término «neoplasia» se usa para describir todas las enfermedades cancerosas y abarca o engloba el proceso patológico asociado a tumores

malignos hematógenos, ascíticos y sólidos. Los ejemplos de cánceres que pueden tratarse con los compuestos de la presente, ya sea solos o en combinación con al menos un agente adicional contra el cáncer, incluyen carcinoma de célula escamosa, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinomas hepatocelulares y carcinomas de células renales, cáncer de vejiga, intestino, mama, cuello uterino, colon, esófago, cabeza, riñón, hígado, pulmón, cuello, ovario, páncreas, próstata y estómago; leucemias; linfomas benignos y malignos, particularmente el linfoma de Burkitt y el linfoma no hodgkiniano; melanomas benignos y malignos; enfermedades mieloproliferativas; sarcomas, incluido el sarcoma de Ewing, hemangiosarcoma, sarcoma de Kaposi, liposarcoma, miosarcomas, neuroepitelioma periférico, sarcoma sinovial, gliomas, astrocitomas, oligodendrogliomas, ependimomas, glioblastomas, neuroblastomas, ganglioneuromas, gangliogliomas, meduloblastomas, tumores de células pineales, meningiomas, sarcomas de las meninges, neurofibromas y schwannomas; cáncer de intestino, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer pulmonar no microcítico, neoplasias malignas de las vías biliares, cáncer de endometrio, leucemia mieloide, cáncer de cuello uterino, cáncer de útero, cáncer pulmonar, cáncer de ovario, cáncer testicular, cáncer de tiroides, astrocitoma, cáncer de esófago, cáncer pancreático, cáncer de estómago, cáncer de hígado, cáncer de colon, melanoma; carcinosarcoma, enfermedad de Hodgkin, tumor de Wilms y teratocarcinomas. Otros cánceres que pueden tratarse mediante el uso de compuestos de acuerdo con la presente descripción incluyen, por ejemplo, leucemia linfoblástica aguda de linaje T (T-ALL, por sus siglas en inglés), linfoma linfoblástico de linaje T (LL-T, por sus siglas en inglés), linfoma de linfocitos T de carácter periférico, leucemia de linfocitos T en adultos, ALL pre-B, linfomas pre-B, linfoma de linfocitos B grandes, linfoma de Burkitt, ALL de linfocitos B, ALL positiva para el cromosoma Filadelfia y CML positiva para el cromosoma Filadelfia.

[000335] La expresión «agente bioactivo» se usa para describir un agente, que no sea un compuesto de acuerdo con la presente descripción, que se usa junto con los compuestos de la presente como agente con actividad biológica para ayudar a que se efectúe una terapia, inhibición y/o prevención/profilaxis previstas para las cuales se usan los compuestos de la presente. Los agentes bioactivos preferidos para el uso en la presente incluyen los agentes que tienen actividad farmacológica similar a aquella para la que se usan o administran los compuestos de la presente e incluyen, por ejemplo, agentes contra el cáncer, agentes antivirales, especialmente agentes contra el VIH y agentes contra el VHC, agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos, etc.

[000336] La expresión «agente adicional contra el cáncer» se usa para describir un agente contra el cáncer, que puede combinarse con los compuestos de acuerdo con la presente descripción para tratar el cáncer. Estos agentes incluyen, por ejemplo everolimus, trabectedina, abraxano, TLK 286, AV-299, DN-101, pazopanib, GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244 (ARRY-142886), AMN-107, TKI-258, GSK461364, AZD 1152, enzastaurina, vandetanib, ARQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, un

inhibidor de FLT-3, un inhibidor de VEGFR, un inhibidor de EGFR TK, un inhibidor de la cinasa aurora, un modulador de PIK-1, un inhibidor de Bcl-2, un inhibidor de HDAC, un inhibidor de c-MET, un inhibidor de PARP, un inhibidor de Cdk, un inhibidor de EGFR TK, un inhibidor de IGFR-TK, un anticuerpo anti-HGF, un inhibidor de la cinasa PI3, un inhibidor de AKT, un inhibidor de mTORC1/2, un inhibidor de JAK/STAT, un inhibidor de puntos de control 1 o 2, un inhibidor de cinasas de adhesión focal, un inhibidor de cinasas Map (mek), un anticuerpo VEGF-trap, pemetrexed, erlotinib, dasatanib, nilotinib, decatanib, panitumumab, amrubicina, oregovomab, Lep-etu, nolatrexed, azd2171, batabulina, ofatumumab, zanolimumab, edotecarina, tetrandrina, rubitecano, tesmilifeno, oblimerseno, ticilimumab, ipilimumab, gosipol, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, cilengitida, gimatecano, IL13-PE38QQR, INO 1001, $IPdR_1$ KRX-0402, lucantona, LY317615, neuradiab, vitespano, Rta 744, Sdx 102, talampanel, atrasentano, Xr 311, romidepsina, ADS-100380, sunitinib, 5-fluorouracilo, vorinostat, etopósido, gemcitabina, doxorrubicina, doxorrubicina liposómica, 5'-desoxi-5-fluorouridina, vincristina, temozolomida, ZK-304709, seliciclib; PD0325901, AZD-6244, capecitabina, ácido L-glutámico, N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H- pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoilo]-, sal disódica, heptahidrato, camptotecina, irinotecano etiquetado con PEG, tamoxifeno, citrato de toremifeno, anastrazol, exemestano, letrozol, DES (dietilestilbestrol), estradiol, estrógeno, estrógeno conjugado, bevacizumab, IMC-1C11, CHIR-258); 3-[5-(metilsulfonilpiperadinemetil)- indolil-quinolona, vatalanib, AG-013736, AVE-0005, acetato de goserelina, acetato de leuprolida, pamoato de triptorelina, acetato de medroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, raloxifeno, bicalutamida, flutamida, nilutamida, acetato de megestrol, CP-724714; TAK-165, HKI-272, erlotinib, lapatanib, canertinib, anticuerpo ABX-EGF, erbitux, EKB-569, PKI-166, GW-572016, lonafarnib, BMS-214662, tipifarnib; amifostina, NVP-LAQ824, suberoil analida ácido hidroxámico, ácido valproico, tricostatina A, FK-228, SU11248, sorafenib, KRN951 , aminoglutetimida, arnsacrina, anagrelida, L-asparaginasa, vacuna de Bacillus Calmette-Guerin (BCG), adriamicina, bleomicina, buserelina, busulfano, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clodronato, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, dietilestilbestrol, epirrubicina, fludarabina, fludrocortisona, fluoximesterona, flutamida, Gleevec, gemcitabina, hidroxiurea, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, melfalano, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nilutamida, octreotida, oxaliplatino, pamidronato, pentostatina, plicamicina, porfímero, procarbazina, raltitrexed, rituximab, estreptozocina, tenipósido, testosterona, talidomida, tioguanina, tiotepa, tretinoína, vindesina, ácido 13-cis-retinoico, mostaza de fenilalanina, mostaza de uracilo, estramustina, altretamina, floxuridina, 5-desoxiuridina, arabinósido de citosina, 6-mecaptopurina, deoxicoformicina, calcitriol, valrubicina, mitramicina, vinblastina, vinorelbina, topotecano, razoxina, marimastat, COL-3, neovastat, BMS-275291 , escualamina, endoestatina, SU5416, SU6668, EMD121974, interleucina 12, IM862, angioestatina, vitaxina,

droloxifeno, idoxifeno, espironolactona, finasterida, cimitidina, trastuzumab, denileucina diftitox, gefitinib, bortezimib, paclitaxel, paclitaxel sin cremóforo, docetaxel, epitilona B, BMS- 247550, BMS-310705, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, pipendoxifeno, ERA-923, arzoxifeno, fulvestrant, acolbifeno, lasofoxifeno, idoxifeno, TSE-424, HMR- 3339, ZK186619, topotecano, PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, rapamicina, 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina, temsirolimus, AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210, LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, wortmanina, ZM336372, L-779,450, filgrastima PEG, darbepoetina, eritropoyetina, factor de estimulación de colonias de granulocitos, zolendronato, prednisona, cetuximab, factor de estimulación de colonias de granulocitos y macrófagos, histrelina, interferón alfa 2a pegilado, interferón alfa 2a, interferón alfa 2b pegilado, interferón alfa 2b, azacitidina, PEG-L-asparaginasa, lenalidomida, gemtuzumab, hidrocortisona, interleucina 11, dexrazoxana, alemtuzumab, ácido transretinoico, quetoconazol, interleucina 2, megestrol, inmunoglobulina, mostaza de nitrógeno, metilprednisolona, ibritgumomab tiuxetano, andrógenos, decitabina, hexametilmelamina, bexaroteno, tositumomab, trióxido de arsénico, cortisona, editronato, mitotano, ciclosporina, daunorrubicina liposómica, Edwina-asparaginasa, estroncio 89, casopitant, netupitant, un antagonista del receptor de NK-1, palonosetrón, aprepitant, difenhidramina, hidroxizina, metoclopramida, lorazepam, alprazolam, haloperidol, droperidol, dronabinol, dexametasona, metilprednisolona, proclorperazina, granisetrón, ondansetrón, dolasetrón, tropisetrón, pegfilgrastim, eritropoyetina, epoetina alfa, darbepoetina alfa, y mezclas de estos.

[000337] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, el agente bioactivo o agente adicional contra el cáncer es una quimioterapia o terapia biológica dirigida a receptores del factor de crecimiento epidérmico (p. ej., inhibidores de receptores del factor de crecimiento epidérmico, tal como al menos uno de gefitinib, erlotinib, neratinib, lapatinib, cetuximab, vandetanib, necitumamab, osimertinib, o una combinación de estos).

[000338] Las expresiones «agente contra el VIH» o «agente adicional contra el VIH» incluyen, por ejemplo, inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos (NRTI, por sus siglas en inglés), otros inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (es decir, aquellos que no son representativos de la presente descripción), inhibidores de proteasas, inhibidores de fusión, entre otros, ejemplos de los cuales pueden incluir, por ejemplo, 3TC (lamivudina), AZT (Zidovudina), (-)-FTC, ddI (Didanosina), ddC (zalcitabina), abacavir (ABC), tenofovir (PMPA), D-D4FC (Reverset), D4T (Estavudina), Racivir, L-FddC, L-FD4C, NVP (Nevirapina), DLV (Delavirdina), EFV (Efavirenz), SQVM (mesilato de saquinavir), RTV (Ritonavir), IDV (Indinavir), SQV (Saquinavir), NFV (Nelfinavir), APV (Amprenavir), LPV (Lopinavir), inhibidores de fusión tales como T20, entre otros, fuseon y mezclas de estos, incluidos los compuestos contra el VIH que actualmente se encuentran en fase de ensayos clínicos o en desarrollo.

[000339] Otros agentes contra el VIH que pueden usarse en administración conjunta con los compuestos de acuerdo con la presente descripción incluyen, por ejemplo, otros NNRTI (es

decir, diferentes de los NNRTI de acuerdo con la presente descripción) que pueden seleccionarse dentro del grupo que consiste en nevirapina (BI-R6-587), delavirdina (U-90152S/T), efavirenz (DMP-266), UC-781 (N-[4-cloro-3-(3-metil-2-buteniloxi)fenil]-2metil3-furancarbotiamida), etravirina (TMC125), trovirdina (Ly300046.HCl), MKC-442 (emivirina, coactinón), HI-236, HI-240, HI-280, HI-281, rilpivirina (TMC-278), MSC-127, HBY 097, DMP266, Baicalina (TJN-151) ADAM-II (3',3'-dicloro-4',4"-dimetoxi-5',5"-bis(metoxicarbonil)-6,6-difenilhexenoato) de metilo, 3-bromo-5-(1-5-bromo-4-metoxi-3-(metoxicarbonil)fenil)hept-1-enil)-2-metoxibenzoato de metilo (análogo del Alquenildiarilmetano, análogo de Adam), (5-cloro-3-(fenilsulfinil)-2'-indolcarboxamida), AAP-BHAP (U-104489 o PNU-104489), Capravirina (AG-1549, S-1153), atevirdina (U-87201E), ácido aurin tricarboxílico (SD-095345), 1-[(6-ciano-2-indolil)carbonil]-4-[3-(isopropilamino)-2-piridinil]piperazina, 1-[5-[[N-(metil)metilsulfonilamino]-2-indolilcarbonil-4-[3-(isopropilamino)-2-piridinil]piperazina, 1-[3-(etilamino)-2-[piridinil]-4-[(5-hidroxi-2-indolil)carbonil]piperazina, 1-[(6-formil-2-indolil)carbonil]-4-[3-(isopropilamino)-2-piridinil]piperazina, 1-[[5-(metilsulfoniloxi)-2-indoili)carbonil]-4-[3-(isopropilamino)-2-piridinil]piperazina, U88204E, Bis(2-nitrofenil)sulfona (NSC 633001), Calanolida A (NSC675451), Calanolida B, 6-bencil-5-metil-2-(ciclohexiloxi)pirimidin-4-ona (DABO-546), DPC 961, E-EBU, E-EBU-dm, E-EPSeU, E-EPU, Foscarnet (Foscavir), HEPT (1-[(2-hidroxietoxi)metil]-6-(feniltio)timina), HEPT-M (1-[(2-hidroxietoxi)metil]-6-(3-metilfenil)tio)timina), HEPT-S (1-[(2-hidroxietoxi)metil]-6-(feniltio)-2-tiotimina), Inophillum P, L-737,126, miquelamina A (NSC650898), Miquelamina B (NSC649324), Miquelamina F, 6-(3,5-dimetilbencil)-1-[(2-hidroxietoxi)metil]-5-isopropiluracilo, 6-(3,5-dimetilbencil)-1-(etioximetil)-5-isopropiluracilo, NPPS, E-BPTU (NSC 648400), Oltipraz (4-metil-5-(pirazinil)-3H-1,2-ditiol-3-tiona), N-{2-(2-cloro-6-fluorofenetil]-N'-(2-tiazolil)tiourea (derivado PETT Cl, F), N-{2-(2,6-difluorofenetil]-N'-[2-(5-bromopiridil)]tiourea (derivado PETT), N-{2-(2,6-difluorofenetil]-N'-[2-(5-metilpiridil)]tiourea (derivado PETT Piridilo), N-[2-(3-fluorofuranil)etil]-N'-[2-(5-cloropiridil)]tiourea, N-[2-(2-fluoro-6-etoxifenetil)]-N'-[2-(5-bromopiridil)]tiourea, N-(2-fenetil)-N'-(2-tiazolil)tiourea (LY-73497), L-697,639, L-697,593, L-697,661, 3-[2-(4,7-difluorobenzoxazol-2-il)etil}-5-etil-6-metil(pipridin-2(1H)-tiona (derivado de 2-piridinona), 3-[[(2-metoxi-5,6-dimetil-3-piridil)metil]amina]-5-etil-6-metil(pipridin-2(1H)-tiona, R82150, R82913, R87232, R88703, R89439 (lovirida), R90385, S-2720, Suramina sódica, TBZ (tiazolobencimidazol, NSC 625487), tiazoloisoindol-5-ona, (+)(R)-9b-(3,5-dimetilfenil-2,3-dihidrotiazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-ona, tivirapina (R86183), UC-38 y UC-84, entre otros.

[000340] La expresión «sal farmacéuticamente aceptable» se usa a lo largo de la memoria descriptiva para describir, cuando corresponde, una forma de sal de uno o más de los compuestos descritos en la presente que se presentan para aumentar la solubilidad del compuesto en los jugos gástricos del tracto gastrointestinal del paciente para promover la disolución y la biodisponibilidad de los compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas derivadas de bases y ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente

aceptables, cuando corresponde. Las sales adecuadas incluyen aquellas derivadas de metales alcalinos tales como potasio y sodio, metales alcalinotérreos tales como sales de calcio, magnesio y amonio, entre otros diversos ácidos y bases que se conocen bien en la técnica farmacéutica. Las sales de sodio y potasio se prefieren particularmente como sales de neutralización de los fosfatos de acuerdo con la presente descripción.

[000341] La expresión «derivado farmacéuticamente aceptable» se usa a lo largo de la memoria descriptiva para describir cualquier forma de profármaco farmacéuticamente aceptable (tal como un éster, una amida u otro grupo de profármacos), que, tras su administración a un paciente, proporciona directa o indirectamente el compuesto de la presente o un metabolito activo del compuesto de la presente.

Enfoque sintético general

[000342] La realización y optimización sintética de las moléculas bifuncionales tal como se describe en la presente pueden abordarse de manera modular o en etapas. Por ejemplo, la identificación de compuestos que se unen a las moléculas diana puede implicar iniciativas de prueba de rendimiento alto o medio si no hay ligandos adecuados disponibles de inmediato. No es extraño que los ligandos iniciales requieran ciclos de optimización y diseño iterativo para mejorar los aspectos insuficientes que se identifican a partir de los datos de ensayos in vitro y farmacológicos y/o ADMET adecuados. Parte de la iniciativa de optimización/SAR sería sondear las posiciones del ligando que toleren la sustitución y que puedan ser lugares adecuados en los cuales unir la estructura química del enlazador al que se hizo referencia anteriormente en la presente. Cuando se encuentran disponibles datos cristalográficos o de NMR, estos pueden utilizarse para enfocar ese esfuerzo sintético.

[000343] De manera muy análoga, se puede identificar y optimizar ligandos para una ligasa E3, es decir, ULM/ILM/VLM/CLM/ILM.

[000344] Con los PTM y ULM (p. ej., ILM, VLM, CLM y/o ILM) a mano, un experto en la técnica puede usar métodos sintéticos conocidos para su combinación con o sin un resto enlazador. Los restos enlazadores pueden sintetizarse con una variedad de composiciones, longitudes y flexibilidad y funcionalizarse de forma tal que los grupos PTM y ULM puedan unirse en secuencia a los extremos distales del enlazador. Por lo tanto, se puede elaborar, y trazar perfiles de, una biblioteca de moléculas bifuncionales en estudios farmacológicos y ADMET/PK in vitro e in vivo. Al iguel que con los grupos PTM y ULM, las moléculas bifuncionales finales pueden someterse a ciclos de optimización y diseño iterativo para identificar las moléculas con propiedades convenientes.

[000345] En algunos casos, las estrategias de grupos protectores y/o las interconversiones de grupos funcionales (FGI, por sus siglas en inglés) pueden ser necesarias para facilitar la preparación de los materiales deseados. Esos procesos químicos son conocidos para el químico de orgánica sintética y muchos de estos pueden encontrarse en

textos tales como «Greene's Protective Groups in Organic Synthesis», Peter G. M. Wuts y Theodora W. Greene (Wiley) y «Organic Synthesis: The Disconnection Approach», Stuart Warren y Paul Wyatt (Wiley).

[000346] **Abreviaturas:**

[000347] DIEA o DIPEA: diisopropiletilamina

[000348] DMF: N,N-dimetilformamida

[000349] DMSO: Dimetilsulfóxido

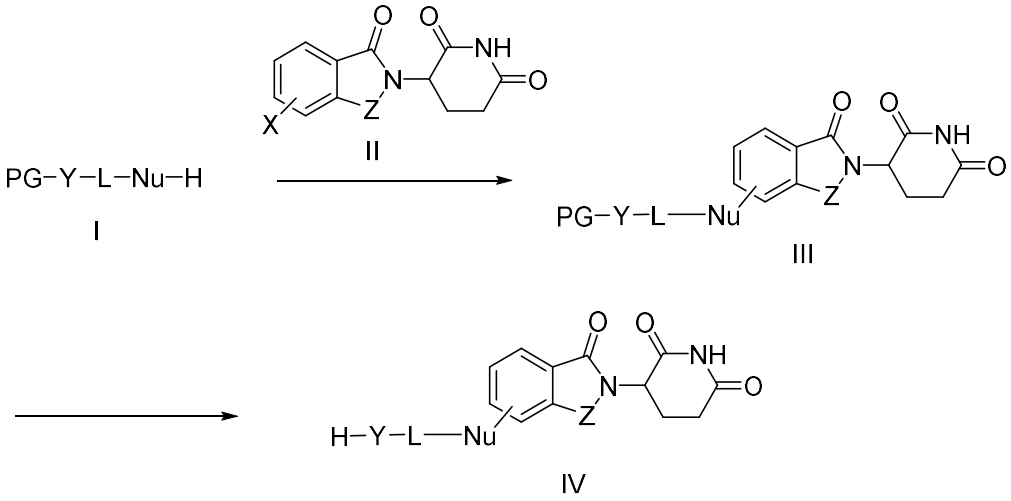
[000350] EDCI: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

[000351] HOBt: hidroxibenzotriazol

[000352] **Ejemplos de síntesis de productos intermedios.**

[000353] Se describen ejemplos de síntesis de productos intermedios que pueden usarse para la síntesis de compuestos de la invención en los Esquemas A a I.

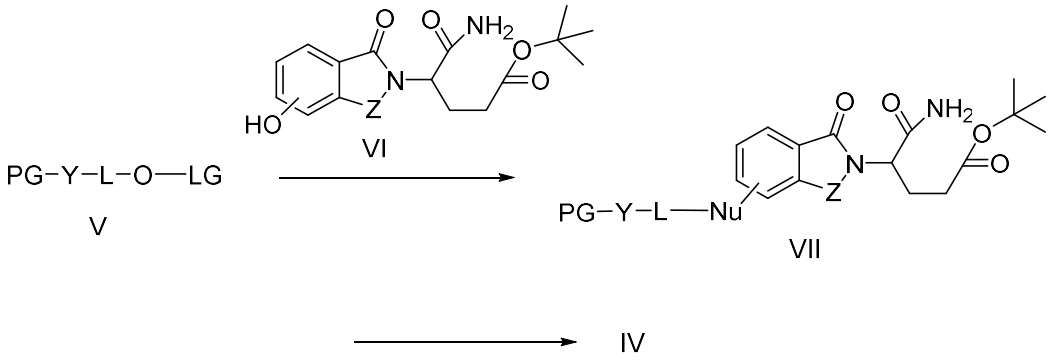
[000354] Esquema A.



[000355] Un compuesto de fórmula I, que se encuentra disponible en el mercado o se prepara fácilmente mediante el uso de técnicas de reacción convencionales conocidas por el experto en la técnica, puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula II en condiciones adecuadas para una reacción de sustitución aromática nucleofílica, p. ej., mediante el uso de una base adecuada tal como diisopropiletilamina en un solvente adecuado tal como N,N-dimetilpirrolidona. En la presente, Y es una amina primaria o secundaria, que opcionalmente puede sustituirse o ciclarse en un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, o es carboxilato; PG es H o un grupo protector opcional adecuado, lo cual incluye, de modo no taxativo, t-butoxicarbonilo cuando Y es una amina primaria o secundaria, o t-butilo cuando Y es carboxilato; L es un enlazador opcional; Nu es un grupo nucleofílico adecuado tal como O o una amina primaria o secundaria, que opcionalmente puede sustituirse o ciclarse en un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros; X es un grupo saliente adecuado tal como fluoruro o cloruro; y Z es CH_2 o C=O. En los casos en los que III contiene un grupo protector opcional PG, el PG puede removerse en condiciones adecuadas, p. ej., ácido clorhídrico en 1,4-dioxano cuando

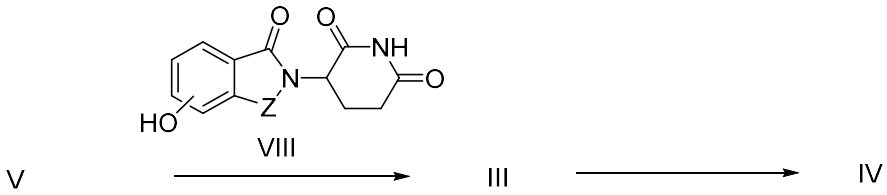
PG-Y es t-butoxicarbonilamino, o ácido trifluoroacético en diclorometano cuando PG-Y es t-butil-carboxilato, para proporcionar un compuesto de fórmula IV. En los casos en los que el PG es H, se entiende que III y IV son estructuras idénticas.

[000356] Esquema B.



[000357] De manera alternativa, un compuesto de fórmula V, que se encuentra disponible en el mercado o se prepara fácilmente mediante el uso de técnicas de reacción convencionales conocidas por el experto en la técnica, puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula VI para preparar un compuesto de fórmula VII. En la presente, PG, Y y L son tal como se define en el Esquema A; Z es CH_2, y Nu es O. El LG puede ser un grupo saliente adecuado tal como tosilato, bromuro o yoduro, en cuyo caso las condiciones de reacción son las de la sustitución nucleofílica, p. ej., mediante el uso de una base adecuada tal como carbonato de potasio y un solvente adecuado tal como N,N-dimetilformamida. De manera alternativa, el LG puede ser H, en cuyo caso las condiciones de reacción: son las de una reacción de Mitsunobu, p. ej., trifenilfosfina y diisopropilazodicarboxilato. Un compuesto de fórmula VII luego puede convertirse en un compuesto de fórmula IV mediante el uso de condiciones adecuadas para el cierre de un anillo imida y la remoción concomitante del PG según sea necesario, p. ej., ácido p-toluenosulfónico o ácido bencenosulfónico en acetonitrilo a 80 °C.

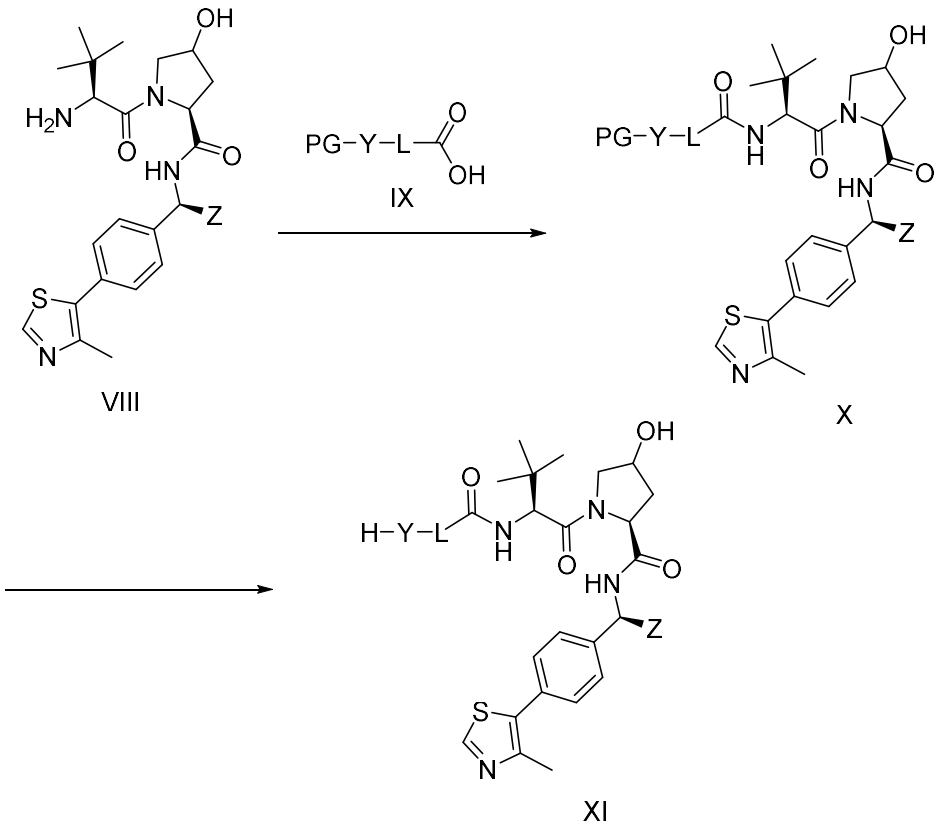
[000358] Esquema C.



[000359] De manera alternativa, un compuesto de fórmula V, puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula VIII para preparar un compuesto de fórmula III. En la presente, Z es C=O y todos los demás grupos son tal como se define en el Esquema B. El LG puede ser un grupo saliente adecuado tal como tosilato, en cuyo caso las condiciones de reacción son las de la sustitución nucleofílica, p. ej., mediante el uso de una base adecuada tal como carbonato de potasio y un solvente adecuado tal como N,N-dimetilformamida. Un compuesto de fórmula III luego puede convertirse en un compuesto de fórmula IV mediante el uso de condiciones tal

como se describe en el Esquema A. Los compuestos de fórmula IV pueden convertirse de manera adicional en compuestos adicionales de fórmula IV, p. ej., a través de la manipulación de grupos funcionales en el enlazador L, mediante el uso de técnicas conocidas por el experto en la técnica. Por ejemplo, si L contiene un alqueno, ese alqueno puede reducirse en condiciones de hidrogenación, p. ej., H_2, paladio sobre carbono en metanol, para proporcionar el alcano correspondiente.

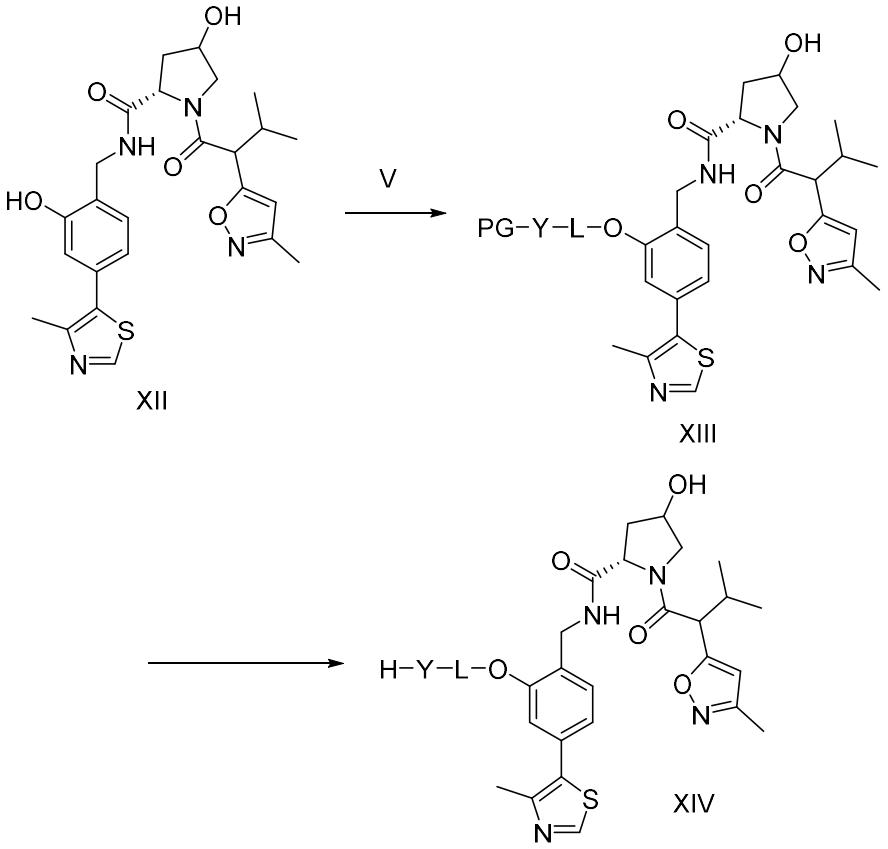
[000360] Esquema D.



[000361] Un compuesto de fórmula VIII puede hacerse reaccionar compuesto de fórmula IX para producir compuestos de fórmula X en condiciones de formación de amida, p. ej., hidroxibenzotriazol, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y diisopropiletilamina en N,N-dimetilformamida o 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio y diisopropiletilamina o trietilamina en diclorometano. En la presente, Z es un sustituyente opcional, p. ej., H, metilo o hidroximetilo, Y es una amina primaria o secundaria, que opcionalmente puede sustituirse o ciclarse en un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, o es carboxilato; PG es un grupo protector opcional adecuado, lo cual incluye, de modo no taxativo, t-butoxicarbonilo cuando Y es una amina primaria o secundaria, o metilo cuando Y es carboxilato; y L es un enlazador opcional. Un compuesto de fórmula X luego puede convertirse en un compuesto de fórmula XI mediante la remoción del PG en condiciones adecuadas, p. ej., ácido clorhídrico en 1,4-dioxano o diclorometano cuando PG-Y es t-butoxicarbonilamino, o hidróxido de sodio o hidróxido de litio en agua mezclado con tetrahidrofurano y/o metanol o

ácido clorhídrico en 1,4-dioxano cuando PG-Y es carboxilato de metilo.

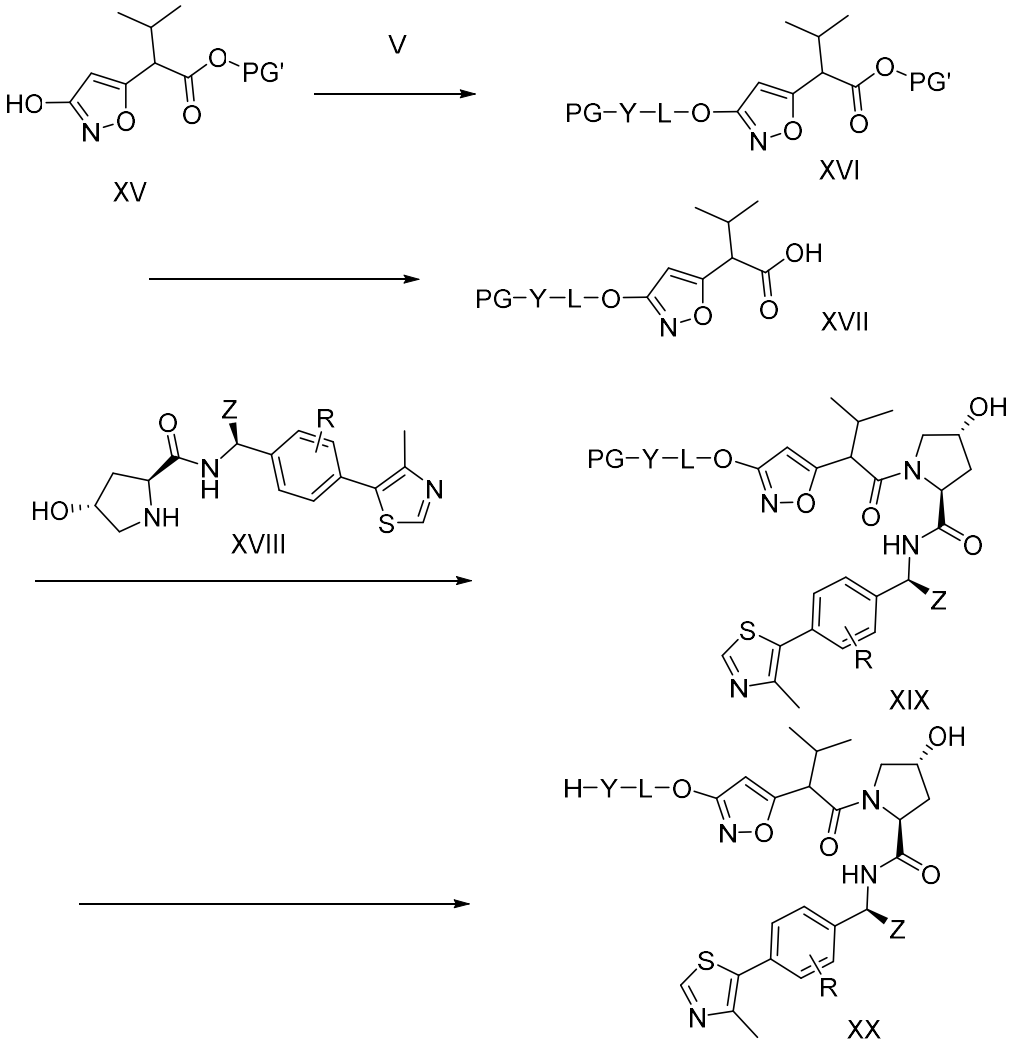
[000362] Esquema E.



[000363] Un compuesto de la fórmula XII puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula V para preparar un compuesto de fórmula XIII. En la presente, el LG puede ser un grupo saliente adecuado tal como tosilato, bromuro o yoduro; L es un enlazador opcional; Y es una amina primaria o secundaria, que opcionalmente puede sustituirse o ciclarse en un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, o es carboxilato; PG es H o un grupo protector opcional adecuado, lo cual incluye, de modo no taxativo, t-butoxicarbonilo cuando Y es una amina primaria o secundaria, o t-butilo cuando Y es carboxilato; o de manera alternativa PG-Y juntos son LG', un grupo saliente adecuado que puede ser igual o diferente del LG. Las condiciones de reacción para la preparación de un compuesto de fórmula XIII son las de la sustitución nucleofílica, p. ej. , mediante el uso de una base adecuada tal como carbonato de potasio y un solvente adecuado tal como N,N-dimetilformamida a una temperatura tal como 80 °C. El PG puede removerse en condiciones adecuadas, p. ej., ácido clorhídrico en 1,4-dioxano cuando PG-Y es t-butoxicarbonilamino, o ácido trifluoroacético en diclorometano cuando PG-Y es t-butil-carboxilato; o, de manera alternativa, cuando PG-Y son en conjunto LG', estos pueden tratarse con un nucleófilo, p. ej., una amina primaria en etanol, en cuyo caso Y en XIV se convierte en una amina secundaria, para proporcionar un compuesto de fórmula XIV. En los casos en los que el PG es H, se entiende que XIII y XIV son estructuras idénticas. Según sea

necesario, las mezclas de enantiómeros o diastereómeros de cualquier compuesto XIII o XIV pueden resolverse en sus enantiómeros o diastereómeros constituyentes mediante el uso de técnicas conocidas por el experto en la técnica, que incluyen, de modo no taxativo, cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa o cromatografía de fluidos supercríticos preparativa.

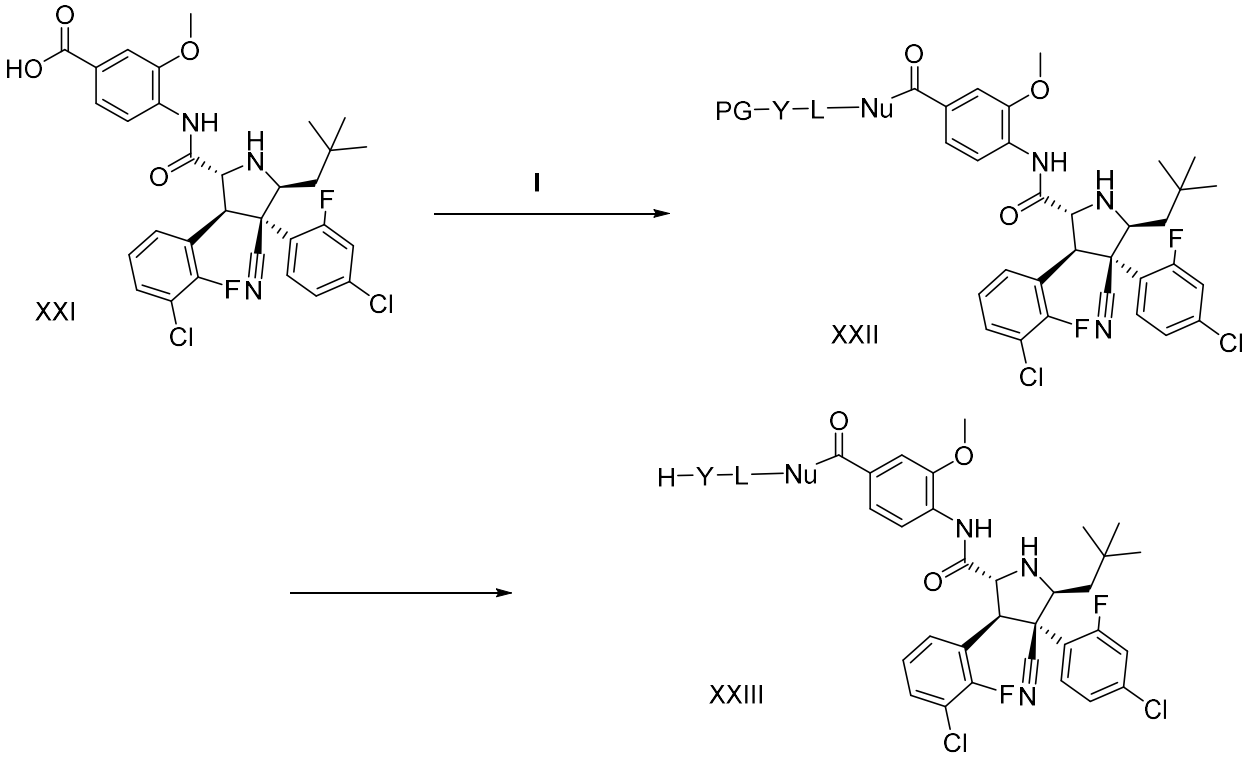
[000364] Esquema F.



[000365] Un compuesto de fórmula XV puede hacerse reaccionar con un compuesto V (preparado fácilmente mediante el uso de técnicas de reacción convencionales conocidas por el experto en la técnica) para preparar un compuesto de fórmula XVI en condiciones de sustitución nucleofílica, p. ej., mediante el uso de una base adecuada tal como carbonato de potasio en un solvente adecuado tal como N,N-dimetilformamida. En la presente, PG, Y, L y LG en el compuesto V son tal como se define en el Esquema B; y PG' representa un grupo protector de éster adecuado, p. ej., metilo, etilo o t-butilo. Los compuestos de fórmula XVI pueden convertirse en un compuesto de fórmula XVIII mediante el tratamiento con un reactivo adecuado para la remoción del PG', p. ej., hidróxido de sodio o hidróxido de litio en metanol y

agua cuando el PG' es metilo o etilo o ácido trifluoroacético cuando el PG' es t-butilo. El compuesto XVII puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula XVIII, donde Z es un sustituyente opcional, p. ej., H, metilo o hidroximetilo y R es un sustituyente opcional, para producir compuestos de fórmula XIX en condiciones de formación de amida, p. ej., 1-hidroxibenzotriazol, N-(3-dimetilaminopropil)-N′-etilcarbodiimida, diisopropiletilamina, N,N-dimetilformamida. Un compuesto de fórmula XIX puede convertirse en un compuesto de fórmula XX mediante la remoción del PG en condiciones adecuadas, p. ej., ácido clorhídrico en 1,4-dioxano cuando PG-Y es t-butoxicarbonilamino, o ácido trifluoroacético en diclorometano cuando PG-Y es t-butil-carboxilato; o, de manera alternativa, cuando PG-Y son en conjunto un grupo saliente adecuado que puede ser igual o diferente del LG, estos pueden tratarse con un nucleófilo, p. ej., una amina primaria en etanol, en cuyo caso Y en XX se convierte en una amina secundaria. En los casos en los que el PG es H, se entiende que XIX y XX son estructuras idénticas. Según sea necesario, las mezclas de enantiómeros o diastereómeros de cualquier compuesto XVI, XVII, XIX o XX pueden resolverse en sus enantiómeros o diastereómeros constituyentes mediante el uso de técnicas conocidas por el experto en la técnica, que incluyen, de modo no taxativo, cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa o cromatografía de fluidos supercríticos preparativa.

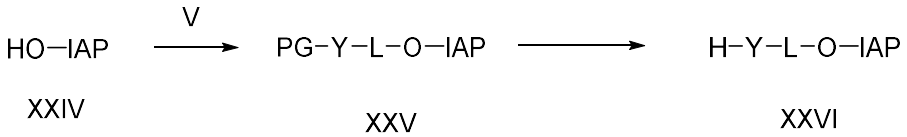
[000366] Esquema G.



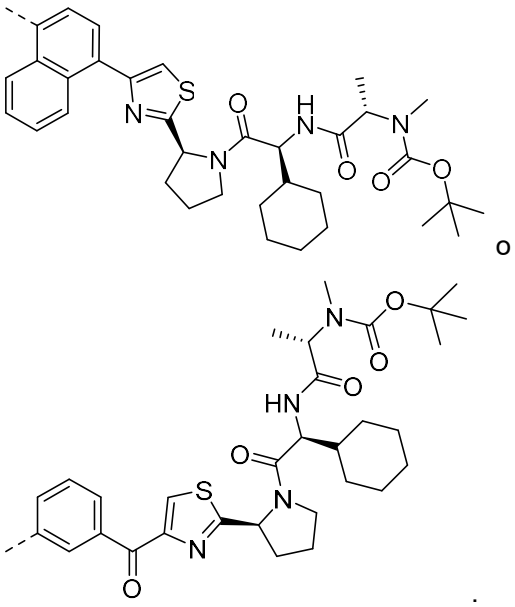
[000367] Un compuesto de fórmula XXI puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula I en condiciones adecuadas para un acoplamiento de amida, p. ej., 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio y

diisopropiletilamina en N,N-dimetilformamida, para proporcionar un compuesto de fórmula XXII. En la presente, Y es una amina primaria o secundaria, que opcionalmente puede sustituirse o ciclarse en un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros; el PG es H o un grupo protector opcional adecuado, lo cual incluye, de modo no taxativo, t-butoxicarbonilo; L es un enlazador opcional; y Nu es una amina primaria o secundaria, que opcionalmente puede sustituirse o ciclarse en un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros. En los casos en los que XXII contiene un grupo protector opcional PG, el PG puede removerse en condiciones adecuadas, p. ej., ácido clorhídrico en 1,4-dioxano cuando PG-Y es t-butoxicarbonilamino, para proporcionar un compuesto de fórmula XIII. En los casos en los que el PG es H, se entiende que XXII y XXIII son estructuras idénticas.

[000368] Esquema H.



[000369] Un compuesto de fórmula XXIV puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula V para preparar un compuesto de fórmula XXV. En la presente, el LG puede ser un grupo saliente adecuado tal como tosilato, bromuro o yoduro; L es un enlazador opcional; Y es una amina primaria o secundaria, que opcionalmente puede sustituirse o ciclarse en un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros y el PG es H o un grupo protector opcional adecuado, lo cual incluye, de modo no taxativo, benciloxicarbonilo o 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo; o de manera alternativa PG-Y juntos son LG', un grupo saliente adecuado que puede ser igual o diferente del LG; e IAP es:



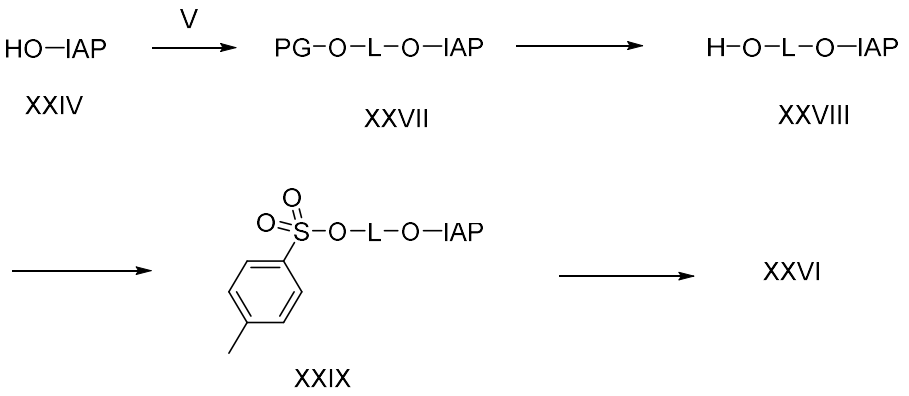
o

.

[000370] Las condiciones de reacción son las de la sustitución nucleofílica, p. ej. , mediante el uso de una base adecuada tal como carbonato de potasio y un solvente adecuado

tal como N,N-dimetilformamida o acetonitrilo a una temperatura tal como 70-80 °C. El PG puede removerse en condiciones adecuadas para proporcionar un compuesto de fórmula XXVI, p. ej., hidrógeno, paladio sobre carbono cuando PG-Y es benciloxicarbonilamino, o fluoruro de tetra-n-butilamonio en tetrahidrofurano cuando PG-Y es 2-(trimetilsilil)etoxicarboilamino; o, de manera alternativa, cuando PG-Y son en conjunto LG', estos pueden tratarse con un nucleófilo, p. ej., una amina primaria en etanol a 60 °C, en cuyo caso Y en XXVI se convierte en una amina secundaria. En los casos en los que el PG es H, se entiende que XXV y XXVI son estructuras idénticas.

[000371] Esquema I.

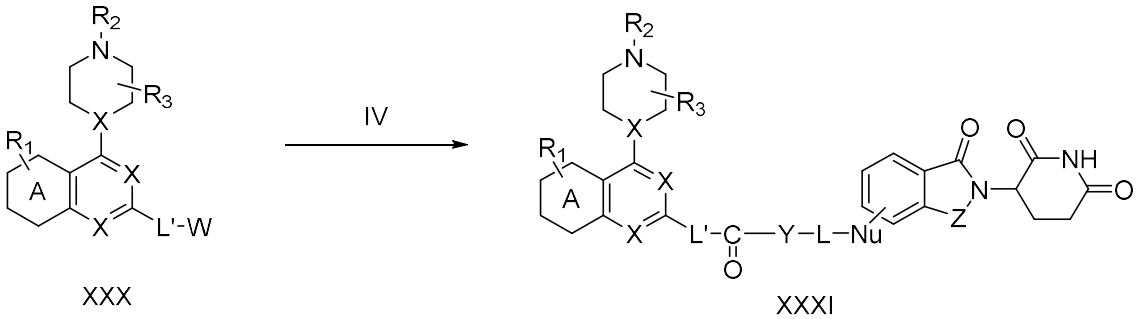


[000372] De manera alternativa, un compuesto de fórmula XXIV tal como se define en el Esquema H puede hacerse reaccionar con un compuesto diferente de fórmula V donde PG es un grupo protector adecuado, tal como tetrahidropiranilo, Y es O, L es un enlazador opcional, y el LG es un grupo saliente adecuado tal como tosilato, bromuro o yoduro, en condiciones de una sustitución nucleofílica, p. ej., carbonato de potasio y yoduro de potasio en N,N-dimetilformamida a 70 °C, para proporcionar un compuesto de fórmula XXVII. El compuesto de fórmula XXVII puede desprotegerse, p. ej., con p-toluenosulfonato de piridinio en metanol, para proporcionar un compuesto XXVIII. Un compuesto de fórmula XXVIII puede convertirse en un compuesto de fórmula XXIX mediante el tratamiento con, p. ej., cloruro de p-toluenosulfonilo, trietilamina, N,N-dimetilaminopiridina en diclorometano. Finalmente, un compuesto de fórmula XXIX puede tratarse con un nucleófilo, p. ej., una amina primaria en etanol a 60 °C, convirtiéndolo en un compuesto de fórmula XXVI tal como se describe en el Esquema H.

[000373] **Esquemas sintéticos generales:**

[000374] Los compuestos de la invención pueden sintetizarse tal como se muestra en los Esquemas 1 a 19, haciendo uso de las estructuras intermedias descritas en los Esquemas A a I.

[000375] Esquema 1.



XXX XXXI

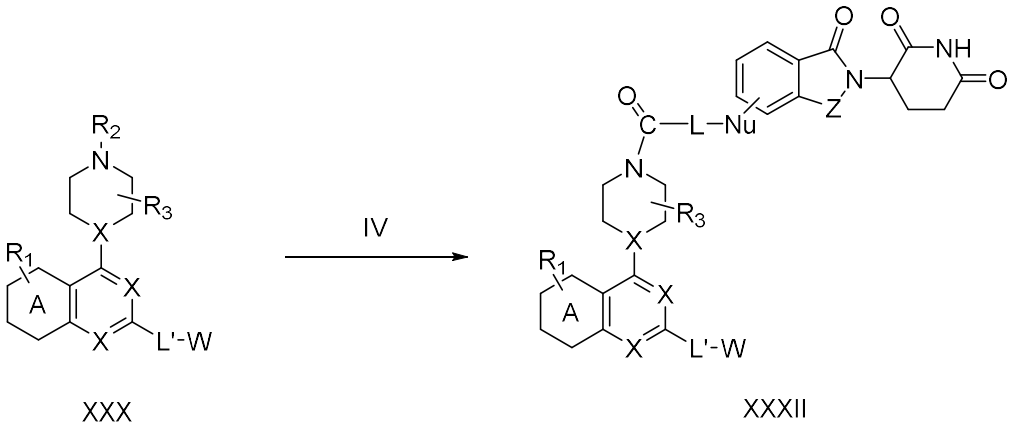
[000376] Un compuesto de fórmula XXX puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula IV en condiciones de acoplamiento de amida, p. ej., 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio y diisopropiletilamina en N,N-dimetilformamida o 1-hidroxibenzotriazol y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, diisopropiletilamina en N,N-dimetilformamida para proporcionar un compuesto de fórmula XXXI.

[000377] En la presente, 

es un arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo; cada X es de manera independiente CH o N; R_1 es uno o más alquilos, alcoxis, fenilos o naftalenos independientes, cada uno de los cuales puede sustituirse de manera independiente con OH, H y/o halógeno; R_2 es una alquil amida, alquenil amida o urea opcionalmente sustituida, o un grupo protector adecuado tal como t-butoxicarbonilo; R_3 es un sustituyente opcional; L' es un enlazador opcional; W es un ácido carboxílico; Y es una amina primaria o secundaria, que opcionalmente puede sustituirse o ciclarse en un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros; y L, Nu y Z son tal como se define en uno de los Esquemas A, B o C.

[000378] En los casos en los que R_2 es un grupo protector, el grupo protector puede removerse con condiciones adecuadas, tales como ácido trifluoroacético en diclorometano cuando R_2 es t-butoxicarbonilo. Este compuesto en el que R_2 es H luego puede convertirse en un compuesto diferente de fórmula XXXI en condiciones para un acoplamiento de amida. Las condiciones representativas para esas formaciones de amida incluyen, de modo no taxativo: cloruro de acriloilo, 2,6-lutidina, diclorometano, -78 °C; o un ácido carboxílico tal como 3-óxido hexafluorofosfato de ácido 2,2-dihidroxiacético y 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio y diisopropiletilamina.

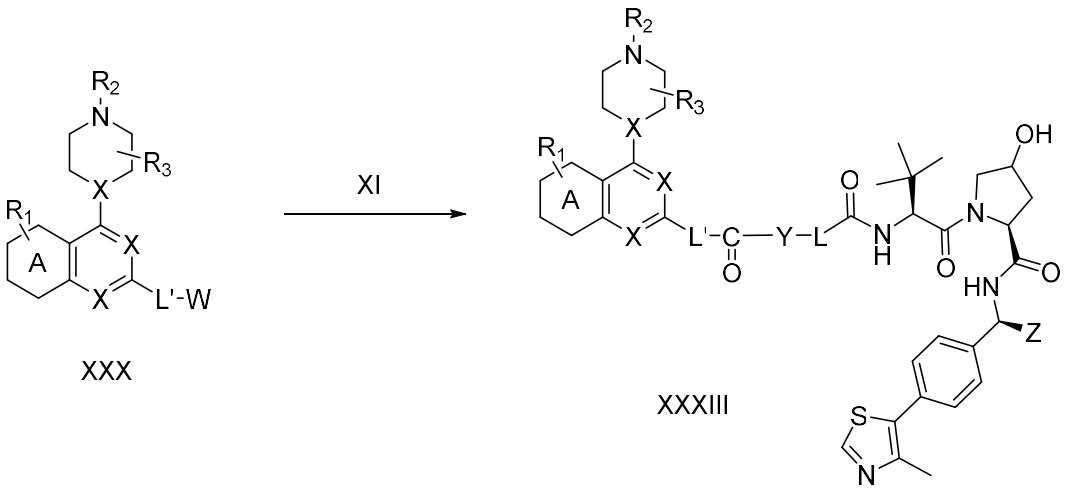
[000379] Esquema 2.



[000380] Un compuesto de fórmula XXX también puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula IV en condiciones de acoplamiento de amida, p. ej., 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio y trietilamina en N,N-dimetilformamida para formar un compuesto de fórmula XXXII.

[000381] En la presente, R_2 es H; L'-W juntos son H o forman una sustitución opcional;  , X, R_1, R_3 son tal como se define en el Esquema 1; Y es un ácido carboxílico; y L, Nu y Z son tal como se define en uno de los Esquemas A, B o C.

[000382] Esquema 3.



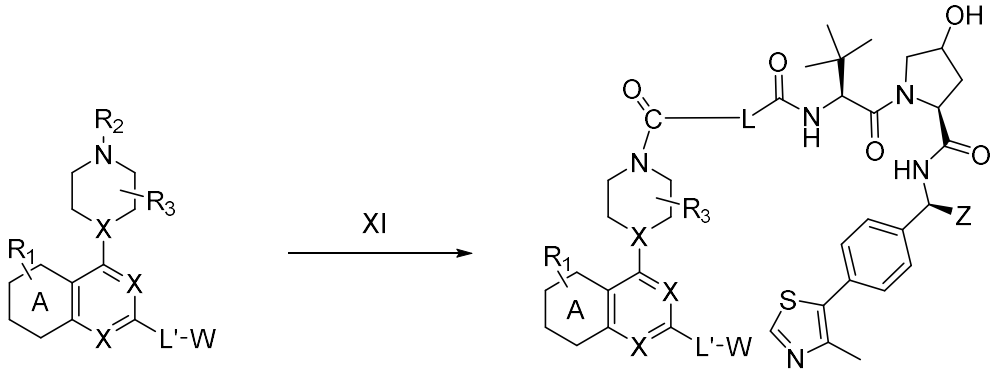
[000383] Un compuesto de fórmula XXX también puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula XI en condiciones de acoplamiento de amida, p. ej., 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio y diisopropiletilamina en N,N-dimetilformamida para proporcionar un compuesto de fórmula XXXIII.

[000384] En la presente,  , X, R_1, R_2, R_3, L' y W son tal como se define en el Esquema 1; Y es una amina primaria o secundaria, que opcionalmente puede sustituirse o

ciclarse en un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros; y L y Z son tal como se define en el Esquema D.

[000385] En los casos en los que R_2 es un grupo protector, el grupo protector puede removerse con condiciones adecuadas, tales como ácido trifluoroacético en diclorometano cuando R_2 es t-butoxicarbonilo. Este compuesto en el que R_2 es H luego puede convertirse en un compuesto diferente de fórmula XXXIII en condiciones para un acoplamiento de amida. Las condiciones representativas para esas formaciones de amida incluyen, de modo no taxativo: cloruro de acriloilo, 2,6-lutidina, diclorometano, -78 °C; o un ácido carboxílico tal como 3-óxido hexafluorofosfato de ácido 2,2-dihidroxiacético y 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio y diisopropiletilamina en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente.

[000386] Esquema 4.



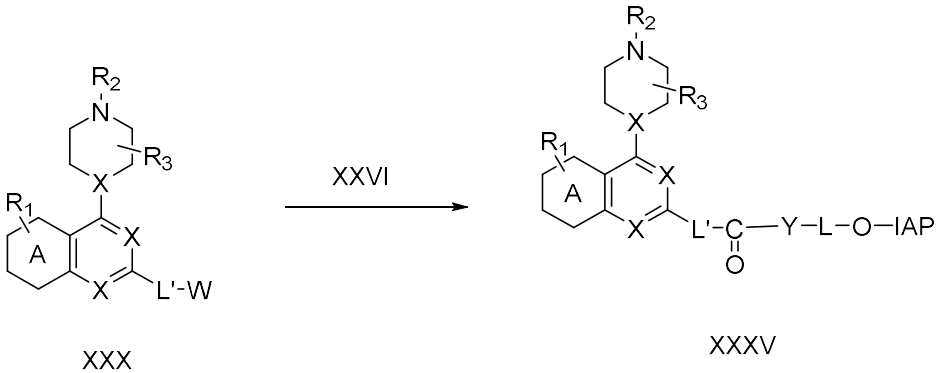
XXX XXXIV

[000387] Un compuesto de fórmula XXX también puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula XI en condiciones de acoplamiento de amida, p. ej., 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio y trietilamina en N,N-dimetilformamida para formar un compuesto de fórmula XXXIV.

[000388] En la presente, R_2 es H; L'-W juntos son H o forman una sustitución opcional; 

, X, R_1, R_3 son tal como se define en el Esquema 1; Y es un ácido carboxílico; y L y Z son tal como se define en el Esquema D.

[000389] Esquema 5.

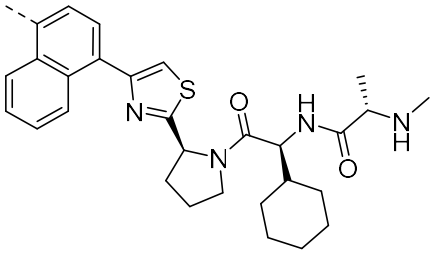


XXX XXXV

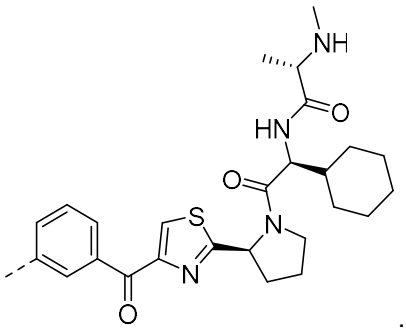
[000390] Un compuesto de fórmula XXX también puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula XXVI en condiciones de acoplamiento de amida, p. ej., 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio y diisopropiletilamina en N,N-dimetilformamida para proporcionar un compuesto de fórmula XXXV.

[000391] En la presente, 
, X, R_1, R_2, R_3, L' y W son tal como se define en el Esquema 1; Y es una amina primaria o secundaria, que opcionalmente puede sustituirse o ciclarse en un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros; y L e IAP son tal como se define en uno de los Esquemas H o I.

[000392] El grupo t-butoxicarbonilo contenido en la estructura del IAP luego puede removerse en condiciones adecuadas, por ejemplo, ácido clorhídrico en 1,4-dioxano o ácido trifluoroacético en diclorometano, para proporcionar diferentes compuestos de fórmula XXXV donde la estructura del IAP es:

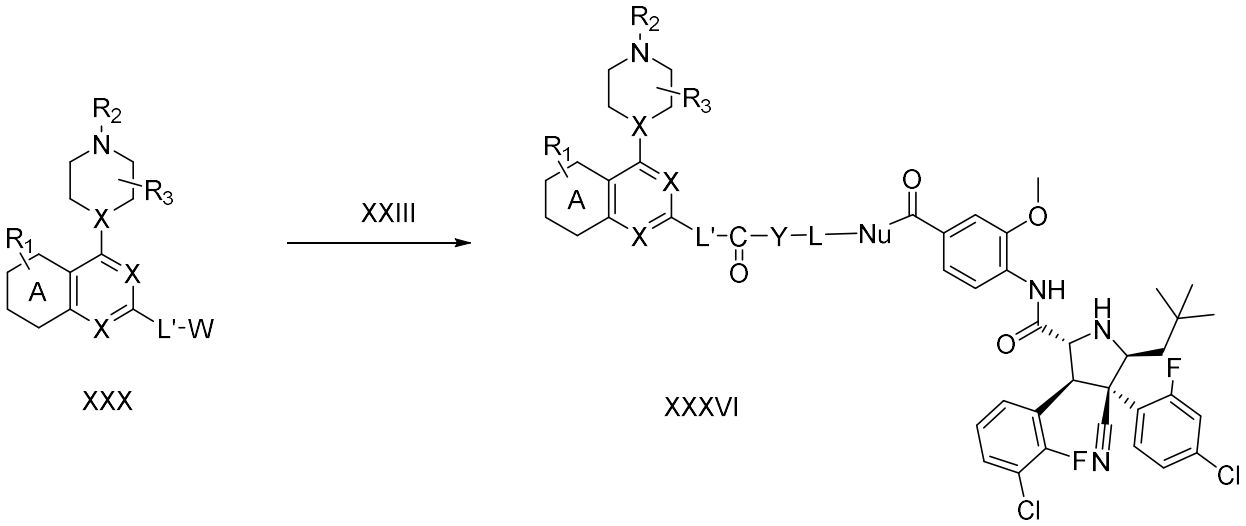


o



.

[000393] Esquema 6.

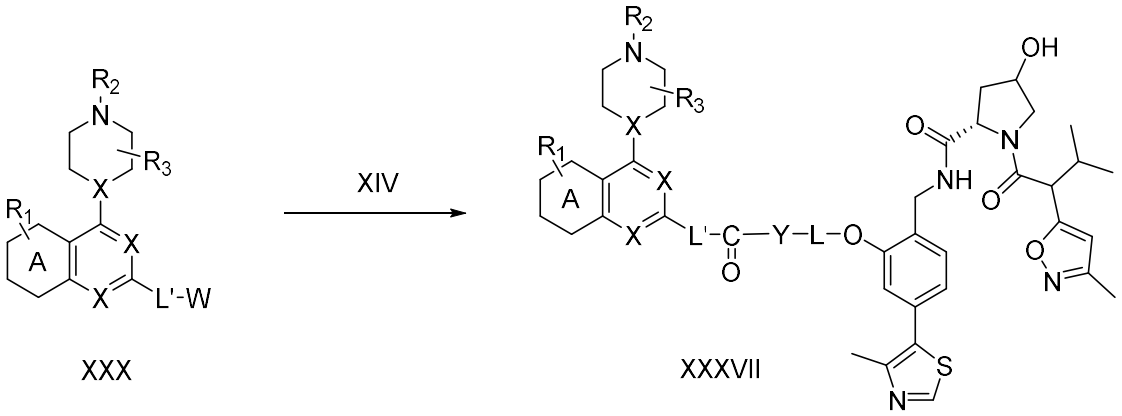


[000394] Un compuesto de fórmula XXX también puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula XXIII en condiciones de acoplamiento de amida, p. ej., 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio y diisopropiletilamina en N,N-dimetilformamida para proporcionar un compuesto de fórmula XXXVI.

[000395] En la presente,  , X, R_1, R_2, R_3, L' y W son tal como se define en el Esquema 1; Y es una amina primaria o secundaria, que opcionalmente puede sustituirse o ciclarse en un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros; y L y Nu son tal como se define en el Esquema G.

[000396] En los casos en los que R_2 es un grupo protector, el grupo protector puede removerse con condiciones adecuadas, tales como ácido trifluoroacético en diclorometano cuando R_2 es t-butoxicarbonilo. Este compuesto en el que R_2 es H luego puede convertirse en un compuesto diferente de fórmula XXXVI en condiciones para un acoplamiento de amida. Las condiciones representativas para esas formaciones de amida incluyen, de modo no taxativo: cloruro de acriloilo, 2,6-lutidina, diclorometano, -78 °C; o un ácido carboxílico tal como 3-óxido hexafluorofosfato de ácido 2,2-dihidroxiacético y 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio y diisopropiletilamina en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente.

[000397] Esquema 7.

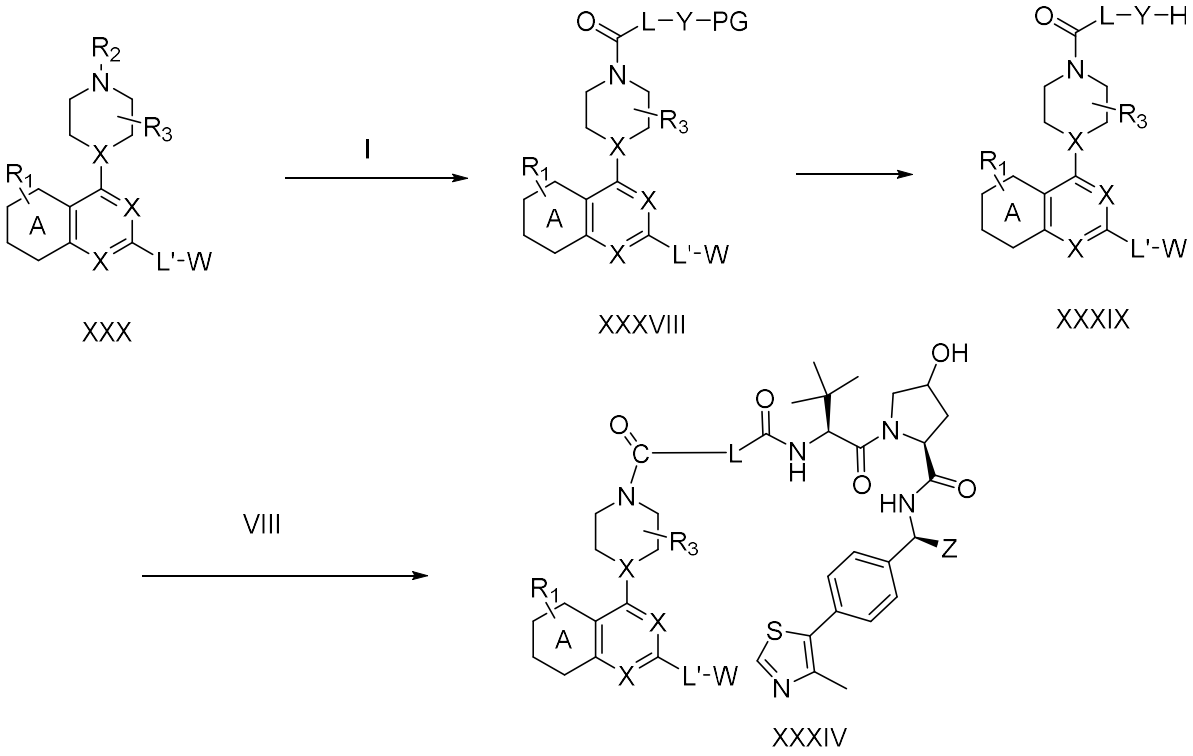


[000398] Un compuesto de fórmula XXX también puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula XIV en condiciones de acoplamiento de amida, p. ej., hidroxibenzoltriazol, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y diisopropiletilamina en N,N-dimetilformamida para proporcionar un compuesto de fórmula XXXVII.

[000399] En la presente,  , X, R_1, R_2, R_3, L' y W son tal como se define en el Esquema 1; Y es una amina primaria o secundaria, que opcionalmente puede sustituirse o ciclarse en un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros; y L es tal como se define en el Esquema E.

[000400] En los casos en los que R_2 es un grupo protector, el grupo protector puede removerse con condiciones adecuadas, tales como ácido trifluoroacético en diclorometano cuando R_2 es t-butoxicarbonilo. Este compuesto en el que R_2 es H luego puede convertirse en un compuesto diferente de fórmula XXXVII en condiciones para un acoplamiento de amida. Las condiciones representativas para esas formaciones de amida incluyen, de modo no taxativo: cloruro de acriloilo, 2,6-lutidina, diclorometano, -78 °C; o un ácido carboxílico tal como 3-óxido hexafluorofosfato de ácido 2,2-dihidroxiacético y 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio y diisopropiletilamina en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente. Según sea necesario, las mezclas de enantiómeros o diastereómeros de cualquier compuesto XXXVII pueden resolverse en sus enantiómeros o diastereómeros constituyentes mediante el uso de técnicas conocidas por el experto en la técnica, que incluyen, de modo no taxativo, cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa o cromatografía de fluidos supercríticos preparativa.

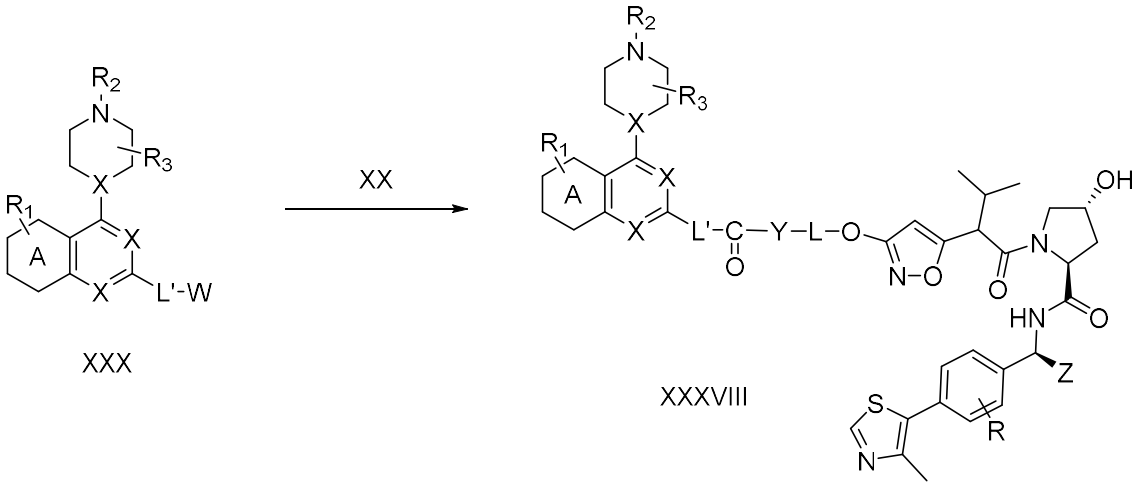
[000401] Esquema 8.



[000402] Un compuesto de fórmula XXX también puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula I en condiciones de acoplamiento de amida, p. ej., 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio y trietilamina en N,N-dimetilformamida para formar un compuesto de fórmula XXXIV.

[000403] En la presente, R_2 es H; L'-W juntos son H o forman una sustitución opcional;  , X, R_1, R_3 son tal como se define en el Esquema 1; Nu-H es una amina primaria o secundaria; L es un enlazador opcional; Y es carboxilato y PG es un grupo protector de ácido carboxílico adecuado, lo cual incluye, de modo no taxativo, metilo o etilo. Un compuesto de fórmula XXXVIII luego puede convertirse en un compuesto de fórmula XXXIX en condiciones adecuadas para la remoción del PG, por ejemplo, hidróxido de litio en agua y una mezcla de metanol y/o tetrahidrofurano cuando el PG es metilo o etilo. Finalmente, un compuesto de fórmula XXXIX también puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula VII en condiciones adecuadas para la formación de amida, p. ej., hidroxibenzoltriazol, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida y diisopropiletilamina en N,N-dimetilformamida para proporcionar un compuesto de fórmula XXXIV. En la presente, Z es tal como se define en el Esquema D.

[000404] Esquema 9.

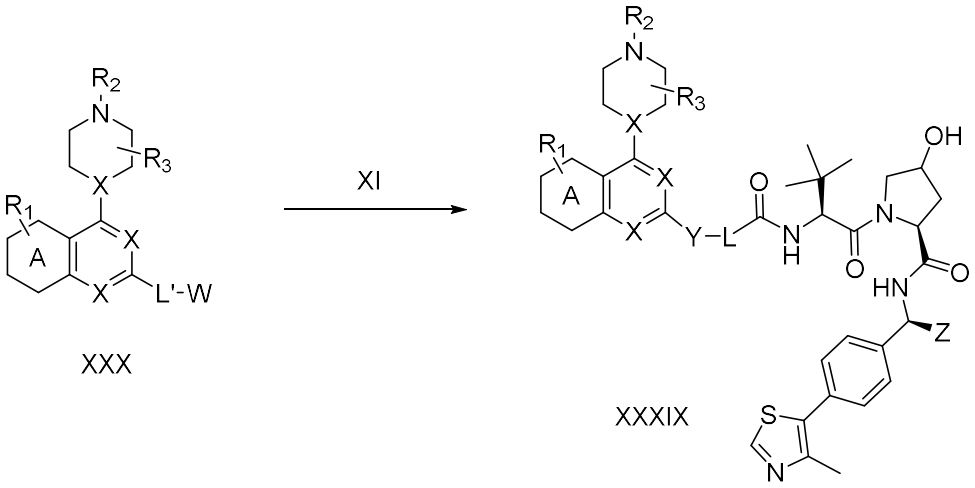


[000405] Un compuesto de fórmula XXX también puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula XX en condiciones de acoplamiento de amida, p. ej., 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio y diisopropiletilamina en N,N-dimetilformamida para proporcionar un compuesto de fórmula XXXVIII.

[000406] En la presente,  , X, R_1, R_2, R_3, L' y W son tal como se define en el Esquema 1; Y es una amina primaria o secundaria, que opcionalmente puede sustituirse o ciclarse en un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros; y L, Z y R son tal como se define en el Esquema F.

[000407] En los casos en los que R_2 es un grupo protector, el grupo protector puede removerse con condiciones adecuadas, tales como ácido trifluoroacético en diclorometano cuando R_2 es t-butoxicarbonilo. Este compuesto en el que R_2 es H luego puede convertirse en un compuesto diferente de fórmula XXXVIII en condiciones para un acoplamiento de amida. Las condiciones representativas para esas formaciones de amida incluyen, de modo no taxativo: cloruro de acriloilo, 2,6-lutidina, diclorometano, -78 °C; o un ácido carboxílico tal como 3-óxido hexafluorofosfato de ácido 2,2-dihidroxiacético y 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio y diisopropiletilamina en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente. Según sea necesario, las mezclas de enantiómeros o diastereómeros de cualquier compuesto XXXVIII pueden resolverse en sus enantiómeros o diastereómeros constituyentes mediante el uso de técnicas conocidas por el experto en la técnica, que incluyen, de modo no taxativo, cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa o cromatografía de fluidos supercríticos preparativa.

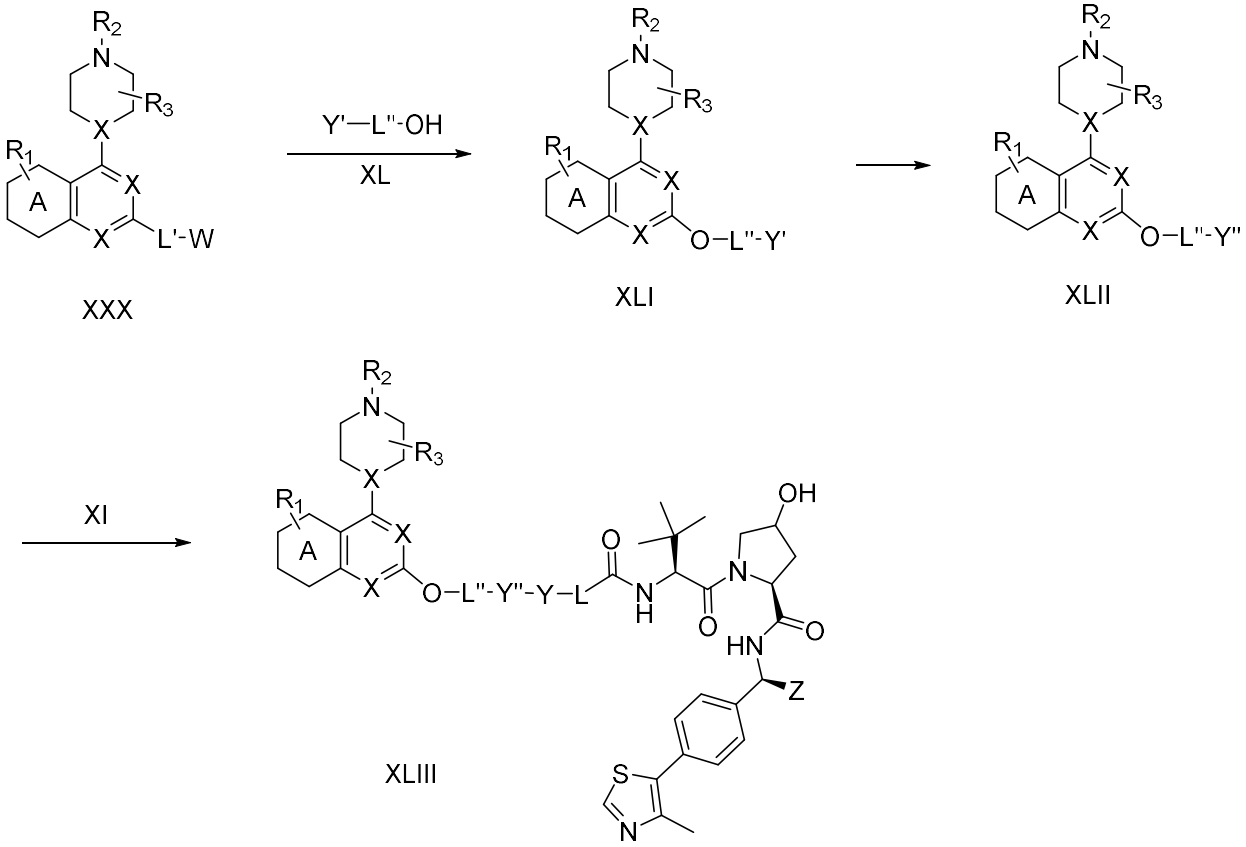
[000408] Esquema 10.



[000409] Un compuesto de fórmula XXX también puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula XI en condiciones para una reacción de sustitución aromática nucleofílica, p. ej., diisopropiletilamina en isopropanol a 115 °C con calentamiento con microondas, para proporcionar un compuesto de fórmula XXXIX.

[000410] En la presente,  , X, R_1, R_2 y R_3 son tal como se define en el Esquema 1; L' está ausente; W es un grupo saliente adecuado tal como fluoruro o cloruro; Y es una amina primaria o secundaria, que opcionalmente puede sustituirse o ciclarse en un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros; y L y Z son tal como se define en el Esquema D. En casos en los que R_1 es un cloruro, bromuro o yoduro de arilo o heteroarilo, un compuesto de fórmula XXXIX puede transformarse de manera adicional en un compuesto diferente de fórmula XXXIX, p. ej., mediante reacción en condiciones de acoplamiento de Suzuki con un éster o ácido borónico de arilo, con metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2′,4′,6′-triisopropil-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) catalítico, fosfato de potasio en agua y tetrahidrofurano a 60 °C. En casos en los que R_2 es un grupo protector, el grupo protector puede removerse con condiciones adecuadas, tales como ácido trifluoroacético en diclorometano cuando R_2 es t-butoxicarbonilo. Este compuesto en el que R_2 es H luego puede convertirse en un compuesto diferente de fórmula XXXIX en condiciones para un acoplamiento de amida. Las condiciones representativas para esas formaciones de amida incluyen, de modo no taxativo: cloruro de acriloilo, 2,6-lutidina, diclorometano, -78 °C; o un ácido carboxílico tal como 3-óxido hexafluorofosfato de ácido 2,2-dihidroxiacético y 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio y diisopropiletilamina en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente.

[000411] Esquema 11.



[000412] Un compuesto de fórmula XXX también puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula XL en condiciones para una reacción de sustitución aromática nucleofílica, p. ej., hidruro de sodio en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente, para proporcionar un compuesto de fórmula XLI.

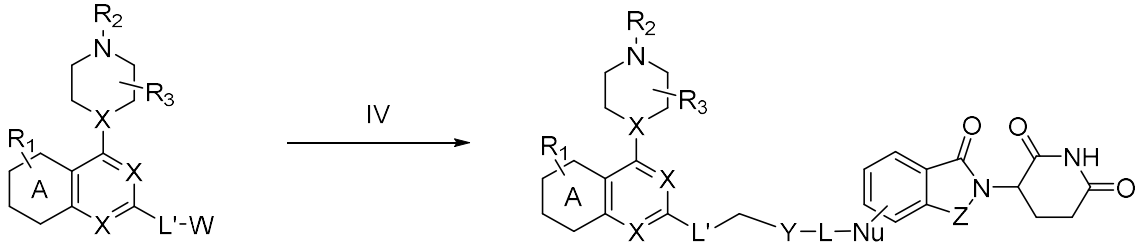
[000413] En la presente,  , X, R_1, R_2 y R_3 son tal como se define en el Esquema 1; L' está ausente; W es un grupo saliente adecuado tal como fluoruro o cloruro; L'' es un enlazador; y Y' es CH_2OH o una amina primaria o secundaria de extremo, protegida de manera adecuada (p. ej., t-butoxicarbonilo), que opcionalmente puede sustituirse o ciclarse en un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros.

[000414] En los casos de XLI en los que Y' es CH_2OH, este puede convertirse en su aldehído correspondiente en condiciones oxidativas, por ejemplo, oxidación de Swern o Dess-Martin, para proporcionar un compuesto XLII donde Y'' es CHO. En los casos de XLI en los que Y' es una amina primaria o secundaria de extremo, protegida de manera adecuada, puede convertirse en la amina desprotegida correspondiente mediante el uso de condiciones adecuadas, por ejemplo, ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente cuando el grupo protector es t-butoxicarbonilo, para proporcionar un compuesto XLII donde Y'' es la amina de Y' sin su grupo protector. Un compuesto de fórmula XLII luego puede tratarse

con un compuesto de fórmula XI en condiciones de aminación reductora, por ejemplo, triacetoxiborhidruro de sodio y trietilamina en diclorometano o cianoborhidruro de sodio, acetato de sodio y ácido acético en diclorometano y metanol, para proporcionar un compuesto de fórmula XLIII. En la presente, L y Z son tal como se define en el Esquema D. En los casos en los que Y'' en XLII es CHO, Y en XI es una amina primaria o secundaria, que opcionalmente puede sustituirse o ciclarse en un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros; e Y'' en XLIII se convierte en CH_2. En los casos en los que Y'' en XLII es una amina primaria o secundaria, que opcionalmente puede sustituirse o ciclarse en un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros, Y en XI es CHO e Y en XLIII se convierte en CH_2.

[000415] En los casos en los que R_2 es un grupo protector, el grupo protector puede removerse con condiciones adecuadas, tales como ácido trifluoroacético en diclorometano cuando R_2 es t-butoxicarbonilo. Este compuesto en el que R_2 es H luego puede convertirse en un compuesto diferente de fórmula XLIII en condiciones para un acoplamiento de amida. Las condiciones representativas para esas formaciones de amida incluyen, de modo no taxativo: cloruro de acriloilo, 2,6-lutidina, diclorometano, -78 °C; o un ácido carboxílico tal como 3-óxido hexafluorofosfato de ácido 2,2-dihidroxiacético y 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio y diisopropiletilamina en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente.

[000416] Esquema 12.



XXX XLIV

[000417] Un compuesto de fórmula XXX puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula IV en condiciones de aminación reductora, por ejemplo, triacetoxiborhidruro de sodio y trietilamina en diclorometano o cianoborhidruro de sodio, acetato de sodio y ácido acético en diclorometano y metanol para proporcionar un compuesto de fórmula XXXI.

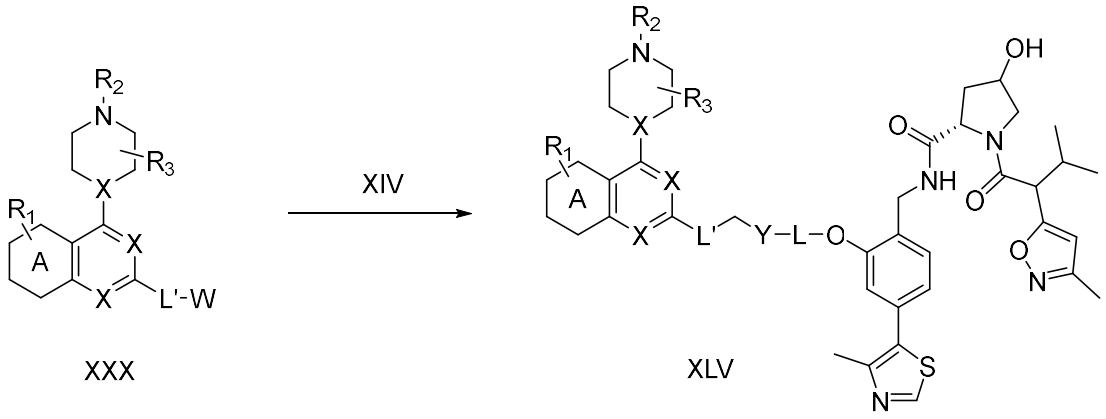
[000418] En la presente, 

, R_1, R_2, R_3 y L' son tal como se define en el Esquema 1; W es CHO; Y es una amina primaria o secundaria, que opcionalmente puede sustituirse o ciclarse en un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros; y Nu, L y Z son tal como se define en uno de los Esquemas A, B o C.

[000419] En los casos en los que R_2 es un grupo protector, el grupo protector puede removerse con condiciones adecuadas, tales como ácido trifluoroacético en diclorometano cuando R_2 es t-butoxicarbonilo. Este compuesto en el que R_2 es H luego puede convertirse en

un compuesto diferente de fórmula XLIV en condiciones para un acoplamiento de amida. Las condiciones representativas para esas formaciones de amida incluyen, de modo no taxativo: cloruro de acriloilo, 2,6-lutidina, diclorometano, -78 °C; o un ácido carboxílico tal como 3-óxido hexafluorofosfato de ácido 2,2-dihidroxiacético y 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio y diisopropiletilamina.

[000420] Esquema 13.



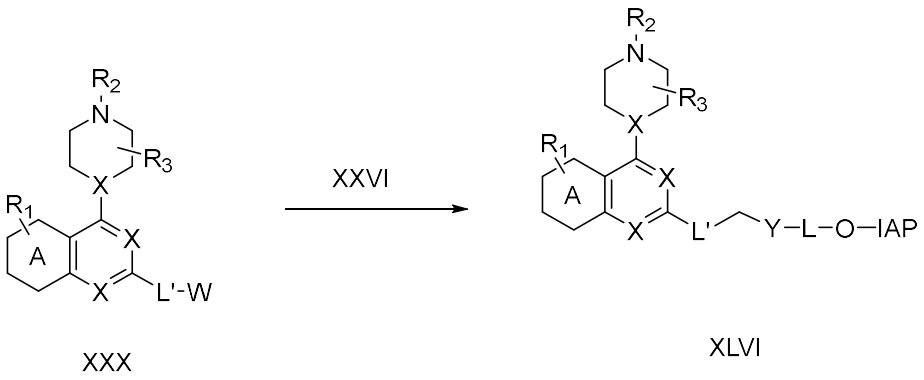
[000421] Un compuesto de fórmula XXX también puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula XIV en condiciones de aminación reductora, por ejemplo, triacetoxiborhidruro de sodio y trietilamina en diclorometano o cianoborhidruro de sodio, acetato de sodio y ácido acético en diclorometano y metanol para proporcionar un compuesto de fórmula XLV.

[000422] En la presente,  , X, R_1, R_2, R_3 y L' son tal como se define en el Esquema 1; W es CHO; Y es una amina primaria o secundaria, que opcionalmente puede sustituirse o ciclarse en un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros; y L es tal como se define en el Esquema E.

[000423] En los casos en los que R_2 es un grupo protector, el grupo protector puede removerse con condiciones adecuadas, tales como ácido trifluoroacético en diclorometano cuando R_2 es t-butoxicarbonilo. Este compuesto en el que R_2 es H luego puede convertirse en un compuesto diferente de fórmula XLV en condiciones para un acoplamiento de amida. Las condiciones representativas para esas formaciones de amida incluyen, de modo no taxativo: cloruro de acriloilo, 2,6-lutidina, diclorometano, -78 °C; o un ácido carboxílico tal como 3-óxido hexafluorofosfato de ácido 2,2-dihidroxiacético y 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio y diisopropiletilamina en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente. Según sea necesario, las mezclas de enantiómeros o diastereómeros de cualquier compuesto XLV pueden resolverse en sus enantiómeros o diastereómeros constituyentes mediante el uso de técnicas conocidas por el experto en la técnica, que incluyen, de modo no taxativo, cromatografía líquida de alto rendimiento preparativa o cromatografía de fluidos supercríticos

preparativa.

[000424] Esquema 14.



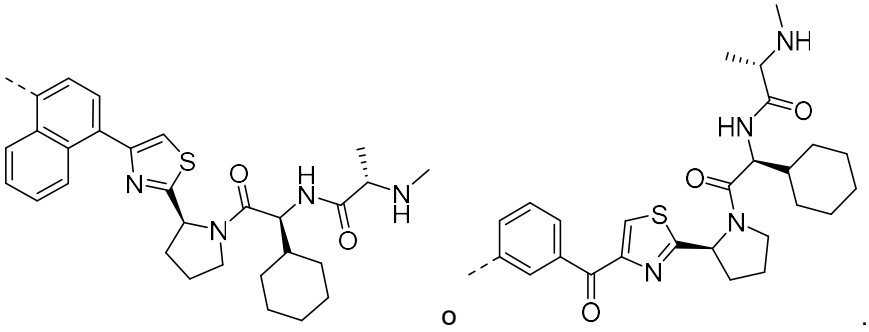
XXX XLVI

[000425] Un compuesto de fórmula XXX también puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula XXVI en condiciones de aminación reductora, por ejemplo, triacetoxiborhidruro de sodio y trietilamina en diclorometano o cianoborhidruro de sodio, acetato de sodio y ácido acético en diclorometano y metanol para proporcionar un compuesto de fórmula XLVI.

[000426] En la presente, 

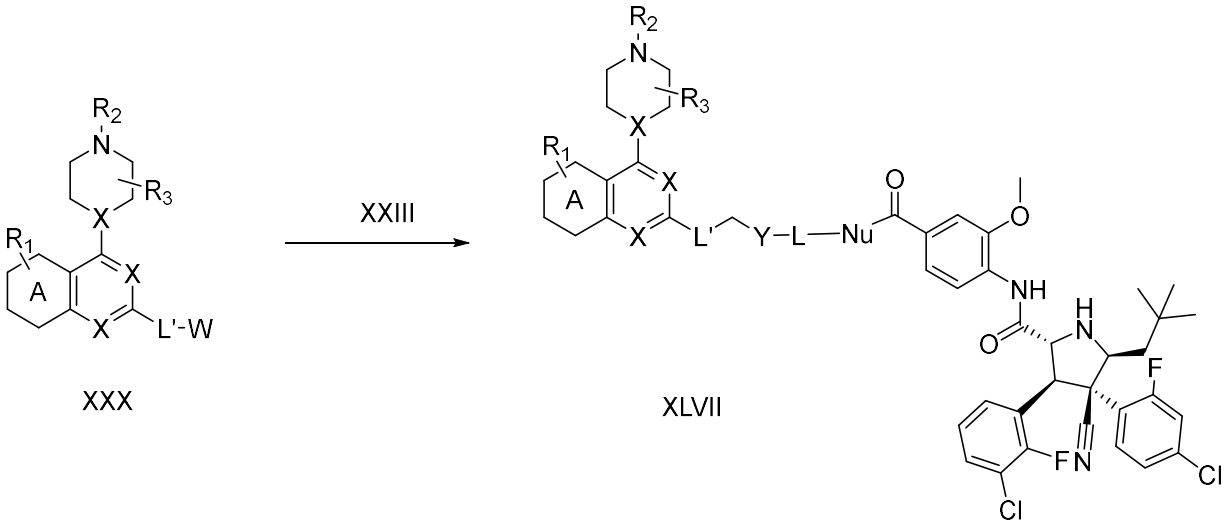
, X, R_1, R_2, R_3 y L' son tal como se define en el Esquema 1; W es CHO; Y es una amina primaria o secundaria, que opcionalmente puede sustituirse o ciclarse en un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros; y L e IAP son tal como se define en uno de los Esquemas H o I.

[000427] El grupo t-butoxicarbonilo contenido en la estructura del IAP luego puede removerse en condiciones adecuadas, por ejemplo, ácido clorhídrico en 1,4-dioxano o ácido trifluoroacético en diclorometano, para proporcionar diferentes compuestos de fórmula XLVI donde la estructura del IAP es:



o .

[000428] Esquema 15.



XXX XLVII

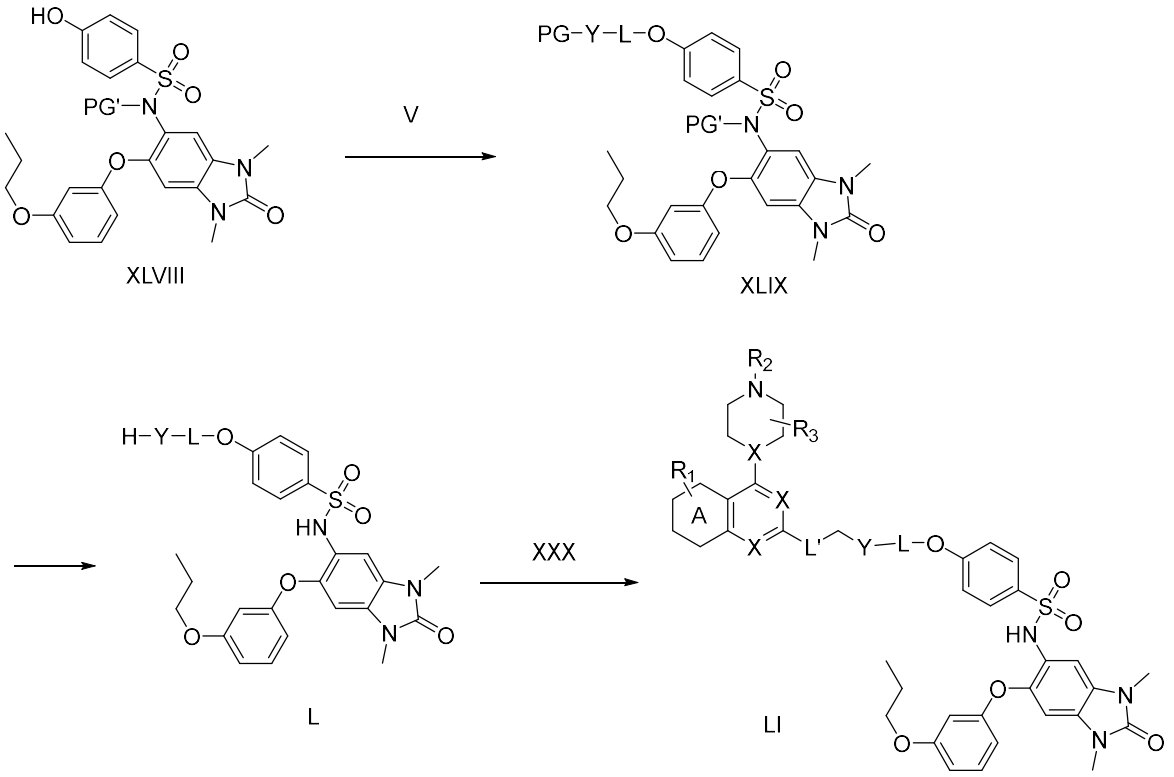
[000429] Un compuesto de fórmula XXX también puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula XXIII en condiciones de aminación reductora, por ejemplo, triacetoxiborhidruro de sodio y trietilamina en diclorometano o cianoborhidruro de sodio, acetato de sodio y ácido acético en diclorometano y metanol para proporcionar un compuesto de fórmula XLVII.

[000430] En la presente, 

, X, R_1, R_2, R_3 y L' son tal como se define en el Esquema 1; W es CHO; Y es una amina primaria o secundaria, que opcionalmente puede sustituirse o ciclarse en un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros; y L y Nu son tal como se define en el Esquema G.

[000431] En los casos en los que R_2 es un grupo protector, el grupo protector puede removerse con condiciones adecuadas, tales como ácido trifluoroacético en diclorometano cuando R_2 es t-butoxicarbonilo. Este compuesto en el que R_2 es H luego puede convertirse en un compuesto diferente de fórmula XXXVII en condiciones para un acoplamiento de amida. Las condiciones representativas para esas formaciones de amida incluyen, de modo no taxativo: cloruro de acriloilo, 2,6-lutidina, diclorometano, -78 °C; o un ácido carboxílico tal como 3-óxido hexafluorofosfato de ácido 2,2-dihidroxiacético y 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio y diisopropiletilamina en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente.

[000432] Esquema 16.

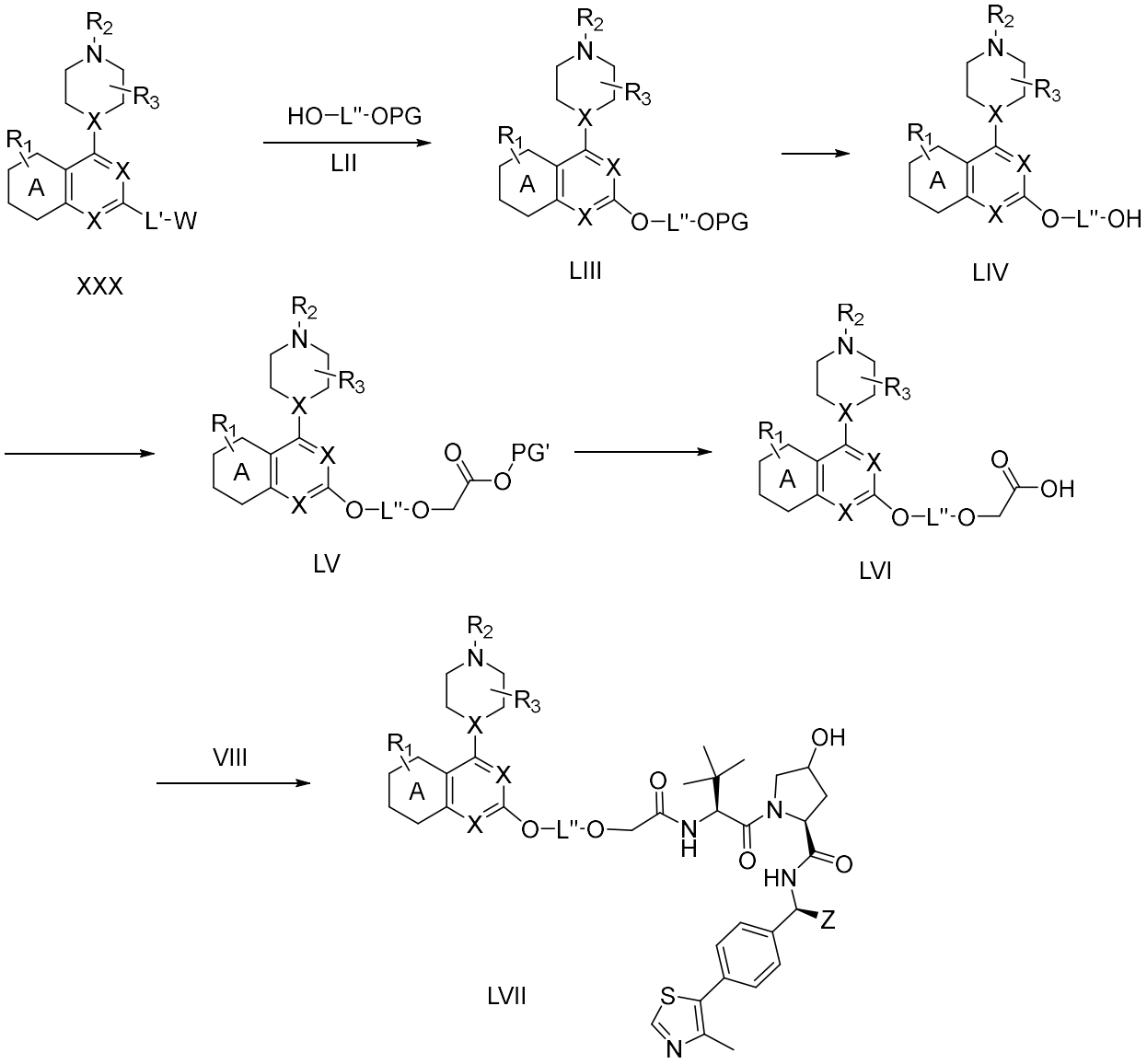


[000433] Un compuesto de fórmula XLVIII puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula V para preparar un compuesto de fórmula XLIX. En la presente, el LG puede ser un grupo saliente adecuado tal como tosilato, bromuro o yoduro; L es un enlazador opcional; Y es una amina primaria o secundaria, que opcionalmente puede sustituirse o ciclarse en un anillo heterocíclico de 4 a 8 miembros; el PG es un grupo protector adecuado, lo cual incluye, de modo no taxativo, t-butoxicarbonilo; y el PG' es un grupo protector adecuado, lo cual incluye, de modo no taxativo, 2-(trimetilsilil)etoxi]metilo. Luego se puede remover el PG y PG' de manera simultánea, mediante el uso de condiciones adecuadas, tales como ácido clorhídrico en 1,4-dioxano, para proporcionar un compuesto de fórmula L. Luego un compuesto de fórmula L puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula XXX en condiciones de aminación reductora, por ejemplo, triacetoxiborhidruro de sodio y trietilamina en diclorometano o cianoborhidruro de sodio, acetato de sodio y ácido acético en diclorometano y metanol para proporcionar un compuesto de fórmula LI.

[000434] En la presente,  , X, R_1, R_2, R_3 y L' son tal como se define en el Esquema 1; y W es CHO. En los casos en los que R_2 es un grupo protector, el grupo protector puede removerse con condiciones adecuadas, tales como ácido trifluoroacético en diclorometano cuando R_2 es t-butoxicarbonilo. Este compuesto en el que R_2 es H luego puede convertirse en un compuesto diferente de fórmula LI en condiciones para un acoplamiento de amida. Las condiciones representativas para esas formaciones de amida incluyen, de modo no taxativo: cloruro de acriloilo, 2,6-lutidina, diclorometano, -78 °C; o un ácido carboxílico tal como 3-óxido

hexafluorofosfato de ácido 2,2-dihidroxiacético y 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio y diisopropiletilamina en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente.

[000435] Esquema 17.



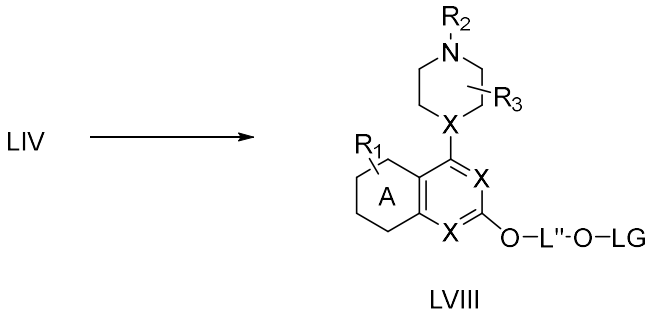
[000436] Un compuesto de fórmula XXX también puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula LII en condiciones para una reacción de sustitución aromática nucleofílica, p. ej., hidruro de sodio en tetrahidrofurano a entre 20 y 50 °C, para proporcionar un compuesto de fórmula LIII. En la presente, X y R_3 son tal como se define en el Esquema 1;  es una amina cíclica alifática opcionalmente sustituida; R_1 es un grupo protector adecuado en el grupo amina de  , por ejemplo, t-butoxicarbonilo; R_2 es un grupo protector adecuado, por ejemplo, benciloxicarbonilo; L' está ausente; W es un grupo saliente adecuado

tal como fluoruro o cloruro; L'' es un enlazador; y PG es un grupo protector de alcohol adecuado, por ejemplo, tetrahidropiranilo. Un compuesto de fórmula LIII puede transformarse en un compuesto de fórmula LIV en condiciones adecuadas para la remoción de determinados grupos protectores, por ejemplo, ácido trifluoroacético en diclorometano cuando R_1 es t-butoxicarboniilo y el PG es tetrahidropiranilo; en este caso, R_1 de LIV se convierte en H. Un compuesto de ese tipo de fórmula LIV puede transformarse en un compuesto diferente de la fórmula general LIV mediante el uso de condiciones conocidas por el experto en la técnica. Por ejemplo, al tomar el compuesto LIV en el que R_1 es H y tratarlo con un haluro de arilo en condiciones adecuadas para una aminación de Hartwig-Buchwald, p. ej., metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2′,6′-diisopropoxi-1,1′-bifenil)[2-(2′-amino-1,1′-bifenil)]paladio(II) y carbonato de cesio en 1,4-dioxano a 90 °C, se obtiene un compuesto de fórmula LIV donde R_1 es, p. ej., fenilo, naftaleno o heteroarilo, con sustitución de manera independiente y múltiple con OH, CN, alquilo y/o halógeno. Pueden derivar transformaciones adicionales de un compuesto LIV en un compuesto LIV diferente, por ejemplo, mediante el cambio de la identidad del grupo R_2. Por ejemplo, en caso en de que R_2 sea benciloxicarbonilo, este puede tratarse, p. ej., con H_2, paladio sobre carbono en metanol para proporcionar el compuesto LIV en el que R_2 es H. Este compuesto de fórmula LIV en el que R_2 es H puede transformarse, p. ej., mediante el tratamiento con di-t-butildicarbonato y trietilamina en diclorometano, en otro compuesto de fórmula LIV en el que R_2 es t-butoxicarbonilo; o, p. ej., mediante el tratamiento con isocianatotrimetilsilano y trietilamina en tetrahidrofurano, en otro compuesto de fórmula LIV en el que R_2 es $C(O)NH_2$. Un compuesto sustituido de manera adecuada de fórmula LIV puede convertirse en un compuesto de fórmula LV, donde el PG es un grupo protector adecuado tal como etilo, mediante el tratamiento con un reactivo tal como diazoacetato de etilo y un catalizador tal como acetato de rodio (II) en diclorometano. Un compuesto de fórmula LV puede transformarse en un compuesto de fórmula LVI mediante el uso de condiciones adecuadas para la hidrólisis de éster, tales como hidróxido de litio en agua y tetrahidrofurano. Finalmente, un compuesto de fórmula LVI puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula VIII en condiciones adecuadas para el acoplamiento de amina, p. ej., clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, 1-hidroxibenzoltriazol y diisopropiletilamina en N,N-dimetilformamida para proporcionar un compuesto de fórmula LVII. En la presente, Z es un sustituyente opcional, p. ej., H, metilo o hidroximetilo.

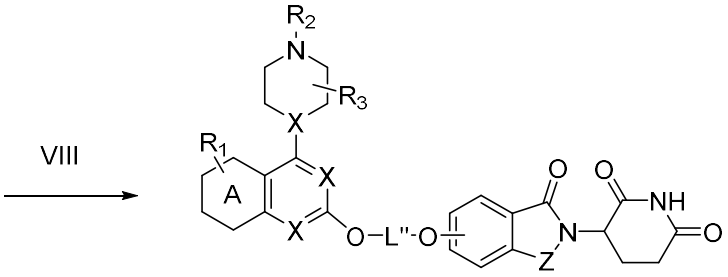
[000437] En los casos en los que R_2 es un grupo protector, el grupo protector puede removerse con condiciones adecuadas, tales como ácido trifluoroacético en diclorometano cuando R_2 es t-butoxicarbonilo. Este compuesto en el que R_2 es H luego puede convertirse en un compuesto diferente de fórmula LVII en condiciones para un acoplamiento de amida. Las condiciones representativas para esas formaciones de amida incluyen, de modo no taxativo: cloruro de acriloilo, 2,6-lutidina, diclorometano, -78 °C; o un ácido carboxílico tal como 3-óxido hexafluorofosfato de ácido 2,2-dihidroxiacético y 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-

triazolo[4,5-b]piridinio y diisopropiletilamina en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente. De manera alternativa, este compuesto en el que R_2 es H luego puede convertirse en un compuesto diferente de fórmula LVII en condiciones para la formación de urea. Las condiciones representativas para esas formaciones de amida incluyen, de modo no taxativo, isocianatotrimetilsilano y trietilamina en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente.

[000438] Esquema 18.



LVIII



LIX

[000439] De manera alternativa, un compuesto de fórmula LIV puede convertirse en un compuesto de fórmula LVIII mediante el tratamiento con un reactivo adecuado tal como cloruro de p-toluenosulfonilo, trietilamina y N,N-dimetilaminopiridina en diclorometano.

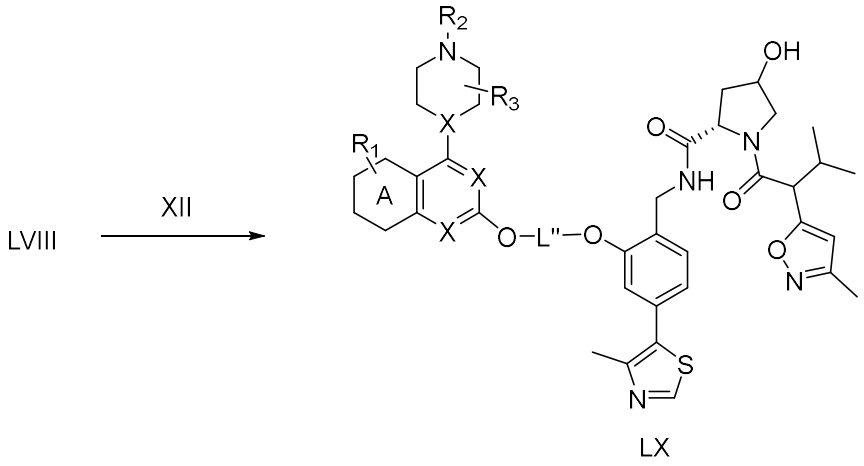
[000440] En la presente 

, R_1, R_2, R_3 y L'' son tal como se define para LIV en el Esquema 17; y el LG es, p. ej., p-toluenosulfonato. Un compuesto de fórmula LVIII también puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula VIII en condiciones adecuadas para la sustitución nucleofílica, p. ej., carbonato de potasio en N,N-dimetilformamida a 50 °C, para proporcionar un compuesto de fórmula LIX. En la presente, Z es C=O.

[000441] En los casos en los que R_2 es un grupo protector, el grupo protector puede removerse con condiciones adecuadas, tales como ácido trifluoroacético en diclorometano cuando R_2 es t-butoxicarbonilo. Este compuesto en el que R_2 es H luego puede convertirse en un compuesto diferente de fórmula LIX en condiciones para un acoplamiento de amida. Las condiciones representativas para esas formaciones de amida incluyen, de modo no taxativo: cloruro de acriloilo, 2,6-lutidina, diclorometano, -78 °C; o un ácido carboxílico tal como 3-óxido hexafluorofosfato de ácido 2,2-dihidroxiacético y 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio y diisopropiletilamina en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente.

De manera alternativa, este compuesto en el que R_2 es H luego puede convertirse en un compuesto diferente de fórmula LIX en condiciones para la formación de urea. Las condiciones representativas para esas formaciones de urea incluyen, de modo no taxativo, isocianatotrimetilsilano y trietilamina en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente.

[000442] Esquema 19.

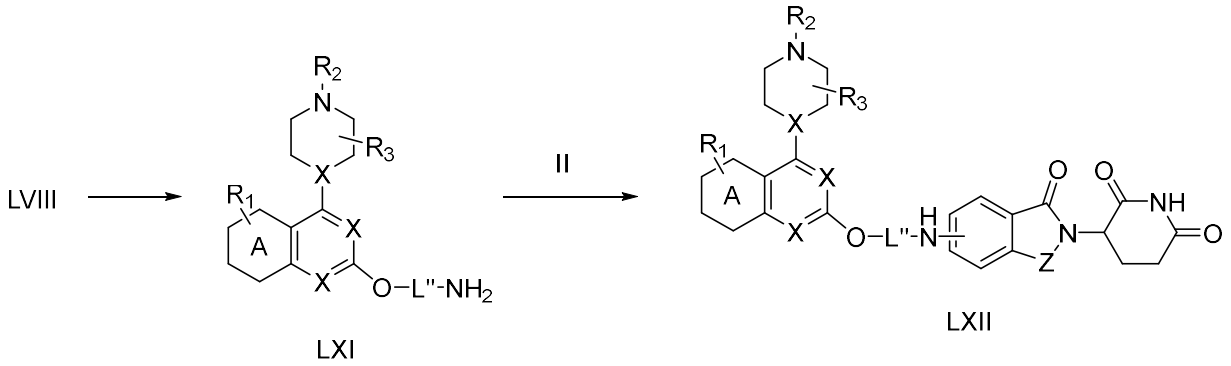


[000443] De manera alternativa, un compuesto de fórmula LVIII puede convertirse en un compuesto de fórmula LX mediante el tratamiento con un compuesto de fórmula XII en condiciones adecuadas para una reacción de alquilación, por ejemplo, carbonato de potasio en N,N-dimetilformamida a 80 °C.

[000444] En la presente  , R_1, R_2, R_3 y L'' son tal como se define para LIV en el Esquema 17.

[000445] En los casos en los que R_2 es un grupo protector, el grupo protector puede removerse con condiciones adecuadas, tales como ácido trifluoroacético en diclorometano cuando R_2 es t-butoxicarbonilo. Este compuesto en el que R_2 es H luego puede convertirse en un compuesto diferente de fórmula LX en condiciones para un acoplamiento de amida. Las condiciones representativas para esas formaciones de amida incluyen, de modo no taxativo: cloruro de acriloilo, 2,6-lutidina, diclorometano, -78 °C; o un ácido carboxílico tal como 3-óxido hexafluorofosfato de ácido 2,2-dihidroxiacético y 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio y diisopropiletilamina en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente. De manera alternativa, este compuesto en el que R_2 es H luego puede convertirse en un compuesto diferente de fórmula LX en condiciones para la formación de urea. Las condiciones representativas para esas formaciones de urea incluyen, de modo no taxativo, isocianatotrimetilsilano y trietilamina en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente.

[000446] Esquema 20.



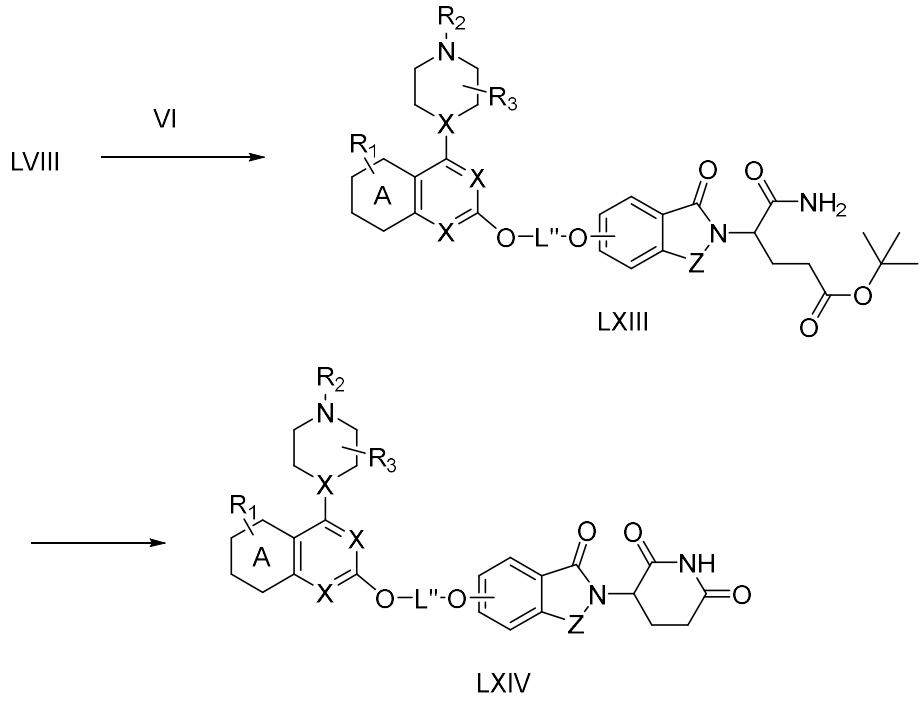
[000447] De manera alternativa, un compuesto de fórmula LVIII puede convertirse en un compuesto de fórmula LXI mediante el tratamiento con un equivalente de amoníaco tal como sal de ftalimida potasio en N,N-dimetilformamida a 80 °C, seguido por el tratamiento con, p. ej., hidrato de hidrazina en etanol a 70 °C.

[000448] En la presente  , R_1, R_2, R_3 y L'' son tal como se define para LIV en el Esquema 17.

[000449] Luego un compuesto de fórmula LXI también puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula II en condiciones adecuadas para la sustitución aromática nucleofílica, p. ej., diisopropiletilamina en dimetilsulfóxido a 90 °C, para proporcionar un compuesto de fórmula LXII. En la presente, Z es C=O.

[000450] En los casos en los que R_2 es un grupo protector, el grupo protector puede removerse con condiciones adecuadas, tales como ácido trifluoroacético en diclorometano cuando R_2 es t-butoxicarbonilo. Este compuesto en el que R_2 es H luego puede convertirse en un compuesto diferente de fórmula LXII en condiciones para un acoplamiento de amida. Las condiciones representativas para esas formaciones de amida incluyen, de modo no taxativo: cloruro de acriloilo, 2,6-lutidina, diclorometano, -78 °C; o un ácido carboxílico tal como 3-óxido hexafluorofosfato de ácido 2,2-dihidroxiacético y 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio y diisopropiletilamina en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente. De manera alternativa, este compuesto en el que R_2 es H luego puede convertirse en un compuesto diferente de fórmula LXII en condiciones para la formación de urea. Las condiciones representativas para esas formaciones de urea incluyen, de modo no taxativo, isocianatotrimetilsilano y trietilamina en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente.

[000451] Esquema 21.

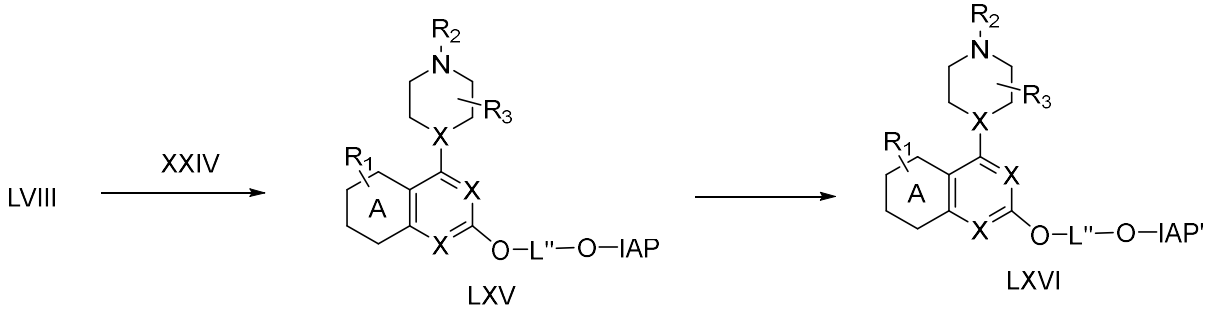


[000452] De manera alternativa, un compuesto de fórmula LVIII puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula VI para preparar un compuesto de fórmula LXIII en condiciones adecuadas para la sustitución nucleofílica, p. ej., carbonato de potasio en N,N-dimetilformamida a 80 °C.

[000453] En la presente  , R_1, R_2, R_3 y L'' son tal como se define para LIV en el Esquema 17; y Z es CH_2.

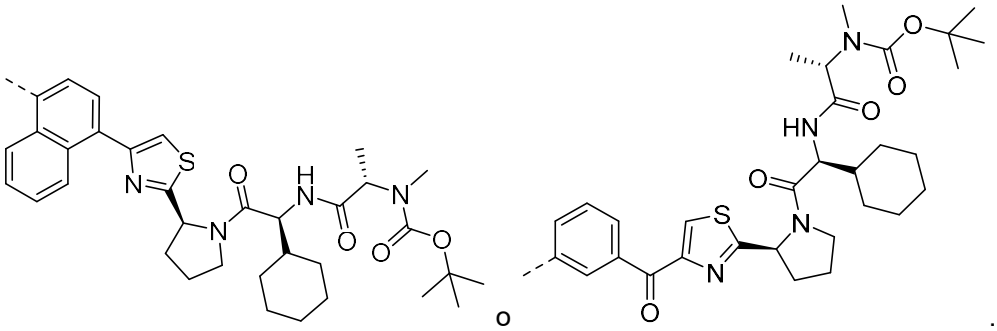
[000454] Luego un compuesto de fórmula LXIII puede tratarse con un reactivo para efectuar el cierre del anillo imida y la remoción concomitante de R_2 en los casos en los que R_2 es t-butoxicarbonilo, p. ej., ácido bencenosulfónico en acetonitrilo con reflujo. En los casos en los que R_2 es t-butoxicarbonilo en LVIII, R_2 se convierte por lo tanto en H en LXIV. Luego este compuesto LXIV donde R_2 es H puede convertirse en un compuesto diferente de fórmula LXIV en condiciones para un acoplamiento de amida. Las condiciones representativas para esas formaciones de amida incluyen, de modo no taxativo: cloruro de acriloilo, 2,6-lutidina, diclorometano, -78 °C; o un ácido carboxílico tal como 3-óxido hexafluorofosfato de ácido 2,2-dihidroxiacético y 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio y diisopropiletilamina en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente. De manera alternativa, este compuesto en el que R_2 es H luego puede convertirse en un compuesto diferente de fórmula LXIV en condiciones para la formación de urea. Las condiciones representativas para esas formaciones de urea incluyen, de modo no taxativo, isocianatotrimetilsilano y trietilamina en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente.

[000455] Esquema 22.



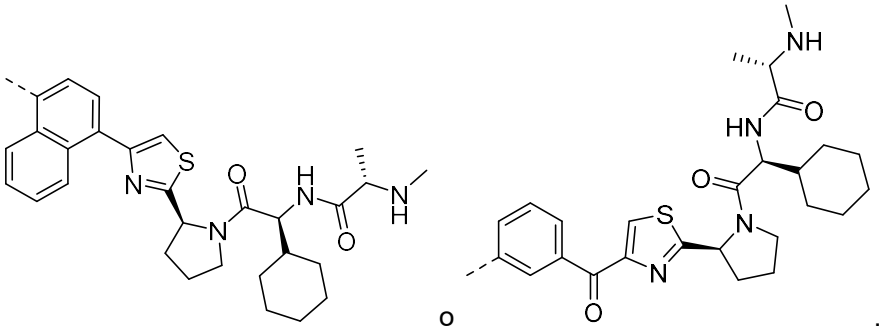
[000456] De manera alternativa, un compuesto de fórmula LVIII puede convertirse en un compuesto de fórmula LXV mediante el tratamiento con un compuesto de fórmula XXIV en condiciones adecuadas para una reacción de alquilación, por ejemplo, carbonato de potasio en acetonitrilo a 80 °C.

[000457] En la presente  , R_1, R_2, R_3 y L'' son tal como se define para LIV en el Esquema 17; y el IAP es:

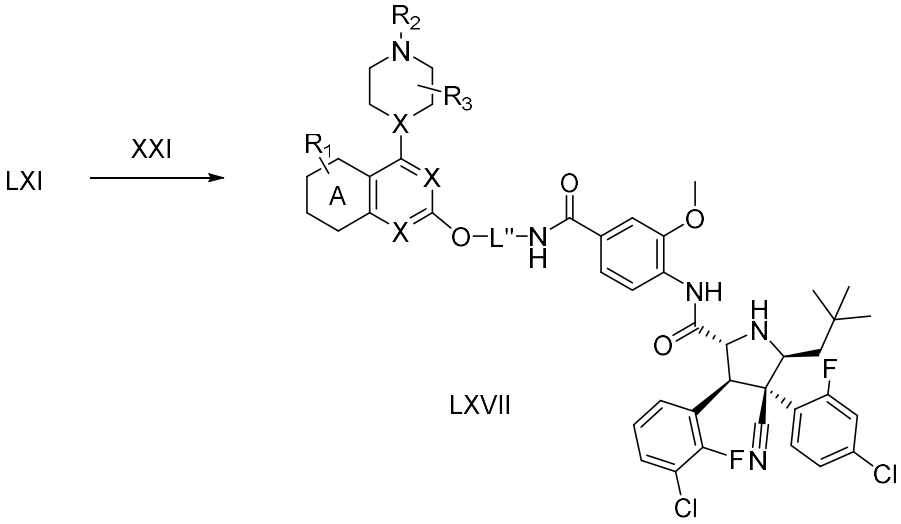


[000458] En los casos en los que R_2 es un grupo protector, el grupo protector puede removerse con condiciones adecuadas, tales como H_2, paladio sobre carbono en metanol cuando R_2 es benciloxicarbonilo. Este compuesto en el que R_2 es H luego puede convertirse en un compuesto diferente de fórmula LXVI en condiciones para un acoplamiento de amida. Las condiciones representativas para esas formaciones de amida incluyen, de modo no taxativo: cloruro de acriloilo, 2,6-lutidina, diclorometano, -78 °C; o un ácido carboxílico tal como 3-óxido hexafluorofosfato de ácido 2,2-dihidroxiacético y 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio y diisopropiletilamina en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente.

[000459] Un compuesto de fórmula LXV puede convertirse posteriormente en un compuesto de fórmula LXVI mediante el tratamiento con reactivos adecuados para la remoción de un grupo protector de t-butoxicarbonilo, por ejemplo, ácido trifluoroacético en diclorometano. En la presente, el IAP' es:



[000460] Esquema 23.

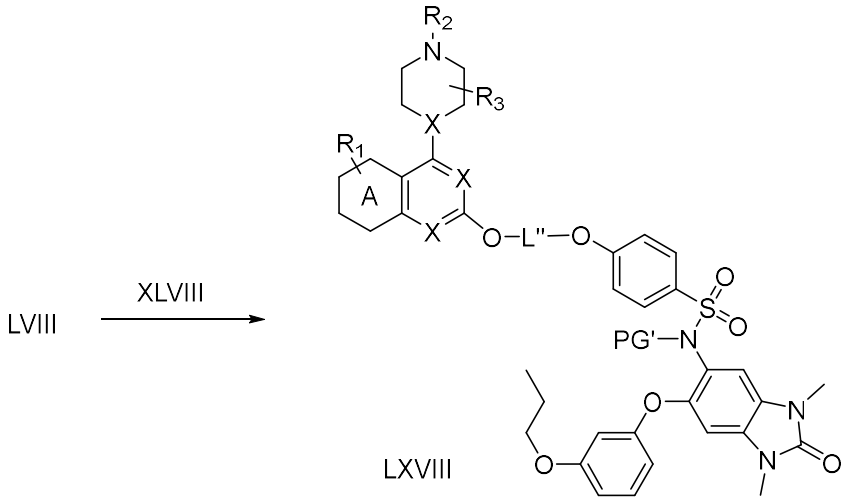


[000461] De manera alternativa, un compuesto de fórmula LXI puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula XXI en condiciones de acoplamiento de amina, p. ej., clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, 1-hidroxibenzoltriazol y diisopropiletilamina en N,N-dimetilformamida para proporcionar un compuesto de fórmula LXVII.

[000462] En la presente  , R_1, R_2, R_3 y L'' son tal como se define para LIV en el Esquema 17.

[000463] En los casos en los que R_2 es un grupo protector, el grupo protector puede removerse con condiciones adecuadas, tales como H_2, paladio sobre carbono en metanol cuando R_2 es benciloxicarbonilo. Este compuesto en el que R_2 es H luego puede convertirse en un compuesto diferente de fórmula LXVII en condiciones para un acoplamiento de amida. Las condiciones representativas para esas formaciones de amida incluyen, de modo no taxativo: cloruro de acriloilo, 2,6-lutidina, diclorometano, -78 °C; o un ácido carboxílico tal como 3-óxido hexafluorofosfato de ácido 2,2-dihidroxiacético y 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio y diisopropiletilamina en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente.

[000464] Esquema 24.

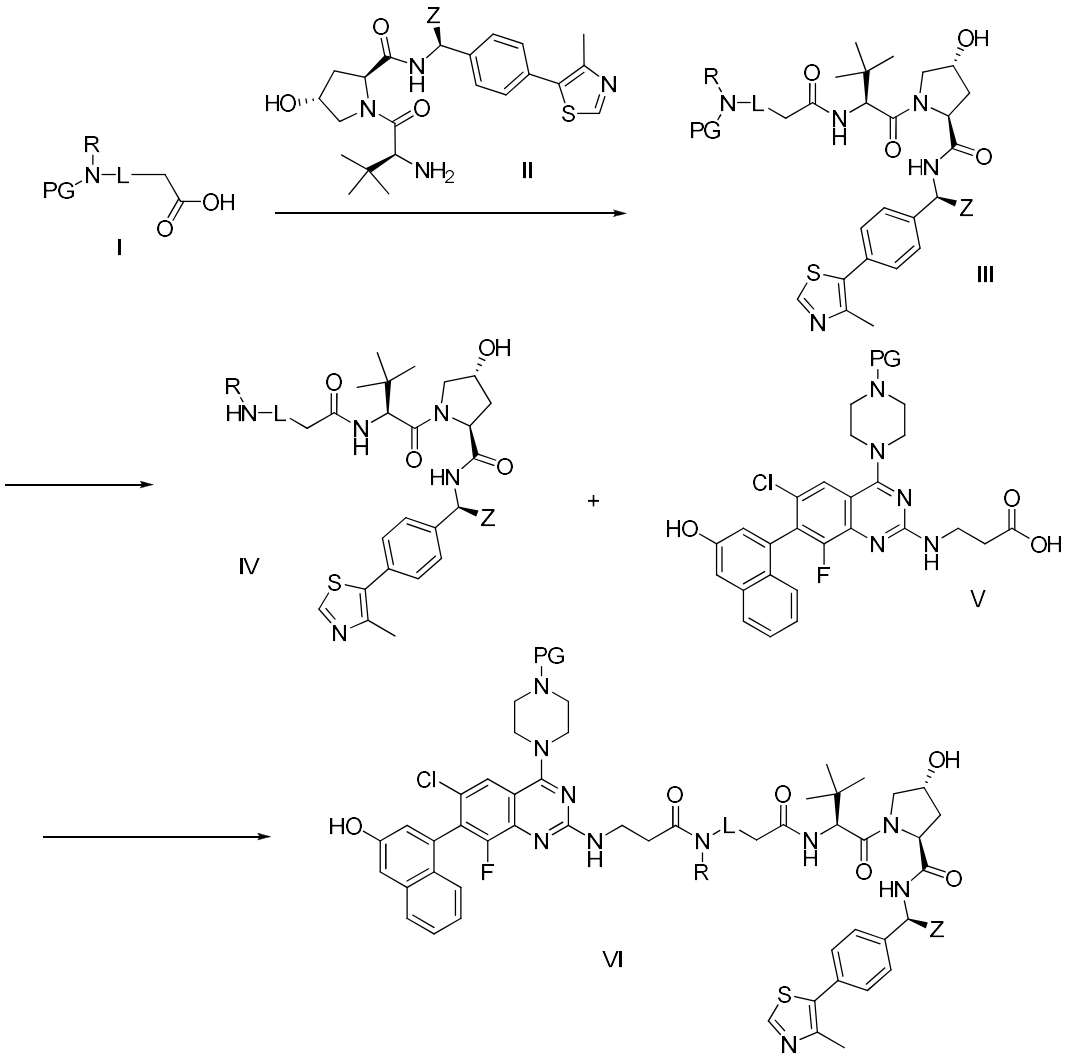


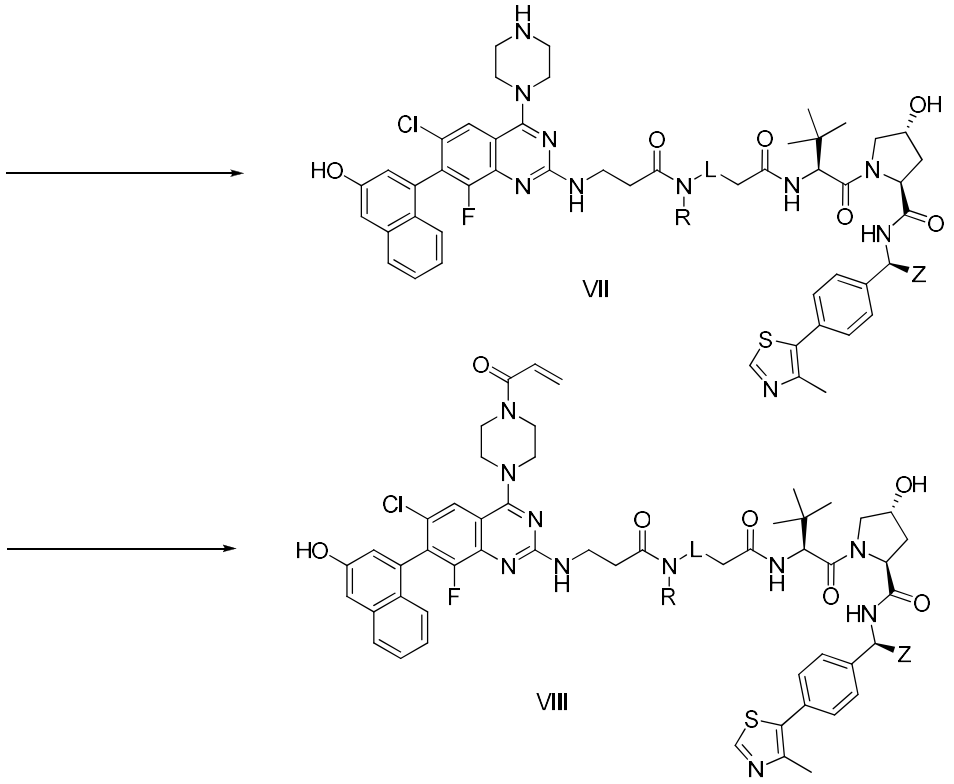
[000465] De manera alternativa, un compuesto de fórmula LVIII puede convertirse en un compuesto de fórmula LXVIII mediante el tratamiento con un compuesto de fórmula XXIV en condiciones adecuadas para una reacción de alquilación, por ejemplo, carbonato de potasio en acetonitrilo a 80 °C.

[000466] En la presente 

, R_1, R_2, R_3 y L'' son tal como se define para LIV en el Esquema 17; y el PG' es tal como se define en el Esquema 16. En los casos en los que R_2 es un grupo protector, se puede remover el grupo protector con condiciones adecuadas, tales como cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano; en los casos en los que el PG' es 2-(trimetilsilil)etoximetilo, el PG' se convierte en H en estas condiciones. Este compuesto en el que PG' y R_2 son H luego puede convertirse en un compuesto diferente de fórmula LXVIII en condiciones para un acoplamiento de amida. Las condiciones representativas para esas formaciones de amida incluyen, de modo no taxativo: cloruro de acriloilo, 2,6-lutidina, diclorometano, -78 °C; o un ácido carboxílico tal como 3-óxido hexafluorofosfato de ácido 2,2-dihidroxiacético y 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio y diisopropiletilamina en N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente.

[000467] **Esquema sintético general 1.**



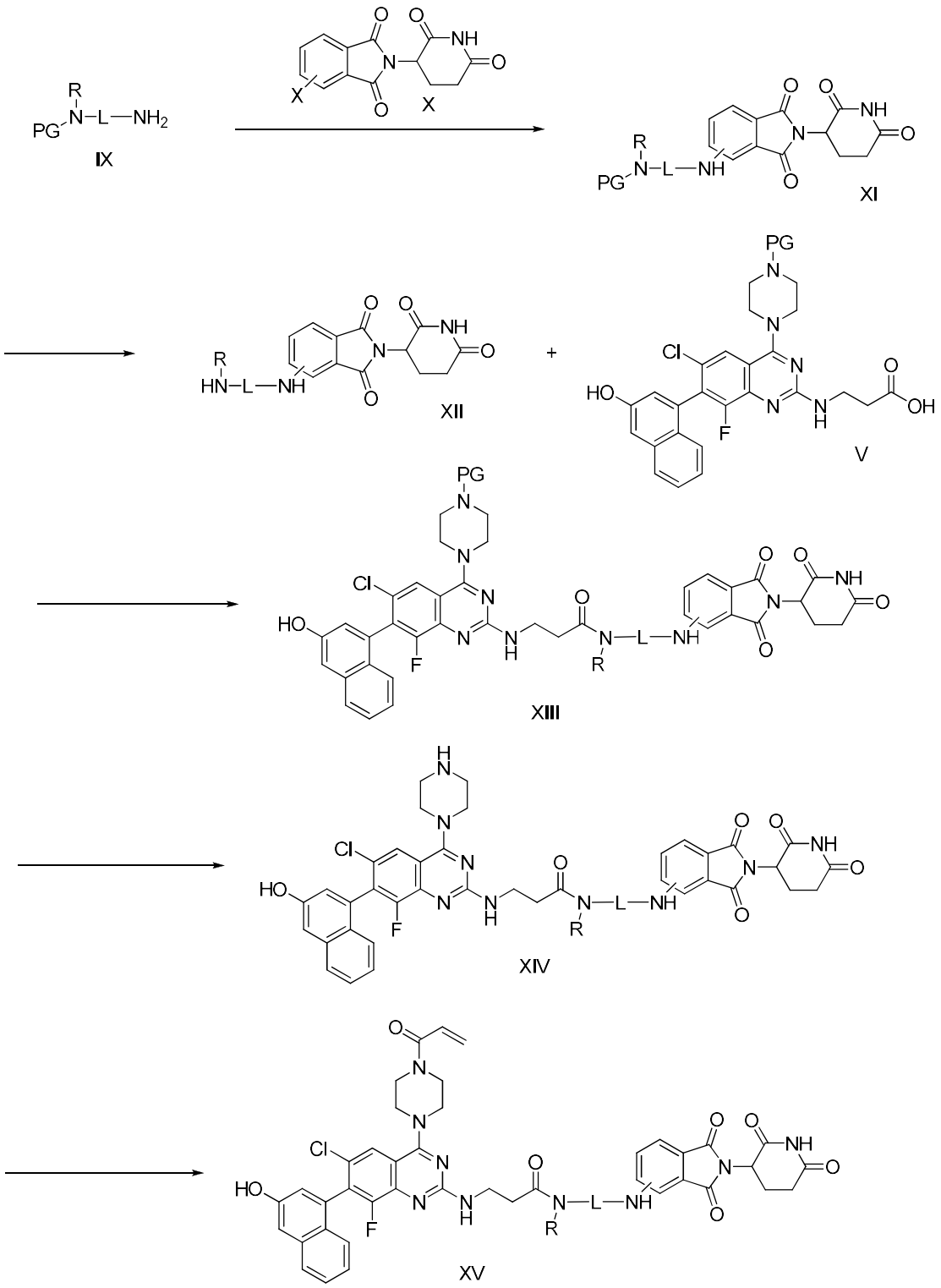


VII

VIII

[000468] Un compuesto de fórmula I (disponible en el mercado o preparado fácilmente mediante el uso de técnicas de reacción convencionales conocidas por el experto en la técnica) puede hacerse reaccionar con un compuesto II en condiciones de formación de amida, p. ej., HOBt, EDCI, con una base adecuada tal como DIEA y un solvente adecuado tal como DMF para producir un compuesto de fórmula III. PG es un grupo protector adecuado, p. ej., terc-butoxicarbonilo, R es H o un sustituyente opcional, p. ej., metilo, y Z es un sustituyente opcional, p. ej., H, metilo o hidroximetilo. Un compuesto de fórmula III puede convertirse en un compuesto de fórmula IV mediante el uso de condiciones adecuadas para la remoción de un grupo protector, p. ej., cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano en diclorometano cuando el PG es terc-butoxicarbonilo. Luego un compuesto de fórmula IV puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula V en condiciones de acoplamiento de amida, p. ej., análogas a las usadas para la conversión de I y II en III, para producir un compuesto de fórmula VI. Luego los compuestos VI pueden convertirse en compuestos VII en condiciones de remoción del grupo protector adecuadas, p. ej., ácido trifluoroacético en diclorometano. El compuesto VII puede convertirse en un compuesto de fórmula VIII en condiciones de formación de amida, p. ej., cloruro de acriloilo, 2,6-lutidina, diclorometano.

[000469] **Esquema sintético general 2.**

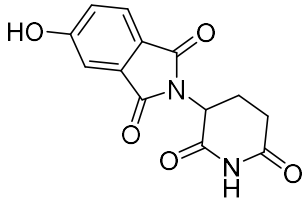


[000470] Un compuesto de fórmula IX puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula X para proporcionar compuestos de fórmula XI, donde X es un grupo saliente adecuado tal como flúor o cloro, PG es un grupo protector adecuado, p. ej., terc-butoxicarbonilo, R es H o un sustituyente opcional, p. ej., metilo, y las condiciones de reacción son las de una sustitución aromática nucleofílica, p. ej., DIEA, DMSO, 80 °C. Un compuesto de fórmula XI

puede convertirse en un compuesto de fórmula XII mediante el uso de condiciones adecuadas para la remoción de un grupo protector, p. ej., cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano en diclorometano cuando el PG es terc-butoxicarbonilo. Luego un compuesto de fórmula XI puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula V en condiciones de acoplamiento de amida, p. ej., HOBt, EDCI, con una base adecuada tal como DIEA y un solvente adecuado tal como DMF, para producir un compuesto de fórmula XIII. Luego el compuesto XIII pueden convertirse en el compuesto XIV en condiciones de remoción del grupo protector adecuadas, p. ej., ácido trifluoroacético en diclorometano. El compuesto XIV puede convertirse en un compuesto de fórmula XV en condiciones de formación de amida, p. ej., cloruro de acriloilo, 2,6-lutidina, diclorometano.

[000471] Ejemplo de síntesis de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxiisoindolin-1,3-diona

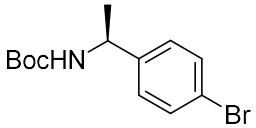
[000472] Etapa 1: Preparación de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxiisoindolin-1,3-diona



[000473] Una solución de 3-aminopiperidin-2,6-diona (4,1 g, 24,7 mmol, 1,50 eq, sal de HCl) en ácido acético (45 mL) se cargó con acetato de sodio (4,1 g, 49,4 mmol, 3,00 eq), luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Luego se añadió ácido 4-hidroxiftálico (3,0 g, 16,5 mmol, 1,00 eq) a la mezcla y se calentó hasta 120 °C, y se agitó durante otras 11 horas. La mezcla se concentró y luego se vertió en agua (20 mL), y luego se filtró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (diclorometano: metanol=50: 1 a 10: 1) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-hidroxi-isoindolin-1,3-diona (3,9 g, 14,3 mmol, 86 % de rendimiento) como un sólido incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 275 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,19 - 10,94 (m, 2H), 7,75 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,20 - 7,08 (m, 2H), 5,08 (dd, J=5,2, 12,8 Hz, 1H), 3,34 (br s, 1H), 2,95 - 2,81 (m, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,08 - 1,98 (m, 1H).

[000474] Ejemplo de síntesis de clorhidrato de (2S,4R)-1-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida

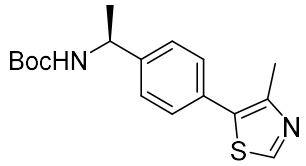
[000475] Etapa 1: Preparación de (S)-(1-(4-bromofenil)etil)carbamato de *terc*-butilo



[000476] En un matraz de fondo redondeado de 250 mL, se colocó (1S)-1-(4-bromofenil)etan-1-amina (10,0 g, 49,98 mmol, 1,00 equiv) en diclorometano (100 mL), trietilamina (10,0 g, 99,01 mmol, 2,00 equiv), dicarbonato de di-terc-butilo (13,0 g, 59,63 mmol, 1,20 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla

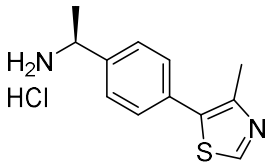
resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10). Esto produjo 15,0 g de N-[(1S)-1-(4-bromofenil)etil]carbamato de terc-butilo como un sólido blanco.

[000477] Etapa 2: Preparación de (S)-(1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamato de *terc*-butilo



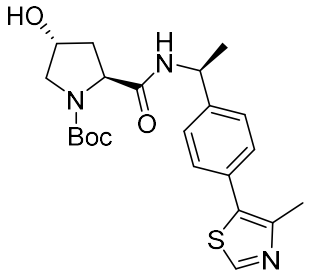
[000478] En un matraz de fondo redondeado de 250 mL purgado y conservado con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de N-[(1S)-1-(4-bromofenil)etil]carbamato de terc-butilo (15,0 g, 49,97 mmol, 1,00 equiv.) en (100 mL), 4-metil-1,3-tiazol (9,9 g, 99,84 mmol, 2,00 equiv), acetato de potasio (9,8 g, 99,86 mmol, 2,00 equiv), acetato de paladio(II) (112,5 mg, 0,50 mmol, 0,01 equiv). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 120 ºC. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (500 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (200 mL x 3) y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5). Esto produjo 7,5 g (47 %) de N-[(1S)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamato de terc-butilo como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 319,13 $[M+Na]^+$.

[000479] Etapa 3: Preparación de clorhidrato de (S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etan-1-amina



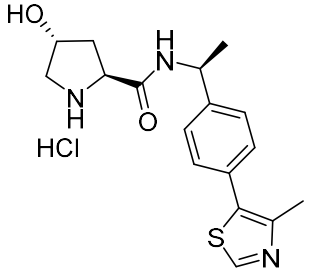
[000480] En un matraz de fondo redondeado de 100 mL, se colocó una solución de N-[(1S)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamato de terc-butilo (7,5 g, 23,55 mmol, 1,00 equiv) en metanol (20 mL), se burbujeó cloruro de hidrógeno (gas) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto produjo 4,4 g (86 %) de (1S)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etan-1-amina como un sólido blanco.

[000481] Etapa 4: Preparación de (2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



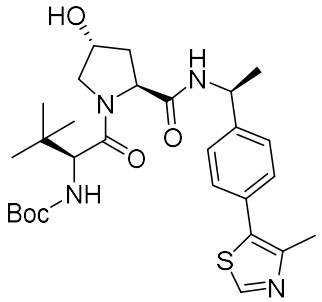
[000482] En un matraz de fondo redondeado de 100 mL, se colocó ácido (2S,4R)-1-[(terc-butoxi)carbonil]-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (4,7 g, 20,32 mmol, 1,00 equiv) en N,N-dimetilformamida (20 mL), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (7,8 g, 60,35 mmol, 3,00 equiv), hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (11,5 g, 30,26 mmol, 1,50 equiv), (1S)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etan-1-amina (4,4 g, 20,15 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 mL). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3) y las capas orgánicas se combinaron y se secaron en un horno a presión reducida, y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1). Esto produjo 5,0 g (57 %) de (2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 432,15 $[M+1]^+$.

[000483] Etapa 5: Preparación de clorhidrato de (2S,4R)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida



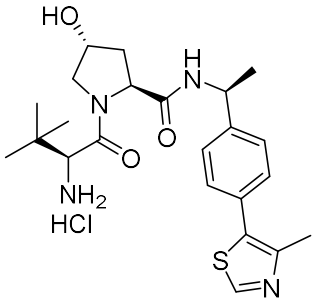
[000484] En un matraz de fondo redondeado de 500 mL, se colocó una solución de (2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (5,0 g, 11,59 mmol, 1,00 equiv) en metanol (200 mL), luego se burbujeó cloruro de hidrógeno (gas) en la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto produjo 3,2 g (83 %) de (2S,4R)-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida como un sólido rojo.

[000485] Etapa 6: Preparación de ((S)-1-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)carbamato de *terc*-butilo



[000486] En un matraz de fondo redondeado de 25 mL, se colocó ácido (2S)-2-[(terc-butoxi)carbonil]amino-3,3-dimetilbutanoico (2,0 g, 8,65 mmol, 0,99 equiv) en N,N-dimetilformamida (30 mL). N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (3,4 g, 3,00 equiv), hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (5,0 g, 1,50 equiv), clorhidrato de (2S,4R)-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (3,2 g, 8,70 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (60 mL x 3) y se lavó con agua (100 mL x 2). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron, y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3). Esto produjo 4,0 g (84 %) de N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamato de terc-butilo como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 545,30 $[M+1]^+$.

[000487] Etapa 7: Preparación de clorhidrato de (2S,4R)-1-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida

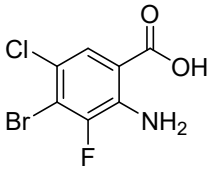


[000488] En un matraz de fondo redondeado de 100 mL, se colocó una solución de N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-i]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]lcarbamato de terc-butilo (4,0 g, 7,34 mmol, 1,00 equiv) en metanol (30 mL), luego se burbujeó cloruro de hidrógeno (gas) en la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío. Esto produjo 3,5 g de clorhidrato de (2S, 4R)-1-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 445,05 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1 H), 8,57-8,55 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 8,01 (b, 3 H), 7,46-7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,39-7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 4,98-4,90 (m, 1 H), 4,57-4,51 (m, 1 H), 4,34 (b, 1 H), 3,94-3,92 (m, 1 H), 3,69-3,66 (m, 1 H), 3,53-3,49 (m, 1 H),

2,52 (s, 3 H), 2,10-2,07 (m, 1 H), 1,83-1,81 (m, 1 H), 1,40-1,30 (m, 3 H), 1,03 (s, 9 H).

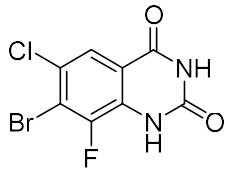
[000489] Ejemplo de síntesis de ácido 3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)propanoico

[000490] Etapa 1: Preparación de ácido 2-amino-4-bromo-5-cloro-3-fluorobenzoico



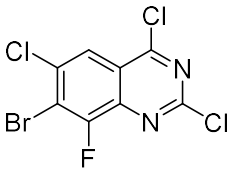
[000491] A una solución de ácido 2-amino-4-bromo-3-fluorobenzoico (9,0 g, 38,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (180 mL) se añadió N-clorosuccinimida (6,2 g, 46,2 mmol) y se agitó a 70 ºC durante la noche. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL). El precipitado se recolectó a través de filtración, y la torta de filtración se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar ácido 2-amino-4-bromo-5-cloro-3-fluorobenzoico (9,0 g, 87 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 268,0 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,90 (br, 2H), 7,69 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

[000492] Etapa 2: Preparación de 7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona



[000493] Una mezcla de ácido 2-amino-4-bromo-5-cloro-3-fluorobenzoico (2,0 g, 7,5 mmol) y urea (2,2 g, 37,3 mmol) se mezcló de manera uniforme a temperatura ambiente y se agitó a 240 ºC durante 2 horas. Después de enfriarse hasta 100 ºC, se añadió agua (30 mL) y la mezcla resultante se agitó a 100 ºC durante 30 minutos. El precipitado se recolectó a través de filtración, y la torta de filtración se lavó con agua en ebullición tres veces y se secó al vacío para proporcionar 7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona (2,1 g, 95 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 293,6 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,82 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 11,65 (br, 2H).

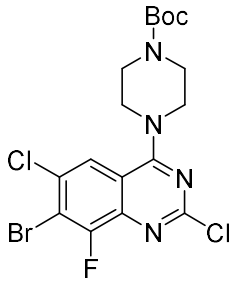
[000494] Etapa 3: Preparación de 7-bromo-2,4,6-tricloro-8-fluoroquinazolina



[000495] A una suspensión de 7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-2,4(1H,3H)-diona (500 mg, 1,7 mmol) en oxicloruro de fósforo (7,5 mL) se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (550 mg, 4,3 mmol) y se sometió a reflujo durante la noche. Los elementos volátiles se evaporaron a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (acetato de etilo al 2 % en hexano) para proporcionar

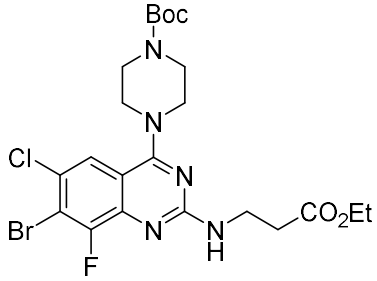
7-bromo-2,4,6-tricloro-8-fluoroquinazolina (400 mg, 71 %) como un sólido amarillo. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,21 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

[000496] Etapa 4: Preparación de 4-(7-bromo-2,6-dicloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



[000497] A una solución de 7-bromo-2,4,6-tricloro-8-fluoroquinazolina (400 mg, 1,2 mmol) y trietilamina (364 mg, 3,6 mmol) en 1,4-dioxano (6 mL) se añadió piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (236 mg, 1,27 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a 50 ºC durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con agua (15 mL) y se extrajo con diclorometano (10 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (con elución con acetato de etilo al 3 %-30 % en hexano) para proporcionar 4-(7-bromo-2,6-dicloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1- carboxilato de terc-butilo (520 mg, 90 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 479,0/481,0 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,50 (s, 9H), 3,69-3,62 (m, 4H), 3,94-3,85 (m, 4H), 7,77 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

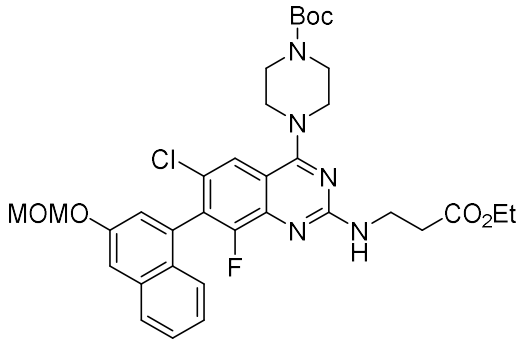
[000498] Etapa 5: Preparación de 4-(7-bromo-6-cloro-2-((3-etoxi-3-oxopropil)amino)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



[000499] A una solución de 4-(7-bromo-2,6-dicloro-8-fluoroquinazolin-4-il) piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,2 mmol) en isopropanol (3 mL) se añadió clorhidrato etílico de 3-aminopropanoato (91,8 mg, 0,6 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (78 mg, 0,6 mmol) y se sometió a reflujo durante 20 horas. Se dividió la mezcla de reacción entre acetato de etilo (20 mL) y agua (10 mL). La capa orgánica se recolectó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (15 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice

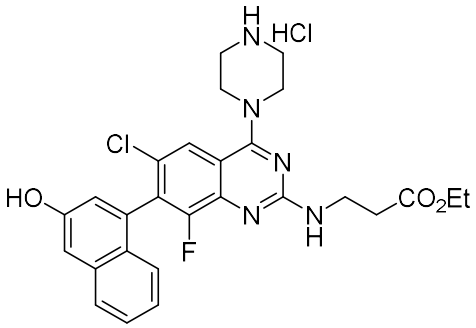
(con elución con acetato de etilo al 10%-50% en hexano) para proporcionar 4-(7-bromo-6-cloro-2-((3-etoxi-3-oxopropil)amino)-8-fluoroquinazolin-4-il) piperazin-1- carboxilato de terc-butilo (95 mg, 81 %) como un sólido incoloro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,27 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,49 (s, 9H), 2,60-2,70 (m, 2H), 3,55-3,70 (m, 8H), 3,84-3,75 (m, 2H), 4,16 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 5,67 (br, 1H), 7,57 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

[000500] Etapa 6: Preparación de 4-(6-cloro-2-((3-etoxi-3-oxopropil)amino)-8-fluoro-7-(3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



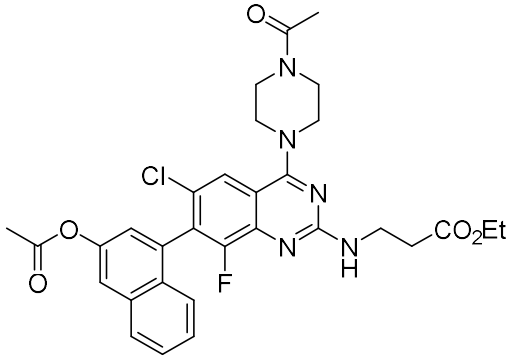
[000501] A una solución de 4-(7-bromo-6-cloro-2-((3-etoxi-3-oxopropil)amino)- 8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (820 mg, 1,46 mmol) en 1,4-dioxano (16,5 mL) y agua (4 mL) se añadió 2-(3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)- 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (550 mg, 1,75 mmol), carbonato de sodio (387 mg, 3,65 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II) (110 mg, 0,15 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno; la mezcla se desgasificó con nitrógeno tres veces. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se dividió entre acetato de etilo (30 mL) y agua (20 mL); la capa orgánica se recolectó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (con elución con acetato de etilo al 10 %-33 % en hexano) para proporcionar 4-(6-cloro-2-((3-etoxi-3-oxopropil)amino)-8-fluoro-7-(3-(metoxi metoxi)naftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (940 mg, 78 %) como una espuma blanca. LC/MS (ESI) *m/z*: 668,4 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,51 (s, 9H), 2,67 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,62-3,75 (m, 8H), 3,79-3,83 (m, 2H), 4,16 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 5,38-5,29 (m, 2H), 5,57-5,65 (m, 1H), 7,19 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,49-7,42 (m, 1H), 7,52 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H).

[000502] Etapa 7: Preparación de clorhidrato etílico de 3-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)propanoato



[000503] A una solución de 4-(6-cloro-2-((3-etoxi-3-oxopropil)amino)-8-fluoro- 7-(3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (940 mg, 1,4 mmol) en etanol (10 mL) se añadió cloruro de hidrógeno en dioxano (10 mL, 4 M) a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Los elementos volátiles se evaporaron a presión reducida para proporcionar clorhidrato etílico de 3-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(piperazin-1-il) quinazolin-2-il)amino)propanoato (1,4 mmol). LC/MS (ESI) *m/z*: 524,4 $[M+1]^+$.

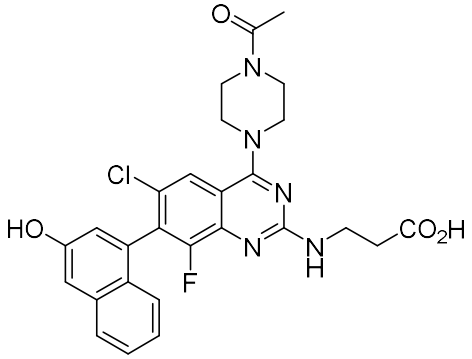
[000504] Etapa 8: Preparación de 3-((7-(3-acetoxinaftalen-1-il)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoroquinazolin-2-il)amino)propanoato de etilo



[000505] A una suspensión de clorhidrato etílico de 3-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4- (piperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)propanoato (1,4 mmol) en diclorometano (30 mL) se añadió trietilamina (850 mg, 8,4 mmol) y cloruro de acetilo (328 mg, 4,2 mmol) a temperatura ambiente y se agitó 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar un residuo que se purificó mediante columna en gel de sílice (con elución con metanol al 2 % en diclorometano) para proporcionar 3-((7-(3-acetoxinaftalen-1-il)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro- 8-fluoroquinazolin-2-il)amino)propanoato de etilo (735 mg, rendimiento en dos etapas de 86 %) como un aceite amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/z*: 608,7 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,67 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,66-3,88 (m, 10H), 4,17 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 5,64 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,43-7,36 (m, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,49-7,53 (m, 1H), 7,66 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H).

[000506] Etapa 9: Preparación de ácido 3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-

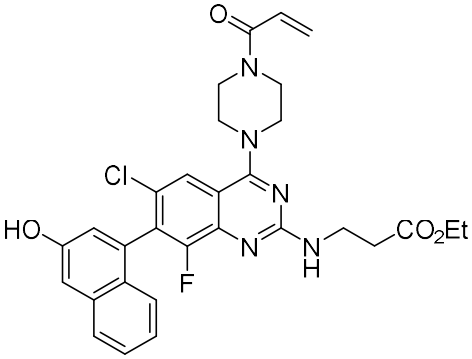
hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)propanoico



[000507] A una solución de 3-((7-(3-acetoxinaftalen-1-il)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)- 6-cloro-8-fluoroquinazolin-2-il)amino)propanoato de etilo (735 mg, 1,2 mmol) en tetrahidrofurano (6 mL)-agua (2 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (241 mg, 6,0 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La solución de la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se acidificó con ácido clorhídrico diluido (3 N) hasta un pH 3-4 y se extrajo con diclorometano (10 mL×2). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)propanoico como un sólido blanco (470 mg, 78 %). LC/MS (ESI) *m/z*: 538,3 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,07 (s, 3H), 2,55-2,65 (m, 2H), 3,45-3,85 (m, 8H), 4,19-3,88 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,17-7,35 (m, 3H), 7,53-7,38 (m, 1H), 7,70-8,10 (m, 2H), 10,22-9,94 (m, 1H), 12,33 (br, 1H).

[000508] **Ejemplo de síntesis de ácido 3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)propanoico**

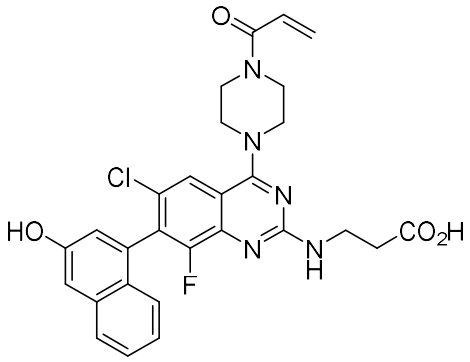
[000509] Etapa 1: Preparación de 3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)propanoato de etilo



[000510] A una solución de clorhidrato etílico de 3-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)propanoato (630 mg, 1,12 mmol) y trietilamina (341 mg, 3,36 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió cloruro de acriloilo (166 mg, 1,68 mmol) a 0 °C, se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se inactivó con agua (20 mL) a 0 °C y se extrajo con diclorometano (20 mL). La capa orgánica se recolectó, se lavó con

salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (con elución con metanol al 2-5 % en diclorometano) para proporcionar 3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)propanoato de etilo (425 mg, 66 %) como un sólido blancuzco.

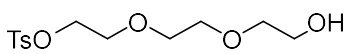
[000511] Etapa 2: Preparación de ácido 3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)propanoico



[000512] Una mezcla de 3-((4-(4-carbamoilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)propanoato de etilo y 3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)propanoato de etilo (425 mg, 0,75 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (63 mg, 1,5 mmol) en tetrahidrofurano (4 mL)-agua (1 mL)-metanol (1 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico diluido (1 N) hasta un pH 6-7 y se extrajo con diclorometano (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 3-((4-(4-carbamoilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)propanoico (400 mg, 99 %) como un sólido amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/z*: 550,1 $[M+1]^+$.

[000513] Ejemplo de síntesis de 4-metilbencenosulfonato de 2,2,5-trimetil-4-oxo-3,8,11-trioxa-5-azatridecan-13-ilo

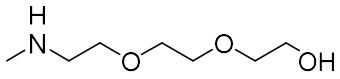
[000514] Etapa 1: Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-(2-hidroxietoxietoxi)etoxi)etilo



[000515] A una mezcla de 2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etanol (5,00 g, 33,29 mmol, 1,00 eq) y cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (1,59 g, 8,32 mmol, 0,25 eq) en diclorometano (50 mL) se añadió trietilamina (1,68 g, 16,65 mmol, 2,3 mL, 0,5 eq) en una porción a 25 °C en nitrógeno. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla se lavó con salmuera (30 mL × 2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1 a 0:1) para proporcionar 4-metilbencenosulfonato de 2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etilo (1,72 g, 5,65 mmol,

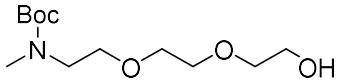
17 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 327,0 $[M+23]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,22 - 4,15 (m, 2H), 3,79 - 3,67 (m, 4H), 3,67 - 3,56 (m, 6H), 2,46 (s, 3H).

[000516] Etapa 2: Preparación de 2-(2-(2-(metilamino)etoxi)etoxi)etan-1-ol



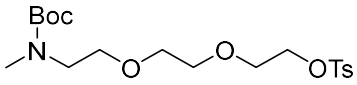
[000517] Se añadió metanamina (41,27 g, 398,65 mmol, 50 mL, 30 % en etanol, 24,27 eq) a 4-metilbencenesulfonato de 2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etilo (5 g, 16,43 mmol, 1 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla se enfrió hasta 20 °C y se concentró al vacío. Se obtuvo 2-[2-[2-(metilamino)etoxi]etoxi]etanol (2,68 g, 16,43 mmol) como un aceite incoloro.

[000518] Etapa 3: Preparación de (2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo



[000519] A una solución de 2-[2-[2-(metilamino)etoxi]etoxi]etanol (2,68 g, 16,43 mmol, 1 eq) y dicarbonato de di-terc-butilo (4,30 g, 19,70 mmol, 4,5 mL, 1,2 eq) en diclorometano (20 mL) se añadió trietilamina (3,32 g, 32,84 mmol, 4,5 mL, 2 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla se inactivó mediante la adición de agua (20 mL) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1 a 1/3) para proporcionar N-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (3,2 g, 12,15 mmol, 74 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,70 - 3,80 (m, 2H), 3,54 - 3,70 (m, 8H), 3,41 (br s, 2H), 2,92 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

[000520] Etapa 4: Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 2,2,5-trimetil-4-oxo-3,8,11-trioxa-5-azatridecan-13-ilo

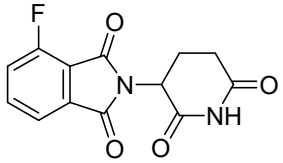


[000521] A una solución de N-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (600 mg, 2,28 mmol, 1 eq) y trietilamina (461 mg, 4,56 mmol, 0,6 mL, 2 eq) en diclorometano (5 mL) se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (651 mg, 3,42 mmol, 1,5 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 3/1) para proporcionar 4-metilbencenosulfonato de 2-[2-[2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]etoxi]etoxi]etilo (750 mg, 1,80 mmol, 79 % de rendimiento) como un

aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 440,1 $[M+23]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,19 - 4,15 (m, 2H), 3,70 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,61 - 3,51 (m, 6H), 3,38 (br s, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 1,45 (s, 9H).

[000522] Ejemplo de síntesis de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluorosoindolin-1,3-diona

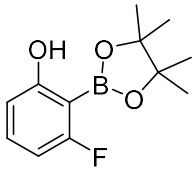
[000523] Etapa 1: Preparación de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoroisoindolin-1,3-diona



[000524] A una mezcla de 3-aminopiperidin-2,6-diona (10,90 g, 66,22 mmol, 1,1 eq, clorhidrato) y 4-fluoroisobenzofuran-1,3-diona (10 g, 60,20 mmol, 1 eq) en ácido acético (150 mL) se añadió acetato de potasio (18,32 g, 186,63 mmol, 3,1 eq) en una parte a 100 °C en nitrógeno. La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta 20 °C y se concentró a presión reducida a 55 °C. El residuo se trituró con acetato de etilo (100 mL) y agua (30 mL), la torta se recolectó a presión reducida y se secó al alto vacío. El compuesto 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-hidroxi-isoindolin-1,3-diona (8,9 g, 32,22 mmol, 53 % de rendimiento) como un sólido negro. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,15 (br s, 1H), 7,95 (dt, *J* = 4,6, 7,9 Hz, 1H), 7,82 - 7,70 (m, 2H), 5,17 (dd, *J* = 5,3, 12,9 Hz, 1H), 2,99 - 2,81 (m, 1H), 2,66 - 2,52 (m, 2H), 2,13 - 2,02 (m, 1H).

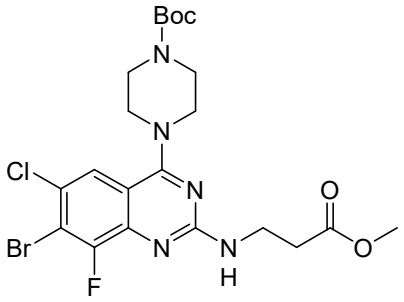
[000525] Ejemplo de síntesis de ácido (S)-3-((4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)propanoico

[000526] Etapa 1: Preparación de 3-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol



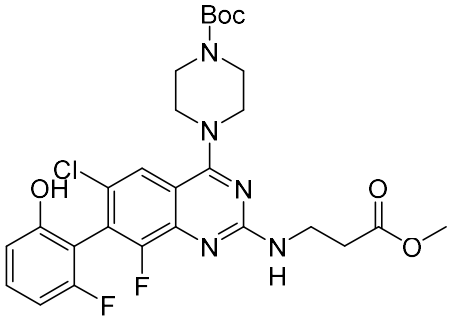
[000527] A una solución de ácido (2-fluoro-6-metoxi-fenil)borónico (10 g, 58,84 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (100 mL) se añadió tribromuro de boro (44 g, 176,52 mmol, 3,0 eq) a 0 °C. Luego la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. La mezcla se diluyó con agua helada (100 mL) a 0 °C se extrajo con acetato de etilo (200 mL x 3), se lavó con salmuera (200 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró. Al residuo en tetrahidrofurano (100 mL) se añadió 2,3-dimetilbutano-2,3-diol (13,91 g, 117,68 mmol, 2 eq). Luego, la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. Luego, la mezcla se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo). Se obtuvo 3-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil -1,3,2-dioxaborolan -2-il)fenol (6 g, 25,20 mmol, 42 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,37 (s, 1H), 7,36 - 7,28 (m, 1H), 6,69 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,57 (t, *J*=8,8 Hz, 1H), 1,40 (s, 12H).

[000528] Etapa 2: Preparación de 4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-((3-metoxi-3-oxopropil)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



[000529] A una mezcla de 3-aminopropanoato de metilo (16,57 g, 118,71 mmol, 3 eq, clorhidrato) y 4-(7-bromo-2,6-dicloro-8-fluoro-quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (19 g, 39,57 mmol, 1 eq) en isopropanol (600 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (25,57 g, 197,85 mmol, 34,46 mL, 5 eq) en una parte a 20 °C en nitrógeno. La mezcla se agitó a 95 °C durante 12 horas. La mezcla se enfrió hasta 20 °C y se concentró a presión reducida a 45 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1, 3/1) para proporcionar 4-[7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-[(3-metoxi-3-oxo-propil)amino]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (10,6 g, 19,38 mmol, 49 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,75 (s, 1H), 7,65 - 7,32 (m, 1H), 3,64 - 3,52 (m, 10H), 3,34 (s, 3H), 2,66 (br d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H).

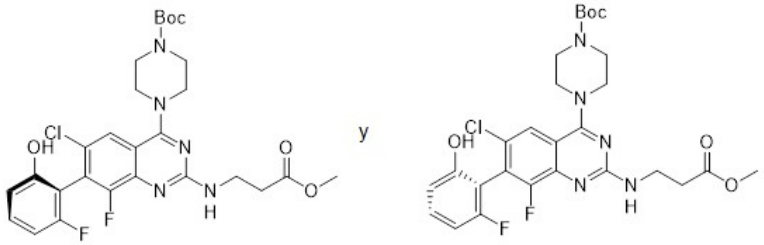
[000530] Etapa 3: Preparación de 4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-((3-metoxi-3-oxopropil)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



[000531] A una solución de 4-[7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-[(3-metoxi-3-oxo-propil)amino]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (6,8 g, 12,44 mmol, 1 eq) y 3-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (7,43 g, 31,21 mmol, 2,51 eq) en tolueno (140 mL) se añadió [2-(2-aminofenil)fenil]-cloro-paladio;diciclohexil-[2-(2,6-dimetoxifenil)fenil]fosfano (448 mg, 0,62 mmol, 0,05 eq) y fosfato de potasio (1,5 M, 24,87 mL, 3 eq). La mezcla de reacción se desgasificó y se cargó con nitrógeno tres veces y luego se agitó a 75 °C durante 30 horas. Se añadió acetato de etilo (80 mL) y agua (100 mL) y la mezcla se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró al vacío para obtener el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice

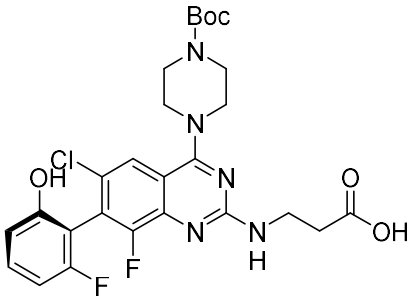
(acetato de etilo al 0-100 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-[6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-2-[(3-metoxi-3-oxo-propil)amino]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (4,2 g, 6,90 mmol, 55 % de rendimiento, 95 % de pureza) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 578,2 $[M+1]^+$.

[000532] Etapa 4: Preparación de (S)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-((3-metoxi-3-oxopropil)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y (R)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-((3-metoxi-3-oxopropil)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



[000533] Se separó 4-[6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-2-[(3-metoxi-3-oxo-propil)amino]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (5 g, 8,65 mmol, 1 eq) mediante SFC. Se obtuvo (S)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-((3-metoxi-3-oxopropil)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato (2,38 g, 3,85 mmol, 89 % de rendimiento, 93 % de pureza) como un sólido amarillo. Se obtuvo (R)-4-(6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-((3-metoxi-3-oxopropil)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,5 g, 4,15 mmol, 96 % de rendimiento, 96 % de pureza) como un sólido amarillo.

[000534] Etapa 5: Preparación de síntesis de ácido (S)-3-((4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)propanoico de terc-butilo

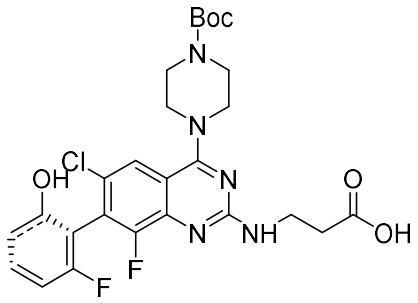


[000535] A una solución de 4-[6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-2-[(3-metoxi-3-oxo-propil)amino]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,38 g, 3,83 mmol, 1 eq) en una mezcla de tetrahidrofurano (12 mL) y metanol (12 mL) se añadió agua (12 mL) y monohidrato de hidróxido de litio (450 mg, 10,73 mmol, 2,80 eq). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 horas. El pH de la capa de agua se ajustó hasta 6 con la adición de ácido clorhídrico 1 N. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (70 mL x 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró al vacío para obtener ácido (S)-3-((4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-

il)amino)propanoico (2,02 g, 3,58 mmol, 93 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

[000536] Ejemplo de síntesis de ácido (R)-3-((4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)propanoico

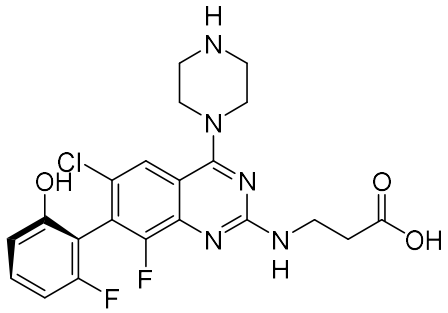
[000537] Etapa 1: Preparación de ácido (R)-3-((4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)propanoico



[000538] A una solución de 4-[6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-2-[(3-metoxi-3-oxo-propil)amino]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,5 g, 4,15 mmol, 1 eq) en una mezcla de tetrahidrofurano (12 mL) y metanol (12 mL) se añadió agua (12 mL) y monohidrato de hidróxido de litio (488 mg, 11,63 mmol, 2,80 eq). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 horas. El pH de la mezcla se ajustó hasta 6 con la adición de ácido clorhídrico 1 N. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (80 mL x 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró al vacío para obtener ácido (R)-3-((4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)propanoico (2,24 g, 3,97 mmol, 95 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

[000539] Ejemplo de síntesis de ácido (S)-3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)propanoico

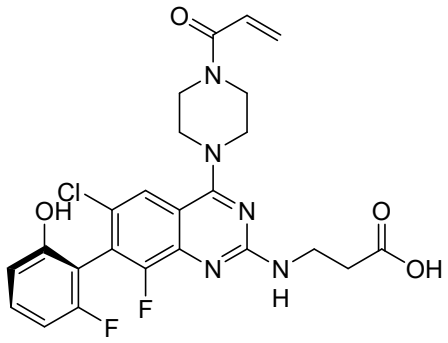
[000540] Etapa 1: Preparación de ácido (S)-3-((6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)propanoico



[000541] A una solución de ácido (S)-3-((4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)propanoico (1,0 g, 1,77 mmol, 1 eq) en dioxano (10 mL) se añadió cloruro de hidrógeno/dioxano (4 M, 30,00 mL, 67,68 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el producto ácido (S)-3-((6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)propanoico (0,88 g, 1,76 mmol, 99 % de rendimiento, clorhidrato) como

un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 464,0 $[M+1]^+$.

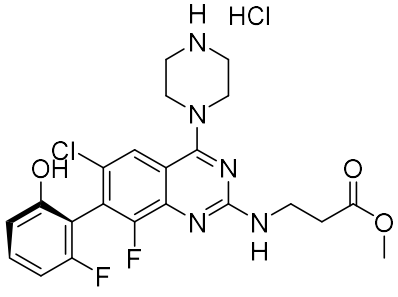
[000542] Etapa 2: Preparación de ácido (S)-3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)propanoico



[000543] A una solución de ácido (S)-3-((6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)propanoico (0,88 g, 1,76 mmol, 1 eq, clorhidrato) y solución de bicarbonato de sodio saturada (20 mL) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió cloruro de acriloilo (159 mg, 1,76 mmol, 143,24 uL, 9,98e-1 eq). La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para remover solvente para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. Se obtuvo el compuesto ácido (S)-3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)propanoico (0,52 g, 1,00 mmol, 57 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,77 (s, 1H), 7,33 - 7,25 (m, 1H), 6,86 - 6,66 (m, 3H), 6,26 (dd, J=2,0, 16,8 Hz, 1H), 5,80 (dd, J=2,0, 10,8 Hz, 1H), 3,88 (br s, 8H), 3,74 (br t, J=6,4 Hz, 2H), 2,63 (t, J=6,4 Hz, 2H).

[000544] Ejemplo de síntesis de ácido (S)-3-((4-(4-carbamoilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)propanoico

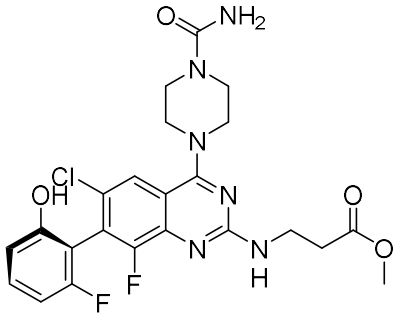
[000545] Etapa 1: Preparación de clorhidrato metílico de (S)-3-((6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)propanoato



[000546] A una solución de ácido 3-[[4-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)quinazolin-2-il]amino]propanoico (1,5 g, 2,66 mmol, 1 eq) en metanol (5 mL) se añadió ácido clorhídrico en metanol (4 M, 10 mL,). La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto 3-[[6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il]amino]propanoato

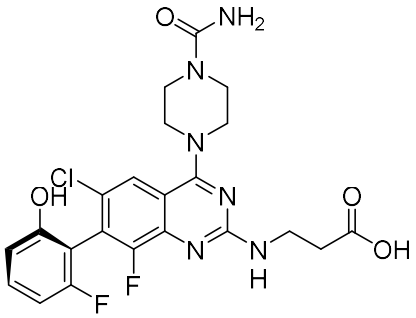
de metilo (1,35 g, clorhidrato) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 478,2 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,63 (brs, 1H), 9,92 (brs, 2H), 8,77 - 8,43 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,38 (q, *J*=8,0 Hz, 1H), 6,94 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 6,87 - 6,72 (m, 1H), 4,42 - 4,15 (m, 4H), 3,86 - 3,51 (m, 5H), 3,36 - 3,26 (m, 4H), 2,71 - 2,55 (m, 2H).

[000547] Etapa 2: Preparación de (S)-3-((4-(4-carbamoilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)propanoato de metilo



[000548] A una solución de 3-[[6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil) -4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il]amino]propanoato de metilo (1,35 g, 2,62 mmol, 1 eq, clorhidrato) y trietilamina (266 mg, 2,62 mmol, 1 eq) en N,N-dimetilformamida (10 mL) y tetrahidrofurano (5 mL) se añadió isocianato(trimetil)silano (302 mg, 2,62 mmol, 1 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto 3-[[4-(4-carbamoilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)quinazolin-2-il]amino]propanoato de metilo (1,37 g) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 521,2 $[M+1]^+$.

[000549] Etapa 3: Preparación de ácido (S)-3-((4-(4-carbamoilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)propanoico

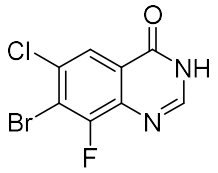


[000550] A una solución de 3-[[4-(4-carbamoilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)quinazolin-2-il]amino]propanoato de metilo (1,37 g, 2,63 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (10 mL) y agua (3 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (276 mg, 6,57 mmol, 2,5 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se diluyó con agua (10 mL), se acidificó hasta un pH=3 con ácido clorhídrico (1 M), se formó algo de precipitado mientras se añadía ácido clorhídrico. La mezcla resultante se filtró y la torta de filtración se

evaporó hasta alcanzar la sequedad a presión reducida para proporcionar el compuesto ácido 3-[[4-(4-carbamoilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)quinazolin-2-il]amino]propanoico (1,2 g, 2,37 mmol, 90 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 507,2 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,41 (brs, 1H), 10,57 - 10,08 (m, 1H), 8,19 - 7,94 (m, 1H), 7,93 - 7,64 (m, 1H), 7,44 - 7,26 (m, 1H), 6,98 - 6,73 (m, 2H), 6,11 (brs, 2H), 4,19 - 3,91 (m, 2H), 3,77 - 3,46 (m, 4H), 3,43 - 3,36 (m, 4H), 2,58 (t, *J*=6,4 Hz, 2H).

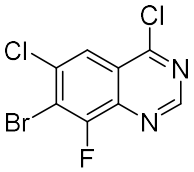
[000551] Ejemplo de síntesis de clorhidrato de 4-(6-cloro-8-fluoro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)naftalen-2-ol

[000552] Etapa 1: Preparación de 7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4(3H)-ona



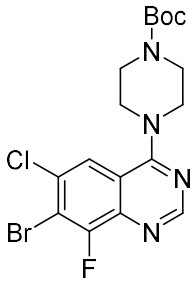
[000553] Una mezcla de ácido 2-amino-4-bromo-5-cloro-3-fluorobenzoico (1,5 g, 5,58 mmol) y acetato de formimidamida (2,3 g, 22,35 mmol) en etanol (30 mL) se agitó a reflujo durante 24 horas. La mezcla se concentró y el residuo se dividió con agua (20 mL) y acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar 7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4(3H)-ona (1,2 g, 77 %) como un sólido amarillo claro.

[000554] Etapa 2: Preparación de 7-bromo-4,6-dicloro-8-fluoroquinazolina



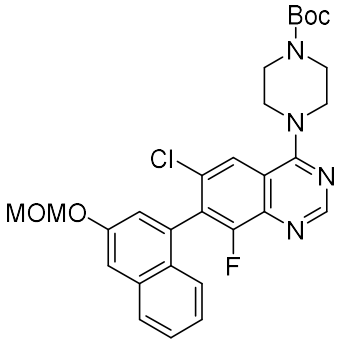
[000555] A una solución de 7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4(3H)-ona (1,2 g, 4,3 mmol) en dicloruro de azufre (16 mL) se añadió N,N-dimetilformamida (1 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a reflujo durante 16 horas. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en diclorometano (20 mL). La capa orgánica se vertió en agua helada (20 mL), se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio (1 N, 10 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (con elución con acetato de etilo al 5 % en hexano) para proporcionar 7-bromo-4,6-dicloro-8-fluoroquinazolina (1,07 g, 83 %) como un sólido amarillo.

[000556] Etapa 3: Preparación de 4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



[000557] Una mezcla de 7-bromo-4,6,-dicloro-8-fluoroquinazolina (1,07 g, 3,61 mmol), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (674 mg, 3,61 mmol) y trietilamina (1,1 g, 10,85 mmol) en 1,4-dioxano (11 mL) se agitó a 50 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se dividió entre acetato de etilo (15 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica se recolectó, se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (con elución con acetato de etilo al 20 %-25 % en hexano) para proporcionar 4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1- carboxilato de terc-butilo (1 g, 62 %) como un sólido blanco. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,50 (s, 9H), 3,65, 3,80 (dos simples, 8H), 7,79 (s, 1H), 8,77 (s, 1H).

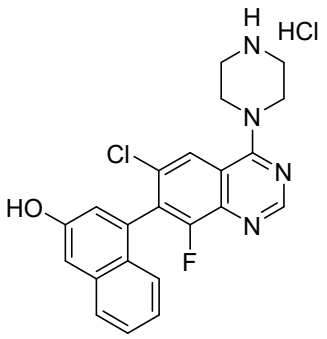
[000558] Etapa 4: Preparación de 4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



[000559] A una suspensión de 4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 2,24 mmol), 2-(3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (705 mg, 2,24 mmol) y carbonato de potasio (624 mg, 4,48 mmol) en dioxano (8 mL)-agua (2 mL) se añadió tetraquis(trifenilfosin)paladio(0) (520 mg, 0,45 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno; la mezcla se desgasificó y se rellenó con nitrógeno tres veces. La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 12 horas. La mezcla se concentró y el residuo se dividió con agua (10 mL) y acetato de etilo (10 mL). La capa orgánica se recolectó, se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (con elución con acetato de etilo al 18 %-33 % en hexano) para proporcionar 4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (420 mg, 34 %) como un sólido amarillo claro. LC/MS

(ESI) *m/z*: 553,20 $[M+1]^+$.

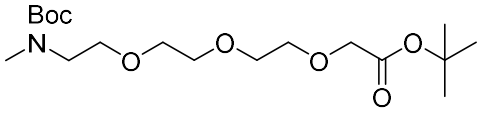
[000560] Etapa 5: Preparación de clorhidrato de 4-(6-cloro-8-fluoro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)naftalen-2-ol



[000561] A una solución de 4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,36 mmol) en metanol (2 mL) se añadió solución de dioxano-ácido clorhídrico (2 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró y el sólido se lavó con acetato de etilo (5 mL). El sólido se recolectó y se secó para proporcionar clorhidrato de 4-(6-cloro-8-fluoro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)naftalen-2-ol (190 mg). LC/MS (ESI) *m/z*: 409,10 $[M+1]^+$.

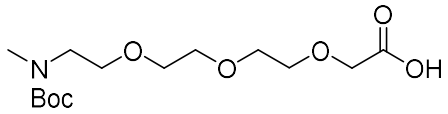
[000562] Ejemplo de síntesis de (2S,4R)-1-((S)-15-(terc-butil)-13-oxo-5,8,11-trioxa-2,14-diazahexadecan-16-oil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida

[000563] Etapa 1: Preparación de 2,2,5-trimetil-4-oxo-3,8,11,14-tetraoxa-5-azahexadecan-16-oato



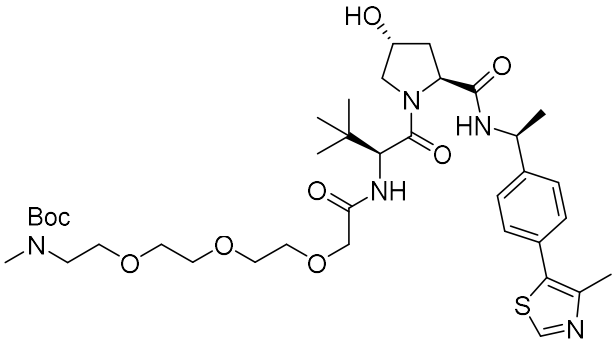
[000564] Una solución de (2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etil)(metil)carbamato de terc-butilo (600 mg, 2,28 mmol), cloruro de tetrabutil amonio (635 mg, 2,38 mmol), 2-bromoacetato de terc-butilo (445 mg, 2,28 mmol) e hidróxido de sodio (12 mL, 35 % en agua) diclorometano (12 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La fase orgánica se recolectó, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (10 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (con elución con acetato de etilo al 10 %-20 % en ciclohexano) para proporcionar 2,2,5-trimetil-4-oxo-3,8,11,14-tetraoxa-5-azahexadecan-16-oato de terc-butilo (300 mg, 35 %) como un aceite incoloro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,45, 1,47 (dos simples, 18H), 2,91 (s, 3H), 3,32-3,46 (m, 2H), 3,58-3,73 (m, 10H), 4,02 (s, 2H).

[000565] Etapa 2: Preparación de ácido 2,2,5-trimetil-4-oxo-3,8,11,14-tetraoxa-5-azahexadecan-16-oico



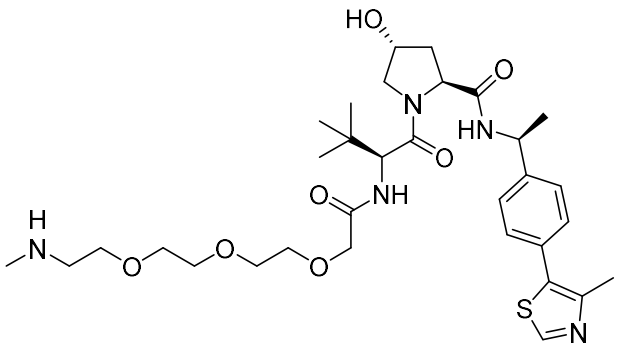
[000566] Una mezcla de 2,2,5-trimetil-4-oxo-3,8,11,14-tetraoxa-5-azahexadecan-16-oato de terc-butilo (100 mg, 0,26 mmol) y monohidrato de hidróxido de litio (23 mg, 0,53 mmol) en tetrahidrofurano (1 mL)-agua (0,5 mL)-metanol (0,5 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró y el residuo se acidificó con ácido clorhídrico acuoso (1 N) hasta un pH 4-5 y se extrajo con diclorometano (10 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (5 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 2,2,5-trimetil-4-oxo-3,8,11,14-tetraoxa-5-azahexadecan-16-oico (77 mg, 90 %) como un aceite incoloro.

[000567] Etapa 3: Preparación de ((S)-13-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-carbonil)-14,14-dimetil-11-oxo-3,6,9-trioxa-12-azapentadecil)(metil)carbamato de terc-butilo



[000568] A una solución de ácido 2,2,5-trimetil-4-oxo-3,8,11,14-tetraoxa-5-azahexadecan-16-oico (77 mg, 0,24 mmol), clorhidrato de (2S,4R)-1-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida (115 mg, 0,24 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (124 mg, 0,96 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (2 mL) se añadió HATU (hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) (182 mg, 0,48 mmol) a 0 °C, se dejó calentar la mezcla resultante hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se dividió la mezcla entre acetato de etilo (20 mL) y agua (20 mL). La capa orgánica se recolectó, se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (con elución con metanol al 5 % en diclorometano) para proporcionar ((S)-13-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-carbonilo)-14,14-dimetil-11-oxo-3,6,9-trioxa-12-azapentadecil)(metil)carbamato de terc-butilo (140 mg, 78 %) como un aceite amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/z*: 748,40 $[M+1]^+$.

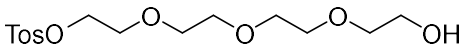
[000569] Etapa 4: Preparación de (2S,4R)-1-((S)-15-(terc-butil)-13-oxo-5,8,11-trioxa-2,14-diazahexadecan-16-oil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida



[000570] A una solución de ((S)-13-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-carbonil)-14,14-dimetil-11-oxo-3,6,9-trioxa-12-azapentadecil)(metil)carbamato de terc-butilo (70 mg, 0,093 mmol) en diclorometano (1 mL) se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (0,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar (2S,4R)-1-((S)-15-(terc-butil)-13-oxo-5,8,11-trioxa-2,14-diazahexadecan-16-oil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida (70 mg) como un aceite amarillo claro.

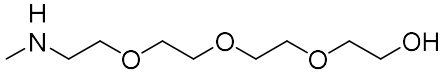
[000571] Ejemplo de síntesis de (2S,4R)-1-((S)-18-(terc-butil)-16-oxo-5,8,11,14-tetraoxa-2,17-diazanonadecan-19-oil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida

[000572] Etapa 1: Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)etilo



[000573] A una mezcla de 2-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]etanol (5 g, 25,74 mmol, 4,4 mL, 1 eq) y cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (1,23 g, 6,44 mmol, 0,25 eq) en diclorometano (50 mL) se añadió trietilamina (1,30 g, 12,87 mmol, 1,8 mL, 0,5 eq) en una porción a 25 °C en nitrógeno. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla se lavó con salmuera (30 mL × 2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1 a 0/1) para proporcionar 4-metilbencenosulfonato de 2-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]etilo (1,98 g, 5,68 mmol, 22 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 371,0 $[M+23]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 4,21 - 4,11 (m, 2H), 3,75 - 3,61 (m, 14H), 2,47 (s, 3H).

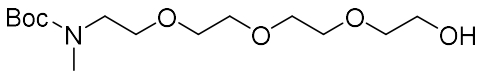
[000574] Etapa 2: Preparación de 5,8,11-trioxa-2-azatridecan-13-ol



[000575] Una solución de 4-metilbencenosulfonato de 2-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]etilo (6 g, 17,22 mmol, 1 eq) en metanamina (16,21 g, 172,21 mmol, 33 % de pureza, 10 eq) se

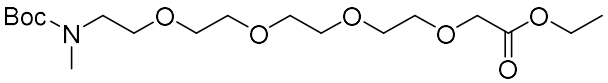
agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar un residuo. Se obtuvo 2-[2-[2-[2-(metilamino)etoxi]etoxi] etoxi]etanol (4,6 g) como un aceite amarillo claro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,77 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 3,84 - 3,71 (m, 4H), 3,69 - 3,60 (m, 10H), 3,21 - 3,09 (m, 2H), 2,82 - 2,63 (m, 3H).

[000576] Etapa 3: Preparación de (2-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)etil)(metil)carbamato de terc-butilo



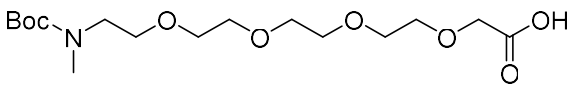
[000577] A una solución de 2-[2-[2-[2-(metilamino)etoxi]etoxi]etoxi]etanol (3,86 g, 18,62 mmol, 1 eq) en diclorometano (30 mL) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (4,88 g, 22,35 mmol, 5,13 mL, 1,2 eq) a 0 °C, luego se agitó a 15 °C durante 16 horas. Se añadió trietilamina (3,77 g, 37,25 mmol, 5,18 mL, 2 eq) y luego se agitó a 15 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1 a 1/3) para proporcionar N-[2-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (5,74 g) que se obtuvo como un aceite amarillo claro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,75 - 3,47 (m, 14H), 3,38 (br s, 2H), 2,90 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

[000578] Etapa 4: Preparación de 2,2,5-trimetil-4-oxo-3,8,11,14,17-pentaoxa-5-azanonadecan-19-oato de etilo



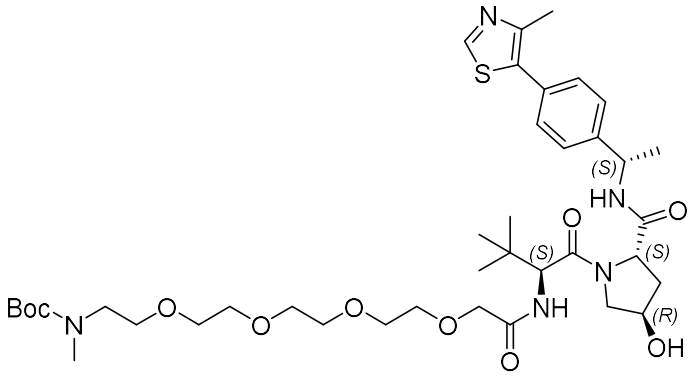
[000579] A una mezcla de N-[2-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (1 g, 3,25 mmol, 1 eq) y diacetoxirodio (143 mg, 0,32 mmol, 0,1 eq) en diclorometano (20 mL) se añadió 2-diazoacetato de etilo (2,47 g, 19,50 mmol, 2,27 mL, 90 % de pureza, 6 eq) en tres partes por goteo a entre -5 y 0 °C. Luego, la mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 16 horas. Se añadió ácido acético (0,4 mL) a la mezcla de reacción. Luego, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (30 mL x 3) y se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1 a 1/3). Se obtuvo 2-[2-[2-[2-[2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]acetato de etilo (600 mg, 1,52 mmol, 46 % de rendimiento) como un aceite verde. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,21 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,75 - 3,67 (m, 4H), 3,66 (s, 4H), 3,64 - 3,51 (m, 6H), 3,39 (br s, 2H), 2,91 (s, 3H), 1,50 - 1,39 (m, 9H), 1,31 - 1,26 (m, 3H).

[000580] Etapa 5: Preparación de ácido 2,2,5-trimetil-4-oxo-3,8,11,14,17-pentaoxa-5-azahexadecan-19-oico



[000581] A una solución de 2-[2-[2-[2-[2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]acetato de etilo (600 mg, 1,52 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (5 mL), agua (5 mL) y metanol (5 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (365 mg, 15,25 mmol, 10 eq), luego la mezcla se agitó a 15 °C durante 4 horas. Se añadió solución acuosa de cloruro de hidrógeno 1 M a la mezcla hasta un pH 3,0 - 4,0, luego se extrajo con diclorometano (30 mL x 3), luego las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvo ácido 2-[2-[2-[2-[2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]acético (473 mg, 1,29 mmol, 84 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,16 (s, 2H), 3,80 - 3,74 (m, 2H), 3,73 - 3,57 (m, 12H), 3,41 (br s, 2H), 2,92 (s, 3H), 1,46 (s, 9H).

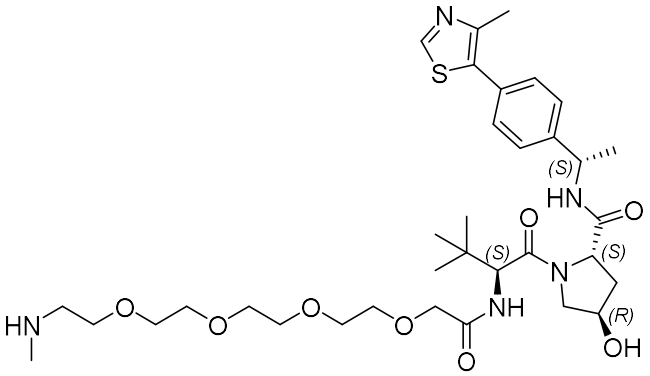
[000582] Etapa 6: Preparación de ((S)-16-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-carbonil)-17,17-dimetil-14-oxo-3,6,9,12-tetraoxa-15-azaoctadecil)(metil)carbamato de terc-butilo



[000583] A una solución de ácido 2-[2-[2-[2-[2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]acético (250 mg, 0,68 mmol, 1 eq), (2S,4R)-1-[(2S)-2-amino-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (304 mg, 0,68 mmol, 1 eq) y N,N-diisopropiletilamina (265 mg, 2,05 mmol, 0,36 mL, 3 eq) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se añadió hidroxibenzotriazol (111 mg, 0,82 umol, 1,2 eq) y 3-(etiliminometilenamino)-N,N-dimetil-propan-1-amina;clorhidrato (157 mg, 0,82 mmol, 1,2 eq) en secuencia a 0 °C, luego se agitó a 15 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC prep. (diclorometano/metanol = 10/1). Se obtuvo N-[2-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-oxo-etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (405 mg, 0,51 mmol, 74 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,43 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,2 Hz, 3H), 5,12 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,91 (q, J =

6,9 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,44 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,28 (br s, 1H), 3,63 - 3,47 (m, 15H), 3,30 - 3,26 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,80 (br d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 2,45 (s, 3H), 1,77 (ddd, *J* = 4,5, 8,5, 12,9 Hz, 1H), 1,43 - 1,35 (m, 12H), 0,94 (s, 9H).

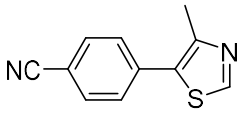
[000584] Etapa 7: Preparación de (2S,4R)-1-((S)-18-(terc-butil)-16-oxo-5,8,11,14-tetraoxa-2,17-diazanonadecan-19-oil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida de terc-butilo



[000585] A una solución de N-[2-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-oxo-etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (120 mg, 0,15 mmol, 1 eq) en diclorometano (4 mL) se añadió clorhidrato/dioxano (4 M, 4 mL, 105,60 eq), luego se agitó a 15 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar (2S,4R)-1-[(2S)-3,3-dimetil-2-[[2-[2-[2-[2-[2-(metilamino)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]acetil]amino]butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (120 mg, clorhidrato) se obtuvo como un aceite incoloro.

[000586] Ejemplo de síntesis de clorhidrato de (2S,4R)-1-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidin-2-carboxamida

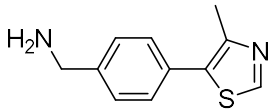
[000587] Etapa 1: Preparación de 4-(4-metiltiazol-5-il)benzonitrilo



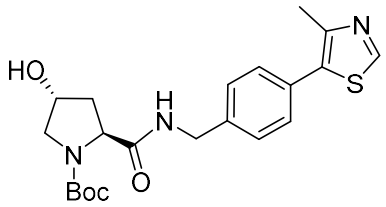
[000588] En un matraz de fondo redondeado de 1 L purgado y conservado con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una solución de 4-bromobenzonitrilo (20 g, 109,88 mmol, 1,00 equiv) en DMA (250 mL), 4-metil-1,3-tiazol (21,88 g, 220,67 mmol, 2,00 equiv), $Pd(OAc)_2$ (743 mg, 3,31 mmol, 0,03 equiv) y KOAc (21,66 g, 220,71 mmol, 2,00 equiv). La solución resultante se agitó durante 5 horas a 150 ºC. La mezcla de reacción se enfrió con un baño de agua/hielo y se diluyó con 1 L de agua. La solución resultante se extrajo con 3x300 mL de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 3x300 mL de agua y 1x300 mL de salmuera, luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó en combi-flash con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100-1:5). Esto produjo 20 g

(91 %) de 4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)benzonitrilo como un sólido beige.

[000589] Etapa 2: Preparación de (4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)metanamina

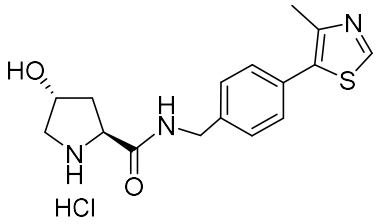


[000590] En un matraz de fondo redondeado de 3 L y de 3 cuellos purgado y conservado con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)benzonitrilo (35 g, 174,77 mmol, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (1000 mL). Esto fue seguido por la adición de $LiAlH_4$ (20 g, 526,32 mmol, 3,00 equiv) en porciones a 0 ºC en 10 minutos. La solución resultante se agitó durante 3 horas a 60 ºC en un baño de aceite. La reacción se enfrió hasta 0 ºC con un baño de agua/hielo, luego se inactivó mediante la adición de 20 mL de agua, 20 mL de NaOH (15 %) y 60 mL de agua. La solución resultante se diluyó con 200 mL de acetato de etilo. Los sólidos se retiraron mediante filtración. El filtrado se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (10:1). Esto produjo 20 g (56 %) de [4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metanamina como un aceite amarillo.Etapa 3: Preparación de (2S,4R)-4-hidroxi-2-((4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



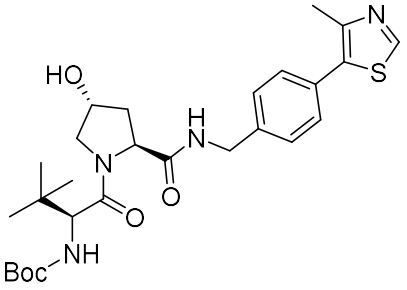
[000592] En un matraz de fondo redondeado de 50 mL, se colocó ácido (2S,4R)-1-[(terc-butoxi)carbonil]-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico (2,7 g, 11,68 mmol, 1,20 equiv) en N,N-dimetilformamida (30 mL), DIEA (2,52 g, 19,50 mmol, 1,20 equiv), HATU (4,47 g, 11,76 mmol, 1,20 equiv), [4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metanamina (2 g, 9,79 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 25 ºC. Luego, la reacción se inactivó mediante la adición de 20 mL agua y se extrajo con 3x20 mL de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (20:1). Esto produjo 1 g (24 %) de (2S,4R)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido amarillo.

[000593] Etapa 4: Preparación de clorhidrato de (2S,4R)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidin-2-carboxamida



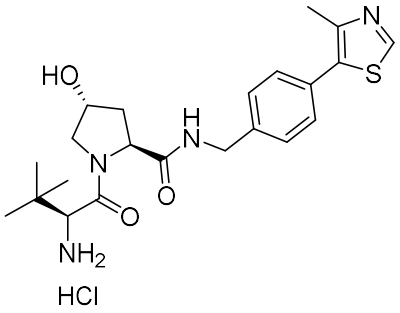
[000594] En un matraz de fondo redondeado de 1000 mL, se colocó (2S,4R)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (45 g, 107,78 mmol, 1,00 equiv), una solución de cloruro de hidrógeno (13,44 L) en dioxano (300 mL). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 20 ºC. Los sólidos se recolectaron mediante filtración. Esto produjo 37,3 g (98 %) de clorhidrato de (2S,4R)-4-hidroxi-N-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida como un sólido amarillo.

[000595] Etapa 5: Preparación de ((S)-1-((2S,4R)-4-hidroxi-2-((4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)carbamato de *terc*-butilo



[000596] En un matraz de fondo redondeado de 1000 mL, se colocó ácido (2S)-2-[[(terc-butoxi)carbonil]amino]-3,3-dimetilbutanoico (15,73 g, 68,01 mmol, 1,20 equiv) en N,N-dimetilformamida (500 mL), DIEA (29,2 g, 225,94 mmol, 4,00 equiv), HATU (25,9 g, 68,12 mmol, 1,20 equiv) y (2S,4R)-2-amino-5-cloro-4-hidroxi-N-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pentanamida (20 g, 56,52 mmol, 1,00 equiv). La solución resultante se agitó 16 horas a 20 ºC. Luego, la reacción se inactivó mediante la adición de 200 mL agua y se extrajo con 3x100 mL de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se aplicó a una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (2:1). Esto produjo 15,2 g (51 %) de N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamato de terc-butilo como un sólido amarillo.

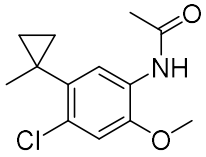
[000597] Etapa 6: Preparación de clorhidrato de (2S,4R)-1-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidin-2-carboxamida



[000598] En un matraz de fondo redondeado de 500 mL, se colocó N-[(2S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-([[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]carbamoil)pirrolidin-1-il]-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il]carbamato de terc-butilo (12 g, 22,61 mmol, 1,00 equiv) en dioxano (20 mL) y una solución de cloruro de hidrógeno (3,584 L) en dioxano (80 mL). La solución resultante se agitó durante 2 horas a 25 ºC. Los sólidos se recolectaron mediante filtración. Esto produjo 5,1 g (48 %) de clorhidrato de (2S,4R)-1-[(2S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil]-4-hidroxi-N-[[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 431 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,84-9,82 (s, 1H), 7,58-7,54 (m, 4H), 4,71-4,41 (m, 4H), 4,13-4,08 (m, 1H), 3,86-3,71 (m, 2H), 3,36 (s, 1H), 2,60-2,58 (s, 3H), 2,35-2,07 (m, 2H), 1,19-1,12 (m, 9H).

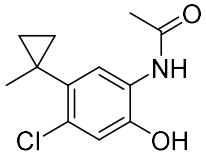
[000599] Ejemplo de síntesis de clorhidrato de 1-(4-(azetidin-3-il)piperazin-1-il)-2-((4-cloro-2-hidroxi-5-(1-metilciclopropil)fenil)amino)etan-1-ona

[000600] Etapa 1: Preparación de N-(4-cloro-2-metoxi-5-(1-metilciclopropil)fenil)acetamida



[000601] Se preparó N-(4-cloro-2-metoxi-5-(1-metilciclopropil)fenil)acetamida se preparó de acuerdo con el procedimiento indicado en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2014/288045 A1, que se incorpora en su totalidad a la presente mediante referencia.

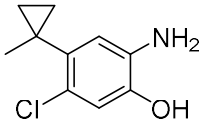
[000602] Etapa 2: Preparación de N-(4-cloro-2-hidroxi-5-(1-metilciclopropil)fenil)acetamida



[000603] A una solución de N-(4-cloro-2-metoxi-5-(1-metilciclopropil)fenil)acetamida (2,0 g, 7,88 mmol, 1,0 equiv) en EtSH (20 mL) se añadió $AlCl_3$ (10,5 g, 78,8 mmol, 1,0 eq.) a 20 ºC. Después de agitarse durante 20 horas, la mezcla se inactivó con agua helada. El pH se ajustó a ~9 con $NaHCO_3$ ac. sat. y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con PE : EtOAc (1:1) para

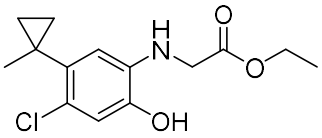
proporcionar el producto deseado N-(4-cloro-2-hidroxi-5-(1-metilciclopropil)fenil)acetamida (1,2 g, rendimiento: 63,6 %) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 241,1 $[M+1]^+$.

[000604] Etapa 3: Preparación de 2-amino-5-cloro-4-(1-metilciclopropil)fenol



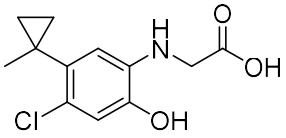
[000605] Una solución de N-(4-cloro-2-hidroxi-5-(1-metilciclopropil)fenil)acetamida (0,4 g, 2,51 mmol, 1,0 equiv.) en EtOH/HCl con. (27,5 mL, 10/1, v/v) se agitó a 100 °C durante 5 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la mezcla se removió al vacío para proporcionar el producto deseado 2-amino-5-cloro-4-(1-metilciclopropil)fenol (0,4 g, rendimiento: 100 %) como un sólido marrón. LC/MS (ESI) *m/z*: 198,1 $[M+1]^+$.

[000606] Etapa 4: Preparación de (4-cloro-2-hidroxi-5-(1-metilciclopropil)fenil)glicinato de etilo



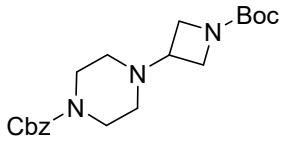
[000607] A una solución de 2-amino-5-cloro-4-(1-metilciclopropil)fenol (0,4 g, 2,0 mmol, 1,0 equiv) en MeOH (20 mL) se añadió AcOH (3 gotas) y glioxalato de etilo (306 mg, 3,0 mmol, 50 % en tolueno) a 20 °C. Después de agitarse durante 2 hora, se añadió $NaBH_3CN$ (378 mg, 6,0 mmol). La solución resultante se agitó a 50 °C durante 20 horas. Luego, la reacción se vertió en acetato de etilo y solución acuosa. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con PE : EtOAc (10:1) para proporcionar (4-cloro-2-hidroxi-5-(1-metilciclopropil)fenil)glicinato de etilo (0,4 g, rendimiento: 70,5 %) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 284,1 $[M+1]^+$.

[000608] Etapa 5: Preparación de (4-cloro-2-hidroxi-5-(1-metilciclopropil)fenil)glicina



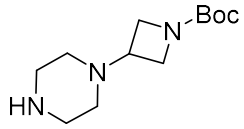
[000609] A una solución de (4-cloro-2-hidroxi-5-(1-metilciclopropil)fenil)glicinato de etilo (0,4 g, 1,48 mmol, 1,0 equiv) en THF/H_2O (16 Ml, 3/1, v/v) se añadió LiOH (620 mg, 14,8 mmol) a 25 °C. Después de agitarse durante 1 hora, el pH se ajustó hasta ~2 con HCl 1 M. La mezcla se absorbió en EtOAc. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró para proporcionar (4-cloro-2-hidroxi-5-(1-metilciclopropil)fenil)glicina (0,18 g) como un aceite marrón. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6,66 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,38 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,86 (s, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,72 (dd, *J* = 6,8 Hz, 3H).

[000610] Etapa 6: Preparación de 4-(1-(terc-butoxicarbonil)azetidin-3-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo



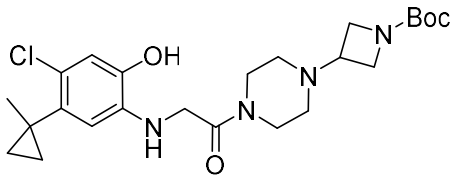
[000611] A una solución de piperazin-1-carboxilato de bencilo (10 g, 45,4 mmol) y 3-oxoazetidin-1-carboxilato de terc-butilo (8,5 g, 49,6 mmol) en MeOH (200 mL) se añadió AcOH (3 mL). Después de agitarse a 25 ºC durante 1 hora, se añadió $NaBH_3CN$ (8,5 g, 136,2 mmol) a la mezcla y la mezcla resultante se agitó a 25 ºC durante 16 horas. La mezcla se inactivó con $NaHCO_3$ ac. y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con PE: EtOAc (5:1) para proporcionar 4-(1-(terc-butoxicarbonil)azetidin-3-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo (12,6 g, rendimiento: 75 %) como un sólido blanco. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38-7,30 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 4,17-4,09 (m, 2H), 3,94-3,90 (m, 2H), 3,59-3,52 (m, 4H), 3,09-3,04 (m, 1H), 2,30 (s, 4H), 1,43 (s, 9H).

[000612] Etapa 7: Preparación de 3-(piperazin-1-il)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo



[000613] A una solución de 4-(1-(terc-butoxicarbonil)azetidin-3-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo (1,7 g, 4,53 mmol) en metanol (50 mL) se añadió Pd/C (0,5 g, 10 %). La mezcla resultante se agitó en H_2 a 25 ºC durante 20 h. La mezcla se filtró, se evaporó a presión reducida para proporcionar 3-(piperazin-1-il)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (950 mg, rendimiento: 87 %) como un aceite incoloro.

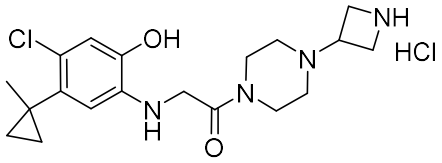
[000614] Etapa 8: Preparación de 3-(4-((4-cloro-2-hidroxi-5-(1-(metilciclopropil)fenil)glicil)piperazin-1-il)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo



[000615] A una solución de 3-(piperazin-1-il)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 1,03 mmol) se añadió DIEA (530 mg, 4,1 mmol), (4-cloro-2-hidroxi-5-(1-metilciclopropil)fenil)glicina (290 mg, 1,13 mmol) y PyBOP (1,07 g, 2,06 mmol). La mezcla se agitó a 20 ºC durante 1 hora. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con DCM: MeOH (50:1~20:1) para proporcionar 3-(4-((4-cloro-2-hidroxi-5-(1-(metilciclopropil)fenil)glicil)piperazin-1-il)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (210 mg, rendimiento: 43 %) como un aceite marrón. LC/MS (ESI) *m/z*: 479,2 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,84-6,79 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,96-3,88 (m, 4H), 3,82-3,79 (m, 2H), 3,71 (s,

2H), 3,48 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 3,11-3,08 (m, 1H), 2,36 (d, *J* = 4,0 Hz, 4H), 1,93 (s, 2H), 1,82-1,73 (m, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,26-1,23 (m, 2H).

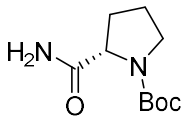
[000616] Etapa 9: Preparación de clorhidrato de 1-(4-(azetidin-3-il)piperazin-1-il)-2-((4-cloro-2-hidroxi-5-(1-metilciclopropil)fenil)amino)etan-1-ona



[000617] Una solución de 3-(4-((4-cloro-2-hidroxi-5-(1-metilciclopropil)fenil)glicil)piperazin-1-il)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (210 mg, 0,44 mmol) en dioxano (2 mL) y HCl (6 M en dioxano, 1 mL). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 0,5 h. La mezcla se concentró para proporcionar clorhidrato de 1-(4-(azetidin-3-il)piperazin-1-il)-2-((4-cloro-2-hidroxi-5-(1-metilciclopropil)fenil)amino)etan-1-ona (120 mg, rendimiento: 66 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 379,2 $[M+1]^+$.

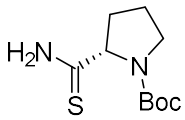
[000618] Ejemplo de síntesis de ((S)-1-(((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4-(3-hidroxibenzoil)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo

[000619] Etapa 1: Preparación de (S)-2-carbamoilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



[000620] A una mezcla de (terc-butoxicarbonil)-L-prolina (20,3 g, 94,20 mmol) y trietilamina (16 mL) en tetrahidrofurano (80 mL) se añadió una solución de 2-cloroacetato de metilo (30,0 g, 245,9 mmol) en tetrahidrofurano (40 mL) a -10 °C. Después de 30 minutos de agitación, se añadió hidróxido de amonio (30 mL) a la mezcla de reacción a -10 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los elementos volátiles se evaporaron a presión reducida hasta obtener un residuo que se absorbió con acetato de etilo (100 mL), se lavó con solución acuosa de bicarbonato de sodio (sat., 40 mL), luego salmuera (40 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un (S)-2-carbamoilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (22,0 g) como un aceite incoloro.

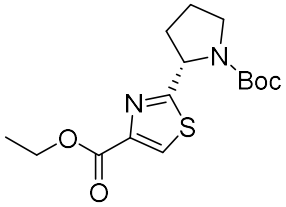
[000621] Etapa 2: Preparación de (S)-2-carbamotioilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



[000622] Una mezcla de (S)-2-carbamoilpirrolidin-1-carboxilato (22,0 g) en tetrahidrofurano (80 mL) y reactivo de Lawesson (41,8 g, 103,40 mmol) se agitó a 70 °C durante 2 horas. La mezcla se dividió entre acetato de etilo (400 mL) y agua (400 mL). La capa orgánica se recolectó, se lavó con salmuera (300 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se

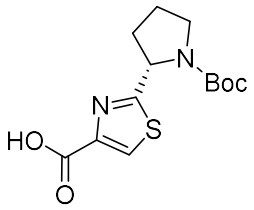
concentró a presión reducida para proporcionar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (con elución con acetato de etilo al 20 % en hexano) para proporcionar (S)-2-carbamotioilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (8,3 g, 38 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 231,0 $[M+1]^+$.

[000623] Etapa 3: Preparación de (S)-2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-carboxilato de etilo



[000624] Una mezcla de (S)-2-carbamotioilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (8,3 g, 40,4 mmol) y 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (13,8 g, 56,6 mmol) en etanol (80 mL) se agitó a 60 °C durante 2 horas. Los elementos volátiles se evaporaron a presión reducida para proporcionar un residuo bruto, que se absorbió en solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10,6 g, 100 mmol en 80 mL de agua)-tetrahidrofurano (80 mL). Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (8,81 g, 40,4 mmol) a la mezcla resultante y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los elementos volátiles se evaporaron a presión reducida, y la solución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (300 mL). La capa orgánica se recolectó, se lavó con salmuera (150 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (con elución con acetato de etilo al 20 % en hexano) para proporcionar (S)-2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)tiazole-4-carboxilato de etilo (6,8 g, 52 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 327,0 $[M+1]^+$.

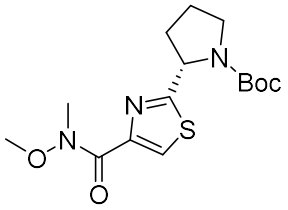
[000625] Etapa 4: Preparación de ácido (S)-2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-carboxílico



[000626] Una mezcla de (S)-2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-carboxilato de etilo (6,8 g, 20,90 mmol) e hidróxido de sodio (1,67 g, 41,8 mmol) en metanol (30 mL)-agua (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los elementos volátiles se evaporaron a presión reducida. La solución acuosa resultante se acidificó con ácido clorhídrico acuoso (1 N) hasta un pH de 3-4 y se extrajo con acetato de etilo (60 mL). La capa orgánica se recolectó, se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (S)-2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-carboxílico

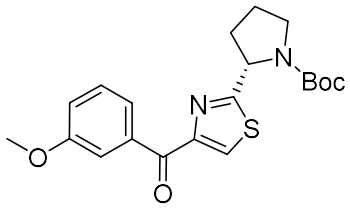
(4,5 g, 72 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 299,0 $[M+1]^+$.

[000627] Etapa 5: Preparación de (S)-2-(4-(metoxi(metil)carbamoil)tiazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



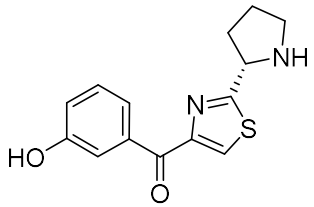
[000628] A una mezcla de ácido (S)-2-(1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-carboxílico (3,88 g, 15,10 mmol), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (1,53 g, 15,60 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (5,03 g, 39,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (3,25 g, 16,90 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (2,11 g, 15,60 mmol) a 0 °C, la mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La mezcla se dividió entre acetato de etilo (200 mL) y agua (100 mL). La capa orgánica se recolectó, se lavó con agua (100 mL × 2) y luego salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (con elución con acetato de etilo al 20 % en hexano) para proporcionar (S)-2-(4-(metoxi(metil)carbamoil)tiazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,46 g, 78 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 342,0 $[M+1]^+$.

[000629] Etapa 6: Preparación de (S)-2-(4-(3-metoxibenzoil)tiazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



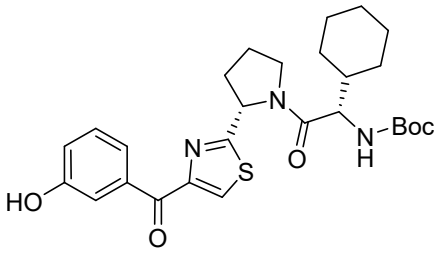
[000630] A una mezcla de (S)-2-(4-(metoxi(metil)carbamoil)tiazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,3 g, 9,46 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 mL) se añadió bromuro de (3-metoxifenil)magnesio (28,4 mL, 28,40 mmol) por goteo a -40 °C, la mezcla se agitó a -40 °C durante 1 hora. La mezcla se inactivó con solución de cloruro de amonio (100 mL) a -0 °C. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). Las capas orgánicas se recolectaron, se lavaron con salmuera (80 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (con elución con acetato de etilo al 20 % en hexano) para proporcionar 2-(4-(3-metoxibenzoil)tiazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (3,49 g, 95 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 389,1 $[M+1]^+$.

[000631] Etapa 7: Preparación de (S)-(3-hidroxifenil)(2-(pirrolidin-2-il)tiazol-4-il)metanona



[000632] A una mezcla de (S)-2-(4-(metoxi(metil)carbamoil)tiazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,49 g, 8,99 mmol) en diclorometano (20 mL) se añadió una solución de tribromoborano (4,2 mL) en diclorometano (10 mL) a -45 ºC, la mezcla se agitó a -45 ºC durante 1 hora. La mezcla se inactivó con metanol (1 mL) a -78 ºC. Después de calentarse hasta temperatura ambiente, la mezcla resultante se dividió entre diclorometano (30 mL) y agua (30 mL). La capa orgánica se recolectó, se lavó con salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (con elución con metanol al 5 % en diclorometano) para proporcionar 2-(4-(3-metoxibenzoil)tiazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (1,25 g, 51 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 275,1 $[M+1]^+$.

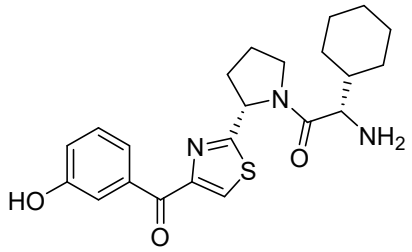
[000633] Etapa 8: Preparación de ((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4-(3-hidroxibenzoil)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo



[000634] A una mezcla de 2-(4-(3-metoxibenzoil)tiazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo (1,20 g, 4,38 mmol), ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-ciclohexilacético (2,81 g, 10,95 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (5,65 g, 43,80 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (2,52 g, 13,14 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (1,77 g, 13,14 mmol) a 0 °C, la mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se dividió entre acetato de etilo (30 mL) y agua (30 mL). La capa orgánica se recolectó, se lavó con salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo bruto que se absorbió en metanol, se añadió carbonato de potasio (1,51 g, 10,95 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (con elución con acetato de etilo al 20 % en hexano) para proporcionar ((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4-(3-hidroxibenzoil)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (1,35 g, 60 % de rendimiento) como un aceite

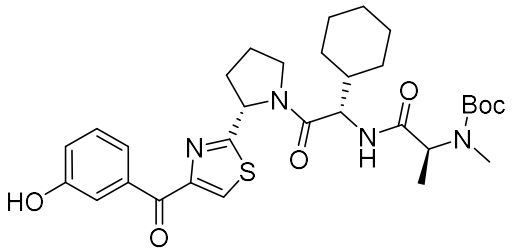
incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 514,2 $[M+1]^+$.

[000635] Etapa 9: Preparación de (S)-2-amino-2-ciclohexil-1-((S)-2-(4-(3-hidroxibenzoil)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)etan-1-ona



[000636] A una mezcla de ((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4-(3-hidroxibenzoil)tiazol-2-il) pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)carbamato de terc-butilo (1,34 g, 2,61 mmol) en diclorometano (5 mL) se añadió clorhidrato 1 M en dioxano (1,0 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Los elementos volátiles se evaporaron a presión reducida para proporcionar un residuo que se basificó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano (20 mL × 2). Las capas orgánicas se recolectaron, se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar un (S)-2-amino-2-ciclohexil-1-((S)-2-(4-(3-hidroxibenzoil)tiazol-2-il) pirrolidin-1-il)etanona (980 mg) como un aceite amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/z*: 414,1 $[M+1]^+$.

[000637] Etapa 10: Preparación de ((S)-1-(((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4-(3-hidroxibenzoil)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo

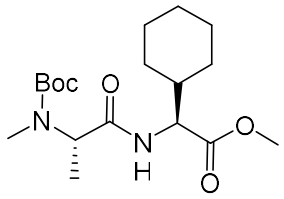


[000638] A una mezcla de (S)-2-amino-2-ciclohexil-1-((S)-2-(4-(3-hidroxibenzoil)tiazol-2-il) pirrolidin-1-il)etanona (980 mg, 2,37 mmol) en diclorometano (10 mL), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (5,03 g, 39,0 mmol) se añadió una solución de (S)-(1-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo (673 mg, 2,37 mmol) en diclorometano (10 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La mezcla se diluyó con diclorometano (30 mL) y se lavó con agua (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (con elución con acetato de etilo al 20 % en hexano) para proporcionar ((S)-1-(((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4-(3-hidroxibenzoil)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo (895 mg, 62 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 599,1 $[M+1]^+$.

[000639] Ejemplo de síntesis de ((S)-1-(((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4-(4-hidroxinaftalen-1-

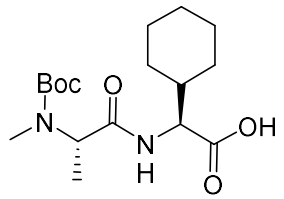
il)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo

[000640] Etapa 1: Preparación de (S)-2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)propanamido)-2-ciclohexilacetato de metilo



[000641] A una mezcla de (2S)-2-amino-2-ciclohexil-acetato de metilo (1,60 g, 7,70 mmol, 1,00 eq, cloruro de hidrógeno) y ácido (2S)-2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]propanoico (1,57 g, 7,70 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (20 mL) se añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N′,N′-tetrametiluronio (4,39 g, 11,56 mmol, 1,50 eq) y trietilamina (2,34 g, 23,11 mmol, 3,22 mL, 3,00 eq) en una porción. La mezcla se agitó a 30 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua (50 mL x 2) y la fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo=5/1) para proporcionar el compuesto metil(2S)-2-[[(2S)-2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]propanoil]amino]-2-ciclohexil-acetato (2,40 g, 6,73 mmol, 87 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 357,2 $[M+1]^+$.

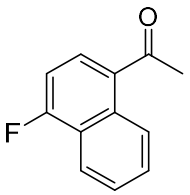
[000642] Etapa 2: Preparación de ácido (S)-2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)propanamido)-2-ciclohexilacético



[000643] A una mezcla de (2S)-2-[[(2S)-2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]propanoil]amino]-2-ciclohexil-acetato de metilo (2,40 g, 6,73 mmol, 1,00 eq) en tetrahidrofurano (15 mL) se añadió una mezcla de hidróxido de litio (0,42 g, 10,10 mmol, 1,50 eq) en agua (5 mL) en porciones a 0 °C en nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua (50 mL), se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 2). La fase de agua se ajustó hasta un pH de alrededor de 5 con solución de cloruro de hidrógeno (1 M). Luego se extrajo con acetato de etilo (40 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (80 mL x 2) y salmuera (80 mL x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto. Se obtuvo el compuesto ácido (2S)-2-[[(2S)-2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]propanoil]amino]-2-ciclohexil-acético (2,20 g, 6,42 mmol, 95 % de rendimiento) como un aceite blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 287,1 $[M-55]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,01 - 6,55 (m, 1H), 4,74 (br s, 1H), 4,52 (br dd, *J*=5,0, 8,3 Hz, 1H), 2,81 (d, *J*=3,3 Hz,

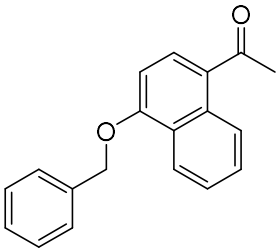
3H), 1,95 - 1,81 (m, 1H), 1,79 - 1,59 (m, 4H), 1,49 (s, 8H), 1,40 - 1,18 (m, 5H), 1,16 - 0,96 (m, 3H).

[000644] Etapa 3: Preparación de 1-(4-fluoronaftalen-1-il)etan-1-ona



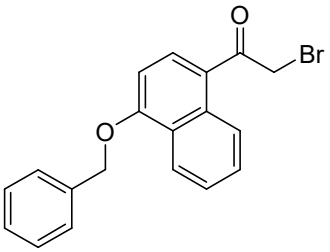
[000645] A una mezcla de 1-fluoronaftaleno (5,00 g, 34,21 mmol, 4,42 mL, 1,00 eq) y cloruro de aluminio (6,84 g, 51,31 mmol, 2,80 mL, 1,50 eq) en diclorometano (50 mL) se añadió cloruro de acetilo (3,22 g, 41,05 mmol, 2,93 mL, 1,20 eq) en diclorometano (10 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. Luego, la mezcla se agitó a 20 °C durante 4 horas. La mezcla se vertió en agua (60 mL) y se extrajo con diclorometano (50 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con agua (80 mL x 2) y salmuera (80 mL x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo=1/0 a 20/1) para proporcionar el compuesto 1-(4-fluoro-1-naftil) etanona (5,40 g, 28,69 mmol, 84 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,94 - 8,86 (m, 1H), 8,17 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J*=5,4, 8,1 Hz, 1H), 7,71 - 7,65 (m, 1H), 7,64 - 7,58 (m, 1H), 7,16 (dd, *J*=8,1, 9,7 Hz, 1H), 2,84 - 2,67 (m, 3H).

[000646] Etapa 4: Preparación de 1-(4-(benciloxi)naftalen-1-il)etan-1-ona



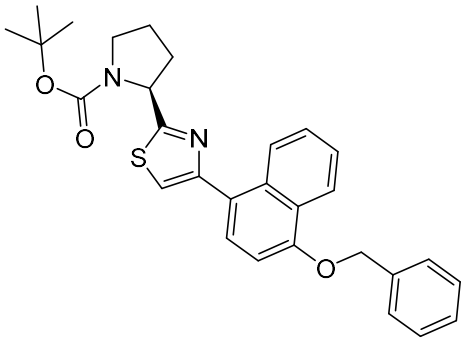
[000647] A una mezcla de fenilmetanol (4,48 g, 41,45 mmol, 4,31 mL, 1,50 eq) en dimetilformamida (60 mL) se añadió terc-butóxido de potasio (4,65 g, 41,45 mmol, 1,50 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 horas. Luego, se añadió 1-(4-fluoro-1-naftil) etanona (5,20 g, 27,63 mmol, 1,00 eq.) a la mezcla. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua (200 mL), se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con agua (100 mL x 2) y salmuera (100 mL x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo=30/1 a 10/1) para proporcionar el compuesto 1-(4-benciloxi-1-naftil) etanona (7,64 g, 22,80 mmol, 83 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

[000648] Etapa 5: Preparación de 1-(4-(benciloxi)naftalen-1-il)-2-bromoetan-1-ona



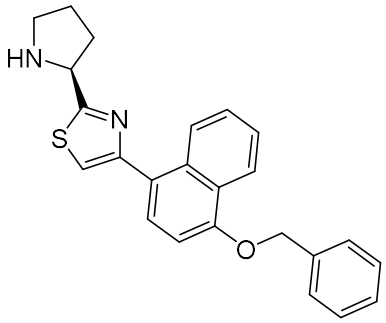
[000649] A una mezcla de 1-(4-benciloxi-1-naftil) etanona (5,00 g, 18,09 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (300 mL) se añadió bromo líquido (2,89 g, 18,09 mmol, 932,78 uL, 1,00 eq) en porciones a 20 °C en N_2. La mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de tiosulfato de sodio sat. (50 mL) y la fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo=30/1) para proporcionar el compuesto 1-(4-benciloxi-1-naftil)-2-bromo-etanona (4,50 g, 12,67 mmol, 70 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 354,9 $[M+1]^+$.

[000650] Etapa 6: Preparación de (S)-2-(4-(4-(benciloxi)naftalen-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



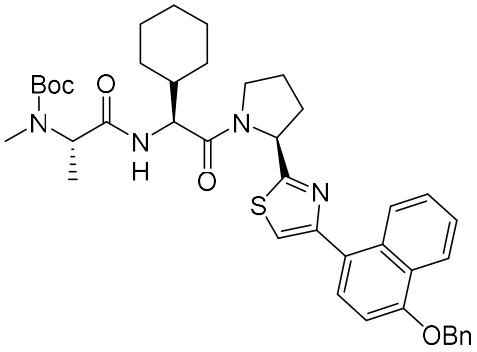
[000651] A una mezcla de 1-(4-benciloxi-1-naftil)-2-bromo-etanona (3,90 g, 10,98 mmol, 1,00 eq) y (2S)-2-carbamotioilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,79 g, 16,47 mmol, 1,50 eq) en alcohol etílico (80 mL) se añadió piridina (0,87 g, 10,98 mmol, 886,16 uL, 1,00 eq) en nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo=5/1) para proporcionar el compuesto (2S)-2-[4-(4-benciloxi-1-naftil)tiazol-2-il]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (5,30 g, 10,89 mmol, 99 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 487,3 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 - 8,37 (m, 1H), 8,35 - 8,31 (m, 1H), 8,23 (br s, 1H), 7,61 - 7,48 (m, 5H), 7,47 - 7,33 (m, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,26 (br s, 1H), 6,93 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,77 - 3,42 (m, 2H), 2,48 - 2,25 (m, 2H), 2,14 - 1,94 (m, 3H), 1,57 - 1,34 (m, 9H).

[000652] Etapa 7: Preparación de (S)-4-(4-(benciloxi)naftalen-1-il)-2-(pirrolidin-2-il)tiazol



[000653] A una mezcla de (2S)-2-[4-(4-benciloxi-1-naftil)tiazol-2-il]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,00 g, 4,11 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (36 mL) se añadió ácido trifluoroacético (18,12 g, 158,89 mmol, 11,76 mL, 38,66 eq) en una porción en N_2. La mezcla se agitó a 30 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se obtuvo el compuesto 4-(4-benciloxi-1-naftil)-2-[(2S)-pirrolidin-2-il]tiazol (2,06 g, ácido trifluoroacético) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 387,2 $[M+1]^+$.

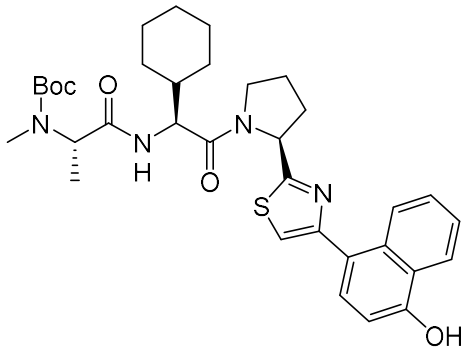
[000654] Etapa 8: Preparación de ((S)-1-(((S)-2-((S)-2-(4-(4-(benciloxi)naftalen-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo



[000655] A una mezcla de ácido (2S)-2-[[(2S)-2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]propanoil]amino]-2-ciclohexil-acético (1,15 g, 3,36 mmol, 1 eq) 4-(4-benciloxi-1-naftil)-2-[(2S)-pirrolidin-2-il]tiazol (2,02 g, 4,03 mmol, 1,2 eq, ácido trifluoroacético) y 4-metilmorfolina (1,36 g, 13,43 mmol, 1,48 mL, 4 eq) en tetrahidrofurano (40 mL) y dimetil formamida (4 mL) se añadió 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metil-morfolin-4-io;cloruro;hidrato (1,98 g, 6,72 mmol, 2 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3), y luego la fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo=5/1) para proporcionar el compuesto N-[(1S)-2-[[(1S)-2-[(2S)-2-[4-(4-benciloxi-1-naftil)tiazol-2-il]pirrolidin-1-il]-1-ciclohexil-2-oxo-etil]amino]-1-metil-2-oxo-etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (0,80 g, 1,09 mmol, 33 % de rendimiento, 97 % de pureza) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 711,3 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,46 - 8,39 (m, 1H), 8,25 - 8,18 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,59 - 7,49 (m, 5H), 7,47 - 7,34 (m, 3H), 7,25 (s, 1H), 6,92 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 5,70 - 5,61 (m, 1H), 4,79 - 4,59 (m, 2H), 3,96 - 3,78 (m, 2H), 2,97 (s, 2H), 2,89 (s, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,47 (br s, 1H), 2,37 - 2,16

(m, 2H), 2,05 (s, 2H), 1,88 - 1,54 (m, 17H), 1,50 (s, 9H), 1,53 - 1,45 (m, 1H), 1,35 (d, *J*=7,1 Hz, 3H), 1,30 - 0,93 (m, 9H).

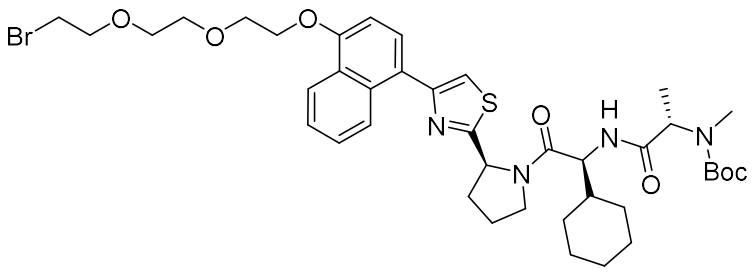
[000656] Etapa 9: Preparación de ((S)-1-(((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4-(4-hidroxinaftalen-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo



[000657] A una mezcla de N-[(1S)-2-[[(1S)-2-[(2S)-2-[4-(4-benciloxi-1-naftil)tiazol-2-il]pirrolidin-1-il]-1-ciclohexil-2-oxo-etil]amino]-1-metil-2-oxo-etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (0,50 g, 0,70 mmol, 1,00 eq) en alcohol metílico (10 mL) se añadió hidróxido paladio (0,36 g, 2,53 mmol, 3,60 eq) e hidrógeno (0,01 g, 0,70 mmol, 1,00 eq) en una porción en nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. Se obtuvo el compuesto N-[(1S)-2-[[(1S)-1-ciclohexil-2-[(2S)-2-[4-(4-hidroxi-1-naftil)tiazol-2-il]pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil]amino]-1-metil-2-oxo-etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (0,3 g, 0,48 mmol, 69 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 621,3 $[M+1]^+$.

[000658] Ejemplo de síntesis de ((S)-1-(((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4-(4-(2-(2-(2-(metilamino)etoxi)etoxi)etoxi)naftalen-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo

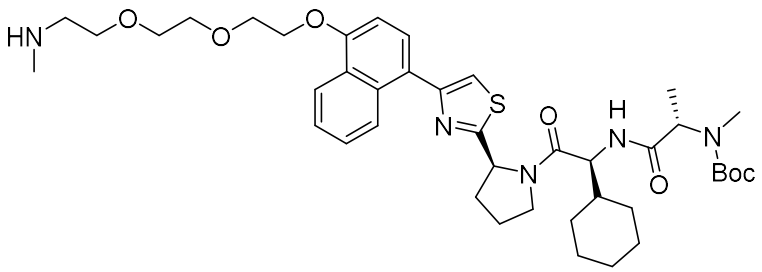
[000659] Etapa 1: Preparación de ((S)-1-(((S)-2-((S)-2-(4-(4-(2-(2-(2-bromoetoxi)etoxi)etoxi)naftalen-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo



[000660] A una mezcla de N-[(1S)-2-[[(1S)-1-ciclohexil-2-[(2S)-2-[4-(4-hidroxi-1-naftil)tiazol-2-il]pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil]amino]-1-metil-2-oxo-etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (0,30 g, 0,48 mmol, 1,00 eq) y 1,2-bis(2-bromoetoxi)etano (0,27 g, 0,97 mmol, 2,00 eq) en acetonitrilo (12 mL) se añadió carbonato de potasio (0,23 g, 1,69 mmol, 3,50 eq) en nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua

(10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL), y luego la fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo=1/1) para proporcionar el compuesto N-[(1S)-2-[[(1S)-2-[(2S)-2-[4-[4-[2-[2-(2-bromoetoxi)etoxi]etoxi]-1-naftil]tiazol-2-il]pirrolidin-1-il]-1-ciclohexil-2-oxo-etil]amino]-1-metil-2-oxo-etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (0,15 g, 0,18 mmol, 38 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 817,3 $[M+1]^+$.

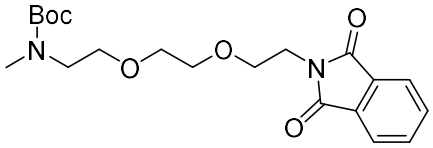
[000661] Etapa 2: Preparación de ((S)-1-(((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4-(4-(2-(2-(2-(metilamino)etoxi)etoxi)etoxi)naftalen-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo



[000662] Una mezcla de N-[(1S)-2-[[(1S)-2-[(2S)-2-[4-[4-[2-[2-(2-bromoetoxi)etoxi]etoxi]-1-naftil]tiazol-2-il]pirrolidin-1-il]-1-ciclohexil-2-oxo-etil]amino]-1-metil-2-oxo-etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (0,14 g, 0,17 mmol, 1,00 eq) y metilamina / alcohol etílico (10 mL) se calentó hasta 60 ºC y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se obtuvo el compuesto N-[(1S)-2-[[(1S)-1-ciclohexil-2-[(2S)-2-[4-[4-[2-[2-[2-(metilamino)etoxi]etoxi]etoxi]-1-naftil]tiazol-2-il]pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil]amino]-1-metil-2-oxo-etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (0,13 g) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 766,4 $[M+1]^+$.

[000663] Ejemplo de síntesis de (2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)(metil)carbamato de terc-butilo

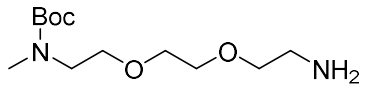
[000664] Etapa 1: Preparación de (2-(2-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)etoxi)etoxi)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo



[000665] A una solución de 4/metilbencenosulfonato de 2-[2-[2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]etoxi]etoxi]etilo (400 mg, 0,96 mmol, 1 eq) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió (1,3-dioxoisoindolin-2-il)potasio (213 mg, 1,15 mmol, 1,2 eq). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC prep. (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1) para proporcionar N-[2-[2-

[2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)etoxi]etoxi]etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (300 mg, 0,76 mmol, 79 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 415,1 $[M+23]^+$.

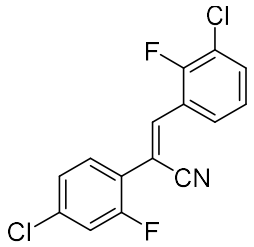
[000666] Etapa 2: Preparación de (2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo



[000667] A una solución de N-[2-[2-[2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)etoxi]etoxi]etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (300 mg, 0,76 mmol, 1 eq) en etanol (5 mL) se añadió hidrato de hidrazina (382 mg, 7,64 mmol, 0,4 mL, 10 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 mL × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC prep. (diclorometano/metanol = 5/2) para proporcionar N-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (120 mg, 0,46 mmol, 59 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,66 - 3,56 (m, 6H), 3,55 - 3,49 (m, 2H), 3,40 (br s, 2H), 2,99 - 2,79 (m, 5H), 1,74 (br s, 3H), 1,46 (s, 9H).

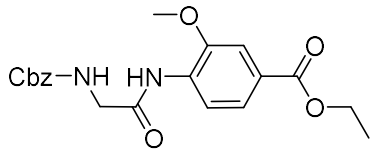
[000668] Ejemplo de síntesis de (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-N-(2-metoxi-4-((2-(2-(2-(metilamino)etoxi)etoxi)etil)carbamoil)fenil)-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida

[000669] Etapa 1: Preparación de (Z)-3-(3-cloro -2-fluorofenil)-2-(4-cloro-2-fluorofenil)acrilonitrilo



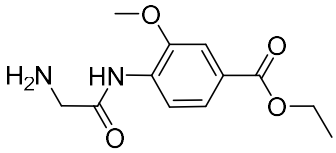
[000670] A una mezcla de 3-cloro-2-fluoro-benzaldehído (13,7 g, 86,68 mmol, 1,05 eq) y 2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)acetonitrilo (14 g, 82,56 mmol, 1 eq) en metanol (200 mL) se añadió la solución de metóxido de sodio (13,4 g, 247,67 mmol, 3 eq) en metanol (40 mL) por goteo a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. El producto comienza a precipitarse durante la adición. La suspensión se agitó a 45 °C durante 5 horas. El sólido se filtró y se lavó con agua (200 mL) y metanol (50 mL) y luego se secó al vacío para proporcionar (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)prop-2-enonitrilo (24 g, 77,39 mmol, 93 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 - 8,10 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,64 - 7,49 (m, 2H), 7,33 - 7,20 (m, 3H).

[000671] Etapa 2: Preparación de 4-(2-(((benciloxi)carbonil)amino)acetamido)-3-metoxibenzoato de etilo



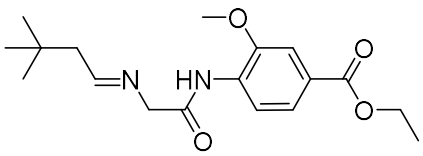
[000672] A una mezcla de ácido 2-(benciloxicarbonilamino)acético (5,9 g, 28,17 mmol, 1,1 eq) y 4-amino-3-metoxi-benzoato de etilo (5 g, 25,61 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (50 mL) se añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametiluronio (11,7 g, 30,74 mmol, 1,2 eq) y N,N-diisopropiletilamina (6,6 g, 51,23 mmol, 8,9 mL, 2 eq) a 0 °C en nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 20 °C y se agitó durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (200 mL × 2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1, 3/1 a 1/1) para proporcionar 4-[[2-(benciloxicarbonilamino)acetil]amino]-3-metoxi-benzoato de etilo (9 g, 23,29 mmol, 91 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,41 (br d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,68 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 - 7,28 (m, 5H), 5,61 (br s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,42 - 4,32 (m, 2H), 4,11 - 4,01 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

[000673] Etapa 3: Preparación de 4-(2-aminoacetamido)-3-metoxibenzoato de etilo



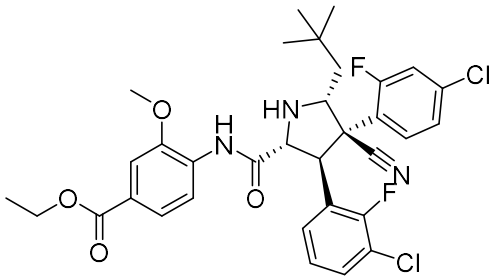
[000674] A una solución de 4-[[2-(benciloxicarbonilamino)acetil]amino]-3-metoxi-benzoato de etilo (8,8 g, 22,77 mmol, 1 eq) en etanol (100 mL) se añadió catalizador de paladio sobre carbono activado (1 g, 10 % de pureza) en atmósfera de nitrógeno. Se desgasificó la suspensión al vacío y se purgó varias veces con hidrógeno. La mezcla se agitó en hidrógeno (15 psi) a 50 ºC durante 24 horas. Luego, la mezcla se agitó en hidrógeno (50 psi) a 50 ºC durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=10/1, 3/1 a 1/1) para proporcionar 4-[(2-aminoacetil)amino]-3-metoxi-benzoato de etilo (3,2 g, 12,69 mmol, 56 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,00 (br s, 1H), 8,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 4,38 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 1,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

[000675] Etapa 4: Preparación de (E)-4-(2-((3,3-dimetilbutiliden)amino)acetamido)-3-metoxibenzoato de etilo



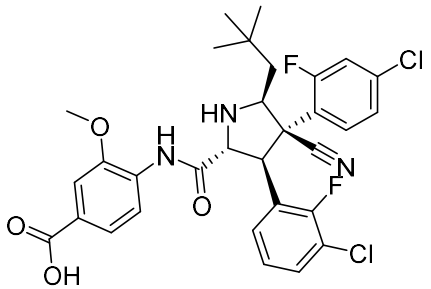
[000676] A una mezcla de 4-[(2-aminoacetil)amino]-3-metoxi-benzoato de etilo (3,2 g, 12,69 mmol, 1 eq) y 3,3-dimetilbutanal (1,3 g, 12,94 mmol, 1,6 mL, 1,02 eq) en diclorometano (50 mL) se añadió sulfato de magnesio (3,0 g, 25,37 mmol, 2 eq) a 20 °C. La mezcla se agitó durante 20 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 4-[[2-[(E)-3,3-dimetilbutilidenamino]acetil]amino]-3-metoxi-benzoato de etilo (4,24 g, 12,68 mmol, 100 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,45 (br s, 1H), 8,53 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,89 - 7,82 (m, 1H), 7,72 - 7,68 (m, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 1H), 4,39 - 4,34 (m, 2H), 4,25 - 4,20 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,30 - 2,27 (m, 2H), 1,42 - 1,38 (m, 3H), 1,04 (s, 9H).

[000677] Etapa 5: Preparación de 4-((2R,3S,4R,5R)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de etilo



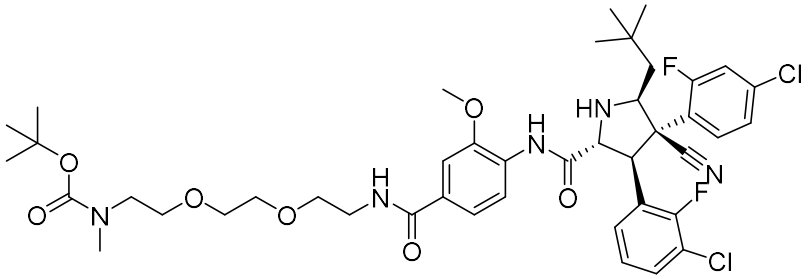
[000678] A una solución de [1-(2-difenilfosfanil-1-naftil)-2-naftil]-difenil-fosfano (530 mg, 0,85 mmol, 0,12 eq) en 2-metiltetrahidrofurano (10 mL) se añadió acetoxicobre (95 mg, 0,78 mmol, 0,11 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 30 minutos. Se añadió 4-[[2-[(E)-3,3-dimetilbutilidenamino]acetil]amino]-3-metoxi-benzoato de etilo (2,6 g, 7,80 mmol, 1,1 eq) y (Z)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-2-(4-cloro-2-fluoro-fenil)prop-2-enonitrilo (2,2 g, 7,09 mmol, 1 eq) en 2-metiltetrahidrofurano (100 mL) a 20 °C en atmósfera de nitrógeno. Luego, se añadió trietilamina (717 mg, 7,09 mmol, 1,0 mL, 1 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 36 horas. La mezcla se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL × 2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 5/1) para proporcionar 4-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)pirrolidin-2-carbonil]amino]-3-metoxi-benzoato de etilo (3 g, 4,65 mmol, 65 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

[000679] Etapa 6: Preparación de 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico



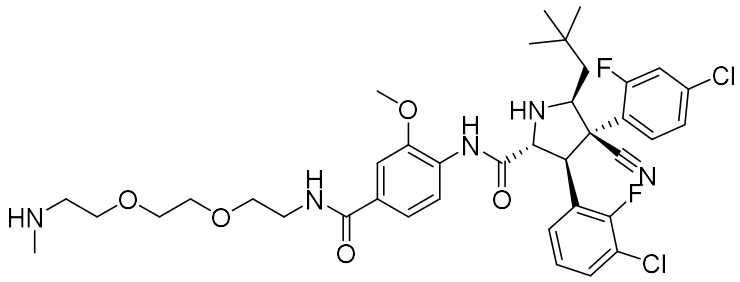
[000680] A una mezcla de 4-[[(2R,3S,4R,5R)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)pirrolidin-2-carbonil]amino]-3-metoxi-benzoato de etilo (3,0 g, 4,65 mmol, 1 eq) en agua (5 mL), tetrahidrofurano (5 mL) y metanol (5 mL) se añadió hidróxido de sodio (937 mg, 23,44 mmol, 5,04 eq) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. Luego, la mezcla se calentó hasta 50 °C y se agitó durante otras 12 horas. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y se acidificó con ácido clorhídrico 1 N hasta un pH = 5. El producto comienza a precipitarse durante la adición. El sólido se filtró y se secó al vacío para proporcionar el producto bruto. El sólido se trituró con acetonitrilo (100 mL) para proporcionar ácido 4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)pirrolidin-2-carbonil]amino]-3-metoxi-benzoico (1,2 g, 1,91 mmol, 41 % de rendimiento, 98 % ee, 95 % de, 98 % de pureza) como un sólido blanco. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 2H), 7,44 - 7,30 (m, 3H), 7,28 - 7,19 (m, 2H), 4,79 - 4,76 (m, 1H), 4,64 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,16 - 4,04 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 1,76 - 1,66 (m, 1H), 1,36 (br d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 1,04 (s, 9H).

[000681] Etapa 7: Preparación de (2-(2-(2-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzamido)etoxi)etoxi)etil)(metil)carbamato de terc-butilo



[000682] A la mezcla de ácido 4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)pirrolidin-2-carbonil]amino]-3-metoxi-benzoico (200 mg, 0,32 mmol, 1 eq) y N-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (85 mg, 0,32 mmol, 1 eq) en N,N-dimetilformamida (8 mL) se añadió 1-hidroxibenzotriazol (65 mg, 0,48 mmol, 1,5 eq), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (93 mg, 0,48 mmol, 1,5 eq) y N,N-diisopropiletilamina (125 mg, 0,97 mmol, 0,17 mL, 3 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla se inactivó con agua (25 mL). Luego se extrajo con acetato de etilo (25 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (35 mL x 2) y salmuera (35 mL x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. (diclorometano: metanol=10/1). Se obtuvo N-[2-[2-[2-[[4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)pirrolidin-2-carbonil]amino]-3-metoxi-benzoil]amino]etoxi]etoxi]etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (230 mg, 0,26 mmol, 82 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/z*: 860,4 $[M+1]^+$.

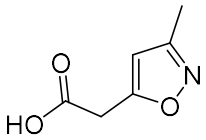
[000683] Etapa 8: Preparación de (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-N-(2-metoxi-4-((2-(2-(2-(metilamino)etoxi)etoxi)etil)carbamoil)fenil)-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida



[000684] A la mezcla de N-[2-[2-[2-[[4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)pirrolidin-2-carbonil]amino]-3-metoxi-benzoil]amino]etoxi]etoxi]etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (230 mg, 0,26 mmol, 1 eq) en diclorometano (8 mL).se añadió ácido trifluoroacético (2,00 mL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el producto. Se obtuvo (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)-N-[2-metoxi-4-[2-[2-[2-(metilamino)etoxi]etoxi]etilcarbamoil]fenil]pirrolidin-2-carboxamida (230 mg, trilfuoroacetato) como un aceite amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/z*: 760,3 $[M+1]^+$.

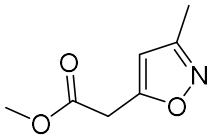
[000685] Ejemplo de síntesis de (2S,4R)-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-1-(3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida

[000686] Etapa 1: Preparación de ácido 2-(3-metilisoxazol-5-il)acético



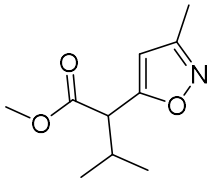
[000687] A una solución de 3,5-dimetilisoxazol (15 g, 154,46 mmol, 15 mL, 1 eq) en tetrahidrofurano (150 mL) se añadió n-butillitio(2,5 M, 77 mL, 1,25 eq) por goteo a -78 °C en nitrógeno, la mezcla se agitó a -55 °C durante 30 minutos, y luego se burbujeó dióxido de carbono en la mezcla durante 30 minutos, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se inactivó mediante solución de cloruro de amonio con saturación (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL). La fase acuosa se ajustó con solución de ácido clorhídrico acuosa (2 M) hasta un pH = 2, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL, tres veces), la fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar ácido 2-(3-metilisoxazol-5-il)acético (10 g, 70,86 mmol, 46 % de rendimiento) como un sólido marrón. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,74 (br s, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 2,20 (s, 3H).

[000688] Etapa 2: Preparación de 2-(3-metilisoxazol-5-il)acetato de metilo



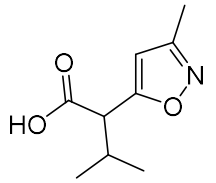
[000689] A una solución de ácido 2-(3-metilisoxazol-5-il)acético (10 g, 70,86 mmol, 1 eq) en metanol (100 mL) se añadió cloruro de tionilo (12,65 g, 106,29 mmol, 7,71 mL, 1,5 eq) a 0 °C y la mezcla se agitó a 50 °C durante 4 horas. La mezcla se concentró para proporcionar el producto bruto. Este producto bruto se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con agua (200 mL), y luego solución acuosa de bicarbonato de sodio con saturación (50 mL) y luego salmuera (50 mL), la fase orgánica se secó mediante anhidro, se filtró y el filtrado se condensó para proporcionar 2-(3-metilisoxazol-5-il)acetato de metilo (10 g, 64,45 mmol, 91 % de rendimiento) como un aceite marrón. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,11 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

[000690] Etapa 3: Preparación de 3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoato de metilo



[000691] A una solución de 2-(3-metilisoxazol-5-il)acetato de metilo (10 g, 64,45 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (100 mL) se añadió hidruro de sodio (3,87 g, 96,68 mmol, 60 % de pureza, 1,5 eq) a 0 °C y luego se añadió 2-yodopropano (13,15 g, 77,34 mmol, 7,74 mL, 1,2 eq) a 0 °C, la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Se añadió 2-yodopropano adicional (2,55 g, 15,00 mmol, 1,5 mL) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 10 horas. La mezcla se inactivó mediante solución de ácido clorhídrico acuosa (1 M, 300 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mL, tres veces), la fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar 3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoato de metilo (13 g) como un aceite marrón.

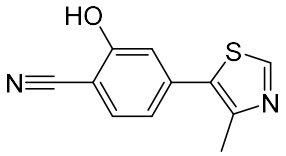
[000692] Etapa 4: Preparación de ácido 3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoico



[000693] A una solución de 3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoato de metilo (12,7 g, 64,39 mmol, 1 eq) en metanol (90 mL) y agua (60 mL) se añadió hidróxido de sodio (12,88 g, 321,96 mmol, 5 eq), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró para remover el metanol, y luego el residuo se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (200 mL), la fase acuosa se ajustó mediante solución acuosa de ácido clorhídrico (2 M) hasta un pH = 3, y luego la mezcla se extrajo con diclorometano (200 mL, tres veces), la fase

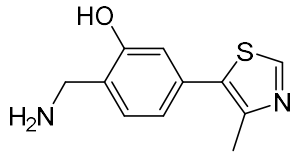
orgánica se secó mediante sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el producto bruto como un aceite marrón, este producto bruto se purificó mediante HPLC prep. ultrarrápida, la fracción de acetonitrilo se removió y el residuo se extrajo con diclorometano (300 mL × 5), la fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el producto ácido 3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoico (7,5 g, 40,94 mmol, 63 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,26 (s, 1H), 3,58 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,33 - 2,23 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 0,95 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,82 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

[000694] Etapa 5: Preparación de 2-hidroxi 4-(4-metiltiazol-5-il)benzonitrilo



[000695] A una solución de 4-bromo-2-hidroxi-benzonitrilo (15 g, 75,75 mmol, 1 eq) y 4-metiltiazol (20,28 g, 204,53 mmol, 19 mL, 2,7 eq) en N-metil pirrolidona (150 mL) se añadió acetato de potasio (22,30 g, 227,25 mmol, 3 eq) y acetato de paladio (1,70 g, 7,58 mmol, 0,1 eq), la mezcla se agitó a 110 °C en nitrógeno durante 6 horas. La mezcla se inactivó con agua (500 mL), la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (300 mL × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (200 mL, dos veces), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío y luego se añadió éter metílico de butilo terciario (500 mL) a la mezcla y la fase orgánica se lavó con agua (100 mL) y salmuera (100 mL, dos veces). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1 a 1/1). Se obtuvo el compuesto 2-hidroxi-4-(4-metiltiazol-5-il)benzonitrilo (11 g, 50,87 mmol, 67 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

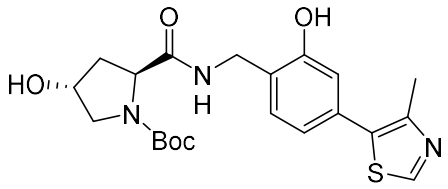
[000696] Etapa 6: Preparación de 2-(aminometil)-5-(4-metiltiazol-5-il)fenol



[000697] A una solución de 2-hidroxi-4-(4-metiltiazol-5-il)benzonitrilo (11 g, 50,87 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (150 mL) se añadió hidruro de litio y aluminio (7,72 g, 203,46 mmol, 4 eq) a 0 °C, la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla se inactivó mediante agua (8 mL) a 0 °C, y luego solución acuosa de hidróxido de sodio al 15 % (8 mL) y luego agua (8 mL), se añadió sulfato de sodio anhidro (30 g), la mezcla se agitó a 25 °C durante 30 minutos, se filtró y se añadió diclorometano/metanol (4/1, 50 mL) al sólido, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora, se filtró y el filtrado se combinó para proporcionar 2-(aminometil)-5-(4-metiltiazol-5-il)fenol (7 g, 31,78 mmol, 62 % de rendimiento) como un sólido marrón. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (s, 1H), 6,90 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,25 (dd, J = 1,7, 7,5 Hz, 1H),

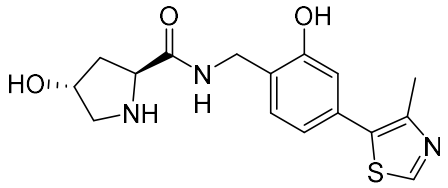
3,59 (s, 2H), 2,41 (s, 3H).

[000698] Etapa 7: Preparación de (2S,4R)-4-hidroxi-2-((2-hidroxi-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



[000699] A una solución de 2-(aminometil)-5-(4-metiltiazol-5-il)fenol (7 g, 31,78 mmol, 1 eq) y ácido (2S,4R)-1-terc-butoxicarbonil-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico (7,35 g, 31,78 mmol, 1 eq) en dimetilformamida (70 mL) se añadió diisopropiletilamina (12,32 g, 95,33 mmol, 16,60 mL, 3 eq) y luego HATU (13,29 g, 34,95 mmol, 1,1 eq), la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Se añadió ácido (2S,4R)-1-terc-butoxicarbonil-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico (7,35 g, 31,78 mmol, 1 eq) y HATU (12,08 g, 31,78 mmol, 1 eq), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 5 horas. La mezcla se diluyó con agua (300 mL) y se extrajo con acetato de etilo (300 mL, dos veces), la fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el producto bruto como un aceite marrón, este producto bruto se disolvió en tetrahidrofurano/agua (2/1, 150 mL) y se añadió hidróxido de litio (3 g), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua (300 mL) y se ajustó con solución acuosa de ácido clorhídrico (0,5 M) hasta un pH = 7, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (300 mL, dos veces), la fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el producto bruto, este producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (metonal al 2-10 % en diclorometano) para proporcionar (2S,4R)-4-hidroxi-2-[[2-hidroxi-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]metilcarbamoil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (6,9 g, 15,92 mmol, 50 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 434,1 $[M+1]^+$.

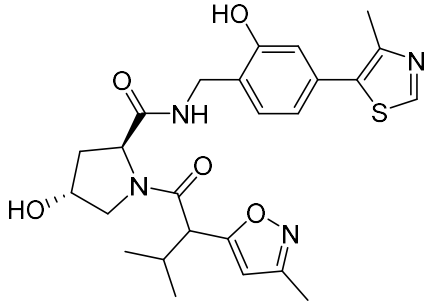
[000700] Etapa 8: Preparación de (2S,4R)-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidin-2-carboxamida



[000701] A una solución de (2S,4R)-4-hidroxi-2-[[2-hidroxi-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]metilcarbamoil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (6,9 g, 15,92 mmol, 1 eq) en metanol (30 mL) se añadió clorhídrico/dioxano (4 M, 30 mL, 7,54 eq), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 20 minutos. La mezcla se concentró para proporcionar el producto como un sólido amarillo, este producto bruto se trituró mediante acetato de etilo y éter de petróleo (1:1, 20 mL), la mezcla se filtró y el sólido se secó mediante evaporador giratorio para proporcionar el

producto (2S,4R)-4-hidroxi-N-[[2-hidroxi-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida (4,83 g, 13,06 mmol, 82 % de rendimiento, ácido clorhídrico) como un sólido amarillo. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,03 (br s, 1H), 9,11 - 8,95 (m, 2H), 8,66 (br s, 1H), 7,20 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 1,7, 7,8 Hz, 1H), 4,44 (br s, 1H), 4,40 - 4,26 (m, 3H), 3,41 - 3,27 (m, 1H), 3,13 - 3,02 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,33 (br dd, *J* = 7,5, 12,7 Hz, 1H), 1,96 - 1,85 (m, 1H), 1,33 - 1,24 (m, 1H).

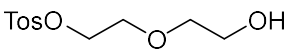
[000702] Etapa 9: Preparación de (2S,4R)-4-hidroxi-N-(2-hidroxi-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-1-(3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida



[000703] A una solución de (2S,4R)-4-hidroxi-N-[[2-hidroxi-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida (4,83 g, 13,06 mmol, 1 eq, clorhidrato) en dimetilformamida (60 mL), se añadió diisopropiletilamina (5,06 g, 39,18 mmol, 6,82 mL, 3 eq), y luego se añadió ácido 3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoico (2,39 g, 13,06 mmol, 1 eq) y HATU (5,46 g, 14,36 mmol, 1,1 eq), la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (300 mL, dos veces), la fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el producto bruto. Este producto bruto se purificó mediante HPLC prep., se removió la fracción de acetonitrilo, y el residuo se extrajo con diclorometano (300 mL × 5), la fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el producto (2S,4R)-4-hidroxi-N-[[2-hidroxi-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]metil]-1-[3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carboxamida (4,0 g, 8,02 mmol, 61 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,85 (s, 1H), 7,39 - 7,23 (m, 1H), 6,98 - 6,86 (m, 2H), 6,31 - 6,06 (m, 1H), 4,65 - 4,28 (m, 4H), 3,94 - 3,48 (m, 3H), 2,52 - 2,45 (m, 3H), 2,42 - 2,31 (m, 1H), 2,26 - 2,15 (m, 4H), 2,13 - 2,03 (m, 1H), 1,08 - 1,01 (m, 3H), 0,92 - 0,81 (m, 3H).

[000704] Ejemplo de síntesis de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)etoxi)etilo

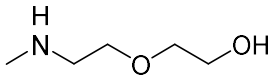
[000705] Etapa 1: Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-hidroxietoxietoxi)etilo



[000706] A una solución de 2-(2-hidroxietoxi)etanol (55,66 g, 524,53 mmol, 49,70 mL, 2 eq.) en tetrahidrofurano (500 mL) se añadió hidruro de sodio (6,29 g, 157,27 mmol, 60 % de pureza, 0,6 eq.) a 0 °C y se agitó durante 0,5 horas en nitrógeno. Luego, se añadió cloruro de p-

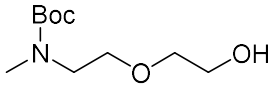
toluenosulfonilo (50 g, 262,26 mmol, 1 eq) a la mezcla, se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 6 horas. La mezcla se vertió en solución de cloruro de amonio con saturación (200 mL) y se agitó durante 15 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (200 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 1/1) para proporcionar 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-hidroxietoxi)etilo (35 g, 134,46 mmol, 51 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 261,0 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,76 - 7,72 (m, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,15 - 4,02 (m, 2H), 3,66 - 3,55 (m, 4H), 3,49 - 3,44 (m, 2H), 2,38 (s, 3H).

[000707] Etapa 2: Preparación de 2-(2-(metilamino)etoxi)etan-1-ol



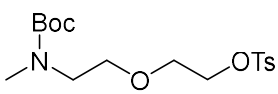
[000708] Una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-hidroxietoxi)etilo (3 g, 11,52 mmol, 1 eq) en metanamina (11,93 g, 115,25 mmol, 10 eq) se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 85 °C durante 16 horas en nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. Se obtuvo el compuesto 2-[2-(metilamino)etoxi]etanol (1,37 g, 11,50 mmol, 99 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,72 - 3,47 (m, 8H), 2,67 - 2,63 (m, 3H).

[000709] Etapa 3: Preparación de (2-(2-hidroxietoxi)etil(metil)carbamato de terc-butilo



[000710] Una mezcla de 2-[2-(metilamino)etoxi]etanol (1,37 g, 11,50 mmol, 1 eq) y dicarbonato de di-terc-butilo (3,01 g, 13,80 mmol, 3,17 mL, 1,2 eq) en diclorometano (20 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas en nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (300 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL x 3), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1 a 5/1). Se obtuvo el compuesto N-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (1,7 g, 7,75 mmol, 67 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,77 - 3,68 (m, 2H), 3,66 - 3,55 (m, 4H), 3,42 (br s, 2H), 2,92 (s, 3H), 1,48 - 1,25 (m, 9H).

[000711] Etapa 4: Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)etoxi)etilo

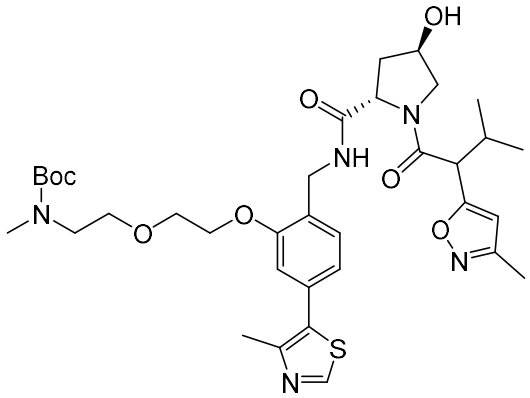


[000712] Una mezcla de N-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (1,1 g, 5,02

mmol, 1 eq), cloruro de p-toluenosulfonilo (1,91 g, 10,03 mmol, 2 eq) y trietilamina (1,52 g, 15,05 mmol, 2,09 mL, 3 eq) en diclorometano (20 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas en nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (300 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL x 3), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 30/1 a 10/1). Se obtuvo el compuesto 4-metilbencenosulfonato de 2-[2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]etoxi]etilo (1,6 g, 4,28 mmol, 85 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,12 - 4,01 (m, 2H), 3,60 - 3,52 (m, 2H), 3,45 (br s, 2H), 3,25 (br s, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,37 (s, 9H).

[000713] Ejemplo de síntesis de (2-(2-(2-(((2S,4R)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamido)metil)-5-(4-metiltiazol-5-il)fenoxi)etoxi)etil)(metil)carbamato de terc-butilo y (2-(2-(2-(((2S,4R)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamido)metil)-5-(4-metiltiazol-5-il)fenoxi)etoxi)etil)(metil)carbamato de terc-butilo

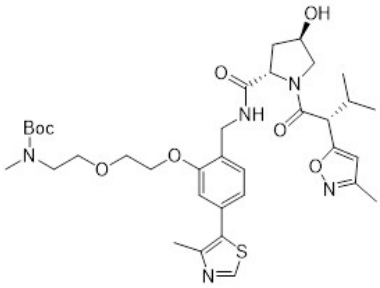
[000714] Etapa 1: Preparación de (2-(2-(2-(((2S,4R)-4-hidroxi-1-(3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamido)metil)-5-(4-metiltiazol-5-il)fenoxi)etoxi)etil)(metil)carbamato de terc-butilo



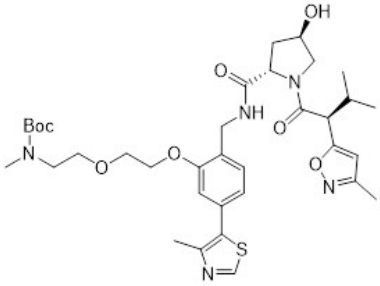
[000715] Una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de 2-[2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]etoxi]etilo (70 mg, 0,18 mmol, 1 eq), (2S,4R)-4-hidroxi-N-[[2-hidroxi-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]metil]-1-[3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carboxamida (93 mg, 0,18 mmol, 1 eq) y carbonato de potasio (51 mg, 0,37 mmol, 2 eq) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 horas en nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL x 3), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se

purificó mediante TLC prep. (metanol al 9 % en diclorometano) para proporcionar el compuesto N-[2-[2-[2-[[[(2S,4R)-4-hidroxi-1-[3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carbonil]amino]metil]-5-(4-metiltiazol-5-il)fenoxi]etoxi]etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,14 mmol, 76 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 722,4 $[M+23]^+$.

[000716] Etapa 2: Preparación de (2-(2-(2-(((2S,4R)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamido)metil)-5-(4-metiltiazol-5-il)fenoxi)etoxi)etil)(metil)carbamato de terc-butilo y (2-(2-(2-(((2S,4R)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamido)metil)-5-(4-metiltiazol-5-il)fenoxi)etoxi)etil)(metil)carbamato de terc-butilo



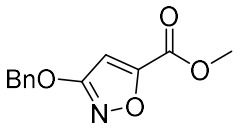
y



[000717] N-[2-[2-[2-[[[(2S,4R)-4-hidroxi-1-[3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carbonil]amino]metil]-5-(4-metiltiazol-5-il)fenoxi]etoxi]etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (250 mg, 0,35 mmol, 1 eq) se purificó mediante SFC prep. Se obtuvieron los compuestos (2-(2-(2-(((2S,4R)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamido)metil)-5-(4-metiltiazol-5-il)fenoxi)etoxi)etil)(metil)carbamato de terc-butilo (90 mg, 0,12 mmol, 33 % de rendimiento, 94 % de pureza) y (2-(2-(2-(((2S,4R)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamido)metil)-5-(4-metiltiazol-5-il)fenoxi)etoxi)etil)(metil)carbamato de terc-butilo (90 mg, 0,12 mmol, 35 % de rendimiento, 99 % de pureza) como aceites incoloros.

[000718] Ejemplo de síntesis de 2-(3-hidroxiisoxazol-5-il)-3-metilbutanoato de metilo

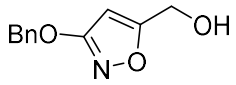
[000719] Etapa 1: Preparación de 3-(benciloxi)isoxazol-5-carboxilato de metilo



[000720] A una solución de 3-hidroxiisoxazol-5-carboxilato de metilo (7,20 g, 50,31 mmol, 1,00 eq) en acetona (150 mL) se añadió carbonato de potasio (13,91 g, 100,62 mmol, 2,00 eq). La mezcla se calentó hasta 80 °C durante 1 hora, luego se añadió (bromometil) benceno (10,33 g, 60,37 mmol, 1,20 eq). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante otras 3 horas. El sólido se retiró mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó de manera adicional mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 15:1 a 10:1) para proporcionar 3-benciloxiisoxazol-5-carboxilato de metilo (9,50 g, 40,73

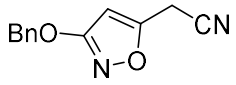
mmol, 81 % de rendimiento) como un aceite incoloro. El aceite se solidificó después de un reposo a 15 °C durante 15 h. LC/MS (ESI) *m/z*: 256,0 $[M+23]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,49 - 7,41 (m, 5H), 6,60 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,97 (s, 3H).

[000721] Etapa 2: Preparación de (3-(benciloxi)isoxazol-5-il)metanol



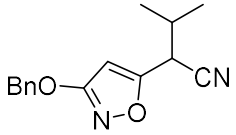
[000722] A una solución de 3-benciloxiisoxazol-5-carboxilato de metilo (2,33 g, 9,99 mmol, 1,00 eq) en metanol (50 mL) se añadió borhidruro de sodio (756 mg, 19,98 mmol, 2,00 eq) en porciones. La mezcla resultante se agitó a 15 °C durante 3 horas. La mezcla se vertió en ácido clorhídrico (0,2 M, 200 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (150 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (200 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar (3-benciloxiisoxazol-5-il)metanol (1,85 g, 9,02 mmol, 90 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 206,0 $[M+1]^+$.

[000723] Etapa 3: Preparación de 2-(3-(benciloxi)isoxazol-5-il)acetonitrilo



[000724] A una solución de bromuro ciánico (334 mg, 3,15 mmol, 1,05 eq) y trifenilfosfina (787 mg, 3,00 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (10 mL) se añadió una solución de (3-bencil oxiisoxazol-5-il)metanol (616 mg, 3,00 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (10 mL). La mezcla se agitó a 15 °C durante 1 hora, luego se añadió 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido [1,2-a]azepina (480 mg, 3,15 mmol, 1,05 eq) a 0 ºC. La mezcla resultante se agitó a 0~15 °C durante otras 14 horas. El solvente se concentró al vacío. El residuo se purificó de manera adicional mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1 a 4:1) para proporcionar 2-(3-benciloxiisoxazol-5-il)acetonitrilo (320 mg, 1,49 mmol, 50 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 215,0 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 - 7,41 (m, 5H), 6,06 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,82 (s, 2H).

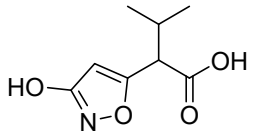
[000725] Etapa 4: Preparación de 2-(3-(benciloxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutanonitrilo



[000726] A una solución de 2-(3-benciloxiisoxazol-5-il)acetonitrilo (214 mg, 1,00 mmol, 1,00 eq) en N,N-diimetilformamida (3 mL) se añadió carbonato de potasio (138 mg, 1,00 mmol, 1,00 eq). La mezcla se agitó a 15 °C durante media hora, luego se añadió 2-yodopropano (170 mg, 1,00 mmol, 1,00 eq). La mezcla resultante se agitó a 15 °C durante otras 2,5 h. Luego se añadió 2-metilpropan-2-olato de potasio (90 mg, 0,8 mmol, 0,80 eq) a la mezcla, y esta se agitó a 15 °C durante otras 12 horas. La mezcla se vertió en ácido clorhídrico (0,2 M, 30 mL) y luego

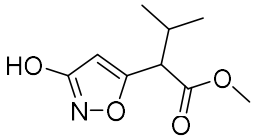
se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1 a 8:1) para proporcionar 2-(3-benciloxiisoxazol-5-il) -3-metil-butanonitrilo (150 mg, 0,56 mmol, 59 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 - 7,41 (m, 5H), 6,04 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,85 (d, *J*=5,6 Hz, 1H), 2,42 - 2,37 (m, 1H), 1,18 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,10 (d, *J*=6,8 Hz, 3H).

[000727] Etapa 5: Preparación de ácido 2-(3-hidroxiisoxazol-5-il)-3-metilbutanoico



[000728] A una solución de 2-(3-benciloxiisoxazol-5-il)-3-metil-butanonitrilo (3,40 g, 13,27 mmol, 1,00 eq) en dioxano (30 mL) se añadió ácido clorhídrico (11,8 M, 120 mL). La mezcla se calentó hasta 100 °C y se agitó a 100 C durante 15 h. La mezcla se enfrió hasta 15 °C y luego se extrajo con acetato de etilo (150 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó de manera adicional mediante HPLC prep. para proporcionar ácido 2-(3-hidroxiisoxazol-5-il)-3-metil-butanoico (230 mg, 1,19 mmol, 9 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 186,1 $[M+1]^+$.

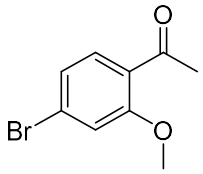
[000729] Etapa 6: Preparación de 2-(3-hidroxiisoxazol-5-il)-3-metilbutanoato de metilo



[000730] A una solución de ácido 2-(3-hidroxiisoxazol-5-il)-3-metil-butanoico (1 g, 5,40 mmol, 1 eq) en metanol (10 mL) se añadió cloruro de tionilo (2,57 g, 21 mmol, 1,57 mL, 4 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se obtuvo el 2-(3-hidroxiisoxazol-5-il)-3-metil-butanoato de metilo (1 g, 5,02 mmol, 92 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 200,1 $[M+1]^+$.

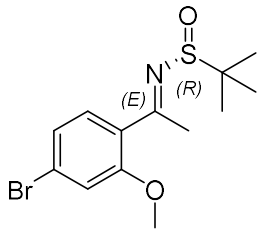
[000731] Ejemplo de síntesis de clorhidrato de (2S,4R)-4-hidroxi-N-((S)-1-(2-metoxi 4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida

[000732] Etapa 1: Preparación de 1-(4-bromo-2-metoxifenil)etan-1-ona



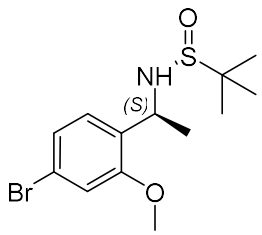
[000733] A una solución de 1-(4-bromo-2-hidroxi-fenil)etanona (10 g, 46,50 mmol, 1,0 eq) en dimetil formamida (50 mL) se añadió carbonato de potasio (9,64 g, 69,75 mmol, 1,5 eq). Luego se añadió yodometano (13,20 g, 93,00 mmol, 2,0 eq) a la mezcla a 0 °C. Luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua (200 mL), se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3), se lavó con salmuera (50 mL x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró. Se obtuvo 1-(4-bromo-2-metoxi-fenil)etanona (10,5 g, 45,84 mmol, 98 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 230,9 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,63 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,18 - 7,11 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,60 (s, 3H).

[000734] Etapa 2: Preparación de (R,E)-N-(1-(4-bromo-2-metoxifenil)etilideno)-2-metilpropano-2-sulfinamida



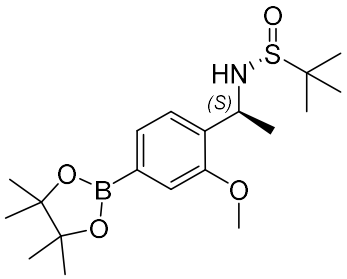
[000735] A una solución de 1-(4-bromo-2-metoxi-fenil)etanona (10 g, 43,65 mmol, 1,18 eq) en tetrahidrofurano (50 mL) se añadió titanato de tetraetilo (16,94 g, 74,26 mmol, 2,0 eq). Luego, se añadió 2-metilpropano-2-sulfinamida (4,5 g, 37,13 mmol, 1,0 eq) a la mezcla y se purgó con N_2 (3 veces). Luego, la mezcla se agitó a 70 °C durante 12 horas. La mezcla se inactivó con agua (100 mL), se diluyó con agua (200 mL), se filtró y luego se extrajo con acetato de etilo (200 mL x 3), se lavó con salmuera (200 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 20:1 a 3:1). Se obtuvo (NE)-N-[1-(4-bromo-2-metoxi-fenil)etiliden]-2-metil-propano-2-sulfinamida (9 g, 27,09 mmol, 73 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,35 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J*=1,2, 8,0 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,35 - 1,28 (m, 9H).

[000736] Etapa 3: Preparación de (R)-N-((S)-1-(4-bromo-2-metoxifenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida



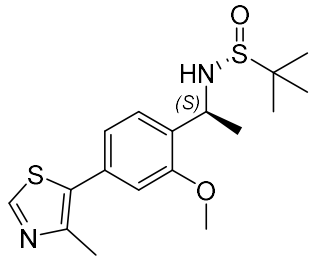
[000737] A una solución de (NE)-N-[1-(4-bromo-2-metoxi-fenil)etiliden]-2-metil-propano-2-sulfinamida (9 g, 27,09 mmol, 1,0 eq) en tetrahidrofurano (90 mL) se añadió L-selectrida (1 M, 81,26 mL, 3,0 eq) a 0 °C. Luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla se inactivó con agua (100 mL), se diluyó con agua (20 mL), se extrajo con acetato de etilo (300 mL x 3), se lavó con salmuera (200 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 20:1 a 1:1). Se obtuvo N-[(1S)-1-(4-bromo-2-metoxi-fenil)etil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (5,5 g, 16,45 mmol, 60 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,20 - 7,16 (m, 1H), 7,12 - 7,07 (m, 1H), 7,02 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 4,90 - 4,82 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,50 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 1,52 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,21 (s, 9H).

[000738] Etapa 4: Preparación de (R)-N-((S)-1-(2-metoxi -4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida



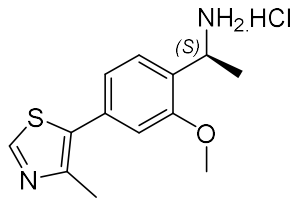
[000739] A una solución de N-[(1S)-1-(4-bromo-2-metoxi-fenil)etil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (4,7 g, 14,06 mmol, 1,0 eq) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (5,36 g, 21,09 mmol, 1,5 eq) en dioxano (12 mL) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(ii) (1,03 g, 1,41 mmol, 0,1 eq) y acetato de potasio (2,76 g, 28,12 mmol, 2,0 eq). Luego, la mezcla se purgó con N_2 (3 veces). Luego, la mezcla se agitó a 90 °C durante 5 horas. La mezcla se diluyó con agua (20 mL), se filtró y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3), se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1 a 1:1). Se obtuvo N-[(1S)-1-[2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (4,5 g, 11,80 mmol, 84 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,32 - 7,28 (m, 2H), 4,90 (m, *J*=6,4 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,73 - 3,67 (m, 1H), 1,55 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,36 (s, 12H), 1,19 (s, 9H).

[000740] Etapa 5: Preparación de (R)-N-((S)-1-(2-metoxi-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)-2-metilpropano-2-sulfinamida



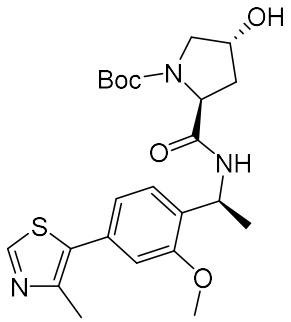
[000741] A una solución de N-[(1S)-1-[2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenil]etil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (4,71 g, 12,36 mmol, 1,0 eq) y 5-bromo-4-metil-tiazol (2,2 g, 12,36 mmol, 1,0 eq) en dioxano (8 mL) y agua (2 mL) se añadió bicarbonato de sodio (2,08 g, 24,72 mmol, 2,0 eq) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(ii) (904 mg, 1,24 mmol, 0,1 eq). Luego, la mezcla se purgó con N_2 (3 veces). Luego, la mezcla se agitó a 90 °C durante 5 horas. La mezcla se diluyó con agua (20 mL), se filtró, se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3), se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (diclorometano: metanol = 100:1 a 10:1). Se obtuvo N-[(1S)-1- [2-metoxi-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (3,9 g, 11,06 mmol, 89 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,69 (s, 1H), 7,34 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,03 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,92 (m, *J*=6,4 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,58 (d, *J*=5,6 Hz, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,57 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,22 (s, 9H).

[000742] Etapa 6: Preparación de clorhidrato de (S)-1-(2-metoxi-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etan-1-amina



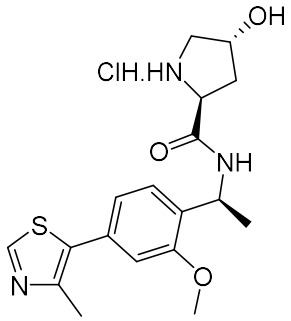
[000743] A una solución de N-[(1S)-1-[2-metoxi-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]-2-metil -propano-2-sulfinamida (3,6 g, 10,21 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (20 mL) se añadió clorhídrico/dioxano (4 M, 18,46 mL, 7,23 eq). Luego, la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró. Se obtuvo (1S)-1-[2-metoxi-4-(4- metiltiazol-5-il)fenil]etanamina (3,8 g, HCl) como un sólido amarillo.

[000744] Etapa 7: Preparación de (2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(2-metoxi-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



[000745] A una solución de (1S)-1-[2-metoxi-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etanamina (800 mg, 2,25 mmol, 1,0 eq, HCl) en dimetil formamida (10 mL) se añadió diisopropiletilamina (871 mg, 6,74 mmol, 1,17 mL, 3,0 eq). Luego, la mezcla se agitó a 20 °C durante 10 minutos. Se añadió ácido (2S,4R)-1-terc-butoxicarbonil-4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico (519 mg, 2,25 mmol, 1,0 eq) y 1-hidroxibenzotriazol (364 mg, 2,70 mmol, 1,2 eq), a la mezcla y se agitó a 20 °C durante 10 minutos. Luego, se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (517 mg, 2,70 mmol, 1,2 eq) a la mezcla y se agitó a 20 °C durante 40 minutos. La mezcla se diluyó con agua (30 mL), se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3), se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (diclorometano: metanol = 100:1 a 20:1). Se obtuvo (2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[2- metoxi-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (850 mg, 1,84 mmol, 82 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,69 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,00 (dd, *J*=1,6, 7,6 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,34 - 5,21 (m, 1H), 4,59 - 4,26 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,81 - 3,53 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,51 - 2,38 (m, 1H), 2,22 - 1,94 (m, 1H), 1,57 - 1,18 (m, 13H).

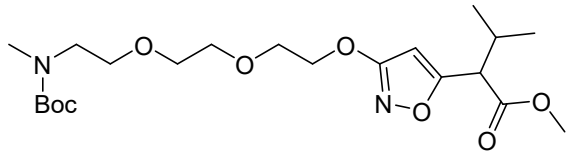
[000746] Etapa 8: Preparación de clorhidrato de (2S,4R)-4-hidroxi-N-((S)-1-(2-metoxi 4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida



[000747] A una solución de (2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[2-metoxi-4-(4-metiltiazol -5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (850 mg, 1,84 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (10 mL) se añadió ácido clorhídrico (gas)/dioxano (4 M, 10 mL). Luego, la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró. Se obtuvo (2S,4R)-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[2-metoxi-4- (4-metiltiazol-5-il)fenil] etil]pirrolidin-2-carboxamida (700 mg, 1,76 mmol, 95 % de rendimiento, HCl) como un sólido amarillo.

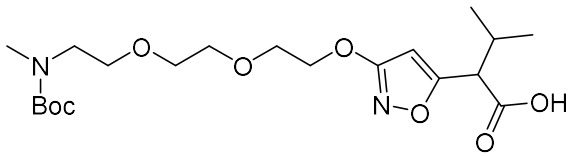
[000748] Ejemplo de síntesis de (2-(2-(2-((5-((S)-1-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(2-metoxi-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)isoxazol-3-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)(metil)carbamato de terc-butilo y (2-(2-(2-((5-((R)-1-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(2-metoxi-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)isoxazol-3-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)(metil)carbamato de terc-butilo

[000749] Etapa 1: Preparación de 3-metil-2-(3-((2,2,5-trimetil-4-oxo-3,8,11-trioxa-5-azatridecan-13-il)oxi)isoxazol-5-il)butanoato de metilo



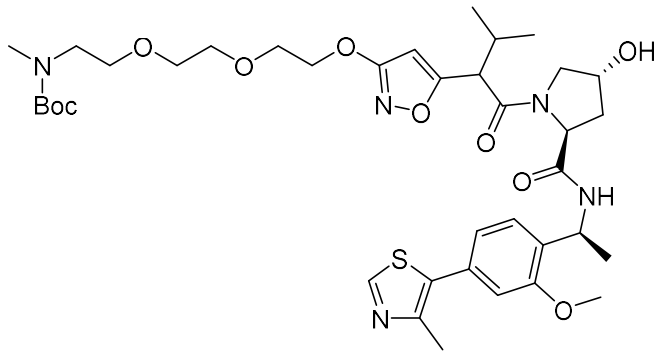
[000750] A una solución de 2-(3-hidroxiisoxazol-5-il)-3-metil-butanoato de metilo (500 mg, 2,51 mmol, 1,0 eq) y 4-metilbencenosulfonato de 2-[2-[2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]etoxi]etoxi]etilo (1,05 g, 2,51 mmol, 1,0 eq) en dimetilformamida (10 mL) se añadió carbonato de potasio (1,04 g, 7,53 mmol, 3,0 eq). Luego, la mezcla se agitó a 70 °C durante 48 horas. La mezcla se diluyó con agua (50 mL), se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3), se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1 a 1:1). Se obtuvo 2-[3-[2-[2-[2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]etoxi]etoxi]etoxi] isoxazol-5-il]-3-metil-butanoato de metilo (650 mg, 1,46 mmol, 58 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,93 (s, 1H), 4,44 - 4,37 (m, 2H), 3,88 - 3,83 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,72 - 3,60 (m, 6H), 3,50 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 3,41 (br s, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,37 (m, *J*=6,8, 8,8 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,01 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 0,93 (d, *J*=6,8 Hz, 3H).

[000751] Etapa 2: Preparación de ácido 3-metil-2-(3-((2,2,5-trimetil-4-oxo-3,8,11-trioxa-5-azatridecan-13-il)oxi)isoxazol-5-il)butanoico



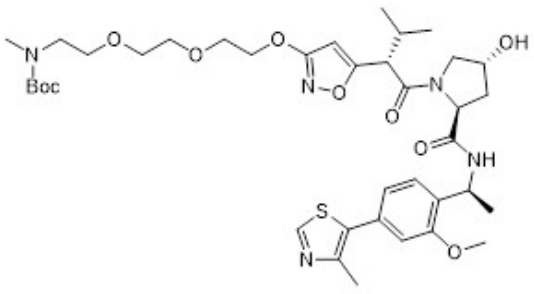
[000752] A una solución de 2-[3-[2-[2-[2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]etoxi] etoxi]etoxi]isoxazol-5-il]-3-metil-butanoato de metilo (630 mg, 1,42 mmol, 1,0 eq) en metanol (4 mL) y agua (2 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (594 mg, 14,17 mmol, 10,0 eq). Luego, la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla se inactivó con clorhídrico acuoso (4 M, 3 mL), se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3), se lavó con salmuera (20 mL x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró. Se obtuvo ácido 2-[3-[2-[2-[2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]etoxi]etoxi]etoxi]isoxazol-5-il]-3-metil-butanoico (600 mg, 1,39 mmol, 98 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

[000753] Etapa 3: Preparación de (2-(2-(2-((5-(1-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(2-metoxi-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)isoxazol-3-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)(metil)carbamato de terc-butilo

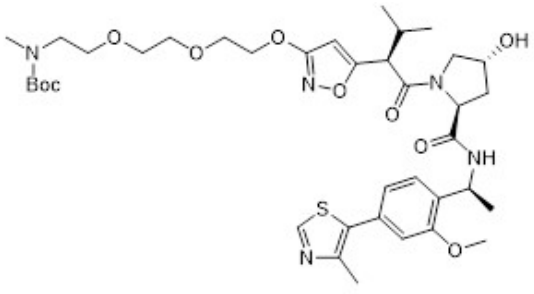


[000754] A una solución de (2S,4R)-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[2-metoxi-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (369 mg, 0,93 mmol, 1,0 eq, HCl) en dimetilformamida (5 mL) se añadió diisopropiletilamina (360 mg, 2,79 mmol, 3,0 eq). Luego, la mezcla se agitó a 20 °C durante 10 min. Se añadió ácido 2-[3-[2-[2-[2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]etoxi]etoxi]etoxi]isoxazol-5-il]-3-metil-butanoico (400 mg, 0,93 mmol, 1,0 eq) y 1-hidroxibenzotriazol (251 mg, 1,86 mmol, 2,0 eq) a la mezcla y se agitó a 20 °C durante 10 minutos. Luego, se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (356 mg, 1,86 mmol, 2,0 eq) a la mezcla y se agitó a 20 °C durante 40 minutos. La mezcla se diluyó con agua (30 mL), se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 2), se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y luego se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina prep. (diclorometano: metanol = 10:1). Se obtuvo N-[2-[2-[2-[5-[1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[2-metoxi-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil]isoxazol-3-il]oxietoxi]etoxi]etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (490 mg, 0,63 mmol, 67 % de rendimiento, 99 % de pureza) como un sólido blanco.

[000755] Etapa 4: Preparación de (2-(2-(2-((5-((S)-1-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(2-metoxi-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)isoxazol-3-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)(metil)carbamato de terc-butilo y (2-(2-(2-((5-((R)-1-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(2-metoxi-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)isoxazol-3-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)(metil)carbamato de terc-butilo



y

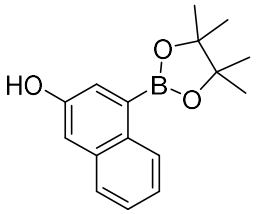


[000756] N-[2-[2-[2-[5-[1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[2-metoxi-4-(4-metiltiazol-5 -

il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil]isoxazol-3-il]oxietoxi]etoxi]etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (490 mg, 0,63 mmol, 1,0 eq) se purificó mediante SFC. Las capas orgánicas se concentraron. Se obtuvo (2-(2-(2-((5-((S)-1-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(2-metoxi-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)isoxazol-3-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)(metil)carbamato de terc-butilo (190 mg, 0,24 mmol, 95 % de rendimiento, 98 % de pureza) como un sólido blanco. Se obtuvo (2-(2-(2-((5-((R)-1-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(2-metoxi-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3-metil-1-oxobutan-2-il)isoxazol-3-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)(metil)carbamato de terc-butilo (250 mg, 0,32 mmol, 84 % de rendimiento, 99 % de pureza) como un sólido blanco.

[000757] Ejemplo de síntesis de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-ol

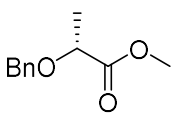
[000758] Etapa 1: Preparación de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-ol



[000759] A una solución de 4-bromonaftalen-2-ol (220 mg, 0,99 mmol, 1 eq) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (326 mg, 1,28 mmol, 1,3 eq) en dimetilformamida (20 mL) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II).diclorometano (80 mg, 0,1 mmol, 0,1 eq) y acetato de potasio (242 mg, 2,47 mmol, 2,5 eq), y luego se agitó la mezcla a 90 °C en nitrógeno durante 5 horas. La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL), la fase orgánica se secó mediante anhidro, se filtró y el filtrado se condensó para proporcionar el producto bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 10-33,3 % en éter de petróleo) para proporcionar el producto (400 mg) como un sólido blanco, este producto se purificó de manera adicional mediante TLC prep. (acetato de etilo al 50 % en éter de petróleo) para proporcionar 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-ol (180 mg, 0,67 mmol, 67 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,72 - 7,66 (m, 2H), 7,46 - 7,35 (m, 2H), 7,28 - 7,27 (m, 1H), 4,95 (s, 1H), 1,43 (s, 12H).

[000760] Ejemplo de síntesis de 4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(((R)-1-oxopropan-2-il)oxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

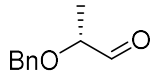
[000761] Etapa 1: Preparación de (R)-2-(benciloxi)propanoato de metilo



[000762] Una solución de ácido (2R)-2-benciloxipropanoico (20,00 g, 110,99 mmol, 1,00 eq) en metanol (150 mL) se enfrió hasta 0 °C, luego se añadió dicloruro de azufre (39,61 g, 332,96

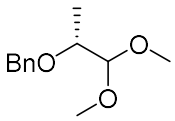
mmol, 24,2 mL, 3,00 eq) por goteo. Luego, la mezcla se agitó a 50 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se diluyó con solución de bicarbonato de sodio saturado (200 mL), luego se extrajo con acetato de etilo (200 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto (2R)-2-benciloxipropanoato de metilo (21,96 g) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 217,1 $[M+23]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40 - 7,27 (m, 5H), 4,70 (d, *J*=11,6 Hz, 1H), 4,46 (d, *J*=11,6 Hz, 1H), 4,08 (q, *J*=6,8 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 1,45 (d, *J*=6,8 Hz, 3H).

[000763] Etapa 2: Preparación de (R)-2-(benciloxi)propanal



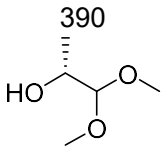
[000764] Una solución de (2R)-2-benciloxipropanoato de metilo (20,96 g, 107,92 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (200 mL) se enfrió hasta -78 °C, luego se añadió hidruro de diisobutilaluminio (1 M, 110 mL, 1,00 eq) por goteo. Luego, la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con ácido clorhídrico (1 M, 10 mL) y se filtró a través de celite. El filtrado se diluyó con agua (100 mL), luego se extrajo con diclorometano (100 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. Se obtuvo el compuesto (2R)-2-benciloxipropanal (15,70 g) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 181,1 $[M+17]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,68 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 7,42 - 7,33 (m, 5H), 4,68 - 4,60 (m, 2H), 3,95 - 3,86 (m, 1H), 1,34 (d, *J*=6,8 Hz, 3H).

[000765] Etapa 3: Preparación de (R)-(((1,1-dimetoxipropan-2-il)oxi)metil)benceno



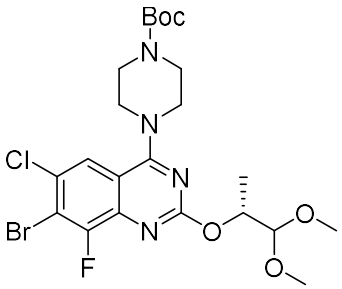
[000766] A una solución de (2R)-2-benciloxipropanal (14,70 g, 89,52 mmol, 1 eq) en trimetoximetano (71,15 g, 670,46 mmol, 73,5 mL, 7,49 eq) se añadió ácido 4-metilbencenosulfónico;piridina (450 mg, 1,79 mmol, 0,02 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 25/1 a 20/1) para proporcionar el producto deseado. Se obtuvo el compuesto [(1R)-2,2-dimetoxi-1-metil-etoxi]metilbenceno (16,70 g, 79,42 mmol, 89 % de rendimiento, 100 % de pureza) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 233,1 $[M+23]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39 - 7,27 (m, 5H), 4,68 - 4,61 (m, 2H), 4,22 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 3,62 - 3,53 (m, 1H), 3,44 (d, *J*=4,0 Hz, 6H), 1,20 (d, *J*=6,4 Hz, 3H).

[000767] Etapa 4: Preparación de (R)-1,1-dimetoxipropan-2-ol



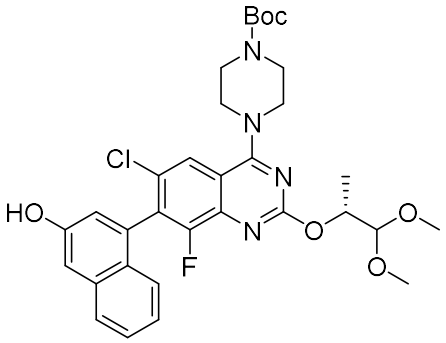
[000768] A una solución de [(1R)-2,2-dimetoxi-1-metil-etoxi]metilbenceno (9,00 g, 42,80 mmol, 1,00 eq) en metanol (80 mL) se añadió paladio sobre carbono activado (500 mg, 5 % de pureza) e hidróxido de paladio (500 mg, 5 % de pureza) en gas de nitrógeno. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con gas de hidrógeno varias veces. La mezcla se agitó en gas de hidrógeno (15 psi) a 60 ºC durante 8 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. Se obtuvo el compuesto (2R)-1,1-dimetoxipropan-2-ol (4,1 g) como un aceite incoloro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,08 (d, *J*=6,4 Hz, 1H), 3,81 - 3,73 (m, 1H), 3,45 (d, *J*=4,0 Hz, 6H), 1,20 (d, *J*=6,4 Hz, 3H).

[000769] Etapa 5: Preparación de (R)-4-(7-bromo-6-cloro-2-((1,1-dimetoxipropan-2-il)oxi)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



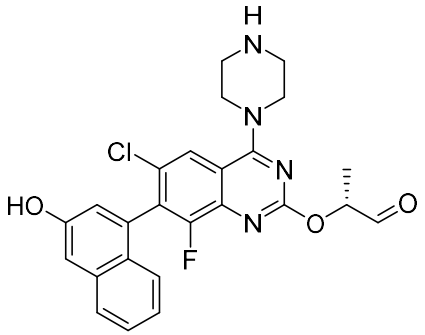
[000770] Se absorbió 4-(7-bromo-2,6-dicloro-8-fluoro-quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0,62 mmol, 1 eq), (2R)-1,1-dimetoxipropan-2-ol (150,13 mg, 1,25 mmol, 2 eq), carbonato de potasio (259 mg, 1,87 mmol, 3 eq) y 1,4-diazabiciclo[2,2,2]octano (7 mg, 62,48 umol, 0,1 eq) en un tubo de microondas en acetonitrilo (10 mL). El tubo sellado se calentó a 100 °C durante 2 horas en microondas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para obtener el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0-15 % en éter de petróleo) para obtener 4-[7-bromo-6-cloro-2-[(1R)-2,2-dimetoxi-1-metil-etoxi]-8-fluoro-quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (706 mg, 1,10 mmol, 22 % de rendimiento, 87 % de pureza) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 565,1 $[M+1]^+$.

[000771] Etapa 6: Preparación de 4-(6-cloro-2-(((R)-1,1-dimetoxipropan-2-il)oxi)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



[000772] A una solución de 4-[7-bromo-6-cloro-2-[(1R)-2,2-dimetoxi-1-metil-etoxi]-8-fluoro-quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (608 mg, 1,08 mmol, 1 eq), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-ol (379 mg, 1,40 mmol, 1,3 eq) en tetrahidrofurano (15 mL) se añadió fosfato de potasio (1,5 M, 2,16 mL, 3 eq) y metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(ii) (91 mg, 0,11 mmol, 0,1 eq). La mezcla de reacción se desgasificó y se cargó con nitrógeno 3 veces y luego se calentó hasta 65 °C durante 16 horas. Se añadió acetato de etilo (30 mL) y luego la mezcla se lavó con agua (30 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró al vacío para obtener el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice ultrarrápida (acetato de etilo al 0-60 % en éter de petróleo) para obtener el producto bruto (600 mg). Este producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa semipreparativa. Las fracciones recolectadas se concentraron al vacío para remover la mayor parte del acetonitrilo. El pH de la mezcla se ajustó hasta un 8 con bicarbonato de sodio acuoso saturado y luego se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 2). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró al vacío para obtener 4-[6-cloro-2-[(1R)-2,2-dimetoxi-1-metil-etoxi]-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg) como un sólido amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/z*: 627,2 $[M+1]^+$.

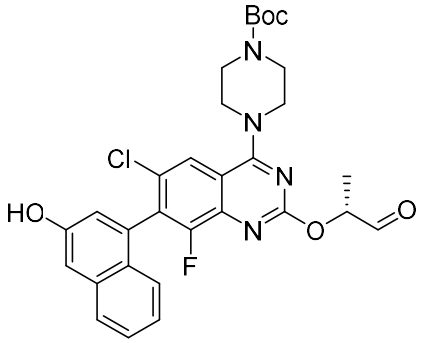
[000773] Etapa 7: Preparación de (2R)-2-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propanal



[000774] A una solución de 4-[6-cloro-2-[(1R)-2,2-dimetoxi-1-metil-etoxi]-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0,64 mmol, 1 eq) en dioxano (20 mL) se añadió ácido clorhídrico (12 M, 2,00 mL, 37,63 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener

(2R)-2-[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il]oxipropanal (330 mg, clorhidrato) como una goma de color amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/z*: 481,1 $[M+1]^+$.

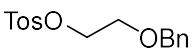
[000775] Etapa 8: Preparación de 4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(((R)-1-oxopropan-2-il)oxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



[000776] Una mezcla de (2R)-2-[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il]oxipropanal (330 mg, 0,64 mmol, 1 eq, clorhidrato) y dicarbonato de di-terc-butilo (278,41 mg, 1,28 mmol, 2 eq) en tetrahidrofurano (20 mL) se enfrió hasta 0 °C. Luego, se añadió sulfato de sodio acuoso saturado (322 mg, 3,83 mmol, 6 mL, 6 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. Se añadió acetato de etilo (30 mL) y agua (20 mL) y la mezcla se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró al vacío para obtener el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con diclorometano (50 mL) y luego acetato de etilo (40 mL) para obtener 4-[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-2-[(1R)-1-metil-2-oxo-etoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (380 mg) como un sólido amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/z*: 581,2 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,71 (dd, *J*=1,8, 3,4 Hz, 1H), 7,80 (d, *J*=1,1 Hz, 1H), 7,76 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,44 (dt, *J*=1,5, 7,3 Hz, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 2H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 7,10 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 6,32 - 5,88 (m, 1H), 5,30 - 5,22 (m, 1H), 3,99 - 3,77 (m, 4H), 3,74 - 3,61 (m, 4H), 1,59 - 1,54 (m, 3H), 1,52 (s, 9H).

[000777] Ejemplo de síntesis de 4-(2-(tosiloxi)etoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

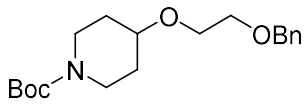
[000778] Etapa 1: Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 2-(benciloxi)etilo



[000779] A una solución de 2-benciloxietanol (50 g, 328,54 mmol, 46,73 mL, 1 eq) e hidróxido de potasio (22,12 g, 394,24 mmol, 1,2 eq) en tetrahidrofurano (200 mL) se añadió cloruro de toluenosulfonilo (56,37 g, 295,68 mmol, 0,9 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 horas. Se añadió acetato de etilo (1000 mL), luego la reacción se filtró, luego el filtrado se lavó mediante salmuera (200 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice ultrarrápida (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1 a 3:1). Se obtuvo el compuesto 4-metilbencenosulfonato de 2-benciloxietilo (75 g, 243,82 mmol, 74 % de rendimiento, 99 % de pureza) como un aceite

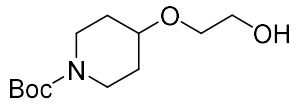
amarillo. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 - 7,79 (m, 2H), 7,38 - 7,31 (m, 4H), 7,30 - 7,26 (m, 2H), 7,31 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,26 - 4,19 (m, 2H), 3,73 - 3,65 (m, 2H), 2,50 - 2,40 (m, 3H).

[000780] Etapa 2: Preparación de 4-(2-(benciloxi)etoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



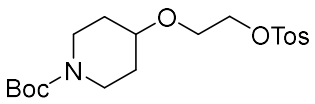
[000781] A una solución de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (10,35 g, 51,41 mmol, 1,05 eq) en N,N-dimetilformamida (150 mL) se añadió cianuro de sodio (2,15 g, 53,86 mmol, 60 % de pureza, 1,1 eq) a 0 °C con agitación durante 0,5 horas, y se añadió 4-metilbencenosulfonato de 2-benciloxietilo (15 g, 48,96 mmol, 1 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 horas. Se añadió una solución de cloruro de amonio (200 mL) y luego la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL*2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice ultrarrápida (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1 a 4:1). Se obtuvo el compuesto 4-(2-benciloxietoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (14,5 g) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 236,1 $[M-100]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41 - 7,30 (m, 5H), 4,60 (s, 2H), 3,80 (br d, *J*=9,9 Hz, 2H), 3,71 - 3,62 (m, 4H), 3,55 - 3,46 (m, 1H), 3,08 (ddd, *J*=3,5, 9,5, 13,3 Hz, 2H), 1,86 (br d, *J*=7,9 Hz, 2H), 1,60 - 1,50 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

[000782] Etapa 3: Preparación de 4-(2-hidroxietoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



[000783] A una solución de 4-(2-benciloxietoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5 g, 14,91 mmol, 1 eq) en metanol (40 mL) se añadió paladio sobre carbono activado (0,5 g, 10 % de pureza) en nitrógeno. Se desgasificó la suspensión al vacío y se purgó varias veces con H_2. La mezcla se agitó en hidrógeno (15 psi) a 25 ºC durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. Se obtuvo el compuesto 4-(2-hidroxietoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3 g, 12,23 mmol, 82 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,86 - 3,72 (m, 4H), 3,66 - 3,58 (m, 2H), 3,56 - 3,45 (m, 1H), 3,16 - 3,07 (m, 2H), 2,15 - 2,05 (m, 1H), 1,96 - 1,78 (m, 2H), 1,59 - 1,49 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

[000784] Etapa 4: Preparación de 4-(2-(tosiloxi)etoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

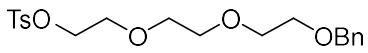


[000785] A una mezcla de 4-(2-hidroxietoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (7,4 g, 30,17 mmol, 1 eq) y trietilamina (9,16 g, 90,50 mmol, 12,60 mL, 3 eq) en diclorometano (70 mL) se añadió cloruro de metanosulfonilo (8,63 g, 45,25 mmol, 1,5 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La reacción resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó

mediante cromatografía en gel de sílice ultrarrápida (éter de petróleo: acetato de etilo = 4:1 a 1:1). Se obtuvo el compuesto 4-[2-(p-tolilsulfoniloxi)etoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (8,7 g, 21,78 mmol, 72 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,80 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 7,34 (d, *J*=8,1 Hz, 2H), 4,18 - 4,13 (m, 2H), 3,76 - 3,70 (m, 2H), 3,67 - 3,60 (m, 4H), 3,47 - 3,39 (m, 1H), 3,14 - 3,01 (m, 2H), 2,46 - 2,43 (m, 3H), 1,90 - 1,78 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

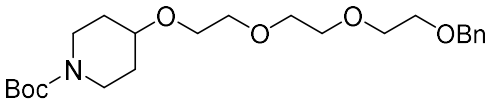
[000786] Ejemplo de síntesis de 4-(2-(2-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)etoxi)etoxi)etoxi) piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[000787] Etapa 1: Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)etoxi)etilo



[000788] A una solución de 2-[2-(2-benciloxietoxi)etoxi]etanol (18,2 g, 75,74 mmol, 1 eq) e hidróxido de potasio (12,75 g, 227,22 mmol, 3 eq) en tetrahidrofurano (100 mL) se agitó a 25 °C durante 0,5 horas, luego se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (28,88 g, 151,48 mmol, 2 eq) y se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó mediante agua (100 mL) a 25 °C y se extrajo con acetato de etilo (200 mL * 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL * 2), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice ultrarrápida (acetato de etilo al 0-10 % en éter de petróleo). Se obtuvo el compuesto 4-metilbencenosulfonato de 2-[2-(2-benciloxietoxi)etoxi]etilo (20 g, 50,70 mmol, 66,9 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

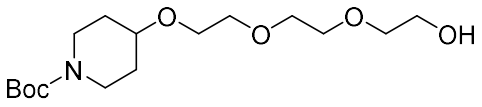
[000789] Etapa 2: Preparación de 4-(2-(2-(2-(benciloxi)etoxi)etoxi)etoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



[000790] A la mezcla de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (8,42 g, 41,83 mmol, 1,1 eq) en N,N-dimetilformamida (150 mL) se añadió hidruro de sodio (1,75 g, 43,73 mmol, 60 % en aceite mineral, 1,15 eq) a 0 °C. Luego, se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. Luego, se añadió 4-metilbencenosulfonato de 2-[2-(2-benciloxietoxi)etoxi]etilo (15 g, 38,02 mmol, 1 eq) a la mezcla. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se inactivó con solución de cloruro de amonio saturado (350 mL). Luego, se extrajo con acetato de etilo (150 mL × 3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (200 mL × 2) y salmuera (200 mL × 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1 a 3:1). Se obtuvo el compuesto 4-[2-[2-(2-benciloxietoxi)etoxi]etoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (11,8 g, 27,86 mmol, 73,27 % de rendimiento) como un aceite

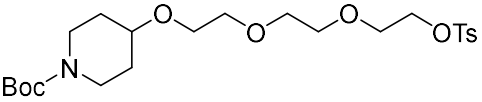
incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 324,1 [M-99] $^{+}$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,35 - 7,28 (m, 5H), 4,57 - 4,56 (m, 2H), 3,84 - 3,75 (m, 2H), 3,69 - 3,63 (m, 12H), 3,50 - 3,45 (m, 1H), 3,07 - 3,02 (m, 2H), 1,83 - 1,81 (m, 2H), 1,53 - 1,45 (m, 11H).

[000791] Etapa 3: Preparación de 4-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



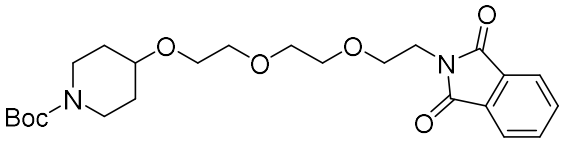
[000792] A la mezcla de 4-[2-[2-(2-benciloxietoxi)etoxi]etoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (11,8 g, 27,86 mmol, 1 eq) en metanol (100 mL) se añadió catalizador de paladio sobre carbono activado (800 mg, 10 % de pureza). La mezcla se desgasificó y se rellenó con hidrógeno 3 veces. Luego, se agitó a 25 °C durante 12 horas en atmósfera de hidrógeno (50 psi). La mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante otras 12 horas en atmósfera de hidrógeno (50 psi). La mezcla se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto, 4-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (9 g) como un aceite incoloro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,82 - 3,60 (m, 14H), 3,50 - 3,47 (m, 1H), 3,06 - 3,02 (m, 2H), 1,85 - 1,82 (m, 2H), 1,53 - 1,44 (m, 11H).

[000793] Etapa 4: Preparación de 4-(2-(2-(2-(tosiloxi)etoxi)etoxi)etoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



[000794] A la mezcla de 4-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (7 g, 20,99 mmol, 1 eq) e hidróxido de potasio (1,53 g, 27,29 mmol, 1,3 eq) en tetrahidrofurano (70 mL) se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (4,80 g, 25,19 mmol, 1,2 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 horas. La mezcla se diluyó con agua helada (100 mL) Luego, se extrajo con acetato de etilo (100 mL × 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (150 mL × 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1 a 1:2). Se obtuvo el compuesto 4-[2-[2-[2-(p-tolilsulfoniloxi)etoxi]etoxi]etoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (7,5 g, 15,38 mmol, 73,26 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,78 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 7,33 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 4,14 (t, *J*=4,8 Hz, 2H), 3,82 - 3,75 (m, 2H), 3,69 - 3,66 (m, 2H), 3,59 - 3,57 (m, 8H), 3,45 - 3,35 (m, 1H), 3,05 - 3,00 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,81 - 1,80 (m, 2H), 1,50 - 1,44 (m, 11H).

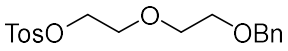
[000795] Etapa 5: Preparación de 4-(2-(2-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)etoxi)etoxi)etoxi) piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



[000796] A la mezcla de 4-[2-[2-[2-(p-tolilsulfoniloxi)etoxi]etoxi]etoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,5 g, 7,18 mmol, 1 eq) en N,N-dimetilformamida (30 mL) se añadió (1,3-dioxoisoindolin-2-il)potasio (1,60 g, 8,61 mmol, 1,2 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua (100 mL). Luego, se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (80 mL × 2) y salmuera (80 mL × 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo=3:1 a 1:1). Se obtuvo el compuesto 4-[2-[2-[2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)etoxi]etoxi]etoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,31 g, 4,99 mmol, 69 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 363,1 $[M-100]^+$.

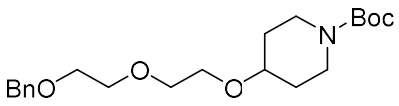
[000797] Ejemplo de síntesis de 4-(2-(2-(tosiloxi)etoxi)etoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

[000798] Etapa 1: Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-(benciloxi)etoxi)etilo



[000799] A una solución de 2-(2-benciloxietoxi)etanol (50 g, 254,79 mmol, 1 eq) e hidróxido de potasio (17,15 g, 305,74 mmol, 1,2 eq) en tetrahidrofurano (200 mL) se añadió cloruro de paratoluenosulfonilo (48,57 g, 254,79 mmol, 1 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 horas. Se añadió agua helada (500 mL) y acetato de etilo (500 mL), y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (300 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (200 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice ultrarrápida (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1 a 3:1). Se obtuvo el compuesto 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-benciloxietoxi)etilo (70 g, 199,76 mmol, 78 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,85 - 7,75 (m, 2H), 7,38 - 7,28 (m, 7H), 4,54 (s, 2H), 4,23 - 4,13 (m, 2H), 3,72 - 3,69 (m, 2H), 3,64 - 3,60 (m, 2H), 3,59 - 3,55 (m, 2H), 2,44 (s, 3H).

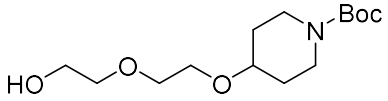
[000800] Etapa 2: Preparación de 4-(2-(2-(benciloxi)etoxi)etoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



[000801] A una mezcla de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (12,27 g, 60,97 mmol, 1,07 eq) en N,N-dimetilformamida (200 mL) se añadió hidruro de sodio (2,55 g, 63,75 mmol, 60 % de pureza, 1,12 eq) a 0 °C con agitación durante 0,5 horas. Luego, se añadió 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-benciloxietoxi)etilo (20 g, 57,07 mmol, 1 eq), y la mezcla se agitó

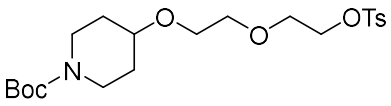
a 25 °C durante 1 hora. Se añadió una solución de cloruro de amonio (200 mL) y luego la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL*2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice ultrarrápida (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1 a 3:1). Se obtuvo el compuesto 4-[2-(2-benciloxietoxi)etoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (16,2 g) como un aceite amarillo. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 - 7,33 (m, 4H), 7,32 - 7,28 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,15 - 4,08 (m, 1H), 3,77 (d, *J*=13,0 Hz, 2H), 3,72 - 3,66 (m, 2H), 3,66 - 3,63 (m, 5H), 3,61 - 3,42 (m, 1H), 3,05 (ddd, *J*=3,4, 9,5, 13,3 Hz, 2H), 1,83 (d, *J*=7,1 Hz, 2H), 1,52 (tdd, *J*=4,5, 8,7, 13,0 Hz, 2H), 1,46 (s, 9H).

[000802] Etapa 3: Preparación de 4-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



[000803] A una solución de 4-[2-(2-benciloxietoxi)etoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (16,2 g, 42,69 mmol, 1 eq) en metanol (100 mL) se añadió paladio sobre carbono (1,5 g, 42,69 mmol, 4,27 mL, 10 % de pureza, 1 eq) en nitrógeno. Se desgasificó la suspensión al vacío y se purgó varias veces con hidrógeno. La mezcla se agitó en hidrógeno (50 psi) a 25 ºC durante 60 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. Se obtuvo el compuesto 4-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (6,7 g, 23,15 mmol, 54 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3,79 - 3,71 (m, 2H), 3,70 - 3,61 (m, 7H), 3,59 - 3,55 (m, 3H), 3,21 - 3,06 (m, 2H), 1,91 - 1,81 (m, 2H), 1,51 - 1,42 (m, 12H).

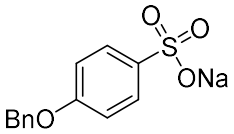
[000804] Etapa 4: Preparación de 4-(2-(2-(tosiloxi)etoxi)etoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



[000805] A una solución de 4-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (6,5 g, 22,46 mmol, 1 eq) en diclorometano (65 mL) se añadió trietilamina (6,82 g, 67,39 mmol, 9,38 mL, 3 eq), luego se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (6,42 g, 33,69 mmol, 1,5 eq) a la mezcla y esta se agitó a 25 °C durante 16 horas. La reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice ultrarrápida (acetato de etilo al 0~25 %/éter de petróleo). Se obtuvo 4-[2-[2-(p-tolilsulfoniloxi)etoxi]etoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (7,4 g, 16,68 mmol, 74 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,81 - 7,76 (m, 2H), 7,46 - 7,41 (m, 2H), 4,81 (s, 3H), 3,74 - 3,64 (m, 4H), 3,58 - 3,49 (m, 6H), 3,11 (t, *J*=9,6 Hz, 2H), 2,47 - 2,45 (m, 1H), 1,86 - 1,76 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,48 - 1,37 (m, 2H).

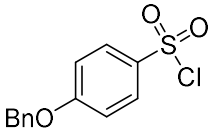
[000806] Ejemplo de síntesis de N-(1,3-dimetil-2-oxo-6-(3-propoxifenoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-hidroxi-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)bencenosulfonamida

[000807] Etapa 1: Preparación de 4-(benciloxi)bencenosulfonato de sodio



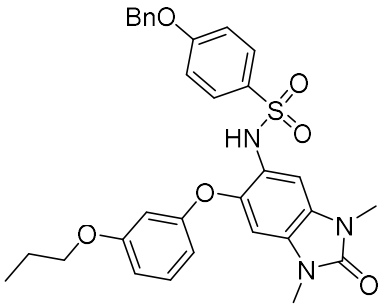
[000808] A una solución de ácido 4-hidroxibencenosulfónico (17,50 g, 100,47 mmol, 1 eq) en propan-2-ol (280 mL) se añadió (bromometil)benceno (36,86 g, 215,54 mmol, 25,6 mL, 2,15 eq), hidróxido de sodio (2 M, 100 mL, 1,99 eq) y por goteo (bromometil)benceno (36,86 g, 215,54 mmol, 25,6 mL, 2,15 eq). La mezcla se agitó a 70 °C durante 20 horas. La mezcla se concentró para proporcionar un sólido, que se lavó con agua (50 mL), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto (4-benciloxifenil)sulfoniloxisodio (19,00 g, 66,37 mmol, 66 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,52 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,46 - 7,32 (m, 5H), 6,94 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 5,12 (s, 2H).

[000809] Etapa 2: Preparación de cloruro de 4-(benciloxi)bencenosulfonilo



[000810] A una solución de (4-benciloxifenil)sulfoniloxisodio (19,00 g, 66,37 mmol, 1,00 eq) en dicloruro de azufre (80 mL) se añadió N,N-dimetilformamida (475 mg, 6,50 mmol, 0,5 mL, 0,98 eq). La mezcla se agitó a 70 °C durante 4 horas. La mezcla se concentró para proporcionar un producto bruto y este material se disolvió con acetato de etilo (50 mL) y se lavó mediante agua (150 mL), tras lo cual siguieron tres lavados con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se filtró y el filtrado se condensó para proporcionar un sólido blanco. Se obtuvo el compuesto 4-benciloxibencenosulfonilo (16,50 g, 58,36 mmol, 88 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,00 (dd, *J*=2,0, 6,8 Hz, 2H), 7,46 - 7,40 (m, 5H), 7,15 (dd, *J*=2,0, 6,8 Hz, 2H), 5,21 (s, 2H).

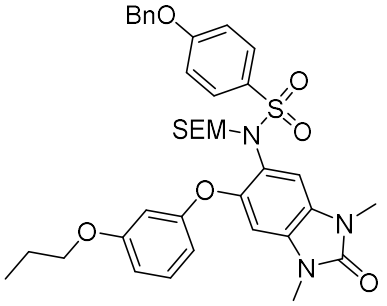
[000811] Etapa 3: Preparación de 4-(benciloxi)-N-(1,3-dimetil-2-oxo-6-(3-propoxifenoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)bencenosulfonamida



[000812] A una solución de 5-amino-1,3-dimetil-6-(3-propoxifenoxi)bencimidazol-2-ona (3,00

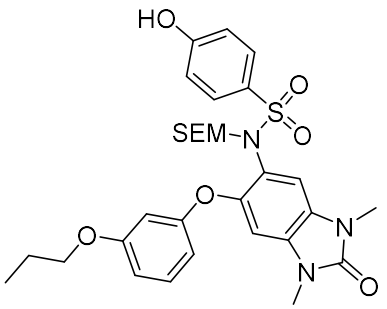
g, 9,16 mmol, 1,00 eq.) y trietilamina (1,39 g, 13,75 mmol, 2,0 mL, 1,50 eq.) en diclorometano (30 mL) se añadió por goteo una solución de cloruro de 4-benciloxibencenosulfonilo (2,60 g, 9,16 mmol, 1,00 eq.) en diclorometano (10 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas Se añadió agua (20 mL) a la mezcla, luego se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3), las capas orgánicas se lavaron con agua salada, luego se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. Se obtuvo el compuesto 4-benciloxi-N-[1,3-dimetil-2-oxo-6-(3-propoxifenoxi) bencimidazol-5-il]bencenosulfonamida (2,30 g, 4,01 mmol, 44 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 574,2 $[M+1]^+$.

[000813] Etapa 4: Preparación de 4-(benciloxi)-N-(1,3-dimetil-2-oxo-6-(3-propoxifenoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)bencenosulfonamida



[000814] A una solución de 4-benciloxi-N-[1,3-dimetil-2-oxo-6-(3-propoxifenoxi) bencimidazol-5-il]bencenosulfonamida (2,30 g, 4,01 mmol, 1,00 eq) en tetrahidrofurano (30 mL) se añadió hidruro de sodio (208 mg, 5,21 mmol, 60 % de pureza, 1,30 eq) a 0 °C durante 30 minutos, luego se añadió cloruro de trimetilsilil etoximetilo (870 mg, 5,21 mmol, 1,30 eq) por goteo. La reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas. Se añadió agua (50 mL) a la mezcla, luego se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3), las capas orgánicas se lavaron con agua, luego se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo, 10/1~1/1). Se obtuvo el compuesto 4-benciloxi-N-[1,3-dimetil-2-oxo-6-(3-propoxifenoxi) bencimidazol-5-il]-N-(2-trimetilsililetoximetil)bencenosulfonamida (2,70 g, 3,84 mmol, 96 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 704,2 $[M+1]^+$.

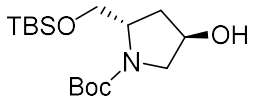
[000815] Etapa 5: Preparación de síntesis de N-(1,3-dimetil-2-oxo-6-(3-propoxifenoxi)-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-hidroxi-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)bencenosulfonamida



[000816] Una mezcla de 4-benciloxi-N-[1,3-dimetil-2-oxo-6-(3-propoxifenoxi)bencimidazol-5-il]-N-(2-trimetilsililetoximetil)bencenosulfonamida (2,70 g, 3,84 mmol, 1,00 eq), paladio sobre carbono activado (3,84 mmol, 10 % de pureza, 1,00 eq) en metanol (30 mL) se desgasificó y purgó con gas de nitrógeno 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 25 °C en atmósfera de gas de hidrógeno durante 3 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y el filtrado se concentró para proporcionar el producto. Se obtuvo el compuesto N-[1,3-dimetil-2-oxo-6-(3-propoxifenoxi) bencimidazol-5-il]-4-hidroxi-N-(2-trimetilsililetoximetil)bencenosulfonamida (2,30 g, 3,75 mmol, 98 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 636,3 $[M+23]^+$.

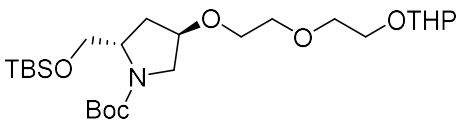
[000817] Ejemplo de síntesis de (S)-2-(cianometil)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-(((2S,4R)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamido)metil)-5-(4-metiltiazol-5-il)fenoxi)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y (S)-2-(cianometil)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-(((2S,4R)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamido)metil)-5-(4-metiltiazol-5-il)fenoxi)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

[000818] Etapa 1: Preparación de (2S,4R)-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



[000819] A una solución de (2S,4R)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (25 g, 115,07 mmol, 1 eq) en diclorometano (400 mL) se añadió trietilamina (23,29 g, 230,14 mmol, 32,03 mL, 2 eq) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (1,41 g, 11,51 mmol, 0,1 eq) y luego se añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (18,21 g, 120,82 mmol, 1,05 eq) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 25 °C durante 48 horas. La solución se evapora en un baño de agua a presión reducida mediante el uso de un evaporador giratorio. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA:PE=0:1 a 1:5) para proporcionar el compuesto (2S,4R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (40 g) como un aceite incoloro. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4,45 (s, 1H), 4,00 - 3,91 (m, 1H), 3,56 - 3,53 (m, 2H), 3,40 (s, 2H), 2,23 - 2,15 (m, 2H), 2,00 - 1,90 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,01 (s, 6H).

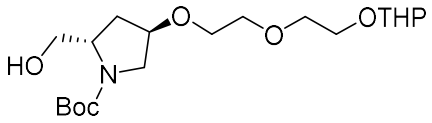
[000820] Etapa 2: Preparación de (2S,4R)-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-(2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)etoxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



[000821] A una solución de (2S,4R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-4-hidroxi-pirrolidin-1-

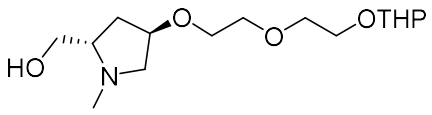
carboxilato de terc-butilo (40 g, 120,66 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (500 mL) se añadió hidruro de sodio (7,24 g, 180,98 mmol, 60 % en aceite mineral, 1,5 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. Luego, se añadió 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)etilo (45,71 g, 132,72 mmol, 1,1 eq), y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante otras 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante cloruro de amonio acuoso saturado (200 mL) y se extrajo mediante acetato de etilo (100 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se evaporaron al vacío para obtener el residuo. El residuo se purificó a través de una cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 2/1) para obtener el producto. Se obtuvo (2S,4R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-4-[2-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)etoxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (40,8 g, 83,79 mmol, 68 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,65 - 4,64 (m, 1H), 3,90 - 3,85 (m, 4H), 3,70 - 3,39 (m, 12H), 2,23 - 2,13 (m, 1H), 2,10 - 1,92 (m, 1H), 1,91 - 1,49 (m, 6H), 1,45 (s, 9H), 0,88 (s, 9H), 0,03 (s, 6H).

[000822] Etapa 3: Preparación de (2S,4R)-2-(hidroximetil)-4-(2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)etoxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



[000823] A una solución de (2S,4R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-4-[2-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)etoxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (10,8 g, 21,44 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (125 mL) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M, 23,6 mL, 1,1 eq) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. El solvente se removió al vacío para obtener el residuo. El residuo se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 1/1). Se obtuvo el producto (2S,4R)-2-(hidroximetil)-4-[2-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)etoxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (6,35 g, 16,30 mmol, 76 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro.

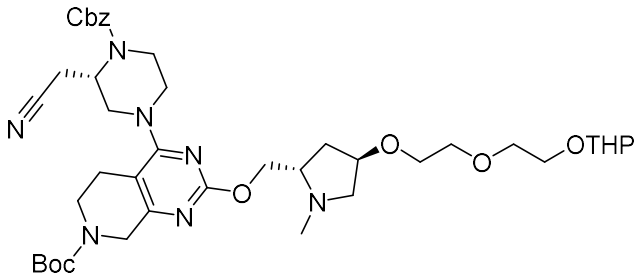
[000824] Etapa 4: Preparación de ((2S,4R)-1-metil-4-(2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)etoxi)pirrolidin-2-il)metanol



[000825] A una solución de (2S,4R)-2-(hidroximetil)-4-[2-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)etoxi]pirrolidin-1-carboxilato (20 g, 51,35 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (350 mL) se añadió hidruro de litio y aluminio (4,87 g, 128,38 mmol, 2,5 eq) a 25 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante agua (10 mL) antes de agregar celite (20 g). La mezcla se filtró y el filtrado se recolectó, luego se evaporó al vacío para obtener [(2S,4R)-1-metil-4-[2-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)etoxi]pirrolidin-2-il]metanol (14 g) como un aceite amarillo claro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,64 - 4,63 (m, 1H), 4,01 - 3,97

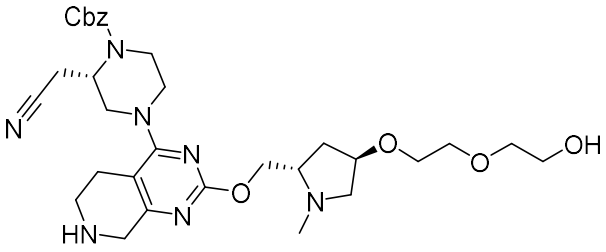
(m, 1H), 3,87 - 3,85 (m, 2H), 3,70 - 3,46 (m, 9H), 3,40 - 3,38 (m, 2H), 2,63 - 2,61 (m, 1H), 2,40 - 2,36 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,13 - 2,02 (m, 1H), 1,88 - 1,43 (m, 8H).

[000826] Etapa 5: Preparación de 4-((S)-4-((benciloxi)carbonil)-3-(cianometil)piperazin-1-il)-2-(((2S,4R)-1-metil-4-(2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)etoxi)pirrolidin-2-il)metoxi)-5,8-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de terc-butilo



[000827] A una solución de [(2S,4R)-1-metil-4-[2-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)etoxi]pirrolidin-2-il]metanol (6,22 g, 20,49 mmol, 1,2 eq) y 4-[(3S)-4-benciloxicarbonil-3-(cianometil)piperazin-1-il]-2-cloro-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxilato de terc-butilo (9 g, 17,08 mmol, 1 eq) en dioxano (180 mL) se añadió metanosulfonato(2-diciclohexil-fosfino-2',6'-di-i-propoxi-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (1,43 g, 1,71 mmol, 0,1 eq) y carbonato de cesio (16,69 g, 51,23 mmol, 3 eq) en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 6 horas en nitrógeno. El solvente se removió al vacío para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para obtener el producto. Se obtuvo el producto 4-[(3S)-4-benciloxicarbonil-3-(cianometil)piperazin-1-il]-2-[[(2S,4R)-1-metil-4-[2-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)etoxi]pirrolidin-2-il]metoxi]-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxilato de terc-butilo (7,4 g, 6,63 mmol, 39 % de rendimiento, 71 % de pureza) como un sólido marrón. LC/MS (ESI) *m/z*: 794,5 $[M+1]^+$.

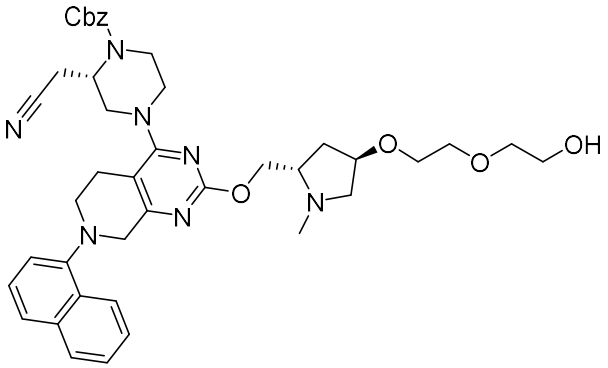
[000828] Etapa 6: Preparación de (S)-2-(cianometil)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo



[000829] A una solución de 4-[(3S)-4-benciloxicarbonil-3-(cianometil)piperazin-1-il]-2-[[(2S,4R)-1-metil-4-[2-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)etoxi]pirrolidin-2-il]metoxi]-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxilato de terc-butilo (7 g, 8,82 mmol, 1 eq) en diclorometano (100 mL) se añadió ácido trifluoroacético (25,13 g, 220,42 mmol, 16,3 mL, 25 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (100 mL) y luego se extrajo mediante diclorometano (30

mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron al vacío para remover el solvente para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa. Se obtuvo el producto (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (2,76 g, 4,13 mmol, 47 % de rendimiento, 91 % de pureza) como un sólido amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/z*: 610,4 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40 - 7,37 (m, 5H), 5,19 (s, 2H), 4,65 (s, 1H), 4,37 (dd, *J* = 11,2 Hz, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,18 - 2,58 (m, 26H), 2,46 (s, 3H), 2,38 (dd, *J* = 9,6 Hz, *J* = 6,0 Hz, 1H), 2,01 - 1,95 (m, 3H).

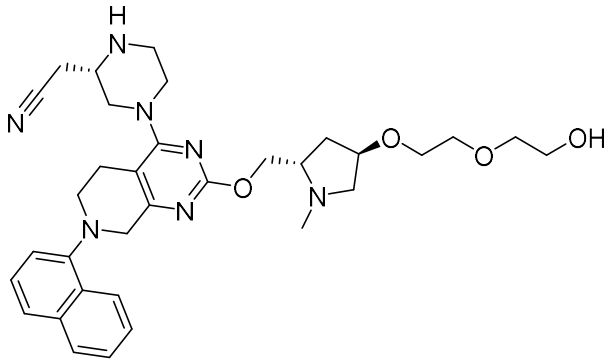
[000830] Etapa 7: Preparación de (S)-2-(cianometil)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo



[000831] A una solución de (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (2,2 g, 3,61 mmol, 1 eq) y 1-bromonaftaleno (1,34 g, 6,49 mmol, 0,9 mL, 1,8 eq) en dioxano (50 mL) se añadió metanosulfonato(2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-i-propoxi-1,1'-bifenil)(2'-amino-1,1'-bifenil-2-il)paladio(II) (301,8 mg, 0,36 mmol, 0,1 eq) y carbonato de cesio (3,53 g, 10,82 mmol, 3 eq) en nitrógeno. La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 horas en nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó mediante agua (50 mL) y se extrajo mediante acetato de etilo (40 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se evaporaron al vacío para obtener el residuo. El residuo se purificó a través de una cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol = 10/1) para obtener el producto. Se obtuvo el producto (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (1,15 g, 1,39 mmol, 38 % de rendimiento, 89 % de pureza) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 736,3 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,22 - 8,20 (m, 1H), 7,87 - 7,85 (m, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,51 - 7,36 (m, 8H), 7,15 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,70 (s, 1H), 4,38 - 4,10 (m, 8H), 3,76 - 3,31 (m, 14H), 3,10 - 2,72 (m, 6H), 2,47 (s, 3H), 2,39 - 2,35 (m, 1H), 2,14 - 2,08 (m, 1H), 2,03 - 1,96 (m, 1H).

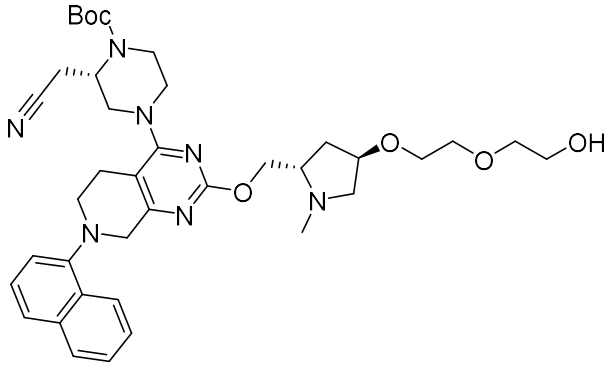
[000832] Etapa 8: Preparación de 2-((S)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)-1-

metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo



[000833] A una solución de (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (1,38 g, 1,88 mmol, 1 eq) e hidróxido de amonio (1,82 g, 12,98 mmol, 2 mL, 25 % de pureza, 6,92 eq) en metanol (60 mL) y tetrahidrofurano (3 mL) se añadió catalizador de paladio sobre carbono activado (200 mg, 10 % de pureza). La mezcla se desgasificó y se cargó con hidrógeno, luego se agitó a 25 ºC con hidrógeno (15 psi) durante 12 horas. Se añadió tetrahidrofurano (40 mL) a la mezcla de reacción y se filtró. El solvente orgánico se removió al vacío para obtener 2-[(2S)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-2-il]acetonitrilo (1,1 g) como un sólido amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/z*: 602,3 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,23 - 8,21 (m, 1H), 7,87-7,85 (m, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,51-7,49 (m, 2H), 7,43 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,15 - 7,13 (m, 1H), 4,41 - 4,39 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,22 (dd, *J* = 11,2 Hz, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,03 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,88 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,76 - 3,72 (m, 3H), 3,67 - 3,54 (m, 6H), 3,45 - 2,85 (m, 12H), 2,57 - 2,55 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,39 (dd, *J* = 9,6 Hz, *J* = 6,0 Hz, 1H), 2,11 - 1,84 (m, 2H).

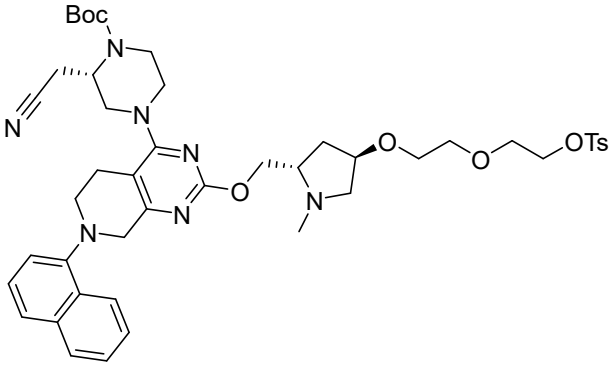
[000834] Etapa 9: Preparación de (S)-2-(cianometil)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



[000835] A una solución de 2-[(2S)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]-1-metil-pirrolidin-

2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-2-il]acetonitrilo (800 mg, 1,33 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (30 mL) y agua (30 mL) se añadió bicarbonato de sodio (223,4 mg, 2,66 mmol, 0,1 mL, 2 eq) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,45 g, 6,65 mmol, 1,5 mL, 5 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 mL) y luego se extrajo mediante acetato de etilo (30 mL x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (30 mL x 2) y se evaporó al vacío para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano/metanol = 10/1). Se obtuvo el producto (2S)-2-(ciano-metil)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (670 mg, 0,95 mmol, 72 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/z*: 702,4 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,23 - 8,20 (m, 1H), 7,87-7,85 (m, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,51-7,49 (m, 2H), 7,43 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,15 - 7,14 (m, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,41 - 4,39 (m, 1H), 4,26 - 4,22 (m, 3H), 4,12 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 3,75 - 3,31 (m, 14H), 3,10 - 2,76 (m, 6H), 2,48 (s, 3H), 2,40 (dd, *J* = 9,6 Hz, *J* = 6,0 Hz, 1H), 2,37 - 2,05 (m, 2H), 1,52 (s, 9H).

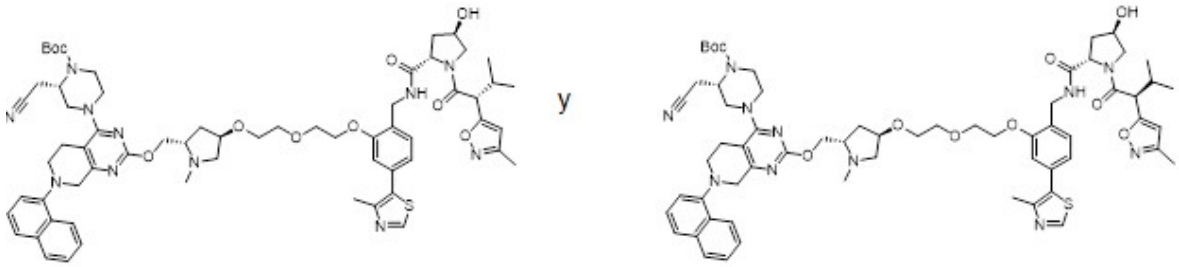
[000836] Etapa 10: Preparación de (S)-2-(cianometil)-4-(2-(((2S,4R)-1-metil-4-(2-(2-(tosiloxi)etoxi)etoxi)pirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



[000837] A una solución de (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,43 mmol, 1 eq) en diclorometano (5 mL) se añadió trietilamina (129,8 mg, 1,28 mmol, 0,2 mL, 3 eq), cloruro de p-toluenosulfonilo (163 mg, 0,85 mmol, 2 eq) y dimetilaminopiridina (10,4 mg, 0,09 mmol, 0,2 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. El solvente se removió al vacío para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. (dióxido de silicio, diclorometano/metanol = 10/1). Se obtuvo el producto (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[(2S,4R)-1-metil-4-[2-[2-(p-tolilsulfoniloxi)etoxi]etoxi]pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (233 mg, 0,27 mmol, 64 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,22 - 8,20 (m, 1H), 7,87 - 7,85 (m, 1H), 7,81 - 7,75 (m, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,0 Hz,

1H), 7,51-7,49 (m, 2H), 7,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,15 - 7,12 (m, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,43 - 4,39 (m, 1H), 4,27 - 3,93 (m, 8H), 3,72 - 3,27 (m, 12H), 3,07 - 2,75 (m, 6H), 2,49 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,41 - 2,36 (m, 1H), 2,09 - 1,98 (m, 2H), 1,52 (s, 9H).

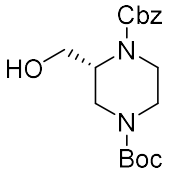
[000838] Etapa 11: Preparación de (S)-2-(cianometil)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-(((2S,4R)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamido)metil)-5-(4-metiltiazol-5-il)fenoxi)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y (S)-2-(cianometil)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-(((2S,4R)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamido)metil)-5-(4-metiltiazol-5-il)fenoxi)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



[000839] A una solución de (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[(2S,4R)-1-metil-4-[2-[2-(p-tolil-sulfoniloxi)etoxi]etoxi]pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 0,29 mmol, 1 eq) y (2S,4R)-4-hidroxi-N-[[2-hidroxi-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]metil]-1-[3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carboxamida (152,9 mg, 0,31 mmol, 1,05 eq) en acetonitrilo (8 mL) se añadió carbonato de cesio (190,3 mg, 0,58 mmol, 2 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 14 horas. La mezcla se extrajo mediante acetato de etilo (30 mL x 3) y después se añadió agua (30 mL). Las fases orgánicas combinadas se evaporaron al vacío para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. (dióxido de silicio, diclorometano/metanol = 10/1). Se obtuvo el producto que contenía los dos isómeros (255 mg) como un sólido amarillo. Luego, el producto se purificó de manera adicional a través de SFC. Se obtuvo el producto (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-[2-[[[(2S,4R)-4-hidroxi-1-[(2R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carbonil]amino]metil]-5-(4-metiltiazol-5-il)fenoxi]etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,06 mmol, 21 % de rendimiento, 92 % de pureza) como un aceite amarillo. Se obtuvo el producto (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-[2-[[[(2S,4R)-4-hidroxi-1-[(2S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carbonil]amino]metil]-5-(4-metiltiazol-5-il)fenoxi]etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,096 mmol, 33 % de rendimiento, 95 % de pureza) como un sólido amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/z*: 1182,7 $[M+1]^+$.

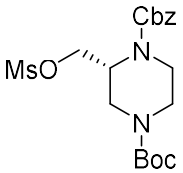
[000840] Ejemplo de síntesis de (S)-4-(4-((benciloxi)carbonil)-3-(cianometil)piperazin-1-il)-2-cloro-5,8-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de terc-butilo

[000841] Etapa 1: Preparación de (R)-2-(hidroximetil)piperazin-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-(terc-butilo)



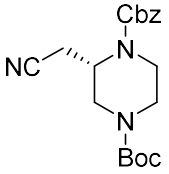
[000842] A una solución de (3R)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (5,00 g, 23,12 mmol, 1,00 eq) en acetato de etilo (50 mL) y agua (50 mL) se añadió bicarbonato de sodio (5,83 g, 69,00 mmol, 3,00 eq) en una porción, y luego se añadió lentamente carbonocloridato de bencilo (5,94 g, 35,00 mmol, 1,51 eq) a la solución con agitación a 0 °C durante 30 minutos. La solución resultante se agitó a 10 °C durante 5 horas. La capa orgánica se separó de la solución de reacción y se lavó con agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se recolectó y se combinó, se lavó con agua (30 mL x 3), salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar un líquido amarillo. El líquido amarillo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1 a 1/1) para obtener el compuesto (2R)-2-(hidroximetil)piperazin-1,4-dicarboxilato de O1-bencil-O4-terc-butilo (8,00 g, 22,83 mmol, 99 % de rendimiento) como un líquido incoloro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,33 - 7,24 (m, 5H), 5,08 (s, 2H), 4,18 (br s, 1H), 3,87 (br s, 2H), 3,57 (br s, 2H), 3,12 - 2,78 (m, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,60 - 1,57 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

[000843] Etapa 2: Preparación de (R)-2-(((metilsulfonil)oxi)metil)piperazin-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-(terc-butilo)



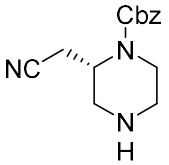
[000844] A una solución de (2R)-2-(hidroximetil)piperazin-1,4-dicarboxilato de O1-bencil-O4-terc-butilo (6,31 g, 18,01 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (100 mL). se añadió trietilamina (5,47 g, 54,00 mmol, 3,00 eq) en una porción. Luego se añadió cloruro de metilsulfonilo (3,09 g, 27,00 mmol, 1,50 eq.) a la solución. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 2 horas. La solución se concentró a presión reducida para proporcionar un compuesto (2R)-2-(metilsulfoniloximetil)piperazin-1,4-dicarboxilato de O1-bencil O4-terc-butilo (6,66 g) como un líquido amarillo.

[000845] Etapa 3: Preparación de (S)-2-(cianometil)piperazin-1,4-dicarboxilato de 1-bencil 4-(terc-butilo)



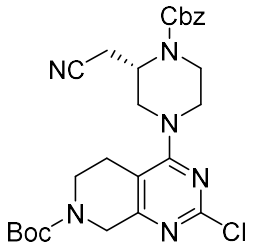
[000846] A una solución de (2R)-2-(metilsulfoniloximetil)piperazin-1,4-dicarboxilato de O1-bencil-O4-terc-butilo (2,45 g, 5,72 mmol, 1,00 eq) en N,N-dimetilacetamida (10 mL). se añadió cianosodio (560 mg, 11,00 mmol, 2,00 eq) en una porción. Se agitó la solución a 55 °C durante 24 horas. La solución se vertió en acetato de etilo (200 mL) y la solución se lavó con agua (50 mL x 2). La capa orgánica se separó y se recolectó, se lavó con salmuera (50 mL) y se concentró a presión reducida para proporcionar un líquido amarillo. El líquido amarillo se purificó mediante cromatografía en columna (dióxido de silicio, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 4/1) para proporcionar el compuesto (2S)-2-(cianometil)piperazin-1,4-dicarboxilato de O1-bencil-O4-terc-butilo (1,00 g, 2,00 mmol, 40 % de rendimiento) que se obtuvo como un líquido incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 304,1 [M-55] $^{+}$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,39 (s, 5H), 5,19 (s, 2H), 4,58 (br s, 1H), 4,15 - 3,86 (m, 3H), 3,24 - 2,48 (m, 5H), 1,51 (s, 9H).

[000847] Etapa 4: Preparación de (S)-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato de bencilo



[000848] A una solución de (2S)-2-(cianometil)piperazin-1,4-dicarboxilato de O1-bencil-O4-terc-butilo (900 mg, 2,50 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (10 mL). se añadió lentamente ácido trifluoroacético (3,08 g, 27,00 mmol, 10,79 eq). Se agitó la solución a 10 °C durante 2 horas. La solución se concentró a presión reducida para proporcionar (2S)-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (911 mg, 2,44 mmol, 97 % de rendimiento, sal de ácido trifluoroacético) como un líquido amarillo.

[000849] Etapa 5: Preparación de (S)-4-(4-((benciloxi)carbonil)-3-(cianometil)piperazin-1-il)-2-cloro-5,8-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de terc-butilo

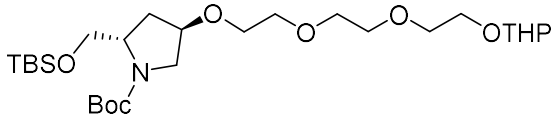


[000850] A una solución de (2S)-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (646 mg, 2,49 mmol, 1,00 eq, sal de ácido trifluoroacético) y diisopropiletilamina (1,29 g, 9,96 mmol, 4,00 eq) en dimetilsulfóxido (20 mL) se añadió 2,4-dicloro-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato de terc-butilo (758 mg, 2,49 mmol, 1,00 eq) en una porción. La solución resultante

se agitó a 50 °C durante 9 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y agua (100 mL). La capa orgánica se separó y se recolectó, se lavó con agua (50 mL x 2) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un líquido amarillo. El líquido amarillo se purificó mediante cromatografía en columna (dióxido de silicio, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 1/1) para obtener 4-[(3S)-4-benciloxicarbonil-3-(cianometil) piperazin-1-il]-2-cloro-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxilato de terc-butilo (1,10 g, 2,09 mmol, 84 % de rendimiento) como un líquido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 527,1 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46 - 7,32 (m, 5H), 5,26 - 5,14 (m, 2H), 4,67 (d, *J*=17,6 Hz, 2H), 4,51 - 4,42 (m, 1H), 4,21 - 4,05 (m, 2H), 3,93 - 3,75 (m, 2H), 3,40 (d, *J*=10,8 Hz, 2H), 3,12 (dt, *J*=3,2, 12,4 Hz, 1H), 2,97 - 2,51 (m, 3H), 1,61 (s, 2H), 1,50 (s, 9H).

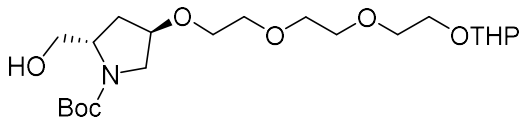
[000851] Ejemplo de síntesis de (S)-2-(cianometil)-4-(2-(((2S,4R)-1-metil-4-(2-(2-(2-(tosiloxi)etoxi)etoxi)etoxi)pirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

[000852] Etapa 1: Preparación de (2S,4R)-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-(2-(2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



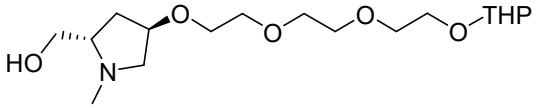
[000853] A una mezcla de (2S,4R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (15 g, 45,25 mmol, 1,1 eq) en tetrahidrofurano (30 mL) se añadió hidruro de sodio (3,29 g, 82,37 mmol, 60 % de pureza, 2 eq) a 25 °C y se agitó durante 1 h, luego se añadió 4-metilbencenosulfonato de 2-[2-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)etoxi]etilo (15,98 g, 41,13 mmol, 1 eq) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. El residuo se vertió en agua helada (100 mL) y se agitó durante 0,5 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (70 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1 a 2:1). Se obtuvo el compuesto (2S,4R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-4-[2-[2-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)etoxi]etoxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (18,2 g, 33,22 mmol, 81 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,63 (t, *J*=3,4 Hz, 1H), 4,51 - 4,14 (m, 1H), 4,03 - 3,78 (m, 4H), 3,69 - 3,66 (m, 6H), 3,65 - 3,55 (m, 6H), 3,54 - 3,47 (m, 2H), 3,44 - 3,38 (m, 1H), 2,27 - 2,13 (m, 1H), 2,00 - 1,78 (m, 2H), 1,77 - 1,65 (m, 2H), 1,60 (br d, *J*=8,2 Hz, 2H), 1,45 (br s, 9H), 1,22 - 1,17 (m, 1H), 0,87 (s, 9H), 0,02 (br s, 6H).

[000854] Etapa 2: Preparación de (2S,4R)-2-(hidroximetil)-4-(2-(2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



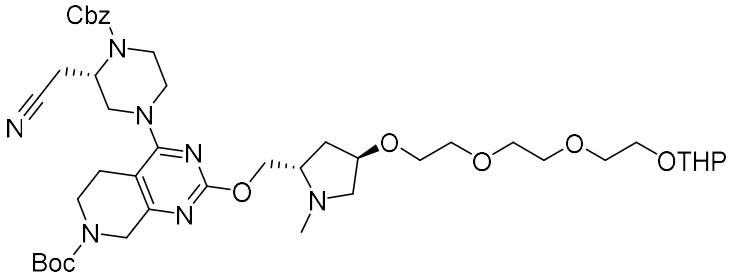
[000855] A una mezcla de (2S,4R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-4-[2-[2-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)etoxi]etoxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (18,2 g, 33,22 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (80 mL) se añadió tetrabutilamonio (1 M, 33,22 mL, 1 eq) a 20 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo=5:1 a 1:1) para obtener (2S,4R)-2-(hidroximetil)-4-[2-[2-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)etoxi]etoxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (9 g, 20,76 mmol, 62 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,66 - 4,62 (m, 1H), 4,39 (br s, 1H), 4,03 (br s, 1H), 3,92 - 3,82 (m, 2H), 3,75 - 3,70 (m, 1H), 3,70 - 3,68 (m, 2H), 3,67 (d, *J*=2,0 Hz, 4H), 3,64 - 3,61 (m, 2H), 3,60 - 3,54 (m, 4H), 3,54 - 3,44 (m, 2H), 3,44 - 3,37 (m, 1H), 2,20 - 2,10 (m, 1H), 1,89 - 1,79 (m, 1H), 1,78 - 1,66 (m, 2H), 1,64 - 1,57 (m, 2H), 1,53 (br d, *J*=6,6 Hz, 2H), 1,47 (s, 1H).

[000856] Etapa 3: Preparación de ((2S,4R)-1-metil-4-(2-(2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)pirrolidin-2-il)metanol



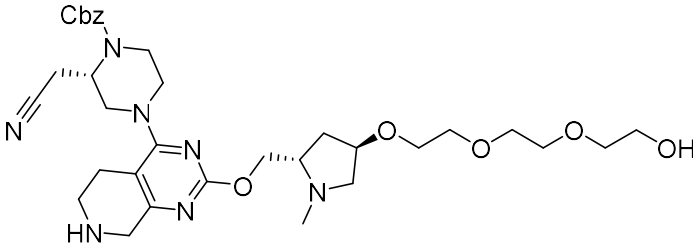
[000857] A una mezcla de (2S,4R)-2-(hidroximetil)-4-[2-[2-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)etoxi]etoxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (9 g, 20,76 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (150 mL) se añadió hidruro de litio y aluminio (3,94 g, 103,80 mmol, 5 eq), luego la mezcla se agitó a 70 °C durante 12 horas. La mezcla se enfrió hasta 25 °C. Se añadió tetrahidrofurano (200 mL), se añadió lentamente agua (5 mL), luego la mezcla se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 3: 1 a 0:1), luego (tetrahidrofurano: metanol = 10:1) con hidróxido de amonio al 0,1 % para obtener [(2S,4R)-1-metil-4-[2-[2-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)etoxi]etoxi]pirrolidin-2-il]metanol (5,2 g, 14,97 mmol, 72 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,67 - 4,60 (m, 1H), 4,42 - 4,34 (m, 1H), 4,04 - 3,96 (m, 1H), 3,91 - 3,74 (m, 2H), 3,72 - 3,64 (m, 7H), 3,64 - 3,54 (m, 4H), 3,54 - 3,47 (m, 1H), 3,43 - 3,36 (m, 2H), 2,77 - 2,61 (m, 1H), 2,42 - 2,36 (m, 2H), 2,35 - 2,32 (m, 3H), 2,29 - 2,05 (m, 2H), 1,94 - 1,67 (m, 4H), 1,65 - 1,55 (m, 2H).

[000858] Etapa 4: Preparación de 4-((S)-4-((benciloxi)carbonil)-3-(cianometil)piperazin-1-il)-2-(((2S,4R)-1-metil-4-(2-(2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)pirrolidin-2-il)metoxi)-5,8-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de terc-butilo



[000859] A una solución de 4-[(3S)-4-benciloxicarbonil-3-(cianometil)piperazin-1-il]-2-cloro-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxilato de terc-butilo (1,7 g, 3,23 mmol, 1 eq) y [(2S,4R)-1-metil-4-[2-[2-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)etoxi]etoxi]pirrolidin-2-il]metanol (1,40 g, 4,03 mmol, 1,25 eq) en dioxano (20 mL) se añadió metanosulfonato(2-diciclohexilfosfino-2,6-di-i-propoxi-1,1-bifenil)(2-amino-1,1-bifenil-2-il)paladio(ii) (270 mg, 0,32 mmol, 0,1 eq) y carbonato de cesio (3,15 g, 9,68 mmol, 3 eq), la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas en nitrógeno. Se añadió agua (100 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (150 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 4:1 a 0:1) y luego se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano: metanol = 10:1) para obtener el producto. Se obtuvo el compuesto 4-[(3S)-4-benciloxicarbonil-3-(cianometil)piperazin-1-il]-2-[[(2S,4R)-1-metil-4-[2-[2-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)etoxi]etoxi]pirrolidin-2-il]metoxi]-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxilato de terc-butilo (2,3 g) como un aceite marrón. LC/MS (ESI) *m/z*: 838,6 $[M+1]^+$.

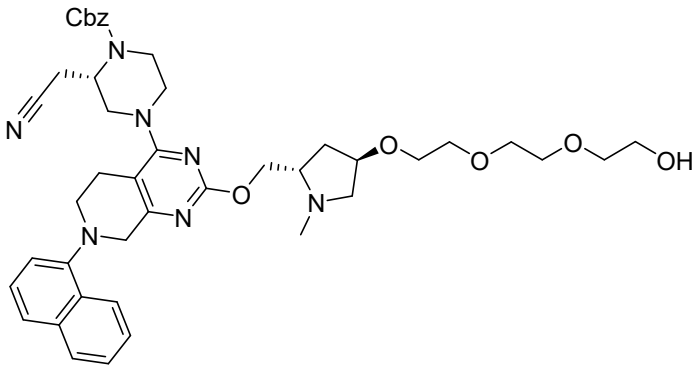
[000860] Etapa 5: Preparación de (S)-2-(cianometil)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo



[000861] A una mezcla de 4-[(3S)-4-benciloxicarbonil-3-(cianometil)piperazin-1-il]-2-[[(2S,4R)-1-metil-4-[2-[2-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)etoxi]etoxi]pirrolidin-2-il]metoxi]-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxilato de terc-butilo (2,5 g, 2,98 mmol, 1 eq) en diclorometano (20 mL) se añadió ácido trifluoroacético (3,08 g, 27,01 mmol, 2 mL, 9,05 eq), y luego la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 5 horas. El residuo se vertió en solución de carbonato de potasio con saturación y se agitó durante 0,5 minutos. Luego, se añadió hidrato de litio para ajustar el pH a 12 con agitación durante 20 minutos, luego se extrajo la fase acuosa con diclorometano y metanol (10:1, 50 mL x 3), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa semipreparativa para

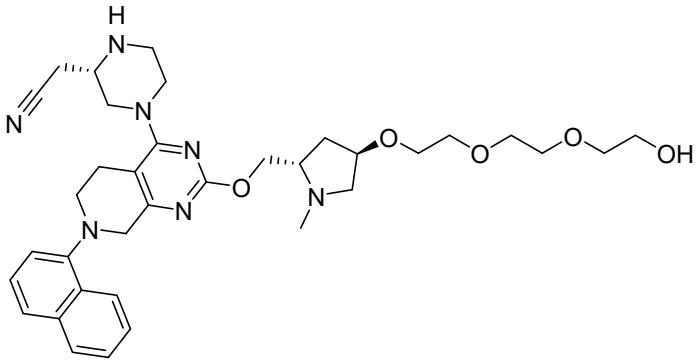
obtener el compuesto (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (1,3 g, 1,99 mmol, 67 % de rendimiento) como un aceite marrón. LC/MS (ESI) *m/z*: 676,3 $[M+23]^+$.

[000862] Etapa 6: Preparación de (S)-2-(cianometil)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo



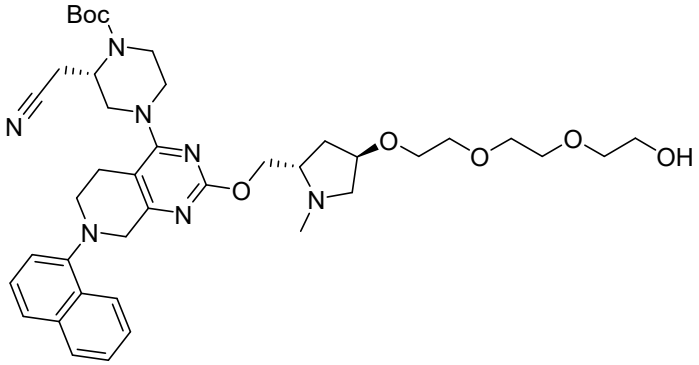
[000863] A una solución de (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (1 g, 1,53 mmol, 1 eq) y 1-bromonaftaleno (633 mg, 3,06 mmol, 0,4 mL, 2 eq) en dioxano (10 mL) se añadió metanosulfonato(2-diciclohexilfosfino-2,6-di-i-propoxi-1,1-bifenil)(2-amino-1,1-bifenil-2-il)paladio(ii) (128 mg, 0,15 mmol, 0,1 eq) y carbonato de cesio (1,50 g, 4,59 mmol, 3 eq), la mezcla se agitó a 90 °C durante 8 horas en nitrógeno. Se añadió agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (15 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice ultrarrápida (diclorometano: metanol = 50:1 a 10:1) para obtener (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (310 mg, 0,40 mmol, 26 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC/MS (ESI) *m/z*: 780,5 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,24 - 8,15 (m, 1H), 7,90 - 7,82 (m, 1H), 7,61 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 2H), 7,46 - 7,33 (m, 6H), 7,14 (d, *J*=7,4 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,70 (br s, 1H), 4,39 (br s, 1H), 4,34 - 4,24 (m, 2H), 4,23 - 4,15 (m, 2H), 4,06 (br s, 1H), 3,95 (br d, *J*=11,5 Hz, 1H), 3,76 - 3,72 (m, 2H), 3,70 - 3,54 (m, 10H), 3,51 - 3,41 (m, 2H), 3,32 (br d, *J*=11,9 Hz, 3H), 3,10 - 3,01 (m, 1H), 3,00 - 2,79 (m, 4H), 2,79 - 2,72 (m, 1H), 2,48 (br s, 3H), 2,39 (br s, 1H), 2,09 (br dd, *J*=4,3, 7,5 Hz, 1H), 2,02 - 1,97 (m, 1H), 1,86 (td, *J*=3,3, 6,6 Hz, 2H), 0,92 - 0,75 (m, 1H).

[000864] Etapa 7: Preparación de 2-((S)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo



[000865] A una solución de (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (310 mg, 0,40 mmol, 1 eq) en metanol (10 mL) se añadió paladio/carbono (30 mg, 10 % de pureza) e hidróxido de amonio (273 mg, 2,34 mmol, 0,3 mL, 30 % de pureza, 5,88 eq) en nitrógeno. Se desgasificó la suspensión al vacío y se purgó varias veces con hidrógeno. La mezcla se agitó en hidrógeno (15 psi) a 20 °C durante 5 horas. La mezcla se concentró al vacío. Se obtuvo el compuesto 2-[(2S)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-2-il]acetonitrilo (180 mg, 0,26 mmol, 67 % de rendimiento, 95 % de pureza) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 646,4 $[M+1]^+$.

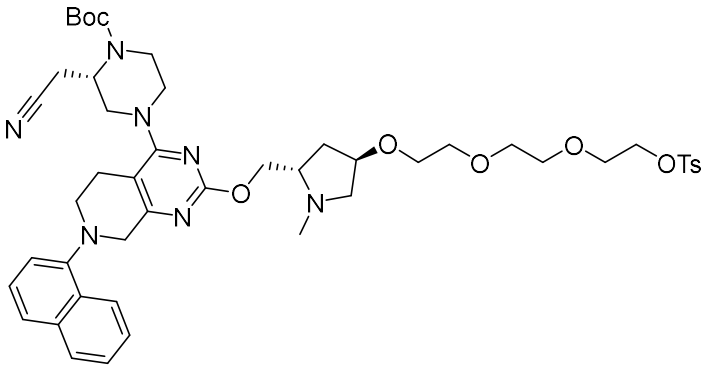
[000866] Etapa 8: Preparación de (S)-2-(cianometil)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



[000867] A una solución de 2-[(2S)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-2-il]acetonitrilo (150 mg, 0,23 mmol, 1 eq) en diclorometano (3 mL) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (507 mg, 2,32 mmol, 0,5 mL, 10 eq) y trietilamina (71 g, 0,70 mmol, 0,1 mL, 3 eq), la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. La mezcla de reacción se purificó mediante TLC prep. (diclorometano: metanol=10:1). Se obtuvo el compuesto (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-

carboxilato de terc-butilo (130 mg, 0,16 mmol, 71 % de rendimiento, 95 % de pureza) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 746,3 $[M+1]^+$.

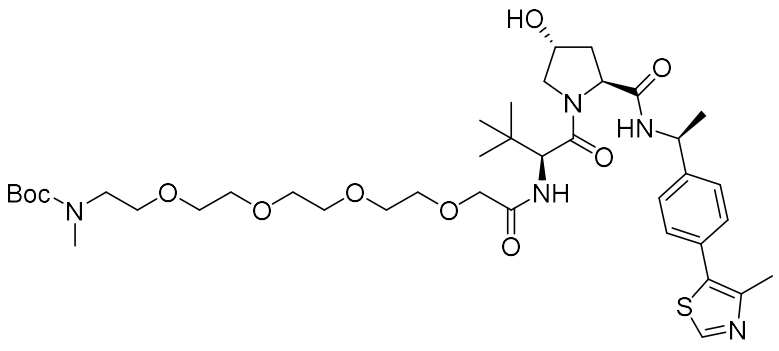
[000868] Etapa 9: Preparación de (S)-2-(cianometil)-4-(2-(((2S,4R)-1-metil-4-(2-(2-(2-(tosiloxi)etoxi)etoxi)etoxi)pirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



[000869] A una solución de (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 0,17 mmol, 1 eq) en diclorometano (2 mL) se añadió trietilamina (53 mg, 0,52 mmol, 3 eq) y cloruro de paratoluensulfonilo (66 mg, 0,35 mmol, 2 eq) y dimetilaminopiridina (4 mg, 0,034 mmol, 0,2 eq), la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. La mezcla de reacción se purificó mediante TLC prep. (diclorometano: metanol=10:1). Se obtuvo el compuesto (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[(2S,4R)-1-metil-4-[2-[2-[2-(p-tolilsulfoniloxi)etoxi]etoxi]etoxi]pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,11 mmol, 61 % de rendimiento, 95 % de pureza) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 900,4 $[M+1]^+$.

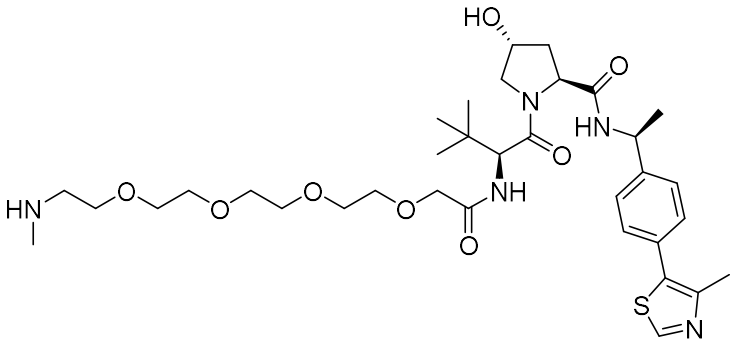
[000870] Ejemplo de síntesis de (2S,4R)-1-((S)-18-(terc-butil)-16-oxo-5,8,11,14-tetraoxa-2,17-diazanonadecan-19-oil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida

[000871] Etapa 1: Preparación de ((S)-16-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-carbonil)-17,17-dimetil-14-oxo-3,6,9,12-tetraoxa-15-azaoctadecil)(metil)carbamato de terc-butilo



[000872] Una mezcla de ácido 2-[2-[2-[2-[2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi] acético (450 mg, 1,23 mmol, 1,00 eq), (2S,4R)-1-[(2S)-2-amino-3,3-dimetil-butanoil] -4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (592 mg, 1,23 mmol, 1,00 eq, clorhidrato), hidroxibenzotriazol (199 mg, 1,48 mmol, 1,20 eq), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (283 mg, 1,48 mmol, 1,20 eq) en diclorometano (10 mL) y diisopropiletilamina (318 mg, 2,46 mmol, 430 uL, 2,00 eq) se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL), se ajustó hasta un pH=2 con ácido clorhídrico (1 M), luego se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de bicarbonato de sodio con saturación (50 mL x 1), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 100-90 % en metanol) para proporcionar el compuesto N-[2-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-oxo-etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (650 mg, 0,82 mmol, 67 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 792,5 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,68 (s, 1H), 7,53 - 7,29 (m, 6H), 5,17 - 4,99 (m, 1H), 4,77 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 4,58 - 4,47 (m, 2H), 4,25 - 3,96 (m, 3H), 3,79 - 3,50 (m, 16H), 3,44 - 3,32 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,65 - 2,50 (m, 4H), 2,14 - 2,01 (m, 1H), 1,52 - 1,42 (m, 12H), 1,08 (s, 9H).

[000873] Etapa 2: Preparación de (2S,4R)-1-((S)-18-(terc-butil)-16-oxo-5,8,11,14-tetraoxa-2,17-diazanonadecan-19-oil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida

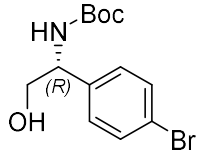


[000874] A una solución de N-[2-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-oxo-etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (650 mg, 0,82 mmol, 1 eq) en diclorometano (4 mL) se añadió ácido clorhídrico en dioxano (4 M, 3 mL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto (2S,4R)-1-[(2S)-3,3-dimetil-2-[[2-[2-[2-[2-[2-(metilamino)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]acetil]amino]butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-

il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (600 mg, clorhidrato) como un aceite verde. LC/MS (ESI) *m/z*: 692,2 $[M+1]^+$.

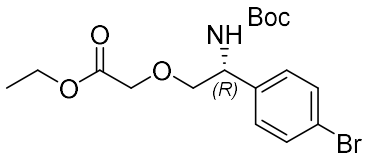
[000875] Ejemplo de síntesis de (R)-(2-(2-hidroxietoxi)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamato de terc-butilo

[000876] Etapa 1: Preparación de (R)-(1-(4-bromofenil)-2-hidroxietil)carbamato de terc-butilo



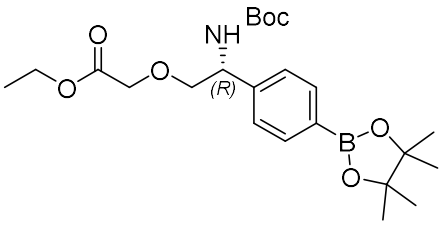
[000877] A una solución de (2R)-2-amino-2-(4-bromofenil)etanol (5 g, 19,80 mmol, 1 eq, clorhidrato) y trietilamina (6,01 g, 59,40 mmol, 8,27 mL, 3 eq) en diclorometano (80 mL) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (4,66 g, 21,35 mmol, 4,91 mL, 1,08 eq). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 horas. La solución de reacción se lavó con agua (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró al vacío para obtener N-[(1R)-1-(4-bromofenil)-2-hidroxi-etil]carbamato de terc-butilo (6,07 g, 18,85 mmol, 95 % de rendimiento, 98 % de pureza) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 338,1 $[M+23]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,50 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,24 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,79 (t, *J*=5,6 Hz, 1H), 4,48 (br s, 1H), 3,47 (br dd, *J*=6,0, 10,4 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H).

[000878] Etapa 2: Preparación de (R)-2-(2-(4-bromofenil)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)etoxi)acetato de etilo



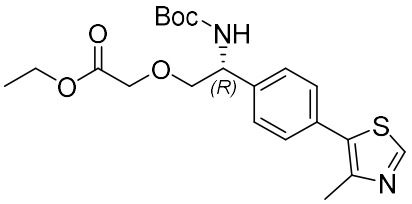
[000879] A una solución de N-[(1R)-1-(4-bromofenil)-2-hidroxi-etil]carbamato de terc-butilo (4 g, 12,65 mmol, 1 eq) y diacetoxirodio (279 mg, 1,27 mmol, 0,1 eq) en diclorometano (150 mL) se añadió 2-diazoacetato de etilo (5,41 g, 37,95 mmol, 4,97 mL, 3 eq) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0-10 % en éter de petróleo) para obtener 2-[(2R)-2-(4-bromofenil)-2-(terc-butoxicarbonilamino)etoxi]acetato de etilo (5,1 g) como un sólido blanco. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 - 7,43 (m, 2H), 7,24 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 5,79 (br s, 1H), 4,87 - 4,62 (m, 1H), 4,25 - 4,24 (m, 2H), 4,06 (d, *J*=1,2 Hz, 2H), 3,80 - 3,73 (m, 1H), 3,69 (br d, *J*=4,8 Hz, 1H), 1,50 - 1,36 (m, 9H), 1,30 - 1,26 (m, 3H).

[000880] Etapa 3: Preparación de (R)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etoxi)acetato de etilo



[000881] A una solución de 2-[(2R)-2-(4-bromofenil)-2-(terc-butoxicarbonilamino)etoxi]acetato de etilo (3 g, 7,46 mmol, 1 eq) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,27 g, 8,95 mmol, 1,2 eq) en dioxano (45 mL) se añadió dioxano (45 mL), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(ii) (436 mg, 0,60 mmol, 0,08 eq) y acetato de potasio (1,46 g, 14,92 mmol, 2 eq). La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces y luego la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice (acetato de etilo al 0-30 % en éter de petróleo) para obtener 2-[(2R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etoxi]acetato de etilo (3,35 g) como un aceite amarillo.

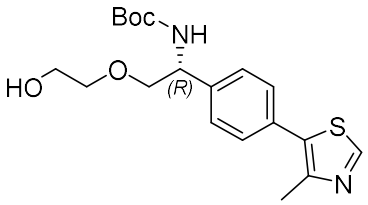
[000882] Etapa 4: Preparación de (R)-2-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-2-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etoxi)acetato de etilo



[000883] A una solución de 2-[(2R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etoxi]acetato de etilo (3,35 g, 7,46 mmol, 1 eq) y 5-bromo-4-metil-tiazol (2,65 g, 14,91 mmol, 2 eq) en dioxano (60 mL) se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(ii) (545 mg, 0,75 mmol, 0,1 eq), carbonato de potasio (2,06 g, 14,91 mmol, 2 eq) y agua (12 mL). La mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces y luego la mezcla se agitó a 85 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para remover la mayoría de los solventes. Luego se añadió agua (40 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (40 mL × 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró al vacío para obtener el residuo. Este residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (acetato de etilo al 0-100 % en éter de petróleo) para obtener 2-[(2R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etoxi]acetato de etilo (1,6 g, 3,80 mmol, 51 % de rendimiento) como una goma de color amarillo claro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,70 (s, 1H), 7,42 (s, 4H), 5,86 (br s, 1H), 4,86 (br s, 1H), 4,25 (q, *J*=7,2 Hz, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,88 - 3,71 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,45 (br s, 9H), 1,31 (t, *J*=7,2 Hz, 3H).

[000884] Etapa 5: Preparación de (R)-(2-(2-hidroxietoxi)-1-(4-(4-metiltiazol-5-

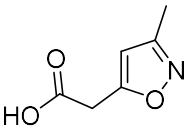
il)fenil)etil)carbamato de terc-butilo



[000885] A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (131 mg, 3,45 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió una solución de 2-[(2R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-2-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etoxi]acetato de etilo (1,45 g, 3,45 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (20 mL) a -5 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Luego, se añadió hidruro de litio y aluminio (131 mg, 3,45 mmol, 1 eq) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora más. Se añadió agua (20 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró al vacío para obtener el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (acetato de etilo al 0-200 % en éter de petróleo) para obtener N-[(1R)-2-(2-hidroxietoxi)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamato de terc-butilo (780 mg, 2,06 mmol, 59 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,68 (s, 1H), 7,48 - 7,35 (m, 4H), 5,33 (br d, *J*=7,6 Hz, 1H), 4,90 (br s, 1H), 3,81 - 3,76 (m, 1H), 3,76 - 3,68 (m, 3H), 3,67 - 3,61 (m, 1H), 3,60 - 3,53 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,16 - 1,93 (m, 1H), 1,44 (br s, 9H).

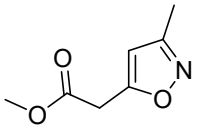
[000886] Ejemplo de síntesis de ácido (2S,4R)-4-hidroxi-1-(3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxílico

[000887] Etapa 1: Preparación de ácido 2-(3-metilisoxazol-5-il)acético



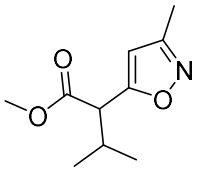
[000888] A una solución de 3,5-dimetilisoxazol (15 g, 154,46 mmol, 15 mL, 1 eq) en tetrahidrofurano (150 mL) se añadió n-butillitio(2,5 M, 77 mL, 1,25 eq) por goteo a -78 °C en nitrógeno, la mezcla se agitó a -55 °C durante 30 minutos, y luego se burbujeó dióxido de carbono en la mezcla durante 30 minutos, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se inactivó mediante solución de cloruro de amonio con saturación (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL). La fase acuosa se ajustó con solución de ácido clorhídrico acuosa (2 M) hasta un pH = 2, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL, tres veces), la fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar ácido 2-(3-metilisoxazol-5-il)acético (10 g, 70,86 mmol, 46 % de rendimiento) como un sólido marrón. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,74 (br s, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 2,20 (s, 3H).

[000889] Etapa 2: Preparación de 2-(3-metilisoxazol-5-il)acetato de metilo



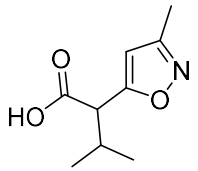
[000890] A una solución de ácido 2-(3-metilisoxazol-5-il)acético (10 g, 70,86 mmol, 1 eq) en metanol (100 mL) se añadió cloruro de tionilo (12,65 g, 106,29 mmol, 7,71 mL, 1,5 eq) a 0 °C y la mezcla se agitó a 50 °C durante 4 horas. La mezcla se concentró para proporcionar el producto bruto. Este producto bruto se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con agua (200 mL), y luego solución acuosa de bicarbonato de sodio con saturación (50 mL) y luego salmuera (50 mL), la fase orgánica se secó mediante anhidro, se filtró y el filtrado se condensó para proporcionar 2-(3-metilisoxazol-5-il)acetato de metilo (10 g, 64,45 mmol, 91 % de rendimiento) como un aceite marrón. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,11 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

[000891] Etapa 3: Preparación de 3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoato de metilo



[000892] A una solución de 2-(3-metilisoxazol-5-il)acetato de metilo (10 g, 64,45 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (100 mL) se añadió hidruro de sodio (3,87 g, 96,68 mmol, 60 % de pureza, 1,5 eq) a 0 °C y luego se añadió 2-yodopropano (13,15 g, 77,34 mmol, 7,74 mL, 1,2 eq) a 0 °C, la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Se añadió 2-yodopropano adicional (2,55 g, 15,00 mmol, 1,5 mL) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 10 horas. La mezcla se inactivó mediante solución de ácido clorhídrico acuosa (1 M, 300 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mL, tres veces), la fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar 3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoato de metilo (13 g) como un aceite marrón.

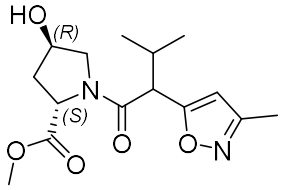
[000893] Etapa 4: Preparación de ácido 3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoico



[000894] A una solución de 3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoato de metilo (12,7 g, 64,39 mmol, 1 eq) en metanol (90 mL) y agua (60 mL) se añadió hidróxido de sodio (12,88 g, 321,96 mmol, 5 eq), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró para proporcionar el metanol removido, y luego el residuo se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (200 mL), la fase acuosa se ajustó mediante solución acuosa de ácido clorhídrico (2 M) hasta un pH = 3, y luego la mezcla se extrajo con diclorometano (200 mL, tres veces), la fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se

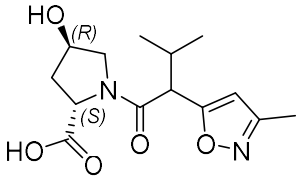
concentró para proporcionar el producto bruto como un aceite marrón, este material se purificó mediante HPLC prep. ultrarrápida, la fracción de acetonitrilo se removió y el residuo se extrajo con diclorometano (300 mL × 5), la fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el producto ácido 3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoico (7,5 g, 40,94 mmol, 63 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,26 (s, 1H), 3,58 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 2,33 - 2,23 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 0,95 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,82 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

[000895] Etapa 5: Preparación de (2S,4R)-4-hidroxi-1-(3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxilato de metilo



[000896] A una solución de (2S,4R)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de metilo (1,19 g, 6,55 mmol, 1 eq, clorhidrato), ácido 3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoico (1,2 g, 6,55 mmol, 1 eq) y trietilamina (1,99 g, 19,65 mmol, 2,74 mL, 3 eq) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se añadió hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-n,n,n',n'-tetrametiluronio (2,74 g, 7,21 mmol, 1,1 eq). Se agitó la mezcla de reacción a 25 ºC durante 40 minutos. La mezcla de reacción se disolvió en acetato de etilo (50 mL) y luego se lavó con salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró al vacío para obtener el residuo (3 g). El residuo se purificó mediante HPLC prep. para obtener (2S,4R)-4-hidroxi-1-[3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carboxilato de metilo (1,64 g, 5,28 mmol, 80 % de rendimiento) como una goma de color marrón claro. LC/MS (ESI) *m/z*: 311,1 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,20 - 6,04 (m, 1H), 4,68 - 4,50 (m, 2H), 3,89 (dd, J=4,3, 10,8 Hz, 1H), 3,78 - 3,69 (m, 3H), 3,69 - 3,57 (m, 2H), 2,47 - 2,34 (m, 1H), 2,28 (d, J=9,1 Hz, 4H), 2,12 - 2,09 (m, 1H), 1,12 - 0,95 (m, 3H), 0,89 (d, J=6,8 Hz, 3H).

[000897] Etapa 6: Preparación de ácido (2S,4R)-4-hidroxi-1-(3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxílico

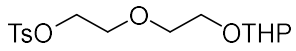


[000898] A una solución de (2S,4R)-4-hidroxi-1-[3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carboxilato de metilo (1,2 g, 3,87 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (12 mL) se añadió agua (12 mL) y monohidrato de hidróxido de litio (487 mg, 11,60 mmol, 3 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. El pH de la mezcla se ajustó hasta 2 con ácido clorhídrico 1 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (40 mL × 2). La capa orgánica

se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró al vacío para obtener ácido (2S,4R)-4-hidroxi-1-[3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carboxílico (1,02 g, 3,44 mmol, 89,02 % de rendimiento) como una goma incolora. LC/MS (ESI) *m/z*: 297,1 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6,23 - 6,14 (m, 1H), 4,57 - 4,39 (m, 2H), 3,90 - 3,67 (m, 2H), 3,66 - 3,57 (m, 1H), 2,50 - 2,32 (m, 1H), 2,31 - 2,21 (m, 4H), 2,13 - 2,02 (m, 1H), 1,12 - 0,96 (m, 3H), 0,91 - 0,78 (m, 3H).

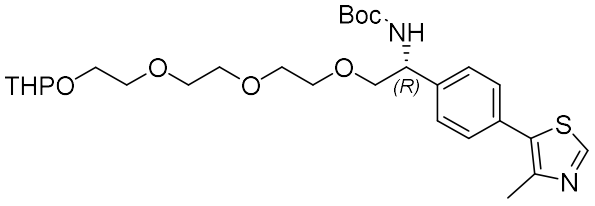
[000899] Ejemplo de síntesis de ((R)-1-((2S,4R)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-il)-3-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)-1-oxo-5,8,11-trioxa-2-azatridecan-13-il)(metil)carbamato de terc-butilo y ((3R)-1-((2S,4R)-4-hidroxi-1-(3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-il)-3-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)-1-oxo-5,8,11-trioxa-2-azatridecan-13-il)(metil)carbamato de terc-butilo

[000900] Etapa 1: Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)etilo



[000901] A una solución de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-hidroxietoxi)etilo (1 g, 3,84 mmol, 1 eq) en diclorometano (10 mL) se añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (496 mg, 5,76 mmol, 1,5 eq) y ácido p-toluenosulfónico (33 mg, 0,19 mmol, 0,05 eq). La solución de reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas. Se añadió trietilamina (0,1 mL) y la mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el residuo. Este residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (acetato de etilo al 0-25 % en éter de petróleo) para obtener el producto. Se obtuvo 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)etilo (1,15 g, 3,34 mmol, 86,91 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,81 (d, *J*=8,3 Hz, 2H), 7,35 (d, *J*=8,1 Hz, 2H), 4,62 - 4,58 (m, 1H), 4,20 - 4,16 (m, 2H), 3,90 - 3,77 (m, 2H), 3,74 - 3,69 (m, 2H), 3,64 - 3,59 (m, 2H), 3,57 - 3,46 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,88 - 1,77 (m, 1H), 1,75 - 1,67 (m, 1H), 1,57 - 1,48 (m, 4H).

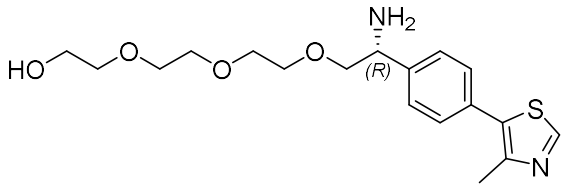
[000902] Etapa 2: Preparación de ((1R)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)-2-(2-(2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etil)carbamato de terc-butilo



[000903] A una solución de N-[(1R)-2-(2-hidroxietoxi)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamato de terc-butilo (430 mg, 1,14 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (4 mL) se añadió sodio hidrógeno (91 mg, 2,28 mmol, 60 % de pureza, 2 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 0,5 horas. Luego, se añadió una solución de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)etilo (393 mg, 1,14 mmol, 1 eq) en

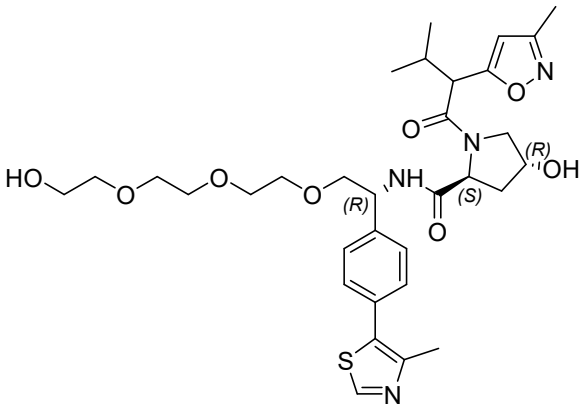
tetrahidrofurano (6 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 12 horas. La mezcla se inactivó mediante agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL, tres veces), la fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el producto bruto. Este producto bruto se purificó mediante TLC prep. (diclorometano: metanol=10:1) para proporcionar el producto, N-[(1R)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]-2-[2-[2-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)etoxi]etoxi]etil]carbamato de terc-butilo (85 mg, 0,12 mmol, 10,8 % de rendimiento, 79,4 % de pureza) como un aceite marrón.

[000904] Etapa 3: Preparación de (R)-2-(2-(2-(2-amino-2-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etoxi)etoxi)etoxi)etan-1-ol



[000905] A una solución de (N)-[(1R)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]-2-[2-[2-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)etoxi]etoxi]etil]carbamato de terc-butilo (84 mg, 0,15 mmol, 1 eq) en diclorometano (2 mL) se añadió ácido clorhídrico/metanol (4 M, 0,5 mL, 13,11 eq) a 20 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 3 horas. La reacción resultante se concentró al vacío. Se obtuvo el compuesto 2-[2-[2-[(2R)-2-amino-2-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etoxi]etoxi]etoxi]etanol (61 mg, 0,15 mmol, 99,3 % de rendimiento, clorhidrato) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 367,2 $[M+1]^+$.

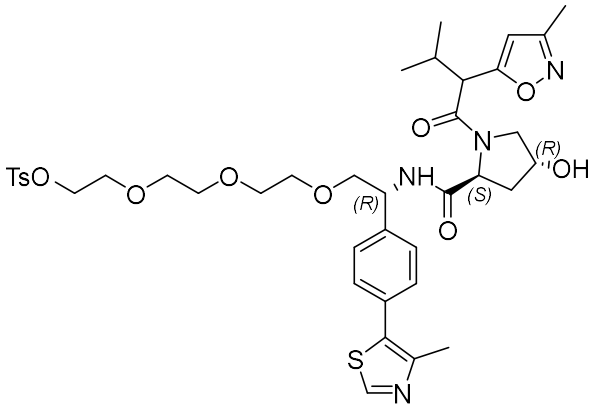
[000906] Etapa 4: Preparación de (2S,4R)-4-hidroxi-N-((R)-2-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)-1-(3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida



[000907] A una solución de 2-[2-[2-[(2R)-2-amino-2-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etoxi]etoxi]etoxi]etanol (98 mg, 0,24 mmol, 1 eq, clorhidrato), ácido (2S,4R)-4-hidroxi-1-[3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carboxílico (76 mg, 0,26 mmol, 1,05 eq), 1-hidroxibenzotriazol (43 mg, 0,32 mmol, 1,3 eq) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (61 mg, 0,32 mmol, 1,3 eq) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se añadió

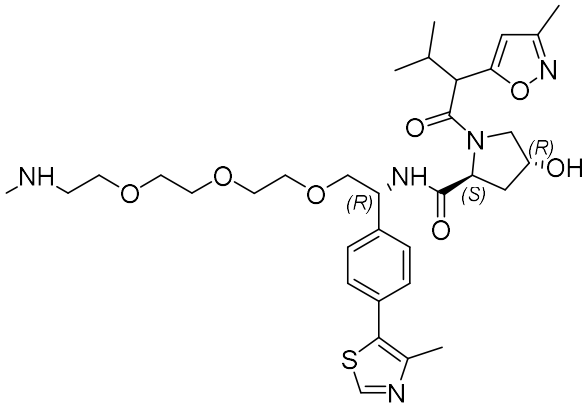
diisopropiletilamina (94 mg, 0,73 mmol, 3 eq). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 15 horas. La mezcla se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con diclorometano (30 mL, dos veces), la fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el producto bruto. Este producto bruto se purificó mediante TLC prep. (diclorometano:metanol=10:1) para proporcionar el producto. Se obtuvo (2S,4R)-4-hidroxi-N-[(1R)-2-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]-1-[3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carboxamida, en un total de 180 mg, como un aceite amarillo pálido. LC/MS (ESI) *m/z*: 645,1 $[M+1]^+$.

[000908] Etapa 5: Preparación de 4-metilbencenosulfonato de (3R)-1-((2S,4R)-4-hidroxi-1-(3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-il)-3-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)-1-oxo-5,8,11-trioxa-2-azatridecan-13-il



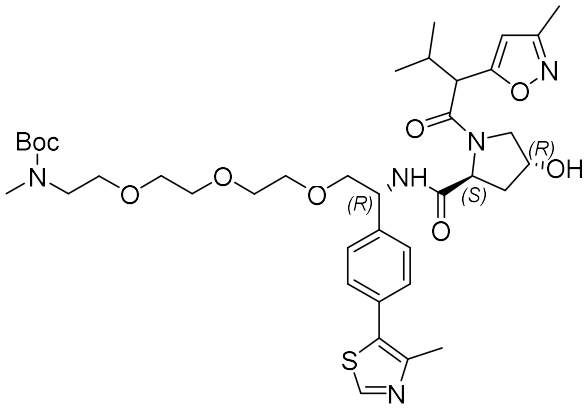
[000909] A una solución de (2S,4R)-4-hidroxi-N-[(1R)-2-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]-1-[3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carboxamida (100 mg, 0,11 mmol, 1 eq) en diclorometano (3 mL) se añadió trietilamina (22 mg, 0,21 mmol, 2 eq), dimetilaminopiridina (1,31 mg, 10,70 umol, 0,1 eq), y luego cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (41 mg, 0,21 mmol, 2 eq), la mezcla se agitó a 20 °C durante 10 horas. La mezcla se concentró para proporcionar el producto bruto. Este producto bruto se purificó mediante TLC prep. (diclorometano:metanol = 10:1) para proporcionar el producto. Se obtuvo el compuesto 4-metilbencenosulfonato de 2-[2-[2-[(2R)-2-[[(2S,4R)-4-hidroxi-1-[3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carbonil]amino]-2-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etoxi]etoxi]etoxi]etilo (40 mg, 0,04 mmol, 40,2 % de rendimiento, 85,9 % de pureza) como un aceite marrón. LC/MS (ESI) *m/z*: 799,0 $[M+1]^+$.

[000910] Etapa 6: Preparación de (2S,4R)-4-hidroxi-1-(3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)-N-((R)-13-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)-5,8,11-trioxa-2-azatridecan-13-il)pirrolidin-2-carboxamida



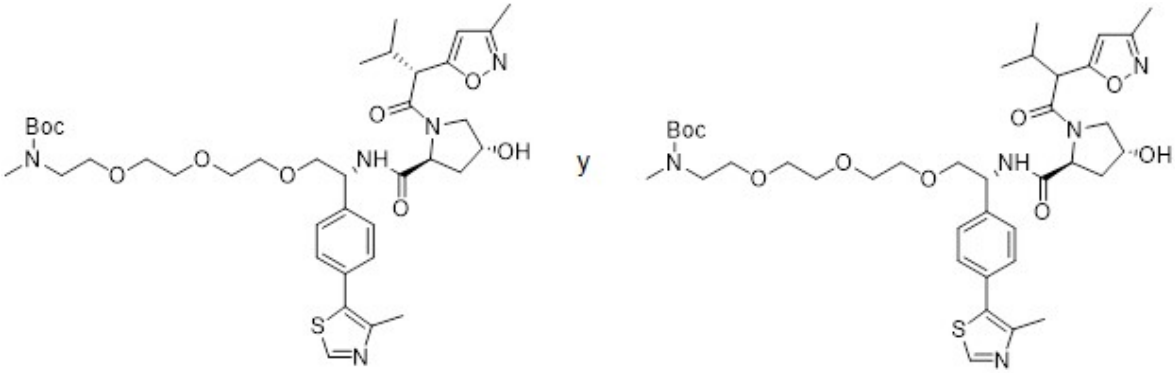
[000911] A una solución de 4-metilbencenosulfonato de 2-[2-[2-[(2R)-2-[[(2S,4R)-4-hidroxi-1-[3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carbonil]amino]-2-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etoxi]etoxi]etoxi]etilo (100 mg, 0,13 mmol, 1 eq) en metilamina/etanol (4 mL, 30 % de pureza), la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró para proporcionar el producto (2S,4R)-4-hidroxi-N-[(1R)-2-[2-[2-[2-(metilamino)etoxi]etoxi]etoxi]-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]-1-[3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carboxamida (90 mg) como un aceite amarillo pálido. LC/MS (ESI) *m/z*: 658,2 $[M+1]^+$.

[000912] Etapa 7: Preparación de ((3R)-1-((2S,4R)-4-hidroxi-1-(3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-il)-3-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)-1-oxo-5,8,11-trioxa-2-azatridecan-13-il)(metil)carbamato de terc-butilo



[000913] A una solución de (2S,4R)-4-hidroxi-N-[(1R)-2-[2-[2-[2-(metilamino)etoxi]etoxi]etoxi]-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]-1-[3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carboxamida (82 mg, 0,12 mmol, 1 eq) en diclorometano (3 mL) se añadió trietilamina (38 mg, 0,37 mmol, 3 eq) y dicarbonato de di-terc-butilo (54 mg, 0,25 mmol, 57 uL, 2 eq), y la mezcla se agitó a 20 °C durante 5 horas. La mezcla se concentró para proporcionar un producto bruto. Este producto bruto se purificó mediante TLC prep. (diclorometano:metanol=10:1) para proporcionar N-[2-[2-[2-[(2R)-2-[[(2S,4R)-4-hidroxi-1-[3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carbonil]amino]-2-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etoxi]etoxi]etoxi]etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (75 mg, 98,95 umol, 79,4 % de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. LC/MS (ESI) *m/z*: 780,1 $[M+23]^+$.

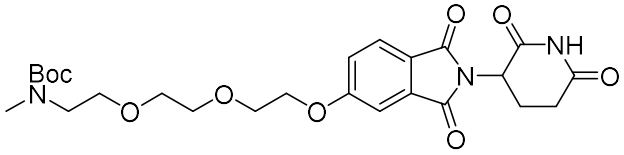
[000914] Etapa 8: Preparación de ((R)-1-((2S,4R)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-il)-3-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)-1-oxo-5,8,11-trioxa-2-azatridecan-13-il)(metil)carbamato de terc-butilo y ((3R)-1-((2S,4R)-4-hidroxi-1-(3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-il)-3-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)-1-oxo-5,8,11-trioxa-2-azatridecan-13-il)(metil)carbamato de terc-butilo



[000915] N-[2-[2-[2-[(2R)-2-[[(2S,4R)-4-hidroxi-1-[3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carbonil]amino]-2-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etoxi]etoxi]etoxi]etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (75 mg, 0,10 mmol, 1 eq) se purificó mediante SFC. Se obtuvo el compuesto N-[2-[2-[2-[(2R)-2-[[(2S,4R)-4-hidroxi-1-[(2R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carbonil]amino]-2-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etoxi]etoxi]etoxi]etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (30 mg, 35,50 umol, 35,9 % de rendimiento, 89,7 % de pureza) y N-[2-[2-[2-[(2R)-2-[[(2S,4R)-4-hidroxi-1-[(2S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carbonil]amino]-2-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etoxi]etoxi]etoxi]etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (28 mg, 34,36 umol, 34,7 % de rendimiento, 93 % de pureza) como aceites incoloros.

[000916] Ejemplo de síntesis de 3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida (Ejemplo de compuesto 13)

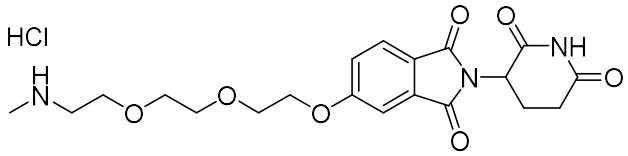
[000917] Etapa 1: Preparación de (2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)(metil)carbamato de terc-butilo



[000918] A una solución agitada de 4-metilbencenosulfonato de 2,2,5-trimetil-4-oxo-3,8,11-trioxa-5-azatridecan-13-ilo (370 mg, 0,73 mmol), 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxiisoindolin-1,3-diona (200 mg, 0,73 mmol) y carbonato de potasio (200 mg, 1,5 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL). Se agitó la mezcla de reacción resultante a 60°C durante la noche. Se dividió la mezcla de reacción entre agua (20 mL) y acetato de etilo (15 mL). La capa orgánica se recolectó, se lavó con agua (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se

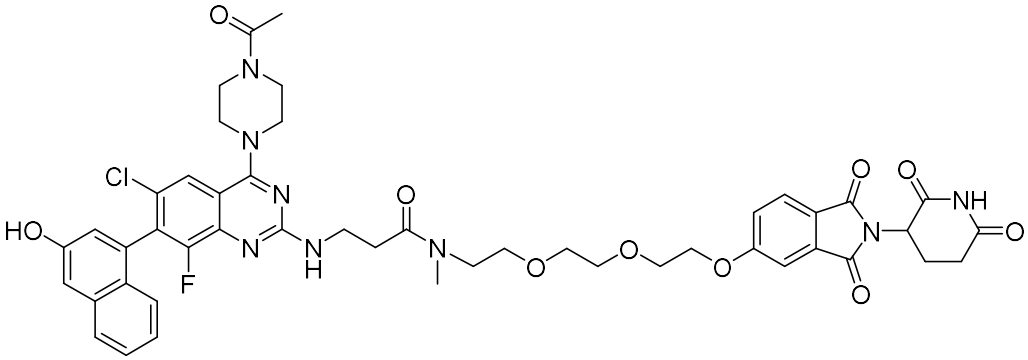
concentró a presión reducida para proporcionar un residuo bruto que se purificó mediante pre-TLC (con elución con metanol al 8 % en diclorometano) para proporcionar (2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)(metil)carbamato de terc-butilo (180 mg, 47 %). LC/MS (ESI) *m/z*: 520,5 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,45 (s, 9H), 2,13-2,17 (m, 1H), 2,73-2,93 (m, 6H), 3,40 (s, 2H), 3,60-3,65 (m, 4H), 3,71-3,73 (m, 2H), 3,91 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,25 (t, *J* = 3,6 Hz, 3H), 4,96 (dd, *J* = 5,2 Hz, *J* = 12,0 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 2,0 Hz, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H).

[000919] Etapa 2: Preparación de clorhidrato de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(2-(2-(2-(metilamino)etoxi)etoxi)etoxi)isoindolin-1,3-diona



[000920] Una solución de (2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)(metil)carbamato de terc-butilo (90 mg, 0,17 mmol) en cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los elementos volátiles se removieron a presión reducida para proporcionar clorhidrato de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(2-(2-(2-(metilamino)etoxi)etoxi)etoxi)isoindolin-1,3-diona como sal de HCl.

[000921] Etapa 3: Preparación de 3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida

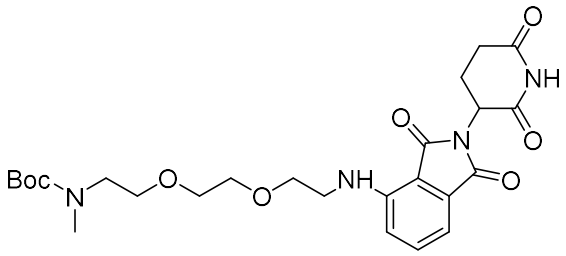


[000922] A una solución agitada de clorhidrato de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(2-(2-(2-(metilamino)etoxi)etoxi)etoxi)isoindolin-1,3-diona (0,17 mmol), ácido 3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)propanoico (50 mg, 0,09 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (36 mg, 0,28 mmol) y (hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) (71 mg, 0,19 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se dividió la mezcla de reacción entre acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). La capa orgánica se recolectó, se lavó con agua (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo bruto que se purificó mediante pre-TLC para

proporcionar 3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida (50 mg, 57 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 941,0 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,01-2,07 (m, 4H), 2,54-2,75 (m, 4H), 2,87-2,99 (m, 4H), 3,47-3,77 (m, 16H), 4,18-4,28 (m, 6H), 5,09-5,14 (m, 1H), 7,07-7,08 (m, 1H), 7,22-7,27 (m, 2H), 7,32-7,36 (m, 2H), 7,43-7,48 (m, 2H), 7,80-7,84 (m, 2H), 8,04-8,09 (m, 2H), 11,12 (s, 1H),

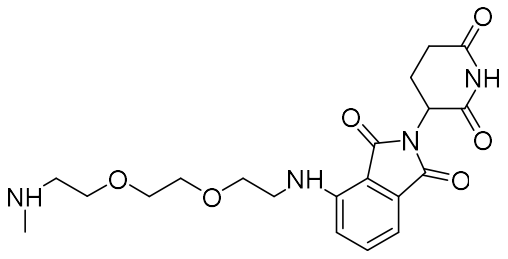
[000923] Ejemplo de síntesis de 3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida (Ejemplo de compuesto 111)

[000924] Etapa 1: Preparación de (2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etoxi)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo



[000925] A una solución de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-isoindolin-1,3-diona (151 mg, 0,55 mmol, 1,2 eq) y N-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (120 mg, 0,46 mmol, 1 eq) en dimetilsulfóxido (5 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (77 mg, 0,60 mmol, 0,1 mL, 1,3 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua (20 mL) y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC prep. (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1) para proporcionar N-[2-[2-[2-[[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)1,3-dioxo-isoindolin-4-il]amino]etoxi]etoxi]etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,19 mmol, 40 % de rendimiento, 96 % de pureza) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 541,1 $[M+23]^+$.

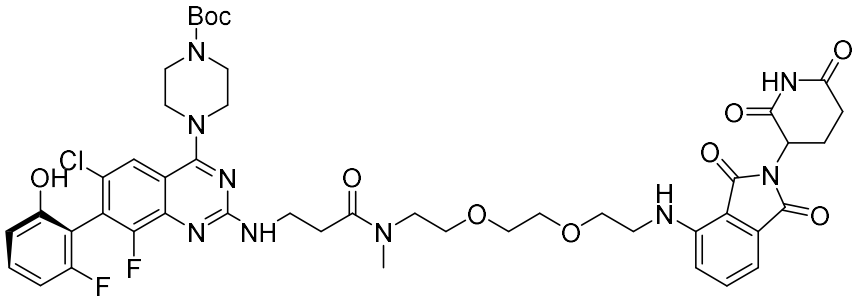
[000926] Etapa 2: Preparación de clorhidrato de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-((2-(2-(2-(metilamino)etoxi)etoxi)etil)amino)isoindolin-1,3-diona



[000927] Se añadió solución de clorhidrato en dioxano (4 M, 10 mL, 207,42 eq) a butil N-[2-[2-[2-[[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-4-il]amino]etoxi]etoxi]etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,19 mmol, 1 eq) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla se

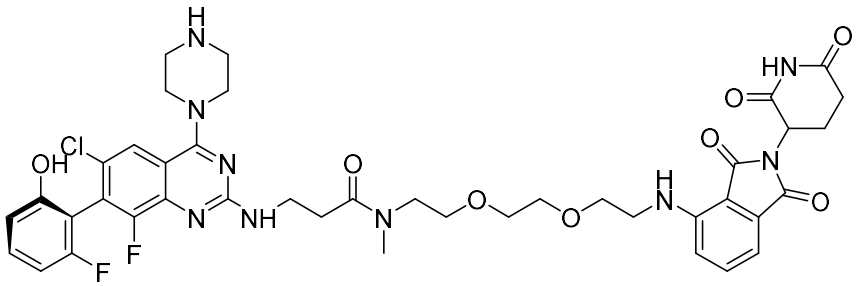
concentró al vacío para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-[2-[2-[2-(metilamino)etoxi]etoxi]etilamino]isoindolin-1,3-diona (110 mg, clorhidrato) como un aceite incoloro.

[000928] Etapa 3: Preparación de 4-((7S)-6-cloro-2-((3-((2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etoxi)etil)(metil)amino)-3-oxopropil)amino)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



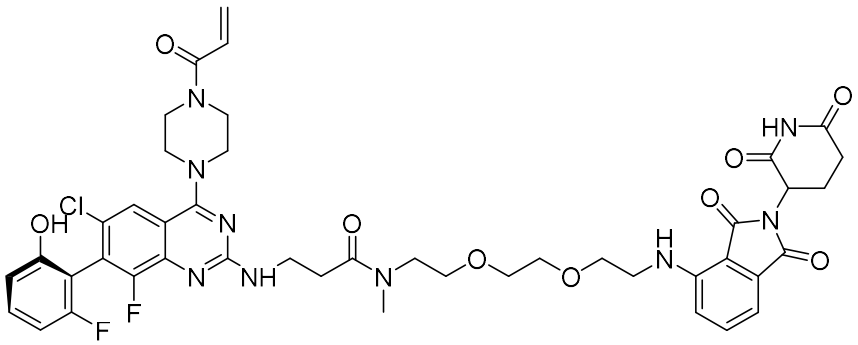
[000929] A la mezcla de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-[2-[2-[2-(metilamino)etoxi]etoxi]etilamino]isoindolin-1,3-diona (120 mg, 0,22 mmol, 1 eq, trifluoroacetato) y ácido 3-[[4-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)quinazolin-2-il]amino]propanoico (127 mg, 0,22 mmol, 1 eq) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se añadió 1-hidroxibenzotriazol (60 mg, 0,45 mmol, 2 eq), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (86 mg, 0,45 mmol, 2 eq) y N,N-diisopropiletilamina (145 mg, 1,13 mmol, 0,20 mL, 5 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua (20 mL), se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (30 mL x 2) y salmuera (30 mL x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina prep. (diclorometano: metanol = 10:1) para obtener 4-[6-cloro-2-[[3-[2-[2-[2-[[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-4-il]amino]etoxi]etoxi]etil-metil-amino]-3-oxo-propil]amino]-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,15 mmol, 69 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/z*: 964,4 $[M+1]^+$.

[000930] Etapa 4: Preparación de 3-(((S)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida



[000931] A la mezcla de 4-[6-cloro-2-[[3-[2-[2-[2-[[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-4-il]amino]etoxi]etoxi]etil-metil-amino]-3-oxo-propil]amino]-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,15 mmol, 1 eq) en diclorometano (4 mL) se añadió ácido trifluoroacético (1 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar 3-[[6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il]amino]-N-[2-[2-[2-[[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-4-il]amino]etoxi]etoxi]etil]-N-metil-propanamida (150 mg, trifluoroacetato) como un aceite verde. LC/MS (ESI) *m/z*: 864,3 $[M+1]^+$.

[000932] Etapa 5: Preparación de 3-(((S)-4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida

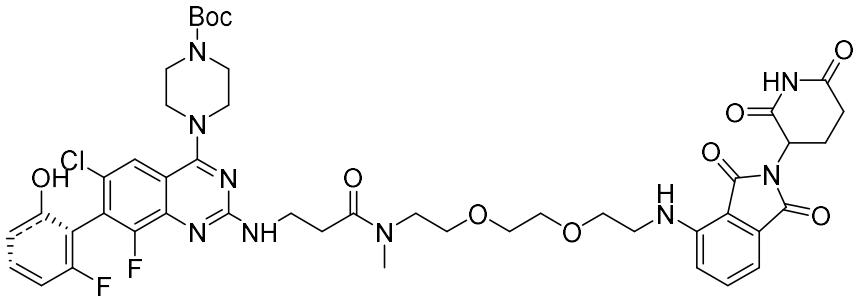


[000933] A la mezcla de 3-[[6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il]amino]-N-[2-[2-[2-[[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-4-il]amino]etoxi]etoxi]etil]-N-metil-propanamida (75 mg, 0,08 mmol, 1 eq, trifluoroacetato) y 2,6-lutidina (82 mg, 0,77 mmol, 0,09 mL, 10 eq) en diclorometano (20 mL) se añadió cloruro de prop-2-enoilo (7 mg, 0,08 mmol, 0,006 mL, 1 eq) en diclorometano (5 mL) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se inactivó con agua (20 mL). Luego se extrajo con diclorometano (20 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con agua (20 mL x 2) y salmuera (20 mL x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa semipreparativa. Se obtuvo 3-[[6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-4-(4-prop-2-enoilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il]amino]-N-[2-[2-[2-[[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-4-il]amino]etoxi]etoxi]etil]-N-metil-propanamida (36,9 mg, 0,04 mmol, 51 % de rendimiento, 99 % de pureza) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 918,3 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 8,10 - 8,00 (m, 1H), 7,94 - 7,77 (m, 1H), 7,55 - 7,51 (m, 1H), 7,39 - 7,37 (m, 1H), 7,11 - 7,00 (m, 2H), 6,87 - 6,74 (m, 3H), 6,59 - 6,56 (m, 1H), 6,18 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 5,75 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,04 (dd, *J* = 4,8, 13,2 Hz, 1H), 4,25 - 4,13 (m, 3H), 3,85 - 3,68 (m, 17H), 2,95 - 2,84 (m, 4H), 2,70 - 2,59 (m, 6H), 2,02 - 1,99 (m, 1H).

[000934] Ejemplo de síntesis de 3-(((R)-4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-

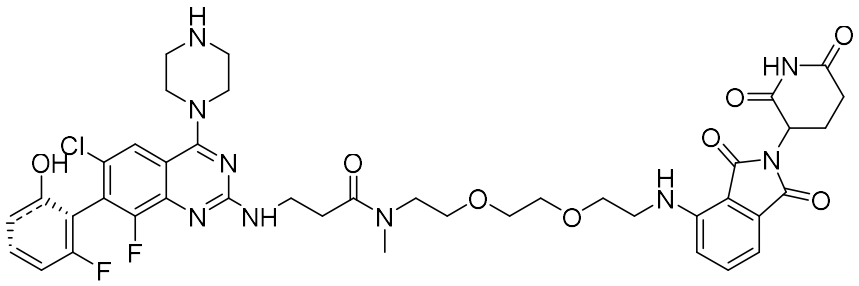
fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida (Ejemplo de compuesto 112)

[000935] Etapa 1: Preparación de 4-((7R)-6-cloro-2-((3-((2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etoxi)etil)(metil)amino)-3-oxopropil)amino)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo



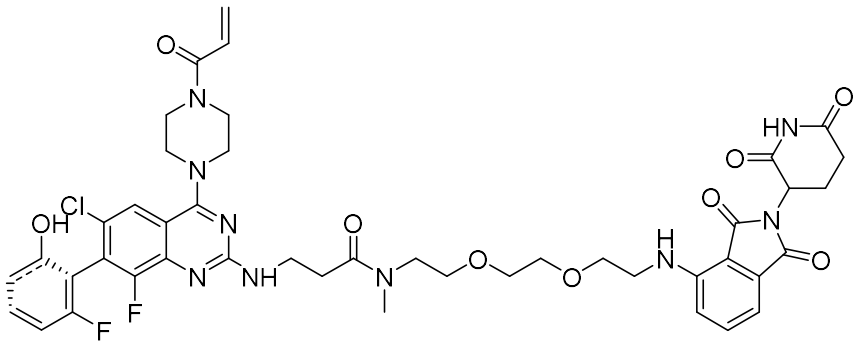
[000936] A la mezcla de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-[2-[2-[2-(metilamino)etoxi]etoxi]etilamino]isoindolin-1,3-diona (120 mg, 0,22 mmol, 1 eq, trifluoroacetato) y ácido 3-[[4-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)quinazolin-2-il]amino]propanoico (127 mg, 0,22 mmol, 1 eq) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se añadió 1-hidroxibenzotriazol (60 mg, 0,45 mmol, 2 eq), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (86 mg, 0,45 mmol, 2 eq) y N,N-diisopropiletilamina (145 mg, 1,13 mmol, 0,2 mL, 5 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 4 horas. La mezcla se diluyó con agua (20 mL). Luego se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (30 mL x 2) y salmuera (30 mL x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina prep. (diclorometano: metanol = 10:1).Se obtuvo 4-[6-cloro-2-[[3-[2-[2-[2-[[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-4-il]amino]etoxi]etoxi]etil-metil-amino]-3-oxo-propil]amino]-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (160 mg, 0,16 mmol, 73 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/z*: 964,4 $[M+1]^+$.

[000937] Etapa 2: Preparación de 3-(((R)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida



[000938] A la mezcla de 4-[6-cloro-2-[[3-[2-[2-[2-[[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-4-il]amino]etoxi]etoxi]etil-metil-amino]-3-oxo-propil]amino]-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (160 mg, 0,16 mmol, 1 eq) en diclorometano (4 mL) se añadió ácido trifluoroacético (1 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar 3-[[6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il]amino]-N-[2-[2-[2-[[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-4-il]amino]etoxi]etoxi]etil]-N-metil-propanamida (160 mg, trifluoroacetato) como un aceite verde. LC/MS (ESI) *m/z*: 864,3 $[M+1]^+$.

[000939] Etapa 3: Preparación de 3-(((R)-4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida

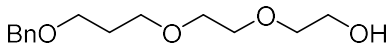


[000940] A la mezcla de 3-[[6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il]amino]-N-[2-[2-[2-[[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-4-il]amino]etoxi]etoxi]etil]-N-metil-propanamida (80 mg, 0,08 mmol, 1 eq, trifluoroacetato) y 2,6-lutidina (87 mg, 0,81 mmol, 0,09 mL, 10 eq) en diclorometano (20 mL) se añadió cloruro de prop-2-enoilo (7 mg, 0,08 mmol, 0,006 mL, 1 eq) en diclorometano (5 mL) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se inactivó con agua (20 mL). Luego se extrajo con diclorometano (20 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con agua (20 mL x 2) y salmuera (20 mL x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa semipreparativa. Se obtuvo 3-[[6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-4-(4-prop-2-enoilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il]amino]-N-[2-[2-[2-[[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-4-il]amino]etoxi]etoxi]etil]-N-metil-propanamida (45,3 mg, 0,04 mmol, 59% de rendimiento, 99 % de pureza) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 918,3 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 8,02 - 8,00 (m, 1H), 7,95-7,80 (m, 1H), 7,55 - 7,51 (m, 1H), 7,40 - 7,38 (m, 1H), 7,12 - 7,01 (m, 2H), 6,88 - 6,74 (m, 3H), 6,55 - 6,50 (m, 1H), 6,18 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 5,75 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,04 (dd, *J* = 4,8, 13,6 Hz, 1H), 4,20 - 4,11 (m, 3H), 3,86 - 3,68 (m, 17H), 2,95 - 2,84 (m, 4H), 2,71 - 2,55 (m, 6H), 2,02 - 2,00 (m, 1H).

[000941] Ejemplo de síntesis de (E)-5-(2-(2-((5-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-

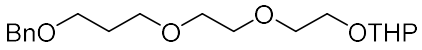
il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-5-oxopent-3-en-1-il)oxi)etoxi)etoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (Ejemplo de compuesto 169)

[000942] Etapa 1: Preparación de 2-(2-(3-(benciloxi)propoxi)etoxi)etan-1-ol



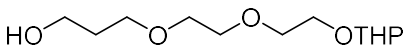
[000943] A una solución de 2,2'-oxidietanol (8 g, 74,9 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (20 mL) se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral) (1,5 g, 37,4 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 50 °C durante 1 hora. Luego se añadió 4-metilbencenosulfonato de 3-(benciloxi)propilo (4 g, 12,5 mmol) a 50 °C y la mezcla se agitó a 70 °C durante 12 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió con acetato de etilo (100 mL) y agua (200 mL). La capa orgánica se recolectó, se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (con elución con acetato de etilo al 33-50 % en hexano a metanol al 2 % en diclorometano) para proporcionar 2-(2-(3-(benciloxi)propoxi)etoxi)etanol (1,94 g, 61 %) como un aceite amarillo.

[000944] Etapa 2: Preparación de 2-(2-(2-(3-(benciloxi)propoxi)etoxi)etoxi)tetrahidro-2H-pirano



[000945] Una mezcla de 2-(2-(3-(benciloxi)propoxi)etoxi)etanol (1,94 g, 7,63 mmol), 3,4-dihidro-2H-pirano (1,28 g, 15,25 mmol), 4-metilbencenosulfonato de piridin-1-io (960 mg, 3,81 mmol) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (93 mg, 0,76 mmol) en diclorometano (20 mL) se agitó a reflujo durante 5 horas. La mezcla se concentró y el residuo se dividió con agua (30 mL) y acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se recolectó, se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (con elución con acetato de etilo al 18-25 % en hexano) para proporcionar 2-(2-(2-(3-(benciloxi)propoxi)etoxi)etoxi)tetrahidro-2-H-pirano (2,4 g, 88 %) como un aceite incoloro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,48-1,64 (m, 4H), 1,68-1,75 (m, 1H), 1,79-1,85 (m, 1H), 1,87-1,93 (m, 2H), 3,47-3,53 (m, 1H), 3,55-3,69 (m, 11H), 3,84-3,90 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,63 (t, J = 3,6 Hz, 1H), 7,27-7,36 (m, 5H).

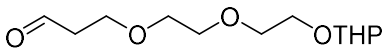
[000946] Etapa 3: Preparación de 3-(2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)etoxi)propan-1-ol



[000947] Una mezcla de 2-(2-(2-(3-(benciloxi)propoxi)etoxi)etoxi)tetrahidro-2H-pirano (2,4 g, 7,09 mmol) y paladio sobre carbono (10 %, 240 mg) en metanol (30 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora en atmósfera de hidrógeno (globo de hidrógeno). Se removió el paladio sobre carbono mediante filtración y se lavó con metanol (10 mL). El filtrado combinado se concentró a presión reducida para proporcionar 3-(2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-

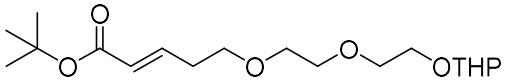
il)oxi)etoxi)etoxi)propan-1-ol (1,53 g, 92 %) como un aceite gris.

[000948] Etapa 4: Preparación de 3-(2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)etoxi)propanal



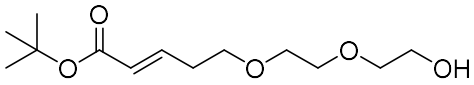
[000949] Una mezcla de 3-(2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)etoxi)propan-1-ol (1,53 g, 6,16 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (5,2 g, 12,32 mmol) en diclorometano (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró y el residuo se lavó con hexano (10 mL). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 3-(2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)etoxi)propanal (1,3 g, 85 %) como un aceite incoloro.

[000950] Etapa 5: Preparación de (E)-5-(2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)etoxi)pent-2-enoato de terc-butilo



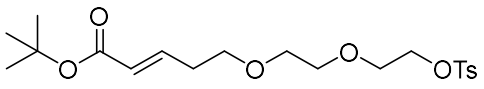
[000951] Una mezcla de 3-(2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)etoxi)propanal (600 mg, 2,44 mmol) y 2-(trifenilfosforanilideno)acetato de terc-butilo (918 mg, 2,44 mmol) en diclorometano (6 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (con elución con acetato de etilo al 13-20 % en hexano) para proporcionar 5-(2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)etoxi)pent-2-enoato de (E)-terc-butilo (420 mg, 50 %) como un aceite incoloro. . ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,48 (s, 9H), 1,50-1,62 (m, 4H), 1,69-1,76 (m, 1H), 1,79-1,87 (m, 1H), 2,44-2,49 (m, 2H), 3,48-3,53 (m, 1H), 3,57-3,70 (m, 9H), 3,84-3,90 (m, 2H), 4,63 (t, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,78-5,82 (m, 1H), 6,81-6,88 (m, 1H).

[000952] Etapa 6: Preparación de (E)-5-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)pent-2-enoato de terc-butilo



[000953] Una mezcla de 5-(2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)etoxi)pent-2-enoato de (E)-terc-butilo (420 mg, 1,22 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de piridin-1-io (154 mg, 0,61 mmol) en metanol (5 mL) se agitó a 50 °C durante 6 horas. La mezcla se concentró y el residuo se dividió con agua (20 mL) y acetato de etilo (10 mL). La capa orgánica se recolectó, se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar 5-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)pent-2-enoato de (E)-terc-butilo (275 mg, 86 %) como un aceite incoloro.

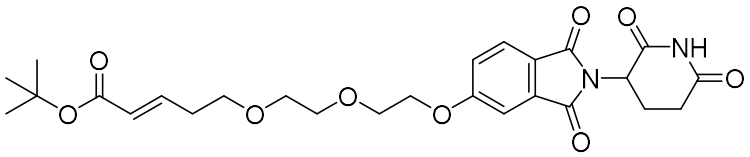
[000954] Etapa 7: Preparación de (E)-5-(2-(2-(tosiloxi)etoxi)etoxi)pent-2-enoato de terc-butilo



[000955] A una solución de 5-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)pent-2-enoato de (E)-terc-butilo (275 mg,

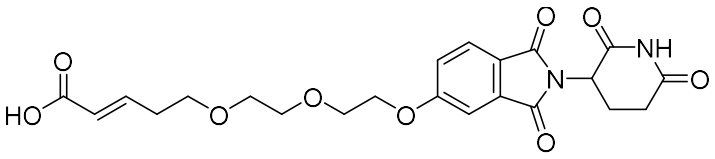
1,05 mmol), trietilamina (215 mg, 2,1 mmol) y N, N-dimetilpiridin-4-amina (13 mg, 0,1 mmol) en diclorometano (3 mL) se añadió cloruro de 4-toluenosulfonilo (212 mg, 1,1 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano (20 mL), se lavó con agua (10 mL), salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (con elución con acetato de etilo al 18-25 % en hexano) para proporcionar 5-(2-(2-(tosiloxi)etoxi)etoxi)pent-2-enoato de (E)-terc-butilo (240 mg, 55 %) como un aceite incoloro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,47 (s, 9H), 2,41-2,47 (m, 5H), 3,52-3,59 (m, 6H), 3,68-3,70 (m, 2H), 4,15-4,18 (m, 2H), 5,77-5,81 (m, 1H), 6,81-6,84 (m, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

[000956] Etapa 8: Preparación de (E)-5-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)pent-2-enoato de terc-butilo



[000957] Una mezcla de 5-(2-(2-(tosiloxi)etoxi)etoxi)pent-2-enoato de (E)-terc-butilo (240 mg, 0,58 mmol), 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-hidroxiisoindolin-1,3-diona (159 mg, 0,58 mmol) y carbonato de potasio (160 mg, 1,16 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (3 mL) se agitó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla se dividió entre acetato de etilo (20 mL) y agua (30 mL). La capa orgánica se recolectó, se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (con elución con metanol al 1-2 % en diclorometano) para proporcionar 5-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)pent-2-enoato de (E)-terc-butilo (200 mg, 67 %) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 517,40 $[M+1]^+$.

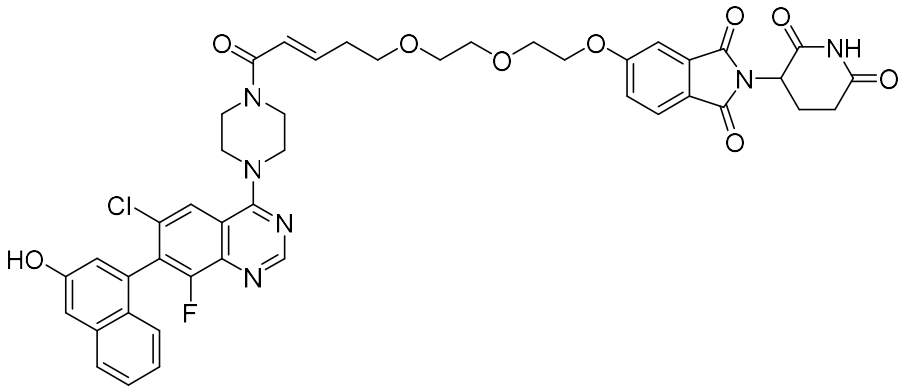
[000958] Etapa 9: Preparación de ácido (E)-5-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)pent-2-enoico



[000959] A una solución de 5-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)pent-2-enoato de (E)-terc-butilo (100 mg, 0,19 mmol) en diclorometano (2 mL) se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (0,5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante pre-TLC (metanol al 10 % en diclorometano) para proporcionar ácido (E)-5-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)pent-2-enoico (64 mg, 72 %)

como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 461,10 $[M+1]^+$.

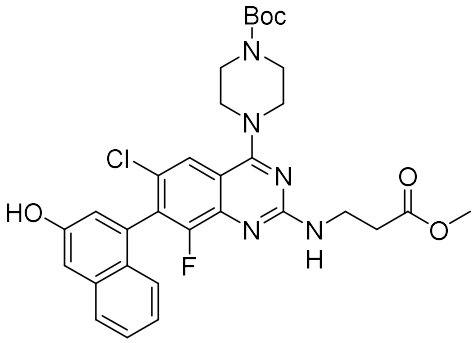
[000960] Etapa 10: Preparación de (E)-5-(2-(2-((5-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-5-oxopent-3-en-1-il)oxi)etoxi)etoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona



[000961] A una solución de ácido (E)-5-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)pent-2-enoico (42 mg, 0,09 mmol), 4-(6-cloro-8-fluoro-4-(piperazin-1-il)quinazolin-7-il)naftalen-2-ol (40 mg, 0,1 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (47 mg, 0,36 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (1 mL) se añadió HATU (hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) (69 mg, 0,18 mmol) a 0 °C, la mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se dividió la mezcla entre acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se recolectó, se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo bruto que se purificó mediante HPLC para proporcionar (E)-5-(2-(2-((5-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-5-oxopent-3-en-1-il)oxi)etoxi)etoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (22 mg, 28 %) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 851,20 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,37-2,48 (m, 3H), 2,54-2,65 (m, 2H), 2,83-2,93 (m, 1H), 3,54-3,94 (m, 16H), 4,25-4,40 (m, 2H), 5,09-5,13 (m, 1H), 6,53-6,58 (m, 1H), 6,70-6,77 (m, 1H), 7,11-7,46 (m, 7H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 11,10 (s, 1H).

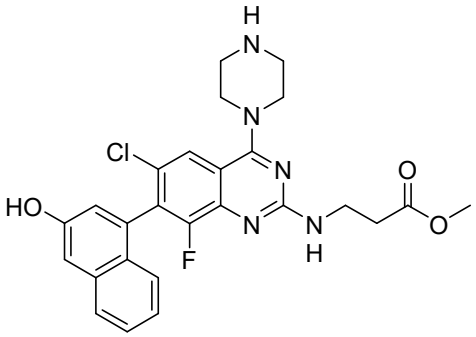
[000962] Ejemplo de síntesis de 4-(6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-17-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-carbonil)-4,18,18-trimetil-3,15-dioxo-7,10,13-trioxa-4,16-diazanonadecil)amino)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida (Ejemplo de compuesto 183)

[000963] Etapa 1: Preparación de 4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-((3-metoxi-3-oxopropil)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



[000964] Una mezcla de 4-[7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-[(3-metoxi-3-oxo-propil)amino] quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 1,83 mmol, 1 eq), 4-(4,4,5,5-tetrametil -1,3,2- dioxaborolan-2-il)naftalen-2-ol (593 mg, 2,19 mmol, 1,2 eq), fosfato de potasio (1,5 M, 3,7 mL, 3 eq) y [2-(2-aminofenil)fenil]paladio(1+); diciclohexil -[2-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano;metanosulfonato (155 mg, 0,18 mmol, 0,1 eq) en tetrahidrofurano (10 mL) se desgasificó y se purgó con gas de nitrógeno 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 65 °C durante 12 horas en atmósfera de gas de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL x 1), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1 a 1/1) para proporcionar el compuesto 4-[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-2-[(3-metoxi-3-oxo-propil)amino]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (780 mg, 1,28 mmol, 70 % de rendimiento) como un sólido marrón. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,73 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 7,40 (t, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 2H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 7,12 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 5,86 (brs, 1H), 3,90 - 3,72 (m, 6H), 3,71 - 3,60 (m, 7H), 2,69 (t, *J*=6,4 Hz, 2H), 1,52 (s, 9H).

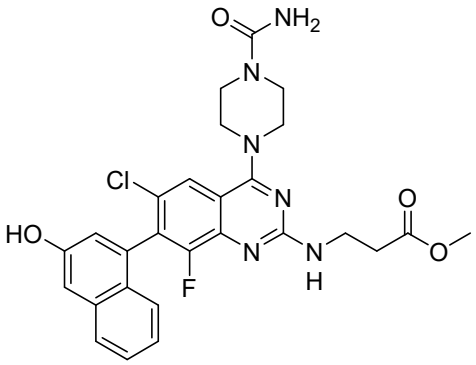
[000965] Etapa 2: Preparación de 3-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)propanoato de metilo



[000966] A una solución de 4-[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-2-[(3-metoxi-3-oxo-propil)amino]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (780 mg, 1,28 mmol, 1 eq) en diclorometano (5 mL) se añadió ácido clorhídrico en dioxano (4 M, 5 mL). La mezcla se agitó a

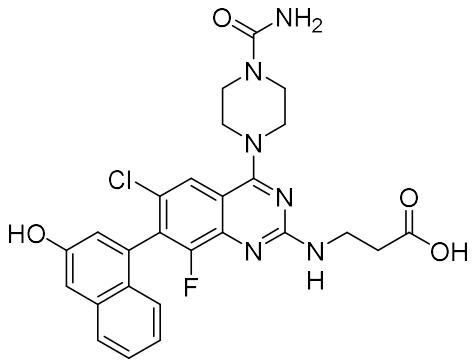
25 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto 3-[[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il]amino]propanoato de metilo (700 mg, clorhidrato) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 510,2 $[M+1]^+$.

[000967] Etapa 3: Preparación de 3-((4-(4-carbamoilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)propanoato de metilo



[000968] A una solución de 3-[[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-4- piperazin-1-il-quinazolin-2-il]amino]propanoato de metilo (650 mg, 1,19 mmol, 1 eq, clorhidrato) y trietilamina (361 mg, 3,57 mmol, 0,5 mL, 3 eq) en diclorometano (10 mL) se añadió una solución de isocianato(trimetil)silano (178 mg, 1,55 mmol, 1,3 eq) en diclorometano (1,5 mL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto 3-[[4-(4-carbamoilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil) quinazolin-2-il]amino]propanoato de metilo (700 mg) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 553,2 $[M+1]^+$.

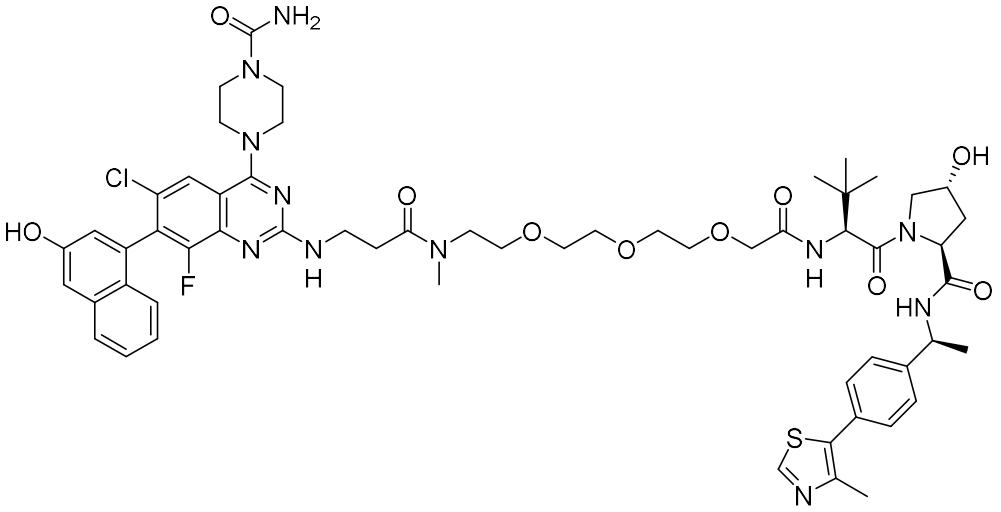
[000969] Etapa 4: Preparación de ácido 3-((4-(4-carbamoilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)propanoico



[000970] A una solución de 3-[[4-(4-carbamoilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-2-il]amino]propanoato de metilo (700 mg, 1,27 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (10 mL) y agua (1 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (133 mg, 3,16 mmol, 2,5 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para remover el tetrahidrofurano. El residuo se acidificó hasta un pH=3 con ácido clorhídrico (1 M), se formó algo de precipitado mientras se añadía ácido clorhídrico. La mezcla

resultante se filtró y la torta de filtración se evaporó hasta alcanzar la sequedad para proporcionar el compuesto ácido 3-[[4-(4-carbamoilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-2-il]amino]propanoico (640 mg, 1,19 mmol, 94 % de rendimiento) como un sólido marrón. LC/MS (ESI) *m/z*: 539,1 $[M+1]^+$.

[000971] Etapa 5: Preparación de 4-(6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-17-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-carbonil)-4,18,18-trimetil-3,15-dioxo-7,10,13-trioxa-4,16-diazanonadecil)amino)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida

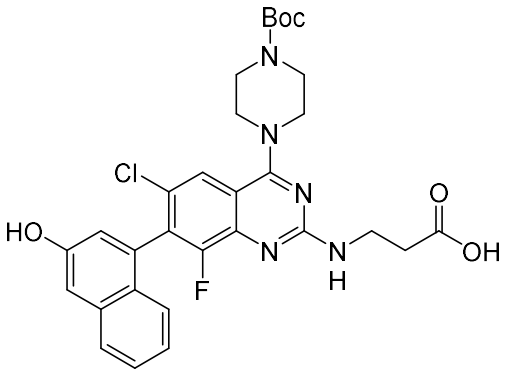


[000972] A una solución de (2S,4R)-1-((S)-15-(terc-butill)-13-oxo-5,8,11-trioxa-2,14-diazahexadecan-16-oil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida (70 mg, 0,93 mmol), ácido 3-((4-(4-carbamoilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)propanoico (40 mg, 0,074 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (48 mg, 0,37 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (1 mL) se añadió HATU (hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) (72 mg, 0,18 mmol) a 0 °C, la mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se dividió la mezcla entre acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se recolectó, se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo bruto que se purificó mediante pre-TLC (metanol al 10 % en diclorometano) para proporcionar 4-(6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-17-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-carbonil)-4,18,18-trimetil-3,15-dioxo-7,10,13-trioxa-4,16-diazanonadecil)amino)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida (40 mg, 36 % en dos etapas) como un sólido amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/z*: 1190,40 $[M+23]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (s, 9H), 1,17-1,26 (m, 3H), 1,31-1,39 (m, 3H), 1,74-1,81 (m, 1H), 1,99-2,07 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,57-2,70 (m, 2H), 2,74-2,92 (m, 2H), 3,01 (s, 1H), 3,39-3,62 (m, 20H), 3,86-3,98 (m, 2H), 4,22-4,34 (m, 1H), 4,42-4,58 (m, 2H), 4,84-4,94 (m, 2H), 5,12 (s, 1H), 6,08 (s, 2H), 7,04-

7,43 (m, 11H), 7,73-7,86 (m, 2H), 8,42 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 9,97 (s, 1H).

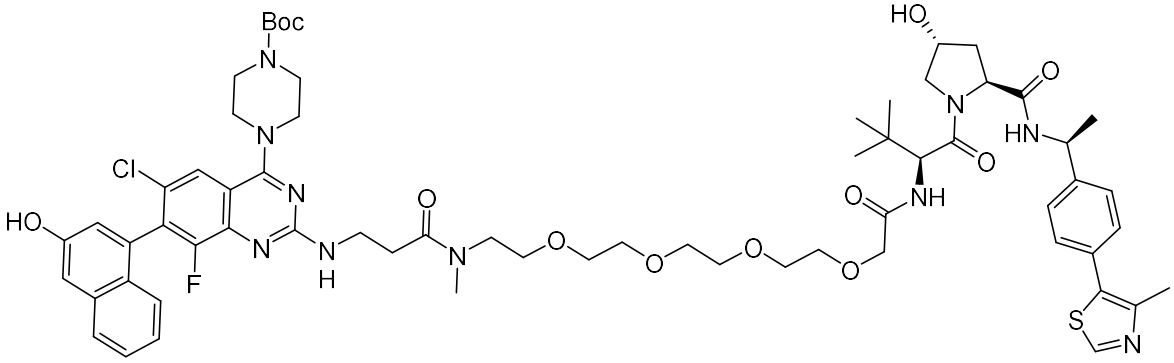
[000973] Ejemplo de síntesis de (2S,4R)-1-((2S)-21-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-2-(terc-butil)-18-metil-4,19-dioxo-6,9,12,15-tetraoxa-3,18-diazahenicosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida (Ejemplo de compuesto 194)

[000974] Etapa 1: Preparación de ácido 3-((4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)propanoico



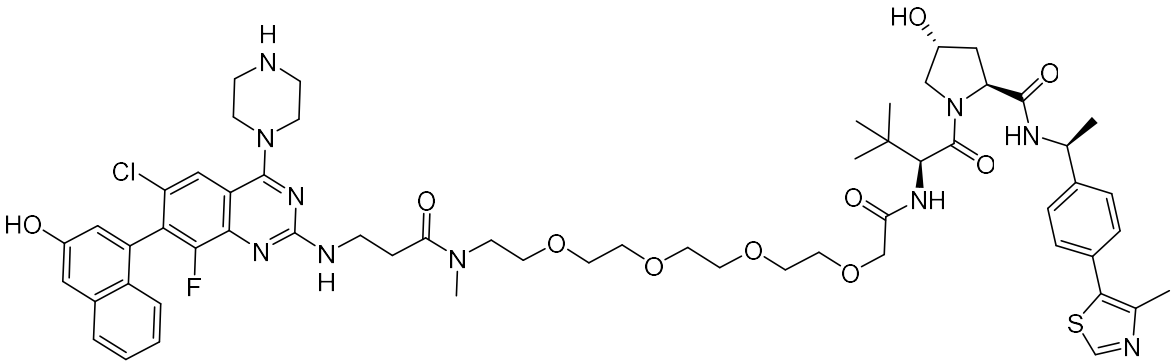
[000975] A una solución de 4-[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-2-[(3-metoxi-3-oxo-propil)amino]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (7,02 g, 11,51 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (25 mL), metanol (25 mL) y agua (50 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (4,83 g, 115,07 mmol, 10 eq), la mezcla se agitó a 15 °C durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua (10 mL) y el pH se ajustó hasta 3 con ácido clorhídrico 1M. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (150 mL × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL × 2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se obtuvo el compuesto ácido 3-[[4-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-2-il]amino]propanoico (6,96 g) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 596,3 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,19 (br s, 1H), 10,06 (s, 1H), 7,85 - 7,75 (m, 2H), 7,62 - 7,35 (m, 2H), 7,28 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 3,7 Hz, 2H), 7,07 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 3,80 - 3,47 (m, 10H), 2,56 (br s, 2H), 1,45 (s, 9H).

[000976] Etapa 2: Preparación de 4-(6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-20-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-carbonil)-4,21,21-trimetil-3,18-dioxo-7,10,13,16-tetraoxa-4,19-diazadocosil)amino)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



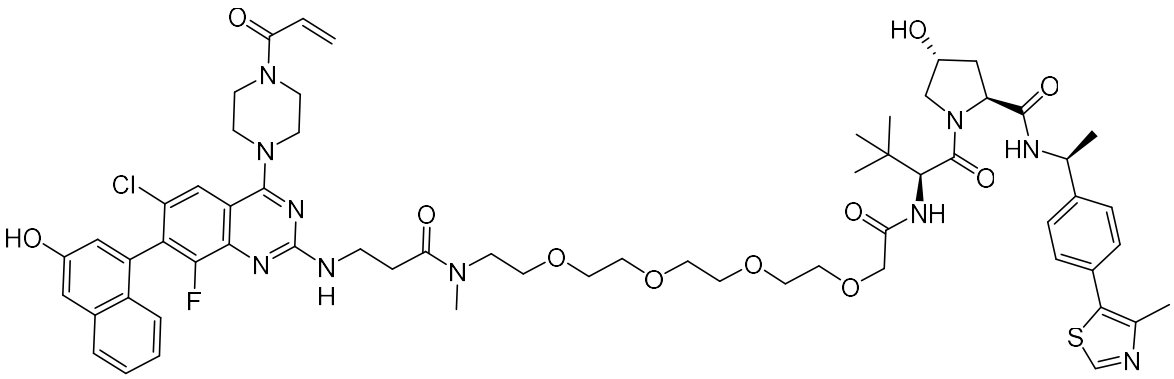
[000977] A una solución de (2S,4R)-1-[(2S)-3,3-dimetil-2-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-(metilamino)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]acetil]amino]butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (130 mg, 0,18 mmol, 1 eq, clorhidrato), ácido 3-[[4-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-2-il]amino]propanoico (106 mg, 0,18 mmol, 1 eq) y N,N-diisopropiletilamina (69 mg, 0,54 mmol, 0,09 mL, 3 eq) en N,N-dimetilformamida (3 mL) se añadió 1-hidroxibenzotriazol (29 mg, 0,21 mmol, 1,2 eq) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (41 mg, 0,21 mmol, 1,2 eq) en secuencia a 0 °C, luego se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. (diclorometano/metanol = 10/1). Se obtuvo 4-[6-cloro-8-fluoro-2-[[3-[2-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-oxo-etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etil-metil-amino]-3-oxo-propil]amino]-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (123 mg, 0,09 mmol, 50 % de rendimiento, 92 % de pureza) como un sólido blancuzco. LC/MS (ESI) *m/z*: 635,6 $[M/2+1]^+$.

[000978] Etapa 3: Preparación de (2S,4R)-1-((2S)-2-(terc-butil)-21-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-18-metil-4,19-dioxo-6,9,12,15-tetraoxa-3,18-diazahenicosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida



[000979] A una solución de 4-[6-cloro-8-fluoro-2-[[3-[2-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-oxo-etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etil-metil-amino]-3-oxo-propil]amino]-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (170 mg, 0,13 mmol, 1 eq) en diclorometano (5 mL) se añadió ácido trifluoroacético (770 mg, 6,75 mmol, 0,5 mL, 50,45 eq), y luego se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró para proporcionar un residuo. Se obtuvo (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[2-[2-[3-[[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il]amino]propanoil-metil-amino]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]acetil]amino]-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (170 mg, 0,13 mmol, 98 % de rendimiento, ácido trifluoroacético) como un sólido amarillo.

[000980] Etapa 4: Preparación de (2S,4R)-1-((2S)-21-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-2-(terc-butil)-18-metil-4,19-dioxo-6,9,12,15-tetraoxa-3,18-diazahenicosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida

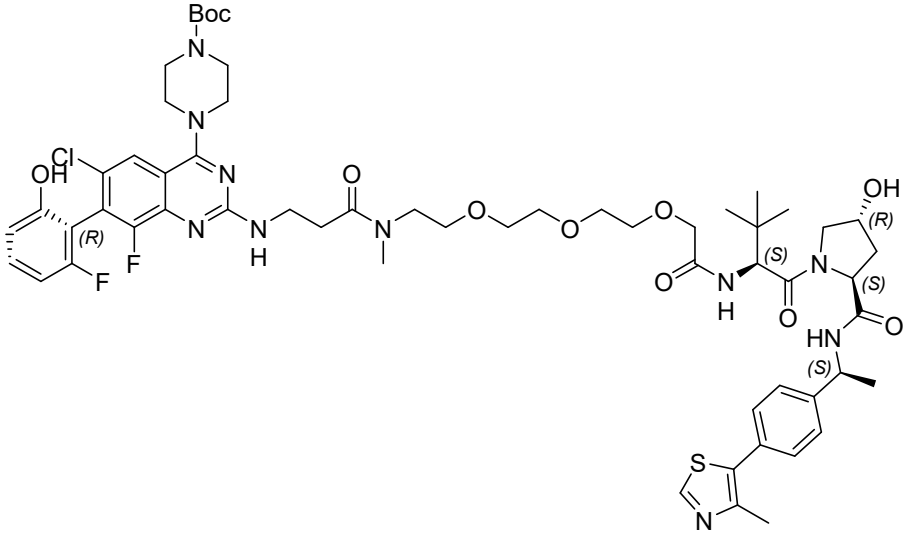


[000981] A una solución de (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[2-[2-[3-[[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il]amino]propanoil-metil-amino]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]acetil]amino]-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (170 mg, 0,13 mmol, 1 eq, ácido trifluoroacético) y 2,6-dimetilpiridina (142 mg, 1,32 mmol, 0,15 mL, 10 eq) en diclorometano (15 mL) se añadió una solución de cloruro de prop-2-enoilo (12 mg, 0,13 mmol, 0,01 mL, 1 eq) en diclorometano (10 mL) a -65 °C, luego se agitó a esta temperatura durante 10 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 mL) y luego se extrajo con diclorometano (10 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa semipreparativa para proporcionar (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[2-[2-[3-[[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-(4-prop-2-enoilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il]amino]propanoil-metil-amino]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]acetil]amino]-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (38 mg, 0,03 mmol, 22 % de rendimiento, 98 % de pureza, formiato) como un sólido blancuzco. LC/MS (ESI) *m/z*: 612,3

[M/2+1]$^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,02 (br s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,45 (br d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,84 - 7,76 (m, 2H), 7,49 - 7,33 (m, 6H), 7,28 - 7,10 (m, 4H), 7,03 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 10,5, 16,7 Hz, 1H), 6,26 - 6,11 (m, 1H), 5,81 - 5,67 (m, 1H), 5,14 (br s, 1H), 4,89 (br t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,53 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,27 (br s, 1H), 3,99 - 3,88 (m, 2H), 3,86 - 3,65 (m, 7H), 3,62 - 3,60 (m, 1H), 3,61 - 3,40 (m, 21H), 3,03 - 2,77 (m, 1H), 3,03 - 2,77 (m, 1H), 3,03 - 2,77 (m, 1H), 2,61 (br s, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,10 - 1,98 (m, 1H), 1,81 - 1,70 (m, 1H), 1,48 - 1,31 (m, 3H), 0,96 - 0,88 (m, 1H), 0,92 (s, 8H).

[000982] Ejemplo de síntesis de (2S,4R)-1-((S)-18-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((R)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-2-(terc-butil)-15-metil-4,16-dioxo-6,9,12-trioxa-3,15-diazaoctadecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida (Ejemplo de compuesto 210)

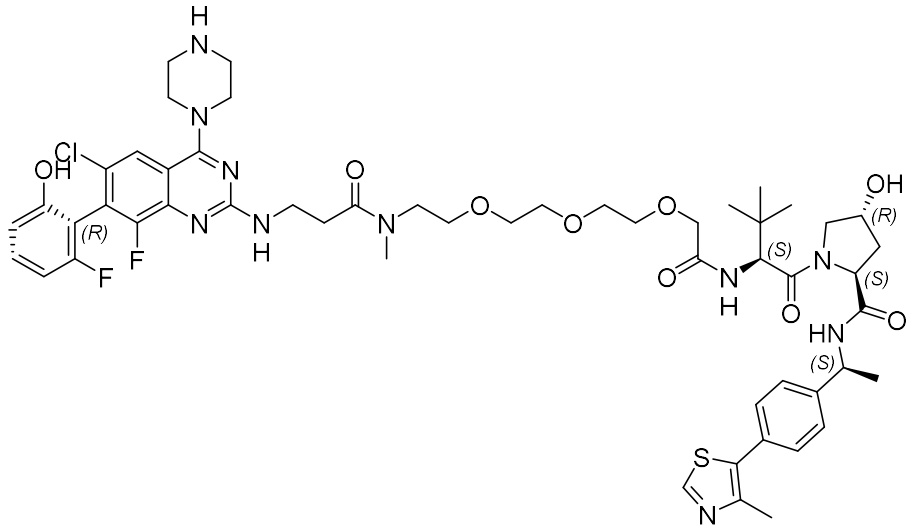
[000983] Etapa 1: Preparación de 4-(6-cloro-8-fluoro-7-((R)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(((S)-17-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-carbonil)-4,18,18-trimetil-3,15-dioxo-7,10,13-trioxa-4,16-diazanonadecil)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



[000984] A una mezcla de (2S,4R)-1-[(2S)-3,3-dimetil-2-[[2-[2-[2-[2-(metilamino)etoxi]etoxi]etoxi]acetil]amino]butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (146 mg, 0,21 mmol, 1,2 eq, clorhidrato) y ácido 3-[[4-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)quinazolin-2-il]amino]propanoico (100 mg, 0,18 mmol, 1 eq) en N,N-dimetilformamida (8 mL) se añadió 1-hidroxibenzotriazol (36 mg, 0,27 mmol, 1,5 eq), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (51 mg, 0,27 mmol, 1,5 eq) y N,N-diisopropiletilamina (69 mg, 0,53 mmol, 0,1 mL, 3 eq). La mezcla se agitó a 15 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante agua (20 mL) y luego se diluyó con diclorometano (50 mL) y se extrajo con diclorometano (50 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El

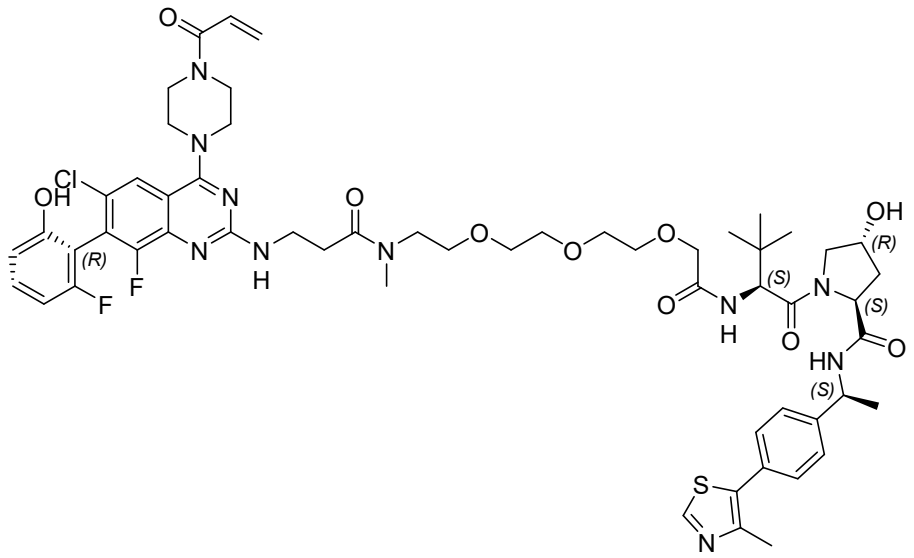
residuo se purificó mediante TLC prep. (diclorometano: metanol = 10:1) para proporcionar terc-butil-4-[6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-2-[[3-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-oxo-etoxi]etoxi]etoxi]etil-metil-amino]-3-oxo-propil]amino]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (150 mg, 0,13 mmol, 71 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1193,2 $[M+1]^+$.

[000985] Etapa 2: Preparación de (2S,4R)-1-((S)-2-(terc-butil)-18-((6-cloro-8-fluoro-7-((R)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-15-metil-4,16-dioxo-6,9,12-trioxa-3,15-diazaoctadecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida



[000986] A una solución de terc-butil-4-[6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-2-[[3-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-oxo-etoxi]etoxi]etoxi]etil-metil-amino]-3-oxo-propil]amino]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato (150 mg, 0,13 mmol, 1 eq) en diclorometano (8 mL) se añadió ácido trifluoroacético (3,08 g, 26,97 mmol, 2,00 mL, 215 eq). La mezcla se agitó a 15 °C durante 20 minutos. La mezcla se concentró para proporcionar (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[2-[3-[[6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il]amino]propanoil-metil-amino]etoxi]etoxi]etoxi]acetil]amino]-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (150 mg, 0,12 mmol, 99 % de rendimiento, trifluoroacetato) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1093,1 $[M+1]^+$.

[000987] Etapa 3: Preparación de (2S,4R)-1-((S)-18-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((R)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-2-(terc-butil)-15-metil-4,16-dioxo-6,9,12-trioxa-3,15-diazaoctadecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida

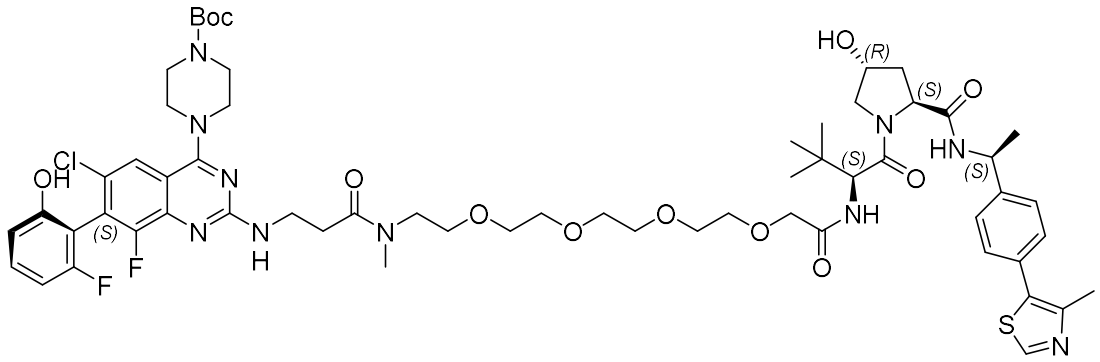


[000988] A una solución de (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[2-[2-[3-[[6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il]amino]propanoil-metil-amino]etoxi]etoxi]etoxi]acetil]amino]-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (76 mg, 0,06 mmol, 1 eq, trifluoroacetato) y 2,6-lutidina (67 mg, 0,63 mmol, 10 eq) en diclorometano (10 mL) se añadió cloruro de prop-2-enoilo (5 mg, 0,06 mmol, 0,9 eq) por goteo a -70 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se inactivó mediante agua (20 mL) y luego se diluyó con diclorometano (50 mL) y se extrajo con diclorometano (50 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa semipreparativa para proporcionar (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[2-[2-[3-[[6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-4-(4-prop-2-enoilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il]amino]propanoil-metil-amino]etoxi]etoxi]etoxi]acetil]amino]-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (30 mg, 0,03 mmol, 42 % de rendimiento, 100 % de pureza) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 1147,3 [M+1]$^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (br s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,45 (br d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,55 - 6,99 (m, 7H), 6,92 - 6,68 (m, 3H), 6,17 (dd, *J* = 2,4, 16,7 Hz, 1H), 5,79 - 5,63 (m, 1H), 5,14 (br s, 1H), 4,89 (br t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,44 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (br s, 1H), 3,99 - 3,90 (m, 2H), 3,80 - 3,49 (m, 24H), 3,06 - 2,82 (m, 3H), 2,75 - 2,58 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,04 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 1,81 - 1,72 (m, 1H), 1,48 - 1,32 (m, 3H), 0,93 (br d, *J* = 2,4 Hz, 9H).

[000989] Ejemplo de síntesis de (2S,4R)-1-((S)-21-(((S) 4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-2-(terc-butil)-18-metil-4,19-dioxo-6,9,12,15-tetraoxa-3,18-diazahenicosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida (Ejemplo de compuesto 211)

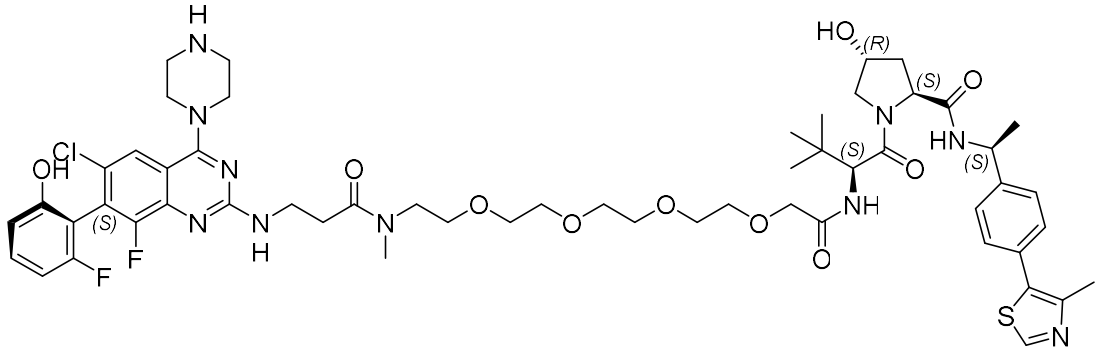
[000990] Etapa 1: Preparación de 4-((S)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(((S)-20-

((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-carbonil)-4,21,21-trimetil-3,18-dioxo-7,10,13,16-tetraoxa-4,19-diazadocosil)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



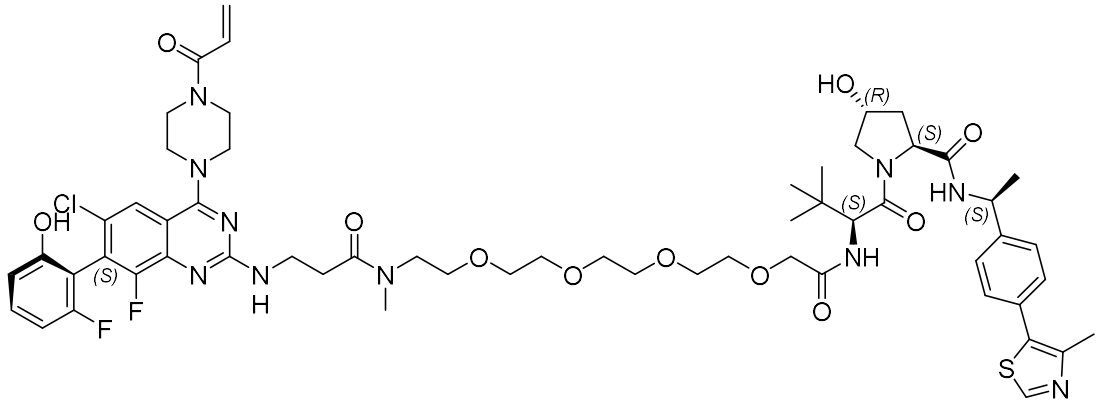
[000991] Una mezcla de (2S,4R)-1-[(2S)-3,3-dimetil-2-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-(metilamino)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]acetil]amino]butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (150 mg, 0,20 mmol, 1 eq, clorhidrato) y ácido 3-[[4-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)quinazolin-2-il]amino]propanoico (129 mg, 0,20 mmol, 1 eq) en N,N-dimetilformamida (8 mL) se añadió 1-hidroxibenzotriazol (41 mg, 0,30 mmol, 1,5 eq), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (59 mg, 0,30 mmol, 1,5 eq) y N,N-diisopropiletilamina (79 mg, 0,61 mmol, 0,10 mL, 3 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua (25 mL). Luego, se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (30 mL × 2) y salmuera (30 mL × 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. (diclorometano: metanol = 10:1). Se obtuvo el compuesto 4-[6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-2-[[3-[2-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-oxo-etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etil-metil-amino]-3-oxo-propil]amino]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,12 mmol, 58 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/z*: 1237,6 $[M+1]^+$.

[000992] Etapa 2: Preparación de (2S,4R)-1-((S)-2-(terc-butil)-21-(((S)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-18-metil-4,19-dioxo-6,9,12,15-tetraoxa-3,18-diazahenicosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida



[000993] A una mezcla de 4-[6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-2-[[3-[2-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-oxo-etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etil-metil-amino]-3-oxo-propil]amino]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,12 mmol, 1 eq) en diclorometano (4 mL) se añadió ácido trifluoroacético (1 mL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[2-[2-[3-[[6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il]amino]propanoil-metil-amino]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]acetil]amino]-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (150 mg, trifluoroacetato) como un aceite amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/z*: 1237,6 $[M+1]^+$.

[000994] Etapa 3: Preparación de (2S,4R)-1-((S)-21-(((S)-4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-2-(terc-butil)-18-metil-4,19-dioxo-6,9,12,15-tetraoxa-3,18-diazahenicosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida

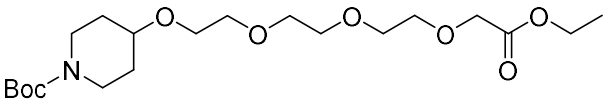


[000995] A la mezcla de (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[3-[[6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il]amino]propanoil-metil-amino]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]acetil]amino]-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (75 mg, 0,06 mmol, 1 eq, trifluoroacetato) y 2,6-lutidina (64 mg, 0,60 mmol, 0,07 mL, 10 eq) en diclorometano (20 mL) se añadió cloruro de prop-2-enoilo (5 mg, 0,06 mmol, 1 eq) en diclorometano (5 mL) por goteo a -75 °C en atmósfera de nitrógeno. Luego, se agitó a -75 °C durante 20 minutos. La mezcla se inactivó con agua (20

mL). Luego, se extrajo con diclorometano (20 mL × 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL × 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa semipreparativa. Se obtuvo (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[2-[2-[3-[[6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-4-(4-prop-2-enoilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il]amino]propanoil-metil-amino]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]acetil]amino]-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (29,8 mg, 0,02 mmol, 39 % de rendimiento, 98 % de pureza, formiato) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 1213,3 $[M+23]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,87 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 4H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 6,84 - 6,68 (m, 3H), 6,29 - 6,24 (m, 1H), 5,81 - 5,78 (m, 1H), 5,01 - 4,98 (m, 1H), 4,69 - 4,66 (m, 1H), 4,60 - 4,55 (m, 1H), 4,11 - 3,98 (m, 2H), 3,90 - 3,82 (m, 7H), 3,75-3,72 (m, 4H), 3,66 - 3,51 (m, 17H), 3,15 (s, 1H), 2,96 - 2,94 (m, 2H), 2,86 - 2,83 (m, 1H), 2,78 - 2,74 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,23 - 2,17 (m, 1H), 2,01 - 1,92 (m, 1H), 1,56 - 1,48 (m, 3H), 1,03 - 1,02 (m, 9H).

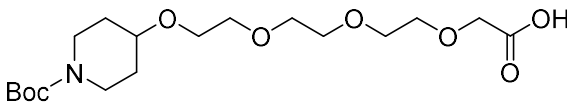
[000996] Ejemplo de síntesis de (2S,4R)-1-((2S)-2-(terc-butil)-14-((1-((2R)-2-((6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)-4-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida (Ejemplo de compuesto 246)

[000997] Etapa 1: Preparación de 4-((11-oxo-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



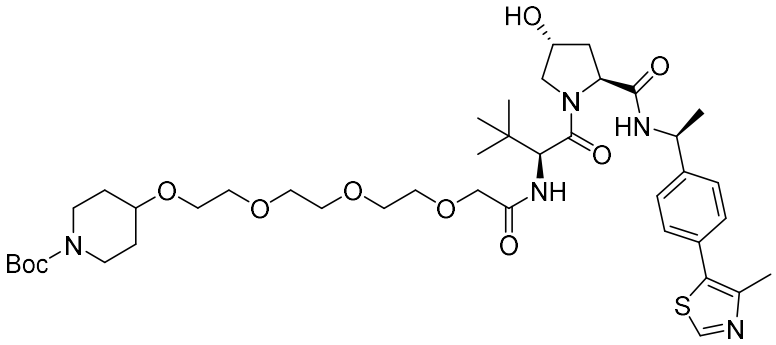
[000998] Una solución de 4-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,38 g, 4,14 mmol, 1,00 eq) y tetraacetato de dirodio(II) (183 mg, 0,41 mmol, 0,10 eq) en diclorometano (15 mL) se enfrió hasta 0 °C, luego se añadió 2-diazoacetato de etilo (2,83 g, 24,84 mmol, 6,00 eq) por goteo. Luego, la mezcla se agitó a 20 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1 a 1/1) para proporcionar el producto deseado. Se obtuvo el compuesto 4-((11-oxo-3,6,9,12 - tetraoxatetradecil)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,36 g, 3,24 mmol, 78 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 320,0 $[M-99]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,21 (q, *J*=7,2 Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,74 - 3,62 (m, 14H), 3,49 - 3,46 (m, 1H), 3,08 - 3,05 (m, 2H), 1,83 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 1,53 – 1,49 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,29 (t, *J*=7,2 Hz, 3H).

[000999] Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-(2-(2-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)acético



[0001000] A una solución de 4-((11-oxo-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)piperidin -1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 1,43 mmol, 1,00 eq) en una mezcla de tetrahidrofurano (5 mL) y agua (2 mL) se añadió hidrato de hidróxido de litio (150 mg, 3,58 mmol, 2,50 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se acidificó hasta un pH=3 con ácido clorhídrico (1 M), y luego se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. Se obtuvo el compuesto ácido 2-(2-(2-(2-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)acético (550 mg) como un aceite incoloro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,15 (s, 2H), 3,82 - 3,63 (m, 14H), 3,56 - 3,44 (m, 1H), 3,11 - 2,95 (m, 2H), 1,91 - 1,80 (m, 2H), 1,58 - 1,48 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).

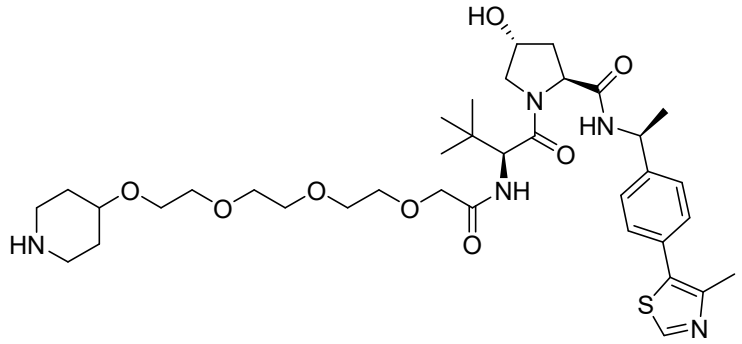
[0001001] Etapa 3: Preparación de 4-(((S)-13-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-carbonil)-14,14-dimetil-11-oxo-3,6,9-trioxa-12-azapentadecil)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



[0001002] A una solución de ácido 2-(2-(2-(2-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)acético (250 mg, 0,64 mmol, 1,00 eq) y (2S,4R)-1-[(2S)-2-amino-3,3 -dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (369 mg, 0,77 mmol, 1,20 eq, sal de clorhidrato) en diclorometano (10 mL) se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (184 mg, 0,96 mmol, 1,50 eq) e hidroxibenzotriazol (129 mg, 0,96 mmol, 1,50 eq) y diisopropiletilamina (248 mg, 1,92 mmol, 3,00 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL), se acidificó hasta un pH=3 con ácido clorhídrico (1 M), luego se extrajo con diclorometano (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de bicarbonato de sodio con saturación (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 1/0 a 10/1) para proporcionar el producto deseado. Se obtuvo el compuesto 4-(((S)-13-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-carbonil)-14,14-dimetil-11-

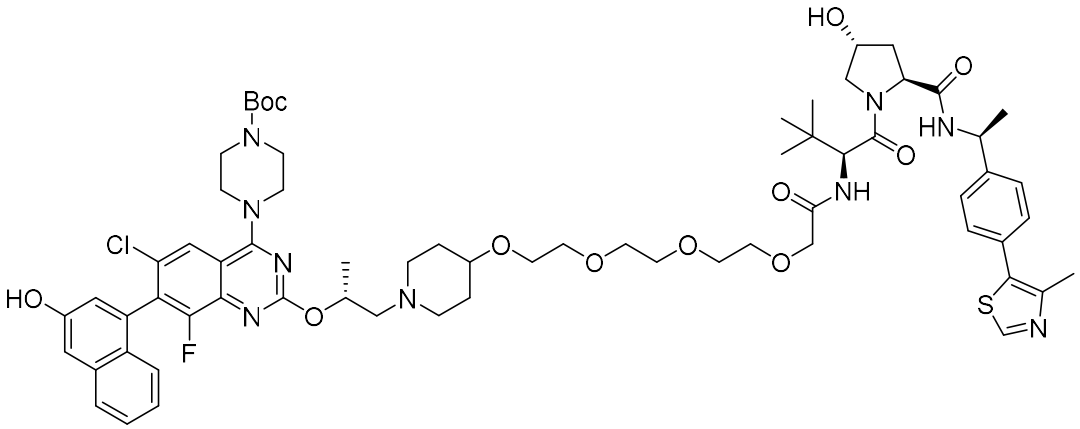
oxo-3,6,9-trioxa-12-azapentadecil)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (427 mg, 0,52 mmol, 82 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 818,4 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,68 (s, 1H), 7,52 - 7,31 (m, 6H), 5,30 (s, 1H), 5,16 - 5,02 (m, 1H), 4,75 (t, *J*=7,6 Hz, 1H), 4,59 - 4,46 (m, 2H), 4,15 - 4,09 (m, 1H), 3,87 - 3,55 (m, 15H), 3,52 - 3,43 (m, 1H), 3,28 (s, 1H), 3,12 - 2,98 (m, 2H), 2,61 - 2,49 (m, 4H), 2,11 - 2,05 (m, 1H), 1,89 - 1,78 (m, 5H), 1,51 - 1,42 (m, 12H), 1,07 (s, 9H).

[0001003] Etapa 4: Preparación de (2S,4R)-1-((S)-2-(terc-butil)-4-oxo-14-(piperidin-4-iloxi)-6,9,12-trioxa-3-azatetradecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida



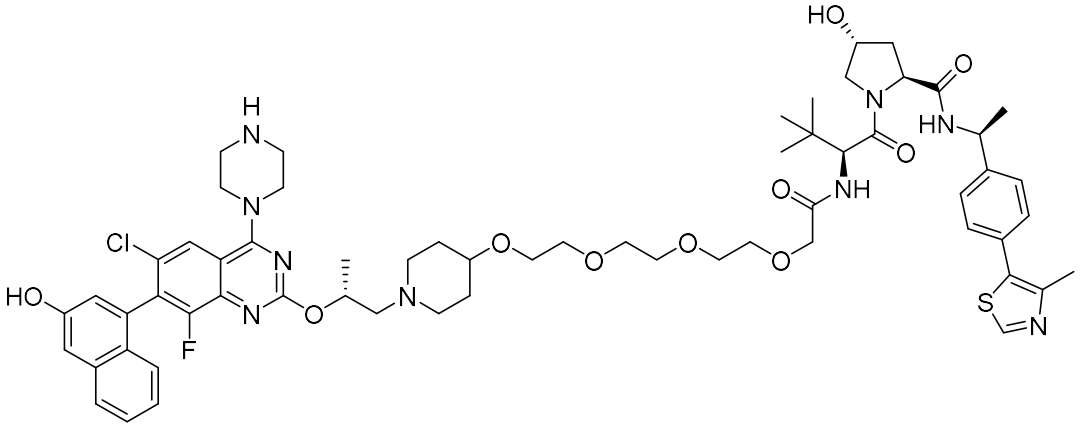
[0001004] A una solución de 4-(((S)-13-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4- (4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-carbonil)-14,14-dimetil-11-oxo-3,6,9-trioxa-12-azapentadecil)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (427 mg, 0,52 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (2 mL) se añadió cloruro de hidrógeno/dioxano (4,0 M, 3,0 mL, 22,99 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. Se obtuvo el compuesto (2S,4R)-1-((S)-2-(terc-butil)-4-oxo-14-(piperidin-4-iloxi) -6,9,12-trioxa-3-azatetradecan-1-oil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida (400 mg, sal de clorhidrato) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 718,4 $[M+1]^+$.

[0001005] Etapa 5: Preparación de 4-(6-cloro-8-fluoro-2-(((R)-1-(4-(((S)-13-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-carbonil)-14,14,dimetil-11-oxo-3,6,9-trioxa-12-azapentadecil)oxi)piperidin-1-il)propan-2-il)oxi)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



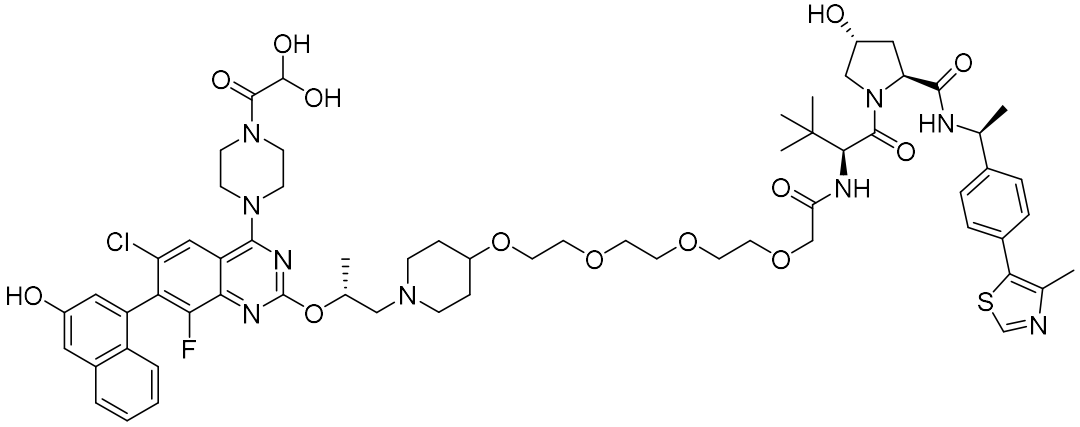
[0001006] A una mezcla de (2S,4R)-1-[(2S)-3,3-dimetil-2-[[2-[2-[2-[2-[2-(4-piperidiloxi)etoxi]etoxi]etoxi]acetil]amino]butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (78 mg, 0,1 mmol, 1,2 eq, clorhidrato) en metanol (2 mL) se añadió sulfato de sodio (28 mg, 0,34 mmol, 4 eq). Se agitó la mezcla de reacción a 25 ºC durante 20 minutos. Se añadió una solución de 4-[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-2-[(1R)-1-metil-2-oxo-etoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,09 mmol, 1 eq) en diclorometano (2 mL) tras lo cual siguió ácido acético (10 mg, 0,17 mmol, 2 eq). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió cianoborhidruro de sodio (16 mg, 0,26 mmol, 3 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 4 horas. Se añadió metanol (2 mL) para obtener la mezcla de reacción como una solución transparente. La solución se purificó mediante TLC prep. (metanol al 10 % en diclorometano) para obtener 4-[6-cloro-8-fluoro-2-[(1R)-2-[4-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-oxo-etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]-1-piperidil]-1-metil-etoxi]-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (45 mg, 0,03 mmol, 38 % de rendimiento, 94 % de pureza) como una goma incolora. LC/MS (ESI) *m/z*: 1281,6 $[M+1]^+$.

[0001007] Etapa 6: Preparación de (2S,4R)-1-((2S)-2-(terc-butil)-14-((1-((2R)-2-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)-4-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida



[0001008] A una solución de 4-[6-cloro-8-fluoro-2-[(1R)-2-[4-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-oxo-etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]-1-piperidil]-1-metil-etoxi]-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (45 mg, 0,03 mmol, 1 eq) en diclorometano (2 mL) se añadió ácido trifluoroacético (308 mg, 2,70 mmol, 0,2 mL, 77,01 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La solución de reacción se concentró al vacío para obtener (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[2-[[1-[(2R)-2-[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il]oxipropil]-4-piperidil]oxi]etoxi]etoxi]etoxi]acetil]amino]-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (45 mg, 0,03 mmol, 98 % de rendimiento, trifluoroacetato) como una goma incolora.

[0001009] Etapa 7: Preparación de (2S,4R)-1-((2S)-2-(terc-butil)-14-((1-((2R)-2-((6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)-4-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida

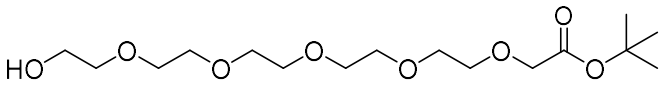


[0001010] A la mezcla de (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[2-[[1-[(2R)-2-[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il]oxipropil]-4-piperidil]oxi]etoxi]etoxi]etoxi]acetil]amino]-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (85 mg, 0,07 mmol, 1 eq, clorhidrato) y ácido 2,2-dihidroxiacético (65 mg, 0,7 mmol, 10 eq) en N,N-dimetilformamida (3 mL) se añadió exafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-

tetrametiluronio (80 mg, 0,21 mmol, 3 eq) y N,N-diisopropiletilamina (90 mg, 0,7 mmol, 0,1 mL, 10 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla se filtró. El filtrado se purificó mediante HPLC prep. Se obtuvo el compuesto (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[2-[2-[[1-[(2R)-2-[6-cloro-4-[4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il]-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-2-il]oxipropil]-4-piperidil]oxi]etoxi]etoxi]etoxi]acetil]amino]-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (17,5 mg, 0,01 mmol, 19 % de rendimiento, 97,8 % de pureza, formiato) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 1256,4 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,04 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,43 - 8,41 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,81 - 7,79 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,58 - 7,26 (m, 7H), 7,24 - 7,14 (m, 2H), 7,09 - 7,01 (m, 1H), 6,43 - 6,30 (m, 1H), 5,52 - 5,03 (m, 2H), 4,95 - 4,80 (m, 1H), 4,71 - 4,34 (m, 2H), 4,27 (s, 1H), 4,00 - 3,78 (m, 8H), 3,75 - 3,66 (m, 2H), 3,63 - 3,49 (m, 12H), 3,23 -3,18 (m, 3H), 2,90 - 2,74 (m, 2H), 2,44 (s, 4H), 2,18 - 1,98 (m, 5H), 1,81 - 1,66 (m, 3H), 1,40 - 1,18 (m, 8H), 0,92 (s, 9H).

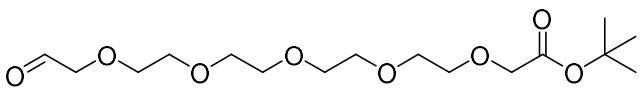
[0001011] Ejemplo de síntesis de (2S,4R)-1-((S)-2-((E)-19-(3-(4-((4-cloro-2-hidroxi-5-(1-metilciclopropil)fenil)glicil)piperazin-1-il)azetidin-1-il)-19-oxo-3,6,9,12,15-pentaoxanonadec-17-enamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidin-2-carboxamida (Ejemplo de compuesto 251)

[0001012] Etapa 1: Preparación de 17-hidroxi-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecanoato de terc-butilo



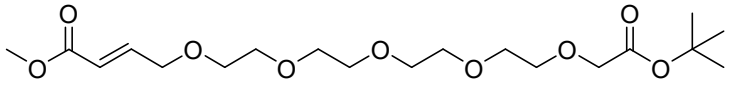
[0001013] A una solución fría y agitada de 3,6,9,12-tetraoxatetradecano-1,14-diol (3 eq) en N,N-dimetilformamida anhidro se añadió hidruro de sodio (60 %, 1,2 eq) en porciones a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta ta y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se reenfrió hasta 0 °C, se añadió 2-bromoacetato de terc-butilo (1 eq) en porciones, la mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se inactivó cuidadosamente con agua bajo enfriamiento con agua helada y se extrajo con dicloruro de metileno. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se evaporó hasta alcanzar la sequedad a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: metanol al 1-6 % en dicloruro de metileno) para proporcionar el producto deseado, 17-hidroxi-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecan-1-oato de terc-butilo como un aceite amarillo claro, rendimiento: 29 %. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,48 (s, 9H), 3,60-3,73 (m, 20H), 4,02 (s, 2H).

[0001014] Etapa 2: Preparación de 17-oxo-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecanoato de terc-butilo



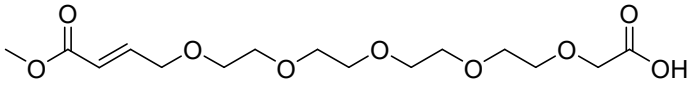
[0001015] A una solución de 17-hidroxi-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecanoato de terc-butilo (1 g, 3,52 mmol) en CH_3CN (30 mL) se añadió IBX (1,4 g, 4,87 mmol). La solución se agitó y se calentó hasta reflujo durante 5 horas en N_2. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA = 5/1 a EA) para proporcionar el compuesto del título (875 mg, 2,5 mmol, 71 % de rendimiento).

[0001016] Etapa 2: Preparación de (E)-3,6,9,12,15-pentaoxanonadec-17-enodioato 19-metílico de 1-(terc-butilo)



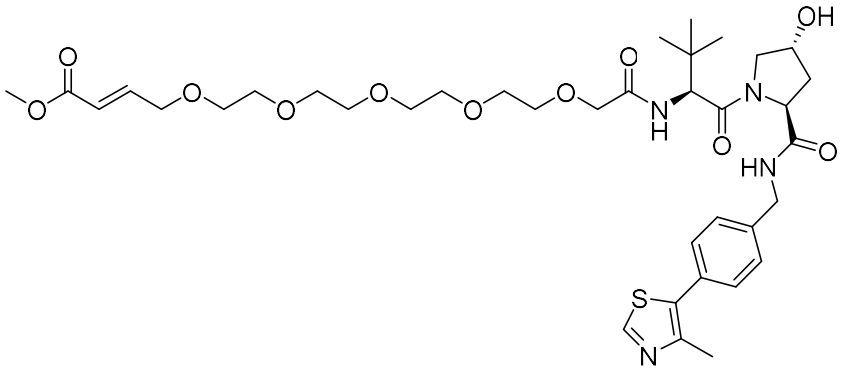
[0001017] A una solución de 17-oxo-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecanoato de terc-butilo (875 mg, 2,5 mmol) y 2-(dimetoxifosforil)acetato de metilo (844 mg, 4,64 mmol) en THF (10 mL) se añadió DBU (1,1 g, 6,96 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas en N_2. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA de 30/1 a 1/1) para proporcionar el compuesto del título (224 mg, 0,55 mmol, 22 % de rendimiento).

[0001018] Etapa 3: Preparación de ácido (E)-3-oxo-2,7,10,13,16,19-hexaoxahenicos-4-en-21-oico



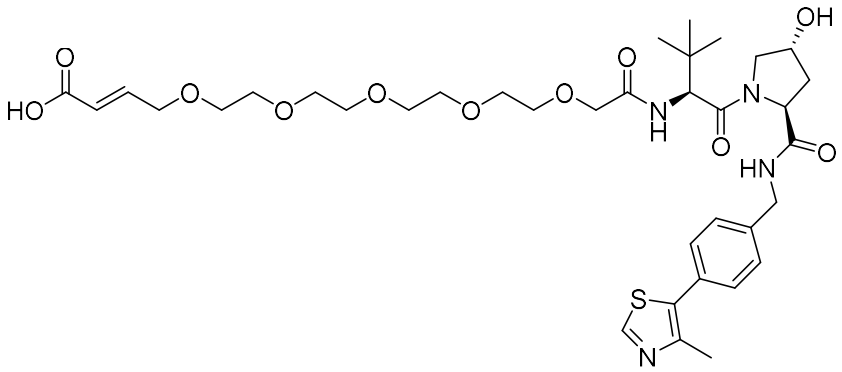
[0001019] A una solución de (E)-3,6,9,12,15-pentaoxanonadec-17-enodioato 19-metílico de 1-(terc-butilo) (224 mg, 0,55 mmol) en DCM (5 mL) se añadió TFA (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se concentró a presión reducida para proporcionar el producto ácido (E)-3-oxo-2,7,10,13,16,19-hexaoxahenicos-4-en-21-oico (240 mg).

[0001020] Etapa 4: Preparación de (S,E)-3-((2S,4R)-4-hidroxi-2-((4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)carbamoil)pirrolidin-1-carbonil)-2,2-dimetil-5-oxo-7,10,13,16,19-pentaoxa-4-azatricos-21-en-23-oato de metilo



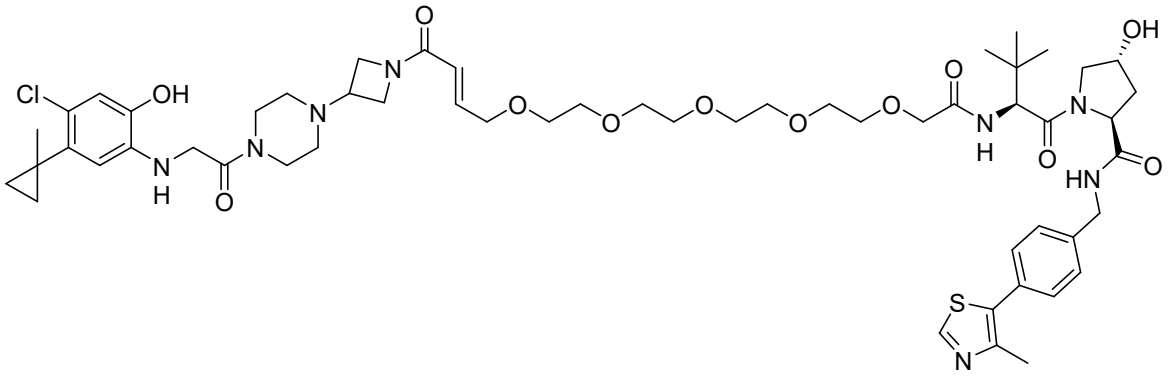
[0001021] A una solución de ácido (E)-3-oxo-2,7,10,13,16,19-hexaoxahenicos-4-en-21-oico (240 mg) en DCM (10 mL) se añadió clorhidrato de (2S,4R)-1-((S)-2-amino-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidin-2-carboxamida (257 mg, 0,55 mmol), TEA (154 mg, 1,52 mmol) y HATU (289 mg, 0,76 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se inactivó con H_2O (10 mL). La mezcla se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. La fase orgánica se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH = de 50/1 a 20/1) para proporcionar (S,E)-3-((2S,4R)-4-hidroxi-2-((4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)carbamoil)pirrolidin-1-carbonil)-2,2-dimetil-5-oxo-7,10,13,16,19-pentaoxa-4-azatricos-21-en-23-oato de metilo (206 mg, 0,27 mmol).

[0001022] Etapa 5: Preparación de ácido (S,E)-3-((2S,4R)-4-hidroxi-2-((4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)carbamoil)pirrolidin-1-carbonil)-2,2-dimetil-5-oxo-7,10,13,16,19-pentaoxa-4-azatricos-21-en-23-oico



[0001023] A una solución de (S,E)-3-((2S,4R)-4-hidroxi-2-((4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)carbamoil)pirrolidin-1-carbonil)-2,2-dimetil-5-oxo-7,10,13,16,19-pentaoxa-4-azatricos-21-en-23-oato de metilo (206 mg, 0,27 mmol) en THF/agua (5 mL/5 mL) se añadió NaOH (33 mg, 0,81 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El pH de la mezcla se ajustó hasta 9 con HCl.ac (1 M). La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (S,E)-3-((2S,4R)-4-hidroxi-2-((4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)carbamoil)pirrolidin-1-carbonil)-2,2-dimetil-5-oxo-7,10,13,16,19-pentaoxa-4-azatricos-21-en-23-oico de metilo (220 mg).

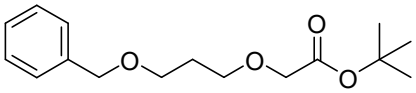
[0001024] Etapa 6: Preparación de (2S,4R)-1-((S)-2-((E)-19-(3-(4-((4-cloro-2-hidroxi-5-(1-metilciclopropil)fenil)glicil)piperazin-1-il)azetidin-1-il)-19-oxo-3,6,9,12,15-pentaoxanonadec-17-enamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidin-2-carboxamida



[0001025] A una solución de ácido (S,E)-3-((2S,4R)-4-hidroxi-2-((4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)carbamoil)pirrolidin-1-carbonil)-2,2-dimetil-5-oxo-7,10,13,16,19-pentaoxa-4-azatricos-21-en-23-oico de metilo (220 mg) en DMF (5 mL) se añadió clorhidrato de 1-(4-(azetidin-3-il)piperazin-1-il)-2-((4-cloro-2-hidroxi-5-(1-metilciclopropil)fenil)amino)etan-1-ona (116 mg, 0,28 mmol), TEA (84 mg, 0,84 mmol) y HATU (160 mg, 0,42 mmol) posteriormente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se inactivó con H_2O (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera. La fase orgánica se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar (2S,4R)-1-((S)-2-((E)-19-(3-(4-((4-cloro-2-hidroxi-5-(1-metilciclopropil)fenil)glicil)piperazin-1-il)azetidin-1-il)-19-oxo-3,6,9,12,15-pentaoxanonadec-17-enamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidin-2-carboxamida (15,5 mg, 0,014 mmol). ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,87 (s, 1H), 8,25–8,26 (m, 1H), 7,41–7,47 (m, 4H), 6,78–6,84 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,23–6,29 (m, 1H), 5,36–5,41 (m, 1H), 4,69–4,71 (m, 1H), 4,50–4,59 (m, 3H), 4,29–4,38 (m, 2H), 4,18–4,20 (m, 2H), 4,05–4,14 (m, 4H), 3,96 (s, 2H), 3,78–3,91 (m, 3H), 3,60–3,70 (m, 20H), 3,24 (br, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,37–2,45 (m, 4H), 2,20–2,25 (m, 1H), 2,05–2,12 (m, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,71–1,72 (m, 3H), 1,04 (s, 9H).

[0001026] Ejemplo de síntesis de (2S,4R)-1-((2S)-2-(2-((5-(4-(6-cloro-2-((3-(dimetilamino)-3-oxopropil)amino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-5-oxopentil)oxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida (Ejemplo de compuesto 254)

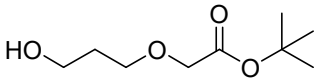
[0001027] Etapa 1: Preparación de 17-hidroxi-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecanoato de terc-butilo



[0001028] Se disolvió hidróxido de sodio (10,67 g, 266,67 mmol, 11,08 eq) en agua (16 mL) y luego se añadió a una solución de 3-benciloxipropan-1-ol (4 g, 24,07 mmol, 3,81 mL, 1 eq), cloruro de tetra-n-butilamonio (7,02 g, 25,27 mmol, 7,06 mL, 1,05 eq) en diclorometano (20 mL). Luego, se añadió 2-bromoacetato de terc-butilo (18,78 g, 96,26 mmol, 14,22 mL, 4 eq). La

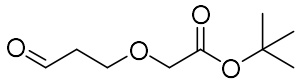
mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 16 horas. Se añadió agua (80 mL) y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo de manera adicional con diclorometano (200 mL × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (80 mL × 2), se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 5/1) para proporcionar 2-(3-benciloxipropoxi)acetato de terc-butilo (1,0 g, 3,21 mmol, 13 % de rendimiento, 90 % de pureza) como un aceite incoloro y 2-(3-benciloxipropoxi)acetato de terc-butilo (6 g, 14,98 mmol, 62 % de rendimiento, 70 % de pureza) como un aceite amarillo.

[0001029] Etapa 2: Preparación de 2-(3-hidroxipropoxi)acetato de terc-butilo



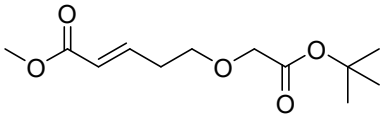
[0001030] A una solución de 2-(3-benciloxipropoxi)acetato de terc-butilo (6 g, 14,98 mmol, 1 eq) en etanol (10 mL) se añadió catalizador de paladio sobre carbono activado (0,5 g, 10 % de pureza) y la mezcla se desgasificó con hidrógeno. La mezcla se agitó a 15 °C durante 16 horas a 15 PSI. Luego, la mezcla se agitó a 40 °C durante 2 horas a 50 PSI. La mezcla se filtró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1 a 1/1) para proporcionar 2-(3-hidroxipropoxi)acetato de terc-butilo (1,1 g, 5,78 mmol, 39 % de rendimiento) como un líquido incoloro. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,36 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,53 - 3,38 (m, 4H), 1,73 - 1,54 (m, 2H), 1,50 - 1,38 (s, 9H).

[0001031] Etapa 3: Preparación de 2-(3-oxopropoxi)acetato de terc-butilo



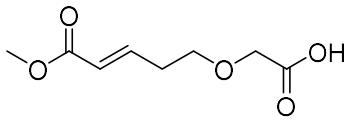
[0001032] A una mezcla de cloruro de oxalilo (1,20 g, 9,45 mmol, 0,83 mL, 3 eq) en diclorometano (8 mL) se añadió por goteo sulfóxido de dimetilo (984 mg, 12,60 mmol, 0,98 mL, 4 eq) en diclorometano (4 mL) a -70 °C y se agitó durante 0,5 h a -70 °C. Se añadió por goteo 2-(3-hidroxipropoxi)acetato de terc-butilo (600 mg, 3,15 mmol, 1 eq) en diclorometano (4 mL) y se agitó a -70 °C durante 0,5 horas. Se añadió trietilamina (2,55 g, 25,20 mmol, 3,51 mL, 8 eq) por goteo a la mezcla de reacción. Luego, la mezcla de reacción se agitó a -70 °C durante 1 hora y 20 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó mediante cloruro de amonio saturado (20 mL) y luego se diluyó con diclorometano (50 mL) y se extrajo con diclorometano (50 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 2-(3-oxopropoxi)acetato de terc-butilo (500 mg, 2,66 mmol, 84,33 %) como un aceite amarillo. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,67 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 8,75 (s, 1H),4,05 - 3,91 (m, 2H), 3,78 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,62 (dt, J = 2,0, 6,0 Hz, 2H), 1,45 - 1,42 (s, 9H).

[0001033] Etapa 4: Preparación de (E)-5-(2-(terc-butoxi)-2-oxoetoxi)pent-2-enoato de metilo



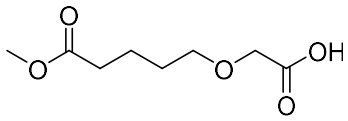
[0001034] A una solución de 2-(3-oxopropoxi)acetato de terc-butilo (500 mg, 2,66 mmol, 1 eq) en diclorometano (20 mL) se añadió 2-(trifenil-fosfanilideno)acetato de metilo (889 mg, 2,66 mmol, 1 eq). La mezcla se agitó a 15 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró como un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 3/1) para proporcionar (E)-5-(2-terc-butoxi-2-oxo-etoxi)pent-2-enoato de metilo (350 mg, 1,43 mmol, 54 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,91 (td, *J* = 6,8, 15,6 Hz, 1H), 5,97 (td, *J* = 1,6, 15,6 Hz, 1H), 4,06 - 3,89 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,60 - 3,50 (m, 2H), 2,45 (dq, *J* = 1,6, 6,4 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H).

[0001035] Etapa 5: Preparación de ácido (E)-2-((5-metoxi-5-oxopent-3-en-1-il)oxi)acético



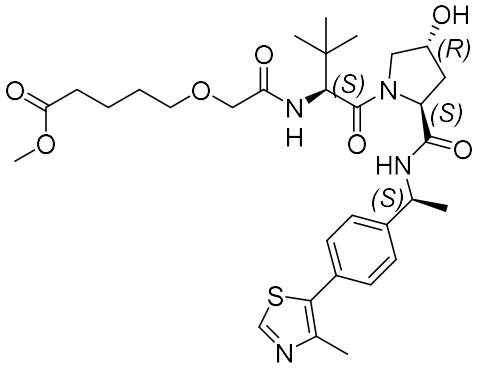
[0001036] A una solución de (E)-5-(2-terc-butoxi-2-oxo-etoxi)pent-2-enoato de metilo (300 mg, 1,23 mmol, 1 eq) en diclorometano (8 mL) se añadió ácido trifluoroacético (3,08 g, 27,01 mmol, 2 mL, 22 eq). La mezcla se agitó a 15 °C durante 1 horas. La mezcla se concentró para proporcionar ácido 2-[(E)-5-metoxi-5-oxo-pent-3-enoxi]acético (370 mg, 1,22 mmol, 99 % de rendimiento, trifluoroacetato) como un aceite amarillo.

[0001037] Etapa 6: Preparación de ácido 2-((5-metoxi-5-oxopentil)oxi)acético



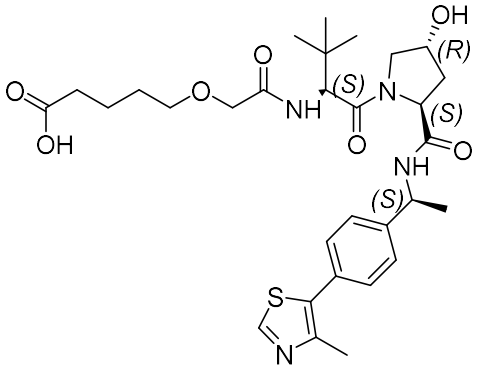
[0001038] A una solución de ácido 2-[(E)-5-metoxi-5-oxo-pent-3-enoxi]acético (100 mg, 0,53 mmol, 1 eq) en etanol (5 mL) se añadió catalizador de paladio sobre carbono activado (0,05 g, 10 % de pureza) y la mezcla se desgasificó con hidrógeno. La mezcla entera se agitó a 15 °C durante 16 horas a 15 psi. La mezcla se filtró para obtener el filtrado. El filtrado se concentró para proporcionar ácido 2-(5-metoxi-5-oxo-pentoxi)acético (140 mg) como un aceite amarillo.

[0001039] Etapa 7: Preparación de 5-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-2-oxoetoxi)pentoato de metilo



[0001040] A una mezcla de ácido 2-(5-metoxi-5-oxo-pentoxi)acético (140 mg, 0,74 mmol, 1 eq) y (2S,4R)-1-[(2S)-2-amino-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (327 mg, 0,74 mmol, 1 eq) en N,N-dimetilformamida (8 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (285 mg, 2,21 mmol, 0,38 mL, 3 eq), 1-hidroxibenzotriazol (119 mg, 0,88 mmol, 1,2 eq) y 3-(etiliminometilenoamino)-N,N-dimetil-propan-1-amina;clorhidrato (169 mg, 0,88 mmol, 1,2 eq). La mezcla se agitó a 15 °C durante 2 horas. La mezcla se inactivó mediante agua (20 mL), la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa semipreparativa para proporcionar 5-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-oxo-etoxi]pentanoato de metilo (120 mg, 0,19 mmol, 26 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 617,5 $[M+1]^+$.

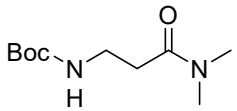
[0001041] Etapa 8: Preparación de ácido 5-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-2-oxoetoxi)pentanoico



[0001042] A una solución de 5-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-oxo-etoxi]pentanoato de metilo (120 mg, 0,19 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (3 mL), metanol (3 mL) y agua (3 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (251 mg, 5,98 mmol, 30,74 eq). La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas. El pH de la mezcla se ajustó hasta 5 mediante ácido clorhídrico (1 M) y la

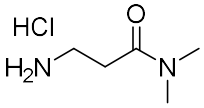
fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (150 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar ácido 5-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-oxo-etoxi]pentanoico (100 mg, 0,16 mmol, 85 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

[0001043] Etapa 9: Preparación de (3-(dimetilamino)-3-oxopropil)carbamato de terc-butilo



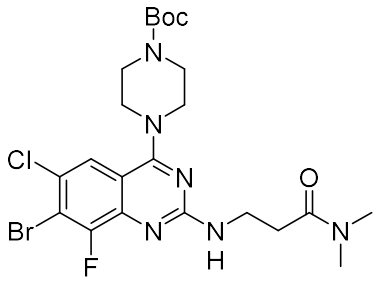
[0001044] A una solución de 2-ciano-N,N-dimetil-acetamida (500 mg, 4,46 mmol, 1 eq) en alcohol etílico (10 mL) se añadió Raney-Ni (100 mg, 1,17 mmol) y luego hidróxido de amonio (1,82 g, 17,14 mmol, 2 mL, 33 % de pureza, 3,84 eq), dicarbonato de di-terc-butilo (1,46 g, 6,69 mmol, 1,54 mL, 1,5 eq), la mezcla se agitó a 25 °C durante 10 horas en hidrógeno (15 psi). La mezcla se filtró y el filtrado se condensó para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 20-100 % en éter de petróleo) para proporcionar el producto N-[3-(dimetilamino)-3-oxo-propil]carbamato de terc-butilo (850 mg, 3,93 mmol, 88 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5,43 - 5,27 (m, 1H), 3,41 (q, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,50 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,42 (s, 9H).

[0001045] Etapa 10: Preparación de clorhidrato de 3-amino-N,N-dimetilpropanamida



[0001046] A una solución de N-[3-(dimetilamino)-3-oxo-propil]carbamato de terc-butilo (850 mg, 3,93 mmol, 1 eq) en diclorometano (8 mL) se añadió ácido clorhídrico/metanol (4 M, 8 mL, 8,14 eq), la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se condensó para proporcionar 3-amino-N,N-dimetil-propanamida (580 mg, 3,80 mmol, 96,7 % de rendimiento, ácido clorhídrico) como un aceite incoloro. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,02 (br s, 3H), 2,98 - 2,90 (m, 5H), 2,83 (s, 3H), 2,68 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H).

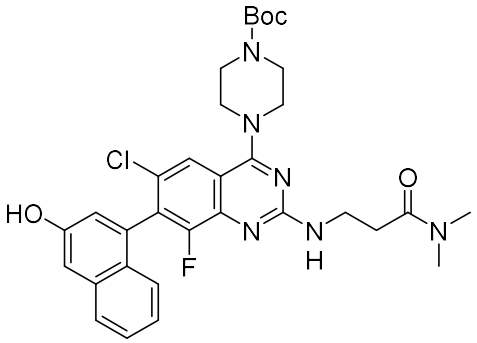
[0001047] Etapa 11: Preparación de 4-(7-bromo-6-cloro-2-((3-(dimetilamino)-3-oxopropil)amino)-8-fluoroquinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



[0001048] A una solución de 3-amino-N,N-dimetil-propanamida (650 mg, 4,26 mmol, 2,38 eq,

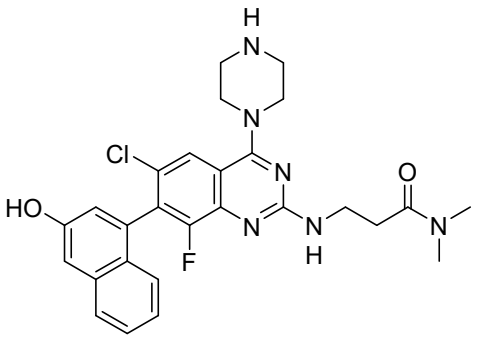
clorhidrato) en isopropanol (10 mL) se añadió diisopropiletilamina (810 mg, 6,27 mmol, 1,1 mL, 3,5 eq), y luego se añadió 4-(7-bromo-2,6-dicloro-8-fluoro-quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (860 mg, 1,79 mmol, 1 eq), la mezcla se agitó a 95 °C durante 12 horas. La mezcla se condensó para proporcionar un residuo, este residuo se disolvió en acetato de etilo (100 mL) y se lavó mediante agua (100 mL), la fase orgánica se secó mediante anhidro, se filtró y el filtrado se condensó para proporcionar el producto bruto. Este producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo/diclorometano = 5/1/1, 3/1/1, 2/1/1, 1/1/1) para proporcionar 4-[7-bromo-6-cloro-2-[[3-(dimetilamino)-3-oxo-propil]amino]-8-fluoro-quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (750 mg, 1,34 mmol, 74 % de rendimiento) como un sólido marrón. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,56 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 5,92 (br t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,84 (q, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,61 (br s, 8H), 3,03 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,67 (br s, 2H), 1,50 (s, 9H).

[0001049] Etapa 12: Preparación de 4-(6-cloro-2-((3-(dimetilamino)-3-oxopropil)amino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



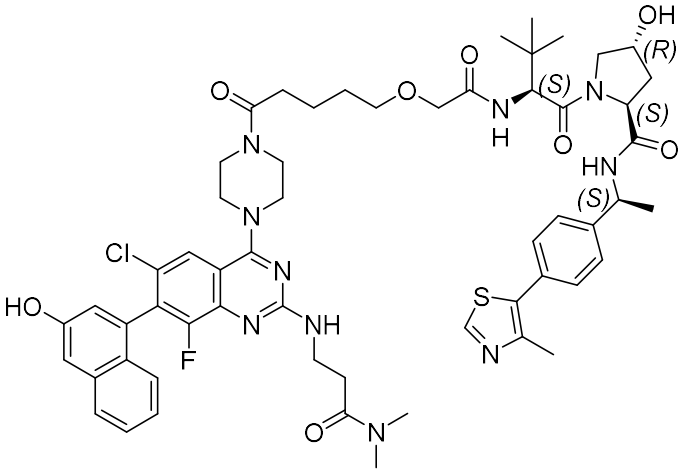
[0001050] A una solución de 4-[7-bromo-6-cloro-2-[[3-(dimetilamino)-3-oxo-propil]amino]-8-fluoro-quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (332 mg, 0,59 mmol, 1 eq) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-ol (160 mg, 0,59 mmol, 1 eq) en dioxano (8 mL) y agua (2 mL) se añadió carbonato de sodio (188 mg, 1,78 mmol, 3 eq), tetraquis[trifenilfosfin]paladio(0) (68 mg, 0,06 mmol, 0,1 eq), la mezcla se agitó a 90 °C en nitrógeno durante 5 horas. La mezcla de reacción se cargó con tetraquis[trifenilfosfin]paladio(0) (34,22 mg, 0,029 mmol, 0,05 eq) y se agitó a 90 °C en nitrógeno durante 3 horas. La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL, dos veces), la fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se condensó para proporcionar el producto bruto. Este producto bruto se purificó mediante TLC prep. (diclorometano/acetato de etilo = 1/1) para proporcionar 4-[6-cloro-2-[[3-(dimetilamino)-3-oxo-propil]amino]-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,16 mmol, 26,6 % de rendimiento, 98,2 % de pureza) como un sólido marrón. LC/MS (ESI) *m/z*: 623,1 $[M+1]^+$.

[0001051] Etapa 13: Preparación de 3-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N,N-dimetilpropanamida



[0001052] A una solución de 4-[6-cloro-2-[[3-(dimetilamino)-3-oxo-propil]amino]-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,16 mmol, 1 eq) en diclorometano (8 mL) se añadió ácido trifluoroacético (3,08 g, 27,01 mmol, 2 mL, 168,32 eq), la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró para proporcionar un producto bruto. Este producto bruto se diluyó con solución acuosa de bicarbonato de sodio con saturación (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL, tres veces), la fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se condensó para proporcionar 3-[[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il]amino]-N,N-dimetil-propanamida (95 mg) como un sólido marrón. LC/MS (ESI) *m/z*: 523,1 $[M+1]^+$.

[0001053] Etapa 14: Preparación de (2S,4R)-1-((2S)-2-(2-((5-(4-(6-cloro-2-((3-(dimetilamino)-3-oxopropil)amino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-5-oxopentil)oxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida

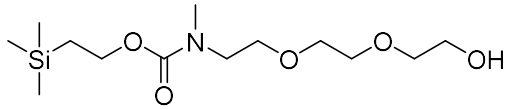


[0001054] A una mezcla de ácido 5-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-oxo-etoxi]pentanoico (100 mg, 0,17 mmol, 1 eq) y 3-[[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il]amino]-N,N-dimetil-propanamida (106 mg, 0,17 mmol, 1 eq, trifluoroacetato) en N,N-dimetilformamida (4 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (64 mg, 0,50 mmol, 3 eq), 3-(etiliminometilenoamino)-N,N-dimetil-propan-1-amina;clorhidrato (38 mg, 0,20 mmol, 1,2 eq) y 1-hidroxibenzotriazol (27 mg, 0,20 mmol, 1,2 eq). La mezcla se agitó a 15 °C durante 3 horas.

La mezcla de reacción se inactivó mediante agua (20 mL), y luego se diluyó con diclorometano (50 mL) y se extrajo con diclorometano (50 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa semipreparativa para proporcionar (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[5-[4-[6-cloro-2-[[3-(dimetilamino)-3-oxo-propil]amino]-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-4-il]piperazin-1-il]-5-oxo-pentoxi]acetil]amino]-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (9 mg, 0,01 mmol, 4,6 % de rendimiento, 95 % de pureza) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 554,4 $[M/2+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,78 - 9,66 (s, 1H), 9,09 - 8,87 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,80 (br d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 7,43 (br d, *J* = 8,0 Hz, 3H), 7,38 - 7,31 (m, 3H), 7,27 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,25 - 7,10 (m, 3H), 7,05 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 5,15 (br s, 1H), 4,89 (br t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,55 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 4,46 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,29 (br s, 1H), 3,97 - 3,89 (m, 2H), 3,71 (br s, 5H), 3,59 (br s, 3H), 3,52 (br s, 5H), 2,98 (s, 3H), 2,80 (br s, 3H), 2,61 (br t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,47 - 2,40 (m, 6H), 2,12 - 2,01 (m, 1H), 1,81 - 1,72 (m, 1H), 1,62 (br s, 4H), 1,49 - 1,35 (m, 3H), 0,94 (s, 9H).

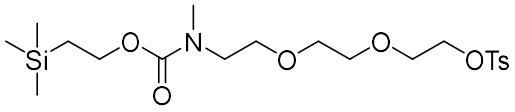
[0001055] Ejemplo de síntesis de 3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-(3-(2-((S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-carbonil)fenoxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida (Ejemplo de compuesto 257)

[0001056] Etapa 1: Preparación de (2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo



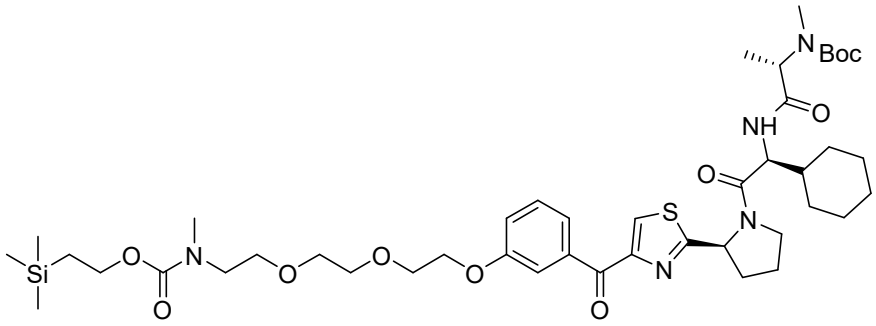
[0001057] A una solución agitada de 2-(2-(2-(metilamino)etoxi)etoxi)etan-1-ol (1,8 g, 0,005 mol) y trietilamina (1,01 g, 0,01 mol) en diclorometano (30 mL) se añadió (2-(trimetilsilil)etil) carbonato de 4-nitrofenilo (3,1 g, 0,02 mol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (20 mL), se lavó con agua y salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (con elución con acetato de etilo al 20-30 % en hexano) para proporcionar (2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo (560 mg, 42 %) como un aceite incoloro.

[0001058] Etapa 2: Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 2,2,7-trimetil-6-oxo-5,10,13-trioxa-7-aza-2-silapentadecan-15-ilo



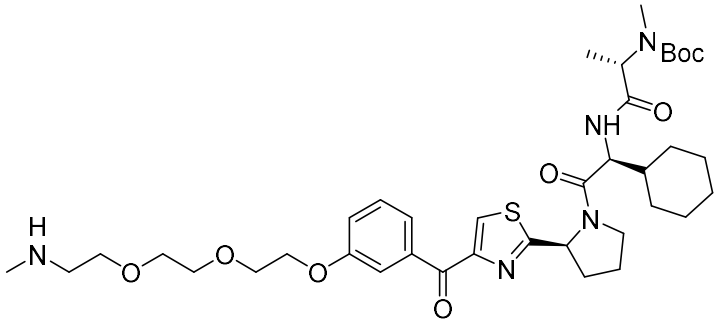
[0001059] A una solución agitada de (2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo (560 mg, 1,43 mmol), trietilamina (436 mg, 4,3 mmol) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (17 mg, 0,14 mmol) en diclorometano (10 mL) se añadió cloruro de 4-toluenosulfonilo (820 mg, 4,3 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (con elución con acetato de etilo al 20-40 % en hexano) para proporcionar 4-metilbencenosulfonato de 2,2,7-trimetil-6-oxo-5,10,13-trioxa-7-aza-2-silapentadecan-15-ilo (300 mg, 45 %) como un sólido blanco.

[0001060] Etapa 3: Preparación de ((S)-1-(((S)-1-ciclohexil-2-oxo-2-((S)-2-(4-(3-((2,2,7-trimetil-6-oxo-5,10,13-trioxa-7-aza-2-silapentadecan-15-il)oxi)benzoil)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)etil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo



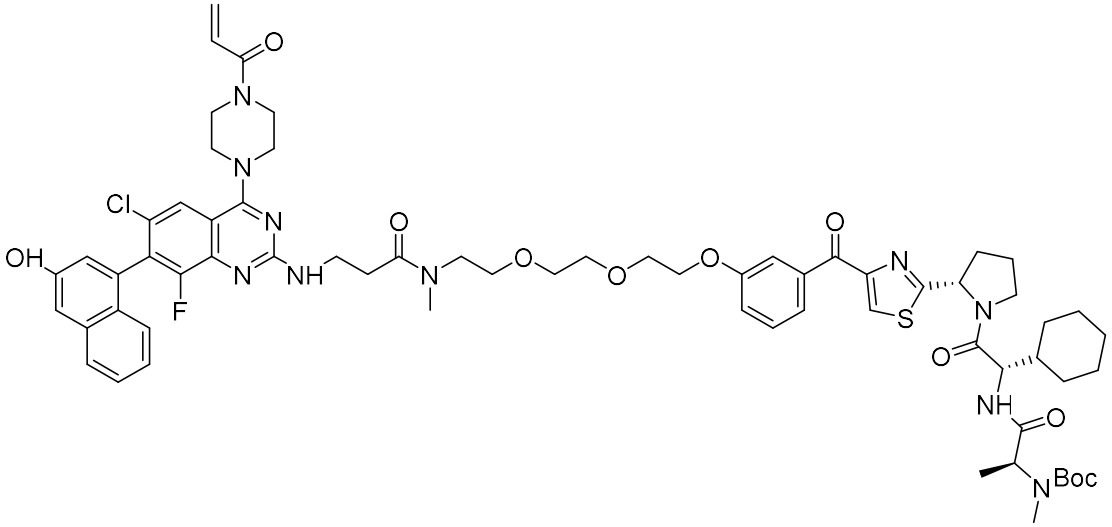
[0001061] A una solución agitada de 4-metilbencenosulfonato de 2,2,7-trimetil-6-oxo-5,10,13-trioxa-7-aza-2-silapentadecan-15-ilo (115 mg, 0,24 mmol) y carbonato de potasio (103 mg, 0,74 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se añadió ((S)-1-(((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4-(3-hidroxibenzoil)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,16 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante la noche. Se dividió la mezcla de reacción entre acetato de etilo (20 mL) y agua (10 mL). La capa orgánica se recolectó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (15 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (con elución con metanol al 3-5 % en diclorometano) para proporcionar ((S)-1-(((S)-1-ciclohexil-2-oxo-2-((S)-2-(4-(3-((2,2,7-trimetil-6-oxo-5,10,13-trioxa-7-aza-2-silapentadecan-15-il)oxi)benzoil)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)etil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo (120 mg, 49 %) como un sólido blanco.

[0001062] Etapa 4: Preparación de ((S)-1-(((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4-(3-(2-(2-(2-(metilamino)etoxi)etoxi)etoxi)benzoil)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo



[0001063] A una solución agitada de (metil)carbamato de ((S)-1-(((S)-1-ciclohexil-2-oxo-2-((S)-2-(4-(3-((2,2,7-trimetil-6-oxo-5,10,13-trioxa-7-aza-2-silapentadecan-15-il)oxi)benzoil)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)etil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo (120 mg, 0,13 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (80 mg, 0,30 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se dividió la mezcla de reacción entre acetato de etilo (20 mL) y agua (10 mL). La capa orgánica se recolectó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (15 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (con elución con metanol al 3-5 % en diclorometano) para proporcionar ((S)-1-(((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4-(3-(2-(2-(2-(metilamino)etoxi)etoxi)etoxi)benzoil)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo (130 mg, 80 %) como un sólido blanco.

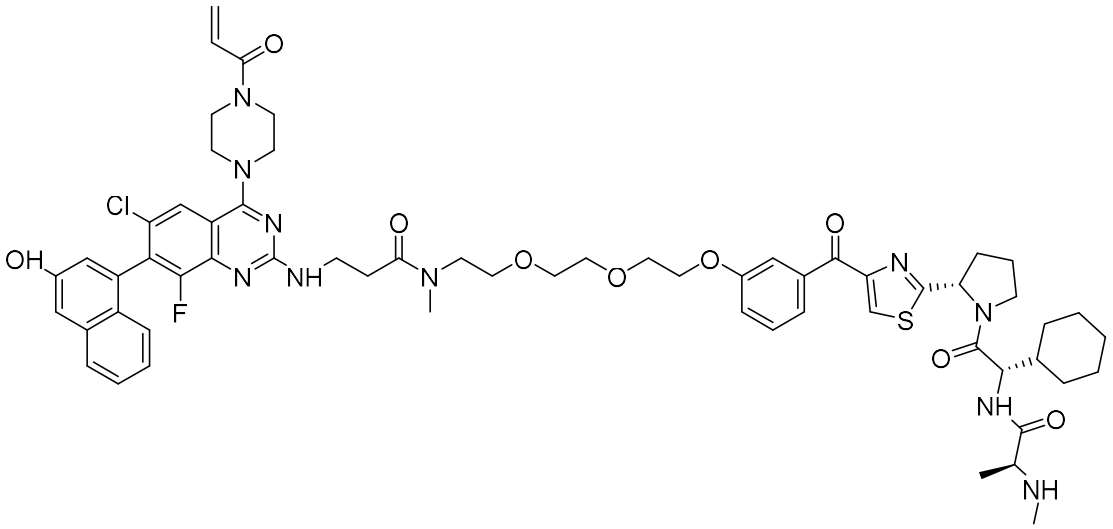
[0001064] Etapa 5: Preparación de ((2S)-1-(((1S)-2-((2S)-2-(4-(3-(2-(2-(2-(3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)etoxi)benzoil)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo



[0001065] A una solución agitada de ((S)-1-(((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4-(3-(2-(2-(2-(metilamino)etoxi)etoxi)etoxi)benzoil)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)amino)-1-oxopropan-2-

il)(metil)carbamato de terc-butilo (130 mg, 0,14 mmol), (hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) (96 mg, 0,23 mmol) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (49 mg, 0,37 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se añadió ácido 3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)propanoico (70 mg, 0,12 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se dividió la mezcla de reacción entre acetato de etilo (20 mL) y agua (10 mL). La capa orgánica se recolectó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (15 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante pre-TLC (con elución con metanol al 10 % en diclorometano) para proporcionar ((S)-1-(((S)-2-((S)-2-(4-(3-(2-(2-(2-(3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((E)-3-hidroxi-1-(o-tolil)prop-1-en-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)etoxi)benzoil)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo (80 mg, 49 %) como un sólido blanco.

[0001066] Etapa 6: Preparación de 3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-(3-(2-((S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-carbonil)fenoxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida

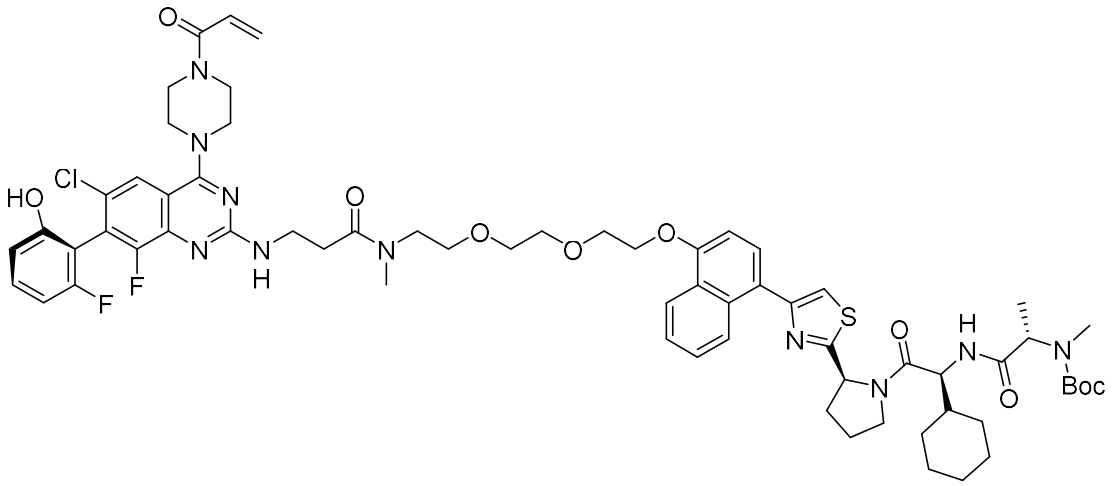


[0001067] Una solución de ((S)-1-(((S)-2-((S)-2-(4-(3-(2-(2-(2-(3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((E)-3-hidroxi-1-(o-tolil)prop-1-en-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)etoxi)benzoil)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo (80 mg, 0,062 mmol) en cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (2 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Los elementos volátiles se evaporaron a presión reducida para proporcionar un residuo que se absorbió en bicarbonato de sodio acuoso (1 N, 10 mL) y se extrajo con diclorometano (20 mL). La capa orgánica combinada se recolectó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a

presión reducida para proporcionar un residuo bruto que se purificó mediante pre-TLC (con elución con metanol al 10 % en clorometano) para proporcionar 3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-(3-(2-((S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-carbonil)fenoxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida (60 mg, 82 %) como un sólido blanco. . LC/MS (ESI) *m/z*: 1175,5 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,86 (s, 1H) , 1,06 (s, 6H), 1,16-1,28 (m, 5H), 1,62 (d, *J* = 1,2 Hz, 6H), 2,01 (s, 2H), 2,19 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,63 (d, *J* = 25,4 Hz, 2H), 2,80 (s, 1H), 2,99 (s, 1H), 3,38-3,60 (m, 11H), 3,61-3,91 (m, 12H), 4,12 (dd, *J* = 1,4, 0,8 Hz, 2H), 4,47 (s, 1H), 5,32- 5,43 (m, 1H), 5,73 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 6,16 (d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 6,76-6,89 (m, 1H), 7,05 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,18-7,29 (m, 4H), 7,42 (s, 2H), 7,58-7,66 (m, 2H), 7,78 (s, 2H), 8,38 – 8,26 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 10,01 (s, 1H).

[0001068] Ejemplo de síntesis de 3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-il)naftalen-1-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida (Ejemplo de compuesto 277)

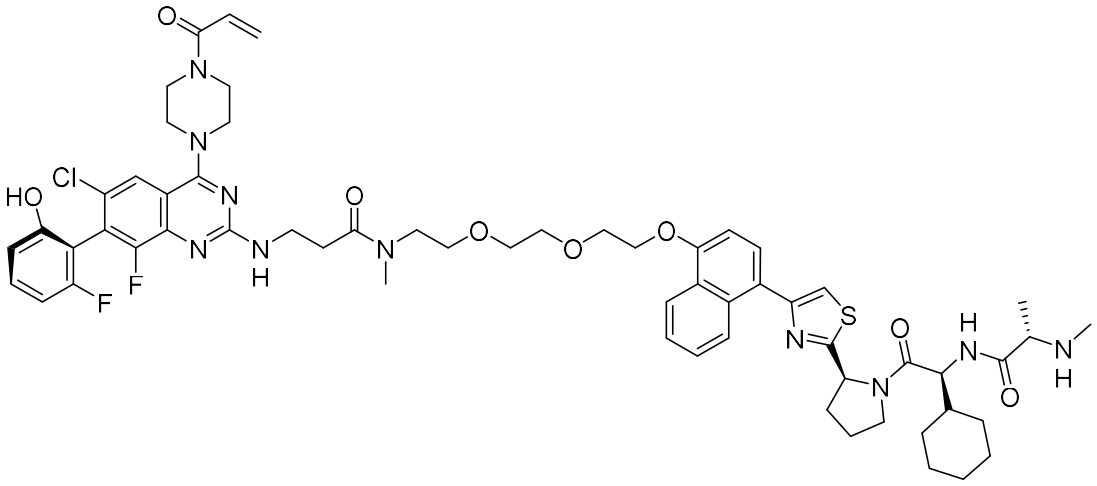
[0001069] Etapa 1: Preparación de ((S)-1-(((S)-2-((S)-2-(4-(4-(2-(2-(2-(3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)etoxi)naftalen-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo



[0001070] A una mezcla de ácido 3-[[6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-4-(4-prop-2-enoilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il]amino]propanoico (50 mg, 96,54 umol, 1 eq) y N-[(1S)-2-[[(1S)-1-ciclohexil-2-[(2S)-2-[4-[4-[2-[2-[2-(metilamino)etoxi]etoxi]etoxi]-1-naftil]tiazol-2-il]pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil]amino]-1-metil-2-oxo-etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (78,39 mg, 102,34 umol, 1,06 eq) en dimetilformamida (5 mL) se añadió diisopropiletilamina (49,91 mg, 386,17 umol, 67,26 uL, 4 eq), hidroxibenzotriazol (26,09 mg, 193,08 umol, 2 eq) y N-(3-dimetilaminopropil)-N′-etilcarbodiimida (37,01 mg, 193,08 umol, 2 eq) en una porción. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua (50 mL) y

se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3), y luego la fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar el compuesto N-[(1S)-2-[[(1S)-2-[(2S)-2-[4-[4-[2-[2-[2-[3-[[6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-4-(4-prop-2-enoilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il]amino]propanoil-metil-amino]etoxi]etoxi]etoxi]-1-naftil]tiazol-2-il]pirrolidin-1-il]-1-ciclohexil-2-oxo-etil]amino]-1-metil-2-oxo-etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (60 mg, 47,40 umol, 49 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 633,3 $[M/2+1]^+$.

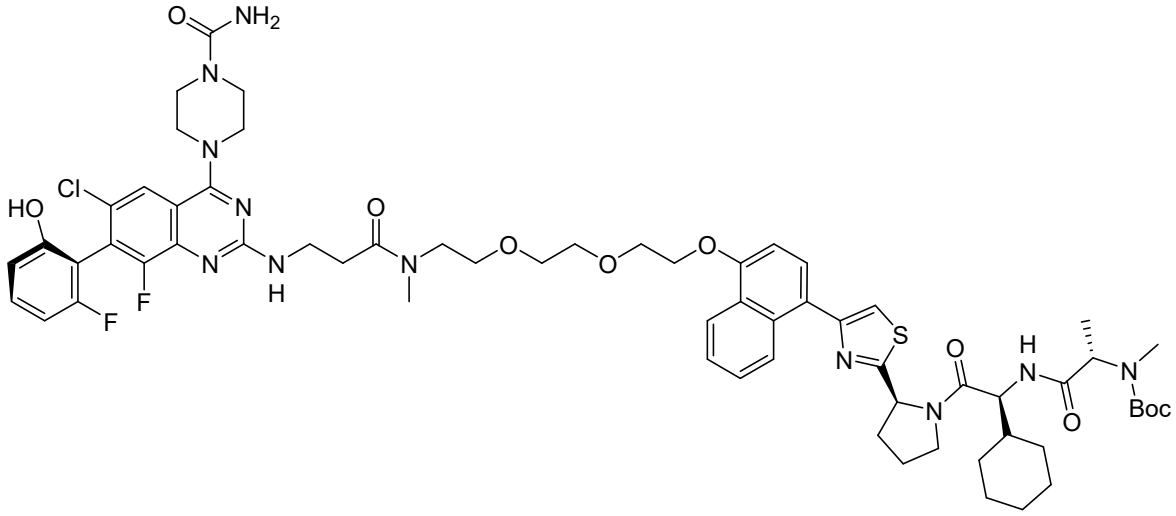
[0001071] Etapa 2: Preparación de 3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-il)naftalen-1-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida



[0001072] A una mezcla de N-[(1S)-2-[[(1S)-2-[(2S)-2-[4-[4-[2-[2-[2-[3-[[6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-4-(4-prop-2-enoilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il]amino]propanoil-metil-amino]etoxi]etoxi]etoxi]-1-naftil]tiazol-2-il]pirrolidin-1-il]-1-ciclohexil-2-oxo-etil]amino]-1-metil-2-oxo-etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (60 mg, 47,40 umol, 1 eq) en diclorometano (5 mL) se añadió ácido trifluoroacético (770,00 mg, 6,75 mmol, 0,5 mL, 142,48 eq) en una porción. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para remover solvente para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar el compuesto (2S)-N-[(1S)-2-[(2S)-2-[4-[4-[2-[2-[2-[3-[[6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-4-(4-prop-2-enoilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il]amino]propanoil-metil-amino]etoxi]etoxi]etoxi]-1-naftil]tiazol-2-il]pirrolidin-1-il]-1-ciclohexil-2-oxo-etil]-2-(metilamino)propanamida (23,4 mg, 18,10 umol, 38 % de rendimiento, 99 % de pureza, ácido trifluoroacético) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 583,3 $[M/2+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (br d, *J*=7,3 Hz, 1H), 8,14 - 8,01 (m, 1H), 7,85 - 7,63 (m, 1H), 7,52 - 7,32 (m, 5H), 6,91 - 6,66 (m, 4H), 6,30 (br d, *J*=16,4 Hz, 1H), 5,83 (br d, *J*=10,3 Hz, 1H), 5,51 (br d, *J*=7,2 Hz, 1H), 4,67 - 4,58 (m, 1H), 4,28 (br s, 2H), 4,16 - 3,51 (m, 26H), 3,16 - 3,03 (m, 1H), 2,97 (s, 2H), 2,86 (br s, 1H), 2,75 - 2,65 (m, 3H), 2,46 - 2,07 (m, 4H), 1,95 - 1,61 (m, 6H), 1,51 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,31 - 1,06 (m, 5H).

[0001073] Ejemplo de síntesis de 4-(6-cloro-2-((3-((2-(2-(2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-il)naftalen-1-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)(metil)amino)-3-oxopropil)amino)-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida (Ejemplo de compuesto 287)

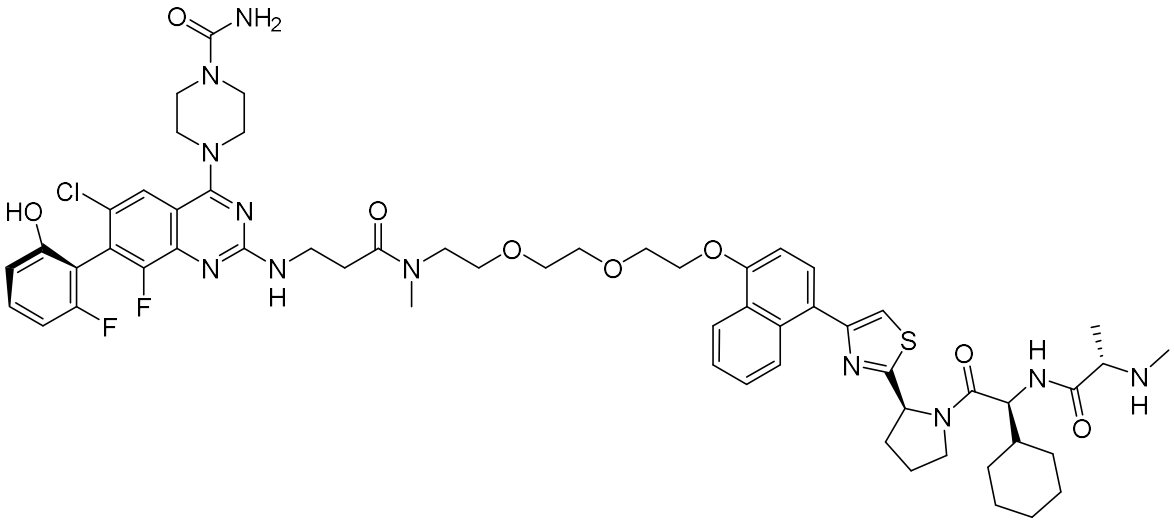
[0001074] Etapa 1: Preparación de ((S)-1-(((S)-2-((S)-2-(4-(4-(2-(2-(2-(3-((4-(4-carbamoilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)etoxi)naftalen-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo



[0001075] A una mezcla de ((S)-1-(((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-(4-(4-(2-(2-(2-(metilamino)etoxi)etoxi)etoxi)naftalen-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-2-oxoetil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo (60,45 mg, 78,91 umol, 1 eq), ácido (S)-3-((4-(4-carbamoilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)propanoico (40 mg, 78,91 umol, 1 eq) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (40,80 mg, 315,65 umol, 54,98 uL, 4 eq) en dimetilformamida (5 mL) se añadió hidroxibenzotriazol (21,33 mg, 157,83 umol, 2,0 eq) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N′-etilcarbodiimida (30,26 mg, 157,83 umol, 2 eq) en una porción. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se lavó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 3), y luego la fase orgánica se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina prep. (dióxido de silicio, acetato de etilo : metanol = 40:1). Se obtuvo el compuesto ((S)-1-(((S)-2-((S)-2-(4-(4-(2-(2-(2-(3-((4-(4-carbamoilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)etoxi)naftalen-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo (60 mg, 40,16 umol, 51 % de rendimiento, 84 % de pureza) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 1254,8 $[M+1]^+$.

[0001076] Etapa 2: Preparación de 4-(6-cloro-2-((3-((2-(2-(2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-il)naftalen-1-

il)oxi)etoxi)etoxi)etil)(metil)amino)-3-oxopropil)amino)-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida

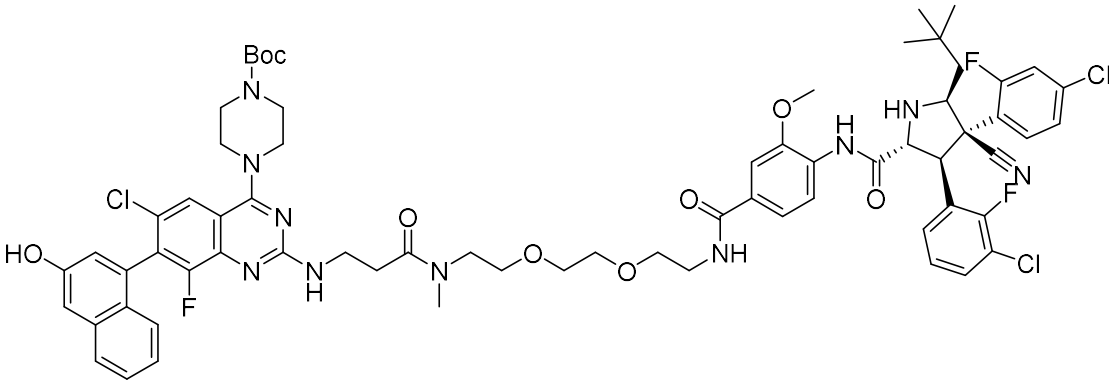


[0001077] A una solución de ((S)-1-(((S)-2-((S)-2-(4-(4-(2-(2-(2-(3-((4-(4-carbamoilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)etoxi)naftalen-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo (50 mg, 39,84 umol, 1 eq) en diclorometano (2 mL) se añadió ácido trifluoroacético (1,54 g, 13,51 mmol, 1000 uL, 338,97 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. Se obtuvo el compuesto 4-(6-cloro-2-((3-((2-(2-(2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-il)naftalen-1-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)(metil)amino)-3-oxopropil)amino)-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida (8,7 mg, 6,58 umol, 16 % de rendimiento, 96 % de pureza, ácido trifluoroacético) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1176,5 $[M+23]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,27 (br d, J=8,0 Hz, 1H), 8,09 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,81 - 7,67 (m, 1H), 7,50 - 7,37 (m, 5H), 6,88 - 6,76 (m, 3H), 5,55 (br d, J=8,0 Hz, 1H), 4,65 (d, J=6,8 Hz, 1H), 4,31 (br s, 2H), 4,06 - 3,58 (m, 25H), 2,99 (s, 2H), 2,89 (br s, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,47 (br s, 1H), 2,29 (br d, J=6,4 Hz, 2H), 2,17 (br s, 1H), 1,96 - 1,62 (m, 7H), 1,53 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,37 - 1,10 (m, 6H).

[0001078] Ejemplo de síntesis de (2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(2-(2-(3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)etil)carbamoil)-2-metoxifenil)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida (Ejemplo de compuesto 302)

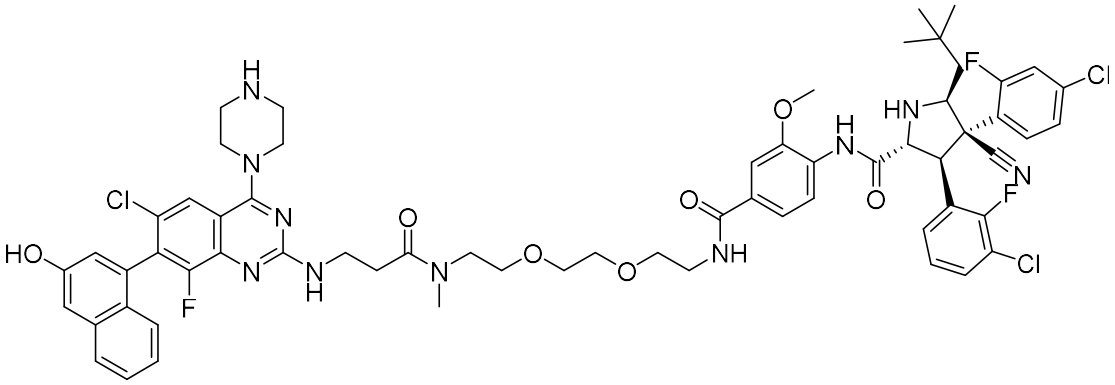
[0001079] Etapa 1: Preparación de 4-(6-cloro-2-((1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxifenil)-11-metil-

1,12-dioxo-5,8-dioxa-2,11-diazatetradecan-14-il)amino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



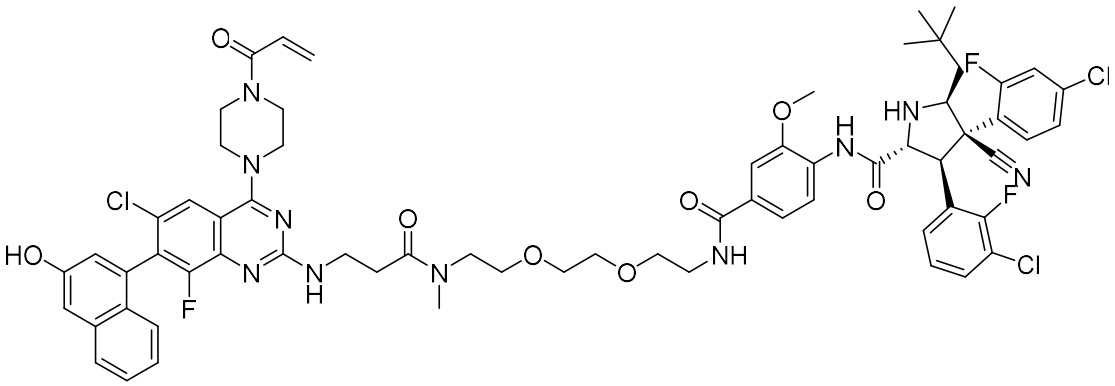
[0001080] A la mezcla de (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)-N-[2-metoxi-4-[2-[2-[2-(metilamino)etoxi]etoxi]etilcarbamoil]fenil]pirrolidin-2-carboxamida (140 mg, 0,16 mmol, 1 eq, trifluoroacetato) y ácido 3-[[4-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-2-il]amino]propanoico (95 mg, 0,16 mmol, 1 eq) en N,N-dimetilformamida (8 mL) se añadió 1-hidroxibenzotriazol (32 mg, 0,24 mmol, 1,5 eq), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (46 mg, 0,24 mmol, 1,5 eq) y N,N-diisopropiletilamina (103 mg, 0,80 mmol, 0,14 mL, 5 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 15 horas. La mezcla se diluyó con agua (25 mL), se extrajo con acetato de etilo (25 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (30 mL x 2) y salmuera (30 mL x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina prep. (diclorometano: metanol = 10:1). Se obtuvo 4-[6-cloro-2-[[3-[2-[2-[2-[[4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)pirrolidin-2-carbonil]amino]-3-metoxi-benzoil]amino]etoxi]etoxi]etil-metil-amino]-3-oxo-propil]amino]-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,11 mmol, 70 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/z*: 1339,4 $[M+1]^+$.

[0001081] Etapa 2: Preparación de (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-N-(4-((2-(2-(2-(3-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)etil)carbamoil)-2-metoxifenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida



[0001082] A la mezcla de 4-[6-cloro-2-[[3-[2-[2-[2-[[4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)pirrolidin-2-carbonil]amino]-3-metoxi-benzoil]amino]etoxi]etoxi]etil-metil-amino]-3-oxo-propil]amino]-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,11 mmol, 1 eq) en diclorometano (5 mL).se añadió ácido trifluoroacético (1 mL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el producto. Se obtuvo (2R,3S,4R,5S)-N-[4-[2-[2-[2-[3-[[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il]amino]propanoil-metil-amino]etoxi]etoxi]etilcarbamoil]-2-metoxi-fenil]-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)pirrolidin-2-carboxamida (150 mg, trifluoroacetato) como un aceite amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/z*: 1239,4 $[M+1]^+$.

[0001083] Etapa 3: Preparación de (2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(2-(2-(3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)etil)carbamoil)-2-metoxifenil)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida

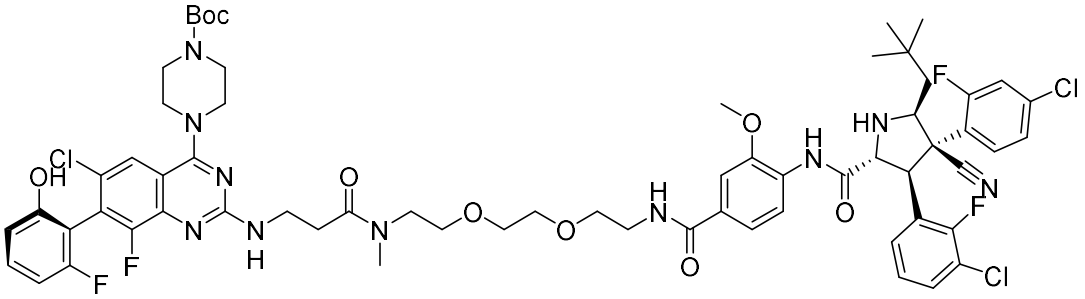


[0001084] A la mezcla de (2R,3S,4R,5S)-N-[4-[2-[2-[2-[3-[[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il]amino]propanoil-metil-amino]etoxi]etoxi]etilcarbamoil]-2-metoxi-fenil]-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)pirrolidin-2-carboxamida (150 mg, 0,11 mmol, 1 eq, trifluoroacetato) y 2,6-lutidina (118 mg, 1,11 mmol, 0,13 mL, 10 eq) en diclorometano (20 mL) se añadió cloruro de prop-2-enoilo (10 mg, 0,11 mmol, 0,009 mL, 1 eq) en diclorometano (2 mL) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 horas. La mezcla se inactivó con agua (20 mL). Se extrajo con

diclorometano (20 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. Se obtuvo (2R,3S,4R,5S)-N-[4-[2-[2-[2-[3-[[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-(4-prop-2-enoilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il]amino]propanoil-metil-amino]etoxi]etoxi]etilcarbamoil]-2-metoxi-fenil]-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)pirrolidin-2-carboxamida (40,1 mg, 0,03 mmol, 27 % de rendimiento, 97 % de pureza) como un aceite blancuzco. LC/MS (ESI) *m/z*: 1293,3 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,39 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,45 - 8,42 (m, 1H), 8,30 - 8,29 (m, 2H), 7,79 - 7,77 (m, 2H), 7,74 - 7,71 (m, 1H), 7,58 - 7,48 (m, 5H), 7,41 - 7,34 (m, 4H), 7,26 (s, 1H), 7,25 - 7,21 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,86 - 6,80 (m, 1H), 6,18 - 6,14 (m, 1H), 5,73-5,71 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,27 - 4,41 (m, 1H), 3,97 - 3,90 (m, 4H), 3,80 - 3,71 (m, 10H), 3,52 - 3,45 (m, 12H), 2,98 - 2,79 (m, 3H), 2,62 - 2,60 (m, 1H), 1,66 - 1,60 (m, 1H), 1,28 - 1,24 (m, 1H), 0,96 (s, 9H).

[0001085] Ejemplo de síntesis de (2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(2-(2-(3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)etil)carbamoil)-2-metoxifenil)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida (Ejemplo de compuesto 319)

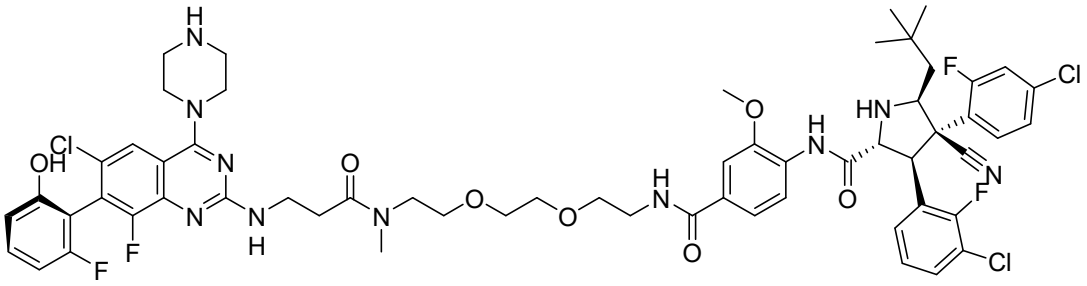
[0001086] Etapa 1: Preparación de 4-(6-cloro-2-((1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxifenil)-11-metil-1,12-dioxo-5,8-dioxa-2,11-diazatetradecan-14-il)amino)-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



[0001087] A la mezcla de (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)-N-[2-metoxi-4-[2-[2-[2-(metilamino)etoxi]etoxi]etilcarbamoil]fenil]pirrolidin-2-carboxamida (175 mg, 0,2 mmol, 1 eq, trifluoroacetato) y ácido 4-[4-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)quinazolin-2-il]butanoico (112 mg, 0,2 mmol, 1 eq) en N,N-dimetilformamida (8 mL) se añadió 1-hidroxibenzotriazol (54 mg, 0,40 mmol, 2 eq), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (76 mg, 0,40 mmol, 2 eq) y N,N-diisopropiletilamina (129 mg, 1,00 mmol, 0,17 mL, 5 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua (25 mL). Luego, se extrajo con acetato de etilo (25 mL × 3). La capa orgánica

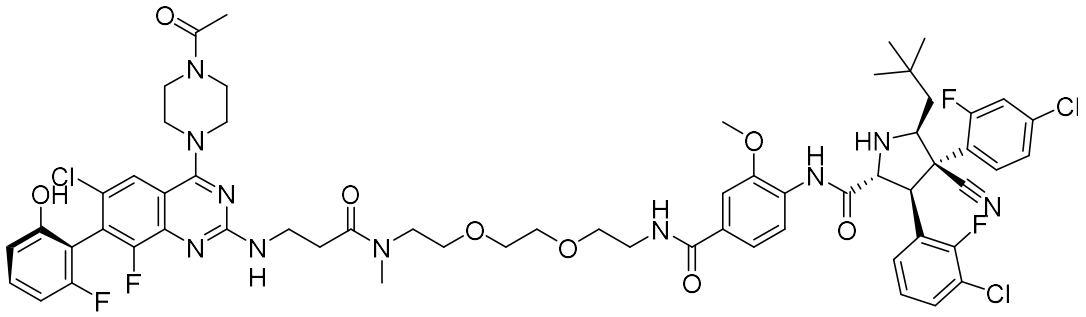
combinada se lavó con agua (30 mL × 2) y salmuera (30 mL × 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina prep. (diclorometano: metanol = 10:1). Se obtuvo el compuesto 4-[6-cloro-2-[[3-[2-[2-[2-[[4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)pirrolidin-2-carbonil]amino]-3-metoxi-benzoil]amino]etoxi]etoxi]etil-metil-amino]-3-oxo-propil]amino]-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 0,14 mmol, 68 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/z*: 1307,4 $[M+1]^+$.

[0001088] Etapa 2: Preparación de (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-N-(4-((2-(2-(2-(3-((6-cloro-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)etil)carbamoil)-2-metoxifenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida



[0001089] A la mezcla de 4-[6-cloro-2-[[3-[2-[2-[2-[[4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)pirrolidin-2-carbonil]amino]-3-metoxi-benzoil]amino]etoxi]etoxi]etil-metil-amino]-3-oxo-propil]amino]-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 0,14 mmol, 1 eq) en diclorometano (5 mL).se añadió ácido trifluoroacético (1 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el producto. Se obtuvo (2R,3S,4R,5S)-N-[4-[2-[2-[2-[3-[[6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il]amino]propanoil-metil-amino]etoxi]etoxi]etilcarbamoil]-2-metoxi-fenil]-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)pirrolidin-2-carboxamida (180 mg, trifluoroacetato) como un aceite amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/z*: 1207,3 $[M+1]^+$.

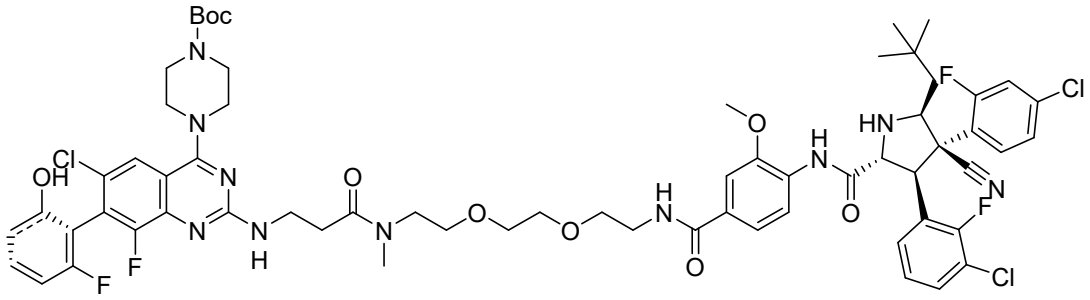
[0001090] Etapa 3: Preparación de (2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(2-(2-(3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)etil)carbamoil)-2-metoxifenil)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida



[0001091] A la mezcla de (2R,3S,4R,5S)-N-[4-[2-[2-[2-[3-[[6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il]amino]propanoil-metil-amino]etoxi]etoxi]etilcarbamoil]-2-metoxi-fenil]-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)pirrolidin-2-carboxamida (90 mg, 0,07 mmol, 1 eq, trifluoroacetato) y 2,6-lutidina (73 mg, 0,68 mmol, 0,08 mL, 10 eq) en diclorometano (20 mL) se añadió cloruro de acetilo (5 mg, 0,07 mmol, 0,004 mL, 1 eq) en diclorometano (5 mL) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -78 °C durante 20 minutos. La mezcla se inactivó con agua (20 mL). Luego, se extrajo con diclorometano (20 mL × 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL × 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. Se obtuvo el compuesto (2R,3S,4R,5S)-N-[4-[2-[2-[2-[3-[[4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)quinazolin-2-il]amino]propanoil-metil-amino]etoxi]etoxi]etilcarbamoil]-2-metoxi-fenil]-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)pirrolidin-2-carboxamida (51,1 mg, 0,04 mmol, 59 % de rendimiento, 99 % de pureza) como un aceite blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 1249,3 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,49-10,39 (m, 2H), 8,48-8,44 (m, 1H), 8,31 (dd, *J*=2,0, 8,4 Hz, 1H), 8,02-8,01 (m, 2H), 7,74-7,71 (m, 1H), 7,58-7,45 (m, 4H), 7,38-7,33 (m, 4H), 6,88-6,79 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,16-4,12 (m, 3H), 3,96-3,90 (m, 7H), 3,55-3,37 (m, 17H), 2,96-2,84 (m, 3H), 2,71-2,65 (m, 2H), 2,04-2,03 (m, 3H), 1,67-1,61 (m, 1H), 1,28-1,24 (m, 1H), 0,96 (s, 9H).

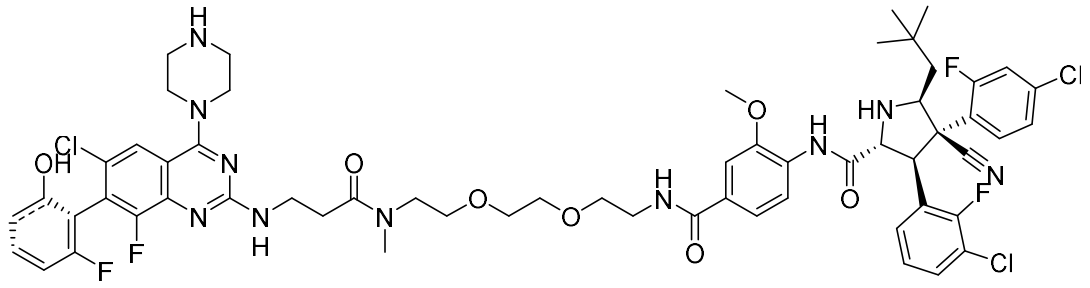
[0001092] Ejemplo de síntesis de (2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(2-(2-(3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((R)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)etil)carbamoil)-2-metoxifenil)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida (Ejemplo de compuesto 320)

[0001093] Etapa 1: Preparación de 4-(6-cloro-2-((1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxifenil)-11-metil-1,12-dioxo-5,8-dioxa-2,11-diazatetradecan-14-il)amino)-8-fluoro-7-((R)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



[0001094] A la mezcla de (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)-N-[2-metoxi-4-[2-[2-[2-(metilamino)etoxi]etoxi]etilcarbamoil]fenil]pirrolidin-2-carboxamida (175 mg, 0,20 mmol, 1 eq, trifluoroacetato) y ácido 4-[4-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)quinazolin-2-il]butanoico (112 mg, 0,20 mmol, 1 eq) en N,N-dimetilformamida (8 mL) se añadió 1-hidroxibenzotriazol (54 mg, 0,40 umol, 2 eq), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (76 mg, 0,40 mmol, 2 eq) y N,N-diisopropiletilamina (129 mg, 1,00 mmol, 0,17 mL, 5 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua (20 mL). Luego, se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (30 mL × 2) y salmuera (30 mL × 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina prep. (diclorometano: metanol = 10:1). Se obtuvo el compuesto 4-[6-cloro-2-[[3-[2-[2-[2-[[4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)pirrolidin-2-carbonil]amino]-3-metoxi-benzoil]amino]etoxi]etoxi]etil-metil-amino]-3-oxo-propil]amino]-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 0,11 mmol, 53 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/z*: 1307,4 $[M+1]^+$.

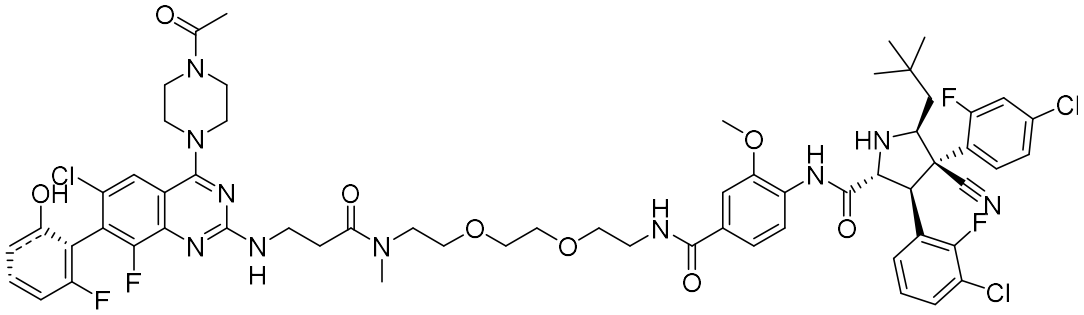
[0001095] Etapa 2: Preparación de (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-N-(4-((2-(2-(2-(3-((6-cloro-8-fluoro-7-((R)-2-fluoro-6-hidroxifenil)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)etil)carbamoil)-2-metoxifenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida



[0001096] A la mezcla de 4-[6-cloro-2-[[3-[2-[2-[2-[[4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)pirrolidin-2-carbonil]amino]-3-metoxi-benzoil]amino]etoxi]etoxi]etil-metil-amino]-3-oxo-propil]amino]-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 0,11 mmol, 1 eq) en

diclorometano (5 mL).se añadió ácido trifluoroacético (1 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el producto. Se obtuvo (2R,3S,4R,5S)-N-[4-[2-[2-[2-[3-[[6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il]amino]propanoil-metil-amino]etoxi]etoxi]etilcarbamoil]-2-metoxi-fenil]-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)pirrolidin-2-carboxamida (140 mg, trifluoroacetato) como un aceite amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/z*: 1207,4 $[M+1]^+$.

[0001097] Etapa 3: Preparación de (2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(2-(2-(3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((R)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)etil)carbamoil)-2-metoxifenil)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida

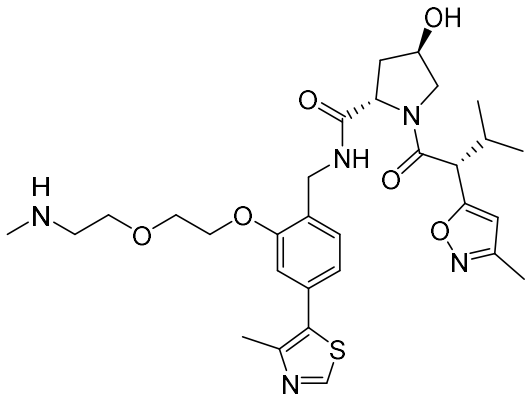


[0001098] A la mezcla de (2R,3S,4R,5S)-N-[4-[2-[2-[2-[3-[[6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il]amino]propanoil-metil-amino]etoxi]etoxi]etilcarbamoil]-2-metoxi-fenil]-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)pirrolidin-2-carboxamida (70 mg, 0,05 mmol, 1 eq, trifluoroacetato) y 2,6-lutidina (56 mg, 0,53 mmol, 0,06 mL, 10 eq) en diclorometano (20 mL) se añadió cloruro de acetilo (4 mg, 0,05 mmol, 0,004 mL, 1 eq) en diclorometano (5 mL) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -78 °C durante 20 minutos. La mezcla se inactivó con agua (20 mL). Luego, se extrajo con diclorometano (20 mL × 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL × 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. Se obtuvo el compuesto (2R,3S,4R,5S)-N-[4-[2-[2-[2-[3-[[4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)quinazolin-2-il]amino]propanoil-metil-amino]etoxi]etoxi]etilcarbamoil]-2-metoxi-fenil]-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)pirrolidin-2-carboxamida (30,1 mg, 0,02 mmol, 45 % de rendimiento, 99 % de pureza) como un aceite blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 1249,4 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,50 - 10,39 (m, 2H), 8,47 - 8,45 (m, 1H), 8,31 (dd, *J*=2,0, 8,4 Hz, 1H), 8,02 - 8,00 (m, 2H), 7,74 - 7,71 (m, 1H), 7,58 - 7,46 (m, 4H), 7,40 - 7,32 (m, 4H), 6,88 - 6,79 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,16 - 4,12 (m, 3H), 3,93 - 3,90 (m, 7H), 3,54 - 3,37 (m, 17H), 2,96 - 2,84 (m, 3H), 2,71 - 2,65 (m, 2H), 2,04 - 2,03 (m, 3H), 1,67 - 1,61 (m, 1H), 1,28 - 1,24 (m, 1H), 0,96 (s, 9H).

[0001099] Ejemplo de síntesis de (2S,4R)-N-(2-(2-(2-(3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-

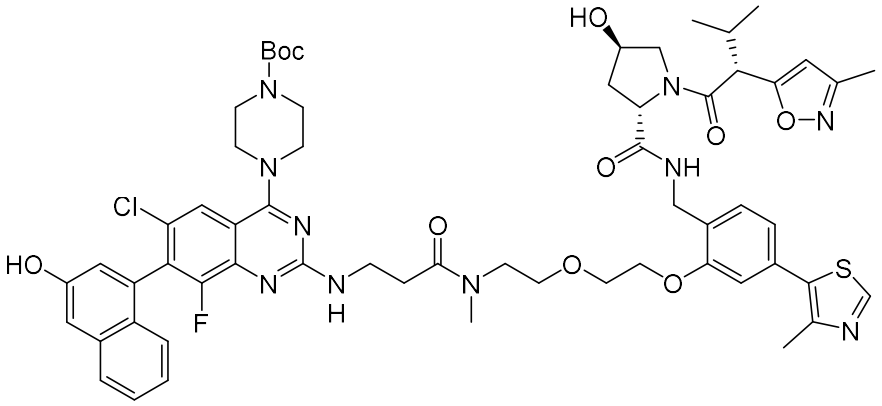
8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida (Ejemplo de compuesto 339)

[0001100] Etapa 1: Preparación de (2S,4R)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)-N-(2-(2-(2-(metilamino)etoxi)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidin-2-carboxamida



[0001101] Una mezcla de N-[2-[2-[2-[[[(2S,4R)-4-hidroxi-1-[(2R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carbonil]amino]metil]-5-(4-metiltiazol-5-il)fenoxi]etoxi]etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (90 mg, 0,12 mmol, 1 eq) en ácido clorhídrico/dioxano (4 M, 10 mL, 311 eq) se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas en nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. Se obtuvo el compuesto (2S,4R)-4-hidroxi-N-[[2-[2-[2-(metilamino)etoxi]etoxi]-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]metil]-1-[(2R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carboxamida (75 mg, 0,11 mmol, 91 % de rendimiento, clorhidrato) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 600,4 $[M+1]^+$.

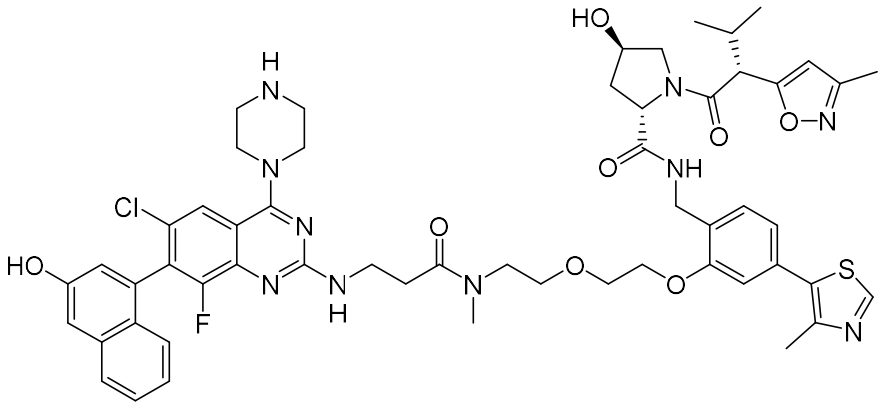
[0001102] Etapa 2: Preparación de 4-(6-cloro-8-fluoro-2-((3-((2-(2-(2-(((2S,4R)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamido)metil)-5-(4-metiltiazol-5-il)fenoxi)etoxi)etil)(metil)amino)-3-oxopropil)amino)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



[0001103] Una mezcla de (2S,4R)-4-hidroxi-N-[[2-[2-[2-(metilamino)etoxi]etoxi]-4-(4-metiltiazol-

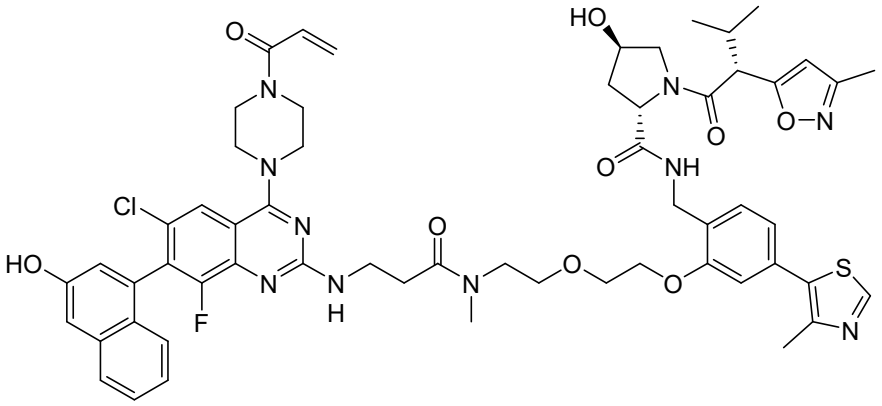
5-il)fenil]metil]-1-[(2R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carboxamida (75 mg, 0,11 mmol, 1 eq, clorhidrato), ácido 3-[[4-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-2-il]amino]propanoico (70 mg, 0,11 mmol, 1 eq), 1-hidroxibenzotriazol (23 mg, 0,17 mmol, 1,5 eq), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (33 mg, 0,17 mmol, 1,5 eq) y N,N-diisopropiletilamina (61 mg, 0,47 mmol, 4 eq) en N,N-dimetilformamida (1 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas en nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL x 3), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. (metanol al 9 % en diclorometano). Se obtuvo 4-[6-cloro-8-fluoro-2-[[3-[2-[2-[2-[[[(2S,4R)-4-hidroxi-1-[(2R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carbonil]amino]metil]-5-(4-metiltiazol-5-il)fenoxi]etoxi]etil-metil-amino]-3-oxo-propil]amino]-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (75 mg, 0,06 mmol, 50 % de rendimiento, 93 % de pureza) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 590,1 $[M/2+1]^+$.

[0001104] Etapa 3: Preparación de (2S,4R)-N-(2-(2-(2-(3-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida



[0001105] Una mezcla de 4-[6-cloro-8-fluoro-2-[[3-[2-[2-[2-[[[(2S,4R)-4-hidroxi-1-[(2R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carbonil]amino]metil]-5-(4-metiltiazol-5-il)fenoxi]etoxi]etil-metil-amino]-3-oxo-propil]amino]-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,06 mmol, 1 eq) y ácido trifluoroacético (821 mg, 7,20 mmol, 106,05 eq) en diclorometano (5 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora en nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar (2S,4R)-N-[[2-[2-[2-[3-[[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il]amino]propanoil-metil-amino]etoxi]etoxi]-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]metil]-4-hidroxi-1-[(2R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carboxamida (75 mg, 0,06 mmol, 92 % de rendimiento, trifluoroacetato) como un aceite amarillo.

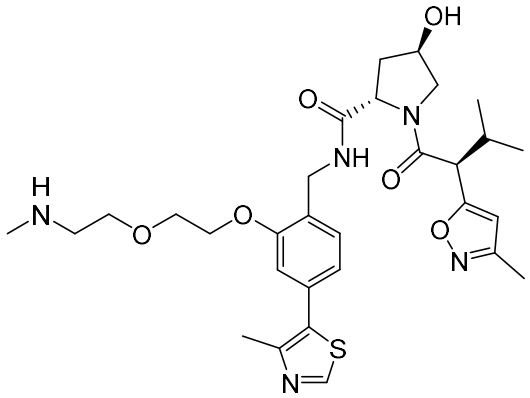
[0001106] Etapa 4: Preparación de (2S,4R)-N-(2-(2-(2-(3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida



[0001107] A una solución de (2S,4R)-N-[[2-[2-[2-[3-[[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il]amino]propanoil-metil-amino]etoxi]etoxi]-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]metil]-4-hidroxi-1-[(2R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carboxamida (75 mg, 0,06 mmol, 1 eq, trifluoroacetato) y 2,6-lutidina (67 mg, 0,62 mmol, 0,073 mL, 10 eq) en diclorometano (20 mL) se añadió cloruro de prop-2-enoilo (6 mg, 0,06 mmol, 0,05 mL, 1 eq) en diclorometano (1 mL) por goteo a -78 °C en nitrógeno. La solución de reacción se agitó a -78 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL x 3), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa semipreparativa. Se obtuvo el compuesto (2S,4R)-N-[[2-[2-[2-[3-[[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-(4-prop-2-enoilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il]amino]propanoil-metil-amino]etoxi]etoxi]-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]metil]-4-hidroxi-1-[(2R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carboxamida (45 mg, 0,04 mol, 62 % de rendimiento, 99 % de pureza) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 566,5 $[M/2+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,98 (br s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,30 - 8,21 (m, 1H), 7,79 (br d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,52 - 7,34 (m, 1H), 7,32 - 6,94 (m, 8H), 6,89 - 6,79 (m, 1H), 6,24 - 6,14 (m, 2H), 5,74 (br d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 5,11 (br s, 1H), 4,55 - 4,15 (m, 6H), 3,93 - 3,76 (m, 11H), 3,66 - 3,49 (m, 6H), 3,03 - 2,70 (m, 4H), 2,65 - 2,55 (m, 4H), 2,47 - 2,39 (m, 3H), 2,30 - 2,03 (m, 1H), 2,15 - 2,12 (m, 2H), 2,07 - 2,00 (m, 1H), 1,91 (br dd, *J* = 5,1, 7,6 Hz, 1H), 0,97 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 0,80 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 0,68 (br d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 0,56 (br d, *J* = 6,4 Hz, 1H).

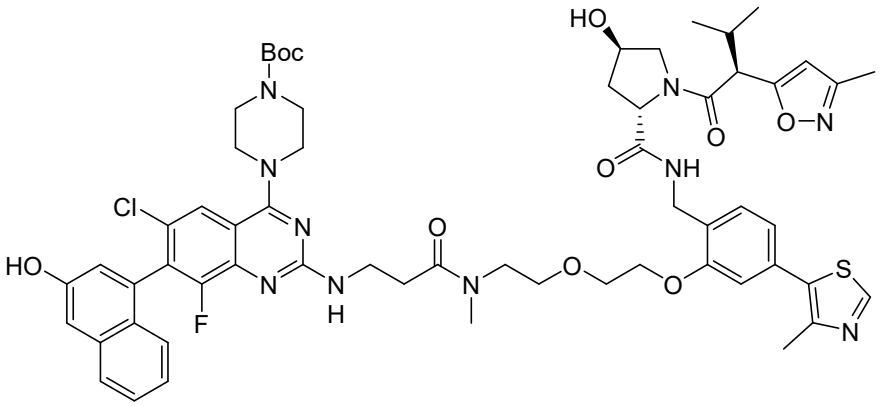
[0001108] Ejemplo de síntesis de (2S,4R)-N-(2-(2-(2-(3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida (Ejemplo de compuesto 340)

[0001109] Etapa 1: Preparación de (2S,4R)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)-N-(2-(2-(2-(metilamino)etoxi)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidin-2-carboxamida



[0001110] Una mezcla de N-[2-[2-[2-[[[(2S,4R)-4-hidroxi-1-[(2S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carbonil]amino]metil]-5-(4-metiltiazol-5-il)fenoxi]etoxi]etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (90 mg, 0,12 mmol, 1 eq) en ácido clorhídrico/dioxano (4 M, 10 mL, 311 eq) se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas en nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. Se obtuvo el compuesto (2S,4R)-4-hidroxi-N-[[2-[2-[2-(metilamino)etoxi]etoxi]-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]metil]-1-[(2S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carboxamida (75 mg, 0,11 mmol, 91 % de rendimiento, clorhidrato) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 600,4 $[M+1]^+$.

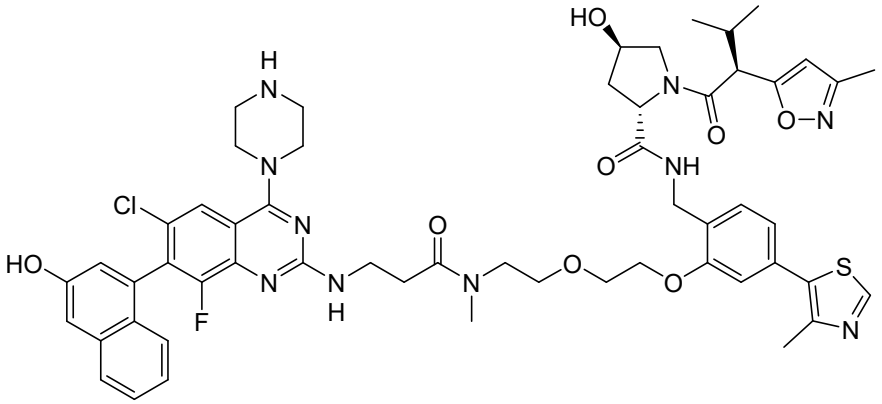
[0001111] Etapa 2: Preparación de 4-(6-cloro-8-fluoro-2-((3-((2-(2-(2-(((2S,4R)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamido)metil)-5-(4-metiltiazol-5-il)fenoxi)etoxi)etil)(metil)amino)-3-oxopropil)amino)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



[0001112] Una mezcla de (2S,4R)-4-hidroxi-N-[[2-[2-[2-[2-(metilamino)etoxi]etoxi]-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]metil]-1-[(2S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carboxamida (75 mg, 0,11 mmol, 1 eq, clorhidrato), ácido 3-[[4-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-2-il]amino]propanoico (70 mg, 0,11 mmol, 1 eq), 1-

hidroxibenzotriazol (23 mg, 0,17 mmol, 1,5 eq), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (33 mg, 0,17 mmol, 1,5 eq) y N,N-diisopropiletilamina (61 mg, 0,47 mmol, 4 eq) en N,N-dimetilformamida (1 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas en nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL x 3), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. (metanol al 9 % en diclorometano). Se obtuvo 4-[6-cloro-8-fluoro-2-[[3-[2-[2-[2-[[[(2S,4R)-4-hidroxi-1-[(2S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carbonil]amino]metil]-5-(4-metiltiazol-5-il)fenoxi]etoxi]etil-metil-amino]-3-oxo-propil]amino]-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (75 mg, 0,06 mmol, 50 % de rendimiento, 93 % de pureza) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 590,4 $[M/2+1]^+$.

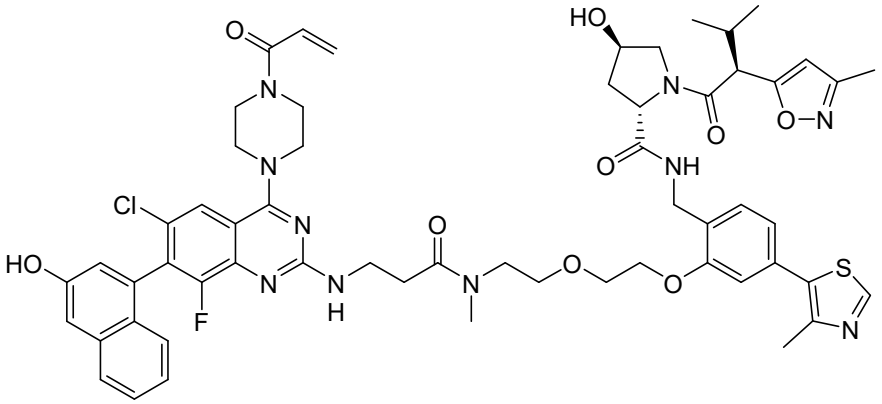
[0001113] Etapa 3: Preparación de (2S,4R)-N-(2-(2-(2-(3-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida



[0001114] Una mezcla de 4-[6-cloro-8-fluoro-2-[[3-[2-[2-[2-[[[(2S,4R)-4-hidroxi-1-[(2S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carbonil]amino]metil]-5-(4-metiltiazol-5-il)fenoxi]etoxi]etil-metil-amino]-3-oxo-propil]amino]-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,06 mmol, 1 eq) y ácido trifluoroacético (821 mg, 7,20 mmol, 106,05 eq) en diclorometano (5 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora en nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. Se obtuvo el compuesto (2S,4R)-N-[[2-[2-[2-[3-[[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il]amino]propanoil-metil-amino]etoxi]etoxi]-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]metil]-4-hidroxi-1-[(2S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carboxamida (75 mg, 0,06 mmol, 92 % de rendimiento, trifluoroacetato) como un aceite amarillo.

[0001115] Etapa 4: Preparación de (2S,4R)-N-(2-(2-(2-(3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-

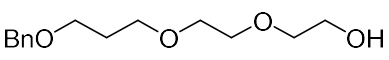
carboxamida



[0001116] A una solución de (2S,4R)-N-[[2-[2-[2-[2-[3-[[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il]amino]propanoil-metil-amino]etoxi]etoxi]-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]metil]-4-hidroxi-1-[(2S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carboxamida (75 mg, 0,06 mmol, 1 eq, trifluoroacetato) y 2,6-lutidina (67 mg, 0,62 mmol, 73 uL, 10 eq) en diclorometano (20 mL) se añadió cloruro de prop-2-enoilo (6 mg, 0,06 mmol, 5,13 uL, 1 eq) en diclorometano (1 mL) por goteo a -78 °C en nitrógeno. La solución de reacción se agitó a -78 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL x 3), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa semipreparativa. Se obtuvo (2S,4R)-N-[[2-[2-[2-[2-[3-[[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-(4-prop-2-enoilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il]amino]propanoil-metil-amino]etoxi]etoxi]-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]metil]-4-hidroxi-1-[(2S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carboxamida (33,7 mg, 0,03 mmol, 47 % de rendimiento, 99 % de pureza) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 566,3 $[M/2+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,01 (br s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,33 (br s, 1H), 7,79 (br d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 7,46 - 7,38 (m, 1H), 7,34 (br d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,29 - 7,17 (m, 4H), 7,11 - 6,95 (m, 3H), 6,84 (br dd, *J* = 10,5, 16,7 Hz, 1H), 6,24 - 6,14 (m, 2H), 5,74 (br d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 5,08 (br s, 1H), 4,48 - 4,12 (m, 6H), 3,88 - 3,72 (m, 12H), 3,60 - 3,50 (m, 5H), 3,22 - 2,83 (m, 4H), 2,71 - 2,57 (m, 3H), 2,47 - 2,41 (m, 3H), 2,30 - 2,27 (m, 1H), 2,25 - 2,19 (m, 2H), 2,15 - 2,09 (m, 1H), 2,07 - 1,99 (m, 1H), 1,97 - 1,84 (m, 1H), 0,99 - 0,88 (m, 3H), 0,81 - 0,72 (m, 3H).

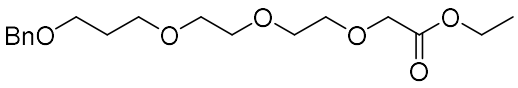
[0001117] Ejemplo de síntesis de (2S,4R)-1-((2S,E)-2-(terc-butil)-17-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4,17-dioxo-6,9,12-trioxa-3-azaheptadec-15-enoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida (Ejemplo de compuesto 374)

[0001118] Etapa 1: Preparación de 2-(2-(3-(benciloxi)propoxi)etoxi)etan-1-ol



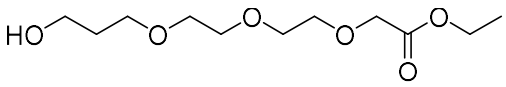
[0001119] A la mezcla de 2-[2-[2-(3-benciloxipropoxi)etoxi]etoxi]tetrahidropirano (6,3 g, 18,61 mmol, 1 eq) en metanol (70 mL) se añadió ácido para-toluenosulfónico (641 mg, 3,72 mmol, 0,2 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 4:1 a 1:1). Se obtuvo el compuesto 2-[2-(3-benciloxipropoxi)etoxi]etanol (3,9 g, 15,33 mmol, 82 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,35 - 7,28 (m, 5H), 4,51 (s, 2H), 3,72 - 3,71 (m, 2H), 3,62 - 3,60 (m, 2H), 3,59 - 3,56, (m, 6H), 1,94 - 1,86 (m, 2H).

[0001120] Etapa 2: Preparación de 1-fenil-2,6,9,12-tetraoxatetradecan-14-oato de etilo



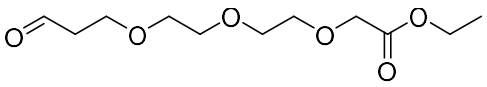
[0001121] A la mezcla de 2-[2-(3-benciloxipropoxi)etoxi]etanol (4,5 g, 17,69 mmol, 1 eq) y acetato de rodio (391 mg, 0,88 mmol, 0,05 eq) en diclorometano (50 mL) se añadió 2-diazoacetato de etilo (12,11 g, 106,16 mmol, 6 eq) en diclorometano (10 mL) por goteo a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se inactivó con ácido acético (1 mL). Luego se lavó con salmuera (40 mL x 3), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1 a 3:1). Se obtuvo el compuesto 2-[2-[2-(3-benciloxipropoxi)etoxi]etoxi]acetato de etilo (3,6 g, 10,58 mmol, 59 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,34 - 7,27 (m, 5H), 4,51 (s, 2H), 4,22 - 4,20 (m, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,78 - 3,70 (m, 4H), 3,59 - 3,58 (m, 2H), 3,57 - 3,56 (m, 6H), 1,93 - 1,85 (m, 2H), 1,30 - 1,28 (m, 3H).

[0001122] Etapa 3: Preparación de 2-(2-(2-(3-hidroxipropoxi)etoxi)etoxi)acetato de etilo



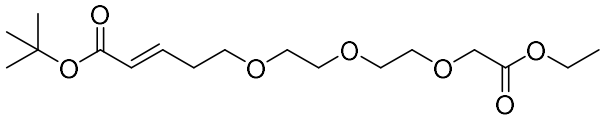
[0001123] A la mezcla de 2-[2-[2-(3-benciloxipropoxi)etoxi]etoxi]acetato de etilo (3,6 g, 10,58 mmol, 1 eq) en etanol (40 mL) se añadió catalizador de paladio sobre carbono activado (0,4 g, 10 % de pureza) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se desgasificó y se rellenó con hidrógeno 3 veces. La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 horas en atmósfera de hidrógeno (50 psi). La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto. Se obtuvo 2-[2-[2-(3-hidroxipropoxi)etoxi]etoxi]acetato de etilo (2,7 g) como un aceite marrón. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,19 - 4,11 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,72 - 3,69 (m, 4H), 3,65 - 3,60 (m, 8H), 1,82 - 1,86 (m, 2H), 1,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

[0001124] Etapa 4: Preparación de 2-(2-(2-(3-oxopropoxi)etoxi)etoxi)acetato de etilo



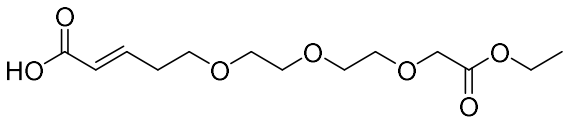
[0001125] A la mezcla de 2-[2-[2-(3-hidroxipropoxi)etoxi]etoxi]acetato de etilo (2,7 g, 10,79 mmol, 1 eq) en diclorometano (30 mL) se añadió peryodinano de Dess-Martin (6,86 g, 16,18 mmol, 5,01 mL, 1,5 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 horas. La mezcla se filtró. El filtrado se lavó con solución de dicarbonato de sodio con saturación (30 mL x 2) y salmuera (30 mL x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1 a 1:1). Se obtuvo el compuesto 2-[2-[2-(3-oxopropoxi)etoxi]etoxi]acetato de etilo (2,5 g, 10,07 mmol, 93 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,77 (s, 1H), 4,20 - 4,18 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,82 - 3,79 (m, 2H), 3,71 - 3,69 (m, 4H), 3,67 - 3,61 (m, 4H), 2,66 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,25 (t, *J* = 3,6 Hz, 3H).

[0001126] Etapa 5: Preparación de (E)-5-(2-(2-(2-etoxi-2-oxoetoxi)etoxi)etoxi)pent-2-enoato de terc-butilo



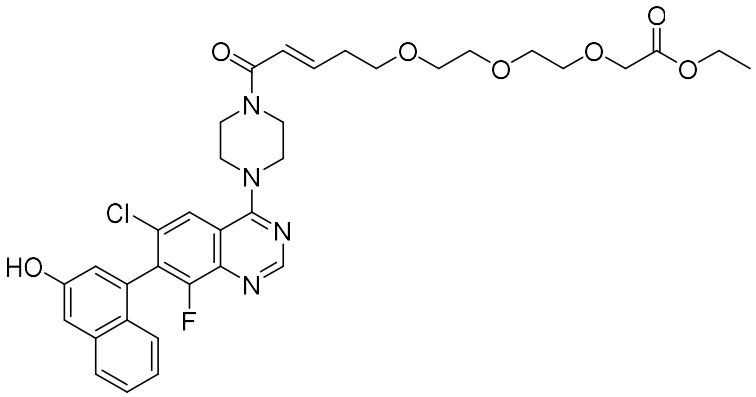
[0001127] Una mezcla de 2-[2-[2-(3-oxopropoxi)etoxi]etoxi]acetato de etilo (2,5 g, 10,07 mmol, 1 eq) y 2-(trifenil-fosfanilideno)acetato de terc-butilo (3,79 g, 10,07 mmol, 1 eq) en diclorometano (25 mL) se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 6:1 a 4:1). Se obtuvo el compuesto (E)-5-[2-[2-(2-etoxi-2-oxo-etoxi)etoxi]etoxi]pent-2-enoato de terc-butilo (2,48 g, 7,16 mmol, 71 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,88 - 6,80 (m, 1H), 5,82 - 5,78 (m, 1H), 4,26 - 4,23 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,73 - 3,71 (m, 4H), 3,64 - 3,60 (m, 2H), 3,59 - 3,56 (m, 4H), 2,49 - 2,44 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,30 - 1,26 (m, 3H).

[0001128] Etapa 6: Preparación de ácido (E)-4-oxo-3,6,9,12-tetraoxaheptadec-15-en-17-oico



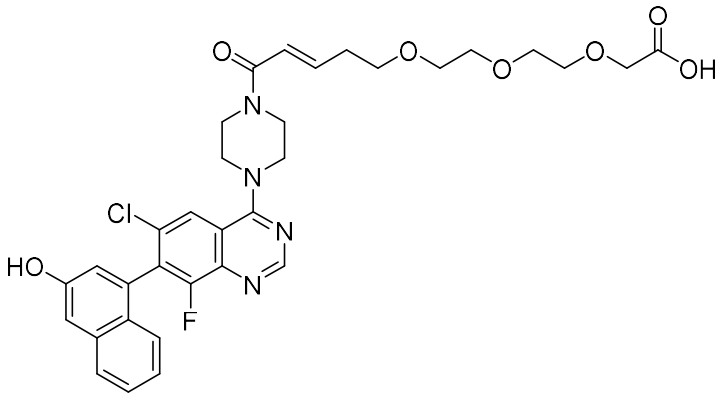
[0001129] A la mezcla de (E)-5-[2-[2-(2-etoxi-2-oxo-etoxi)etoxi]etoxi]pent-2-enoato de terc-butilo (1,0 g, 2,89 mmol, 1 eq) en diclorometano (15 mL) se añadió ácido trifluoroacético (3,00 mL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el producto. Se obtuvo ácido (E)-5-[2-[2-(2-etoxi-2-oxo-etoxi)etoxi]etoxi]pent-2-enoico (1,4 g) como un aceite incoloro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,18 - 7,11 (m, 1H), 5,96 - 5,92 (m, 1H), 4,25 - 4,23 (m, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,74 - 3,69 (m, 6H), 3,67 - 3,64 (m, 4H), 2,58 - 2,53 (m, 2H), 1,29 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

[0001130] Etapa 7: Preparación de (E)-2-(2-(2-((5-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-5-oxopent-3-en-1-il)oxi)etoxi)etoxi)acetato de etilo



[0001131] A la mezcla de ácido (E)-5-[2-[2-(2-etoxi-2-oxo-etoxi)etoxi]etoxi]pent-2-enoico (150 mg, 0,38 mmol, 1 eq) y 4-(6-cloro-8-fluoro-4-piperazin-1-il-quinazolin-7-il)naftalen-2-ol (202 mg, 0,45 mmol, 1,17 eq, clorhidrato) en N,N-dimetilformamida (8 mL) se añadió 1-hidroxibenzotriazol (78 mg, 0,58 mmol, 1,5 eq), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (111 mg, 0,58 mmol, 1,5 eq) y N,N-diisopropiletilamina (250 mg, 1,94 mmol, 0,33 mL, 5 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua (30 mL), se extrajo con acetato de etilo (25 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (30 mL x 2) y salmuera (30 mL x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. (diclorometano: metanol = 10:1). Se obtuvo 2-[2-[2-[(E)-5-[4-[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-4-il]piperazin-1-il]-5-oxo-pent-3-enoxi]etoxi]etoxi]acetato de etilo (120 mg, 0,17 mmol, 45 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 681,3 $[M+1]^+$.

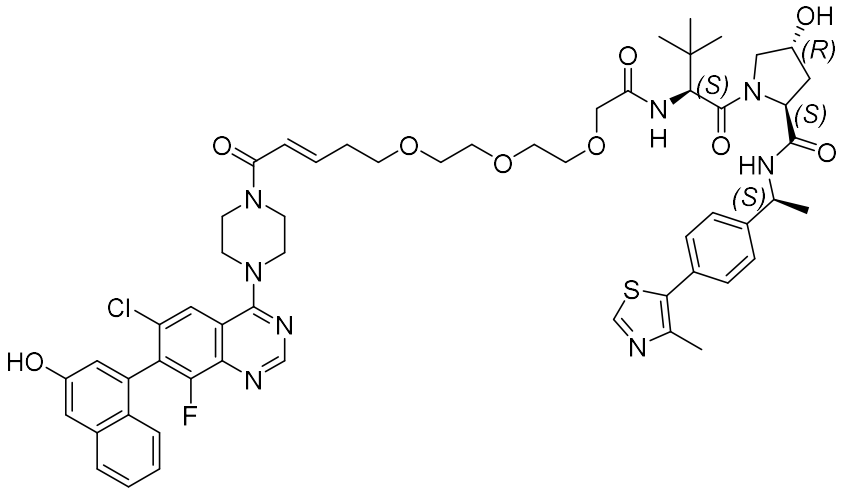
[0001132] Etapa 8: Preparación de ácido (E)-2-(2-(2-((5-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-5-oxopent-3-en-1-il)oxi)etoxi)etoxi)acético



[0001133] A la mezcla de 2-[2-[2-[(E)-5-[4-[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-4-il]piperazin-1-il]-5-oxo-pent-3-enoxi]etoxi]etoxi]acetato de etilo (120 mg, 0,17 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (22 mg, 0,52 mmol, 3 eq) en agua (1 mL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos. La mezcla se diluyó con agua (10 mL), se extrajo con acetato de etilo (15 mL x 2). Luego, la fase de agua se ajustó hasta un pH de alrededor de 5 con solución de cloruro de hidrógeno (1 M). La mezcla se extrajo con acetato

de etilo (10 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto. Se obtuvo el compuesto ácido 2-[2-[2-[(E)-5-[4-[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-4-il]piperazin-1-il]-5-oxo-pent-3-enoxi]etoxi]etoxi]acético (110 mg) como un aceite amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/z*: 653,3 $[M+1]^+$.

[0001134] Etapa 9: Preparación de (2S,4R)-1-((2S,E)-2-(terc-butil)-17-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4,17-dioxo-6,9,12-trioxa-3-azaheptadec-15-enoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida

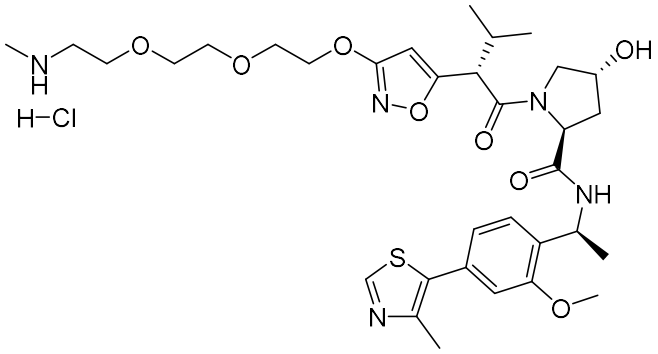


[0001135] A la mezcla de ácido 2-[2-[2-[(E)-5-[4-[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-4-il]piperazin-1-il]-5-oxo-pent-3-enoxi]etoxi]etoxi]acético (110 mg, 0,17 mmol, 1 eq) y (2S,4R)-1-[(2S)-2-amino-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (81 mg, 0,17 mmol, 1 eq, clorhidrato) en N,N-dimetilformamida (3 mL) se añadió 1-hidroxibenzotriazol (34 mg, 0,25 mmol, 1,5 eq), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (48 mg, 0,25 mmol, 1,5 eq) y N,N-diisopropiletilamina (65 mg, 0,50 mmol, 0,09 mL, 3 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua (15 mL), se extrajo con acetato de etilo (15 mL x 3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (20 mL x 2) y salmuera (20 mL x 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. (diclorometano: metanol = 10:1) para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa semipreparativa. Se obtuvo (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[(E)-5-[4-[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-4-il]piperazin-1-il]-5-oxo-pent-3-enoxi]etoxi]etoxi]acetil]amino]-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (50,8 mg, 0,04 mmol, 27 % de rendimiento, 99 % de pureza) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 1195,4 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,84 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,08 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 - 7,38 (m, 5H), 7,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,90 - 6,86 (m, 1H), 6,58 - 6,54 (m, 1H), 5,02 - 4,98 (m, 1H), 4,56 - 4,54 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,05 -

4,03 (m, 6H), 3,89 - 3,71 (m, 5H), 3,69 - 3,64 (m, 12H), 2,56 - 2,51 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,18 - 2,16 (m, 1H), 1,99 - 1,95 (m, 1H), 1,50 - 1,46 (m, 3H), 1,04 (s, 9H).

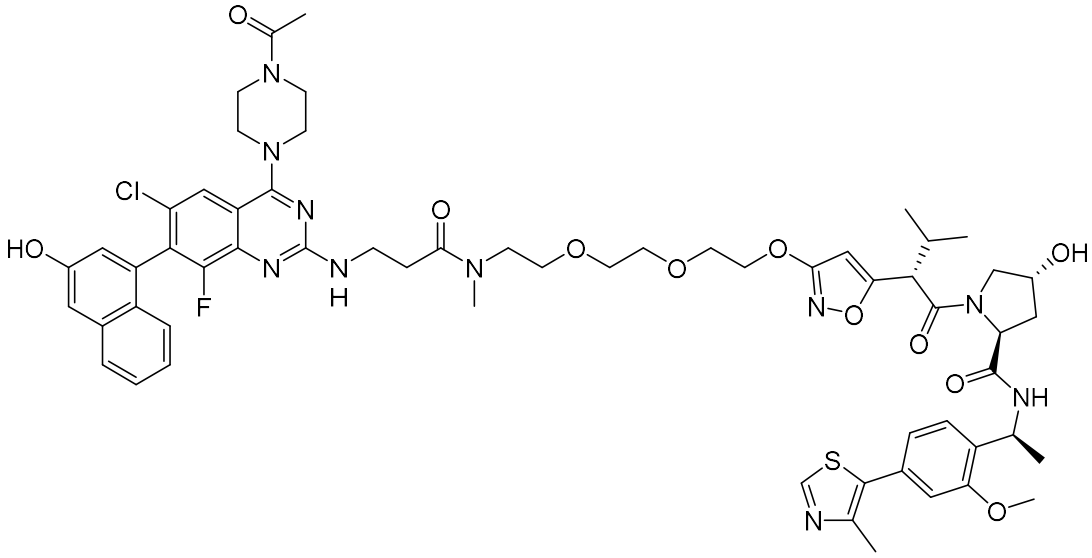
[0001136] Ejemplo de síntesis de (2S,4R)-1-((2S)-2-(3-(2-(2-(2-(3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)etoxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(2-metoxi-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida (Ejemplo de compuesto 386)

[0001137] Etapa 1: Preparación de clorhidrato de (2S,4R)-4-hidroxi-N-((S)-1-(2-metoxi-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)-1-((S)-3-metil-2-(3-(2-(2-(2-(metilamino)etoxi)etoxi)etoxi)isoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida



[0001138] A una solución de N-[2-[2-[2-[2-[5-[(1S) -1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[2-metoxi-4-(4-metiltiazol-5 -il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil]isoxazol-3-il]oxietoxi]etoxi]etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,13 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (2 mL) se añadió clorhídrico/dioxano (4 M, 2 mL, 61,91 eq). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. Se obtuvo el compuesto deseado (2S,4R)-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[2-metoxi-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil] etil]-1-[(2S)-3-metil-2-[3-[2-[2-[2-(metilamino)etoxi]etoxi]etoxi]isoxazol-5-il]butanoil]pirrolidin-2-carboxamida (90 mg, HCl) como un aceite incoloro.

[0001139] Etapa 2: Preparación de (2S,4R)-1-((2S)-2-(3-(2-(2-(2-(3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)etoxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(2-metoxi-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida

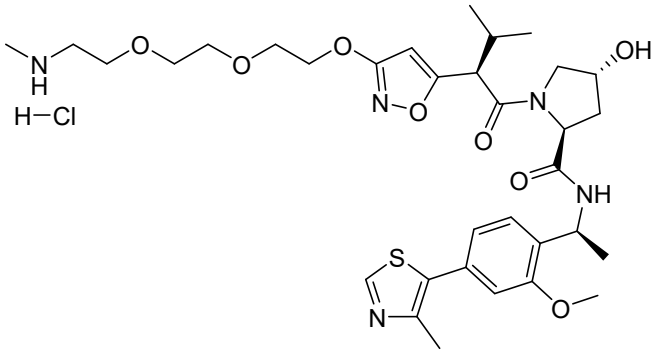


[0001140] A una solución de (2S,4R)-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[2-metoxi-4-(4-metiliazol-5-il)fenil] etil]-1-[(2S)-3-metil-2-[3-[2-[2-[2-(metilamino)etoxi]etoxi]etoxi]isoxazol-5-il]butanoil]pirrolidin-2-carboxamida (90 mg, 0,13 mmol, 1,0 eq, HCl) en dimetil formamida (3 mL) se añadió diisopropiletilamina (50 mg, 0,4 mmol, 3,0 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 10 minutos. Luego se añadió ácido 3-[[4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-2-il]amino]propanoico (68 mg, 0,13 mmol, 1,0 eq) y 1-hidroxibenzotriazol (34 mg, 0,25 mmol, 2,0 eq) a la mezcla y se agitó a 20 °C durante 10 minutos. Se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (48 mg, 0,25 mmol, 2,0 eq) a la mezcla y se agitó a 20 °C durante 40 minutos. La mezcla se diluyó con agua (2 mL), se extrajo con diclorometano (20 mL) y luego se concentró. El residuo se purificó mediante fase inversa semipreparativa. Se obtuvo (2S,4R)-1-[(2S)-2-[3-[2-[2-[2-[3-[[4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-2-il]amino]propanoil-metil-amino]etoxi]etoxi]etoxi]isoxazol-5-il]-3-metil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[2-metoxi 4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (26 mg, 0,021 mmol, 17 % de rendimiento, 100 % de pureza) como un sólido blancuzco. LC/MS (ESI) *m/z*: 1193,3 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01 - 8,96 (m, 1H), 8,29 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 7,81 - 7,73 (m, 2H), 7,41 (br s, 1H), 7,28 - 6,96 (m, 9H), 6,08 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 5,12 (t, *J*=7,2 Hz, 1H), 4,46 - 4,09 (m, 4H), 3,90 - 3,80 (m, 4H), 3,78 - 3,61 (m, 12H), 3,50 (d, *J*=18,8 Hz, 10H), 3,04 - 2,96 (m, 2H), 2,80 (br s, 2H), 2,25 (d, *J*=6,4 Hz, 2H), 2,10 - 1,96 (m, 5H), 1,78 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 1,38 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 1,26 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,00 - 0,72 (m, 8H).

[0001141] Ejemplo de síntesis de (2S,4R)-1-((2R)-2-(3-(2-(2-(2-(3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)etoxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(2-metoxi-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida (Ejemplo de compuesto 387)

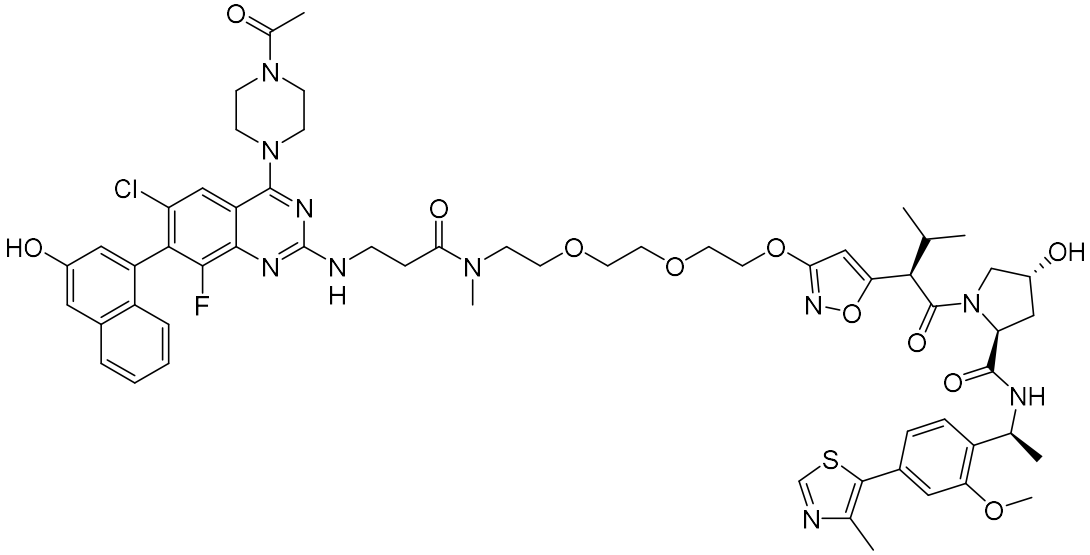
[0001142] Etapa 1: Preparación de clorhidrato de (2S,4R)-4-hidroxi-N-((S)-1-(2-metoxi-4-(4-

metiltiazol-5-il)fenil)etil)-1-((R)-3-metil-2-(3-(2-(2-(2-(metilamino)etoxi)etoxi)etoxi)isoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida



[0001143] A una solución de N-[2-[2-[2-[2-[5-[(1R) -1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[2-metoxi-4-(4-metiltiazol-5 -il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil]isoxazol-3-il]oxietoxi]etoxi]etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (100 mg, 0,13 mmol, 1,0 eq) en diclorometano (2 mL) se añadió clorhídrico/dioxano (4 M, 2 mL, 61,91 eq). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. Se obtuvo el compuesto deseado (2S,4R)-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[2-metoxi-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil] etil]-1-[(2R)-3-metil-2-[3-[2-[2-[2-(metilamino)etoxi]etoxi]etoxi]isoxazol-5-il]butanoil]pirrolidin-2-carboxamida (90 mg, HCl) como un aceite incoloro.

[0001144] Etapa 2: Preparación de (2S,4R)-1-((2R)-2-(3-(2-(2-(2-(3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)etoxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(2-metoxi-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida

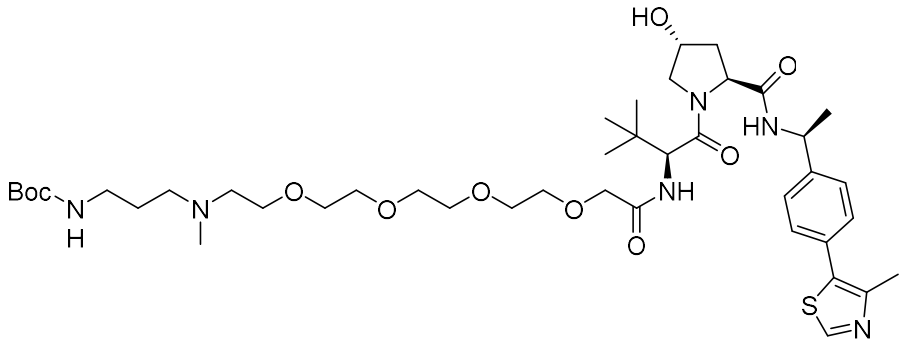


[0001145] A una solución de (2S,4R)-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[2-metoxi-4-(4-metiliazol-5-il)fenil] etil]-1-[(2R)-3-metil-2-[3-[2-[2-[2-(metilamino)etoxi]etoxi]etoxi]isoxazol-5-il]butanoil]pirrolidin-2-carboxamida (90 mg, 0,13 mmol, 1,0 eq, HCl) en dimetil formamida (3 mL) se añadió

diisopropiletilamina (50 mg, 0,4 mmol, 3,0 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 10 minutos. Luego se añadió ácido 3-[[4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi -1-naftil)quinazolin-2-il]amino]propanoico (71 mg, 0,13 mmol, 1,0 eq) y 1-hidroxibenzotriazol (36,10 mg, 0,26 mmol, 2,0 eq) a la mezcla y se agitó a 20 °C durante 10 minutos. Se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (51 mg, 0,26 mmol, 2,0 eq) a la mezcla y se agitó a 20 °C durante 40 minutos. La mezcla se diluyó con agua (2 mL), se extrajo con diclorometano (20 mL) y luego se concentró. El residuo se purificó mediante fase inversa semipreparativa. Se obtuvo (2S,4R)-1-[(2R)-2-[3-[2-[2-[2-[3-[[4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-2-il]amino]propanoil-metil-amino]etoxi]etoxi]etoxi]isoxazol-5-il]-3-metil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[2-metoxi 4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (45 mg, 0,035 mmol, 26 % de rendimiento, 95 % de pureza) como un sólido blancuzco. LC/MS (ESI) *m/z*: 1193,3 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01 - 8,96 (m, 1H), 8,29 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 7,81 - 7,73 (m, 2H), 7,41 (br s, 1H), 7,28 - 6,96 (m, 9H), 6,08 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 5,12 (t, *J*=7,2 Hz, 1H), 4,46 - 4,09 (m, 4H), 3,90 - 3,80 (m, 4H), 3,78 - 3,61 (m, 12H), 3,50 (d, *J*=18,8 Hz, 10H), 3,04 - 2,96 (m, 2H), 2,80 (br s, 2H), 2,25 (d, *J*=6,4 Hz, 2H), 2,10 - 1,96 (m, 5H), 1,78 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 1,38 (d, *J*=6,8 Hz, 1H), 1,26 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,00 - 0,72 (m, 8H).

[0001146] Ejemplo de síntesis de (2S,4R)-1-((2S)-21-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-2-(terc-butil)-18-metil-4-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3,18-diazahenicosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida (Ejemplo de compuesto 396)

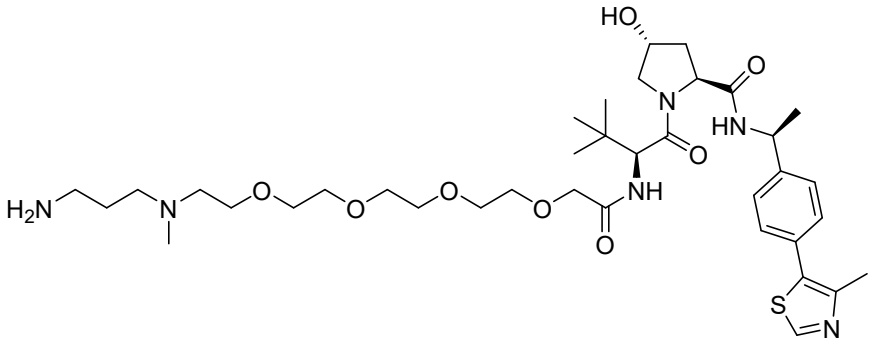
[0001147] Etapa 1: Preparación de ((S)-20-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-carbonil)-4,21,21-trimetil-18-oxo-7,10,13,16-tetraoxa-4,19-diazadocosil)carbamato de terc-butilo



[0001148] Se absorbió (2S,4R)-1-[(2S)-3,3-dimetil-2-[[2-[2-[2-[2-[2-(metilamino)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]acetil]amino]butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (260 mg, 0,36 mmol, 1,00 eq, clorhidrato), carbamato de terc-butilN-(3-bromopropilo) (170 mg, 0,71 mmol, 2,00 eq) y diisopropiletilamina (93 mg, 0,71 mmol, 2,00 eq) en un tubo de microondas en isopropanol (3 mL). El tubo sellado se calentó a 110 °C durante 2 horas en microondas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida

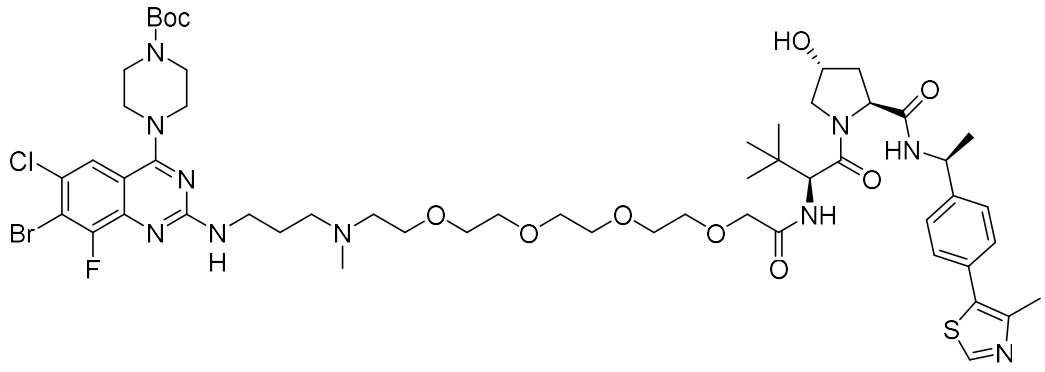
para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. (placa con gel de sílice, diclorometano al 13 % en metanol) para proporcionar el compuesto N-[3-[2-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-oxo-etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etil-metil-amino]propil]carbamato de terc-butilo (140 mg, 0,16 mmol, 46 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 849,5 $[M+1]^+$.

[0001149] Etapa 2: Preparación de (2S,4R)-1-((S)-21-amino-2-(terc-butil)-18-metil-4-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3,18-diazahenicosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida



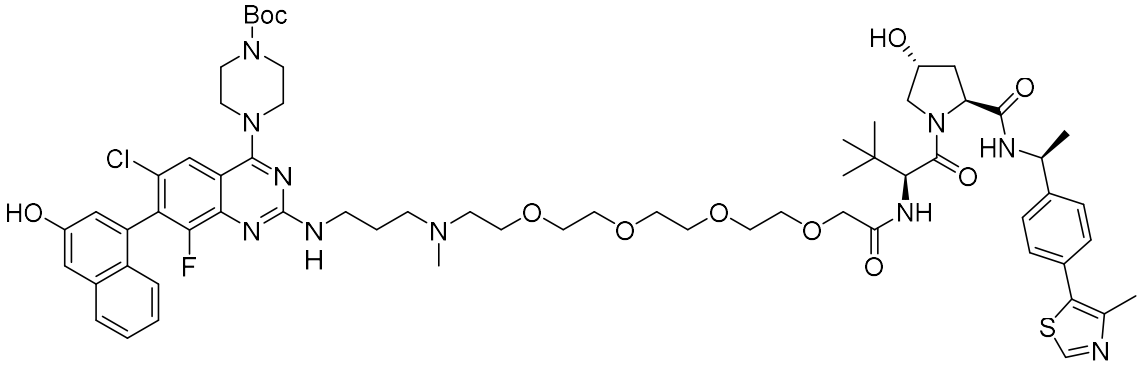
[0001150] A una solución de N-[3-[2-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-oxo-etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etil-metil-amino]propil]carbamato de terc-butilo (140 mg, 0,16 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (3 mL) se añadió ácido clorhídrico en dioxano (4 M, 4 mL). La mezcla se agitó a 15 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[2-[2-[3-aminopropil(metil)amino]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]acetil]amino]-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (130 mg, clorhidrato) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 749,4 $[M+1]^+$.

[0001151] Etapa 3: Preparación de 4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-20-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-carbonil)-4,21,21-trimetil-18-oxo-7,10,13,16-tetraoxa-4,19-diazadocosil)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



[0001152] Se absorbió (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[3-aminopropil(metil)amino]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]acetil]amino]-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (130 mg, 0,16 mmol, 1,00 eq, clorhidrato), 4-(7-bromo-2,6-dicloro-8-fluoro-quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (88 mg, 0,18 mmol, 1,15 eq) y diisopropiletilamina (71 mg, 0,55 mmol, 0,10 mL, 3,46 eq) en un tubo de microondas en isopropanol (5 mL). El tubo sellado se calentó a 115 °C durante 3 horas en microondas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (placa con gel de sílice, diclorometano al 13 % en metanol) para proporcionar el compuesto 4-[7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-[3-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-oxo-etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etil-metil-amino]propilamino]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,1 mmol, 64 % de rendimiento, 100 % de pureza) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 597,5 $[M/2+1]^+$.

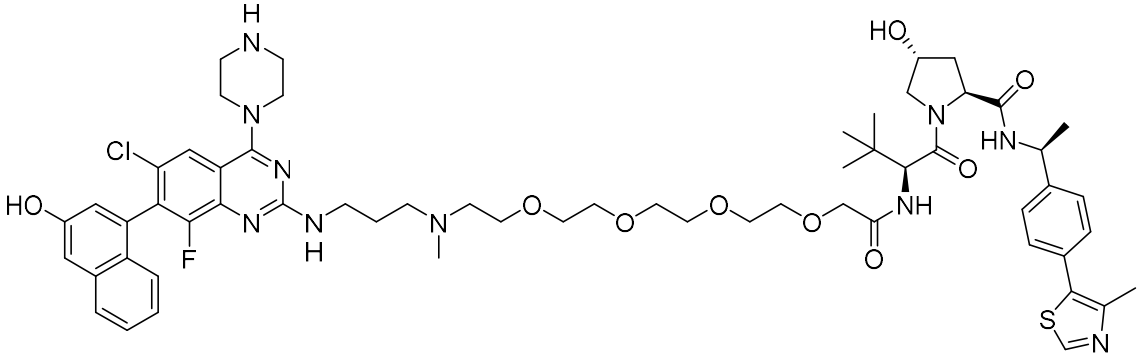
[0001153] Etapa 4: Preparación de 4-(6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-20-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-carbonil)-4,21,21-trimetil-18-oxo-7,10,13,16-tetraoxa-4,19-diazadocosil)amino)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



[0001154] Una mezcla de 4-[7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-[3-[2-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R) -4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-oxo-etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etil-metil-amino]propilamino]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,10 mmol, 1,00 eq), 4-(4,4,5,5 -tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-ol (54 mg, 0,20 mmol, 2,00 eq), [2-(2-aminofenil)fenil]paladio(1+);diciclohexil-[2-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano;metanosulfonato de terc-butilo (9 mg, 0,01 mmol, 0,10 eq) y fosfato de potasio (1,5 M en H_2O, 0,20 mL, 3,00 eq) en tetrahidrofurano (5 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 60 °C durante 12 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (placa con gel de sílice, diclorometano al 13 % en

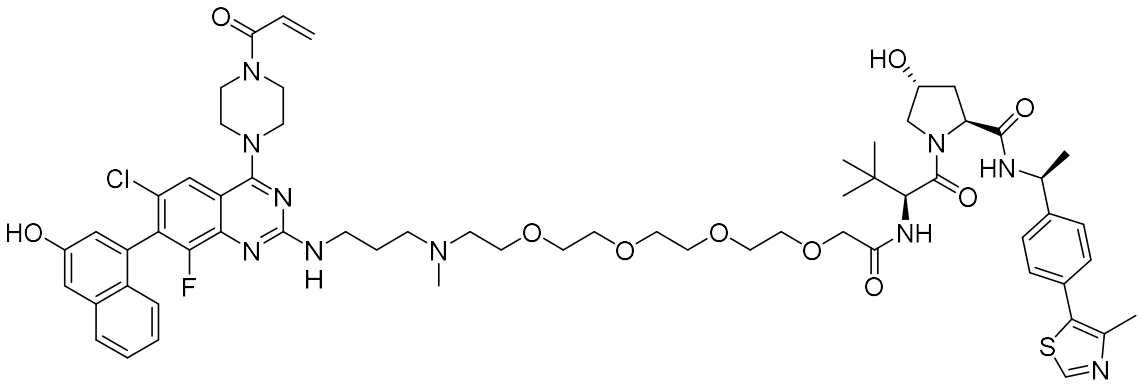
metanol) para proporcionar el compuesto 4-[6-cloro-8-fluoro-2-[3-[2-[2-[2-[2-[2- [[(1S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-oxo-etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etil-metil-amino]propilamino]7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,08 mmol, 79 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1255,8 $[M+1]^+$.

[0001155] Etapa 5: Preparación de (2S,4R)-1-((2S)-2-(terc-butil)-21-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-18-metil-4-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3,18-diazahenicosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida



[0001156] A una solución de 4-[6-cloro-8-fluoro-2-[3-[2-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4- hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-oxo-etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etil-metil-amino]propilamino]-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,08 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (5 mL) se añadió ácido clorhídrico en dioxano (4 M, 3 mL). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[2-[2-[3-[[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil) -4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il]amino]propil-metil-amino]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]acetil]amino]-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (95 mg, clorhidrato) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1155,7 $[M+1]^+$.

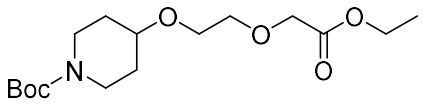
[0001157] Etapa 6: Preparación de (2S,4R)-1-((2S)-21-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-2-(terc-butil)-18-metil-4-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3,18-diazahenicosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida



[0001158] A la solución de (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[3-[[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il]amino]propil-metil-amino]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]acetil]amino]-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (95 mg, 0,08 mmol, 1,00 eq, clorhidrato) y 2,6-lutidina (124 mg, 1,16 mmol, 0,14 mL, 15,00 eq) en diclorometano (5 mL) se enfrió hasta -78 °C. Luego se añadió cloruro de prop-2-enoilo (7,00 mg, 0,08 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (1 mL). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de bicarbonato de sodio con saturación (20 mL) y luego se extrajo con diclorometano (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL x 1), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa semipreparativa para proporcionar el compuesto (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[3-[[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-(4-prop-2-enoilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il]amino]propil-metil-amino]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]acetil]amino]-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (31 mg, 0,02 mmol, 30% de rendimiento, 98 % de pureza, sal de ácido trifluoroacético) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1209,4 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,58 (brs, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,82 - 8,56 (m, 1H), 8,41 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 8,08 (brs, 1H), 7,82 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,59 - 7,18 (m, 9H), 7,07 (s, 1H), 6,82 (dd, *J*=11,2, 16,4 Hz, 1H), 6,20 (d, *J*=16,4 Hz, 1H), 5,77 (d, *J*=11,2 Hz, 1H), 4,96 - 4,85 (m, 2H), 4,54 (d, *J*=9,6 Hz, 1H), 4,43 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,24 - 4,07 (m, 3H), 3,97 - 3,66 (m, 9H), 3,63 - 3,09 (m, 20H), 2,81 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,21 - 1,91 (m, 3H), 1,90 - 1,70 (m, 1H), 1,50 - 1,31 (m, 3H), 0,93 (s, 9H).

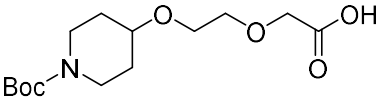
[0001159] Ejemplo de síntesis de (2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(2-((1-((2R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida (Ejemplo de compuesto 398)

[0001160] Etapa 1: Preparación de 4-(2-(2-etoxi-2-oxoetoxi)etoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



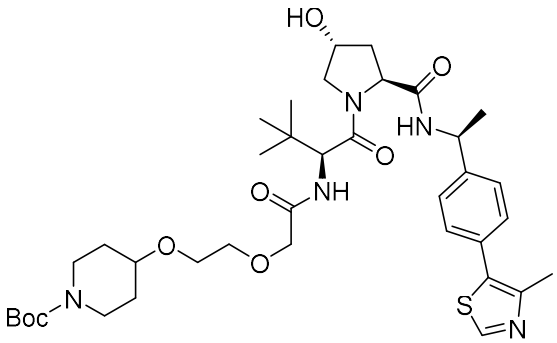
[0001161] A una solución de 4-(2-hidroxietoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2 g, 8,15 mmol, 1 eq) en diclorometano (20 mL) se añadió diacetoxirodio (90 mg, 0,41 mmol, 0,05 eq). 2-diazoacetato de etilo (2,79 g, 24,46 mmol, 3 eq) a 0 °C, la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La reacción resultante se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice ultrarrápida (éter de petróleo: acetato de etilo = 9:1 a 3:1). Se obtuvo el compuesto 4-[2-(2-etoxi-2-oxo-etoxi)etoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,7 g, 5,13 mmol, 63 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,22 (q, *J*=7,1 Hz, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,83 - 3,71 (m, 4H), 3,70 - 3,63 (m, 2H), 3,50 (tt, *J*=3,9, 8,2 Hz, 1H), 3,07 (ddd, *J*=3,4, 9,5, 13,3 Hz, 2H), 1,89 - 1,79 (m, 2H), 1,58 - 1,48 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,32 - 1,27 (m, 3H).

[0001162] Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)acético



[0001163] A una solución de 4-[2-(2-etoxi-2-oxo-etoxi)etoxi]piperidin -1-carboxilato de terc-butilo (1,6 g, 4,83 mmol, 1 eq) en metanol (3 mL) y tetrahidrofurano (3 mL) y agua (3 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (405 mg, 9,66 mmol, 2 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 horas. Se añadió agua (10 mL). La mezcla se ajustó hasta un pH de 3-4 mediante ácido clorhídrico 1 M, y luego la fase acuosa se extrajo con diclorometano y metanol (10:1, 30 mL x 3). La fase orgánica combinada se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se obtuvo el compuesto ácido 2-[2-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)oxi]etoxi]acético (1,2 g, 3,96 mmol, 82 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

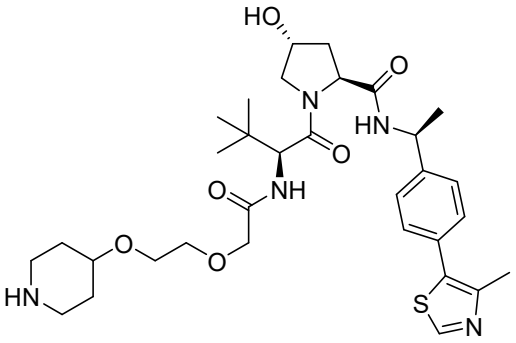
[0001164] Etapa 3: Preparación de 4-(2-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-2-oxoetoxi)etoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



[0001165] A una solución de ácido 2-[2-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)oxi]etoxi]acético (410 mg, 1,35 mmol, 1 eq) y (2S,4R)-1-[(2S)-2-amino-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-

metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (600 mg, 1,35 mmol, 1 eq) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió hidroxibenzotriazol (274 mg, 2,03 mmol, 1,50 eq) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (389 mg, 2,03 mmol, 1,50 eq) y N,N-diisopropiletilamina (593 mg, 4,59 mmol, 0,8 mL, 3,40 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. Se añadió agua (50 mL), y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (40 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano: metanol = 1:0 a 20:1). Se obtuvo el compuesto 4-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-oxo-etoxi]etoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (690 mg, 0,95 mmol, 70 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 730,4 $[M+1]^+$.

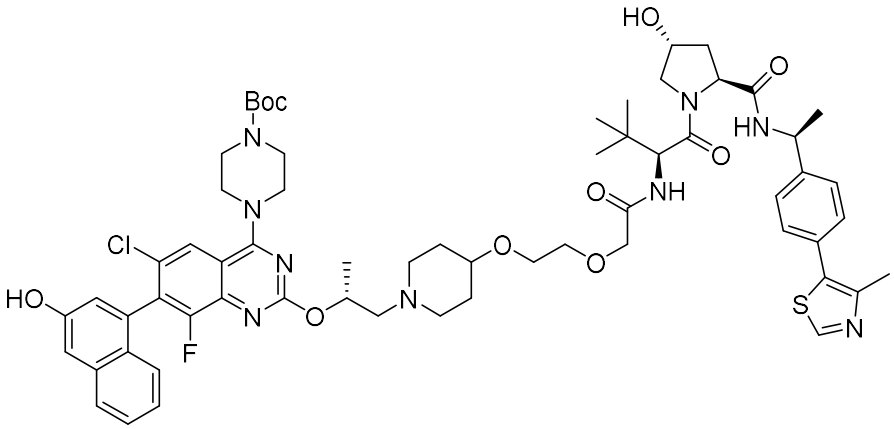
[0001166] Etapa 4: Preparación de (2S,4R)-1-((S)-3,3-dimetil-2-(2-(2-(piperidin-4-iloxi)etoxi)acetamido)butanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida



[0001167] Una mezcla de 4-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-oxo-etoxi]etoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (690 mg, 0,95 mmol, 1,00 eq) en ácido clorhídrico/dioxano (4,0 M, 15 mL, 63,47 eq) se agitó a 20 °C durante 1,0 horas. El solvente se removió a presión reducida. El residuo se diluyó con metanol (10 mL) y acetonitrilo (30 mL), el solvente se removió nuevamente y se secó al vacío. Una suspensión de (2S,4R)-1-[(2S)-3,3-dimetil-2-[[2-[2-(4-piperidiloxi)etoxi]acetil]amino]butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (470 mg, 705,42 umol, 1 eq, clorhidrato) y carbonato de potasio (975 mg, 7,05 mmol, 10,00 eq) en una mezcla de diclorometano (8 mL) y acetonitrilo (16 mL) se agitó a 25 °C durante 1,5 horas. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con diclorometano (15 mL), el filtrado se concentró y se secó al vacío. Se obtuvo el compuesto (2S,4R)-1-[(2S)-3,3-dimetil-2-[[2-[2-(4-piperidiloxi)etoxi]acetil]amino]butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (295 mg, 0,47 mmol, 66 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

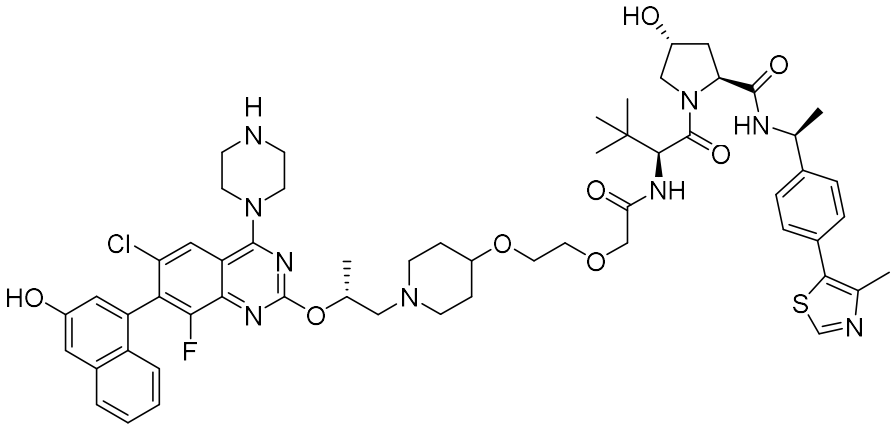
[0001168] Etapa 5: Preparación de 4-(6-cloro-8-fluoro-2-(((R)-1-(4-(2-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3,dimetil-1-oxobutan-2-

il)amino)-2-oxoetoxi)etoxi)piperidin-1-il)propan-2-il)oxi)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



[0001169] A una solución de 4-[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-2-[(1R)-1-metil-2-oxo-etoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,10 mmol, 1 eq) y (2S,4R)-1-[(2S)-3,3-dimetil-2-[[2-[2-(4-piperidiloxi)etoxi]acetil]amino]butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (78 mg, 0,12 mmol, 1,2 eq) en metanol (1 mL) y diclorometano (2 mL) se añadió ácido acético (12 mg, 0,20 mmol, 2 eq), luego se añadió cianoborhidruro de sodio (19 mg, 0,31 mmol, 3 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró al vacío. La mezcla se purificó mediante TLC prep. (diclorometano: metanol = 10:1) para obtener un producto. Se obtuvo el compuesto 4-[6-cloro-8-fluoro-2-[(1R)-2-[4-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-oxo-etoxi]etoxi]-1-piperidil]-1-metil-etoxi]-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (63 mg) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1194,2 $[M+1]^+$.

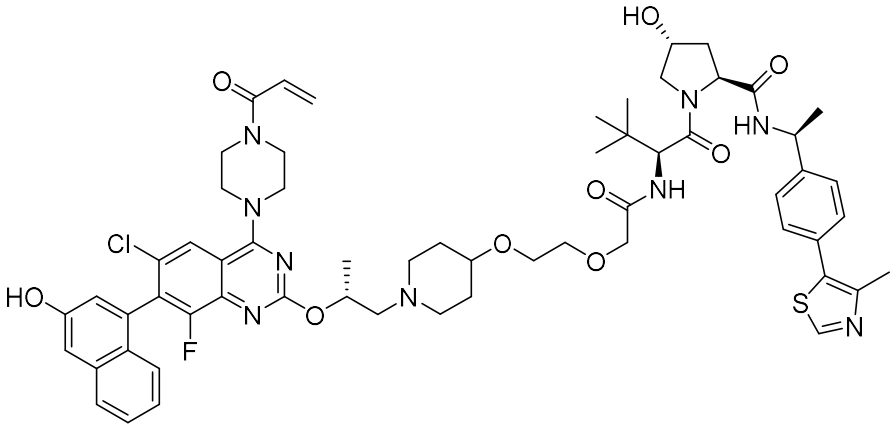
[0001170] Etapa 6: Preparación de (2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(2-((1-((2R)-2-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida



[0001171] A una solución de 4-[6-cloro-8-fluoro-2-[(1R)-2-[4-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-

oxo-etoxi]etoxi]-1-piperidil]-1-metil-etoxi]-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (61 mg, 0,05 mmol, 1 eq) en diclorometano (2 mL) se añadió ácido trifluoroacético (770 mg, 6,75 mmol, 0,5 mL, 132,28 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. La mezcla se concentró al vacío. Se obtuvo el compuesto (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[[1-[(2R)-2-[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il]oxipropil]-4-piperidil]oxi]etoxi]acetil]amino]-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (61 mg, 0,05 mmol, 99 % de rendimiento, trifluoroacetato) como un aceite amarillo.

[0001172] Etapa 7: Preparación de (2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(2-((1-((2R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida

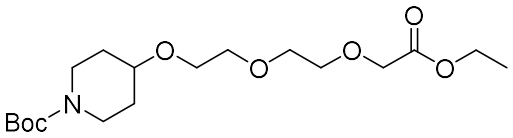


[0001173] A una solución de (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[[1-[(2R)-2-[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il]oxipropil]-4-piperidil]oxi]etoxi]acetil]amino]-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (61 mg, 0,05 mmol, 1 eq, trifluoroacetato) en diclorometano (2 mL) se añadió 2,6-lutidina (54 mg, 0,50 mmol, 10 eq), luego cloruro de prop-2-enoilo (4 mg, 0,045 mmol, 0,9 eq) en diclorometano (4 mL) a -65 °C. La mezcla se agitó a -65 °C durante 10 minutos. Se añadió agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (15 mL*3). La fase orgánica combinada se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa semipreparativa. Luego, la fracción recolectada se concentró para remover la mayor parte del acetonitrilo. La solución se liofilizó. Se obtuvo el compuesto (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[[1-[(2R)-2-[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-(4-prop-2-enoilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il]oxipropil]-4-piperidil]oxi]etoxi]acetil]amino]-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (19 mg, 0,02 mmol, 31 % de rendimiento, 99 % de pureza, formiato) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 574,8 $[M/2+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,13 - 9,89 (m, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,41 (br d, *J*=7,1 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,80 (d, *J*=9,2 Hz, 1H), 7,42 (br d, *J*=7,0 Hz, 3H), 7,39 - 7,26 (m, 4H), 7,21 (br d, *J*=8,3 Hz, 2H), 7,06 (br d, *J*=5,4 Hz, 1H), 6,83

(dd, *J*=10,6, 16,9 Hz, 1H), 6,18 (br d, *J*=16,9 Hz, 1H), 5,74 (br d, *J*=10,6 Hz, 1H), 5,38 (br s, 1H), 5,12 (br s, 1H), 4,88 (br d, *J*=6,1 Hz, 1H), 4,52 (d, *J*=9,9 Hz, 1H), 4,43 (t, *J*=8,5 Hz, 1H), 4,27 (br s, 1H), 3,92 (br d, *J*=8,4 Hz, 6H), 3,85 (br s, 2H), 3,78 (br s, 2H), 3,54 (br d, *J*=14,1 Hz, 6H), 3,46 - 3,40 (m, 3H), 2,77 (br s, 2H), 2,61 (br s, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,39 (br s, 1H), 2,15 (br s, 2H), 2,02 (br d, *J*=8,6 Hz, 1H), 1,77 (br s, 3H), 1,35 (br d, *J*=6,5 Hz, 3H), 1,30 (br d, *J*=6,1 Hz, 3H), 0,90 (br s, 9H).

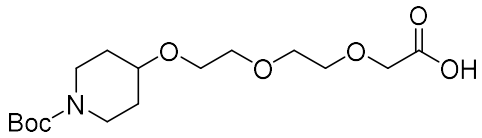
[0001174] Ejemplo de síntesis de (2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(2-((1-((2R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida (Ejemplo de compuesto 399)

[0001175] Etapa 1: Preparación de 4-(2-(2-(2-etoxi-2-oxoetoxi)etoxi)etoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



[0001176] A una solución de 4-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 3,46 mmol, 1 eq) en diclorometano (30 mL) se añadió diacetoxirodio (38 mg, 0,17 mmol, 0,05 eq). en una porción a 0 °C en nitrógeno, luego 2-diazoacetato de etilo (2,37 g, 20,73 mmol, 6 eq) y se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se inactivó mediante ácido acético (4 mL) lentamente y se añadió agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (15 mL × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL × 3), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=30/1 a 10:1). Se obtuvo el compuesto 4-[2-[2-(2-etoxi-2-oxo-etoxi)etoxi]etoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 1,86 mmol, 54 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4,22 - 4,16 (m, 4H), 3,71 - 3,67 (m, 10H), 3,60 - 3,56 (m, 1H), 3,31 - 3,13 (m, 2H), 1,81 - 1,61 (m, 2H), 1,50 - 1,47 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,27 (t, *J*= 7,2 Hz, 3H).

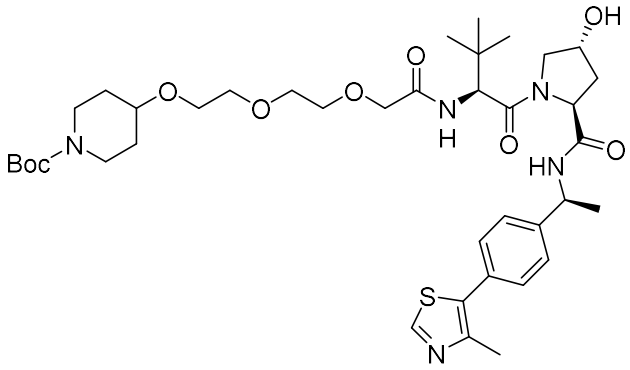
[0001177] Etapa 2: Preparación de ácido 2-(2-(2-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)acético



[0001178] A una solución de 4-[2-[2-(2-etoxi-2-oxo-etoxi)etoxi]etoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 1,86 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (2 mL), metanol (2 mL) y agua (2 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (235 mg, 5,59 mmol, 3 eq), la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. Se añadió solución de ácido clorhídrico (1 M) a la mezcla para ajustar el pH hasta alrededor de 3~4. La mezcla de reacción se inactivó mediante agua (30 mL) y se

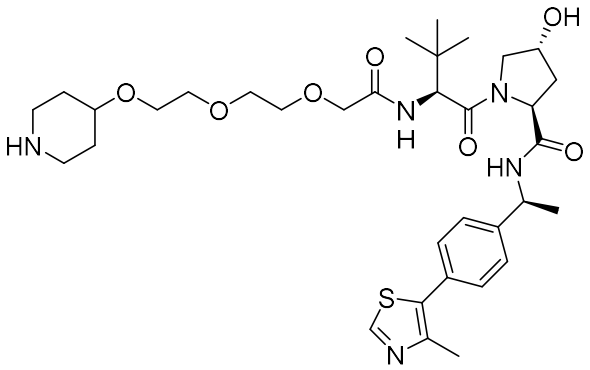
extrajo con acetato de etilo (20 mL x 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. Se obtuvo el compuesto ácido 2-[2-[2-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)oxi]etoxi]etoxi]acético (460 mg, 1,32 mmol, 71 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

[0001179] Etapa 3: Preparación de 4-(2-(2-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-2-oxoetoxi)etoxi)etoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



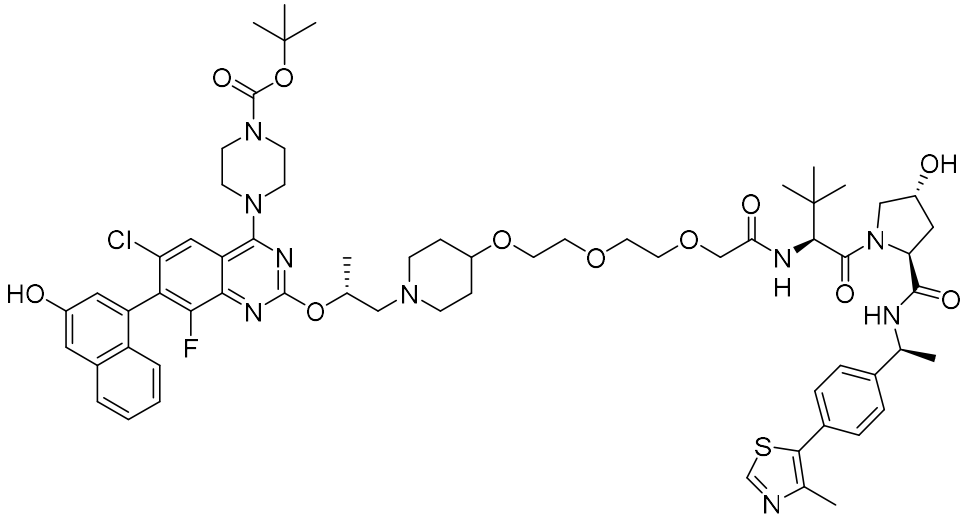
[0001180] A una solución de (2S,4R)-1-[(2S)-2-amino-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (600 mg, 1,35 mmol, 1 eq) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió ácido 2-[2-[2-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)oxi]etoxi]etoxi]acético (469 mg, 1,35 mmol, 1 eq), 1-hidroxibenzotriazol (274 mg, 2,02 mmol, 1,5 eq), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (388 mg, 2,02 mmol, 1,5 eq) y N,N-diisopropiletilamina (593 mg, 4,59 mmol, 3,4 eq), la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, diclorometano: metanol = 50:1 a 5:1). El residuo se purificó de manera adicional mediante HPLC de fase inversa semipreparativa. Se obtuvo el compuesto 4-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-oxo-etoxi]etoxi]etoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (777 mg, 1,00 mmol, 74 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 774,4 $[M+1]^+$.

[0001181] Etapa 4: Preparación de (2S,4R)-1-((S)-3,3-dimetil-2-(2-(2-(2-(piperidin-4-iloxi)etoxi)etoxi)acetamido)butanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida



[0001182] A una solución de 4-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-oxo-etoxi]etoxi]etoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,10 mmol, 1 eq) en diclorometano (2 mL) se añadió ácido clorhídrico/dioxano (4 M, 0,8 mL, 30,96 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener (2S,4R)-1-[(2S)-3,3-dimetil-2-[[2-[2-[2-(4-piperidiloxi)etoxi]etoxi]acetil]amino]butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (73 mg, 0,10 mmol, 99 % de rendimiento, clorhidrato) como un sólido amarillo claro.

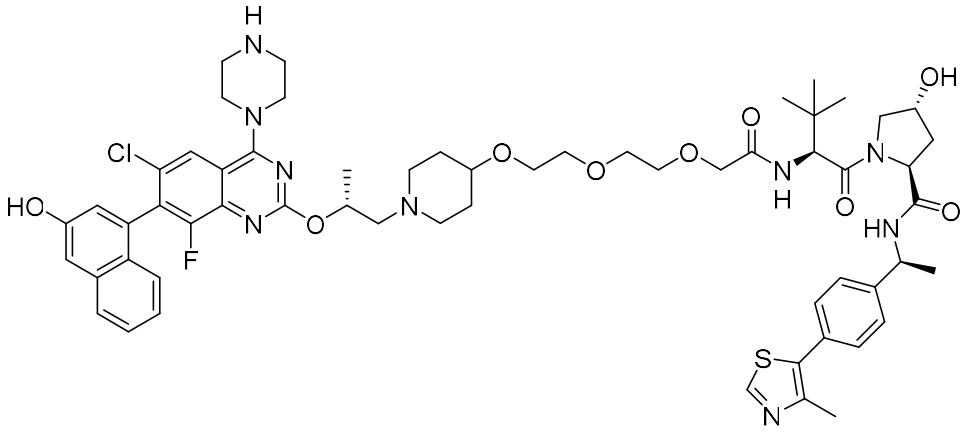
[0001183] Etapa 5: Preparación de 4-(6-cloro-8-fluoro-2-(((R)-1-(4-(2-(2-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3,dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-2-oxoetoxi)etoxi)etoxi)piperidin-1-il)propan-2-il)oxi)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



[0001184] A una mezcla de (2S,4R)-1-[(2S)-3,3-dimetil-2-[[2-[2-[2-(4-piperidiloxi)etoxi]etoxi]acetil]amino]butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (73 mg, 0,10 mmol, 1 eq, clorhídrico) en metanol (1 mL) se añadió sodio acético (25 mg, 0,31 mmol, 3 eq). Se agitó la mezcla de reacción a 25 ºC durante 20 minutos. Se añadió una solución de 4-[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-2-[(1R)-1-metil-2-oxo-etoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,10 mmol, 1 eq) en

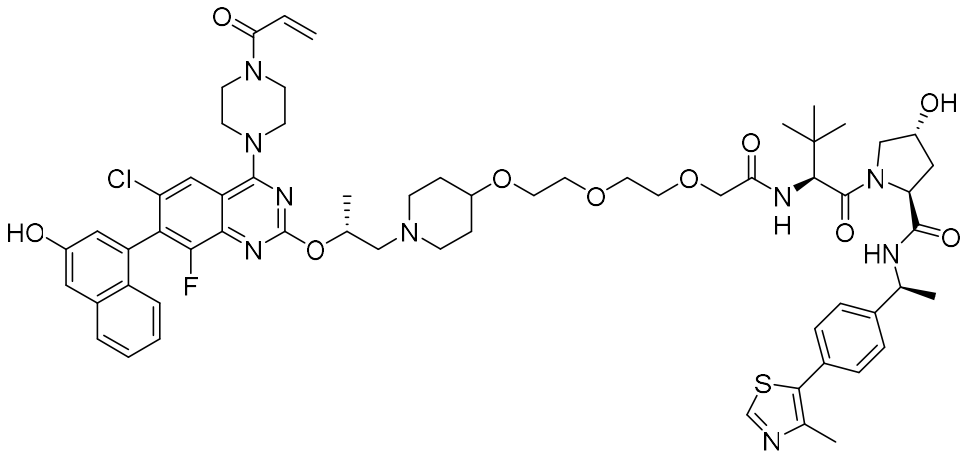
diclorometano (2 mL) tras lo cual siguió ácido acético (12 mg, 0,21 mmol, 2 eq). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió cianoborhidruro de sodio (6 mg, 0,41 mmol, 4 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 14 horas. Se añadió diclorometano (20 mL) y agua (20 mL) y la mezcla se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró al vacío para obtener el residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. (metanol al 10 % en diclorometano) para obtener el 4-[6-cloro-8-fluoro-2-[(1R)-2-[4-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-oxo-etoxi]etoxi]etoxi]-1-piperidil]-1-metil-etoxi]-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (63 mg, 0,05 mmol, 46 % de rendimiento, 94 % de pureza) como una goma incolora. LC/MS (ESI) *m/z*: 1238,6 $[M+1]^+$.

[0001185] Etapa 6: Preparación de (2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(2-(2-((1-((2R)-2-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida



[0001186] A una solución de 4-[6-cloro-8-fluoro-2-[(1R)-2-[4-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-oxo-etoxi]etoxi]etoxi]-1-piperidil]-1-metil-etoxi]-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (63 mg, 0,05 mmol, 1 eq) en diclorometano (5 mL) se añadió ácido trifluoroacético (7,70 g, 67,53 mmol, 5 mL, 1327,98 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[[1-[(2R)-2-[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il]oxipropil]-4-piperidil]oxi]etoxi]etoxi]acetil]amino]-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (63,7 mg, 0,05 mmol, 100 % de rendimiento, trifluoroacetato) como una goma de color amarillo claro.

[0001187] Etapa 7: Preparación de (2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(2-(2-((1-((2R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida

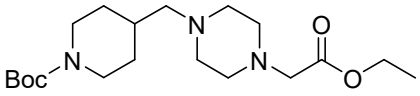


[0001188] A una solución de (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[[1-[(2R)-2-[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il]oxipropil]-4-piperidil]oxi]etoxi]etoxi]acetil]amino]-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (63 mg, 0,05 mmol, 1 eq, trifluoroacetato) en N,N-dimetilformamida (1 mL) y diclorometano (5 mL) se añadió 2,6-lutidina (184 mg, 1,72 mmol, 0,2 mL, 34,15 eq). La mezcla de reacción se enfrió hasta -65 °C y luego una solución de cloruro de prop-2-enoilo (4 mg, 0,05 mmol, 0,9 eq) en diclorometano (0,36 mL). La mezcla de reacción se agitó a -65 °C durante 10 minutos. Se añadió diclorometano (30 mL) y agua (15 mL) y la mezcla se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró al vacío para obtener el residuo. Este residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa semipreparativa. Las fracciones recolectadas se concentraron al vacío para remover la mayor parte del acetonitrilo y luego se liofilizaron. Se obtuvo (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[[1-[(2R)-2-[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-(4-prop-2-enoilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il]oxipropil]-4-piperidil]oxi]etoxi]etoxi]acetil]amino]-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (14,5 mg, 0,01 mmol, 21 % de rendimiento, 98 % de pureza, trifluoroacetato) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 1192,5 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,06 (br d, *J*=11,9 Hz, 1H), 9,26 (br s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,40 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,82 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,48 - 7,33 (m, 6H), 7,30 (d, *J*=2,2 Hz, 1H), 7,27 - 7,15 (m, 2H), 7,06 (dd, *J*=2,3, 9,0 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J*=10,6, 16,6 Hz, 1H), 6,19 (dd, *J*=2,2, 16,6 Hz, 1H), 5,80 - 5,72 (m, 1H), 5,64 (br s, 1H), 4,89 (br s, 1H), 4,54 (br d, *J*=9,8 Hz, 1H), 4,42 (br t, *J*=8,0 Hz, 1H), 4,28 (br s, 1H), 3,96 (br d, *J*=7,3 Hz, 6H), 3,93 - 3,90 (m, 4H), 3,86 (br s, 5H), 3,81 (br s, 6H), 3,62 - 3,51 (m, 10H), 3,43 - 3,29 (m, 1H), 3,17 (br s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,12 - 1,86 (m, 3H), 1,77 (br s, 1H), 1,47 - 1,33 (m, 6H), 0,92 (s, 9H).

[0001189] Ejemplo de síntesis de (2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(4-((1-((2R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida (Ejemplo de compuesto 403)

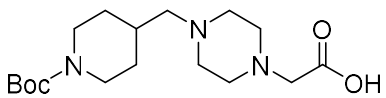
[0001190] Etapa 1: Preparación de 4-((4-(2-etoxi-2-oxoetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-

carboxilato de terc-butilo



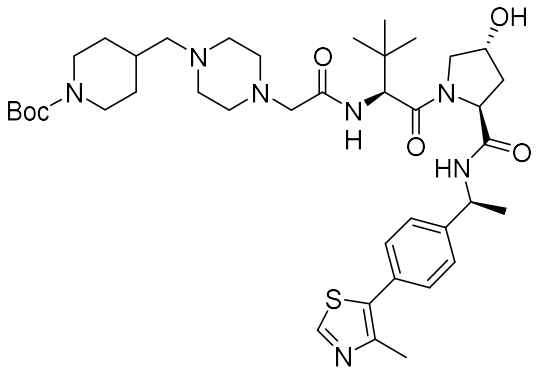
[0001191] A la mezcla de 2-piperazin-1-ilacetato de etilo (1 g, 4,79 mmol, 1 eq, clorhidrato) en metanol (20 mL) y diclorometano (20 mL) se añadió acetato de sodio (1,18 g, 14,38 mmol, 3 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 10 minutos. Luego se añadió 4-formilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,02 g, 4,79 mmol, 1 eq) y ácido acético (576 mg, 9,58 mmol, 0,6 mL, 2 eq) con agitación a 25 °C durante 10 minutos. Luego se añadió cianoborhidruro de sodio (603 mg, 9,58 mmol, 2 eq) a 0 °C. Luego, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas. Luego, la mezcla se diluyó con agua (30 mL). Luego, la mezcla se extrajo mediante acetato de etilo (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL × 2) y salmuera (50 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 7:3 a 0:1). Se obtuvo el producto 4-[[4-(2-etoxi-2-oxo-etil)piperazin-1-il]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,7 g, 4,60 mmol, 96 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 370,3 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,24 - 4,18 (m, 2H), 3,31 (s, 2H), 3,18 - 2,97 (m, 4H), 2,97 - 2,90 (m, 4H), 2,77 - 2,67 (m, 4H), 2,09 (s, 2H), 1,94 - 1,85 (m, 1H), 1,84 - 1,74 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,31 - 1,28 (m, 3H), 1,23 - 1,14 (m, 2H).

[0001192] Etapa 2: Preparación de ácido 2-(4-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)acético



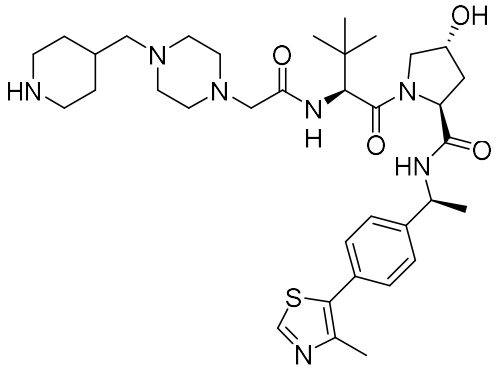
[0001193] A la mezcla de 4-[[4-(2-etoxi-2-oxo-etil)piperazin-1-il]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,54 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (2 mL), metanol (1 mL) y agua (2 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (68 mg, 1,62 mmol, 3 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 horas. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico diluido (1 M) hasta un PH=6-7. Luego, la mezcla se concentró al vacío para proporcionar un residuo. Se obtuvo el producto ácido 2-[4-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metil]piperazin-1-il]acético (180 mg) como un sólido rosado.

[0001194] Etapa 3: Preparación de 4-((4-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-2-oxoetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



[0001195] A la mezcla de ácido 2-[4-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metil]piperazin-1-il]acético (115 mg, 0,34 mmol, 1 eq) y (2S,4R)-1-[(2S)-2-amino-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (150 mg, 0,34 mmol, 1 eq, clorhidrato) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se añadió 1-hidroxibenzotriazol (91 mg, 0,68 mmol, 2 eq), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (130 mg, 0,68 mmol, 2 eq) y N,N-diisopropiletilamina (218 mg, 1,69 mmol, 0,3 mL, 5 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua (30 mL). Luego, la mezcla se extrajo mediante acetato de etilo (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL × 2) y salmuera (50 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. (diclorometano: metanol = 10: 1). Se obtuvo 4-[[4-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-oxo-etil]piperazin-1-il]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (70 mg) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 768,5 $[M+1]^+$.

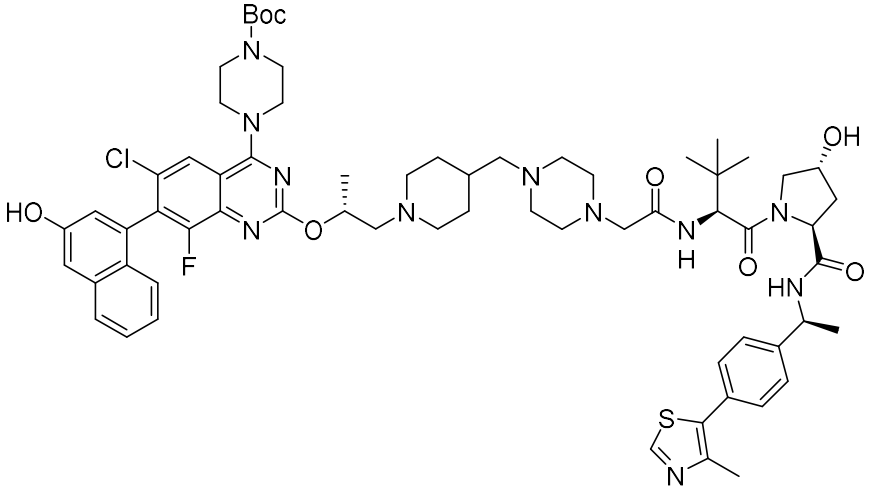
[0001196] Etapa 4: Preparación de (2S,4R)-1-((S)-3,3-dimetil-2-(2-(4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-il)acetamido)butanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida



[0001197] A la mezcla de 4-[[4-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-oxo-etil]piperazin-1-il]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 0,09 mmol, 1 eq) en diclorometano (5 mL) se añadió cloruro de hidrógeno/dioxano (4 M, 5 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 30

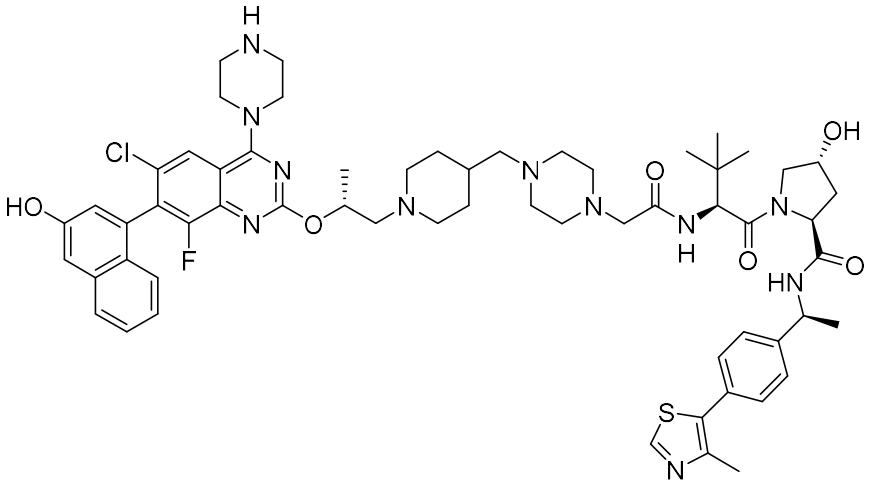
minutos. Luego, la mezcla se concentró al vacío para proporcionar un residuo. Se obtuvo el producto (2S,4R)-1-[(2S)-3,3-dimetil-2-[[2-[4-(4-piperidilmetil)piperazin-1-il]acetil]amino]butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (64 mg, clorhidrato) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 668,5 $[M+1]^+$.

[0001198] Etapa 5: Preparación de 4-(6-cloro-8-fluoro-2-(((R)-1-(4-((4-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3,dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-2-oxoetil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)propan-2-il)oxi)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



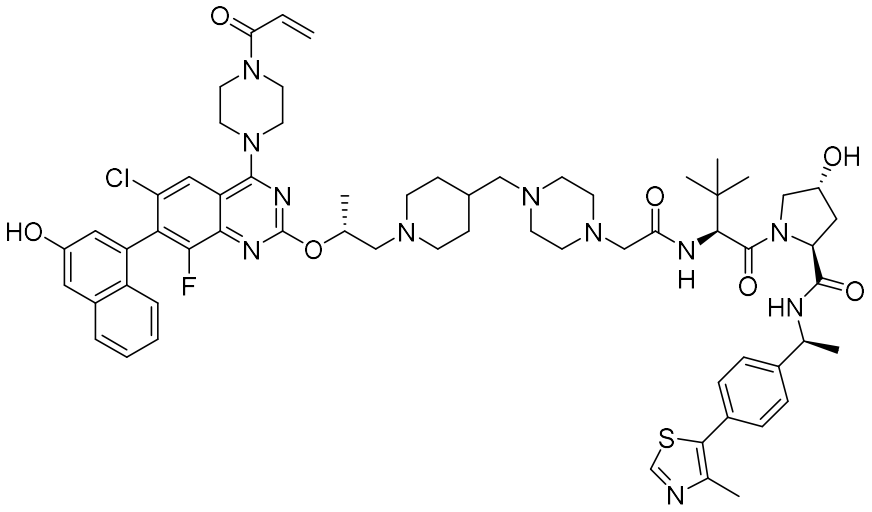
[0001199] A la mezcla de (2S,4R)-1-[(2S)-3,3-dimetil-2-[[2-[4-(4-piperidilmetil)piperazin-1-il]acetil]amino]butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (64 mg, 0,09 mmol, 1 eq, clorhídrico) en diclorometano (3 mL) y metanol (3 mL) se añadió acetato de sodio (23 mg, 0,27 mmol, 3 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 10 minutos. Luego, se añadió 4-[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-2-[(1R)-1-metil-2-oxo-etoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (53 mg, 0,09 mmol, 1 eq) y ácido acético (11 mg, 0,18 mmol, 2 eq) con agitación a 25 °C durante 10 minutos. Luego se añadió cianoborhidruro de sodio (18 mg, 0,27 mmol, 3 eq) a 0 °C. Luego, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. (diclorometano: metanol = 10: 1). Se obtuvo el producto 4-[6-cloro-8-fluoro-2-[(1R)-2-[4-[[4-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-oxo-etil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-etoxi]-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 0,03 mmol, 36 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 617,4 $[M/2+1]^+$.

[0001200] Etapa 6: Preparación de (2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(4-((1-((2R)-2-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida



[0001201] A la mezcla de 4-[6-cloro-8-fluoro-2-[(1R)-2-[4-[[4-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-oxo-etil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-metil-etoxi]-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 0,03 mmol, 1 eq) en diclorometano (5 mL) se añadió ácido trifluoroacético (3,08 g, 2 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 minutos. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar un residuo. Se obtuvo (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[4-[[1-[(2R)-2-[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il]oxipropil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]acetil]amino]-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (40 mg, trifluoroacetatos) como un sólido blanco.

[0001202] Etapa 7: Preparación de (2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(4-((1-((2R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida

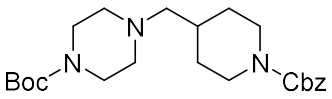


[0001203] A la mezcla de (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[4-[[1-[(2R)-2-[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il]oxipropil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]acetil]amino]-3,3-

dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (40 mg, 0,03 mmol, 1 eq, trifluoroacetatos) en diclorometano (20 mL) se añadió 2,6-lutidina (35 mg, 0,32 mmol, 0,04 mL, 10 eq). Luego, se añadió cloruro de prop-2-enoilo (3 mg, 0,03 mL, 0,9 eq) en diclorometano (5 mL) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. Luego, la mezcla se agitó a -78 °C durante 15 minutos en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó con agua (25 mL). Luego, se extrajo con diclorometano (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. Se obtuvo el compuesto (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[4-[[1-[(2R)-2-[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-(4-prop-2-enoilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il]oxipropil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]acetil]amino]-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (5,8 mg, 0,005 mmol, 14,7 % de rendimiento, 100 % de pureza, formiato) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 593,8 $[M/2+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,96 (s, 1H), 8,44 - 8,42 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,28 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,80 - 7,78 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,70 - 7,66 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 3H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 7,28 - 7,27 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,26 - 7,15 (m, 2H), 7,10 - 7,03 (m, 1H), 6,88 - 6,77 (m, 1H), 6,22 - 6,13 (m, 1H), 5,78 - 5,71 (m, 1H), 5,45 - 5,36 (m, 1H), 4,92 - 4,81 (m, 1H), 4,50 - 4,32 (m, 3H), 4,26 (s, 1H), 3,99 - 3,69 (m, 14H), 3,11 - 2,79 (m, 5H), 2,44 (s, 7H), 2,11 - 1,85 (m, 6H), 1,79 - 1,69 (m, 1H), 1,59 - 1,49 (m, 2H), 1,41 - 1,26 (m, 7H), 0,90 (s, 12H).

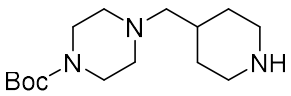
[0001204] Ejemplo de síntesis de (2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(4-((4-((2R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida (Ejemplo de compuesto 404)

[0001205] Etapa 1: Preparación de 4-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



[0001206] A una solución de 4-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 3,46 mmol, 1 eq) en clorhidrato/metanol (4 M, 3 mL, 3,47 eq), la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. Se obtuvo el compuesto 2-[2-(4-piperidiloxi)etoxi]etanol (600 mg, clorhidrato) como un sólido blanco.

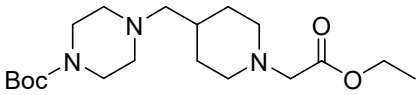
[0001207] Etapa 2: Preparación de 4-(piperidin-4-ilmetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



[0001208] A una solución de 4-[(1-benciloxicarbonil-4-piperidil)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (910 mg, 2,18 mmol, 1 eq) en metanol (15 mL) se añadió catalizador de paladio

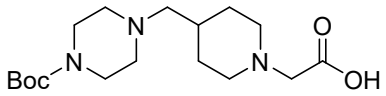
sobre carbono activado (500 mg, 10 % de pureza). La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó varias veces con hidrógeno. El catalizador de paladio sobre carbono activado (100 mg, 0,07 mmol, 10 % de pureza, 3,27e-2 eq) en metanol (15 mL) se añadió a la mezcla y se agitó en hidrógeno (4 mg, 2,18 mmol, 1 eq) (50 psi) a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. Se obtuvo el compuesto 4-(4-piperidilmetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,8 g) como una goma incolora. LC/MS (ESI) *m/z*: 284,1 $[M+1]^+$.

[0001209] Etapa 3: Preparación de 4-((1-(2-etoxi-2-oxoetil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



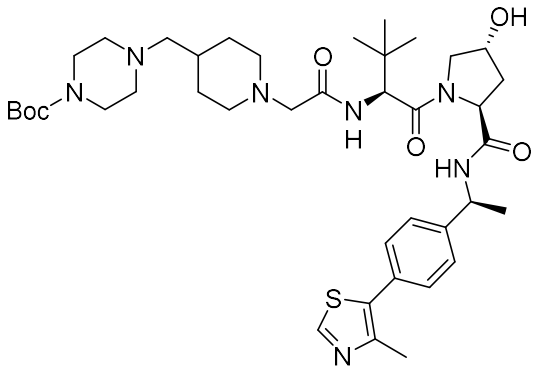
[0001210] A una solución de 4-(4-piperidilmetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (650 mg, 2,29 mmol, 1 eq) y 2-bromoacetato de etilo (460 mg, 2,75 mmol, 0,3 mL, 1,2 eq) en acetonitrilo (10 mL) se añadió carbonato de potasio (951 mg, 6,88 mmol, 3 eq), la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo=10:1 a 0:1). Se obtuvo el compuesto 4-[[1-(2-etoxi-2-oxo-etil)-4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (537 mg, 1,45 mmol, 63 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,16 (q, *J*=7,2 Hz, 2H), 3,38 (d, *J*=4,8 Hz, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,94 (d, *J*=11,6 Hz, 2H), 2,36 - 2,27 (m, 4H), 2,21 - 2,11 (m, 4H), 1,73 (d, *J*=12,8 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,26 - 1,22 (m, 8H).

[0001211] Etapa 4: Preparación de ácido 2-(4-((4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)acético



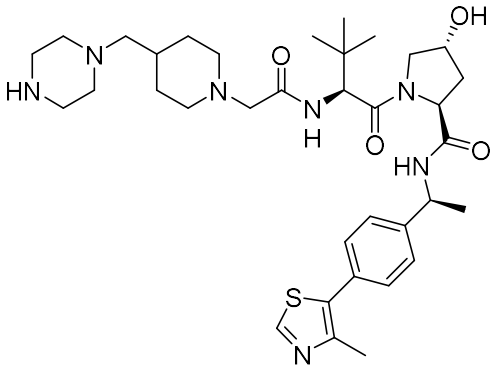
[0001212] A una solución de 4-[[1-(2-etoxi-2-oxo-etil)-4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (567 mg, 1,53 mmol, 1 eq) en agua (5 mL), metanol (5 mL) y tetrahidrofurano (5 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (322 mg, 7,67 mmol, 5 eq), la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se vertió en la solución de ácido clorhídrico (1 M) para ajustar el pH hasta alrededor de 6~7. La mezcla de reacción se extrajo con (cloroformo: isopropanol = 5:1) (200 mL × 2), las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. Se obtuvo el compuesto ácido 2-[4-[(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1 -il)metil]-1-piperidil]acético (332 mg, 0,97 mmol, 63 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3,57 (s, 2H), 3,42 (s, 4H), 2,38 (t, *J* =5,2 Hz, 4H), 2,26 (d, *J* =7,2 Hz, 2H), 2,02 (d, *J* =14,4 Hz, 2H), 1,56 - 1,42 (m, 11H), 1,15 (d, *J* =6,0 Hz, 5H).

[0001213] Etapa 5: Preparación de 4-((1-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-2-oxoetil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



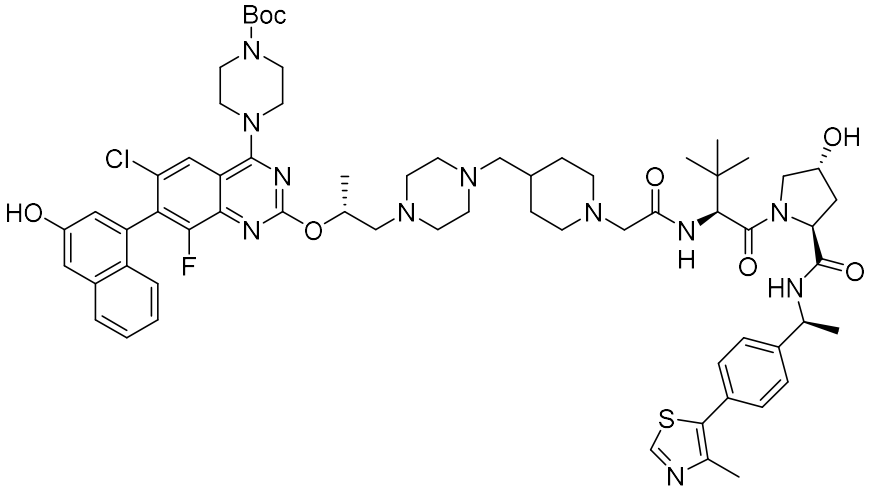
[0001214] A una solución de ácido 2-[4-[(4-terc-butoxicarbonilpiperidin-1-il)metil]-1-piperidil]acético (115 mg, 0,3 mmol, 1,08 eq) en N,N-dimetilformamida (5 mL) se añadió (2S,4R)-1-[(2S)-2-amino-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (150 mg, 0,3 mmol, 1 eq, clorhidrato), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (90 mg, 0,47 mmol, 1,5 eq), 1-hidroxibenzotriazol (63 mg, 0,47 mmol, 1,5 eq), N,N-diisopropiletilamina (161 mg, 1,25 mmol, 0,2 mL, 4 eq), y la mezcla se agito a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL × 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. (diclorometano: metanol = 10:1). Se obtuvo el compuesto 4-[[1-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-oxo-etil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 0,18 mmol, 57 % de rendimiento, 98 % de pureza) como un sólido incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 768,05 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,88 (s, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 4H), 5,01 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,65 - 4,44 (m, 4H), 3,90 - 3,83 (m, 1H), 3,80 - 3,69 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,35 (s, 4H), 3,03 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 2,93 - 2,84 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,37 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,25 - 2,20 (m, 4H), 2,02 - 1,91 (m, 1H), 1,80 (t, *J* = 13,6 Hz, 2H), 1,60 - 1,50 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,33 - 1,22 (m, 2H), 1,06 - 1,02 (m, 9H).

[0001215] Etapa 6: Preparación de (2S,4R)-1-((S)-3,3-dimetil-2-(2-(4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-il)acetamido)butanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida



[0001216] A una solución de 4-[[1-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-oxo-etil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 0,18 mmol, 1 eq) en ácido clorhídrico/metanol (4 M, 5 mL, 109,72 eq), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. Se obtuvo el compuesto (2S,4R)-1-[(2S)-3,3-dimetil-2-[[2-[4-(piperazin-1 -ilmetil)-1-piperidil]acetil]amino]butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (120 mg, 0,17 mmol, 93 % de rendimiento, clorhidrato) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 668,5 $[M+1]^+$.

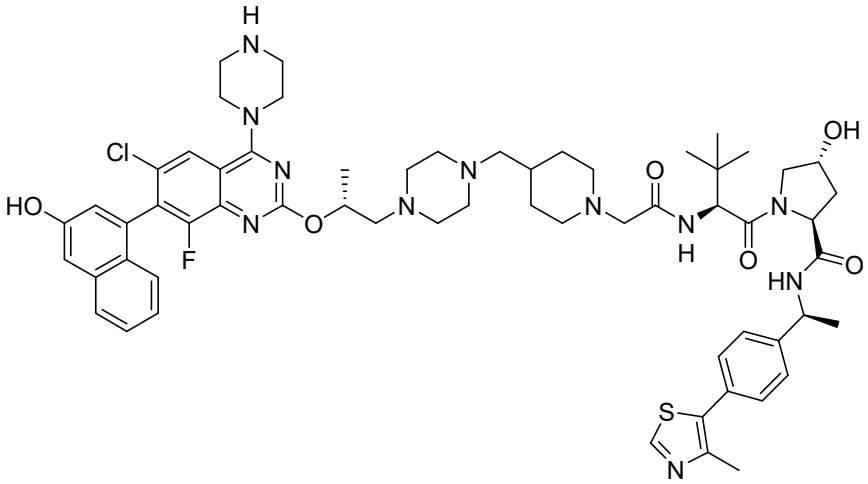
[0001217] Etapa 7: Preparación de 4-(6-cloro-8-fluoro-2-(((R)-1-(4-((1-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3,dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-2-oxoetil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)propan-2-il)oxi)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



[0001218] A una solución de (2S,4R)-1-[(2S)-3,3-dimetil-2-[[2-[4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]acetil]amino]butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (73 mg, 0,1 mmol, 1 eq, clorhidrato) en metanol (3 mL) se añadió acetato de sodio (25 mg, 0,3 mmol, 3 eq), la mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. Luego, se añadió 4-[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-2-[(1R)-1-metil-2-oxo-etoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,1 mmol, 1 eq) en diclorometano (3 mL). Se añadió ácido acético (6 mg, 0,1

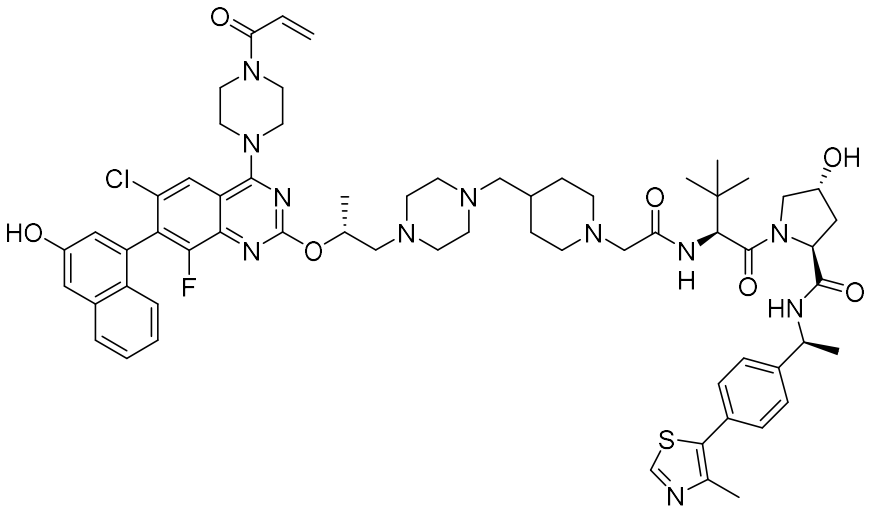
mmol, 0,006 mL, 1 eq) seguido por cianoborhidruro de sodio (19 mg, 0,3 mmol, 3 eq) a la reacción a 0 °C durante 0,5 horas. La mezcla se agitó a 25 °C durante 11 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. (diclorometano: metanol = 10:1). Se obtuvo el compuesto 4-[6-cloro-8-fluoro-2-[(1R)-2-[4-[[1-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-oxo-etil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-1-metil-etoxi]-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (72 mg, 0,06 mmol, 55 % de rendimiento, 97 % de pureza) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 617,4 $[M/2+1]^+$.

[0001219] Etapa 8: Preparación de (2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(4-((4-((2R)-2-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida



[0001220] A una solución de 4-[6-cloro-8-fluoro-2-[(1R)-2-[4-[[1-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4 -hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-oxo-etil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-1-metil-etoxi]-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (72 mg, 0,06 mmol, 1 eq) en diclorometano (10 mL) se añadió ácido trifluoroacético (1,54 g, 13,51 mmol, 1 mL, 231,28 eq), la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. Se obtuvo el compuesto (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[4-[[4-[(2R)-2-[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil) -4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il]oxipropil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]acetil]amino]-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (72 mg, 0,06 mmol, 99 % de rendimiento, trifluoroacetato) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 567,4 $[M/2+1]^+$.

[0001221] Etapa 9: Preparación de (2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(4-((4-((2R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida

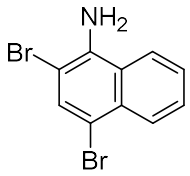


[0001222] A una solución de (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[4-[[4-[(2R)-2-[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il]oxipropil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]acetil]amino]-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (72 mg, 0,06 mmol, 1 eq, trifluoroacetato) en N,N-dimetilformamida (1 mL) se añadió 2,6-lutidina (248 mg, 2,31 mmol, 0,3 mL, 40 eq), la mezcla se enfrió hasta -78 °C, y luego se añadió por goteo cloruro de prop-2-enoilo (4,70 mg, 0,05 mmol, 0,004 mL, 0,9 eq) en diclorometano (5 mL), la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa semipreparativa. Se obtuvo el compuesto (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[4-[[4-[(2R)-2-[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-(4-prop-2-enoilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il]oxipropil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]acetil]amino]-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (9,9 mg, 0,008 mmol, 14 % de rendimiento, 96 % de pureza) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 594,8 $[M/2+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,25 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,2 Hz, 3H), 7,36 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,29 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 2H), 7,06 (dd, *J* = 2,3, 8,5 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 10,5, 16,7 Hz, 1H), 6,18 (dd, *J* =2,1, 16,6 Hz, 1H), 5,79 - 5,72 (m, 1H), 5,45 - 5,38 (m, 1H), 4,88 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,51 - 4,39 (m, 2H), 4,27 (s, 1H), 3,95 - 3,73 (m, 8H), 2,99 (d, *J* =14,9 Hz, 1H), 2,87 - 2,71 (m, 4H), 2,69 - 2,58 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,40 (s, 2H), 2,21 (s, 4H), 2,08 - 2,02 (m, 6H), 1,79 - 1,58 (m, 4H), 1,45 - 1,29 (m, 8H), 1,07 (s, 2H), 0,92 (s, 9H).

[0001223] Ejemplo de síntesis de (2S,4R)-1-((S)-20-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)-2-(terc-butil)-4-oxo-6,9,12,15,18-pentaoxa-3-azaicosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida (Ejemplo de compuesto 410)

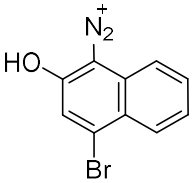
[0001224] Etapa 1: Preparación de 2,4-dibromonaftalen-1-amina

514



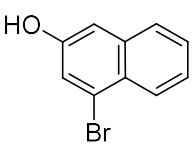
[0001225] A una solución de dibromo (25,67 g, 160,63 mmol, 8,3 mL, 2,30 eq) en ácido acético (75 mL) se añadió por goteo una solución de naftalen-1-amina (10,00 g, 69,84 mmol, 9,8 mL, 1,00 eq) en ácido acético (50 mL) a 5 °C durante 30 minutos. Después de que se completó la adición, se diluyó ácido acético (50 mL) La mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C durante 30 min. La suspensión se filtró y se lavó con ácido acético (100 mL), la torta de filtración se suspendió en acuosa de hidróxido de sodio al 20 % (120 mL), la mezcla se agitó durante 20 minutos y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 2), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera sat. (150 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=30/1~1/1). La solución de elución se concentró y se trató con una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo (50 mL, V/V=1/10), la suspensión se filtró y se lavó con éter de petróleo (50 mL), la torta de filtración se secó al vacío. Se obtuvo el compuesto 2,4-dibromonaftalen-1-amina (10,20 g, 33,89 mmol, 49 % de rendimiento) como un sólido gris. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,81 - 7,90 (m, 2H), 7,62 - 7,53 (m, 2H), 4,63 (brs, 2H).

[0001226] Etapa 2: Preparación de 4-bromo-2-hidroxinaftalen-1-diazonio



[0001227] A una solución de 2,4-dibromonaftalen-1-amina (10,20 g, 33,89 mmol, 1,00 eq) en una mezcla de ácido acético (100 mL) y ácido propiónico (17 mL) se añadió nitrito de sodio (2,69 g, 38,97 mmol, 1,15 eq) a 5~8 °C en porciones durante un período de 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 5~8 °C durante 45 minutos. La mezcla se vertió en agua helada (660 mL) con agitación, la suspensión se filtró y se lavó con agua (100 mL), y la torta filtrada se secó al aire. Se obtuvo el compuesto 4-bromo-2-hidroxinaftalen-1-diazonio (8,20 g, 32,79 mmol, 97 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido.

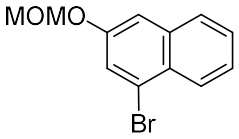
[0001228] Etapa 3: Preparación de 4-bromonaftalen-2-ol



[0001229] A una solución de 4-bromo-2-hidroxi-naftaleno-1-diazonio (8,20 g, 32,79 mmol, 1,00 eq) en etanol (170 mL) se añadió tetrahidroborato de sodio (2,84 g, 75,07 mmol, 2,29 eq) en porciones durante un período de 10 minutos a 10 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 80

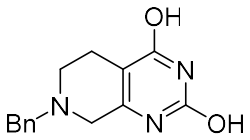
minutos. La solución se ajustó hasta un pH~6 con solución de clorhidrato (1,0 M, 80 mL), la fase orgánica se removió a presión reducida y se diluyó con agua (150 mL), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (150 mL x 2), la fase orgánica combinada se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=50/1 a 5/1). Se obtuvo el compuesto 4-bromonaftalen-2-ol (2,70 g, 12,10 mmol, 37 % de rendimiento) como un sólido morado. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,15 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,66 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 3H), 7,15 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 5,42 (s, 1H).

[0001230] Etapa 4: Preparación de 1-bromo-3-(metoximetoxi)naftaleno



[0001231] A una solución 4-bromonaftalen-2-ol (2,70 g, 12,10 mmol, 1,00 eq) y carbonato de potasio (5,02 g, 36,31 mmol, 3,00 eq) en N,N-dimetilformamida (20,0 mL) se añadió por goteo cloro(metoxi)metano (1,49 g, 18,51 mmol, 1,4 mL, 1,53 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 2), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (40 mL x 2), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa semipreparativa, la solución de elución se removió a presión reducida y se secó al vacío. Se obtuvo el compuesto 1-bromo-3-(metoximetoxi) naftaleno (1,40 g, 5,24 mmol, 43 % de rendimiento) como un aceite rojo pálido. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 - 8,15 (m, 1H), 7,78 - 7,13 (m, 1H), 7,59 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,53 - 7,45 (m, 2H), 7,41 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,54 (s, 3H).

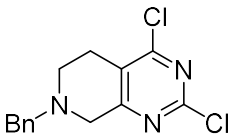
[0001232] Etapa 5: Preparación de 7-bencil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]-pirimidin-2,4-diol



[0001233] Se añadió sodio (11,64 g, 506,31 mmol, 4,43 eq) en etanol (500 mL) en porciones durante un período de 30 minutos a 0 °C y se agitó a 20 °C durante otros 30 minutos. Y luego se añadió 1-bencil-3-oxopiperidin-4-carboxilato de etilo (34,00 g, 114,18 mmol, 1,00 eq, sal de clorhidrato) y urea (20,57 g, 342,54 mmol, 3,00 eq) a la solución superior, la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 12 horas. La mezcla se ajustó hasta un pH~7 con solución de clorhidrato (1,0 M) y la mayor parte de la fase orgánica se removió a presión reducida. La suspensión se filtró y se lavó con agua (40 mL), y la torta de filtración se secó al vacío. Se obtuvo el compuesto 7-bencil-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2,4-diol (18,10 g, 70,35 mmol, 62 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 258,1 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,93 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 7,37 - 7,27 (m, 5H), 3,62 (s, 2H), 3,13 (s,

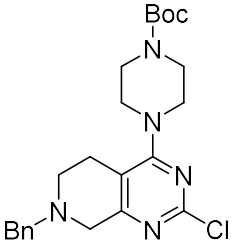
2H), 2,61 (t, *J*=5,6 Hz, 2H), 2,23 (t, *J*=5,2 Hz, 2H).

[0001234] Etapa 6: Preparación de 7-bencil-2,4-dicloro--5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]-pirimidina



[0001235] A una solución de 7-bencil-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-2,4-diol (18,10 g, 70,35 mmol, 1,00 eq) en tricloruro de fosforilo (165,00 g, 1,08 mol, 100 mL, 15,30 eq) se añadió lentamente diisopropiletilamina (27,28 g, 211,05 mmol, 36,8 mL, 3,00 eq). La mezcla se agitó a 110 °C durante 12 horas. El solvente se evaporó a presión reducida y se diluyó con diclorometano (150 mL), la suspensión se vertió lentamente en un baño de hielo y se ajustó hasta un pH~7 con solución de carbonato de sodio e hidrógeno con saturación (100 mL), la fase orgánica combinada se separó y la acuosa se extrajo con diclorometano (150 mL x 3), la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y concentró. (Se vertió lentamente cloruro de fosforilo en agua con agitación y se ajustó hasta un pH~7 con solución de carbonato de sodio e hidrógeno con saturación). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 5/1). Se obtuvo el compuesto 7-bencil-2,4-dicloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina (6,70 g, 22,78 mmol, 32 % de rendimiento) como un sólido rojo pálido. Se obtuvo pirimidin-2,4-diol (18,10 g, 70,35 mmol, 62 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 294,0 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 - 7,28 (m, 5H), 3,74 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,85 (s, 4H).

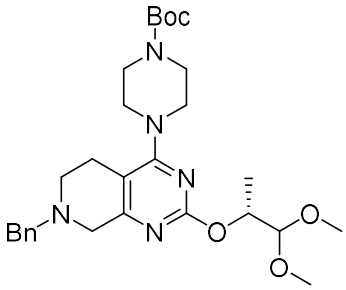
[0001236] Etapa 7: Preparación de 4-(7-bencil-2-cloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



[0001237] A una solución de 7-bencil-2,4-dicloro-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidina (28,50 g, 96,88 mmol, 1,00 eq) y piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (18,95 g, 101,72 mmol, 1,05 eq) en (metilsulfinil)metano (200 mL) se añadió diisopropiletilamina (25,04 g, 193,76 mmol, 33,8 mL, 2,00 eq). La mezcla se agitó a 55 °C durante 3 horas. La mezcla se diluyó con agua (500 mL) y acetato de etilo (60 mL), la suspensión se agitó durante 10 minutos y la fase acuosa se separó, la capa orgánica se filtró, la torta de filtración se lavó con acetato de etilo (40 mL), éter de petróleo (60 mL) y se secó al vacío, se obtuvo alrededor de 38 g del producto como un sólido blanco, la acuosa se extrajo con acetato de etilo (150 mL x 2). La fase orgánica combinada y el filtrado superior se lavó con agua (300 mL) y salmuera sat. (300 mL x 2), se

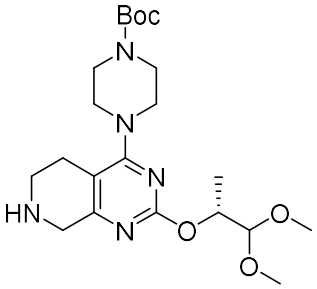
secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=10/1 a 3/1) para proporcionar alrededor de 3,2 g del producto como un sólido blanco. Se obtuvo el compuesto 4-(7-bencil-2-cloro-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (41,20 g, 92,80 mmol, 96 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 444,1 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 - 7,29 (m, 5H), 3,70 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,54 - 3,49 (m, 8H), 2,68 (s, 4H), 1,50 (s, 9H).

[0001238] Etapa 8: Preparación de (R)-4-(7-bencil-2-((1,1-dimetoxipropan-2-il)oxi)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



[0001239] A una solución de 4-(7-bencil-2-cloro-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (10,00 g, 22,52 mmol, 1,00 eq) y (R)-1,1-dimetoxipropan-2-ol (4,06 g, 33,79 mmol, 1,50 eq) en tolueno (120 mL) se añadió tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (1,24 g, 1,35 mmol, 0,06 eq), (R)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (1,40 g, 2,25 mmol, 0,10 eq) y 2-metilpropan-2-olato de sodio (5,41 g, 56,31 mmol, 2,50 eq). La mezcla de reacción se desgasificó con gas de nitrógeno y se agitó a 100 °C durante 4 horas. El solvente se removió a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 17-50 % en éter de petróleo). Se obtuvo el compuesto 4-[7-bencil-2-[(1R)-2,2-dimetoxi-1-metil-etoxi]-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (4,90 g, 9,29 mmol, 41 % de rendimiento) como un sólido verde. LC/MS (ESI) *m/z*: 528,4 $[M+1]^+$.

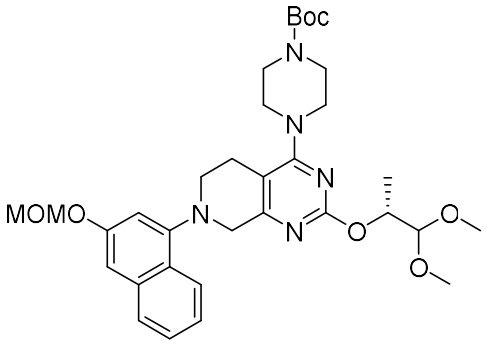
[0001240] Etapa 9: Preparación de (R)-4-(2-((1,1-dimetoxipropan-2-il)oxi)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



[0001241] A una solución de 4-[7-bencil-2-[(1R)-2,2-dimetoxi-1-metil-etoxi]-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (4,90 g, 9,29 mmol, 1,00 eq) en una mezcla de metanol (90 mL) y tetrahidrofurano (15 mL) se añadió hidróxido de amonio (9,04

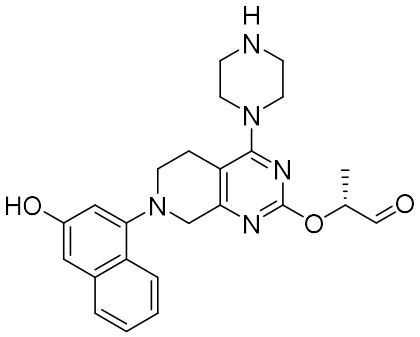
mmol, 92,86 mmol, 9,9 mL, 36 % de pureza, 10,00 eq) y paladio sobre carbono activado (10 %, 1,00 g) en gas de nitrógeno. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con gas de hidrógeno varias veces. La mezcla se agitó en gas de hidrógeno (50 psi) a 50 °C durante 64 horas. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con metanol (30 mL), el filtrado se concentró y se secó al vacío. Se obtuvo el compuesto 4-[2-[(1R)-2,2-dimetoxi-1-metil-etoxi]-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (3,54 g, 8,09 mmol, 87 % de rendimiento) como una goma amarilla. LC/MS (ESI) *m/z*: 438,2 $[M+1]^+$.

[0001242] Etapa 10: Preparación de (R)-4-(2-((1,1-dimetoxipropan-2-il)oxi)-7-(3-(metoximetoxi)naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]-pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



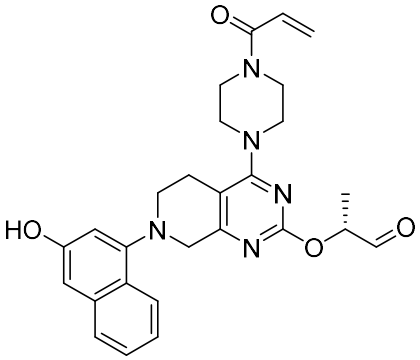
[0001243] A una mezcla de 4-[2-[(1R)-2,2-dimetoxi-1-metil-etoxi]-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (3,54 g, 8,09 mmol, 1,00 eq) y 1-bromo-3-(metoximetoxi)naftaleno (2,27 g, 8,50 mmol, 1,05 eq) en dioxano (45 mL) se añadió RuPhos-Pd-G3 (338 mg, 0,40 mmol, 0,05 eq), diciclohexil-(2′,6′-diisopropoxi-[1,1′-bifenil]-2-il)fosfina (388 mg, 0,81 mmol, 0,10 eq) y carbonato de cesio (6,59 g, 20,23 mmol, 2,50 eq). La mezcla de reacción se desgasificó con gas de nitrógeno y se agitó a 100 °C durante 5 horas. El solvente se removió a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1 ~ 3/1). Se obtuvo el compuesto 4-[2-[(1R)-2,2-dimetoxi-1-metil-etoxi]-7-[3-(metoximetoxi)-1-naftil]-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (3,90 g, 6,25 mmol, 77 % de rendimiento) como un sólido rojo pálido. LC/MS (ESI) *m/z*: 624,4 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,11 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,46 (t, *J*=7,2 Hz, 1H), 7,38 (t, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,17 (d, *J*=1,6 Hz, 1H), 6,89 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 5,28 - 5,21 (m, 1H), 4,48 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,59 - 3,43 (m, 17H), 3,37 (s, 2H), 2,88 (s, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,37 (d, *J*=6,4 Hz, 3H).

[0001244] Etapa 11: Preparación de (R)-2-((7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(piperazin-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)propanal



[0001245] A una solución de 4-[2-[(1R)-2,2-dimetoxi-1-metil-etoxi]-7-[3-(metoximetoxi)-1-naftil]-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,90 g, 3,05 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (10 mL) se añadió clorhidrato/dioxano (4,0 M, 20 mL, 26,26 eq). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 4,0 horas. La suspensión se filtró y se lavó con acetato de etilo (15 mL) y éter de petróleo (15 mL), y la torta de filtración se secó al vacío. Se obtuvo el compuesto (2R)-2-[[7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-piperazin-1-il-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]oxi]propanal (800 mg, 1,70 mmol, 56 % de rendimiento, sal de clorhidrato) como un sólido amarillo pálido. LC/MS (ESI) *m/z*: 434,1 $[M+1]^+$.

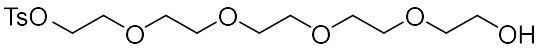
[0001246] Etapa 12: Preparación de (R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)propanal



[0001247] A una solución de (2R)-2-[[7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-piperazin-1-il-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]oxi]propanal (400 mg, 0,85 mmol, 1,00 eq, sal de clorhidrato) en una mezcla de diclorometano (155 mL) y N,N-dimetilformamida (4 mL) se añadió una solución de cloruro prop-2-enoilo (85 mg, 0,94 mmol, 1,10 eq) en diclorometano (5 mL). Y luego se añadió 2,6-lutidina (2,74 g, 25,53 mmol, 30,00 eq) por goteo a -78 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1,0 horas. El solvente se removió a presión reducida y luego se evaporó el solvente con punto ebullición alto al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=3/1 a 1/1, acetato de etilo/metanol=20/1~10/1). Se obtuvo el producto (2R)-2-[[7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-(4-prop-2-enoilpiperazin-1-il)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]oxi]propanal (700 mg) como un sólido rojo pálido. LC/MS (ESI) *m/z*: 488,1 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,94 (s, 1H), 8,01 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,49 - 7,24 (m, 3H), 6,87 - 6,77 (m, 1H), 6,18 (d, *J*=16,8 Hz, 2H), 5,76

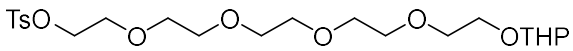
(d, *J*=6,4 Hz, 1H), 5,21 - 5,05 (m, 1H), 4,60 - 4,46 (m, 2H), 4,05 - 3,95 (m, 4H), 3,83 - 3,74 (m, 8H), 1,50 (t, *J*=6,4 Hz, 3H).

[0001248] Etapa 13: Preparación de 4-metilbencenesulfonato de 14-hidroxi-3,6,9,12-tetraoxatetradecilo



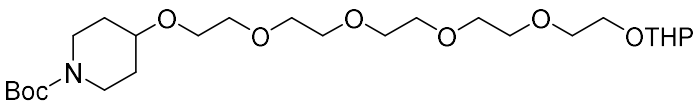
[0001249] A una solución de 2-[2-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etanol (15 g, 62,95 mmol, 13,27 mL, 2 eq) en tetrahidrofurano (150 mL) se añadió hidruro de sodio (1,26 g, 31,48 mmol, 60 % de pureza, 1 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. Luego, se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (6,00 g, 31,48 mmol, 1 eq), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se vertió en solución acuosa de cloruro de amonio con saturación (100 mL), y la capa de agua se extrajo con acetato de etilo (80 mL x 2). Luego, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se condensó para obtener el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 3/1 a diclorometano/metanol = 10/1) para obtener 4-metilbencenosulfonato de 2-[2-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etilo (8,62 g, 21,96 mmol, 69 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro.

[0001250] Etapa 14: Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 14-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecilo



[0001251] A una solución de 4-metilbencenosulfonato de 2-[2-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etilo (13 g, 33,12 mmol, 1 eq) en diclorometano (100 mL) se añadió 4-metilbencenosulfonato de piridina (416 mg, 1,66 mmol, 0,05 eq). y 3,4-dihidro-2H-pirano (3,34 g, 39,75 mmol, 3,63 mL, 1,2 eq) a 0 °C. Luego, la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se filtró para obtener el filtrado. El filtrado se inactivó mediante agua (300 mL) y luego se diluyó con diclorometano (500 mL) y se extrajo con diclorometano (500 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 mL), se secaron, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=3:1) para proporcionar 4-metilbencenosulfonato de 2-[2-[2-[2-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etilo (12,5 g, 26,23 mmol) como un aceite amarillo.

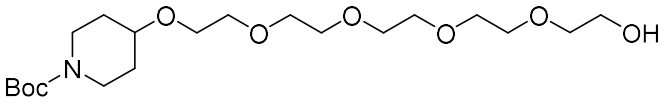
[0001252] Etapa 15: Preparación de 4-((14-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



[0001253] A una mezcla de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (6,33 g, 31,47 mmol, 1,2 eq) en tetrahidrofurano (500 mL) se añadió sodio hidrógeno (1,26 g, 31,47 mmol, 60 % de

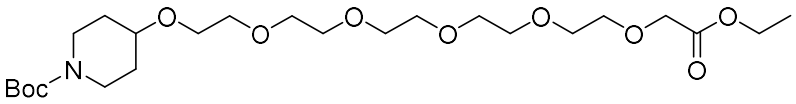
pureza, 1,2 eq) a 0 °C en porciones. La mezcla se agitó a 0°C durante 1 horas. Luego, se añadió a la mezcla una solución de 4-metilbencenosulfonato de 2-[2-[2-[2-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etilo (12,5 g, 26,23 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (50 mL) por goteo. La mezcla se agitó a 25°C durante 12 horas. El residuo se vertió en bicarbonato de sodio saturado (300 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL × 3). La capa orgánica se combinó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=3:1). Se obtuvo 4-[2-[2-[2-[2-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (13,3 g) como un aceite amarillo.

[0001254] Etapa 16: Preparación de 4-((14-hidroxi-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



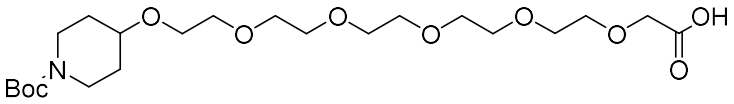
[0001255] A una solución de 4-[2-[2-[2-[2-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (13,3 g, 26,30 mmol, 1 eq) en alcohol etílico (50 mL) se añadió 4-metilbencenosulfonato de piridina (661 mg, 2,63 mmol, 0,1 eq). La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo=5:1 a 0:1). Se obtuvo 4-[2-[2-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (7,2 g, 17,08 mmol, 65 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

[0001256] Etapa 17: Preparación de 4-((17-oxo-3,6,9,12,15,18-hexaoxaicosil)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



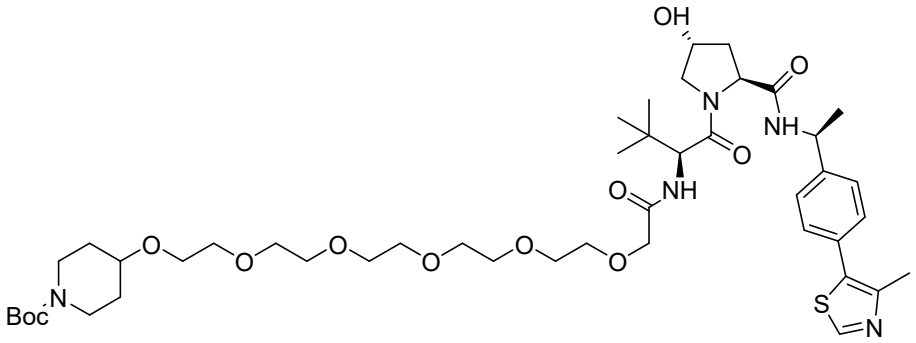
[0001257] A una solución de 4-[2-[2-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi] etoxi]etoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0,95 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió hidruro de sodio (46 mg, 1,14 mmol, 60 % de pureza, 1,2 eq) en una porción a 0 °C en nitrógeno. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. Luego, se añadió 2-bromoacetato de etilo (190 mg, 1,14 mmol, 1,2 eq) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 11,5 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua (30 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo=5/1 a 1/1). Se obtuvo el compuesto 4-[2-[2-[2-[2-[2-(2-etoxi-2-oxo-etoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 0,49 mmol, 51 % de rendimiento) como un aceite blanco.

[0001258] Etapa 18: Preparación de ácido 17-((1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)oxi)-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecanoico



[0001259] A una solución de terc-butil-4-[2-[2-[2-[2-[2-(2-etoxi-2-oxo-etoxi)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]piperidin-1-carboxilato (250 mg, 492,50 umol, 1 eq) en tetrahidrofurano (5 mL) y agua (5 mL) se añadió hidrato de litio (59 mg, 2,46 mmol, 5 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se cargó con ácido clorhídrico 1 M para ajustar el pH=5 y se extrajo con 20 mL de acetato de etilo (20 mL * 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto ácido 2-[2-[2-[2-[2-[2-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)oxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]acético (200 mg) como un aceite amarillo.

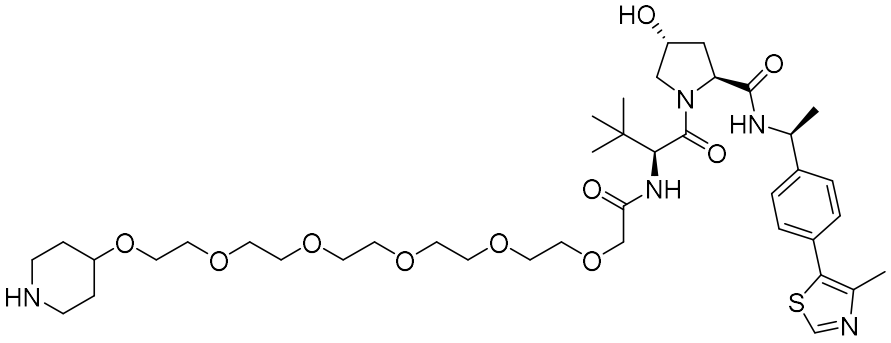
[0001260] Etapa 19: Preparación de 4-(((S)-19-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-carbonil)-20,20-dimetil-17-oxo-3,6,9,12,15-pentaoxa-18-azahenicosil)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



[0001261] Una mezcla de ácido 2-[2-[2-[2-[2-[2-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)oxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]acético (500 mg, 1,04 mmol, 1 eq), (2S,4R)-1-[(2S)-2-amino-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (464 mg, 1,04 mmol, 1 eq), 1-hidroxibenzotriazol (211 mg, 1,56 mmol, 1,5 eq), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (300 mg, 1,56 mmol, 1,5 eq) y N,N-diisopropiletilamina (539 mg, 4,17 mmol, 4 eq) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. A la mezcla de reacción se añadió agua (50 mL), y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa semipreparativa para proporcionar el compuesto 4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-oxoetoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 0,77 mmol,

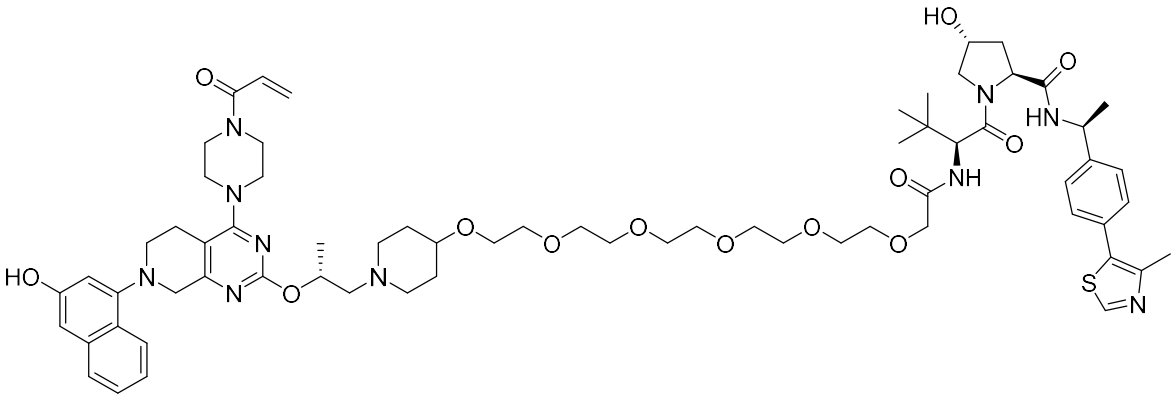
74 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

[0001262] Etapa 20: Preparación de (2S,4R)-1-((S)-2-(terc-butil)-4-oxo-20-(piperidin-4-iloxi)-6,9,12,15,18-pentaoxa-3-azaicosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida



[0001263] A una solución de 4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-oxo-etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,11 mmol, 1 eq) en diclorometano (2 mL) se añadió ácido clorhídrico/dioxano (4 M, 1 mL, 36,25 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío para obtener (2S,4R)-1-[(2S)-3,3-dimetil-2-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-(4-piperidiloxi)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]acetil]amino]butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (93 mg, clorhidrato) como una goma incolora.

[0001264] Etapa 21: Preparación de (2S,4R)-1-((S)-20-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)-2-(terc-butil)-4-oxo-6,9,12,15,18-pentaoxa-3-azaicosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida

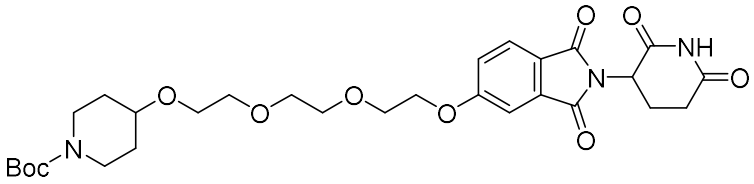


[0001265] A una mezcla de (R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxi naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)propanal (40 mg, 0,08 mmol, 1,00 eq) y (2S,4R)-1-((S)-2-(terc-butil)-4-oxo-20-(piperidin-4-iloxi) -6,9,12,15,18-pentaoxa-3-azaicosan-1-oil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida (71 mg, 0,08 mmol, 1,00 eq, sal de clorhidrato) en una mezcla de 1,2-dicloroetano (1,0 mL) y metanol (1,0 mL) se añadió acetato

de sodio (135 mg, 1,64 mmol, 20,00 eq) durante alrededor de 30 min. Y luego se añadió cianoborhidruro de sodio (16 mg, 0,25 mmol, 3,00 eq) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar hasta 20 °C durante 1,5 horas. La suspensión se filtró y se lavó con diclorometano (7 mL), el filtrado se concentró y se secó al vacío. El residuo se purificó mediante TLC prep. (diclorometano: metanol = 15:1). El producto se purificó de manera adicional mediante HPLC de fase inversa semipreparativa. La solución de elución se liofilizó al vacío. El producto se purificó de manera adicional mediante HPLC de fase inversa semipreparativa. La solución de elución se liofilizó al vacío. Se obtuvo el compuesto (2S,4R)-1-((S)-20-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)-2-(terc-butil)-4-oxo-6,9,12,15,18-pentaoxa-3-azaicosan-1-oil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida (7,1 mg, 0,005 mmol, 7 % de rendimiento, 97 % de pureza) como un sólido rosado. LC/MS (ESI) *m/z*: 1299,7 $[M+23]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 (s, 1H), 7,94 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,55 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,48 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,34 - 7,21 (m, 7H), 6,82 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,51 (dd, *J*=10,8, 16,8 Hz, 1H), 6,26 (d, *J*=16,8 Hz, 1H), 5,68 (d, *J*=10,8 Hz, 1H), 5,35 - 5,22 (m, 1H), 5,04 - 4,98 (m, 1H), 4,68 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 4,53 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 4,01 - 3,89 (m, 3H), 3,75 - 3,35 (m, 30H), 3,30 - 3,15 (m, 2H), 2,88 - 2,78 (m, 2H), 2,75 - 2,65 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,41 - 2,33 (m, 2H), 2,27 - 2,15 (m, 2H), 2,08 - 2,00 (m, 1H), 1,96 - 1,86 (m, 3H), 1,56 - 1,44 (m, 3H), 1,40 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,26 (d, *J*=6,0 Hz, 3H), 0,99 (s, 9H).

[0001266] Ejemplo de síntesis de 5-(2-(2-(2-((1-((2R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (Ejemplo de compuesto 428)

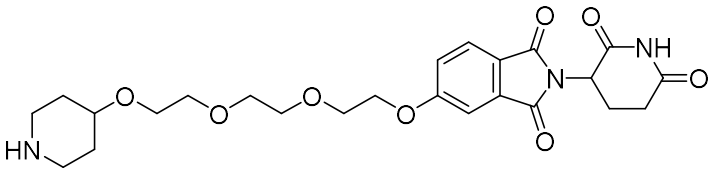
[0001267] Etapa 1: Preparación de 4-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



[0001268] A la mezcla de 4-[2-[2-[2-(p-tolilsulfoniloxi)etoxi]etoxi]etoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg, 1,64 mmol, 1 eq) y 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-hidroxi-isoindolin-1,3-diona (449 mg, 1,64 mmol, 1 eq) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió carbonato de potasio (566 mg, 4,10 mmol, 2,5 eq) y yoduro de potasio (27 mg, 0,16 mmol, 0,1 eq). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 horas. La mezcla se vertió en solución de ácido clorhídrico (30 mL, 1 M). Luego, se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 3). La capa orgánica combinada se lavó con agua (50 mL × 2) y salmuera (50 mL × 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante

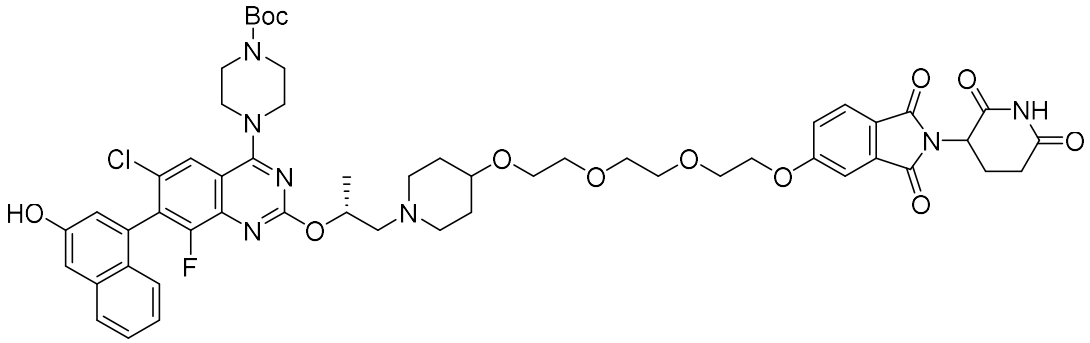
cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo=3:1 a 1:2) para proporcionar un producto. El producto se purificó de manera adicional mediante HPLC prep. Se obtuvo el compuesto 4-[2-[2-[2-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]oxietoxi]etoxi]etoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (330 mg, 0,56 mmol, 34 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 490,1 [M-100] $^{+}$; ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,81 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,44 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 7,36 - 7,33 (m, 1H), 5,13 - 5,11 (m, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,32 - 4,30 (m, 1H), 3,72 - 3,70 (m, 3H), 3,68 - 3,65 (m, 2H), 3,62 - 3,58 (s, 4H), 3,56 - 3,52 (m, 1H), 3,14 - 3,02 (m, 2H), 2,78 - 2,77 (m, 1H), 2,74 - 2,73 (m, 2H), 2,06 - 2,12 (m, 1H), 1,84 - 1,80 (m, 2H), 1,47 - 1,46 (m, 2H), 1,44(s, 9H).

[0001269] Etapa 2: Preparación de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(2-(2-(2-(piperidin-4-iloxi)etoxi)etoxi)etoxi)isoindolin-1,3-diona



[0001270] A la mezcla de 4-[2-[2-[2-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]oxietoxi]etoxi]etoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (330 mg, 0,55 mmol, 1 eq) en diclorometano (5 mL) se añadió ácido clorhídrico/dioxano (4 M, 5 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 horas. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el producto 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[2-[2-[2-(4-piperidiloxi)etoxi]etoxi]etoxi]isoindolin-1,3-diona (290 mg, 0,55 mmol, 98 % de rendimiento, clorhidrato) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 490,3 [M+1] $^{+}$.

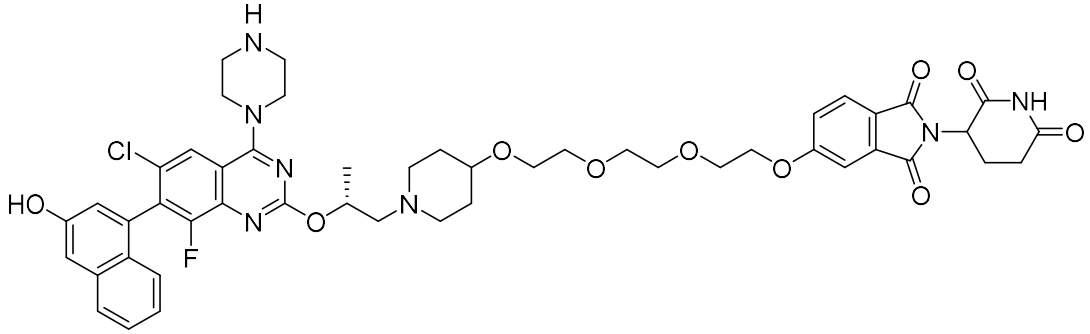
[0001271] Etapa 3: Preparación de 4-(6-cloro-2-(((2R)-1-(4-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)piperidin-1-il)propan-2-il)oxi)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



[0001272] A la mezcla de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[2-[2-[2-(4-piperidiloxi)etoxi]etoxi]etoxi]isoindolin-1,3-diona (54 mg, 0,10 mmol, 1 eq, clorhidrato) en diclorometano (3 mL) y metanol (3 mL) se añadió acetato de sodio (25 mg, 0,30 mmol, 3 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 10 minutos. Luego, se añadió 4-[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-2-[(1R)-1-metil-2-oxo-etoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

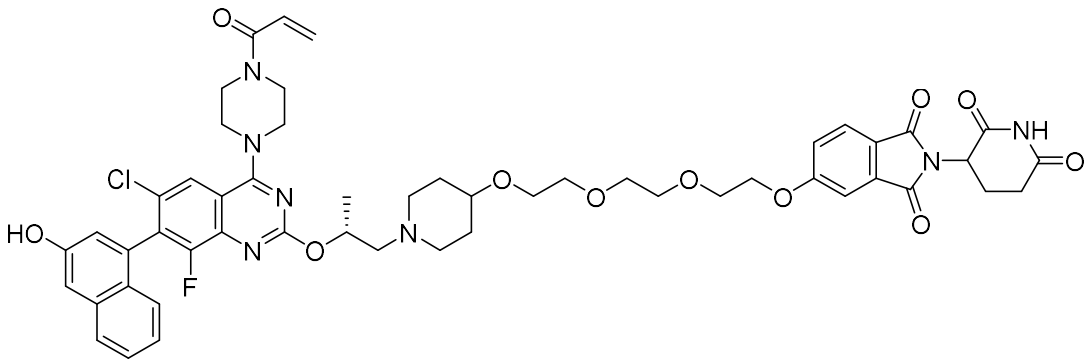
(60 mg, 0,10 mmol, 1 eq) y ácido acético (12 mg, 0,20 mmol, 0,01 mL, 2 eq) con agitación a 25 °C durante 10 minutos. Luego se añadió cianoborhidruro de sodio (19 mg, 0,30 mmol, 3 eq) a 0 °C. Luego, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. (diclorometano: metanol=10: 1). Se obtuvo el compuesto 4-[6-cloro-2-[(1R)-2-[4-[2-[2-[2-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]oxietoxi]etoxi]etoxi]-1-piperidil]-1-metil-etoxi]-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,056 mmol, 55,10 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 1054,6 $[M+1]^+$.

[0001273] Etapa 4: Preparación de 5-(2-(2-(2-((1-((2R)-2-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona



[0001274] A la mezcla de 4-[6-cloro-2-[(1R)-2-[4-[2-[2-[2-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]oxietoxi]etoxi]etoxi]-1-piperidil]-1-metil-etoxi]-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,056 mmol, 1 eq) en diclorometano (5 mL) se añadió ácido trifluoroacético (3,08 g, 27,01 mmol, 2 mL, 474 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Luego, la mezcla se concentró para proporcionar el producto 5-[2-[2-[2-[[1-[(2R)-2-[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il]oxipropil]-4-piperidyil]oxi]etoxi]etoxi]etoxi]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolin-1,3-diona (60 mg, trifluoroacetato) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 954,4 $[M+1]^+$.

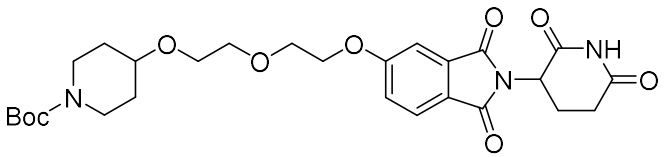
[0001275] Etapa 5: Preparación de 5-(2-(2-(2-((1-((2R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona



[0001276] A la mezcla de 5-[2-[2-[2-[[1-[(2R)-2-[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il]oxipropil]-4-piperidil]oxi]etoxi]etoxi]etoxi]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolin-1,3-diona (60 mg, 0,056 mmol, 1 eq, trifluoroacetato) en diclorometano (20 mL) se añadió 2,6-lutidina (0,06 mL, 10 eq). Luego, se añadió cloruro de prop-2-enoilo (4 mg, 0,050 mmol, 0,004 mL, 0,9 eq) en diclorometano (5 mL) a la mezcla a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 horas en atmósfera de nitrógeno. Luego, la mezcla se inactivó con agua (20 mL). Se extrajo con diclorometano (20 mL × 3) y se lavó con salmuera (20 mL × 2), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. Se obtuvo el compuesto 5-[2-[2-[2-[[1-[(2R)-2-[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-(4-prop-2-enoilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il]oxipropil]-4-piperidil]oxi]etoxi]etoxi]etoxi]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolin-1,3-diona (5,6 mg, 0,0052 mmol, 9,27 % de rendimiento, 98 % de pureza, formiato) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 504,8 $[M/2+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,31 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,80 - 7,78 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 7,47 - 7,40 (m, 2H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,23 - 7,20 (m, 1H), 7,08 - 7,04 (m, 1H), 6,88 - 6,77 (m, 1H), 6,25 - 6,13(m, 1H), 5,83 - 5,67 (m, 2H), 5,43 - 5,31 (m, 1H), 5,13 - 5,06 (m, 1H), 4,29 - 4,24 (m, 2H), 3,94 - 3,72 (m, 12H), 3,58 - 3,52 (m, 7H), 3,24 - 3,13 (m, 2H), 2,94 - 2,71 (m, 3H), 2,64 - 2,55 (m, 2H), 2,41 - 2,34 (m, 1H), 2,21 - 1,91 (m, 4H), 1,78 - 1,62 (m, 2H), 1,30 - 1,27 (m, 3H), 1,24 - 1,17 (m, 1H).

[0001277] Ejemplo de síntesis de 5-(2-(2-((1-((2R)-2-((6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (Ejemplo de compuesto 434)

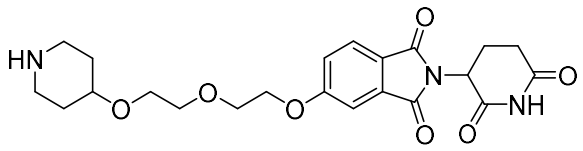
[0001278] Etapa 1: Preparación de 4-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



[0001279] A una solución de 4-[2-[2-(p-tolilsulfoniloxi)etoxi]etoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,13 mmol, 1 eq) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-hidroxi-isoindolin-1,3-diona (309 mg, 1,13 mmol, 1 eq), yoduro de potasio (19 mg, 0,11 mmol, 0,1 eq) y yoduro de potasio (390 mg, 2,82 mmol, 2,5 eq), la mezcla se agitó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla se vertió en solución de ácido clorhídrico (1 M) para ajustar el pH hasta alrededor de 3~4, y la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. (diclorometano: metanol = 10:1). El residuo se purificó mediante

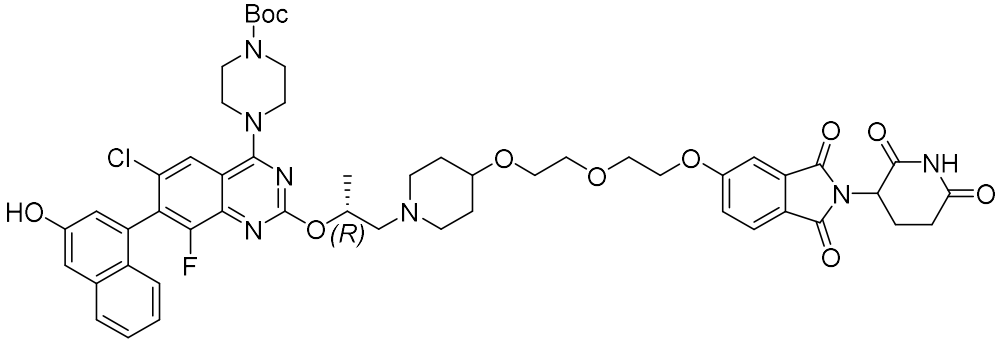
HPLC de fase inversa semipreparativa. Se obtuvo el compuesto 4-[2-[2-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]oxietoxi]etoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (234 mg, 0,42 mmol, 38 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 568,3 $[M+23]^+$.

[0001280] Etapa 2: Preparación de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(2-(2-(piperidin-4-iloxi)etoxi)etoxi)isoindolin-1,3-diona



[0001281] A una solución de 4-[2-[2-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il] oxietoxi]etoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (330 mg, 0,60 mmol, 1 eq) en diclorometano (4 mL) se añadió ácido clorhídrico/dioxano (4 M, 4 mL, 26,45 eq), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. Se obtuvo el compuesto 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[2-[2-(4-piperidiloxi)etoxi]etoxi]isoindolin-1,3-diona (260 mg, 0,54 mmol, 89 % de rendimiento, clorhidrato) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 446,1 $[M+1]^+$.

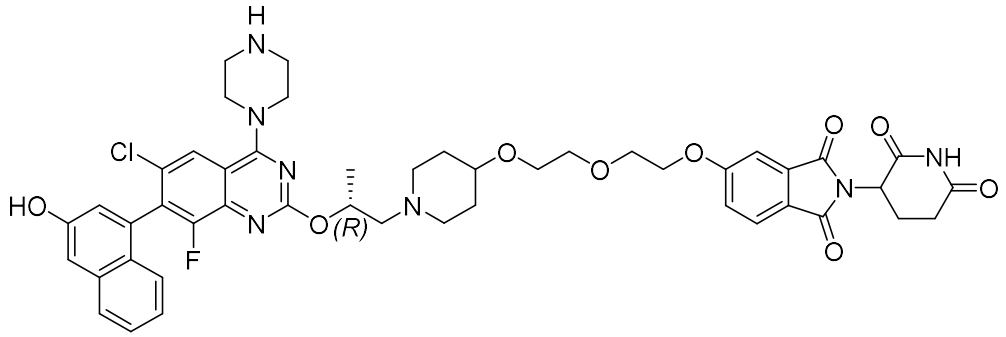
[0001282] Etapa 3: Preparación de 4-(6-cloro-2-(((2R)-1-(4-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)piperidin-1-il)propan-2-il)oxi)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



[0001283] A una solución de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[2-[2-(4-piperidiloxi)etoxi]etoxi]isoindolin-1,3-diona (86 mg, 0,19 mmol, 1,4 eq, clorhidrato) en metanol (3 mL) se añadió acetato de sodio (34 mg, 0,41 mmol, 3 eq), la mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. Luego, se añadió 4-[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-2-[(1R)-1-metil-2-oxo-etoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,14 mmol, 1 eq) en diclorometano (3 mL). Se añadió ácido acético (8 mg, 0,14 mmol, 1 eq) y cianoborhidruro de sodio (26 mg, 0,41 mmol, 3 eq) a la reacción a 0 °C durante 0,5 horas, la mezcla se agitó a 25 °C durante 11 horas. La reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. (diclorometano: metanol = 10:1). Se obtuvo el compuesto 4-[6-cloro-2-[(1R)-2-[4-[2-[2-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]oxietoxi]etoxi]-1-piperidil]-1-metil-etoxi]-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (43 mg, 0,04 mmol, 28 %

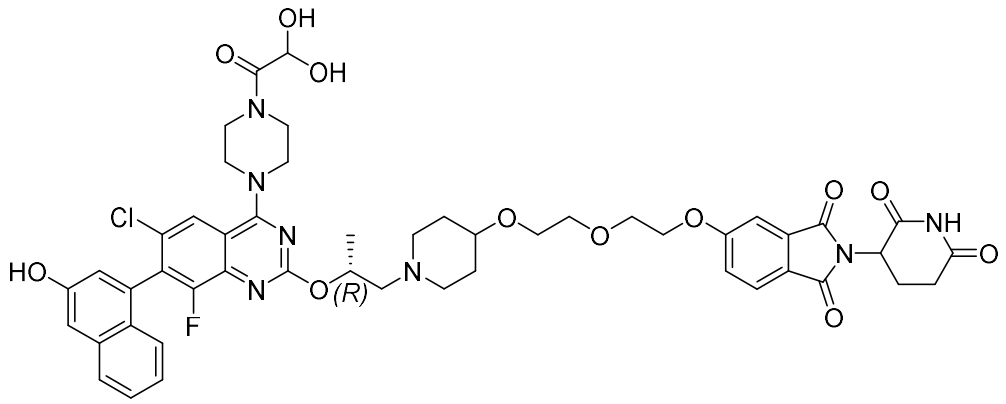
de rendimiento, 90 % de pureza) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 1011,9 $[M+1]^+$.

[0001284] Etapa 4: Preparación de 5-(2-(2-((1-((2R)-2-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona



[0001285] A una solución de 4-[6-cloro-2-[(1R)-2-[4-[2-[2-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]oxietoxi]etoxi]-1-piperidil]-1-metil-etoxi]-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (43 mg, 0,04 mmol, 1 eq) en diclorometano (3 mL) se añadió ácido clorhídrico/dioxano (4 M, 3 mL, 282 eq), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. Se obtuvo el compuesto 5-[2-[2-[[1-[(2R)-2-[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il]oxipropil]-4-piperidil]oxi]etoxi]etoxi]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolin-1,3-diona (38 mg, 0,04 mol, 98 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

[0001286] Etapa 5: Preparación de 5-(2-(2-((1-((2R)-2-((6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona

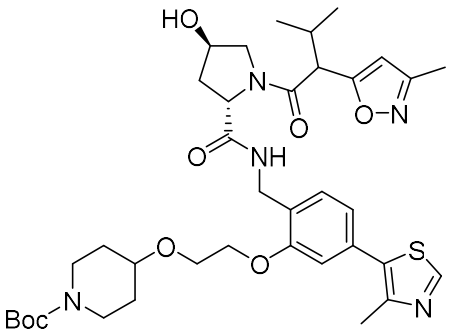


[0001287] A una solución de ácido 2,2-dihidroxiacético (37 mg, 0,4 mmol, 10 eq), 5-[2-[2-[[1-[(2R)-2-[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il]oxipropil]-4-piperidil]oxi]etoxi]etoxi]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolin-1,3-diona (38 mg, 0,04 mmol, 1 eq, clorhidrato) y hexafluorofosfato de o-(7-azabenzotriazol-1-il)-n,n,n',n' -tetrametiluronio (61 mg, 0,16 mmol, 4 eq) se añadió diisopropiletilamina (16 mg, 0,12 mmol, 0,02 mL, 3 eq) en N,N-dimetilformamida (2 mL), la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción

se inactivó mediante agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa semipreparativa. Se obtuvo el compuesto 5-[2-[2-[[1-[(2R)-2-[6-cloro-4-[4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il]-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-2-il]oxipropil]-4-piperidil]oxi]etoxi]etoxi]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolin-1,3-diona (7,4 mg, 0,007 mmol, 18 % de rendimiento, 96 % de pureza) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 984,3 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 2H), 7,34 - 7,30 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,23 - 7,14 (m, 2H), 7,05 (dd, *J* = 2,4, 5,8 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,42 - 5,34 (m, 1H), 5,09 (dd, *J* = 5,4, 12,8 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,92 - 3,80 (m, 5H), 3,78 - 3,69 (m, 4H), 3,54 (d, *J* = 2,6 Hz, 3H), 3,48 (dd, *J* = 5,1, 10,9 Hz, 4H), 2,93 - 2,81 (m, 3H), 2,63 - 2,51 (m, 5H), 2,23 (s, 2H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 1,73 (s, 2H), 1,37 - 1,24 (m, 5H).

[0001288] Ejemplo de síntesis de (2S,4R)-N-(2-(2-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]-pirimidin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida (Ejemplo de compuesto 436)

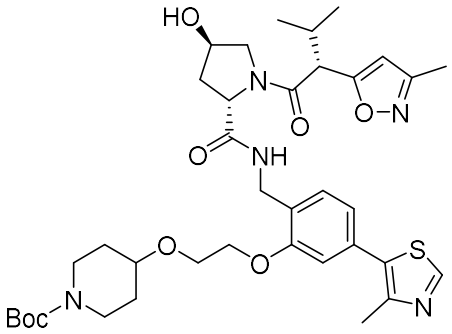
[0001289] Etapa 1: Preparación de 4-(2-(2-(((2S,4R)-4-hidroxi-1-(3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamido)metil)-5-(4-metiltiazol-5-il)fenoxi)etoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



[0001290] A una solución de 4-[2-(p-tolilsulfoniloxi)etoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (361 mg, 0,90 mmol, 1,5 eq) y (2S,4R)-4-hidroxi-N-[[2-hidroxi-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]metil]-1-[3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carboxamida (300 mg, 0,60 mmol, 1 eq) en acetonitrilo (6 mL) se añadió carbonato de potasio (166 mg, 1,20 mmol, 2 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. Se añadió agua (30 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 2). La fase orgánica combinada se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa semipreparativa. Se obtuvo el compuesto 4-[2-[2-[[[(2S,4R)-4-hidroxi-1-[3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carbonil]amino]metil]-5-(4-metiltiazol-5-il)fenoxi]etoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (320 mg, 0,44 mmol, 73 % de rendimiento)

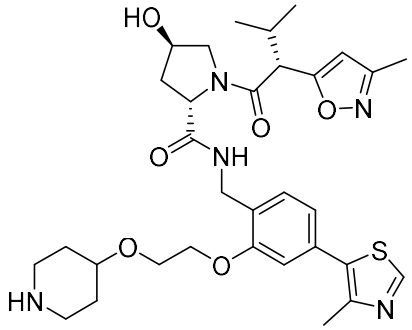
como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 626,2 [M-100] $^+$.

[0001291] Etapa 2: Preparación de 4-(2-(2-(((2S,4R)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamido)metil)-5-(4-metiltiazol-5-il)fenoxi)etoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



[0001292] Se separó 4-[2-[2-[[[(2S,4R)-4-hidroxi-1-[3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carbonil]amino]metil]-5-(4-metiltiazol-5-il)fenoxi]etoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (320 mg, 0,44 mmol, 1 eq) mediante SFC quiral. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el producto. Se obtuvo el compuesto 4-[2-[2-[[[(2S,4R)-4-hidroxi-1-[(2R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carbonil]amino]metil]-5-(4-metiltiazol-5-il)fenoxi]etoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 0,19 mmol, 85 % de rendimiento, 97 % de pureza) como un aceite incoloro.

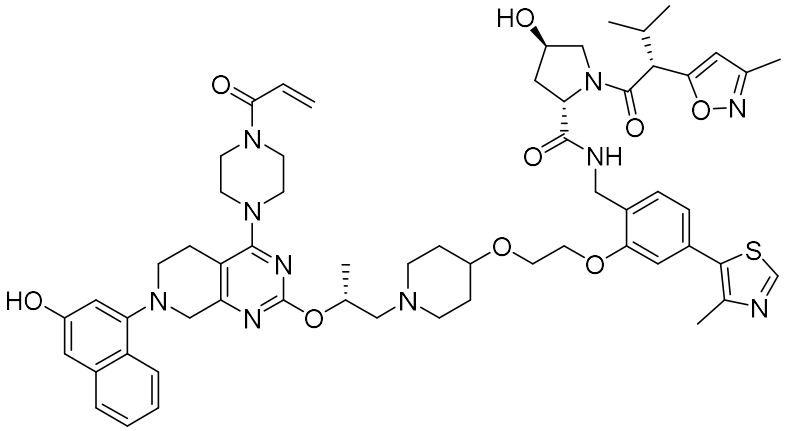
[0001293] Etapa 3: Preparación de (2S,4R)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)-2-(2-(piperidin-4-iloxi)etoxi)bencil)pirrolidin-2-carboxamida



[0001294] A una solución de 4-[2-[2-[[[(2S,4R)-4-hidroxi-1-[(2R)-3-metil-2-(3 -metiltiazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carbonil]amino]metil]-5-(4-metiltiazol-5-il)fenoxi]etoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 0,19 mmol, 1 eq) en diclorometano (3 mL) se añadió ácido clorhídrico/dioxano (4 M, 3 mL, 62,22 eq), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. Se obtuvo el compuesto (2S,4R)-4-hidroxi-1-[(2R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]-N-[[4-(4-metiltiazol-5-il)-2-[2-(4-piperidiloxi)etoxi]fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida (120 mg, 0,18 mmol, 94 % de rendimiento, clorhidrato) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 626,2 [M+1] $^+$.

[0001295] Etapa 4: Preparación de (2S,4R)-N-(2-(2-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]-pirimidin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)-

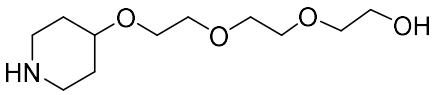
4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida



[0001296] A una mezcla de (2R)-2-[[7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-(4-prop-2-enoilpiperazin-1-il)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]oxi]propanal (50 mg, 0,10 mmol, 1 eq) en diclorometano (3 mL) y metanol (1 mL) se añadió acetato de sodio (8 mg, 0,1 mmol, 1 eq) con agitación a 25 °C durante 15 minutos, luego se añadió ácido acético (6 mg, 0,1 mmol, 1 eq) y (2S,4R)-4-hidroxi-1-[(2R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]-N-[[4-(4-metiltiazol-5-il)-2-[2-(4-piperidiloxi)etoxi]fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida (64 mg, 0,1 mmol, 1 eq, clorhidrato) con agitación a 0 °C durante 15 min, luego se añadió borano;2-metilpiridina (44 mg, 0,41 mmol, 4 eq) a 0 °C, y luego la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa semipreparativa. Se obtuvo el compuesto (2S,4R)-4-hidroxi-N-[[2-[2-[[1-[(2R)-2-[[7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-(4-prop-2-enoilpiperazin-1-il)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]oxi]propil]-4-piperidil]oxi]etoxi]-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]metil]-1-[(2R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carboxamida (12,4 mg, 0,01 mmol, 10 % de rendimiento, 95 % de pureza) como un sólido rosado. LC/MS (ESI) *m/z*: 1097,5 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,66 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,00 (d, *J*=7,7 Hz, 1H), 7,66 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,37 (d, *J*=6,6 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,04 - 6,95 (m, 2H), 6,87 - 6,76 (m, 3H), 6,21 - 6,12 (m, 2H), 5,72 (d, *J*=12,3 Hz, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,35 - 4,04 (m, 8H), 3,85 - 3,63 (m, 8H), 3,51 (s, 14H), 2,90 - 2,73 (m, 2H), 2,27 - 2,09 (m, 9H), 2,04 - 1,77 (m, 5H), 1,40 (s, 2H), 1,25 (d, *J*=6,1 Hz, 3H), 0,96 (d, *J*=6,6 Hz, 2H), 0,79 (d, *J*=6,6 Hz, 2H), 0,69 (d, *J*=6,2 Hz, 1H), 0,57 (d, *J*=6,7 Hz, 1H).

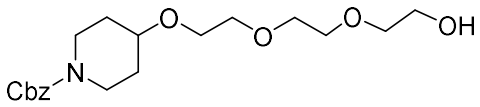
[0001297] Ejemplo de síntesis de (S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-(4-(2-(2-(2-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]-pirimidin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)naftalen-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida (Ejemplo de compuesto 447)

[0001298] Etapa 1: Preparación de 2-(2-(2-(piperidin-4-iloxi)etoxi)etoxi)etan-1-ol



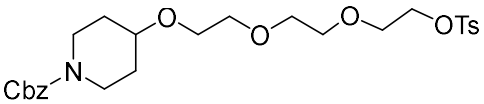
[0001299] A la mezcla de 4-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (950 mg, 2,85 mmol, 1 eq) en diclorometano (15 mL) se añadió cloruro de hidrógeno/metanol (4 M, 0,7 mL, 1 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 horas. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el producto 2-[2-[2-(4-piperidiloxi)etoxi]etoxi]etanol (760 mg, 2,82 mmol, 99 % de rendimiento, clorhidrato) como un aceite amarillo. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,43 - 8,89 (m, 2H), 3,60 - 3,51 (m, 2H), 3,49 - 3,32 (m, 7H), 3,14 (s, 3H), 3,12 - 2,99 (m, 2H), 2,95 - 2,80 (m, 2H), 2,43 - 2,21 (m, 1H), 2,00 - 1,82 (m, 2H), 1,74 - 1,54 (m, 2H).

[0001300] Etapa 2: Preparación de 4-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo



[0001301] A la mezcla de 2-[2-[2-(4-piperidiloxi)etoxi]etoxi]etanol (760 mg, 2,82 mmol, 1 eq, clorhidrato) en agua (5 mL) y tetrahidrofurano (10 mL) se añadió hidrogenocarbonato de sodio (710 mg, 8,45 mmol, 3 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Luego, se añadió cloroformiato de bencilo (720 mg, 4,23 mmol, 0,6 mL, 1,5 eq) en la mezcla. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. Luego, la mezcla se diluyó con agua (30 mL). Luego, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL × 2) y salmuera (50 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto 4-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]piperidin-1-carboxilato de bencilo (770 mg, 2,10 mmol) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 390,2 $[M+23]^+$.

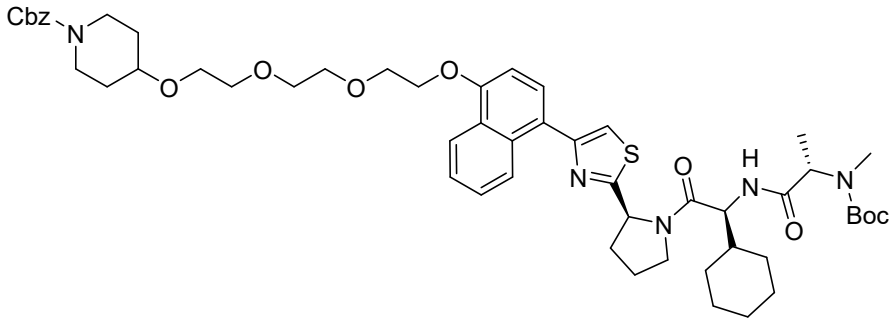
[0001302] Etapa 3: Preparación de 4-(2-(2-(2-(tosiloxi)etoxi)etoxi)etoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo



[0001303] A la mezcla de 4-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]piperidin-1-carboxilato de bencilo (770 mg, 2,10 mmol, 1 eq) en diclorometano (15 mL) se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (479 mg, 2,51 mmol, 1,2 eq) y trietilamina (424 mg, 4,19 mmol, 0,5 mL, 2 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. Luego, la mezcla se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1 a 1:1). Se obtuvo 4-[2-[2-[2-(p-tolilsulfoniloxi)etoxi]etoxi]etoxi]piperidin-1-carboxilato de bencilo (100 mg, 0,19 mmol, 10 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 544,3 $[M+23]^+$.

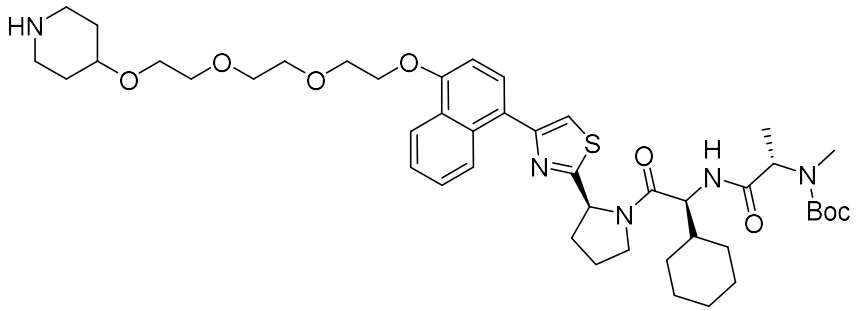
[0001304] Etapa 4: Preparación de 4-(2-(2-(2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-((S)-2-((terc-

butoxicarboil)(metil)amino)propanamido)-2-ciclohexilacetil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-il)naftalen-1-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo



[0001305] A la mezcla de 4-[2-[2-[2-(p-tolilsulfoniloxi)etoxi]etoxi]etoxi]piperidin-1-carboxilato de bencilo (100 mg, 0,19 mmol, 1 eq) y N-[(1S)-2-[[(1S)-1-ciclohexil-2-[(2S)-2-[4-(4-hidroxi-1-naftil)tiazol-2-il]pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil]amino]-1-metil-2-oxo-etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (119 mg, 0,19 mmol, 1 eq) en acetonitrilo (5 mL) se añadió carbonato de potasio (52 mg, 0,38 mmol, 2 eq). La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua (30 mL). Luego, la mezcla se extrajo mediante acetato de etilo (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL × 2) y salmuera (50 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. (acetato de etilo). Se obtuvo el compuesto 4-[2-[2-[2-[[4-[2-[(2S)-1-[(2S)-2-[[(2S)-2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]propanoil]amino]-2-ciclohexil-acetil]pirrolidin-2-il]tiazol-4-il]-1-naftil]oxi]etoxi]etoxi]etoxi]piperidin-1-carboxilato de bencilo (120 mg) como un aceite verde. LC/MS (ESI) *m/z*: 970,6 $[M+1]^+$.

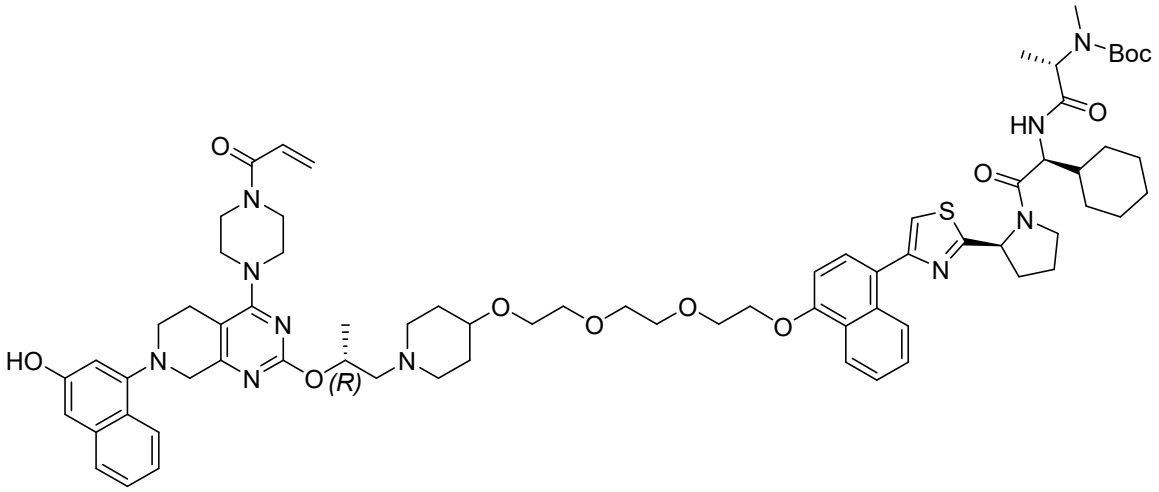
[0001306] Etapa 5: Preparación de ((S)-1-(((S)-1-ciclohexil-2-oxo-2-((S)-2-(4-(4-(2-(2-(2-(piperidin-4-iloxi)etoxi)etoxi)etoxi)naftalen-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)etil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo



[0001307] A la mezcla de 4-[2-[2-[2-[[4-[2-[(2S)-1-[(2S)-2-[[(2S)-2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]propanoil]amino]-2-ciclohexil-acetil]pirrolidin-2-il]tiazol-4-il]-1-naftil]oxi]etoxi]etoxi]etoxi]piperidin-1-carboxilato de bencilo (120 mg, 0,12 mmol, 1 eq) en trifluoroetanol (10 mL) se añadió catalizador de paladio sobre carbono activado (30 mg, 10 % de pureza) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se desgasificó y se rellenó con hidrógeno 3 veces. Luego, se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. Se obtuvo

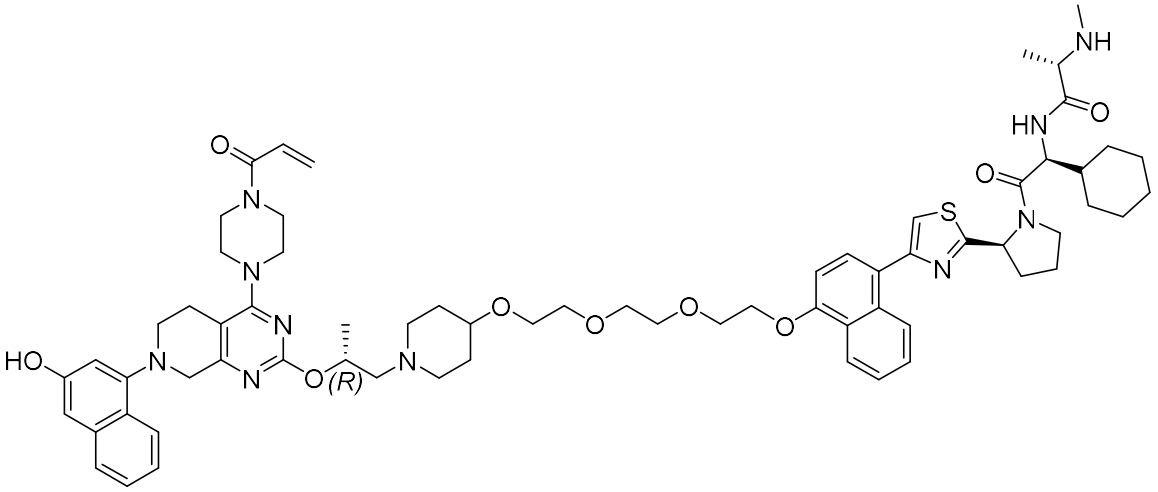
el compuesto N-[(1S)-2-[[(1S)-1-ciclohexil-2-oxo-2-[(2S)-2-[4-[4-[2-[2-[2-(4-piperidiloxi)etoxi]etoxi]etoxi]-1-naftil]tiazol-2-il]pirrolidin-1-il]etil]amino]-1-metil-2-oxo-etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (35 mg, 0,04 mmol, 32 % de rendimiento, formiato) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 836,6 $[M+1]^+$.

[0001308] Etapa 6: Preparación de ((S)-1-(((S)-2-((S)-2-(4-(4-(2-(2-(2-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]-pirimidin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)naftalen-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo



[0001309] A la mezcla de N-[(1S)-2-[[(1S)-1-ciclohexil-2-oxo-2-[(2S)-2-[4-[4-[2-[2-[2-(4-piperidiloxi)etoxi]etoxi]etoxi]-1-naftil]tiazol-2-il]pirrolidin-1-il]etil]amino]-1-metil-2-oxo-etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (45 mg, 0,05 mmol, 1 eq, formiato) en metanol (2 mL) y diclorometano (2 mL) se añadió acetato de sodio (12 mg, 0,15 mmol, 3 eq). Luego, se añadió complejo borano;2-metilpiridina (27 mg, 0,25 mmol, 5 eq) a la mezcla con agitación. Luego, la mezcla se agitó a 25 °C durante 20 minutos. Luego, se añadió ácido acético (6 mg, 0,10 mmol, 2 eq) y (2R)-2-[[7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-(4-prop-2-enoilpiperazin-1-il)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]oxi]propanal (24 mg, 0,05 mmol, 1 eq) a 0 °C. Luego, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas. Luego, la mezcla se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. (diclorometano: metanol = 9: 1). Se obtuvo N-[(1S)-2-[[(1S)-1-ciclohexil-2-[(2S)-2-[4-[4-[2-[2-[2-[[1-[(2R)-2-[[7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-(4-prop-2-enoilpiperazin-1-il)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]oxi]propil]-4-piperidil]oxi]etoxi]etoxi]etoxi]-1-naftil]tiazol-2-il]pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil]amino]-1-metil-2-oxo-etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (26 mg, 0,02 mmol, 39 % de rendimiento) como un aceite rosado. LC/MS (ESI) *m/z*: 1307,5 $[M+1]^+$.

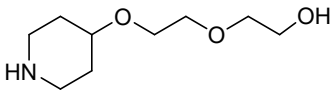
[0001310] Etapa 7: Preparación de (S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-(4-(2-(2-(2-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]-pirimidin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)naftalen-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida



[0001311] A la mezcla de N-[(1S)-2-[[(1S)-1-ciclohexil-2-[(2S)-2-[4-[4-[2-[2-[2-[[1-[(2R)-2-[[7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-(4-prop-2-enoilpiperazin-1-il)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]oxi]propil]-4-piperidil]oxi]etoxi]etoxi]etoxi]-1-naftil]tiazol-2-il]pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil]amino]-1-metil-2-oxo-etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (26 mg, 0,02 mmol, 1 eq) en diclorometano (2,5 mL) se añadió ácido trifluoroacético (3,38 mmol, 0,25 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 minutos. Luego, la mezcla se ajustó hasta un pH = 7-8 con solución de hidrogenocarbonato de sodio, y luego la mezcla se filtró. El filtrado se purificó mediante HPLC prep. Se obtuvo el compuesto (2S)-N-[(1S)-1-ciclohexil-2-[(2S)-2-[4-[4-[2-[2-[2-[[1-[(2R)-2-[[7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-(4-prop-2-enoilpiperazin-1-il)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]oxi]propil]-4-piperidil]oxi]etoxi]etoxi]etoxi]-1-naftil]tiazol-2-il]pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil]-2-(metilamino)propanamida (12,4 mg, 0,01 mmol, 48 % de rendimiento, 95 % de pureza, formiato) como un sólido rosado. LC/MS (ESI) *m/z*: 604,4 $[M/2+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,29 - 8,20 (m, 4H), 8,07- 7,96 (m, 2H), 7,71 - 7,62 (m, 2H), 7,59 - 7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 2H), 7,42 - 7,35 (m, 1H), 7,30 - 7,20 (m, 1H), 7,03 - 7,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,88 - 6,74 (m, 3H), 6,19 - 6,10 (m, 1H), 5,75 - 5,68 (m, 1H), 5,48 - 5,39 (m, 1H), 5,23 - 5,11 (m, 1H), 4,55 - 4,47 (m, 1H), 4,34 - 4,27 (m, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,93 - 3,88 (m, 2H), 3,82 - 3,77 (m, 2H), 3,73 - 3,62 (m, 8H), 3,58 - 3,55 (m, 3H), 3,26 - 3,17 (m, 6H), 3,14 - 3,05 (m, 2H), 2,92 - 2,83 (m, 2H), 2,79 - 2,68 (m, 2H), 2,31 - 2,24 (m, 2H), 2,23 - 2,17 (m, 4H), 2,14 - 1,99 (m, 5H), 1,88 - 1,47 (m, 10H), 1,39 - 1,28 (m, 2H), 1,23 - 1,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H), 1,16 - 0,94 (m, 9H).

[0001312] Ejemplo de síntesis de (S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-(4-(2-(2-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]-pirimidin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)naftalen-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida (Ejemplo de compuesto 446)

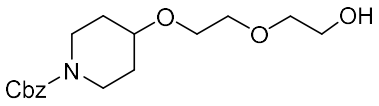
[0001313] Etapa 1: Preparación de 2-(2-(piperidin-4-iloxi)etoxi)etan-1-ol



[0001314] A una solución de 4-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g,

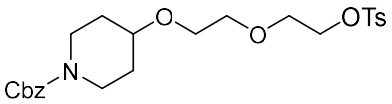
3,46 mmol, 1 eq) en clorhidrato/metanol (4 M, 3 mL, 3,47 eq), la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla se filtró y concentró a presión reducida para proporcionar el producto 2-[2-(4-piperidiloxi)etoxi]etanol (600 mg, clorhidrato) como un sólido blanco.

[0001315] Etapa 2: Preparación de 4-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo



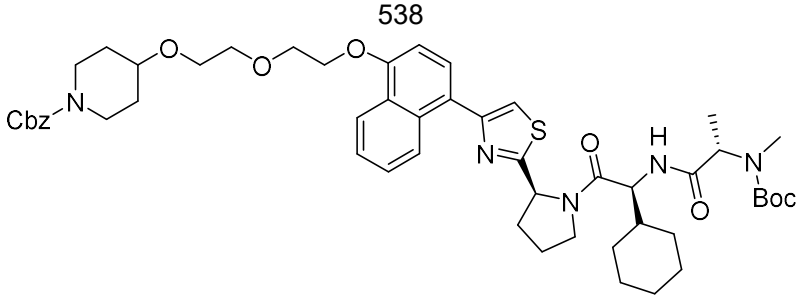
[0001316] A una solución de 2-[2-(4-piperidiloxi)etoxi]etanol (600 mg, 3,17 mmol, 1 eq) en diclorometano (6 mL) se añadió carbonocloridato de bencilo (568 mg, 3,33 mmol, 0,5 mL, 1,05 eq) y trietilamina (481 mg, 4,76 mmol, 0,7 mL, 1,5 eq), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (20 mL × 2) y solución de ácido clorhídrico (1 M) (30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto 4-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]piperidin-1-carboxilato de bencilo (625 mg) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 324,2 $[M+1]^+$.

[0001317] Etapa 3: Preparación de 4-(2-(2-(tosiloxi)etoxi)etoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo



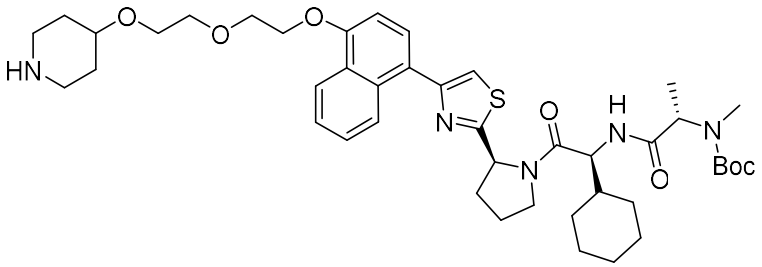
[0001318] A una solución de 4-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]piperidin-1-carboxilato de bencilo (625 mg, 1,93 mmol, 1 eq) en diclorometano (10 mL) se añadió trietilamina (587 mg, 5,80 mmol, 0,8 mL, 3 eq), luego se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (553 mg, 2,90 mmol, 1,5 eq) a la mezcla y esta se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante agua (30 mL) y se extrajo con diclorometano (50 mL × 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo = 30:1 a 1:1). Se obtuvo el compuesto 4-[2-[2-(p-tolilsulfoniloxi)etoxi]etoxi]piperidin-1-carboxilato de bencilo (650 mg, 1,36 mmol, 70 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,82 - 7,76 (m, 2H), 7,42 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,38 - 7,28 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 4,17 - 4,13 (m, 2H), 3,79 - 3,69 (m, 2H), 3,68 - 3,61 (m, 2H), 3,58 - 3,49 (m, 5H), 3,22 (s, 2H), 2,47 - 2,40 (m, 3H), 1,87 - 1,77 (m, 2H), 1,47 (tdd, *J* = 4,4, 8,4, 12,8 Hz, 2H).

[0001319] Etapa 4: Preparación de 4-(2-(2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-((S)-2-((terc-butoxicarboil)(metil)amino)propanamido)-2-ciclohexilacetil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-il)naftalen-1-il)oxi)etoxi)etoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo



[0001320] A una solución de 4-[2-[2-(p-tolilsulfoniloxi)etoxi]etoxi]piperidin-1-carboxilato de bencilo (231 mg, 0,48 mmol, 1 eq), N-[(1S)-2-[[(1S)-1-ciclohexil-2-[(2S)-2-[4-(4-hidroxi-1-naftil)tiazol-2-il]pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil]amino]-1-metil-2-oxo-etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (300 mg, 0,48 mmol, 1 eq) en acetonitrilo (5 mL) se añadió carbonato de potasio (167 mg, 1,21 mmol, 2,5 eq), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 6 horas. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. (diclorometano: metanol= 10:1). Se obtuvo el compuesto 4-[2-[2-[[4-[2-[(2S)-1-[(2S)-2-[[(2S)-2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]propanoil]amino]-2-ciclohexil-acetil]pirrolidin-2-il]tiazol-4-il]-1-naftil]oxi]etoxi]etoxi]piperidin-1-carboxilato de bencilo (400 mg, 0,36 mmol, 74 % de rendimiento, 83 % de pureza) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 926,5 $[M+1]^+$.

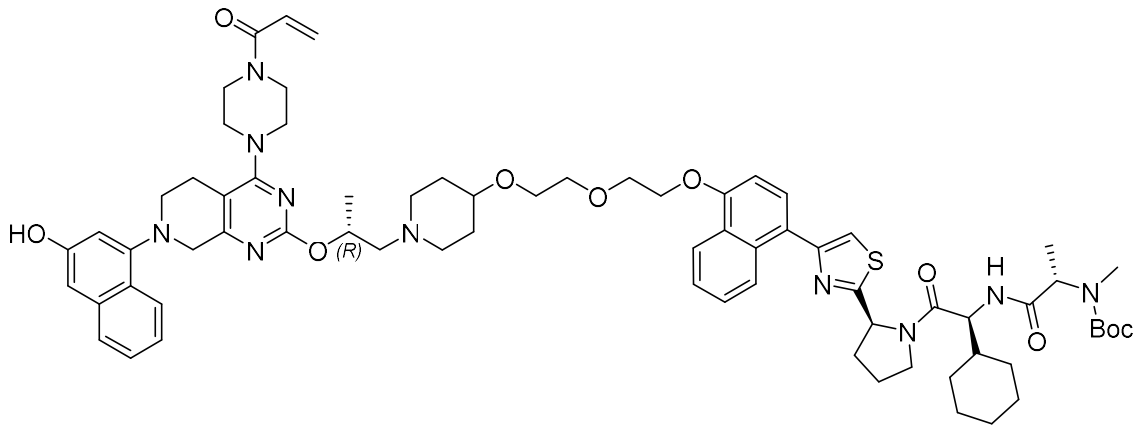
[0001321] Etapa 5: Preparación de ((S)-1-(((S)-1-ciclohexil-2-oxo-2-((S)-2-(4-(4-(2-(2-(piperidin-4-iloxi)etoxi)etoxi)naftalen-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)etil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo



[0001322] A una solución de 4-[2-[2-[[4-[2-[(2S)-1-[(2S)-2-[[(2S)-2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]propanoil]amino]-2-ciclohexil-acetil]pirrolidin-2-il]tiazol-4-il]-1-naftil]oxi]etoxi]etoxi]piperidin-1-carboxilato de bencilo (350 mg, 0,38 mmol, 1 eq) en trifluoroetanol (20 mL) se añadió catalizador de paladio sobre carbono activado (100 mg, 0,38 mmol, 10 % de pureza, 1 eq) en nitrógeno. Se desgasificó la suspensión al vacío y se purgó varias veces con hidrógeno. La mezcla se agitó en hidrógeno (15 psi) a 25 ºC durante 2 horas. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa semipreparativa. Se obtuvo el compuesto N-[(1S)-2-[[(1S)-1-ciclohexil-2-oxo-2-[(2S)-2-[4-[4-[2-[2-(4-piperidiloxi)etoxi]etoxi]-1-naftil]tiazol-2-il]pirrolidin-1-il]etil]amino]-1-metil-2-oxo-etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (111 mg, 0,14 mmol, 37 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

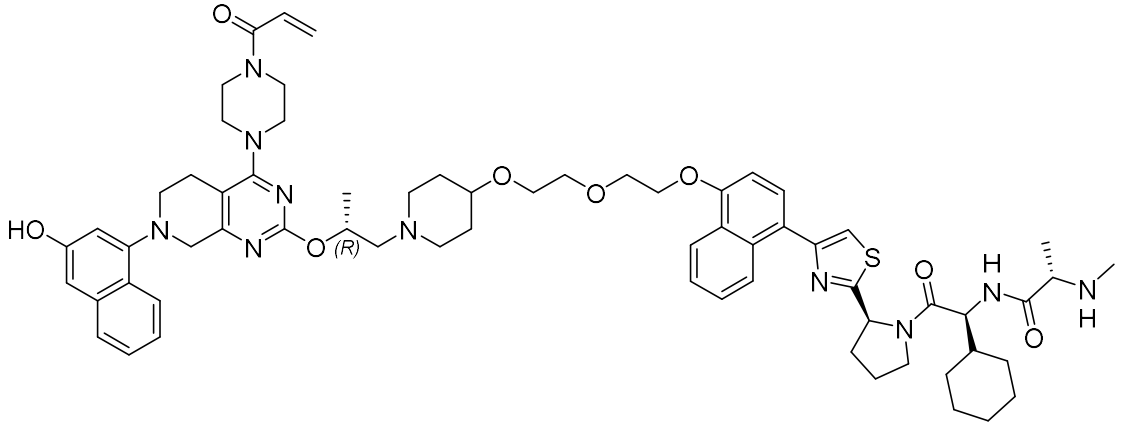
[0001323] Etapa 6: Preparación de ((S)-1-(((S)-2-((S)-2-(4-(4-(2-(2-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]-pirimidin-2-

il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)naftalen-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo



[0001324] A una solución de N-[(1S)-2-[[(1S)-1-ciclohexil-2-oxo-2-[(2S)-2-[4-[4-[2-[2-(4-piperidiloxi)etoxi]etoxi]-1-naftil]tiazol-2-il]pirrolidin-1-il]etil]amino]-1-metil-2-oxo-etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (81 mg, 0,1 mmol, 1 eq) en metanol (3 mL) se añadió acetato de sodio (17 mg, 0,21 mmol, 2 eq), y luego se añadió borano;2-metilpiridina (44 mg, 0,41 mmol, 4 eq) en diclorometano (1 mL) a 0 °C durante 0,5 horas. Se añadió (2R)-2-[[7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-(4-prop-2-enoilpiperazin-1-il)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]oxi]propanal (50 mg, 0,1 mmol, 1 eq) y ácido acético (0,62 mg, 0,01 mmol, 0,1 eq) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 11,5 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. (diclorometano: metanol = 10:1). Se obtuvo el compuesto N-[(1S)-2-[[(1S)-1-ciclohexil-2-[(2S)-2-[4-[4-[2-[2-[[1-[(2R)-2-[[7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-(4-prop-2-enoilpiperazin-1-il)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]oxi]propil]-4-piperidil]oxi]etoxi]etoxi]-1-naftil]tiazol-2-il]pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil]amino]-1-metil-2-oxo-etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (60 mg, 0,05 mmol, 46 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

[0001325] Etapa 7: Preparación de (S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-(4-(2-(2-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]-pirimidin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)naftalen-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida

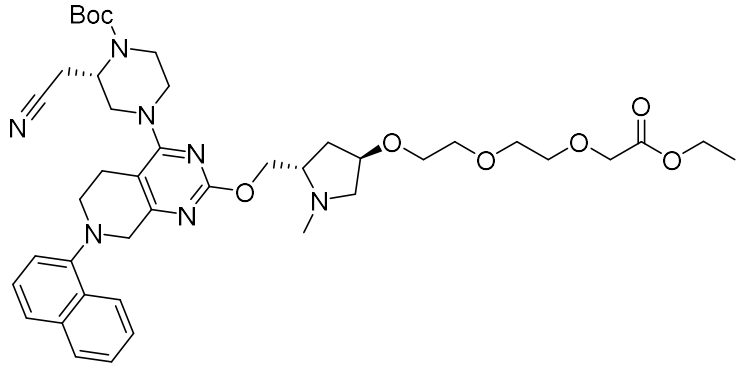


[0001326] A una solución de N-[(1S)-2-[[(1S)-1-ciclohexil-2-[(2S)-2-[4-[4-[2-[2-[[1-[(2R)-2-[[7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-(4-prop-2-enoilpiperazin-1-il)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]oxi]propil]-4-piperidil]oxi]etoxi]etoxi]-1-naftil]tiazol-2-il]pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil]amino]-1-metil-2-oxo-etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (60 mg, 0,05 mol, 1 eq) en diclorometano (2 mL) se añadió ácido trifluoroacético (308 mg, 2,70 mmol, 0,2 mL, 56,89 eq), y la mezcla se agitó a 25 °C durante 10 minutos. La reacción se vertió en la solución acuosa de carbonato de sodio y el pH se ajustó hasta alrededor de 7~8. La mezcla de reacción se inactivó mediante agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 2), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa semipreparativa. Se obtuvo el compuesto (2S)-N-[(1S)-1-ciclohexil-2-[(2S)-2-[4-[4-[2-[2-[[1-[(2R)-2-[[7-(3-hidroxi-1 -naftil)-4-(4-prop-2-enoilpiperazin-1-il)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]oxi]propil]-4-piperidil]oxi]etoxi]etoxi]-1-naftil]tiazol-2-il]pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil]-2-(metilamino)propanamida (6,6 mg, 0,01 mmol, 11 % de rendimiento, 95 % de pureza) como un sólido rosado. LC/MS (ESI) *m/z*: 1185,6 $[M+23]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,33 (s, 1H), 8,28 - 8,21 (m, 2H), 8,04 - 7,90 (m, 2H), 7,71 - 7,63 (m, 2H), 7,60 - 7,48 (m, 3H), 7,38 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,86 - 6,75 (m, 3H), 6,14 (dd, *J* = 2,4, 16,7 Hz, 1H), 5,71 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H), 5,42 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 5,24 - 5,14 (m, 1H), 4,57 - 4,48 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,80 (t, *J* =7,1 Hz, 2H), 3,71 - 3,63 (m, 6H), 3,56 (d, *J* = 5,4 Hz, 3H), 2,99 (q, *J* = 7,1 Hz, 3H), 2,88 (s, 2H), 2,75 - 2,65 (m, 3H), 2,35 - 2,14 (m, 10H), 2,12 - 2,02 (m, 4H), 1,81 - 1,53 (m, 10H), 1,36 (s, 2H), 1,23 (d, *J* =6,1 Hz, 3H), 1,13 - 1,02 (m, 7H).

[0001327]

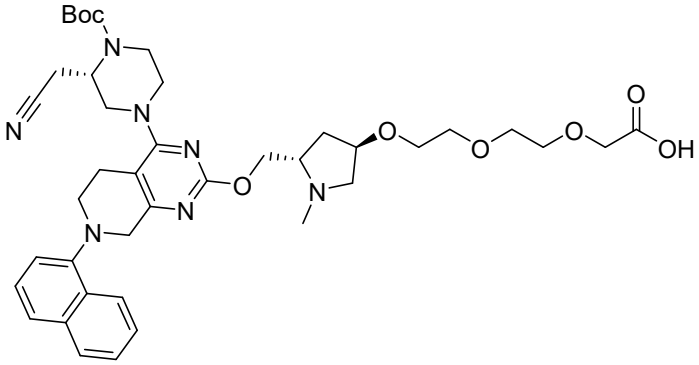
[0001328] Ejemplo de síntesis de (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-(((3R,5S)-5-(((4-((S)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)etoxi)etoxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida (Ejemplo de compuesto 500)

[0001329] Etapa 1: Preparación de (S)-2-(cianometil)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-etoxi-2-oxoetoxi)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



[0001330] A una mezcla de (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,43 mmol, 1 eq) en diclorometano (10 mL) se añadió rodio(ii)acetatodímero (9 mg, 0,042 mmol, 0,1 eq), luego 2-diazoacetato de etilo (146 mg, 1,28 mmol, 3 eq) a 0 °C, y luego la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas. La reacción resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC prep. (diclorometano: metanol=10:1) para obtener el compuesto (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-(2-etoxi-2-oxo-etoxi)etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (111 mg, 0,14 mmol, 33 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 788,3 $[M+1]^+$.

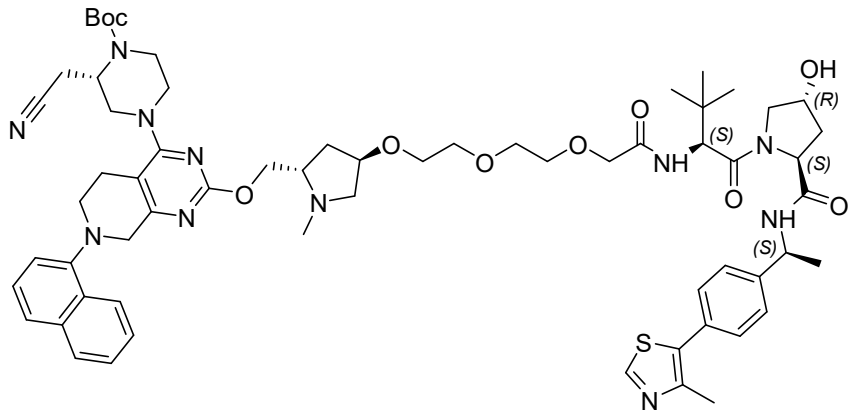
[0001331] Etapa 2: Preparación de 2-(2-(2-(((3R,5S)-5-(((4-((S)-4-(terc-butoxicarbonil)-3-(cianometil)piperazin-1-il)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)etoxi)etoxi)acético



[0001332] A una mezcla de (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-(2-etoxi-2-oxo-etoxi)etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (110 mg, 0,14 mmol, 1 eq) en agua (1 mL) y tetrahidrofurano (1 mL) y metanol (1 mL) se añadió hidróxidomonohidrato de litio (126 mg, 3 mmol, 21,49 eq), y luego la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. Se añadió tetrahidrofurano (5 mL) y agua (5 mL), luego la mezcla de reacción se ajustó hasta un pH de 2-3, la fase acuosa se extrajo con diclorometano y metanol (10:1) (20 mL x 4), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto ácido 2-[2-

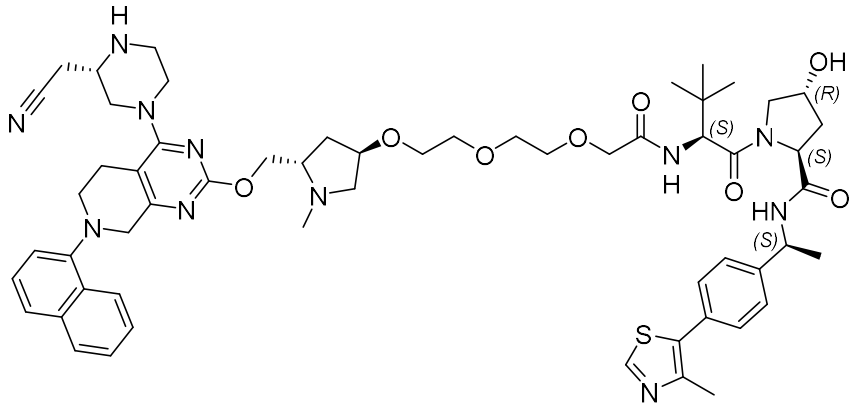
[2-[(3R,5S)-5-[[4-[(3S)-4-terc-butoxicarbonil-3-(cianometil)piperazin-1-il]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1-metil-pirrolidin-3-il]oxietoxi]etoxi]acético (131 mg) como un aceite amarillo.

[0001333] Etapa 3: Preparación de (S)-2-(cianometil)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3,dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-2-oxoetoxi)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]-pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



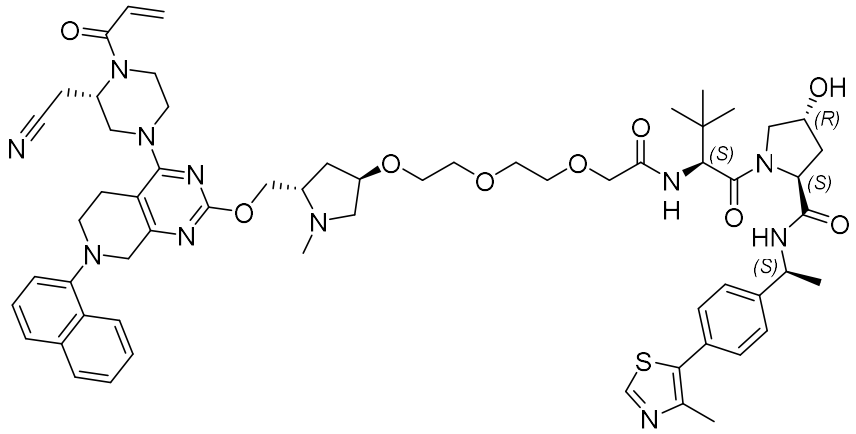
[0001334] A una mezcla de (2S,4R)-1-[(2S)-2-amino-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (134 mg, 0,28 mmol, 2 eq, clorhidrato) y ácido 2-[2-[2-[(3R,5S)-5-[[4-[(3S)-4-terc-butoxicarbonil-3-(cianometil)piperazin-1-il]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1-metil-pirrolidin-3-il]oxietoxi]etoxi]acético (106 mg, 0,14 mmol, 1 eq) en N-metil-2-pirrolidona (4 mL) se añadió 1-hidroxibenzotriazol (28 mg, 0,21 mmol, 1,5 eq), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (40 mg, 0,21 mmol, 1,5 eq), N,N-diisopropiletilamina (108 mg, 0,84 mmol, 0,1 mL, 6 eq), y luego la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 12 horas. El residuo se vertió en agua helada (20 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC prep. (diclorometano: metanol = 10:1) para obtener el compuesto (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-oxo-etoxi]etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (90 mg) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 594,0 $[M/2+1]^+$.

[0001335] Etapa 4: Preparación de (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-(((3R,5S)-5-(((4-((S)-3-(cianometil)piperazin-1-il)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)etoxi)etoxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida



[0001336] A una solución de-(2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-oxo-etoxi]etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (35 mg, 0,030 mmol, 1 eq) en diclorometano (3 mL) se añadió ácido trifluoroacético (462 mg, 4,05 mmol, 0,3 mL, 137,35 eq). La mezcla se agitó a 15 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el compuesto (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[(3R,5S)-5-[[4-[(3S)-3-(cianometil)piperazin-1-il]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1-metil-pirrolidin-3-il]oxietoxi]etoxi]acetil]amino]-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (35 mg, 0,030 mmol, 99 % de rendimiento, trifluoroacetato) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1086,7 $[M+1]^+$.

[0001337] Etapa 5: Preparación de (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-(((3R,5S)-5-(((4-((S)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)etoxi)etoxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida

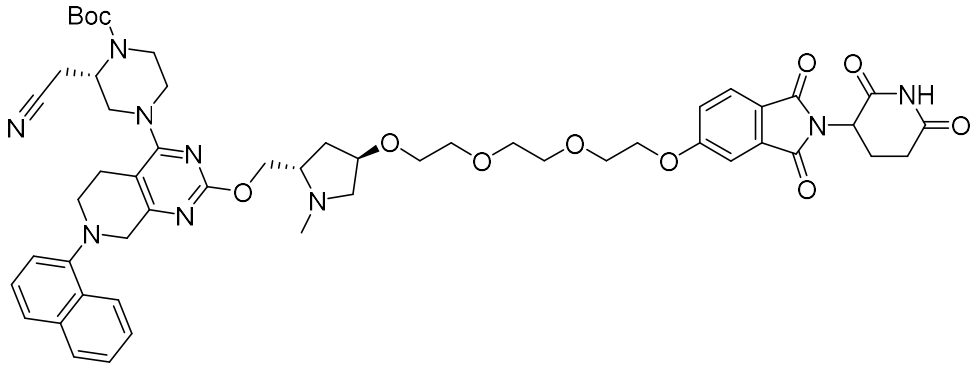


[0001338] A una mezcla de (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[(3R,5S)-5-[[4-[(3S)-3-(cianometil)piperazin-1-il]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1-metil-pirrolidin-3-il]oxietoxi]etoxi]acetil]amino]-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (30 mg, 0,025 mmol, 1 eq, trifluoroacetato) en

diclorometano (5 mL) se añadió 2,6-lutidina (27 mg, 0,25 mmol, 10 eq), luego cloruro de prop-2-enoilo (2 mg, 0,022 mmol, 0,9 eq) en diclorometano (1,8 mL) a -65 °C, y luego la mezcla de reacción se agitó a -65 °C durante 10 minutos. Agua (10 mL) y se agitó durante 0,5 minutos. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 mL x 2) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa semipreparativa, y luego la fracción recolectada se concentró para remover la mayor parte del acetonitrilo. La solución se liofilizó para obtener el compuesto (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[2-[(3R,5S)-5-[[4-[(3S)-3-(cianometil)-4-prop-2-enoil-piperazin-1-il]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1-metil-pirrolidin-3-il]oxietoxi]etoxi]acetil]amino]-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (9,1 mg, 0,007 mmol, 30 % de rendimiento, 97 % de pureza, formiato) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 570,8 $[M/2+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,44 (br d, *J*=7,6 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,22 - 8,14 (m, 1H), 7,97 - 7,88 (m, 1H), 7,64 (d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,59 - 7,49(m, 2H), 7,48 - 7,39 (m, 3H), 7,38 - 7,33 (m, 2H), 7,22 (d, *J*=7,2 Hz, 1H), 6,88 (br s, 1H), 6,20 (br d, *J*=17,4 Hz, 1H), 5,78 (br d, *J*=11,6 Hz, 1H), 5,06 - 4,63 (m, 2H), 4,55 (br d, *J*=9,5 Hz, 1H), 4,45 (br t, *J*=8,1 Hz, 1H), 4,34 - 4,22 (m, 2H), 4,17 - 4,09 (m, 3H), 4,08 - 3,98 (m, 3H), 3,98 - 3,91 (m, 2H), 3,61 (br d, *J*=3,1 Hz, 2H), 3,58 (br d, *J*=3,9 Hz, 4H), 3,56 - 3,53 (m, 1H), 3,54 (br s, 2H), 3,53 - 3,48 (m, 4H), 3,29 (br dd, *J*=6,2, 9,5 Hz, 2H), 3,24 - 3,17 (m, 2H), 3,07 - 2,90 (m, 4H), 2,78 - 2,63 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,19 (br dd, *J*=6,0, 9,4 Hz, 1H), 2,10 - 2,00 (m, 1H), 1,92 - 1,72 (m, 3H), 1,37 (br d, *J*=7,0 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H).

[0001339] Ejemplo de síntesis de 2-((2S)-1-acriloil-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo (Ejemplo de compuesto 504)

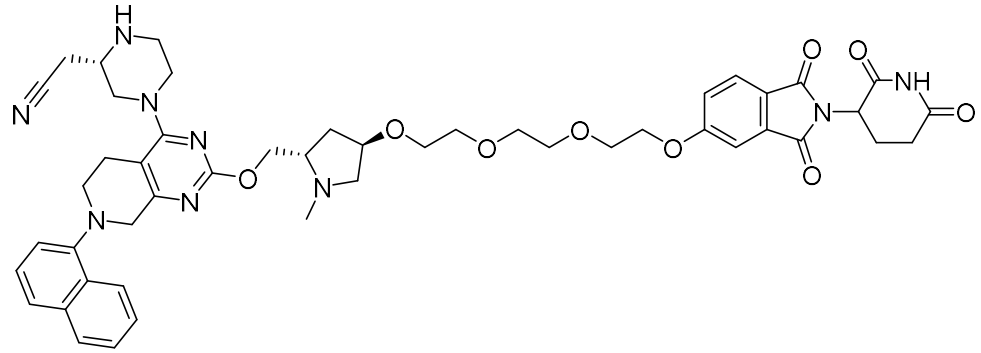
[0001340] Etapa 1: Preparación de (2S)-2-(cianometil)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



[0001341] A una mezcla de (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[(2S,4R)-1-metil-4-[2-[2-[2-(p-tolilsulfoniloxi)etoxi]etoxi]etoxi]pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-

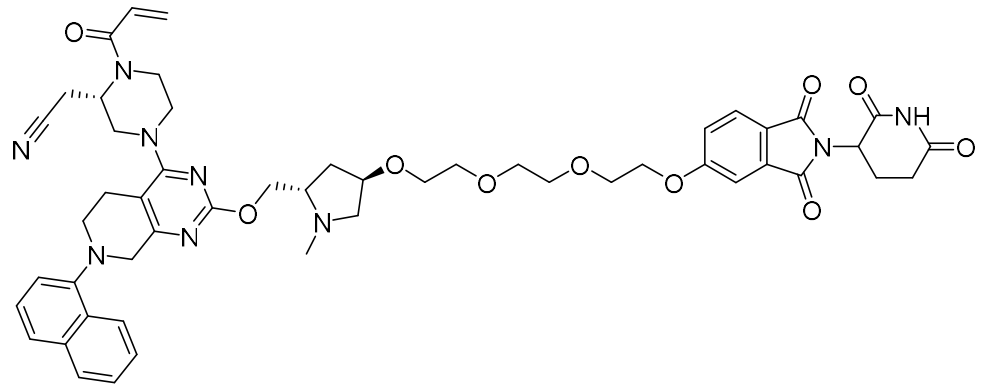
d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,11 mmol, 1 eq) y 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-hidroxi-isoindolin-1,3-diona (152 mg, 0,56 mmol, 5 eq) en N,N-dimetilformamida (4 mL) se añadió carbonato de potasio (46 mg, 0,33 mmol, 3 eq), y luego la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 12 horas. El residuo se vertió en ácido clorhídrico 0,1 M (30 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 4), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el residuo mediante TLC preparativa (éter de petróleo: acetato de etilo = 0:1). Se obtuvo el compuesto (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-[2-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]oxietoxi]etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 0,07 mmol, 63 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1002,6 $[M+1]^+$.

[0001342] Etapa 2: Preparación de 2-((2S)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo



[0001343] A una mezcla de (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-[2-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]oxietoxi]etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (35 mg, 0,035 mmol, 1 eq) en diclorometano (5 mL) se añadió ácido trifluoroacético (1,54 g, 13,51 mmol, 1 mL, 386,70 eq), y luego la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora. La reacción resultante se concentró al vacío. Se obtuvo el compuesto 2-[(2S)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-[2-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]oxietoxi]etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-2-il]acetonitrilo (35 mg, 0,034 mmol, 99 % de rendimiento, trifluoroacetato) como un aceite amarillo.

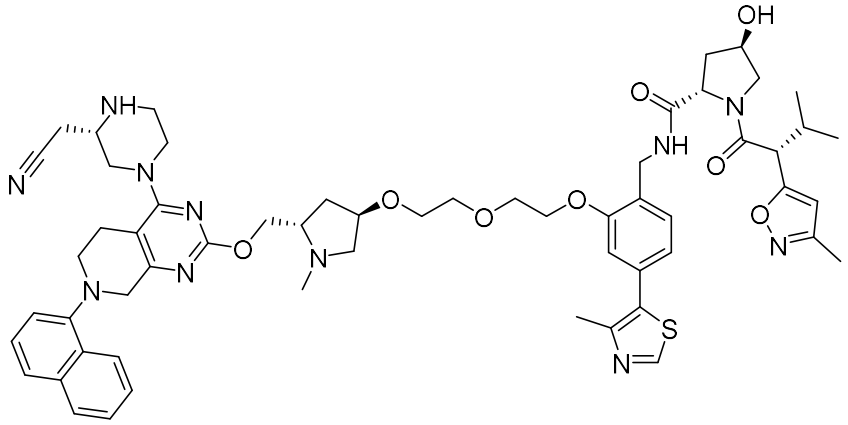
[0001344] Etapa 3: Preparación de 2-((2S)-1-acriloil-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo



[0001345] A una mezcla de 2-[(2S)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-[2-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]oxietoxi]etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-2-il]acetonitrilo (35 mg, 0,034 mmol, 1 eq, trifluoroacetato) en diclorometano (4 mL) se añadió 2,6-lutidina (37 mg, 0,34 mmol, 10 eq), y luego se añadió cloruro de prop-2-enoilo (3 mg, 0,03 mmol, 0,85 eq) en diclorometano (2 mL) a -65 °C durante 10 minutos. Agua (10 mL) y se agitó durante 0,5 minutos. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 mL x 2) y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa semipreparativa. Se obtuvo el compuesto 2-[(2S)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-[2-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]oxietoxi]etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-1-prop-2-enoil-piperazin-2-il]acetonitrilo (6,2 mg, 0,006 mmol, 18 % de rendimiento, 95 % de pureza) como un sólido blancuzco. LC/MS (ESI) *m/z*: 956,5 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (br s, 1H), 8,37 - 8,06 (m, 2H), 7,96 - 7,77 (m, 2H), 7,63 (br s, 1H), 7,58 - 7,42 (m, 4H), 7,36 (br s, 1H), 7,22 (br s, 1H), 6,86 (br s, 1H), 6,19 (br d, *J*=17,0 Hz, 1H), 5,78 (br d, *J*=8,8 Hz, 1H), 5,11 (br d, *J*=7,9 Hz, 1H), 5,03 - 4,71 (m, 1H), 4,41 (br s, 1H), 4,34 - 4,23 (m, 3H), 4,13 (br s, 4H), 4,02 (br d, *J*=12,3 Hz, 4H), 3,78 (br s, 4H), 3,59 (br s, 2H), 3,54 (br s, 2H), 3,49 (br s, 4H), 3,30 - 3,16 (m, 1H), 3,06 - 2,86 (m, 6H), 2,67 (br s, 1H), 2,32 (br s, 3H), 2,16 (br s, 1H), 2,04 (br s, 1H), 1,85 (br s, 3H).

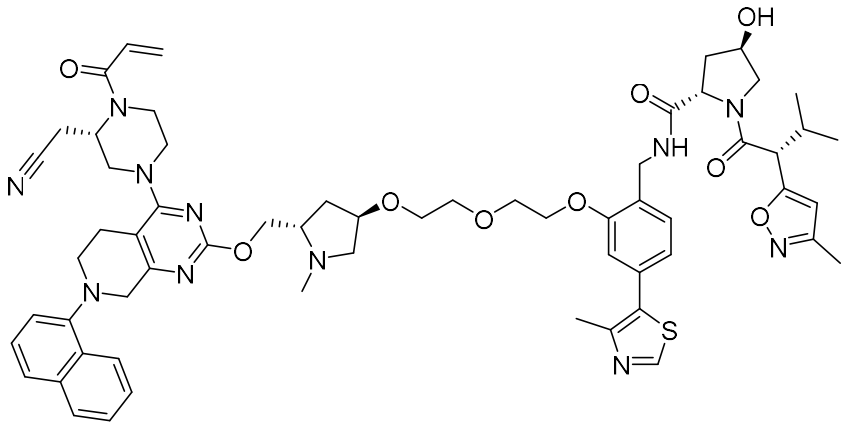
[0001346] Ejemplo de síntesis de (2S,4R)-N-(2-(2-(2-(((3R,5S)-5-(((4-((S)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]-pirimidin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)etoxi)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida (Ejemplo de compuesto 506)

[0001347] Etapa 1: Preparación de (2S,4R)-N-(2-(2-(2-(((3R,5S)-5-(((4-((S)-3-(cianometil)piperazin-1-il)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]-pirimidin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)etoxi)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida



[0001348] A una solución de-(2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-[2-[[[(2S,4R)-4-hidroxi-1-[(2R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carbonil]amino]metil]-5-(4-metiltiazol-5-il)fenoxi]etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,067 mmol, 1 eq) en diclorometano (8 mL) se añadió ácido trifluoroacético (3,08 g, 27,0 mmol, 2,0 mL, 400 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó al vacío para obtener el producto (2S,4R)-N-[[2-[2-[2-[(3R,5S)-5-[[4-[(3S)-3-(cianometil)piperazin-1-il]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1-metil-pirrolidin-3-il]oxietoxi]etoxi]-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]metil]-4-hidroxi-1-[(2R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carboxamida (73 mg) como un aceite amarillo.

[0001349] Etapa 2: Preparación de (2S,4R)-N-(2-(2-(2-(((3R,5S)-5-(((4-((S)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]-pirimidin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)etoxi)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida

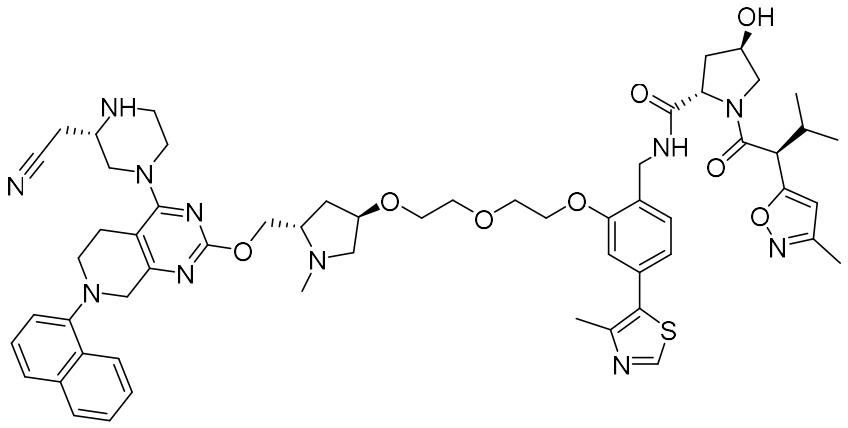


[0001350] A una solución de (2S,4R)-N-[[2-[2-[2-[(3R,5S)-5-[[4-[(3S)-3-(cianometil)piperazin-1-il]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1-metil-pirrolidin-3-il]oxietoxi]etoxi]-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]metil]-4-hidroxi-1-[(2R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carboxamida (73 mg, 0,067 mmol, 1 eq) y 2,6-lutidina (230 mg, 2,15 mmol, 32 eq) en el solvente mixto de diclorometano (8 mL) y N,N-dimetilformamida (1 mL) se

añadió cloruro de prop-2-enoilo (6,1 mg, 0,067 mmol, 1 eq) en diclorometano (0,2 mL) en nitrógeno. La mezcla se agitó a -65 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se inactivó mediante agua (10 mL) antes de calentarse hasta 25 °C y luego se extrajo mediante diclorometano (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se combinaron y se evaporaron al vacío para obtener un residuo. El residuo se purificó a través de HPLC prep. Se obtuvo el producto (2S,4R)-N-[[2-[2-[2-[(3R,5S)-5-[[4-[(3S)-3-(cianometil)-4-prop-2-enoil-piperazin-1-il]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1-metil-pirrolidin-3-il]oxietoxi]etoxi]-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]metil]-4-hidroxi-1-[(2R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carboxamida (44,1 mg, 0,034 mmol, 50 % de rendimiento, 96 % de pureza, trifluoroacetato) como un sólido amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/z*: 1136,3 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,33 - 8,30 (m, 1H), 8,19 - 8,17 (m, 1H), 7,95 - 7,92 (m, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,55 - 7,53 (m, 2H), 7,47 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,32 - 7,21 (m, 2H), 7,08 - 6,97 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,22 - 6,18 (m, 2H), 5,81 - 5,78 (m, 1H), 5,00 - 4,76 (m, 1H), 4,62 - 4,59 (m, 1H), 4,48 - 4,41 (m, 3H), 4,33 - 4,08 (m, 12H), 3,98 - 3,88 (m, 1H), 3,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,83 - 3,71 (m, 3H), 3,65 - 3,59 (m, 6H), 3,55 - 3,44 (m, 1H), 3,41 - 3,33 (m, 1H), 3,31 - 3,14 (m, 4H), 3,08 - 3,29 (m, 7H), 2,46 - 2,44 (m, 3H), 2,37 - 2,23 (m, 2H), 2,21 - 2,13 (m, 3H), 2,08 - 1,86 (m, 2H), 1,00 - 0,55 (m, 6H).

[0001351] Ejemplo de síntesis de (2S,4R)-N-(2-(2-(2-(((3R,5S)-5-(((4-((S)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]-pirimidin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)etoxi)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida (Ejemplo de compuesto 507)

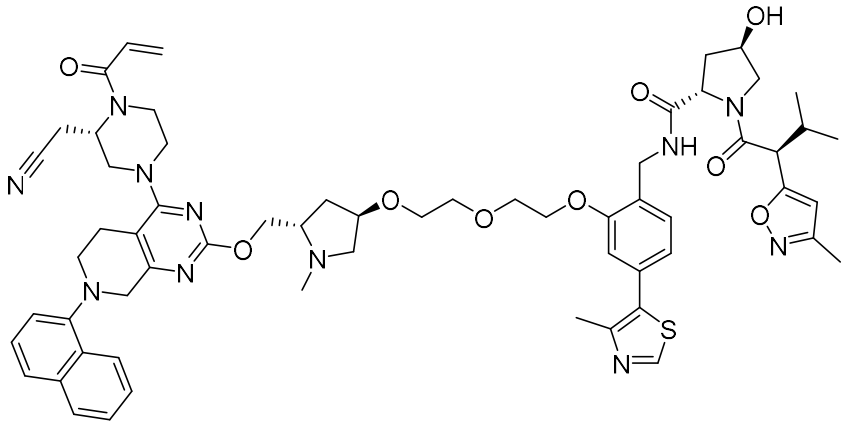
[0001352] Etapa 1: Preparación de (2S,4R)-N-(2-(2-(2-(((3R,5S)-5-(((4-((S)-3-(cianometil)piperazin-1-il)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]-pirimidin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)etoxi)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida



[0001353] A una solución de-(2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-[2-[[[(2S,4R)-4-hidroxi-1-[(2S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carbonil]amino]metil]-5-(4-metiltiazol-5-

il)fenoxi]etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,051 mmol, 1 eq) en diclorometano (6 mL) se añadió ácido trifluoroacético (2,31 g, 20,26 mmol, 1,5 mL, 400 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla se evaporó al vacío para obtener el producto (2S,4R)-N-[[2-[2-[2-[(3R,5S)-5-[[4-[(3S)-3-(cianometil)piperazin-1-il]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1-metil-pirrolidin-3-il]oxietoxi]etoxi]-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]metil]-4-hidroxi-1-[(2S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carboxamida (50 mg) como un aceite amarillo claro.

[0001354] Etapa 2: Preparación de (2S,4R)-N-(2-(2-(2-(((3R,5S)-5-(((4-((S)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]-pirimidin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)etoxi)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida

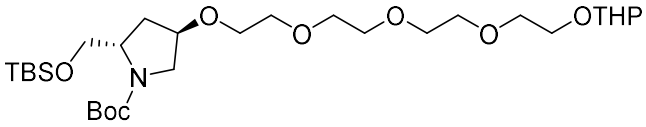


[0001355] A una solución de (2S,4R)-N-[[2-[2-[2-[(3R,5S)-5-[[4-[(3S)-3-(cianometil)piperazin-1-il]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1-metil-pirrolidin-3-il]oxietoxi]etoxi]-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]metil]-4-hidroxi-1-[(2S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carboxamida (50 mg, 0,046 mmol, 1 eq) y 2,6-lutidina (184 mg, 1,72 mmol, 0,2 mL, 37 eq) en el solvente mixto de diclorometano (4 mL) y N,N-dimetilformamida (0,5 mL) se añadió cloruro de prop-2-enoilo (3,7 mg, 0,042 mmol, 0,9 eq) en diclorometano (0,2 mL) en nitrógeno. La mezcla se agitó a -65 °C durante 10 minutos. La mezcla se inactivó mediante agua (10 mL) y se extrajo mediante diclorometano (20 mL x 3). Las capas orgánicas se combinaron y se evaporaron al vacío para obtener un residuo (50 mg). El residuo se purificó a través de HPLC prep. Se obtuvo el producto (2S,4R)-N-[[2-[2-[2-[(3R,5S)-5-[[4-[(3S)-3-(cianometil)-4-prop-2-enoil-piperazin-1-il]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1-metil-pirrolidin-3-il]oxietoxi]etoxi]-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]metil]-4-hidroxi-1-[(2S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carboxamida (28,5 mg, 0,024 mmol, 52 % de rendimiento, 96 % de pureza, trifluoroacetato) como un sólido blancuzco. LC/MS (ESI) *m/z*: 1136,3 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,65 - 8,37 (m, 1H), 8,20 - 8,17 (m, 1H), 7,95 - 7,93 (m, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,56 - 7,54 (m, 2H), 7,47 (t, *J* = 7,6 Hz,

1H), 7,36 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,24 - 7,22 (m, 1H), 7,06 - 7,00 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,23 - 6,18 (m, 2H), 5,81 - 5,78 (m, 1H), 4,99 - 4,78 (m, 1H), 4,63 - 4,59 (m, 1H), 4,48 - 4,17 (m, 12H), 4,10 - 4,07 (m, 3H), 3,96 - 3,92 (m, 1H), 3,82 - 3,73 (m, 5H), 3,67 - 3,55 (m, 5H), 3,46 - 3,37 (m, 2H), 3,30 - 3,17 (m, 4H), 3,00 - 2,97 (m, 7H), 2,48 - 2,44 (m, 3H), 2,39 - 2,22 (m, 2H), 2,21 - 2,13 (m, 3H), 2,09 - 1,88 (m, 2H), 0,97 - 0,93 (m, 3H), 0,79-0,76 (m, 3H).

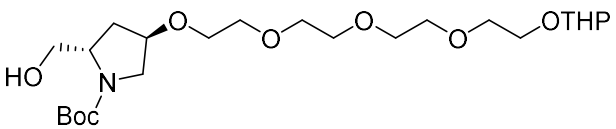
[0001356] Ejemplo de síntesis de 2-((2S)-1-acriloil-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo (Ejemplo de compuesto 518)

[0001357] Etapa 1: Preparación de (2S,4R)-2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-(2-(2-(2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



[0001358] A una solución de (2S,4R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (6 g, 18,10 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano seco (80 mL) (que se secó mediante sodio y se volvió a destilar) se añadió sodio hidrógeno (1,45 g, 36,20 mmol, 60 % de pureza, 2 eq) a 20 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 30 minutos. Luego, se añadió una solución de 4-metilbencenosulfonato de 2-[2-[2-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)etoxi]etoxi]etilo (8,3 g, 19,19 mmol, 1,06 eq) en tetrahidrofurano (40 mL) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante otras 14 horas. Se añadió acetato de etilo (40 mL) y la mezcla se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (40 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró al vacío para obtener el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo al 0-100 % en éter de petróleo) para obtener (2S,4R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-4-[2-[2-[2-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,7 g, 6,25 mmol, 34 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,67 - 4,62 (m, 1H), 4,26 - 4,08 (m, 1H), 3,98 (br s, 1H), 3,90 - 3,84 (m, 2H), 3,71 - 3,65 (m, 11H), 3,65 - 3,61 (m, 3H), 3,61 - 3,48 (m, 5H), 3,45 - 3,37 (m, 1H), 2,19 (td, *J*=5,4, 12,9 Hz, 1H), 2,09 - 1,94 (m, 1H), 1,89 - 1,69 (m, 2H), 1,62 (br d, *J*=4,0 Hz, 1H), 1,66 - 1,60 (m, 1H), 1,58 - 1,49 (m, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,30 - 1,24 (m, 1H), 0,88 (s, 9H), 0,07 - -0,03 (m, 6H).

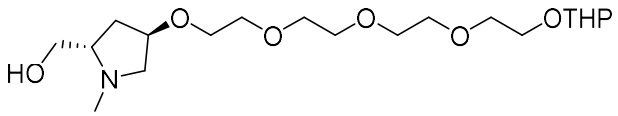
[0001359] Etapa 2: Preparación de (2S,4R)-2-(hidroximetil)-4-(2-(2-(2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



[0001360] A una solución de (2S,4R)-2-[[terc-butil(dimetil)silil]oximetil]-4-[2-[2-[2-(2-

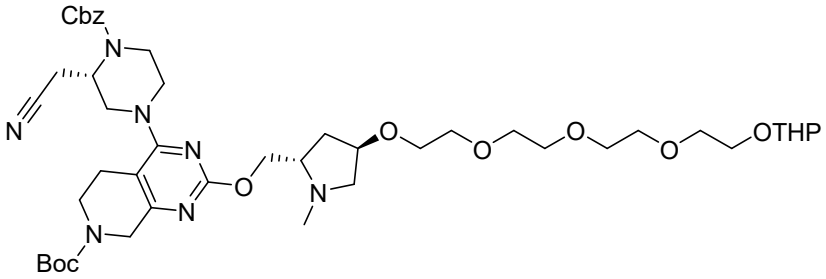
tetrahidropiran-2-iloxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,7 g, 6,25 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (40 mL) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M, 6,25 mL, 1 eq) a 20 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 30 % en éter de petróleo a acetato de etilo al 100 %) para obtener (2S,4R)-2-(hidroximetil)-4-[2-[2-[2-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,9 g, 6,07 mmol, 97 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,91 (br d, *J*=8,4 Hz, 1H), 4,67 - 4,61 (m, 1H), 4,13 - 3,97 (m, 2H), 3,92 - 3,84 (m, 2H), 3,71 - 3,62 (m, 13H), 3,61 - 3,54 (m, 4H), 3,54 - 3,48 (m, 1H), 3,41 (br dd, *J*=4,5, 11,9 Hz, 1H), 2,20 - 2,11 (m, 1H), 1,89 - 1,79 (m, 1H), 1,77 - 1,69 (m, 1H), 1,56 (br s, 1H), 1,64 - 1,51 (m, 4H), 1,47 (s, 9H).

[0001361] Etapa 3: Preparación de ((2S,4R)-1-metil-4-(2-(2-(2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)pirrolidin-2-il)metanol



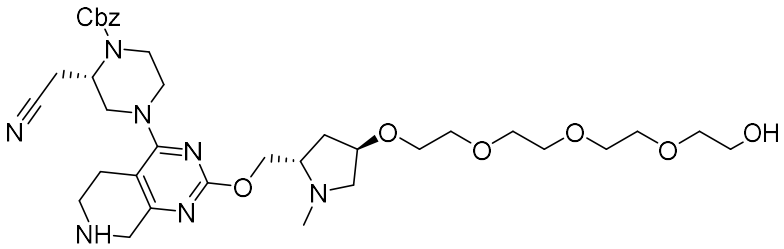
[0001362] A una solución de (2S,4R)-2-(hidroximetil)-4-[2-[2-[2-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (9,8 g, 20,52 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (70 mL) se añadió hidruro de litio y aluminio (2,34 g, 61,56 mmol, 3 eq) a 20 °C. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 10 °C y se añadió tetrahidrofurano (300 mL). Se añadió agua helada (2 mL) lentamente para inactivar la reacción con agitación. Se añadió datomita (30 g) a la suspensión y se agitó a 20 °C durante 10 minutos. La mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con tetrahidrofurano (50 mL x 3). El filtrado se concentró al vacío para obtener [(2S,4R)-1-metil-4-[2-[2-[2-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]pirrolidin-2-il]metanol (6,5 g, 16,60 mmol, 80 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,68 - 4,60 (m, 1H), 4,06 - 3,96 (m, 1H), 3,92 - 3,83 (m, 2H), 3,71 - 3,61 (m, 14H), 3,61 - 3,54 (m, 2H), 3,54 - 3,47 (m, 1H), 3,44 - 3,36 (m, 2H), 2,69 - 2,59 (m, 1H), 2,39 (dd, *J*=6,2, 9,7 Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,09 (td, *J*=8,0, 13,4 Hz, 1H), 1,94 - 1,80 (m, 2H), 1,77 - 1,68 (m, 1H), 1,66 - 1,57 (m, 3H), 1,51 (br d, *J*=3,3 Hz, 1H).

[0001363] Etapa 4: Preparación de 4-((S)-4-((benciloxi)carbonil)-3-(cianometil)piperazin-1-il)-2-(((2S,4R)-1-metil-4-(2-(2-(2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)pirrolidin-2-il)metoxi)-5,8-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(6H)-carboxilato de terc-butilo



[0001364] A una solución de [(2S,4R)-1-metil-4-[2-[2-[2-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]pirrolidin-2-il]metanol (1,37 g, 3,50 mmol, 1,32 eq), 4-[(3S)-4-benciloxicarbonil-3-(cianometil)piperazin-1-il]-2-cloro-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxilato de terc-butilo (1,4 g, 2,66 mmol, 1 eq) en dioxano (35 mL) se añadió carbonato de cesio (2,60 g, 7,97 mmol, 3 eq) y metanosulfonato(2-diciclohexilfosfino-2,6-di-i-propoxi-1,1-bifenil)(2-amino-1,1-bifenil-2-il)paladio(ii) (222 mg, 0,26 mmol, 0,1 eq). La mezcla de reacción se desgasificó y se cargó con nitrógeno 3 veces y luego se agitó a 90 °C durante 2 horas. Se añadió acetato de etilo (50 mL) y cloruro de amonio acuoso saturado (30 mL) y la mezcla se separó. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (40 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró al vacío para obtener el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 50% en éter de petróleo a acetato de etilo al 100 %, luego metanol al 5 % en tetrahidrofurano) para obtener 4-[(3S)-4-benciloxicarbonil-3-(cianometil)piperazin-1-il]-2-[[(2S,4R)-1-metil-4-[2-[2-[2-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]pirrolidin-2-il]metoxi]-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxilato de terc-butilo (1,6 g, 1,81 mmol, 68 % de rendimiento) como una goma de color marrón claro.

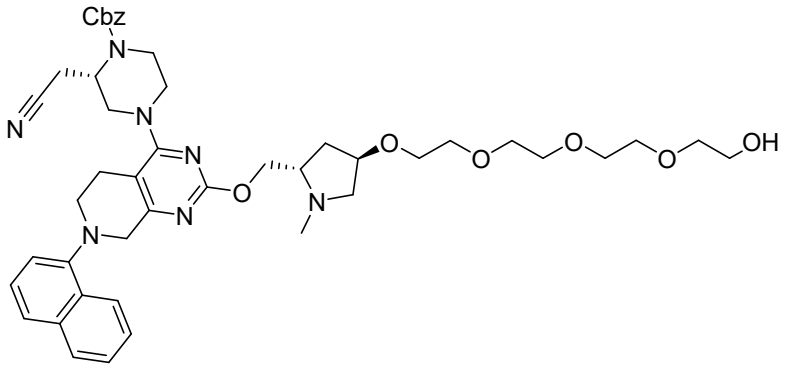
[0001365] Etapa 5: Preparación de (S)-2-(cianometil)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo



[0001366] A una solución de 4-[(3S)-4-benciloxicarbonil-3-(cianometil)piperazin-1-il]-2-[[(2S,4R)-1-metil-4-[2-[2-[2-(2-tetrahidropiran-2-iloxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]pirrolidin-2-il]metoxi]-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxilato de terc-butilo (1,2 g, 1,36 mmol, 1 eq) en diclorometano (15 mL) se añadió ácido trifluoroacético (4,62 g, 40,52 mmol, 3,00 mL, 29,78 eq). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas. La solución de reacción se vertió en solución saturada del bicarbonato de sodio (30 mL) y el pH de la mezcla se ajustó hasta 7 con trietilamina y luego se concentró al vacío para obtener el residuo. Este producto se disolvió en

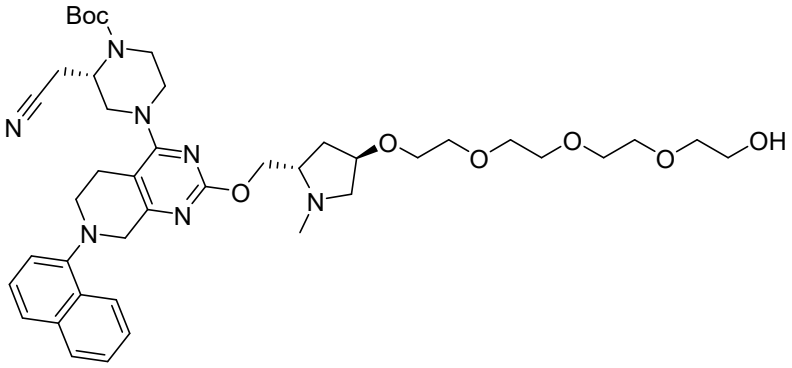
tetrahidrofurano (8 mL) y luego se agitó con hidróxido de sodio 1 N (5 mL) durante 10 minutos. Luego agua (30 mL) y la mezcla se extrajo con diclorometano (25 mL × 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró al vacío para obtener el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC prep. para obtener (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (660 mg, 0,95 mmol, 69 % de rendimiento) como una goma incolora. LC/MS (ESI) *m/z*: 698,4 $[M+1]^+$.

[0001367] Etapa 6: Preparación de (S)-2-(cianometil)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo



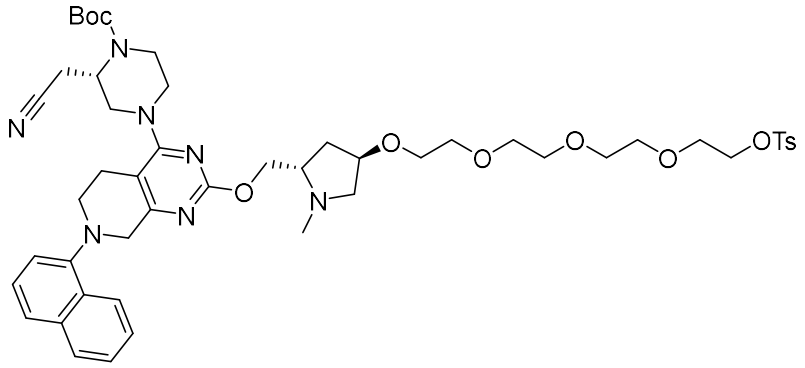
[0001368] A una mezcla de (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (1,6 g, 2,29 mmol, 1 eq), 1-bromonaftaleno (950 mg, 4,59 mmol, 0,64 mL, 2 eq), metanosulfonato(2-diciclohexilfosfino,-2,6-di-i-propoxi-1,1-bifenil)(2-amino-1,1-bifenil-2-il)paladio(ii) (192 mg, 0,23 mmol, 0,1 eq) y carbonato de cesio (2,24 g, 6,88 mmol, 3 eq) se añadió dioxano (30 mL). La mezcla de reacción se desgasificó y se cargó con nitrógeno tres veces y luego se agitó a 90 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el residuo. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (40 mL) y agua (20 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (40 mL x 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró al vacío para obtener el residuo. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 30-100 % en éter de petróleo, luego metanol al 5 % en tetrahidrofurano) para obtener (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (1,05 g, 1,03 mmol, 45 % de rendimiento, 81 % de pureza) como una goma de color marrón claro. LC/MS (ESI) *m/z*: 824,3 $[M+1]^+$.

[0001369] Etapa 7: Preparación de (S)-2-(cianometil)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



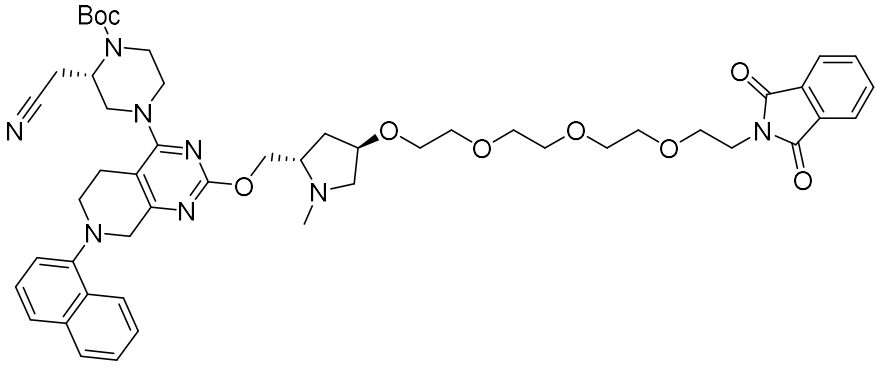
[0001370] A una solución de (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (1,17 g, 1,42 mmol, 1 eq), hidróxido de amonio (1,82 g, 17,14 mmol, 2 mL, 33 % de pureza, 12,07 eq) en metanol (30 mL) se añadió paladio sobre carbono (150 mg, 5 % de pureza). La mezcla de reacción se desgasificó y se cargó con hidrógeno tres veces y luego se agitó a 20 °C con (15 psi) durante 4 horas. Luego, la mezcla de reacción se agitó a 20 °C con (15 psi) durante otras 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para obtener 2-[(2S)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-2-il]acetonitrilo (980 mg) como una goma incolora. A una solución de 2-[(2S)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-2-il]acetonitrilo (980 mg, 1,42 mmol, 1 eq) en diclorometano (20 mL) se añadió trietilamina (431 mg, 4,26 mmol, 3 eq) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,55 g, 7,10 mmol, 1,63 mL, 5 eq). La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para obtener el residuo. El residuo se purificó mediante gel de sílice (metanol al 0-5 % en diclorometano) para obtener (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g) como una goma incolora. LC/MS (ESI) *m/z*: 690,3 $[M+1]^+$.

[0001371] Etapa 8: Preparación de (S)-2-(cianometil)-4-(2-(((2S,4R)-1-metil-4-(2-(2-(2-(2-(tosiloxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)pirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



[0001372] A una solución de (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 0,63 mmol, 1 eq) en diclorometano (8 mL) se añadió cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (241 mg, 1,27 mmol, 2 eq), trietilamina (192 mg, 1,90 mmol, 3 eq) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (15 mg, 0,13 mmol, 0,2 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para obtener el residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. (metanol al 10 % en diclorometano) para obtener (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[(2S,4R)-1-metil-4-[2-[2-[2-[2-(p-tolilsulfoniloxi)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0,42 mmol, 66 % de rendimiento) como una goma incolora. LC/MS (ESI) *m/z*: 944,3 $[M+1]^+$.

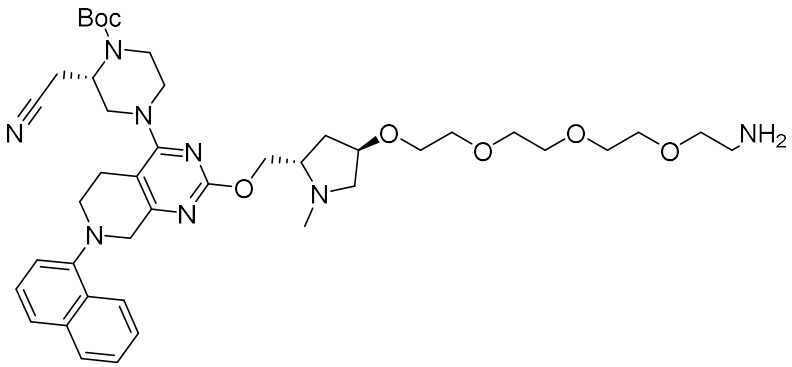
[0001373] Etapa 9: Preparación de (S)-2-(cianometil)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



[0001374] Una mezcla de (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[(2S,4R)-1-metil-4-[2-[2-[2-[2-(p-tolilsulfoniloxi)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,21 mmol, 1 eq) y (1,3-dioxoisoindolin-2-il)potasio (78 mg, 0,42 mmol, 2 eq) en N,N-dimetilformamida (4 mL) se agitó a 80 °C durante 2 horas. Se añadió acetato de etilo (40 mL) y la mezcla se lavó con agua (30 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró al vacío para obtener el residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. (metanol al 10 % en

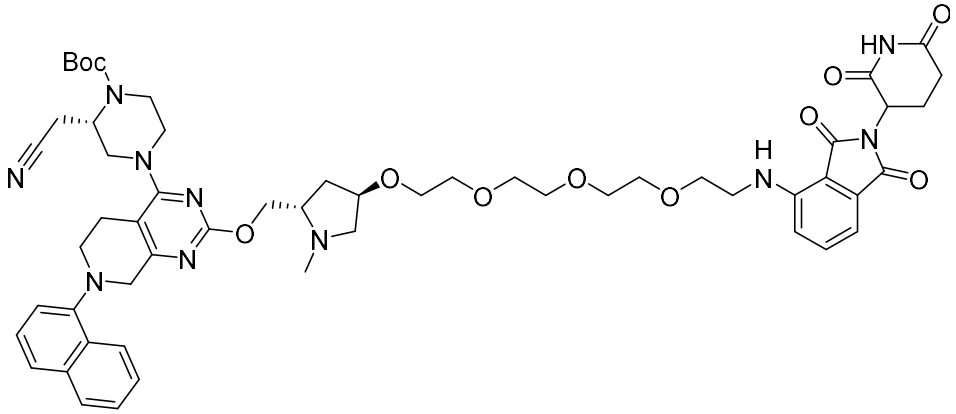
diclorometano) para obtener (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-[2-[2-(1,3-dioxo-3a,7a-dihidroisoindol-2-il)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 0,15 mmol, 72 % de rendimiento) como una goma incolora. LC/MS (ESI) *m/z*: 919,4 $[M+1]^+$.

[0001375] Etapa 10: Preparación de (S)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



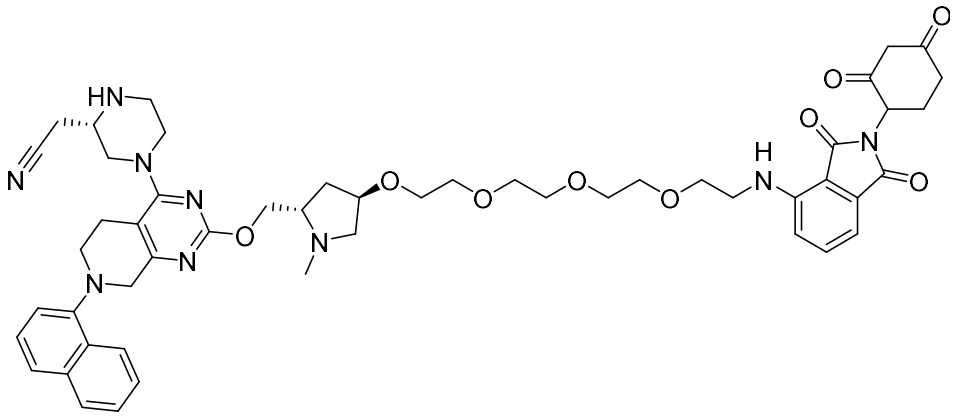
[0001376] A una mezcla de-(2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-[2-[2-(1,3-dioxo-3a,7a-dihidroisoindol-2-il)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 0,15 mmol, 1 eq) en etanol (2 mL) se añadió hidrato de hidrazina (155 mg, 3,04 mmol, 0,2 mL, 98 % de pureza, 20 eq). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con etanol (30 mL). El filtrado se concentró al vacío para obtener (2S)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (140 mg) como una goma incolora.

[0001377] Etapa 11: Preparación de (2S)-2-(cianometil)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



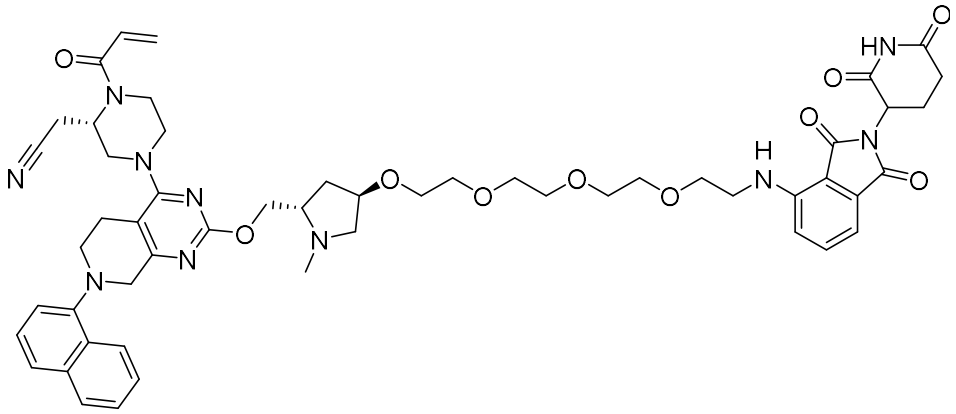
[0001378] Una mezcla de (2S)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 0,088 mmol, 1 eq), 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-isoindolin-1,3-diona (49 mg, 0,18 mmol, 2 eq) y N,N-diisopropiletilamina (46 mg, 0,35 mmol, 4 eq) en dimetil sulfóxido (2 mL) se calentó a 90 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (25 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró al vacío para obtener el residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. (metanol al 10 % en diclorometano) para obtener (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindol-4-il]amino]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (25 mg, 0,021 mmol, 24 % de rendimiento, 88 % de pureza) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1045,6 $[M+1]^+$.

[0001379] Etapa 12: Preparación de 2-((2S)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-(2-((2-(2,4-dioxociclohexil)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo



[0001380] A una solución de-(2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindol-4-il]amino]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 0,028 mmol, 1 eq) en diclorometano (5 mL) se añadió ácido trifluoroacético (1,54 g, 13,51 mmol, 1 mL, 470,55 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el compuesto 2-[(2S)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-4-il]amino]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-2-il]acetonitrilo (30 mg, 0,028 mmol, 99 % de rendimiento, trifluoroacetato) como un aceite amarillo.

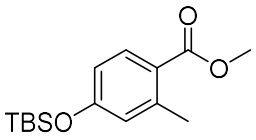
[0001381] Etapa 13: Preparación de 2-((2S)-1-acriloil-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo



[0001382] A una mezcla de 2-[(2S)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-4-il]amino]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-2-il]acetonitrilo (30 mg, 0,028 mmol, 1 eq, trifluoroacetato) en diclorometano (5 mL) se añadió 2,6-lutidina (30 mg, 0,28 mmol, 10 eq), luego se añadió cloruro de prop-2-enoilo (2 mg, 0,025 mmol, 0,9 eq) en diclorometano (2 mL) a -65 °C, y luego la mezcla de reacción se agitó a -65 °C durante 10 minutos. Agua (10 mL) y se agitó durante 0,5 minutos. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 mL x 2) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa semipreparativa. Se obtuvo el compuesto 2-[(2S)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-[2-[2-[[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-4-il]amino]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-1-prop-2-enoil-piperazin-2-il]acetonitrilo (15,8 mg, 0,015 mmol, 54 % de rendimiento, 97 % de pureza) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 999,5 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,22 - 8,16 (m, 1H), 7,97 - 7,90 (m, 1H), 7,65 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 3H), 7,47 (t, *J*=7,8 Hz, 1H), 7,23 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 7,14 (d, *J*=8,7 Hz, 1H), 7,04 (d, *J*=7,0 Hz, 1H), 6,88 (br s, 1H), 6,60 (br t, *J*=5,7 Hz, 1H), 6,20 (dd, *J*=2,0, 16,6 Hz, 1H), 5,85 - 5,75 (m, 1H), 5,05 (dd, *J*=5,4, 12,9 Hz, 1H), 5,02 - 4,73 (m, 1H), 4,26 (br dd, *J*=4,6, 10,9 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 4,12 - 4,07 (m, 1H), 4,06 - 3,94 (m, 3H), 3,62 (br t, *J*=5,4 Hz, 2H), 3,57 - 3,53 (m, 4H), 3,52 - 3,49 (m, 4H), 3,49 - 3,47 (m, 2H), 3,46 (br s, 2H), 3,43 (br d, *J*=6,1 Hz, 2H), 3,27 (br dd, *J*=6,2, 9,5 Hz, 3H), 3,21 - 3,17 (m, 2H), 3,10 - 2,83 (m, 4H), 2,75 - 2,66 (m, 2H), 2,60 (br d, *J*=2,7 Hz, 4H), 2,35 - 2,31 (m, 3H), 2,17 (br dd, *J*=6,0, 9,5 Hz, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,91 - 1,78 (m, 2H).

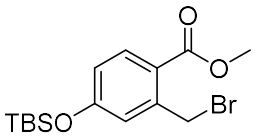
[0001383] Ejemplo de síntesis de 2-((2S)-1-acriloil-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo (Ejemplo de compuesto 521)

[0001384] Etapa 1: Preparación de 4-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-metilbenzoato de metilo



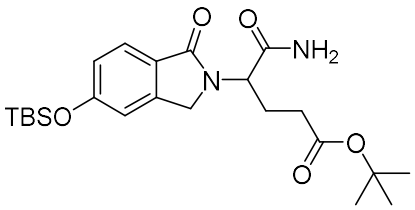
[0001385] A una solución de 4-hidroxi-2-metil-benzoato de metilo (5,00 g, 30,09 mmol, 1,00 eq) en dimetilformamida (100 mL) se añadió imidazol (6,15 g, 90,27 mmol, 3,00 eq). La mezcla se agitó a 15 °C durante 0,5 h y luego se añadió clorotrimetilsilano (6,80 g, 45,14 mmol, 5,5 mL, 1,50 eq). La mezcla resultante se agitó a 15 °C durante otras 14,5 h. La mezcla se vertió en salmuera saturada (300 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (300 mL *2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1 M (300 mL * 2), salmuera (300 mL * 3), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 4-[terc-butil(dimetil)silil] oxi-2-metil-benzoato de metilo (8,00 g, 28,53 mmol, 95 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 281,2 $[M+1]^+$.

[0001386] Etapa 2: Preparación de 2-(bromometil)-4-((terc-butildimetilsilil)oxi)benzoato de metilo



[0001387] A una solución de 4-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-2-metil-benzoato de metilo (3,00 g, 10,70 mmol, 1,00 eq) en carbontetracloruro (40 mL) se añadió N-bromosuccinimida (2,29 g, 12,84 mmol, 1,20 eq) y 2,2-azobisisobutironitrilo (88 mg, 0,54 mmol, 0,05 eq). La mezcla se agitó a 15 °C durante 0,5 horas, luego se calentó hasta 80 °C y se agitó a 80 °C durante 2,5 horas. La mezcla se vertió en agua (300 mL) y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (200 mL * 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (300 mL * 3), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 2-(bromometil)-4-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-benzoato de metilo (4,00 g, 8,39 mmol, 78 % de rendimiento, 75 % de pureza) como un aceite amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/z*: 359,0/361,0 $[M+1]^+$.

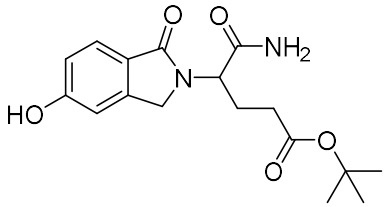
[0001388] Etapa 3: Preparación de 5-amino-4-(5-((terc-butildimetilsilil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanonato de terc-butilo



[0001389] A una mezcla de 2-(bromometil)-4-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-benzoato de metilo (9,12 g, 25,38 mmol, 1,00 eq) y diisopropiletilamina (13,12 g, 101,52 mmol, 18 mL, 4,00 eq) en acetonitrilo (70 mL) se añadió 4,5-diamino-5-oxo-pentanoato de terc-butilo (5,13 g, 25,38 mmol,

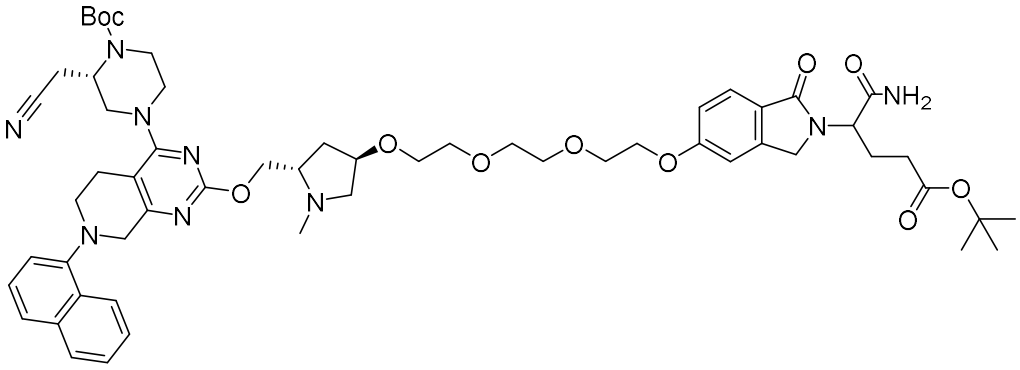
1,00 eq) en una porción a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 60~80 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío. Luego, se añadió agua (50 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL *3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL *2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=3/1 ~ 1/1, luego diclorometano/metanol=10/1). Se obtuvo el producto 5-amino-4-[5-[terc-butil (dimetil)silil]oxi-1-oxo-isoindolin-2-il]-5-oxo-pentanoato de terc-butilo (3,12 g, 6,68 mmol, 26 % de rendimiento, 96 % de pureza) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 449,1 $[M+1]^+$.

[0001390] Etapa 4: Preparación de 5-amino-4-(5-hidroxi-1-oxoisoindolin-2-il)-5-oxopentanonato de terc-butilo



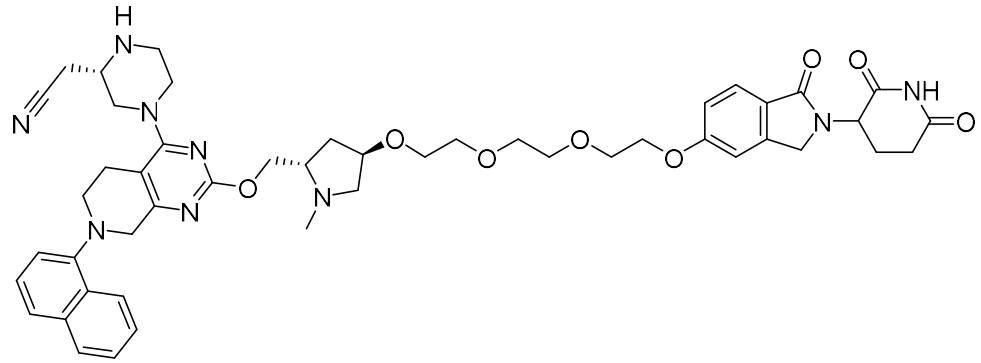
[0001391] A una solución de 5-amino-4-[5-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-1-oxo-isoindolin -2-il]-5-oxo-pentanoato de terc-butilo (3,12 g, 6,95 mmol, 1,00 eq) en metanol (30 mL) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en tetrahidrofurano, 7 mL, 1,00 eq) en tetrahidrofurano (18 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío. Se añadió agua (100 mL), y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (100 mL *2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL *3), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 0~70 % en éter de petróleo). Se obtuvo el producto 5-amino-4-(5-hidroxi-1-oxo-isoindolin-2-il)-5-oxo-pentanoato de terc-butilo (2,50 g, 6,78 mmol, 97 % de rendimiento, 90 % de pureza) como un sólido amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/z*: 357,0 $[M+23]^+$.

[0001392] Etapa 5: Preparación de (2S)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-((2-(1-amino-5-(terc-butoxi)-1,5-dioxopentan-2-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



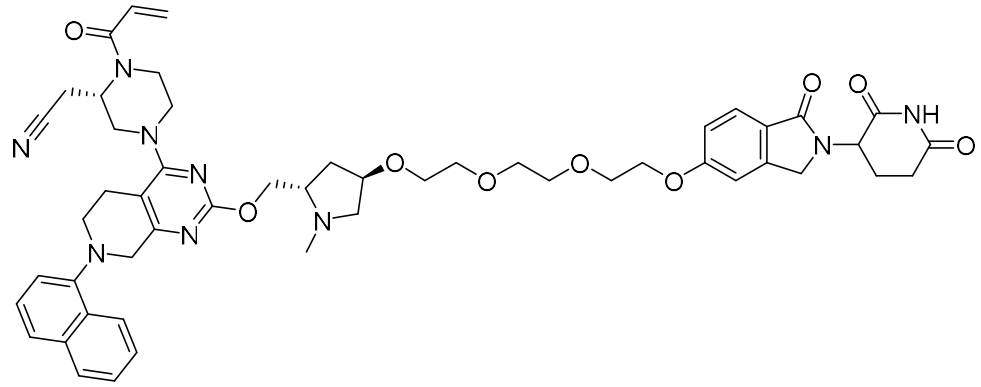
[0001393] A una solución de (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[(2S,4R)-1-metil-4-[2-[2-[2-(p-tolilsulfoniloxi)etoxi]etoxi]etoxi]pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 0,16 mmol, 1 eq) y 5-amino-4-(5-hidroxi-1-oxo-isoindolin-2-il)-5-oxo-pentanoato de terc-butilo (78 mg, 0,23 mmol, 1,5 eq) en acetonitrilo (3 mL) se añadió carbonato de potasio (64 mg, 0,47 mmol, 3 eq), y la mezcla se agitó a 90 °C durante 12 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el producto bruto, que se purificó mediante TLC prep. (diclorometano:metanol = 10:1) para proporcionar (2S)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-[2-[2-(4-terc-butoxi-1-carbamoil-4-oxo-butil)-1-oxo-isoindolin-5-il]oxietoxi]etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (110 mg, 103,55 umol, 66,6 % de rendimiento) como un aceite marrón.

[0001394] Etapa 6: Preparación de 2-((2S)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo



[0001395] A una mezcla de (2S)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-[2-[2-(4-terc-butoxi-1-carbamoil-4-oxo-butil)-1-oxo-isoindolin-5-il]oxietoxi]etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (110 mg, 0,1 mmol, 1 eq) en acetonitrilo (6 mL) se añadió ácido bencenosulfónico (66 mg, 0,4 mmol, 4 eq) en una porción a 25 °C en nitrógeno, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 10 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar 2-[(2S)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-[2-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]oxietoxi]etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-2-il]acetonitrilo (45 mg, 0,05 mmol, 48 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

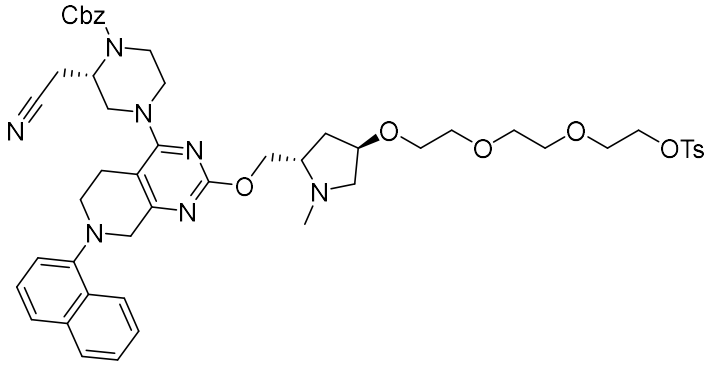
[0001396] Etapa 7: Preparación de 2-((2S)-1-acriloil-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo



[0001397] A una mezcla de 2-[(2S)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-[2-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]oxietoxi]etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-2-il]acetonitrilo (45 mg, 0,05 mmol, 1 eq) en diclorometano (10 mL) se añadió 2,6-lutidina (54 mg, 0,51 mmol, 10 eq) en una porción a -78 °C en nitrógeno, y luego se añadió cloruro de prop-2-enoilo (4,1 mg, 0,05 mmol, 0,03 mL, 0,9 eq) en diclorometano (1 mL). La mezcla se agitó a -78 °C durante 15 minutos. La mezcla se inactivó con agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (15 mL × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para proporcionar 2-[(2S)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-[2-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]oxietoxi]etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-1-prop-2-enoil-piperazin-2-il]acetonitrilo (13 mg, 0,012 mmol, 25 % de rendimiento, 98 % de pureza) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 471,8 $[M/2+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 Hz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,20 - 8,14 (m, 1H), 7,95 - 7,89 (m, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 2H), 7,56 - 7,51 (m, 2H), 7,45 - 7,3 (m, 1H), 7,25 - 7,2 (m, 1H), 7,18 - 7,1 (m, 1H), 7,06 - 6,9 (m, 1H), 6,88 - 6,5 (m, 1H), 6,23 - 6,14 (m, 1H), 5,8 - 5,5 (m, 1H), 5,06 - 5,0 (m, 1H), 4,98 - 4,6 (m, 1H), 4,49 - 4,32 (m, 2H), 4,27 - 4,21 (m, 2H), 4,19 - 4,15 (m, 2H), 4,15 - 3,93 (m, 8H), 3,79 - 3,74 (m, 2H), 3,61 - 3,57 (m, 3H), 3,55 - 3,53 (m, 3H), 3,51 - 3,49 (m, 4H), 3,30 - 3,14 (m, 2H), 3,04 - 2,84 (m, 4H), 2,75 - 2,65 (m, 2H), 2,39 - 2,33 (m, 5H), 2,16 - 2,1 (m, 1H), 2,00 - 1,92 (m, 1H), 1,88 - 1,79 (m, 2H).

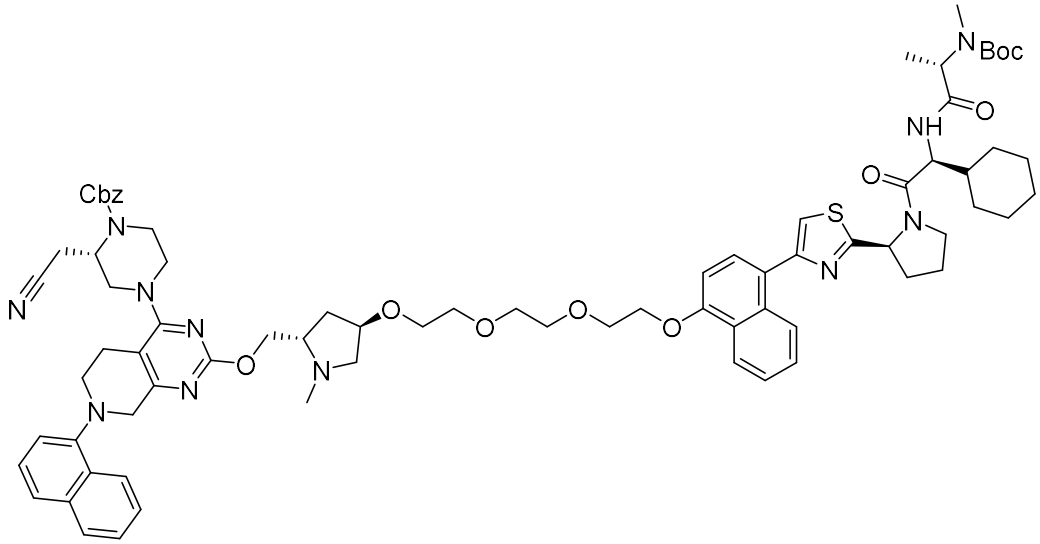
[0001398] Ejemplo de síntesis de (S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-(4-(2-(2-(2-(((3R,5S)-5-(((4-((S)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]-pirimidin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)naftalen-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida (Ejemplo de compuesto 548)

[0001399] Etapa 1: Preparación de (S)-2-(cianometil)-4-(2-(((2S,4R)-1-metil-4-(2-(2-(2-(tosiloxi)etoxi)etoxi)etoxi)pirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de bencilo



[0001400] A la mezcla de (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (160 mg, 0,20 mmol, 1 eq) en diclorometano (2 mL) se añadió trietilamina (0,1 mL, 3 eq), cloruro de p-toluenosulfonilo (78 mg, 0,41 mmol, 2 eq) y dimetilaminopiridina (25 mg, 0,20 mmol, 1 eq). Luego, la mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se purificó mediante TLC prep. (diclorometano: metanol = 10: 1) para obtener el producto. Se obtuvo el compuesto (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[(2S,4R)-1-metil-4-[2-[2-[2-(ptolilsulfoniloxi)etoxi]etoxi]etoxi]pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (160 mg, 0,17 mmol, 83,5 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 934,5 $[M+1]^+$.

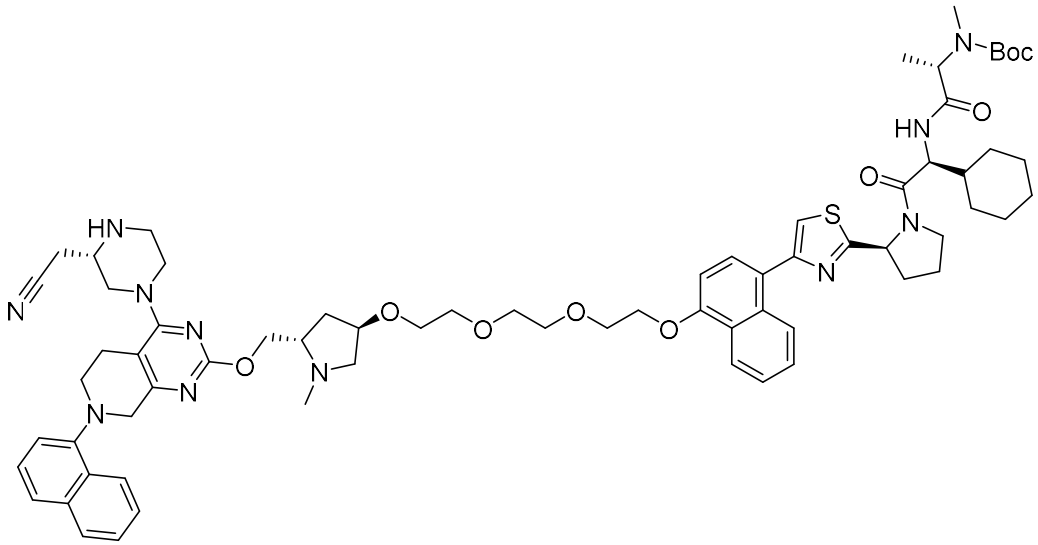
[0001401] Etapa 2: Preparación de (S)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-((S)-2-((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)propanamido)-2-ciclohexilacetil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-il)naftalen-1-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato de bencilo



[0001402] A la mezcla de N-[(1S)-2-[[(1S)-1-ciclohexil-2-[(2S)-2-[4-(4-hidroxi-1-naftil)tiazol-2-il]pirrolidin-1-il]-2-oxo-etil]amino]-1-metil-2-oxo-etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (106 mg, 0,17 mmol, 1 eq) y (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[(2S,4R)-1-metil-4-[2-[2-[2-(p-

tolilsulfoniloxi)etoxi]etoxi]etoxi]pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de bencilo (160 mg, 0,17 mmol, 1 eq) en acetonitrilo (5 mL) se añadió carbonato de potasio (47 mg, 0,34 mmol, 2 eq). La mezcla se agitó a 85 °C durante 12 horas. La mezcla se inactivó con agua (20 mL). Luego, la mezcla se extrajo con diclorometano (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. (diclorometano: metanol = 10: 1). Se obtuvo (2S)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-[2-[[4-[2-[(2S)-1-[(2S)-2-[[(2S)-2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]propanoil]amino]-2-ciclohexil-acetil]pirrolidin-2-il]tiazol-4-il]-1-naftil]oxi]etoxi]etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (105 mg, 0,07 mmol, 44,3 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1383,6 $[M+1]^+$.

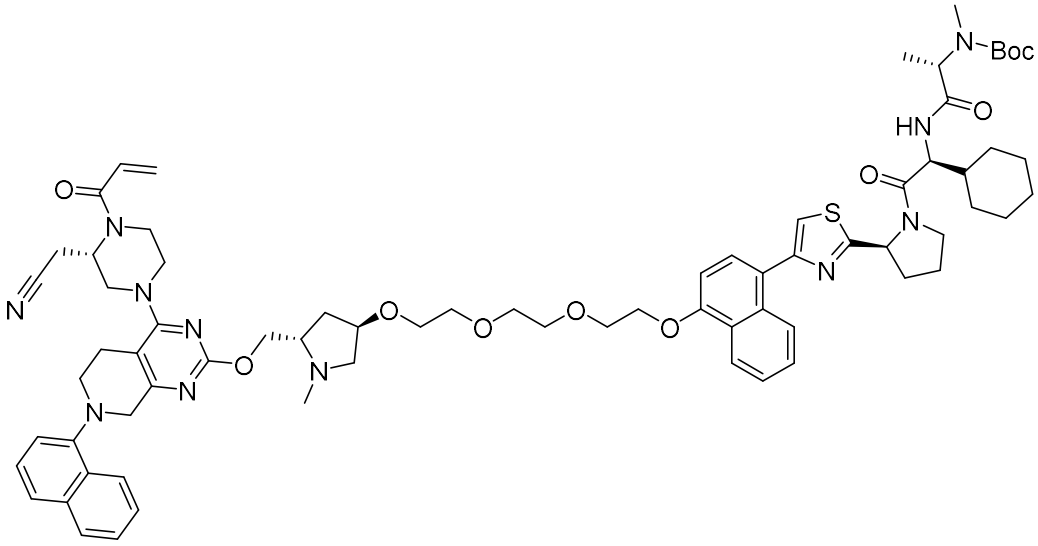
[0001403] Etapa 3: Preparación de ((S)-1-(((S)-2-((S)-2-(4-(4-(2-(2-(2-(((3R,5S)-5-(((4-((S)-3-(cianometil)piperazin-1-il)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]-pirimidin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)naftalen-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo



[0001404] A la mezcla de (2S)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-[2-[[4-[2-[(2S)-1-[(2S)-2-[[(2S)-2-[terc-butoxicarbonil(metil)amino]propanoil]amino]-2-ciclohexil-acetil]pirrolidin-2-il]tiazol-4-il]-1-naftil]oxi]etoxi]etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-2(cianometil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (105 mg, 0,07 mmol, 1 eq) e hidróxido de amonio (0,2 mL) en tetrahidrofurano (0,5 mL) y metanol (5 mL) se añadió catalizador de paladio sobre carbono activado (30 mg, 10 % de pureza). La mezcla se desgasificó y se cargó con hidrógeno tres veces. Luego, la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla se filtró. El filtrado se purificó mediante HPLC prep. Se obtuvo el compuesto N-[(1S)-2-[[(1S)-2-[(2S)-2-[4-[4-[2-[2-[2-[(3R,5S)-5-[[4-[(3S)-3-(cianometil)piperazin-1-il]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1-metil-pirrolidin-3-il]oxietoxi]etoxi]etoxi]-

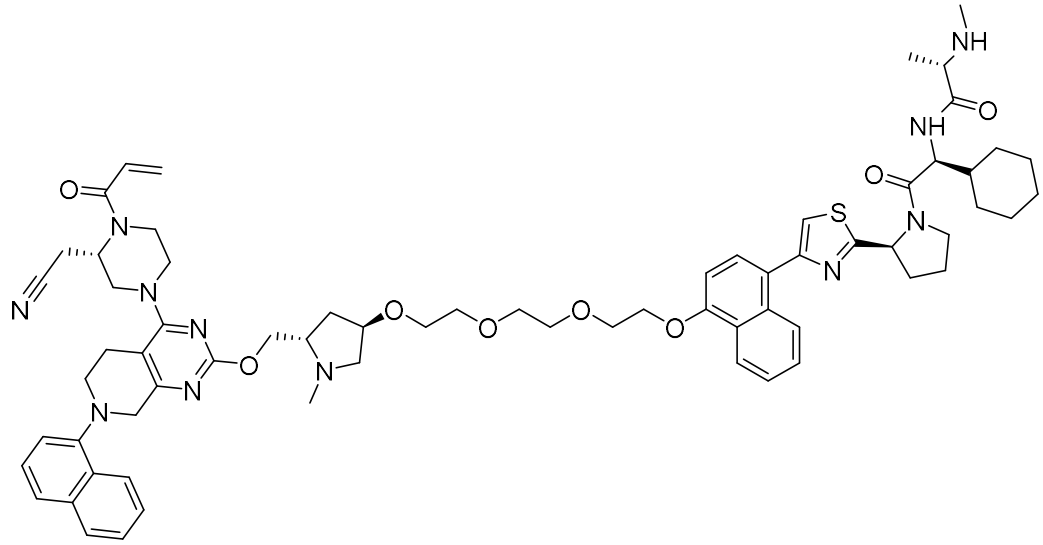
1-naftil]tiazol-2-il]pirrolidin-1-il]-1-ciclohexil-2-oxo-etil]amino]-1-metil-2-oxo-etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (35 mg, 0,03 mmol, 36,9 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 1248,8 $[M+1]^+$.

[0001405] Etapa 4: Preparación de ((S)-1-(((S)-2-((S)-2-(4-(4-(2-(2-(2-(((3R,5S)-5-(((4-((S)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]-pirimidin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)naftalen-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)amino)-1-oxopropan-2-il)(metil)carbamato de terc-butilo



[0001406] A la mezcla de N-[(1S)-2-[[(1S)-2-[(2S)-2-[4-[4-[2-[2-[2-[(3R,5S)-5-[[4-[(3S)-3-(cianometil)piperazin-1-il]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1-metil-pirrolidin-3-il]oxietoxi]etoxi]etoxi]-1-naftil]tiazol-2-il]pirrolidin-1-il]-1-ciclohexil-2-oxo-etil]amino]-1-metil-2-oxo-etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (35 mg, 0,03 mmol, 1 eq) en diclorometano (5 mL) se añadió 2,6-lutidina (30 mg, 0,28 mmol, 10 eq) y cloruro de prop-2-enoilo (2 mg, 0,9 eq) a -78 °C. Luego, la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con agua (3 mL). Luego, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo. Se obtuvo N-[(1S)-2-[[(1S)-2-[(2S)-2-[4-[4-[2-[2-[2-[(3R,5S)-5-[[4-[(3S)-3-(cianometil)-4-prop-2-enoil-piperazin-1-il]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1-metil-pirrolidin-3-il]oxietoxi]etoxi]etoxi]-1-naftil]tiazol-2-il]pirrolidin-1-il]-1-ciclohexil-2-oxo-etil]amino]-1-metil-2-oxo-etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (35 mg) como un aceite rosado. LC/MS (ESI) *m/z*: 1302,9 $[M+1]^+$.

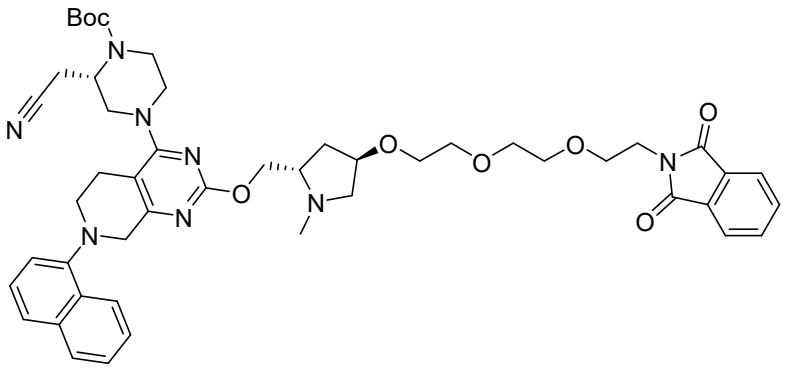
[0001407] Etapa 5: Preparación de (S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-(4-(2-(2-(2-(((3R,5S)-5-(((4-((S)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]-pirimidin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)naftalen-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida



[0001408] A la mezcla de N-[(1S)-2-[[(1S)-2-[(2S)-2-[4-[4-[2-[2-[2-[(3R,5S)-5-[[4-[(3S)-3-(cianometil)-4-prop-2-enoil-piperazin-1-il]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1-metil-pirrolidin-3-il]oxietoxi]etoxi]etoxi]-1-naftil]tiazol-2-il]pirrolidin-1-il]-1-ciclohexil-2-oxo-etil]amino]-1-metil-2-oxo-etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (35 mg, 0,03 mmol, 1 eq) en diclorometano (2 mL) se añadió ácido trifluoroacético (0,2 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 minutos. La mezcla se añadió por goteo a una solución de bicarbonato de sodio con saturación. Luego, la mezcla se extrajo con solución (diclorometano: metanol = 10: 1, 30 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. Se obtuvo el compuesto (2S)-N-[(1S)-2-[(2S)-2-[4-[4-[2-[2-[2-[(3R,5S)-5-[[4-[(3S)-3-(cianometil)-4-prop-2-enoil-piperazin-1-il]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1-metil-pirrolidin-3-il]oxietoxi]etoxi]etoxi]-1-naftil]tiazol-2-il]pirrolidin-1-il]-1-ciclohexil-2-oxo-etil]-2-(metilamino)propanamida (9,4 mg, 0,007 mmol, 26,3 % de rendimiento, 98,7 % de pureza, trifluoroacetatos) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 1203,6 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,13 - 9,85 (m, 1H), 8,83 - 8,70 (m, 2H), 8,28 - 8,22 (m, 1H), 8,20 - 8,13 (m, 1H), 7,97 - 7,90 (m, 1H), 7,73 - 7,63 (m, 2H), 7,61 - 7,50 (m, 5H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,21 - 7,19 (d, *J* = 7,46 Hz, 1H), 7,03 - 7,01(d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,94 - 6,73 (m, 1H), 6,25 - 6,12 (m, 1H), 5,82 - 5,72 (m, 1H), 5,47 - 5,39 (m, 1H), 5,06 - 4,91 (m, 1H), 4,81 - 4,70 (m, 1H), 4,65 - 4,38 (m, 5H), 4,34 - 4,29 (m, 2H), 4,27 - 4,22 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 4,10 - 4,00 (m, 3H), 3,94 - 3,67 (m, 12H), 3,63 - 3,54 (m, 9H), 3,24 - 3,15 (m, 2H), 3,01 - 2,93 (m, 5H), 2,89 (s, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,28 - 2,17 (m, 2H), 2,08 - 1,96 (m, 3H), 1,79 - 1,64 (m, 4H), 1,62 - 1,53 (m, 2H), 1,35 - 1,33 (d, *J* = 6,85 Hz, 3H), 1,24 - 1,00 (m, 6H).

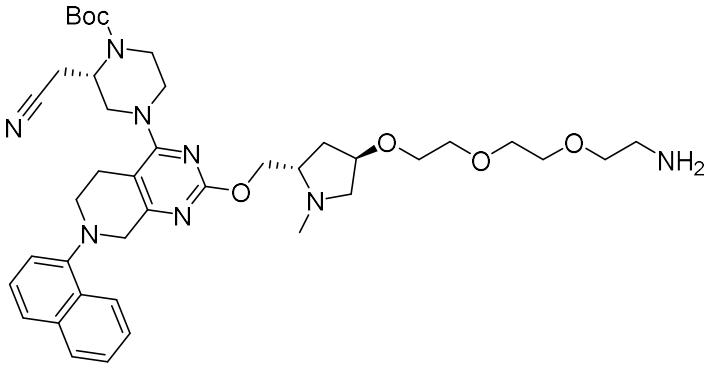
[0001409] Ejemplo de síntesis de (2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(2-(2-(((3R,5S)-5-(((4-((S)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]-pirimidin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)carbamoil)-2-metoxifenil)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida (Ejemplo de compuesto 552)

[0001410] Etapa 1: Preparación de (S)-2-(cianometil)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)etoxi)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



[0001411] A una mezcla de (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[(2S,4R)-1-metil-4-[2-[2-[2-(p-tolilsulfoniloxi)etoxi]etoxi]etoxi]pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,33 mmol, 1 eq) en N,N-dimetilformamida (4 mL) se añadió (1,3-dioxoisoindolin-2-il)potasio (123 mg, 0,67 mmol, 2 eq), luego la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas. Se añadió agua (25 mL), y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (25 mL × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (25 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano: metanol = 1:0 a 30:1) para obtener el compuesto (2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-[2-(1,3-dioxosioindolin-2-il)etoxi]etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (220 mg, 0,25 mmol, 75 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 875,5 $[M+1]^+$.

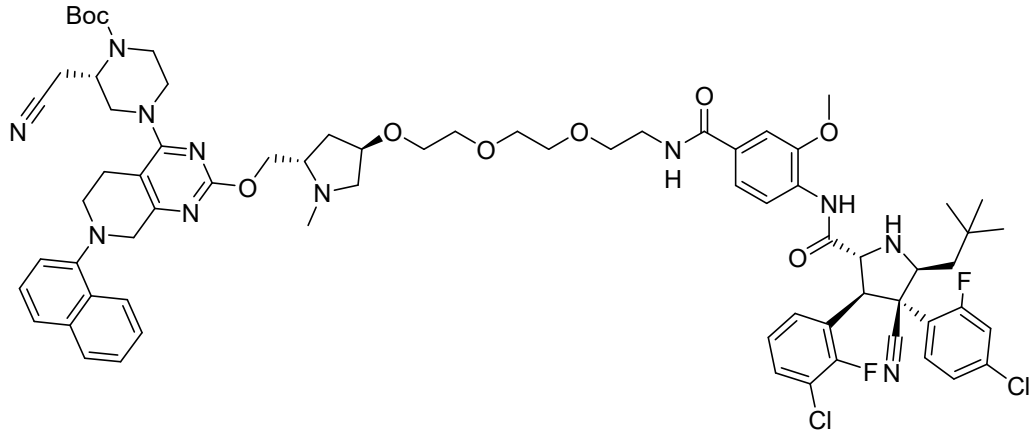
[0001412] Etapa 2: Preparación de (S)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



[0001413] A una solución de-(2S)-2-(cianometil)-4-[2-[[(2S,4R)- 4-[2-[2-[2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)etoxi]etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 0,17 mmol, 1 eq) en etanol (5 mL)

se añadió hidrato de hidrazina (86 mg, 1,71 mmol, 10 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 20 °C, luego se añadió acetato de etilo (20 mL), la mezcla se filtró y se concentró al vacío. Se obtuvo el compuesto (2S)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (141 mg) como una goma amarilla. LC/MS (ESI) *m/z*: 745,5 [M+1] $^+$.

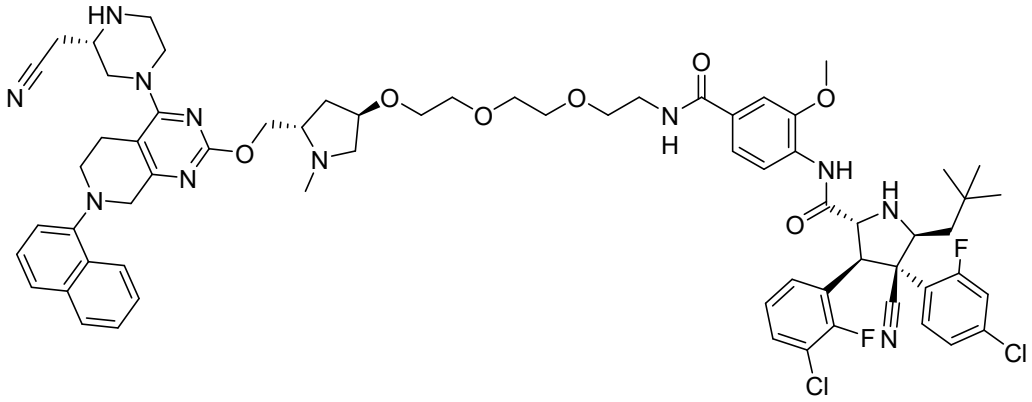
[0001414] Etapa 3: Preparación de (S)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzamido)etoxi)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



[0001415] A una mezcla de (2S)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 0,054 mmol, 1,1 eq) y ácido 4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)pirrolidin-2-carbonil]amino]-3-metoxi-benzoico (30 mg, 0,049 mmol, 1 eq) en N,N-dimetilformamida (1 mL) se añadió 1-hidroxibenzotriazol (10 mg, 0,073 mmol, 1,5 eq) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (14 mg, 0,073 mmol, 1,5 eq) y N,N-diisopropiletilamina (19 mg, 0,15 mmol, 3 eq), la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas. Se añadió agua (0,1 mL) y luego la mezcla se concentró al vacío. La mezcla de reacción se purificó mediante TLC prep. (diclorometano: metanol=15:1). Se obtuvo el compuesto (2S)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-[2-[[4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)pirrolidin-2-carbonil]amino]-3-metoxi-benzoil]amino]etoxi]etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 0,022 mmol, 46 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1343,6 [M+1] $^+$.

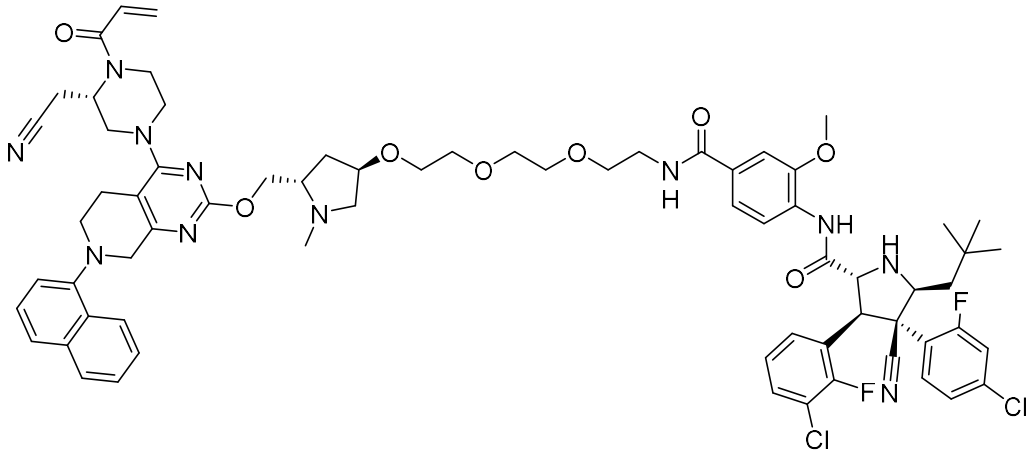
[0001416] Etapa 4: Preparación de (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-N-(4-((2-(2-(2-(((3R,5S)-5-(((4-((S)-3-(cianometil)piperazin-1-il)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]-pirimidin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-3-

il)oxi)etoxi)etoxi)etil)carbamoil)-2-metoxifenil)-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida



[0001417] A una mezcla de (2S)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-[2-[[4-[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetilpropil)pirrolidin-2-carbonil]amino]-3-metoxi-benzoil]amino]etoxi]etoxi]etoxi]-1-metil-pirrolidin-2-il]metoxi]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 0,022 mmol, 1 eq) en diclorometano (5 mL) se añadió ácido trifluoroacético (1,54 g, 13,51 mmol, 1 mL, 604,79 eq), luego la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 30 minutos. La reacción resultante se concentró al vacío. Se obtuvo el compuesto (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-N-[4-[2-[2-[2-[(3R,5S)-5-[[4-[(3S)-3-(cianometil)piperazin-1-il]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1-metil-pirrolidin-3-il]oxietoxi]etoxi]etilcarbamoil]-2-metoxi-fenil]-5-(2,2-dimetilpropil)pirrolidin-2-carboxamida (30 mg, 0,022 mmol, 99 % de rendimiento, trifluoroacetato) como un aceite amarillo.

[0001418] Etapa 5: Preparación de (2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(2-(2-(((3R,5S)-5-(((4-((S)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]-pirimidin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)carbamoil)-2-metoxifenil)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida

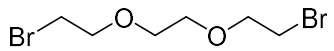


[0001419] A una mezcla de (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-N-[4-[2-[2-[2-[(3R,5S)-5-[[4-[(3S)-3-(cianometil)piperazin-1-il]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1-metil-pirrolidin-3-il]oxietoxi]etoxi]etilcarbamoil]-2-metoxi-

fenil]-5-(2,2-dimetilpropil)pirrolidin-2-carboxamida (30 mg, 0,022 mmol, 1 eq, trifluoroacetato) en diclorometano (5 mL) se añadió 2,6-lutidina (24 mg, 0,22 mmol, 10 eq), y luego se añadió cloruro de prop-2-enoilo (2 mg, 0. 020 mmol, 0,9 eq) a -65 °C durante 10 minutos. Agua (10 mL) y se agitó durante 0,5 minutos. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 mL x 2) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa semipreparativa. Se obtuvo el compuesto (2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluoro-fenil)-4-(4-cloro-2-fluoro-fenil)-4-ciano-N-[4-[2-[2-[2-[(3R,5S)-5-[[4-[(3S)-3-(cianometil)-4-prop-2-enoil-piperazin-1-il]-7-(1-naftil)-6,8-dihidro-5H-pirido[3,4-d]pirimidin-2-il]oximetil]-1-metil-pirrolidin-3-il]oxietoxi]etoxi]etilcarbamoil]-2-metoxi-fenil]-5-(2,2-dimetilpropil)pirrolidin-2-carboxamida (6,0 mg, 0,004 mmol, 20 % de rendimiento, 99 % de pureza, formiato) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 640,0 [M/2+1] $^{+}$; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,41 (s, 1H), 8,49 (br t, *J*=5,5 Hz, 1H), 8,31 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,20 - 8,14 (m, 1H), 7,96 - 7,89 (m, 1H), 7,72 (br t, *J*=6,8 Hz, 1H), 7,64 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 5H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 7,41 - 7,32 (m, 3H), 7,21 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 6,98 - 6,74 (m, 1H), 6,25 - 6,11 (m, 1H), 5,78 (br d, *J*=12,5 Hz, 1H), 5,06 - 4,72 (m, 1H), 4,62 - 4,51 (m, 2H), 4,51 - 4,28 (m, 2H), 4,24 (br dd, *J*=4,7, 10,8 Hz, 1H), 4,15 - 3,93 (m, 8H), 3,91 (s, 3H), 3,55 - 3,51 (m, 6H), 3,50 - 3,47 (m, 4H), 3,45 - 3,43 (m, 4H), 3,25 (br d, *J*=3,4 Hz, 1H), 3,16 (br s, 1H), 3,06 - 2,92 (m, 4H), 2,74 - 2,68 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,14 (dd, *J*=6,1, 9,4 Hz, 1H), 1,91 - 1,74 (m, 2H), 1,63 (br dd, *J*=9,9, 14,1 Hz, 1H), 1,31 - 1,10 (m, 2H), 0,96 (s, 9H).

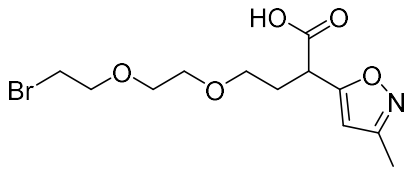
[0001420] Ejemplo de síntesis de (2S,4R)-1-(4-(2-(2-(3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida (Ejemplo de compuesto 462)

[0001421] Etapa 1: Preparación de 1,2-bis(2-bromoetoxi)etano



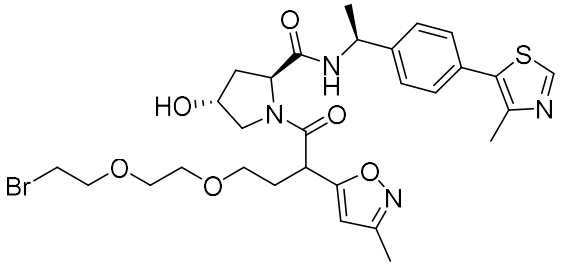
[0001422] A una solución de 2-[2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etoxi]etanol (20 g, 102,97 mmol, 17,70 mL, 1 eq) y tetrabromuro de carbono (75,13 g, 226,54 mmol, 2,2 eq) en tetrahidrofurano (200 mL) se añadió trifenilfosfina (58,07 g, 221,39 mmol, 2,15 eq) por goteo durante 30 minutos a 0 °C .Después de la adición, la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para remover solvente para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1 a 20:1). Se obtuvo el compuesto 1-(2-bromoetoxi)-2-[2-(2-bromoetoxi)etoxi]etano (30 g, 89,06 mmol, 86 % de rendimiento, 95 % de pureza) como un aceite incoloro.

[0001423] Etapa 2: Preparación de ácido 4-(2-(2-bromoetoxi)etoxi)-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoico



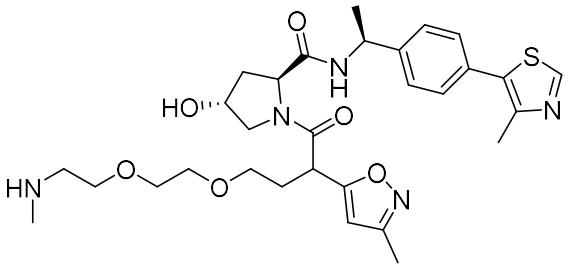
[0001424] A una mezcla de ácido 2-(3-metilisoxazol-5-il)acético (4,09 g, 28,99 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (60 mL) se añadió n-butillitio (2,5 M, 28,99 mL, 2,5 eq) por goteo a -78 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. Luego se añadió 1,2-bis(2-bromoetoxi)etano (16 g, 57,98 mmol, 2 eq) por goteo a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. Luego, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente (25 °C) y se agitó a 25 °C durante 10,5 horas. La mezcla se vertió en agua helada (100 mL) y luego se añadió solución de bicarbonato de sodio con saturación para basificar la solución (pH > 8). La solución se extrajo con acetato de etilo (100 mL) y la capa orgánica se descartó. Se añadió solución de ácido cítrico con saturación para acidificar la fase de agua (pH = 4), y la solución se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa semipreparativa. Se obtuvo el compuesto ácido 4-[2-(2-bromoetoxi)etoxi]-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoico (150 mg, 240,94 umol, 0,8 % de rendimiento, 54 % de pureza) como una goma marrón. LC/MS (ESI) *m/z*: 336,0 $[M+1]^+$.

[0001425] Etapa 3: Preparación de (2S,4R)-1-(4-(2-(2-bromoetoxi)etoxi)-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida



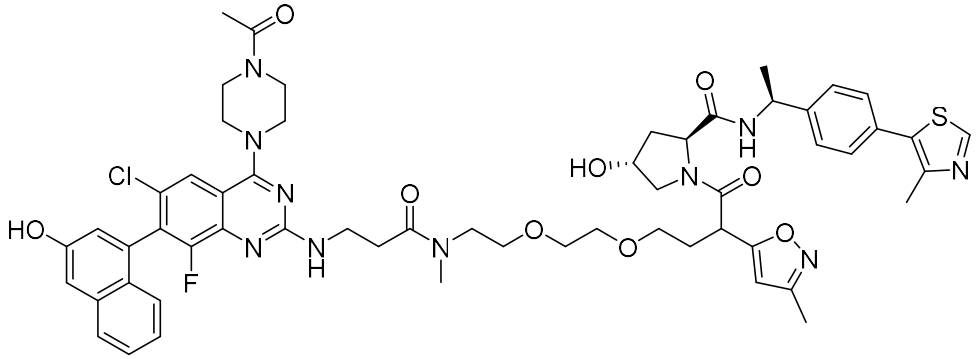
[0001426] A una solución de ácido 4-[2-(2-bromoetoxi)etoxi]-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoico (150 mg, 446,19 umol, 1 eq) y HATU (508,97 mg, 1,34 mmol, 3 eq) en N,N-dimetilformamida (4 mL) se añadió (2S,4R)-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (147,88 mg, 446,19 umol, 1 eq) y N,N-diisopropiletilamina (230,67 mg, 1,78 mmol, 310,87 uL, 4 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 mL) a 0 °C, y luego se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano / alcohol metílico = 10/1). Se obtuvo el compuesto (2S,4R)-1-[4-[2-(2-bromoetoxi)etoxi]-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (0,13 g, 200,12 umol, 44 % de rendimiento) como una goma marrón. LC/MS (ESI) *m/z*: 651,1 $[M+1]^+$.

[0001427] Etapa 4: Preparación de (2S,4R)-4-hidroxi-1-(4-(2-(2-(metilamino)etoxi)etoxi)-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida



[0001428] Una mezcla de (2S,4R)-1-[4-[2-(2-bromoetoxi)etoxi]-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (0,1 g, 153,94 umol, 1 eq) y metilamina/alcohol etílico (100,00 mmol, 10 mL, 30 % de pureza) se agitó a 60 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró para proporcionar el producto (2S,4R)-4-hidroxi-1-[4-[2-[2-(metilamino)etoxi]etoxi]-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (90 mg, 150,07 umol, 97 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 600,2 $[M+1]^+$.

[0001429] Etapa 5: Preparación de (2S,4R)-1-(4-(2-(2-(3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida

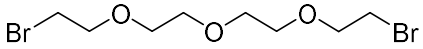


[0001430] A una solución de (2S,4R)-4-hidroxi-1-[4-[2-[2-(metilamino)etoxi]etoxi]-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (90 mg, 150,07 umol, 1 eq) y ácido 3-[[4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-2-il]amino]propanoico (88,80 mg, 165,07 umol, 1,1 eq) en N,N-dimetilformamida (3 mL) se añadió 1-hidroxibenzotriazol (40,55 mg, 300,13 umol, 2 eq) y N,N-diisopropiletilamina (77,58 mg, 600,26 umol, 104,55 uL, 4 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,15 horas. Se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (57,54 mg, 300,13 umol, 2 eq) a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (15 mL) a 0 °C, y luego se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo. El

residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa semipreparativa. Se obtuvo el compuesto (2S,4R)-1-[4-[2-[2-[3-[[4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-2-il]amino]propanoil-metil-amino]etoxi]etoxi]-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (74,7 mg, 66,05 umol, 44 % de rendimiento, 99 % de pureza) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1119,4 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,90 - 8,75 (m, 1H), 7,82 - 7,65 (m, 2H), 7,45 - 7,29 (m, 5H), 7,23 (br s, 2H), 7,18 - 7,09 (m, 1H), 7,03 (br s, 1H), 6,27 - 6,04 (m, 1H), 5,03 - 4,93 (m, 1H), 4,61 - 4,52 (m, 1H), 4,48 - 4,16 (m, 2H), 3,84 - 3,41 (m, 21H), 3,31 (br d, J=1,5 Hz, 2H), 3,07 (br d, J=9,5 Hz, 1H), 2,99 - 2,65 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,25 - 1,91 (m, 10H), 1,46 (br d, J=6,5 Hz, 3H), 1,38 - 1,19 (m, 2H), 0,88 (br d, J=9,2 Hz, 1H.

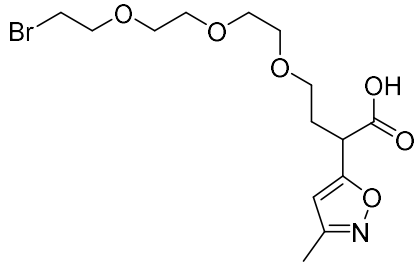
[0001431] Ejemplo de síntesis de (2S,4R)-1-(1-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-4-metil-16-(3-metilisoxazol-5-il)-3-oxo-7,10,13-trioxa-4-azaheptadecan-17-oil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida (Ejemplo de compuesto 463)

[0001432] Etapa 1: Preparación de 1-bromo-2-(2-(2-(2-bromoetoxi)etoxi)etoxi)etano



[0001433] A una solución de 2-[2-(2-hidroxietoxi)etoxi]etanol (30 g, 199,77 mmol, 26,79 mL, 1 eq) en tetrahidrofurano (300 mL) se añadió trifenilfosfina (112,66 g, 429,51 mmol, 2,15 eq) y tetrabromuro de carbono (145,75 g, 439,49 mmol, 2,2 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para remover el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo=100/1 a 40/1). Se obtuvo el compuesto 1,2-bis(2-bromoetoxi)etano (50 g, 173,93 mmol, 87 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

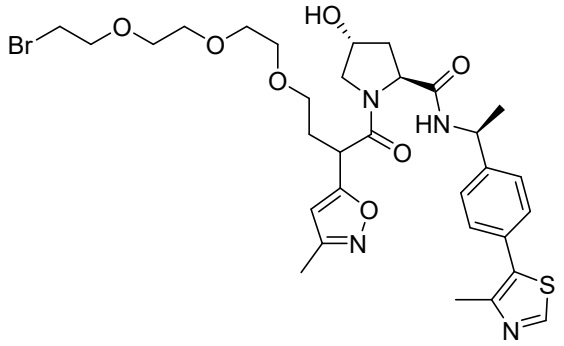
[0001434] Etapa 2: Preparación de ácido 4-(2-(2-(2-bromoetoxi)etoxi)etoxi)-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoico



[0001435] A una mezcla de ácido 2-(3-metilisoxazol-5-il)acético (1,8 g, 12,75 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (20 mL) se añadió n-butillitio (2,5 M, 12,75 mL, 2,5 eq) por goteo a -78 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. Luego, se añadió 1-(2-bromoetoxi)-2-[2-(2-bromoetoxi)etoxi]etano (8,16 g, 25,51 mmol, 2 eq) por goteo a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. Luego, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente (25 °C) y se agitó a 25 °C durante 10,5 horas. La mezcla se vertió en agua helada (50

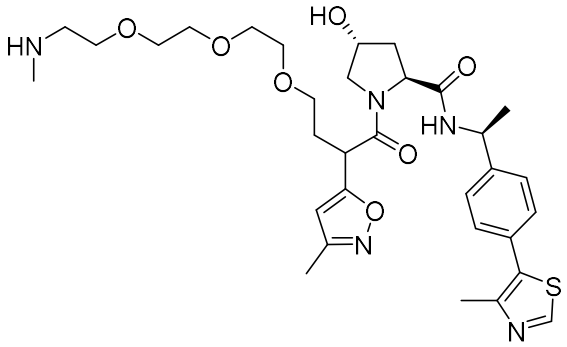
mL) y luego se añadió solución de bicarbonato de sodio con saturación para basificar la solución (pH > 8). La solución se extrajo con acetato de etilo (30 mL) y la capa orgánica se descartó. Se añadió solución de ácido cítrico con saturación para acidificar la fase de agua (pH = 4), y la solución se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC. Se obtuvo el compuesto ácido 4-[2-[2-(2-bromoetoxi)etoxi]etoxi]-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoico (0,15 g, 394,50 umol, 3 % de rendimiento) como una goma marrón. LC/MS (ESI) *m/z*: 380,1 $[M+1]^+$.

[0001436] Etapa 3: Preparación de (2S,4R)-1-(4-(2-(2-(2-bromoetoxi)etoxi)etoxi)-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida



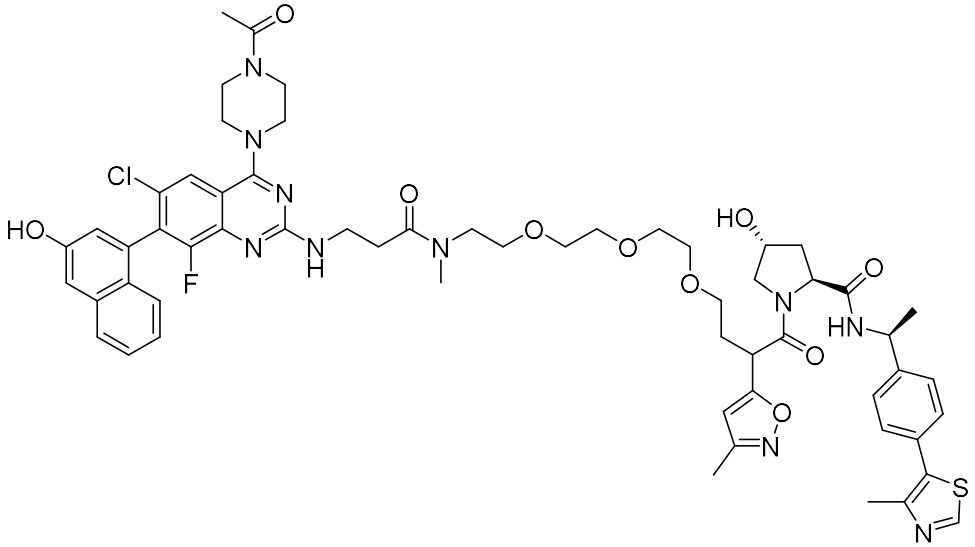
[0001437] A una solución de ácido 4-[2-[2-(2-bromoetoxi)etoxi]etoxi]-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoico (0,12 g, 315,60 umol, 1 eq) y HATU (360,00 mg, 946,79 umol, 3 eq) en N,N-dimetilformamida (4 mL) se añadió (2S,4R)-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (104,60 mg, 315,60 umol, 1 eq) y N,N-diisopropiletilamina (163,16 mg, 1,26 mmol, 219,89 uL, 4 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 mL) a 0 °C, y luego se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano / alcohol metílico = 10/1). Se obtuvo el compuesto (2S,4R)-1-[4-[2-[2-(2-bromoetoxi)etoxi]etoxi]-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (0,13 g, 187,42 umol, 59 % de rendimiento) como una goma marrón. LC/MS (ESI) *m/z*: 695,2 $[M+1]^+$.

[0001438] Etapa 4: Preparación de (2S,4R)-4-hidroxi-1-(14-(3-metilisoxazol-5-il)-5,8,11-trioxa-2-azapentadecan-15-oil)-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida



[0001439] Una mezcla de (2S,4R)-1-[4-[2-[2-(2-bromoetoxi)etoxi]etoxi]-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (0,1 g, 144,17 umol, 1 eq) y metilamina/alcohol etílico (144,17 umol, 10 mL, 30 % de pureza, 1 eq) se agitó a 60 °C durante 12 horas. La reacción se concentró para proporcionar el producto (2S,4R)-4-hidroxi-1-[4-[2-[2-[2-(metilamino)etoxi]etoxi]etoxi]-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (80 mg, 124,26 umol, 86 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 644,3 $[M+1]^+$.

[0001440] Etapa 5: Preparación de (2S,4R)-1-(1-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-4-metil-16-(3-metilisoxazol-5-il)-3-oxo-7,10,13-trioxa-4-azaheptadecan-17-oil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida

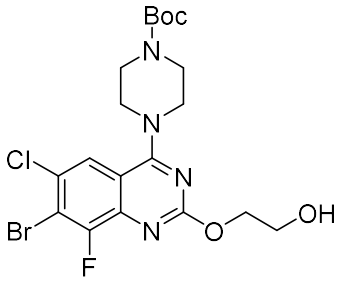


[0001441] A una solución de (2S,4R)-4-hidroxi-1-[4-[2-[2-[2-(metilamino)etoxi]etoxi]etoxi]-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (80 mg, 124,26 umol, 1 eq) y ácido 3-[[4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-2-il]amino]propanoico (73,54 mg, 136,69 umol, 1,1 eq) en N,N-dimetilformamida (3 mL) se añadió 1-hidroxibenzotriazol (33,58 mg, 248,53 umol, 2 eq) y N,N-diisopropiletilamina (64,24 mg, 497,05 umol, 86,58 uL, 4 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,15 horas. Se añadió clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (47,64

mg, 248,53 umol, 2 eq) a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (15 mL) a 0 °C, y luego se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa semipreparativa. Se obtuvo el compuesto (2S,4R)-1-[4-[2-[2-[2-[3-[[4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-2-il]amino]propanoil-metil-amino]etoxi]etoxi]etoxi]-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (62,4 mg, 53,08 umol, 42 % de rendimiento, 99 % de pureza) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1163,3 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,90 - 8,83 (m, 1H), 7,78 - 7,70 (m, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 5H), 7,23 (br s, 2H), 7,20 - 7,11 (m, 1H), 7,03 (br s, 1H), 6,23 - 6,13 (m, 1H), 5,00 (td, J=7,0, 18,7 Hz, 1H), 4,61 - 4,54 (m, 1H), 4,48 - 4,27 (m, 2H), 3,75 (br d, J=16,5 Hz, 8H), 3,58 - 3,51 (m, 8H), 3,10 (br d, J=7,6 Hz, 1H), 2,91 (br d, J=7,0 Hz, 2H), 2,83 - 2,70 (m, 2H), 2,65 (s, 1H), 2,45 (d, J=2,4 Hz, 3H), 2,24 - 2,10 (m, 10H), 1,47 (br dd, J=3,1, 6,5 Hz, 3H), 1,28 (s, 1H), 0,88 (br d, J=8,9 Hz, 1H).

[0001442] Ejemplo de síntesis de (2S,4R)-1-((2S)-20-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)-2-(terc-butil)-18-metil-4-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3,18-diazaicosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida (Ejemplo de compuesto 473)

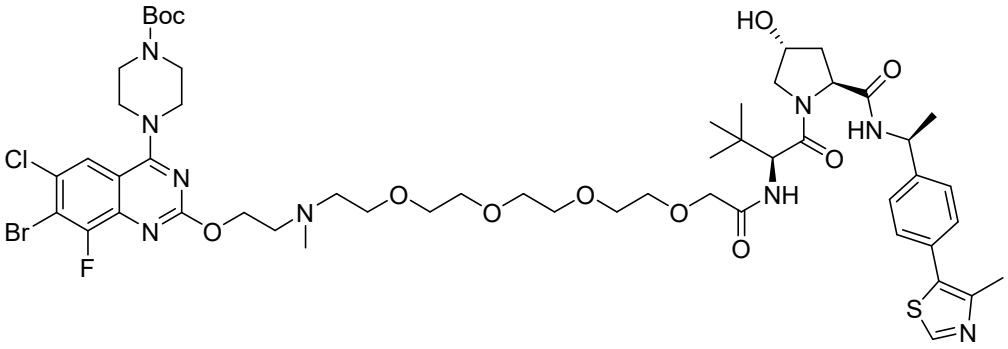
[0001443] Etapa 1: Preparación de 4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



[0001444] A una solución de etilenglicol (1,29 g, 20,83 mmol, 1,2 mL, 5 eq) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se añadió hidruro de sodio (200 mg, 5,00 mmol, 60 % en aceite mineral, 1,2 eq) a 0 °C, la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y luego se añadió 4-(7-bromo-2,6-dicloro-8-fluoro-quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2 g, 4,17 mmol, 1 eq) en N,N-dimetilformamida (2 mL) a 0 °C, y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla se inactivó mediante agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL, dos veces), la fase orgánica se secó mediante sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar el producto bruto. Este producto bruto se purificó mediante ultrarrápida (acetato de etilo: éter de petróleo = 0:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto 4-[7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-(2-hidroxietoxi)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

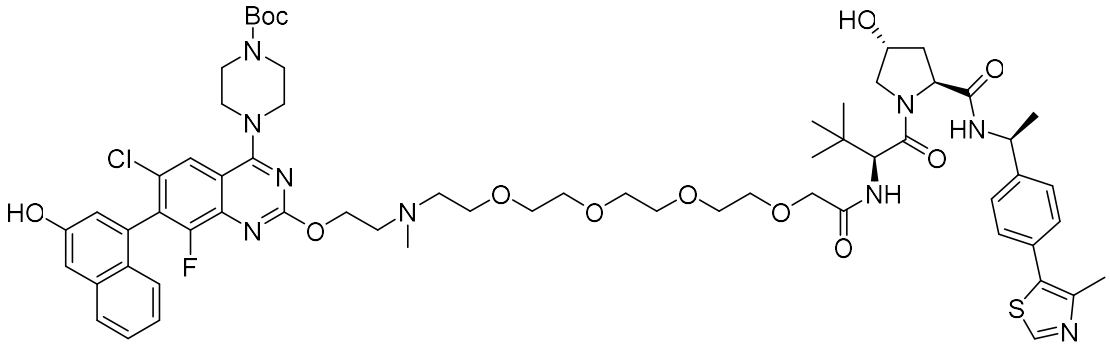
(1,15 g, 2,09 mmol, 50 % de rendimiento, 92 % de pureza) como un sólido amarillo pálido. LC/MS (ESI) *m/z*: 506,9 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,72 (d, *J*=2,0 Hz, 1H), 4,66 - 4,54 (m, 2H), 4,04 - 3,97 (m, 2H), 3,86 - 3,76 (m, 4H), 3,69 - 3,60 (m, 4H), 1,50 (s, 9H).

[0001445] Etapa 2: Preparación de 4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-19-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-carbonil)-3,20,20-trimetil-17-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3,18-diazahenicosil)oxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



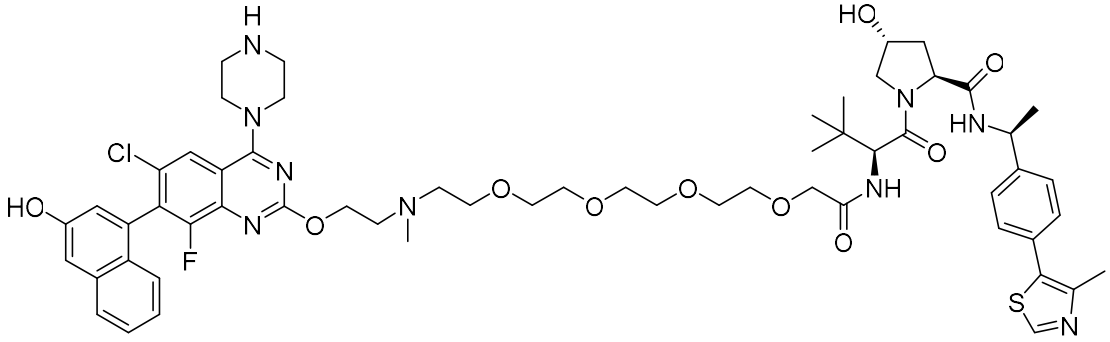
[0001446] A una solución de 4-[7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-(2-hidroxietoxi) quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,40 mmol, 1 eq) en diclorometano (3 mL) y dimetilsulfóxido (1,00 g, 12,80 mmol, 1 mL, 32,37 eq) se añadió trietilamina (200 mg, 1,98 mmol, 5 eq) y luego piridina-trióxido de azufre (189 mg, 1,19 mmol, 3 eq), la mezcla se agitó a 20 °C durante 10 horas. La mezcla se cargó con (2S,4R)-1-[(2S)-3,3-dimetil-2-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-(metilamino)etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]acetil]amino]butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (371 mg, 0,54 mmol, 0,9 eq), trietilamina (121 mg, 1,19 mmol, 2 eq), diclorometano (4 mL) y dimetilsulfóxido (5 mL) a 20 °C en nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 30 minutos. Luego, se añadió triacetoxiborhidruro de sodio (631 mg, 2,98 mmol, 5 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 horas. La mezcla se concentró al vacío. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC de fase inversa semipreparativa para proporcionar el compuesto 4-[7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-oxoetoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etil-metil-amino]etoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 0,20 mmol, 34 % de rendimiento, formiato) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 590,5 $[M/2+1]^+$.

[0001447] Etapa 3: Preparación de 4-(6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-19-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-carbonil)-3,20,20-trimetil-17-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3,18-diazahenicosil)oxi)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



[0001448] Una mezcla de 4-[7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R) -4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-oxo-etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etil-metil-amino]etoxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,04 mmol, 1 eq), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-ol (17 mg, 0,06 mmol, 1,5 eq), [2-(2- aminofenil)fenil]paladio(1+);diciclohexil-[2-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano;metanosulfonato (4 mg, 0,004 mmol, 0,1 eq) y fosfato de potasio (1,5 M en H_2O, 0,08 mL, 3,0 eq) en tetrahidrofurano (3 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno (3 veces), y luego la mezcla se agitó a 65 °C durante 12 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en capa fina preparativa (placa con gel de sílice, diclorometano/metanol = 7/1) para proporcionar el compuesto 4-[6-cloro-8-fluoro-2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-oxo-etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etil-metil-amino]etoxi]-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 0,03 mmol, 76 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1244,0 $[M+1]^+$.

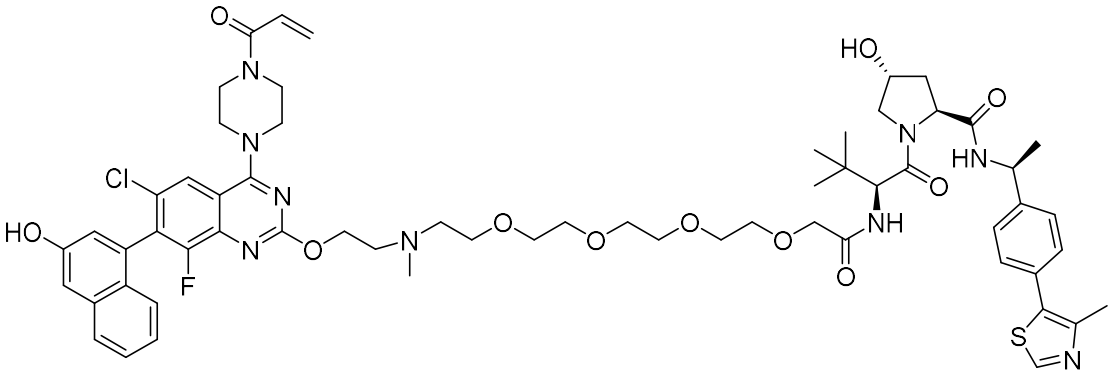
[0001449] Etapa 4: Preparación de (2S,4R)-1-((2S)-2-(terc-butil)-20-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)oxi)-18-metil-4-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3,18-diazaicosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida



[0001450] A una solución de 4-[6-cloro-8-fluoro-2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4- hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-oxo-etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]etil-metil-amino]etoxi]-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-4-il]piperazin-1-

carboxilato de terc-butilo (40 mg, 0,03 mmol, 1 eq) en diclorometano (5 mL) se añadió ácido clorhídrico HCl en dioxano (4 M, 3 mL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil) -4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il]oxietoxi-metil-amino]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]acetil]amino]-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (40 mg, clorhidrato) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1143,6 $[M+1]^+$.

[0001451] Etapa 5: Preparación de (2S,4R)-1-((2S)-20-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)-2-(terc-butil)-18-metil-4-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3,18-diazicosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida

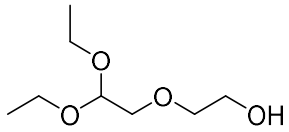


[0001452] Una mezcla de (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi -1-naftil)-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il]oxietil-metil-amino]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]acetil]amino]-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (40 mg, 0,033 mmol, 1 eq, clorhidrato) y 2,6-lutidina (106 mg, 0,99 mmol, 30 eq) en diclorometano (5 mL) se enfrió hasta -78 °C, luego se añadió cloruro de prop-2-enoilo (3 mg, 0,033 mmol, 1 eq) en diclorometano (1 mL). La mezcla se agitó a -78 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de bicarbonato de sodio con saturación (20 mL) y luego se extrajo con diclorometano (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL x 1), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa semipreparativa para proporcionar el compuesto (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-(4-prop-2-enoilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il]oxietil-metil-amino]etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]acetil]amino]-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (25,6 mg, 0,019 mmol, 56 % de rendimiento, 95 % de pureza, sal de ácido trifluoroacético) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 589,9 $[M/2+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,01 - 8,89 (m, 1H), 8,17 - 8,05 (m, 1H), 7,76 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 7,58 - 7,38 (m, 5H), 7,28 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 7,25 - 7,16 (m, 2H), 7,05 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 6,89 - 6,73 (m, 1H), 6,36 - 6,23 (m, 1H), 5,86 - 5,75 (m, 1H), 5,04 - 4,94 (m, 1H), 4,82 - 4,75 (m,

1H), 4,69 - 4,63 (m, 1H), 4,58 - 4,51 (m, 1H), 4,46 - 4,31 (m, 1H), 4,16 - 4,06 (m, 4H), 4,05 - 3,99 (m, 2H), 3,98 - 3,89 (m, 4H), 3,88 - 3,80 (m, 3H), 3,80 - 3,39 (m, 18H), 3,11 - 2,99 (m, 3H), 2,51 - 2,42 (m, 3H), 2,40 - 2,13 (m, 1H), 2,03 - 1,90 (m, 1H), 1,60 - 1,43 (m, 3H), 1,07 - 0,96 (m, 9H).

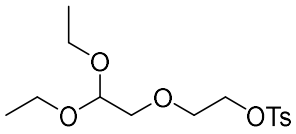
[0001453] Ejemplo de síntesis de (2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(4-(2-(2-(4-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)piperidin-1-il)etoxi)etil)piperazin-1-il)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida (Ejemplo de compuesto 475)

[0001454] Etapa 1: Preparación de 2-(2,2-dietoxietoxi)etan-1-ol



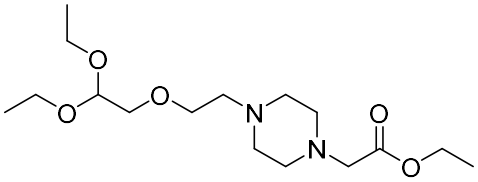
[0001455] Un matraz de tres cuellos con un volumen de contenido de 100 mL equipado con un termómetro, un dispositivo de agitación y un condensador de reflujo se cargó con etilenglicol (9,45 g, 152,23 mmol, 8,5 mL, 2 eq). El matraz se enfrió en un baño de hielo. Se añadió lentamente hidróxido de potasio (6,41 g, 114,17 mmol, 1,5 eq) a entre 0-50 °C. Luego, se añadió 2-bromo-1,1-dietoxi-etano (15 g, 76,12 mmol, 11,45 mL, 1 eq) y la mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 20 °C y luego se añadió agua (30 mL). El pH de la mezcla se ajustó hasta 8 con la adición de ácido clorhídrico 1 N. Luego, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 5). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró al vacío para obtener el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 5-80 % en éter de petróleo) para obtener 2-(2,2-dietoxietoxi)etanol (3,71 g, 20,82 mmol, 27 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,65 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,78 - 3,68 (m, 4H), 3,67 - 3,62 (m, 2H), 3,62 - 3,54 (m, 4H), 2,43 (br s, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H).

[0001456] Etapa 2: Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2,2-dietoxietoxi)etilo



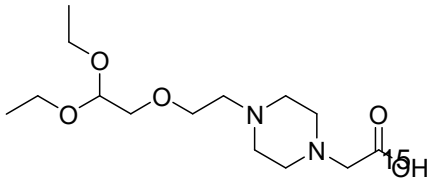
[0001457] A una solución de 2-(2,2-dietoxietoxi)etanol (300 mg, 1,68 mmol, 1 eq) en diclorometano (6 mL) se añadió trietilamina (511 mg, 5,05 mmol, 0,7 mL, 3 eq) y cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (481 mg, 2,52 mmol, 1,5 eq). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 5-15 % en éter de petróleo) para obtener 4-metilbencenosulfonato de 2-(2,2-dietoxietoxi)etilo (404 mg, 1,22 mmol, 72 % de rendimiento) como un aceite incoloro.

[0001458] Etapa 3: Preparación de 2-(4-(2-(2,2-dietoxietoxi)etil)piperazin-1-il)acetato de etilo



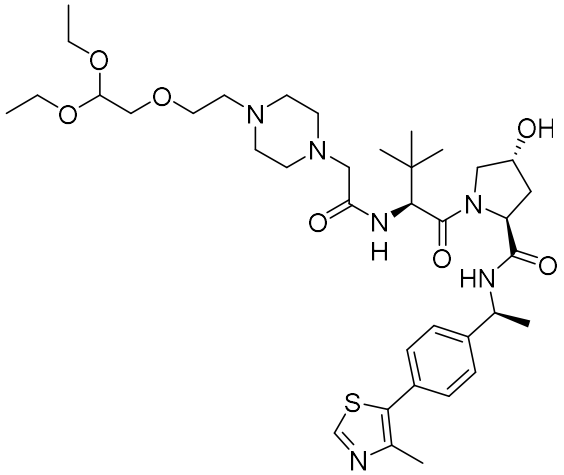
[0001459] A una solución de 2-piperazin-1-ilacetateo de etilo (1,06 g, 5,08 mmol, 1,3 eq, clorhídrico) y 4-metilbencenosulfonato de 2-(2,2-dietoxietoxi)etilo (1,3 g, 3,91 mmol, 1 eq) en acetonitrilo (10 mL) se añadió carbonato de potasio (1,62 g, 11,76 mmol, 3,01 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. Se añadió agua (10 mL), luego la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3), la mezcla con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. Se obtuvo el compuesto 2-[4-[2-(2,2-dietoxietoxi)etil]-piperazin-1-il]acetato de etilo (500 mg, 1,50 mmol, 38 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 333,6 $[M+1]^+$.

[0001460] Etapa 4: Preparación de ácido 2-(4-(2-(2,2-dietoxietoxi)etil)piperazin-1-il)acético



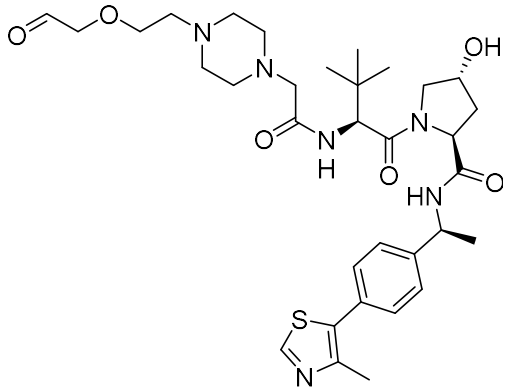
[0001461] A una solución de 2-[4-[2-(2,2-dietoxietoxi)etil]piperazin-1-il]acetato de etilo (400 mg, 1,20 mmol, 1 eq) en una mezcla de tetrahidrofurano (4 mL) y metanol (2 mL) se añadió agua (2,5 mL) y monohidrato de hidróxido de litio (101 mg, 2,41 mmol, 2 eq). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas. Se añadió ácido sulfúrico 2 M para ajustar el pH de la mezcla hasta 7. Luego, la mezcla se concentró al vacío para remover la mayor parte de los solventes orgánicos y luego se liofilizó. Se añadió metanol (2 mL) y diclorometano (20 mL). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para obtener ácido 2-[4-[2-(2,2-dietoxietoxi)etil]piperazin-1-il]acético (320 mg, 1,05 mmol, 87 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,62 (t, *J*=5,1 Hz, 1H), 3,74 - 3,62 (m, 4H), 3,56 (qd, *J*=7,1, 9,4 Hz, 2H), 3,49 (br s, 3H), 3,33 (br s, 2H), 3,05 (br s, 4H), 2,78 (br s, 4H), 2,67 (br s, 2H), 1,22 (t, *J*=7,0 Hz, 6H).

[0001462] Etapa 5: Preparación de (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(2-(2,2-dietoxietoxi)etil)piperazin-1-il)acetamido)3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida



[0001463] A una solución de ácido 2-[4-[2-(2,2-dietoxietoxi)etil]piperazin-1-il]acético (152 mg, 0,50 mmol, 1,2 eq), (2S,4R)-1-[(2S)-2-amino-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (200 mg, 0,42 mmol, 1 eq, clorhidrato), hidroxibenzotriazol (73 mg, 0,54 mmol, 1,3 eq) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (104 mg, 0,54 mmol, 1,3 eq) en N,N-dimetilformamida (4 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (161 mg, 1,25 mmol, 0,22 mL, 3 eq). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 4 horas. Luego, la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante otras 14 horas. Se añadió agua (20 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró al vacío para obtener el residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. (metanol al 10 % en diclorometano) para obtener (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[4-[2-(2,2-dietoxietoxi)etil]piperazin-1-il]acetil]amino]-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (192 mg, 0,24 mmol, 58 % de rendimiento, 92 % de pureza) como una goma incolora. LC/MS (ESI) *m/z*: 731,5 $[M+1]^+$.

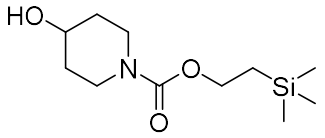
[0001464] Etapa 6: Preparación de (2S,4R)-1-((S)-3,3-dimetil-2-(2-(4-(2-(2-oxoetoxi)etil)piperazin-1-il)acetamido)butanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida



[0001465] A una solución de (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[4-[2-(2,2-dietoxietoxi)etil)piperazin-1-il]acetil]amino]-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-

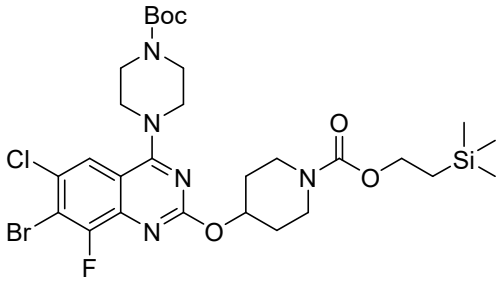
carboxamida (100 mg, 0,14 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (3 mL) se añadió ácido sulfúrico (2 M, 0,5 mL, 7,31 eq). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 horas. Se añadió sulfato de sodio sólido a la mezcla para ajustar el pH hasta 7. Luego se añadió tetrahidrofurano (30 mL) y metanol (2 mL) y la mezcla se secó sobre sulfato de sodio. La solución se concentró al vacío para obtener (2S,4R)-1-[(2S)-3,3-dimetil-2-[[2-[4-[2-(2-oxoetoxi)etil]piperazin-1-il]acetil]amino]butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (73 mg) como una goma incolora. LC/MS (ESI) *m/z*: 679,4 $[M+23]^+$.

[0001466] Etapa 7: Preparación de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo



[0001467] A una solución de piperidin-4-ol (1,17 g, 11,57 mmol, 3 eq) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió trietilamina (1,17 g, 11,57 mmol, 1,61 mL, 3 eq), carbonato de (2,5-dioxopirrolidin-1-il) 2-trimetilsililetilo (1 g, 3,86 mmol, 1 eq) se añadió a la mezcla, la reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 5:1 a 0:1) para proporcionar el compuesto 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de 2-trimetilsililetilo (985 mg) como un aceite incoloro. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4,22 - 4,16 (m, 4H), 3,71 - 3,67 (m, 10H), 3,60 - 3,56 (m, 1H), 3,31 - 3,13 (m, 1H), 1,81 - 1,61 (m, 2H), 1,50 - 1,47 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,27 (t, *J*= 7,2 Hz, 3H).

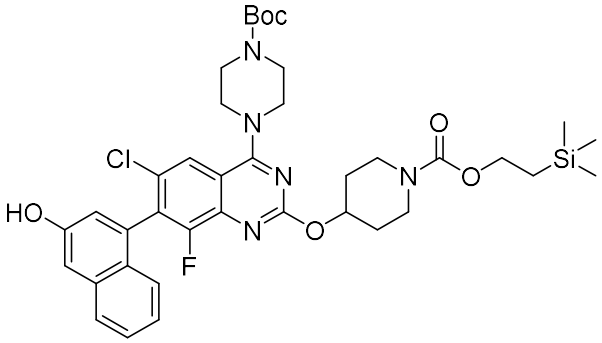
[0001468] Etapa 8: Preparación de 4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)piperidin-4-il)oxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



[0001469] Una mezcla de 4-(7-bromo-2,6-dicloro-8-fluoro-quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,04 mmol, 1 eq), 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de 2-trimetilsililetilo (511 mg, 2,08 mmol, 2 eq), potasio (432 mg, 3,12 mmol, 3 eq) y 1,4-diazabiciclo[2,2,2]octano (12 mg, 0,10 mmol, 0,1 eq) en acetonitrilo (25 mL) se calentó a 85 °C durante 14 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para obtener el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo al 0-15 % en éter de petróleo) para obtener 4-[7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-[[1-(2-

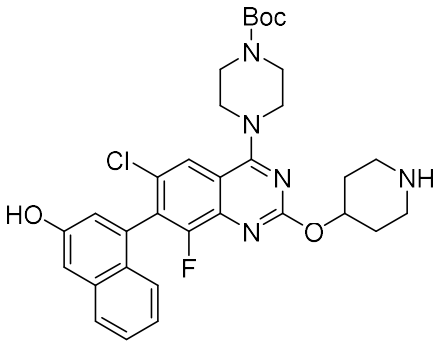
trimetilsililetoxicarbonil)-4-piperidil]oxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (240 mg, 0,35 mmol, 33 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

[0001470] Etapa 9: Preparación de 4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-((1-((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)piperidin-4-il)oxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



[0001471] A una solución de 4-[7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-[[1-(2-trimetilsililetoxicarbonil)-4-piperidil]oxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (230 mg, 333,77 umol, 1 eq), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-ol (117 mg, 0,43 mmol, 1,3 eq) en tetrahidrofurano (8 mL) se añadió fosfato de potasio (1,5 M, 0,67 mL, 3 eq) y metanosulfonato(2-diciclohexilfosfino-2,4,6-tri-i-propil-1,1-bifenil)(2-amino-1,1-bifenil-2-il)paladio(ii) (28 mg, 0,33 mol, 0,1 eq). La mezcla de reacción se desgasificó y se cargó con nitrógeno 3 veces y luego se calentó hasta 65 °C durante 16 horas. Se añadió acetato de etilo (30 mL) y la mezcla se lavó con agua (30 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró al vacío para obtener el residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. (acetato de etilo al 60 % en éter de petróleo) para obtener 4-[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-2-[[1-(2-trimetilsililetoxicarbonil)-4-piperidil]oxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg) como un sólido amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/z*: 752,1 $[M+1]^+$.

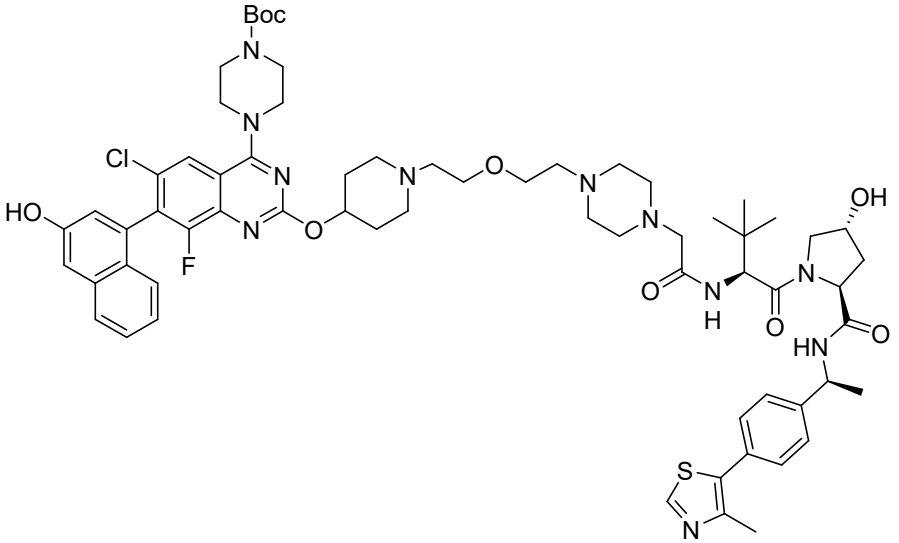
[0001472] Etapa 10: Preparación de 4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



[0001473] A una solución de 4-[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-2-[[1-(2-trimetilsililetoxicarbonil)-4-piperidil]oxi]quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 0,24 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (4 mL) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1 M, 0,26 mL, 1,1 eq). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 14 horas. La solución de

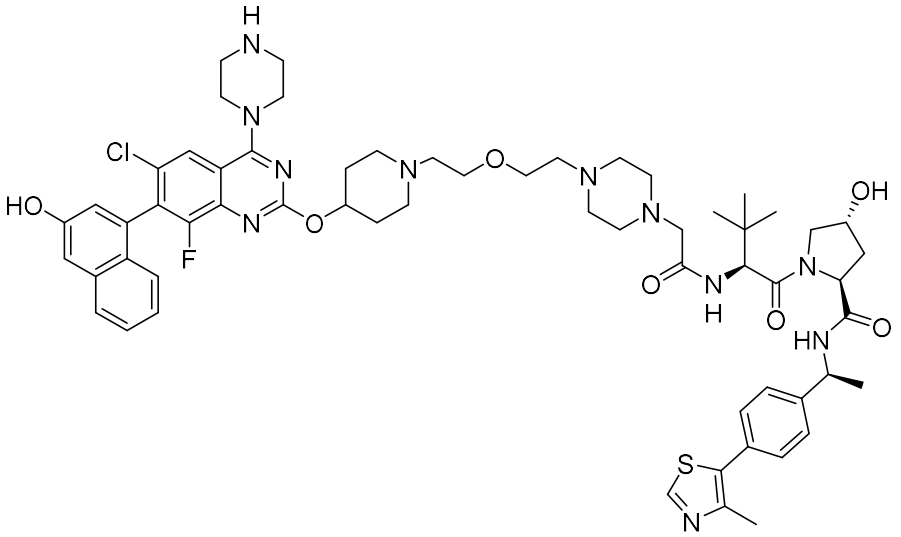
reacción se concentró al vacío para obtener el residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para obtener 4-[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-2-(4-piperidiloxi)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 0,18 mmol, 75 % de rendimiento, trifluoroacetato) como un sólido amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/z*: 608,3 $[M+1]^+$.

[0001474] Etapa 11: Preparación de 4-(6-cloro-8-fluoro-2-((1-(2-(2-(4-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3,dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-2-oxoetil)piperidin-1-il)etoxi)etil)piperidin-4-il)oxi)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



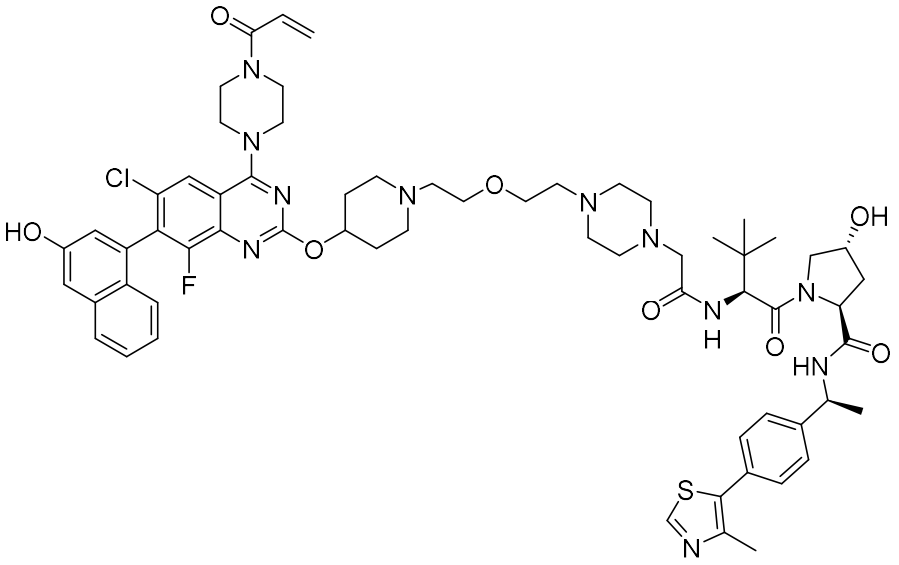
[0001475] A una solución de 4-[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-2-(4-piperidiloxi)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 0,1 mmol, 1 eq, trifluoroacetato) en metanol (1 mL) se añadió sodio acético (24 mg, 0,29 mmol, 3 eq) a 20 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 20 minutos. Luego, se añadió ácido acético (12 mg, 0,2 mmol, 2 eq) y una solución de (2S,4R)-1-[(2S)-3,3-dimetil-2-[[2-[4-[2-(2-oxoetoxi)etil]piperazin-1-il]acetil]amino]butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (73 mg, 0,11 mmol, 1,15 eq) en diclorometano (3 mL) y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se añadió cianoborhidruro de sodio (9 mg, 0,15 mmol, 1,5 eq) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 14 horas. La solución se purificó mediante TLC prep. (metanol al 8 % en diclorometano) para obtener 4-[6-cloro-8-fluoro-2-[[1-[2-[2-[4-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-oxo-etil]piperazin-1-il]etoxi]etil]-4-piperidil]oxi]-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (53 mg, 0,04 mmol, 38 % de rendimiento, 87 % de pureza) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 1238,6 $[M+1]^+$.

[0001476] Etapa 12: Preparación de (2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(4-(2-(2-(4-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)oxi)piperidin-1-il)etoxi)etil)piperazin-1-il)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida



[0001477] A una solución de 4-[6-cloro-8-fluoro-2-[[1-[2-[2-[4-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-oxo-etil]piperazin-1-il]etoxi]etil]-4-piperidil]oxi]-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (52 mg, 0,04 mmol, 1 eq) en diclorometano (3 mL) se añadió ácido trifluoroacético (0,5 M, 0,08 mL, 1 eq). La mezcla se agitó a 15 °C durante 1 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[4-[2-[2-[4-[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il]oxi-1-piperidil]etoxi]etil]piperazin-1-il]acetil]amino]-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (52 mg, trifluoroacetato) como un aceite incoloro.

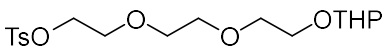
[0001478] Etapa 13: Preparación de (2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(4-(2-(2-(4-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)piperidin-1-il)etoxi)etil)piperazin-1-il)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida



[0001479] A una solución de (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[4-[2-[2-[4-[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il]oxi-1-piperidil]etoxi]etil]piperazin-1-il]acetil]amino]-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (52 mg, 41,18 umol, 1 eq, trifluoroacetato) en N,N-dimetilformamida (1 mL) y diclorometano (5 mL) se añadió 2,6-lutidina (176 mg, 1,65 mmol, 40 eq). La mezcla de reacción se enfrió hasta -70 °C. Luego, se añadió una solución de cloruro de prop-2-enoilo (2,61 mg, 0,03 mmol, 0,7 eq) en diclorometano (0,23 mL) y la mezcla se agitó a -70 °C durante 10 minutos. Se añadió diclorometano (20 mL) y agua (15 mL) y la mezcla se separó. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y luego se concentró para obtener el residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. para obtener (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[4-[2-[2-[4-[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-(4-prop-2-enoilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il]oxi-1-piperidil]etoxi]etil]piperazin-1-il]acetil]amino]-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (10,2 mg, 0,008 mmol, 20 % de rendimiento, 98 % de pureza) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 1202,6 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,74 - 8,38 (m, 1H), 8,27 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,80 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,74 - 7,49 (m, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 3H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 7,28 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 7,25 - 7,16 (m, 2H), 7,06 (d, *J*=2,3 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J*=10,5, 16,6 Hz, 1H), 6,18 (dd, *J*=2,3, 16,7 Hz, 1H), 5,78 - 5,70 (m, 1H), 5,03 (td, *J*=4,4, 8,3 Hz, 1H), 4,88 (quin, *J*=7,0 Hz, 1H), 4,53 - 4,33 (m, 2H), 4,30 - 4,20 (m, 1H), 3,92 (br d, *J*=2,5 Hz, 4H), 3,85 (br s, 2H), 3,77 (br s, 2H), 3,60 - 3,55 (m, 4H), 3,49 (br s, 10H), 3,02 (br d, *J*=16,1 Hz, 1H), 2,91 - 2,83 (m, 2H), 2,78 (br s, 2H), 2,47 (br s, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,30 - 2,22 (m, 2H), 2,10 - 1,95 (m, 3H), 1,80 - 1,62 (m, 1H), 1,80 - 1,62 (m, 2H), 1,48 - 1,33 (m, 3H), 0,90 (s, 8H).

[0001480] Ejemplo de síntesis de (2S,4R)-1-((2S)-14-(4-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)fenoxi)-2-(terc-butil)-4-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida (Ejemplo de compuesto 483)

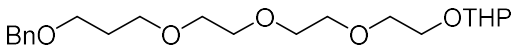
[0001481] Etapa 1: Preparación de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)etoxi)etilo



[0001482] A una solución de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etilo (32,70 g, 107,44 mmol, 1,00 eq) en diclorometano (300 mL) se añadió ácido 4-metilbencenosulfónico;piridina (2,97 g, 11,82 mmol, 0,11 eq), y luego se añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (14,28 g, 169,75 mmol, 15,5 mL, 1,58 eq) por goteo a 15 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para remover el solvente y luego se diluyó con agua (300 mL) y se extrajo con acetato de etilo (300 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (300 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto. Se obtuvo el compuesto 4-meil bencenosulfonato de 2-(2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-

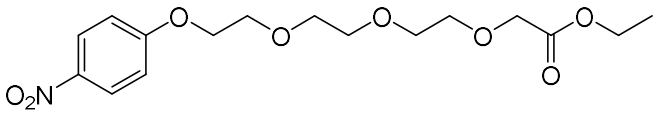
il)oxi)etoxi)etoxi)etilo (37,40 g, 89,92 mmol, 84 % de rendimiento, 93 % de pureza) como un líquido blanco. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 (d, *J*=8,0 Hz, 2H), 7,36 (d, *J*=8,4 Hz, 2H), 4,64 (t, *J*=3,2 Hz, 1H), 4,18 (t, *J*=4,8 Hz, 2H), 3,73 - 3,53 (m, 12H), 2,47 (s, 3H), 1,84 - 1,73 (m, 2H), 1,61 - 1,52 (m, 4H).

[0001483] Etapa 2: Preparación de 2-((1-fenil-2,6,9,12-tetraoxatetradecan-14-il)oxi)tetrahidro-2H-pirano



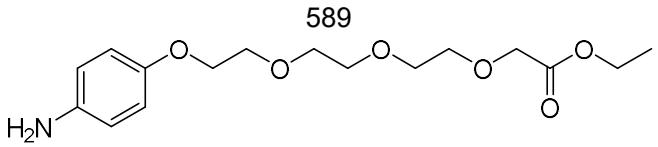
[0001484] A una solución de 4-metilbencenosulfonato de 2-(2-(2-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)etoxi)etoxi)etilo (37,00 g, 95,24 mmol, 1,00 eq) en xileno (370 mL) se añadió hidróxido de potasio (6,41 g, 114,29 mmol, 1,20 eq) y 3-(benciloxi)propan-1-ol (15,83 g, 95,24 mmol, 15,1 mL, 1,00 eq). La mezcla se agitó a 130 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para remover el solvente. El residuo se diluyó con acetato de etilo (800 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (300 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice ultrarrápida. Se obtuvo el compuesto 2-((1-fenil-2,6,9,12-tetraoxatetradecan-14-il)oxi)tetrahidro-2H-pirano (19,00 g, 41,23 mmol, 43 % de rendimiento, 83 % de pureza) como un sólido blanco. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,35 - 7,28 (m, 5H), 4,64 (t, *J*=3,6 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,88 - 3,49 (m, 18H), 2,05 - 1,26 (m, 8H).

[0001485] Etapa 3: Preparación de 2-(2-(2-(2-(4-nitrofenoxi)etoxi)etoxi)etoxi)acetato de etilo



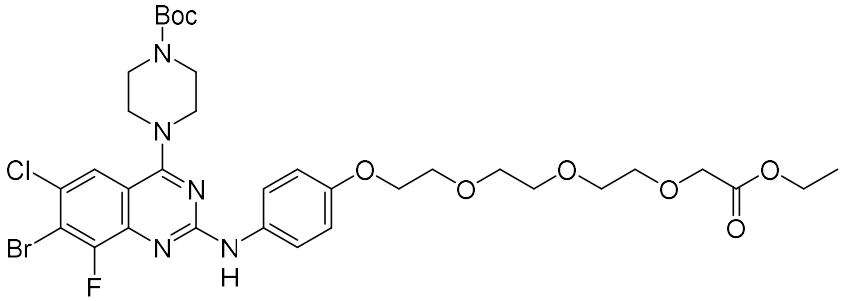
[0001486] A una solución de 2-[2-[2-[2-(p-tolilsulfoniloxi)etoxi]etoxi]etoxi]acetato de etilo (3 g, 7,68 mmol, 1 eq) y 4-nitrofenol (1,28 g, 9,22 mmol, 1,2 eq) en dimetil formamida (10 mL) se añadió carbonato de potasio (2,12 g, 15,37 mmol, 2 eq). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 mL) y luego se diluyó con agua (30 mL), se filtró y se extrajo con acetato de etilo (40 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. Se obtuvo el compuesto deseado 2-[2-[2-[2-(4-nitrofenoxi)etoxi]etoxi]etoxi]acetato de etilo (1,3 g, 3,64 mmol, 47 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/z*: 835,4 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 - 8,15 (m, 2H), 7,04 - 6,94 (m, 2H), 4,28 - 4,17 (m, 4H), 4,14 (s, 2H), 3,95 - 3,87 (m, 2H), 3,79 - 3,66 (m, 8H), 1,28 (t, J=7,2 Hz, 3H).

[0001487] Etapa 4: Preparación de 2-(2-(2-(2-(4-aminofenoxi)etoxi)etoxi)etoxi)acetato de etilo



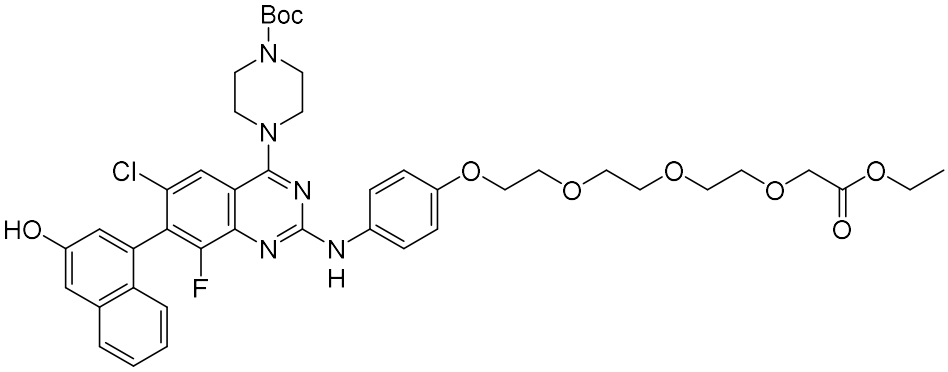
[0001488] A una solución de 2-[2-[2-[2-(4-nitrofenoxi)etoxi]etoxi]etoxi]acetato de etilo (1,3 g, 3,64 mmol, 1 eq) en alcohol etílico (10 mL) se añadió paladio sobre carbono (500 mg, 10 % de pureza). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 12 horas con hidrógeno (15 psi). La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto, el compuesto 2-[2-[2-[2-(4-aminofenoxi)etoxi]etoxi] etoxi]acetato de etilo (1,1 g, 3,36 mmol, 92 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,82 - 6,73 (m, 2H), 6,69 - 6,60 (m, 2H), 4,22 (q, J=7,2 Hz, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,09 - 4,03 (m, 2H), 3,86 - 3,79 (m, 2H), 3,78 - 3,66 (m, 9H), 1,34 - 1,21 (m, 4H).

[0001489] Etapa 5: Preparación de 4-(7-bromo-6-cloro-8-fluoro-2-((4-((11-oxo-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)fenil)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



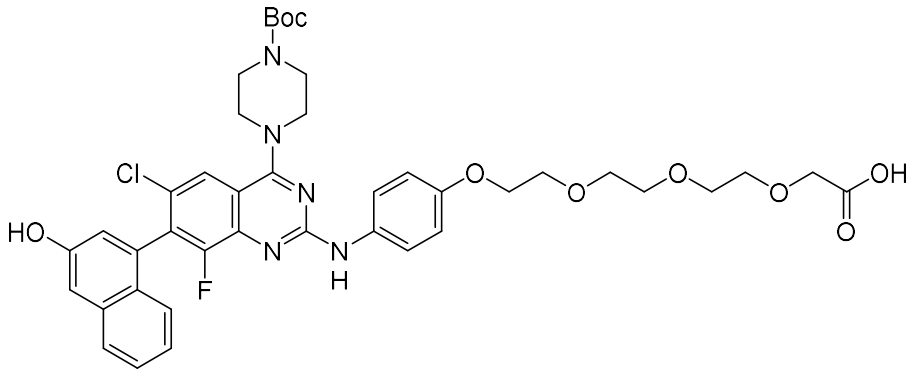
[0001490] A una solución de 2-[2-[2-[2-(4-aminofenoxi)etoxi]etoxi]etoxi]acetato de etilo (545 mg, 1,67 mmol, 2 eq) y 4-(7-bromo-2,6-dicloro-8-fluoro-quinazolin-4-il) piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0,83 mmol, 1 eq) en isopropanol (10 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (431 mg, 3,33 mmol, 4 eq). La mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 mL) y luego se diluyó con agua (30 mL), se filtró y se extrajo con acetato de etilo (40 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 20:1 a 3:1). Se obtuvo el compuesto deseado 4-[7-bromo-6-cloro-2-[4-[2-[2-[2- (2-etoxi-2-oxo-etoxi)etoxi]etoxi]etoxi]anilino]-8-fluoro-quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 0,65 mmol, 77 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 772,1 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,66 - 7,51 (m, 3H), 7,08 (s, 1H), 6,92 - 6,88 (m, 2H), 6,80 - 6,71 (m, 1H), 6,69 - 6,59 (m, 1H), 4,27 - 4,18 (m, 3H), 4,18 - 4,11 (m, 5H), 4,08 - 4,04 (m, 1H), 3,89 - 3,85 (m, 1H), 3,83 - 3,79 (m, 1H), 3,78 - 3,60 (m, 13H), 1,54 - 1,48 (m, 9H), 1,28 (t, J=7,2 Hz, 3H).

[0001491] Etapa 6: Preparación de 4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-2-((4-((11-oxo-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)fenil)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



[0001492] A una solución de 4-[7-bromo-6-cloro-2-[4-[2-[2-[2-(2-etoxi-2-oxo-etoxi) etoxi]etoxi]etoxi]anilino]-8-fluoro-quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (340 mg, 0,44 mmol, 1 eq) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-ol (143 mg, 0,53 mmol, 1,2 eq) en tetrahidrofurano (10 mL) se añadió fosfato de potasio (1,5 M, 0,9 mL, 3 eq) y [2-(2-aminofenil)fenil]paladio(1+);diciclohexil- [2-(2,4,6-triisopropil fenil)fenil]fosfano;metanosulfonato (37 mg, 0,04 mmol, 0,1 eq). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 mL) y luego se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1). Se obtuvo el compuesto deseado 4-[6-cloro-2-[4-[2-[2-[2-(2-etoxi-2-oxo-etoxi)etoxi]etoxi]etoxi] anilino]-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (122 mg, 0,15 mmol, 33 % de rendimiento) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 834,4 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,76 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,54 (d, J=7,8 Hz, 2H), 7,43 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 7,26 - 7,20 (m, 2H), 7,15 (s, 1H), 6,90 (d, J=8,8 Hz, 2H), 4,17 - 4,09 (m, 5H), 3,86 (t, J=4,4 Hz, 2H), 3,80 - 3,60 (m, 16H), 1,52 (s, 9H), 1,33 - 1,22 (m, 3H).

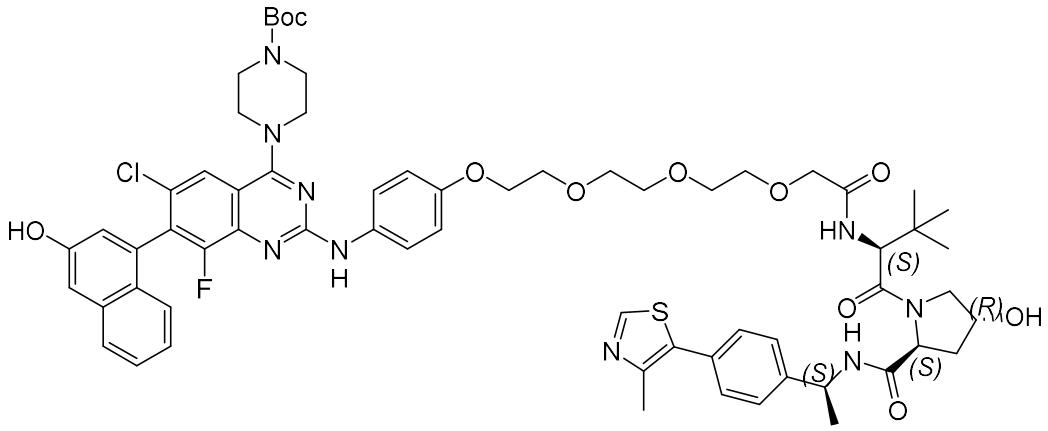
[0001493] Etapa 7: Preparación de ácido 2-(2-(2-(2-(4-((4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)fenoxi)etoxi)etoxi)etoxi)acético



[0001494] A una solución de 4-[6-cloro-2-[4-[2-[2-[2-(2-etoxi-2-oxo-etoxi)etoxi]etoxi] etoxi]anilino]-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

(180 mg, 0,21 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (5 mL) y agua (2 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (18 mg, 0,43 mmol, 2 eq). La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 12 horas. El residuo se ajustó hasta un pH = 4~5 con cloruro de hidrógeno 1 M, y luego se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto, el compuesto ácido 2-[2-[2-[2-[4-[[4-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-2-il]amino]fenoxi]etoxi]etoxi]etoxi]acético (170 mg, 0,2 mmol, 92 % de rendimiento, 94 % de pureza) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 806,4 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,74 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,60 - 7,29 (m, 5H), 7,10 - 6,96 (m, 1H), 6,83 (s, 2H), 4,07 (d, J=6,4 Hz, 2H), 3,88 - 3,57 (m, 14H), 2,33 - 2,24 (m, 2H), 1,58 - 1,40 (m, 9H), 1,01 - 0,78 (m, 4H).

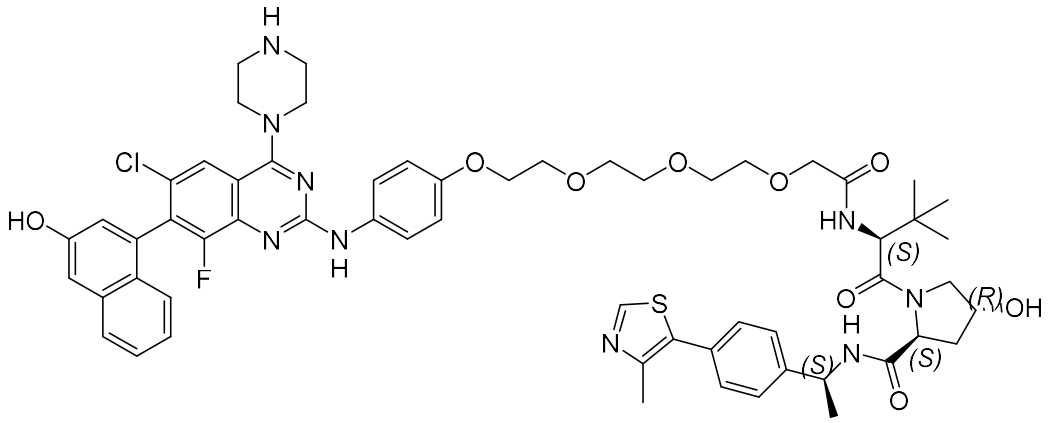
[0001495] Etapa 8: Preparación de 4-(6-cloro-8-fluoro-2-((4-(((S)-13-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-carbonil)-14,14,dimetil-11-oxo-3,6,9-trioxa-12-azapentadecil)oxi)fenil)amino)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



[0001496] A una solución de (2S,4R)-1-[(2S)-2-amino-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (94 mg, 0,21 mmol, 1 eq) en N,N-dimetilformamida (3 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (82 mg, 0,63 mmol, 3 eq) y ácido 2-[2-[2-[2-[4-[[4-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-2-il]amino]fenoxi]etoxi]etoxi]etoxi]acético (170 mg, 0,21 umol, 1 eq), 1-hidroxibenzotriazol (34 mg, 0,25 mmol, 1,2 eq), la mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 0,15 horas, luego se añadió 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (49 mg, 0,25 mmol, 1,2 eq) a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 0,15 horas. Luego, se calentó hasta 30 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 mL) y luego se diluyó con agua (30 mL), se filtró y se extrajo con acetato de etilo (40 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC prep. (diclorometano: metanol = 10:1). El

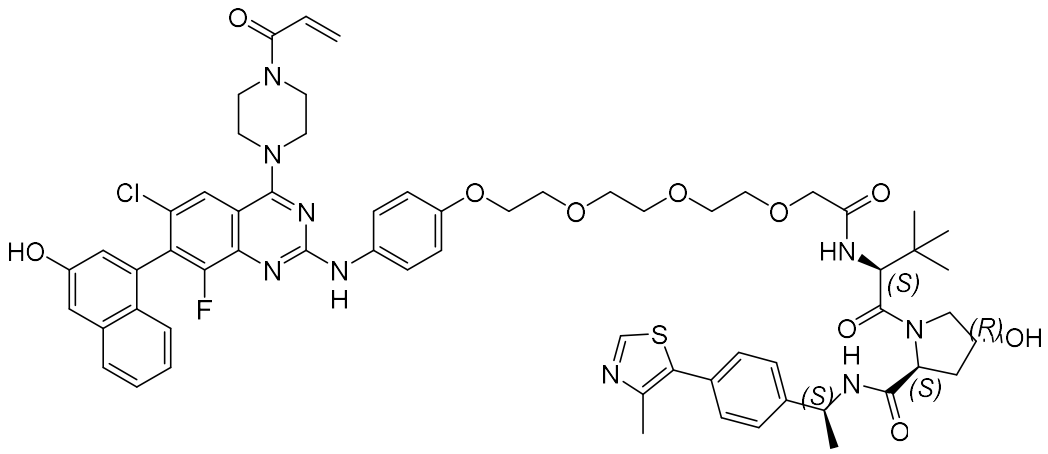
compuesto deseado 4-[6-cloro-8-fluoro-2-[4-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1- [(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-oxo-etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]anilino]-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 0,14 mmol, 65 % de rendimiento, 94 % de pureza) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 617,2 $[M/2+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (d, J=4,4 Hz, 1H), 7,74 (dd, J=3,2, 8,4 Hz, 1H), 7,69 - 7,60 (m, 3H), 7,46 - 7,29 (m, 6H), 7,25 - 7,09 (m, 2H), 6,92 (d, J=9,2 Hz, 2H), 5,06 (dd, J=6,8, 11,6 Hz, 1H), 4,88 - 4,75 (m, 1H), 4,59 - 4,41 (m, 2H), 4,21 - 4,11 (m, 2H), 4,09 - 3,98 (m, 2H), 3,96 - 3,86 (m, 1H), 3,84 - 3,80 (m, 2H), 3,77 - 3,55 (m, 16H), 2,49 (d, J=8,8 Hz, 3H), 2,10 - 1,97 (m, 1H), 1,52 (s, 9H), 1,44 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,30 - 1,22 (m, 1H), 1,04 (d, J=4,4 Hz, 9H), 0,93 - 0,79 (m, 1H).

[0001497] Etapa 9: Preparación de (2S,4R)-1-((2S)-2-(terc-butil)-14-(4-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(piperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)fenoxi)-4-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida



[0001498] A una solución de 4-[6-cloro-8-fluoro-2-[4-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R) -4-hidroxi-2-[[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]carbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2,2-dimetil-propil]amino]-2-oxo-etoxi]etoxi]etoxi]etoxi]anilino]-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 0,15 mmol, 1 eq) en diclorometano (2 mL) se añadió cloruro de hidrógeno/dioxano (4 M, 2 mL, 55 eq). La mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 0,15 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. Se añadió acetonitrilo al producto, luego se concentró a presión reducida para proporcionar el producto. Se obtuvo el compuesto deseado (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[2-[4-[[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil) -4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il]amino]fenoxi]etoxi]etoxi]etoxi]acetil]amino]-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (170 mg, HCl) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 567,3 $[M/2+1]^+$.

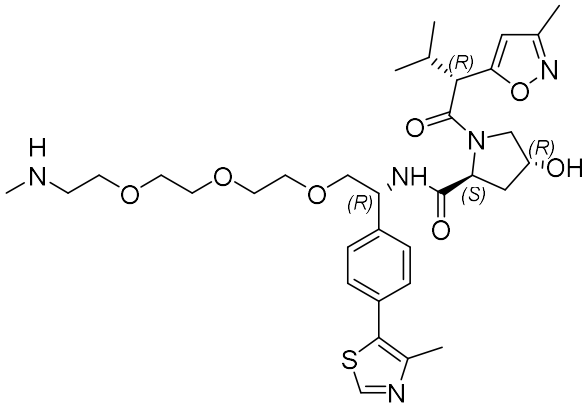
[0001499] Etapa 10: Preparación de (2S,4R)-1-((2S)-14-(4-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)fenoxi)-2-(terc-butil)-4-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida



[0001500] A una solución de (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[2-[2-[4-[[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-piperazin-1-il-quinazolin-2-il]amino]fenoxi]etoxi]etoxi]etoxi]acetil]amino]-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (70 mg, 0,06 mmol, 1 eq, HCl) en diclorometano (5 mL) se añadió 2,6-lutidina (64 mg, 0,6 mmol, 10 eq). La mezcla se agitó a 15 °C durante 0,15 horas, luego se añadió cloruro de prop-2-enoilo (5 mg, 0,06 mmol, 1 eq) a la mezcla a - 78 °C. La mezcla de reacción se agitó a - 78 °C durante 0,15 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 mL) y luego se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con diclorometano (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. Se obtuvo el compuesto deseado (2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[2-[2-[4-[[6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)-4-(4-prop-2-enoilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il]amino]fenoxi]etoxi]etoxi]etoxi]acetil]amino]-3,3-dimetil-butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (20,3 mg, 0,016 mmol, 26 % de rendimiento, 94 % de pureza) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 593,9 $[M/2+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,53 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,41 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,32 - 8,25 (m, 1H), 7,92 - 7,68 (m, 4H), 7,49 - 7,31 (m, 6H), 7,30 - 7,19 (m, 3H), 7,08 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,92 - 6,78 (m, 3H), 6,24 - 6,10 (m, 1H), 5,80 - 5,70 (m, 1H), 4,95 - 4,81 (m, 1H), 4,54 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,44 (t, J=8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,04 (t, J=3,6 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,88 - 3,69 (m, 9H), 3,66 - 3,51 (m, 11H), 2,44 (s, 3H), 2,10 - 1,98 (m, 1H), 1,82 - 1,71 (m, 1H), 1,44 - 1,27 (m, 3H), 0,93 (s, 9H).

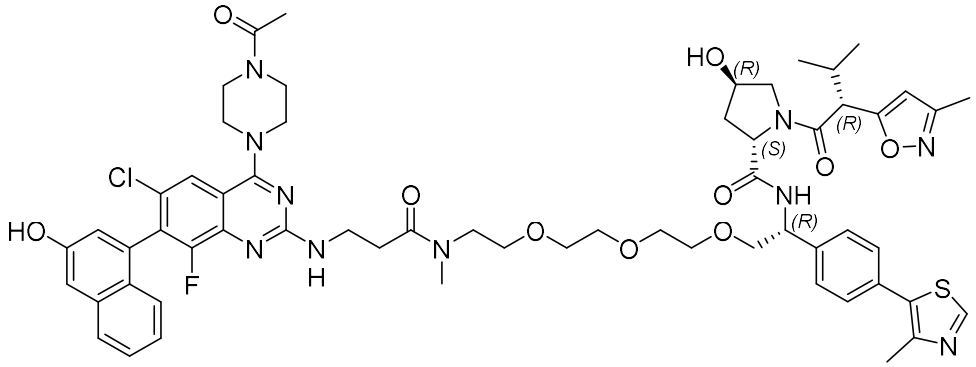
[0001501] Ejemplo de síntesis de (2S,4R)-N-((1R)-15-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-12-metil-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)-13-oxo-3,6,9-trioxa-12-azapentadecil)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metiltiazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida (Ejemplo de compuesto 487)

[0001502] Etapa 1: Preparación de (2S,4R)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)-N-((R)-13-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)-5,8,11-trioxa-2-azatridecan-13-il)pirrolidin-2-carboxamida



[0001503] A una solución de N-[2-[2-[2-[2-[(2R)-2-[[(2S,4R)-4-hidroxi-1-[(2R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carbonil]amino]-2-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etoxi]etoxi]etoxi]etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (28 mg, 0,04 mmol, 1 eq) en diclorometano (1 mL) se añadió ácido clorhídrico/dioxano (4 M, 1 mL, 108,28 eq), la mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 horas. La mezcla se concentró para proporcionar el producto. Se obtuvo el compuesto (2S,4R)-4-hidroxi-N-[(1R)-2-[2-[2-[2-(metilamino)etoxi]etoxi]etoxi]-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]-1-[(2R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carboxamida como un aceite amarillo pálido. LC/MS (ESI) *m/z*: 658,2 $[M+1]^+$.

[0001504] Etapa 2: Preparación de (2S,4R)-N-((1R)-15-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-12-metil-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)-13-oxo-3,6,9-trioxa-12-azapentadecil)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metiltiazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida

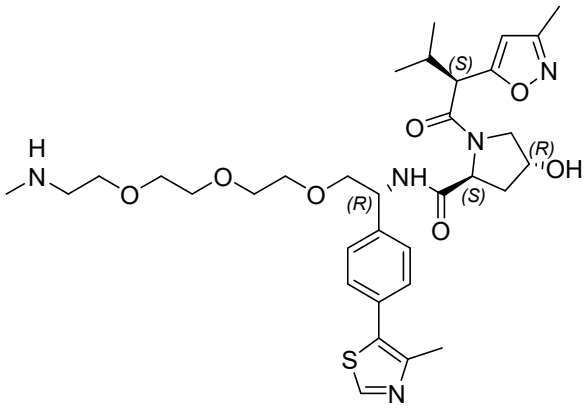


[0001505] A una solución de (2S,4R)-4-hidroxi-N-[(1R)-2-[2-[2-[2-(metilamino)etoxi]etoxi]etoxi]-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]-1-[(2R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carboxamida (26 mg, 0,04 mmol, 1 eq, clorhidrato), ácido 3-[[4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-2-il]amino]propanoico (24 mg, 0,04 mmol, 1,2 eq), 1-hidroxibenzotriazol (7 mg, 0,055 mmol, 1,5 eq) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (11 mg, 0,055 mmol, 1,5 eq) en N,N-dimetilformamida (1 mL) se añadió diisopropiletilamina (14 mg, 0,11 mmol, 3 eq). La solución de reacción se agitó a 20 °C durante 15 horas. El residuo se purificó mediante HPLC prep., la fracción de acetonitrilo se removió y el residuo se liofilizó para proporcionar el producto. Se obtuvo el compuesto (2S,4R)-N-[(1R)-2-[2-

[2-[2-[3-[[4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-2-il]amino]propanoil-metil-amino]etoxi]etoxi]etoxi]-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]-4-hidroxi-1-[(2R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carboxamida (6,5 mg, 0,005 mmol, 14,7 % de rendimiento, 97,9 % de pureza) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 1177,4 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,90 - 8,79 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 (d, *J*=8,3 Hz, 1H), 7,41 - 7,29 (m, 5H), 7,25 - 7,11 (m, 3H), 7,03 - 6,98 (m, 1H), 6,22 - 6,16 (m, 1H), 5,06 - 4,97 (m, 1H), 4,71 - 4,55 (m, 3H), 4,45 - 4,29 (m, 1H), 3,81 (br dd, *J*=8,7, 19,6 Hz, 12H), 3,62 - 3,48 (m, 12H), 3,14 - 3,07 (m, 2H), 2,91 (br s, 4H), 2,48 - 2,33 (m, 4H), 2,24 - 2,14 (m, 7H), 1,99 - 1,86 (m, 1H), 1,06 - 0,91 (m, 3H), 0,87 - 0,74 (m, 3H).

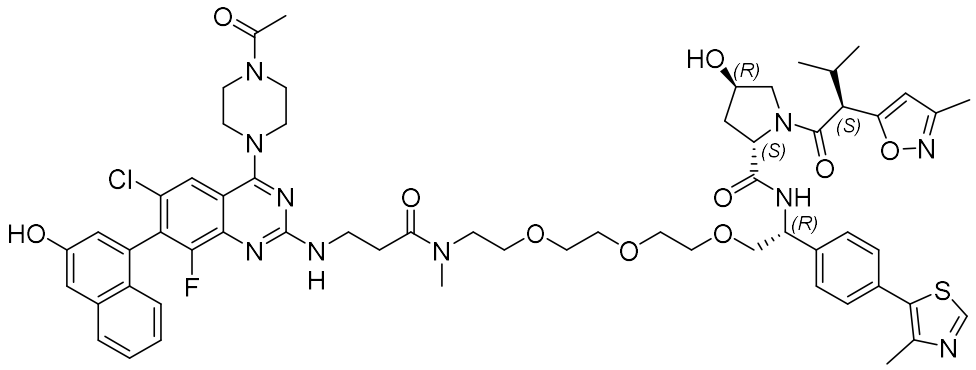
[0001506] Ejemplo de síntesis de (2S,4R)-N-((1R)-15-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-12-metil-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)-13-oxo-3,6,9-trioxa-12-azapentadecil)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metiltiazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida (Ejemplo de compuesto 488)

[0001507] Etapa 1: Preparación de (2S,4R)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)-N-((R)-13-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)-5,8,11-trioxa-2-azatridecan-13-il)pirrolidin-2-carboxamida



[0001508] A una solución de N-[2-[2-[2-[(2R)-2-[[(2S,4R)-4-hidroxi-1-[(2S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carbonil]amino]-2-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etoxi]etoxi]etoxi]etil]-N-metil-carbamato de terc-butilo (30 mg, 0,04 mmol, 1 eq) en diclorometano (1 mL) se añadió ácido clorhídrico/dioxano (4 M, 1 mL, 101,06 eq), la mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 horas. La mezcla se concentró para proporcionar el producto. Se obtuvo (2S,4R)-4-hidroxi-N-[(1R)-2-[2-[2-[2-(metilamino)etoxi]etoxi]etoxi]-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]-1-[(2S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carboxamida como un aceite amarillo pálido. LC/MS (ESI) *m/z*: 658,2 $[M+1]^+$.

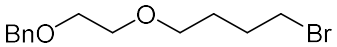
[0001509] Etapa 2: Preparación de (2S,4R)-N-((1R)-15-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-12-metil-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)-13-oxo-3,6,9-trioxa-12-azapentadecil)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metiltiazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida



[0001510] A una solución de (2S,4R)-4-hidroxi-N-[(1R)-2-[2-[2-[2-(metilamino)etoxi]etoxi]etoxi]-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]-1-[(2S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carboxamida (27 mg, 0,04 mmol, 1 eq, clorhidrato), ácido 3-[[4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-2-il]amino]propanoico (25 mg, 0,046 mmol, 1,2 eq), 1-hidroxibenzotriazol (8 mg, 0,058 mmol, 1,5 eq) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida (11 mg, 58,33 umol, 1,5 eq) en N,N-dimetilformamida (1 mL) se añadió diisopropiletilamina (15 mg, 0,12 mmol, 3 eq). La solución de reacción se agitó a 20 °C durante 15 horas. El residuo se purificó mediante HPLC prep., la fracción de acetonitrilo se removió y el residuo se liofilizó para proporcionar el producto. Se obtuvo el compuesto (2S,4R)-N-[(1R)-2-[2-[2-[2-[3-[[4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-2-il]amino]propanoil-metil-amino]etoxi]etoxi]etoxi]-1-[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]-4-hidroxi-1-[(2S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil]pirrolidin-2-carboxamida (7,9 mg, 0,006 mmol, 17 % de rendimiento, 98,7 % de pureza) como un sólido blanco. LC/MS (ESI) *m/z*: 1177,4 $[M+1]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,84 (d, *J*=1,2 Hz, 1H), 7,80 (br s, 1H), 7,73 (br d, *J*=8,6 Hz, 1H), 7,42 - 7,33 (m, 5H), 7,25 - 7,13 (m, 3H), 7,03 - 6,98 (m, 1H), 6,21 - 6,18 (m, 1H), 5,06 (br s, 1H), 4,69 - 4,52 (m, 3H), 4,44 - 4,33 (m, 1H), 3,84 - 3,71 (m, 12H), 3,62 - 3,49 (m, 12H), 3,16 - 3,07 (m, 2H), 2,94 - 2,70 (m, 4H), 2,45 - 2,37 (m, 4H), 2,23 - 2,14 (m, 7H), 2,01 - 1,88 (m, 1H), 1,04 (d, *J*=6,5 Hz, 3H), 0,84 (br d, *J*=6,8 Hz, 3H).

[0001511] Ejemplo de síntesis de (2S,4R)-1-((2S)-2-(3-(4-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)(3-(dimetilamino)-3-oxopropil)amino)etoxi)butoxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutanoil)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidin-2-carboxamida (Ejemplo de compuesto 495)

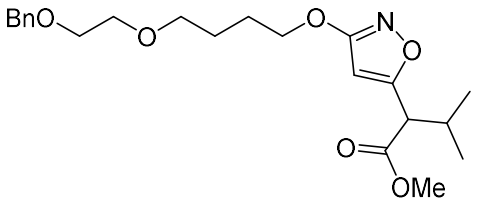
[0001512] Etapa 1: Preparación de ((2-(4-bromobutoxi)etoxi)metil)benceno



[0001513] A una solución de 2-benciloxietanol (20 g, 131,41 mmol, 18,69 mL, 1 eq) en tolueno (150 mL) agua (150 mL) se añadió hidróxido de sodio (42,05 g, 1,05 mol, 8 eq) e hidrógeno sulfato de tetrabutil amonio (44,62 g, 131,41 mmol, 1 eq) 1,4-dibromobutano (42,56 g, 197,11 mmol, 23,78 mL, 1,5 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. Se añadió ácido clorhídrico (1 N) para acidificar la fase de agua (PH = 4), y la solución se extrajo con acetato de

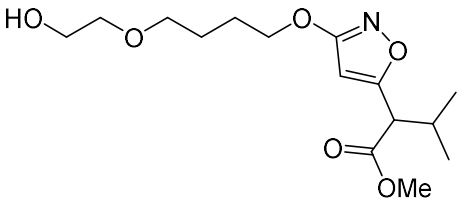
etilo (100 mL x 4). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 50/1 a 20/1). Se obtuvo el compuesto 2-(4-bromobutoxi)etoximetilbenceno (20 g, 69,64 mmol, 52 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,70 - 1,80 (m, 2 H), 1,92 - 2,01 (m, 2 H), 3,45 (t, J=6,8 Hz, 2 H), 3,52 (t, J=6,4 Hz, 2 H), 3,61 - 3,65 (m, 4 H), 4,59 (s, 2 H), 7,26 - 7,32 (m, 1 H), 7,36 (d, J=4,8 Hz, 4 H).

[0001514] Etapa 2: Preparación de 2-(3-(4-(2-(benciloxi)etoxi)butoxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutanoato de metilo



[0001515] Una mezcla de 2-(3-hidroxiisoxazol-5-il)-3-metil-butanoato de metilo (3 g, 15,06 mmol, 1 eq), 2-(4-bromobutoxi)etoximetilbenceno (4,33 g, 15,06 mmol, 1 eq), carbonato de potasio (4,16 g, 30,12 mmol, 2 eq) en N,N-dimetilformamida (40 mL) se desgasificó y se purgó con nitrógeno (3 veces), y luego la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno. El residuo se diluyó con agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL) y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 1/1). Se obtuvo el compuesto 2-[3-[4-(2-benciloxietoxi)butoxi]isoxazol-5-il]-3-metil-butanoato de metilo (4,2 g, 10,36 mmol, 68 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0,91 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 0,99 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 1,67 - 1,77 (m, 2 H), 1,81 - 1,90 (m, 2 H), 2,35 (dquin, J=8,4, 6,4, 6,4, 6,4, 6,4, 6,4 Hz, 1 H), 3,50 - 3,59 (m, 3 H), 3,60 - 3,65 (m, 4 H), 3,71 (s, 3 H), 4,21 (t, J=6,4 Hz, 2 H), 4,55 (s, 2 H), 6,00 (s, 1 H), 7,24 - 7,31 (m, 1 H), 7,32 - 7,37 (m, 3 H).

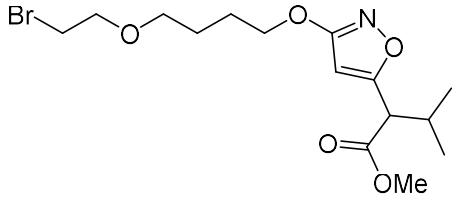
[0001516] Etapa 3: Preparación de 2-(3-(4-(2-hidroxietoxi)butoxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutanoato de metilo



[0001517] A una solución de 2-[3-[4-(2-benciloxietoxi)butoxi]isoxazol-5-il]-3-metil-butanoato de metilo (4,2 g, 10,36 mmol, 1 eq) en 1,2-dicloroetano (80 mL), agua (8 mL) se añadió diclorodicianobenzoquinona (11,76 g, 51,79 mmol, 5 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1

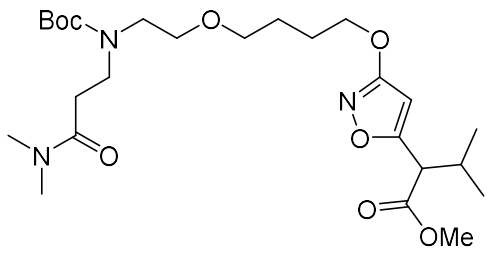
horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución de bicarbonato de sodio con saturación (150 mL) a 25 °C y luego se diluyó con agua (50 mL). La fase orgánica se separó y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 1/1). Se obtuvo el compuesto 2-[3-[4-(2-hidroxietoxi)butoxi]isoxazol-5-il]-3-metil-butanoato de metilo (2,7 g, 8,56 mmol, 82 % de rendimiento) como un líquido morado. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0,85 - 0,95 (m, 3 H), 0,95 - 1,04 (m, 3 H), 1,66 - 1,78 (m, 2 H), 1,79 - 1,92 (m, 2 H), 2,25 - 2,43 (m, 1 H), 3,46 - 3,60 (m, 5 H), 3,65 (br d, J=3,6 Hz, 2 H), 3,72 (br d, J=1,2 Hz, 3 H), 4,12 - 4,28 (m, 2 H), 6,00 (s, 1 H).

[0001518] Etapa 4: Preparación de 2-(3-(4-(2-bromoetoxi)butoxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutanoato de metilo



[0001519] A una solución de 2-[3-[4-(2-hidroxietoxi)butoxi]isoxazol-5-il]-3-metil-butanoato de metilo (2,7 g, 8,56 mmol, 1 eq) en tetrahidrofurano (60 mL) se añadió tetrabromuro de carbono (8,52 g, 25,68 mmol, 3 eq) ,y luego se añadió por goteo trifenilfosfina (6,74 g, 25,68 mmol, 3 eq) en tetrahidrofurano (20 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para remover el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1 a 5/1). Se obtuvo el compuesto 2-[3-[4-(2-bromoetoxi)butoxi]isoxazol-5-il]-3-metil-butanoato de metilo (3,1 g, 8,20 mmol, 95 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,93 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 1,00 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 1,70 - 1,78 (m, 2 H), 1,83 - 1,91 (m, 2 H), 2,30 - 2,40 (m, 1 H), 3,44 - 3,50 (m, 3 H), 3,55 (t, J=6,4 Hz, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 3,73 - 3,78 (m, 2 H), 4,24 (t, J=6,4 Hz, 2 H), 5,87 (s, 1 H).

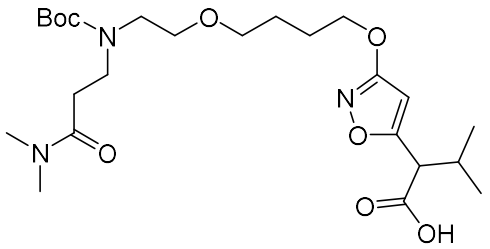
[0001520] Etapa 5: Preparación de 2-(3-(4-(2-((terc-butoxicarbonil)(3-(dimetilamino)-3-oxopropil)amino)etoxi)butoxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutanoato de metilo



[0001521] A una solución de 2-[3-[4-(2-bromoetoxi)butoxi]isoxazol-5-il]-3-metil-butanoato de metilo (1,5 g, 3,97 mmol, 1 eq) y 3-amino-N,N-dimetil-propanamida (750 mg, 4,91 mmol, 1,24

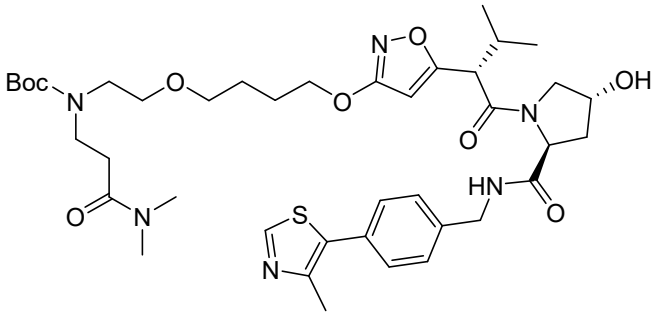
eq, clorhidrato) en alcohol etílico (40 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (2,60 g, 20,12 mmol, 3,50 mL, 5,07 eq). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró para proporcionar un residuo. Se obtuvo el compuesto 2-[3-[4-[2-[[3-(dimetilamino)-3-oxo-propil]amino]etoxi]butoxi]isoxazol-5-il]-3-metil-butanoato de metilo (1 g) como un aceite amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 414,3 $[M+1]^+$. A una solución de 2-[3-[4-[2-[[3-(dimetilamino)-3-oxo-propil]amino]etoxi]butoxi]isoxazol-5-il]-3-metil-butanoato de metilo (1 g, 2,42 mmol, 1 eq) y N,N-diisopropiletilamina (1,25 g, 9,67 mmol, 1,68 mL, 4 eq) en diclorometano (40 mL) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,06 g, 4,84 mmol, 1,11 mL, 2 eq) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua helada (60 mL) y se agitó durante 5 minutos. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (40 mL × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. Se obtuvo el compuesto 2-[3-[4-[2-[terc-butoxicarbonil-[3-(dimetilamino)-3-oxo-propil]amino]etoxi]butoxi]isoxazol-5-il]-3-metil-butanoato de metilo (0,51 g, 992,95 umol, 41 % de rendimiento) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 514,2 $[M+1]^+$.

[0001522] Etapa 6: Preparación de ácido 2-(3-(4-(2-((terc-butoxicarbonil)(3-(dimetilamino)-3-oxopropil)amino)etoxi)butoxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutanoico



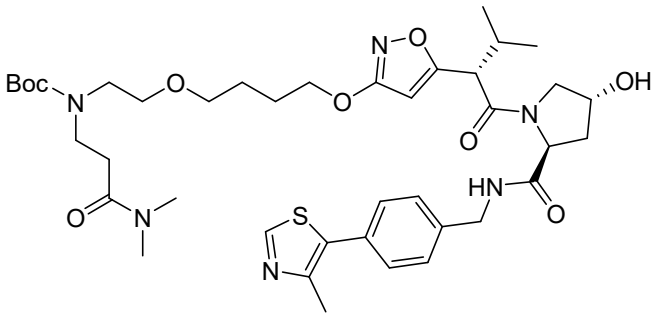
[0001523] A una solución de 2-[3-[4-[2-[terc-butoxicarbonil-[3-(dimetilamino)-3-oxo-propil]amino]etoxi]butoxi]isoxazol-5-il]-3-metil-butanoato de metilo (450 mg, 876,13 umol, 1 eq) en tetrahidrofurano (8 mL) y alcohol metílico (8 mL) y agua (8 mL) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (110,30 mg, 2,63 mmol, 3 eq). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se ajustó hasta un pH=5 con solución de ácido clorhídrico con dilución (1 N) a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto. Se obtuvo el compuesto ácido 2-[3-[4-[2-[terc-butoxicarbonil-[3-(dimetilamino)-3-oxo-propil]amino]etoxi]butoxi]isoxazol-5-il]-3-metil-butanoico (450 mg) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI) *m/z*: 500,3 $[M+1]^+$.

[0001524] Etapa 7: Preparación de (3-(dimetilamino)-3-oxopropil)(2-(4-((5-((S)-1-((2S,4R)-4-hidroxi-2-((4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3-dimetil-1-oxobutan-2-il)isoxazol-3-il)oxi)butoxi)etil)carbamato de terc-butilo



[0001525] A una solución de 2-[3-[4-[2-[terc-butoxicarbonil-[3-(dimetilamino)-3-oxo-propil]amino]etoxi]butoxi]isoxazol-5-il]-3-metil-butanoico (400 mg, 800,65 umol, 1 eq) y [dimetilamino(triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metileno]-dimetil-amonio;hexafluorofosfato (921 mg, 2,42 mmol, 3,03 eq) en N,N-dimetilformamida (8 mL) se añadió (2S,4R)-4-hidroxi-N-[[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida (255 mg, 803,39 umol, 1 eq) y N,N-diisopropiletilamina (420 mg, 3,25 mmol, 566,04 uL, 4,06 eq). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla se vertió en agua helada (40 mL) y se agitó durante 5 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mL × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL × 2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (diclorometano/alcohol metílico = 20/1 a 10/1). Se obtuvo el compuesto N-[3-(dimetilamino)-3-oxo-propil]-N-[2-[4-[5-[1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]metilcarbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil]isoxazol-3-il]oxibutoxi]etil]carbamato de terc-butilo (650 mg, 748,45 umol, 93 % de rendimiento, 92 % de pureza) como un sólido blancuzco. LC/MS (ESI) *m/z*: 799,4 $[M+1]^+$.

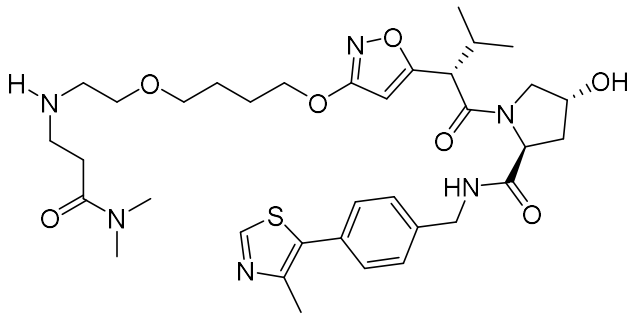
[0001526] Etapa 8: Preparación de (3-(dimetilamino)-3-oxopropil)(2-(4-((5-((S)-1-((2S,4R)-4-hidroxi-2-((4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3-dimetil-1-oxobutan-2-il)isoxazol-3-il)oxi)butoxi)etil)carbamato de terc-butilo



[0001527] El N-[3-(dimetilamino)-3-oxo-propil]-N-[2-[4-[5-[1-[(2S)-4-hidroxi-2-[[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]metilcarbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil]isoxazol-3-il]oxibutoxi]etil]carbamato de terc-butilo (630,00 mg, 788,50 umol, 1 eq) se separó mediante SFC. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. Se obtuvo el compuesto N-[3-(dimetilamino)-3-oxo-propil]-N-[2-[4-[5-[(1S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]metilcarbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil]isoxazol-3-il]oxibutoxi]etil]carbamato de

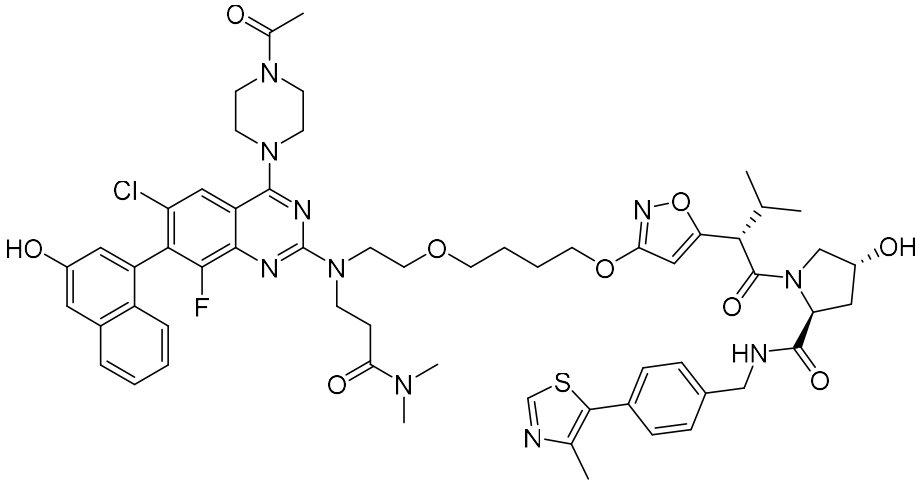
terc-butilo (0,3 g, 364,21 umol, 46 % de rendimiento, 97 % de pureza) como un sólido amarillo claro.

[0001528] Etapa 9: Preparación de (2S,4R)-1-((S)-2-(3-(4-(2-((3-(dimetilamino)-3-oxopropil)amino)etoxi)butoxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutanoil)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidin-2-carboxamida



[0001529] Una mezcla de N-[3-(dimetilamino)-3-oxo-propil]-N-[2-[4-[5-[(1S)-1-[(2S,4R)-4-hidroxi-2-[[4-(4-metiltiazol-5 -il)fenil]metilcarbamoil]pirrolidin-1-carbonil]-2-metil-propil]isoxazol-3-il]oxibutoxi]etil]carbamato de terc-butilo (150 mg, 187,74 umol, 1 eq) y clorhídrico/dioxano (4 M, 10 mL) se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró para proporcionar el producto. Se obtuvo el compuesto (2S,4R)-1-[(2S)-2-[3-[4-[2-[[3-(dimetilamino)-3-oxo-propil]amino]etoxi]butoxi]isoxazol-5-il]-3-metil-butanoil]-4-hidroxi-N-[[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida (130 mg, 176,79 umol, 94 % de rendimiento, clorhidrato) se obtuvo como un sólido amarillo claro. LC/MS (ESI) *m/z*: 699,3 $[M+1]^+$.

[0001530] Etapa 10: Preparación de (2S,4R)-1-((2S)-2-(3-(4-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)(3-(dimetilamino)-3-oxopropil)amino)etoxi)butoxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutanoil)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidin-2-carboxamida



[0001531] A una solución de 1-[4-[2,6-dicloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-4-il]piperazin-1-il]etanona (40 mg, 82,42 umol, 1 eq) y (2S,4R)-1-[(2S)-2-[3-[4-[2-[[3-(dimetilamino)-3-oxo-propil]amino]etoxi]butoxi]isoxazol-5-il]-3-metil-butanoil]-4-hidroxi-N-[[4-(4-

metiltiazol-5-il)fenil]metil]pirrolidin-2-carboxamida (130 mg, 176,79 umol, 2,15 eq, clorhidrato) en dioxano (1 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (159,78 mg, 1,24 mmol, 215,33 uL, 15 eq). La mezcla se agitó a 100 °C durante 10 horas. La mezcla se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa semipreparativa. Se obtuvo el compuesto (2S,4R)-1-[(2S)-2-[3-[4-[2-[[4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxi-1-naftil)quinazolin-2-il]-[3-(dimetilamino)-3-oxo-propil]amino]etoxi]butoxi]isoxazol-5-il]-3-metil-butanoil]-4-hidroxi-N-[[4-(4-metiltiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidin-2-carboxamida (29,1 mg, 24,09 umol, 29 % de rendimiento, 95 % de pureza) como un sólido amarillo. LC/MS (ESI) *m/z*: 1169,5 $[M+23]^+$; ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0,57 - 0,65 (m, 1 H), 0,76 (d, J=6,4 Hz, 1 H), 0,85 - 0,92 (m, 2 H), 1,03 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 1,54 - 1,79 (m, 4 H), 2,01 - 2,10 (m, 1 H), 2,14 (s, 3 H), 2,19 - 2,27 (m, 1 H), 2,27 - 2,38 (m, 1 H), 2,40 - 2,47 (m, 3 H), 2,76 - 2,93 (m, 5 H), 2,99 - 3,16 (m, 3 H), 3,42 - 3,49 (m, 2 H), 3,63 - 3,81 (m, 12 H,) 3,84 - 4,15 (m, 6 H), 4,34 - 4,42 (m, 2 H), 4,47 (br s, 1 H), 4,54 - 4,69 (m, 2 H), 5,84 - 5,98 (m, 1 H), 6,97 - 7,05 (m, 1 H), 7,10 - 7,19 (m, 1 H), 7,23 (br d, J=2,4 Hz, 2 H), 7,30 - 7,40 (m, 4 H), 7,41 - 7,50 (m, 1 H), 7,72 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,75 - 7,80 (m, 1 H), 8,79 - 8,89 (m, 1 H).

Control del nivel de proteínas

[0001532] Esta descripción también proporciona métodos para el control de los niveles de proteínas dentro de una célula. Esto se basa en el uso de los compuestos tal como se describen en la presente, que se sabe que interactúan con una proteína diana específica de forma tal que la degradación de una proteína diana *in vivo* tenga como resultado el control de la cantidad de proteínas en un sistema biológico, preferentemente para un beneficio terapéutico particular.

[0001533] Los ejemplos que siguen se usan para colaborar en la descripción de la presente invención, pero no deberían verse como taxativos de la presente invención de modo alguno.

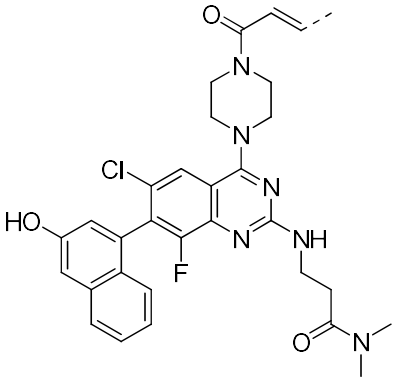
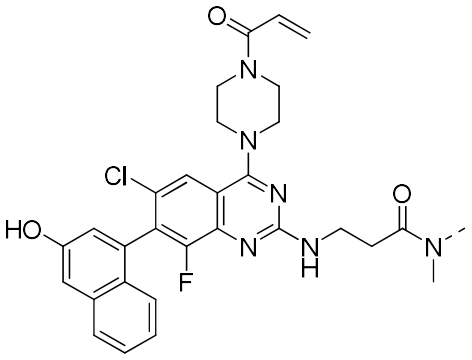
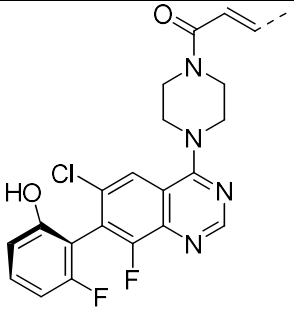
Modalidades específicas de la presente descripción

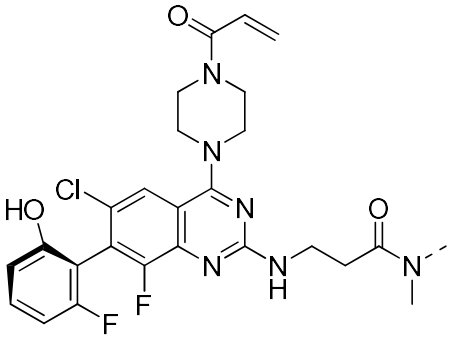
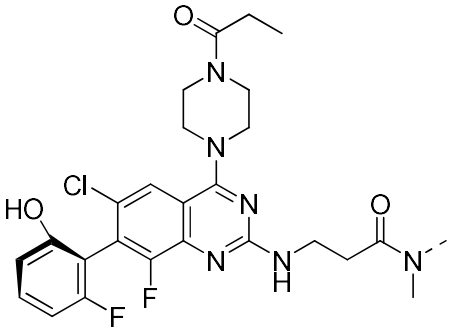
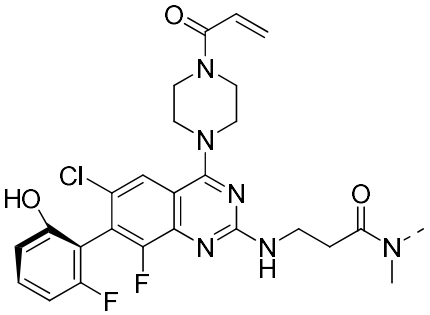
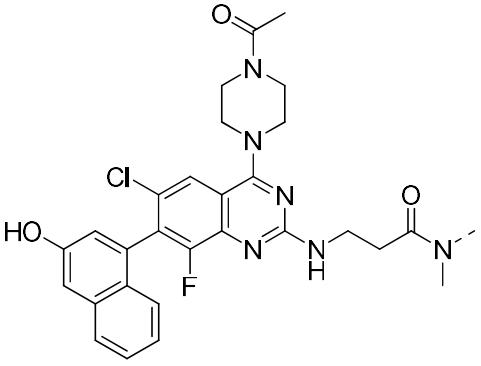
[0001534] La presente descripción abarca las siguientes modalidades específicas. Las siguientes modalidades pueden incluir todos los rasgos que se enumeran en una modalidad precedente, tal como se especifica. Cuando corresponde, las modalidades que siguen también pueden incluir los elementos enumerados en cualquiera de las modalidades anteriores de manera inclusiva o alternativa (p. ej., una octava modalidad puede incluir los elementos enumerados en una primera modalidad, tal como se indica, y/o los elementos de cualquiera de las modalidades segunda a séptima).

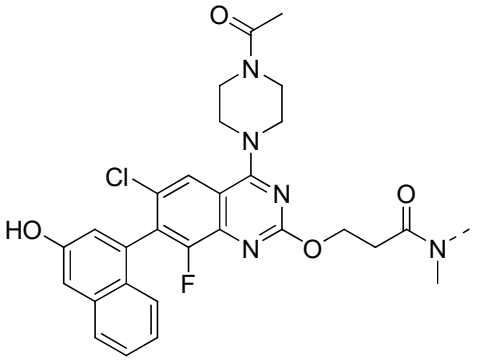
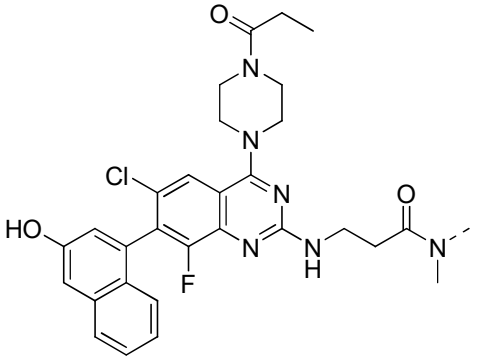
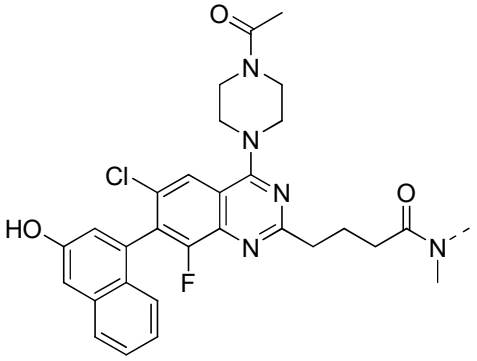
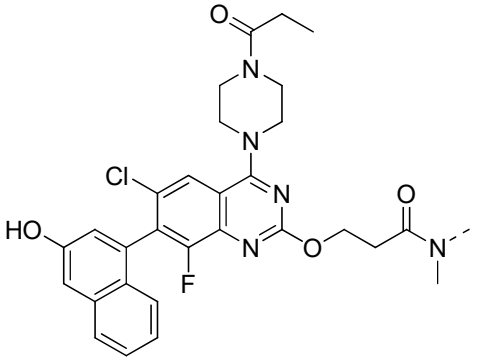
[0001535] En determinadas modalidades, la descripción proporciona los siguientes ejemplos de moléculas bifuncionales KRas (ejemplos de compuestos 1-10 de las Tablas 4 y 5, y 11-249, 254-454 y 458-573 de las Tablas 6, 8, 10 y 12), lo cual incluye sales, profármacos, polimorfos, análogos, derivados y formas deuteradas de estas.

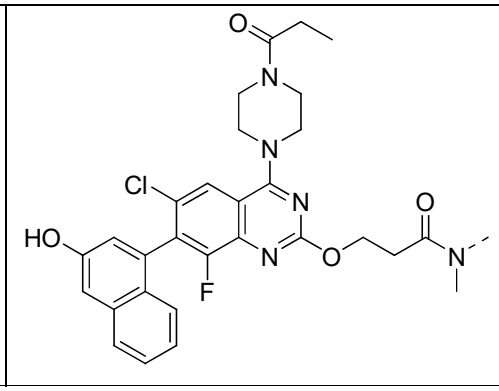
[0001536] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, el compuesto bifuncional de la presente descripción incluye un PTM de la Tabla 1 (p. ej., PTM-1, PTM-2, PTM-3, PTM-4, PTM-5 o PTM-6), un enlazador de la Table 2 (p. ej., L-1, L-2, L-3, L-4, L-5 o L-6), y un ULM de la Tabla 3 (p. ej., ULM-1, ULM-2, ULM-3, ULM-4 o ULM-5), lo cual incluye sales, profármacos, polimorfos, análogos, derivados y formas deuteradas de estos:

[0001537] Tabla 1. Ejemplos de PTM de ejemplos de PROTAC de la presente descripción

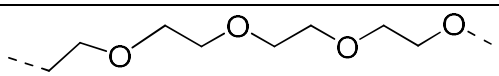
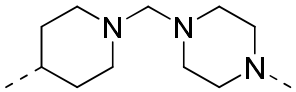
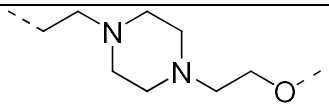
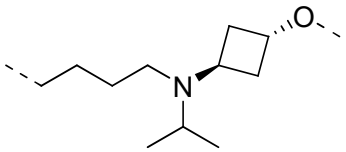
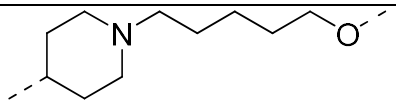
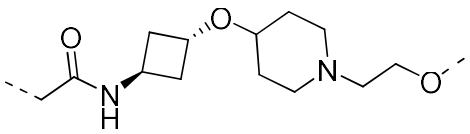
N.º de PTM	Estructura química
PTM-1	
PTM-2	
PTM-3	

PTM-4	
PTM-5	
PTM-6	
PTM-7	

PTM-8	
PTM-9	
PTM-10	
PTM-11	

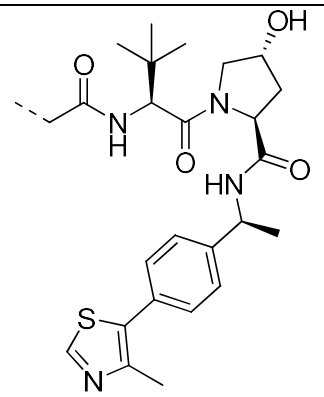
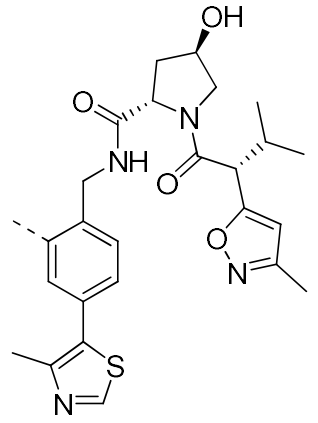
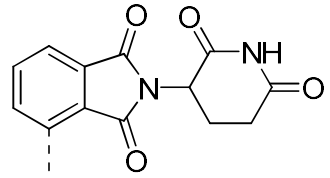
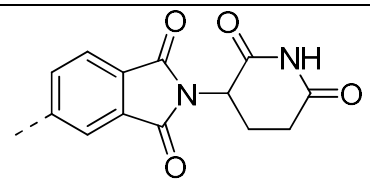
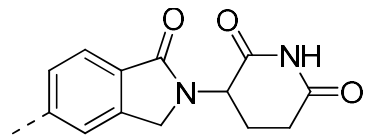
PTM-12	

[0001538] Tabla 2. Ejemplos de enlazadores de ejemplos de PROTAC de la presente descripción

N.º de enlazador	Estructura química
L-1	
L-2	
L-3	
L-4	
L-5	
L-6	

[0001539] Tabla 3. Ejemplos de ULM de ejemplos de PROTAC de la presente descripción

N.º de ULM	Estructura química

ULM-1	
ULM-2	
ULM-3	
ULM-4	
ULM-5	

[0001540] En determinados ejemplos de modalidades tal como se describe en la presente, se proporciona un compuesto que tiene un enlazador seleccionado de la Tabla 2 (p. ej., L-1, L-2, L-3, L-4, L-5 o L-6) acoplado a un PTM de la Table 1 (p. ej., PTM-1, PTM-2, PTM-3, PTM-4, PTM-5 o PTM-6) y un ULM de la Tabla 3 (p. ej., ULM-1, ULM-2, ULM-3, ULM-4 o ULM-5). Por ejemplo, el PTM de la Tabla 1, el enlazador de la Tabla 2, y el ULM de la Tabla 3 pueden combinarse en cualquier combinación deseada, p. ej., PTM-1/L-1/ULM-1 o PTM-2/L-1/ULM-1, etc., de modo de formar ejemplos de compuestos de la presente descripción.

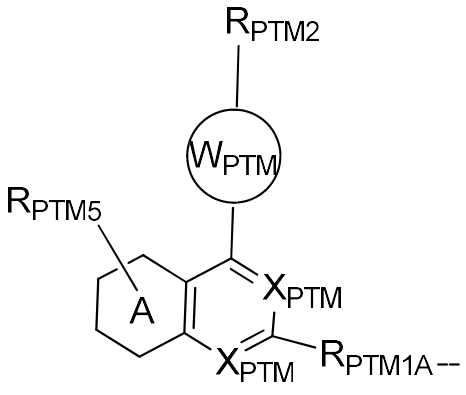
[0001541] Un aspecto de la presente descripción proporciona un compuesto bifuncional que tiene la estructura química:

ULM—L—PTM,

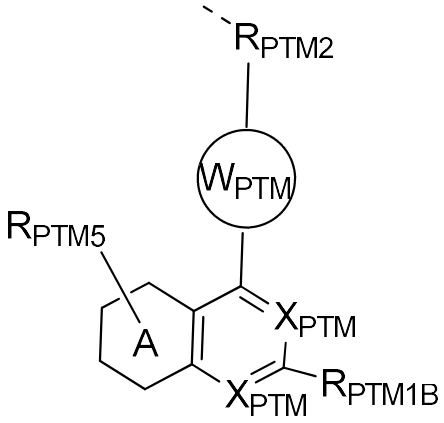
una sal, un enantiómero, un estereoisómero, un solvato, un polimorfo o un profármaco farmacéuticamente aceptable de este, donde: el ULM es un resto de unión a la ubiquitina ligasa E3 de molécula pequeña que se une a una ubiquitina ligasa E3; el PTM es una molécula pequeña que comprende un resto que se dirige a la proteína de sarcoma de rata Kirsten (KRas); y L es un enlace o resto enlazador químico que conecta el ULM y el PTM.

[0001542] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, el resto de unión a la ubiquitina ligasa E3 que se dirige a una ubiquitina ligasa E3 se selecciona dentro del grupo que consiste en Von Hippel-Lindau (VLM), cereblon (CLM), homólogo diminuto doble de ratón2 (MLM), e IAP (ILM).

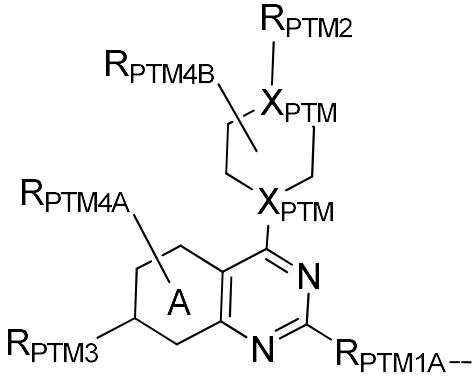
[0001543] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, el PTM es representado por:



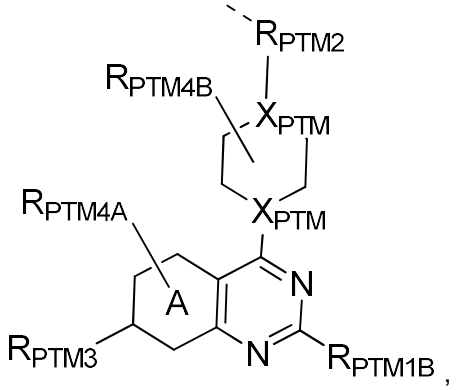
PTM-I



PTM-II



PTM-III



PTM-IV

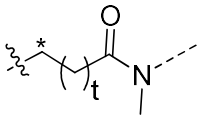
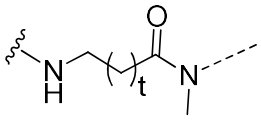
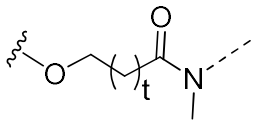
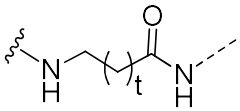
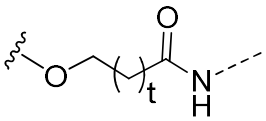
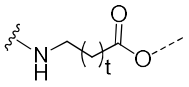
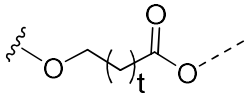
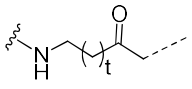
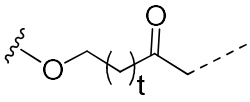
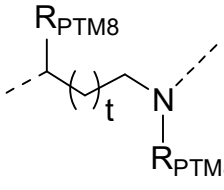
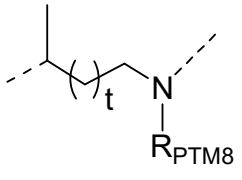
donde:

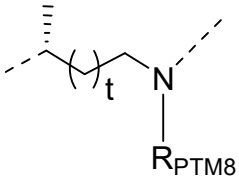
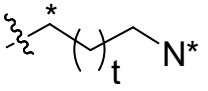
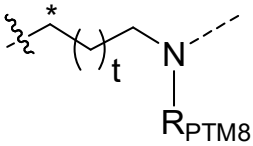
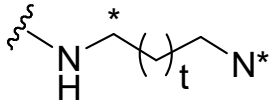
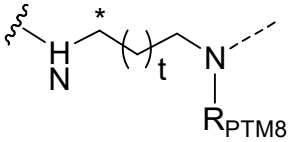
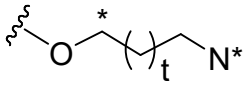
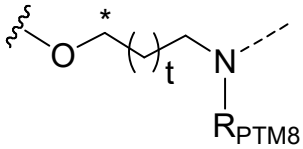


es un arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

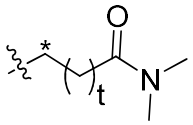
X_{PTM} es C o N;

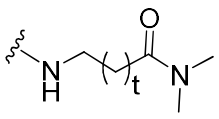
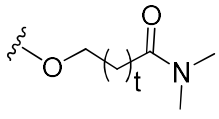
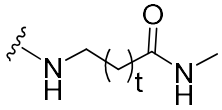
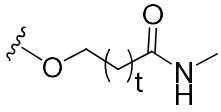
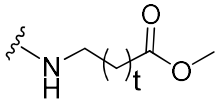
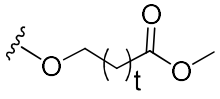
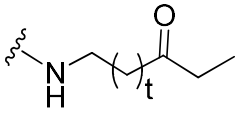
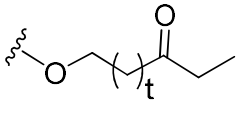
W_{PTM} se elige dentro del grupo que consiste en cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido y heteroalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido (p. ej., arilo C5-C7 opcionalmente sustituido), heteroarilo opcionalmente sustituido (p. ej., heteroarilo C5-C7 opcionalmente sustituido);

R_{PTM1A} es $NR_{PTM9}R_{PTM10}$, $OR_{PTM9}R_{PTM10}$, H, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido, O-(cicloalquilo C3-C6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, heteroalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido, O-(heteroalquilo C3-C6) opcionalmente sustituido, O-alquilo C_{1-4}-heteroalquilo C_{3-6}opcionalmente sustituido, O-alquilo C_{1-4}-heterocicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido (p. ej., arilo C5-C7 opcionalmente sustituido), O-arilo opcionalmente sustituido (p. ej., O-(arilo C5-C7) opcionalmente sustituido), heteroarilo opcionalmente sustituido (p. ej., heteroarilo C5-C7 opcionalmente sustituido), O-heteroarilo opcionalmente sustituido (p. ej., O-(heteroarilo C5-C7) opcionalmente sustituido),  opcionalmente sustituido (p. ej., opcionalmente sustituido con al menos un alquilo, tal como el carbono * opcionalmente puede sustituirse con un alquilo),  opcionalmente sustituido,  opcionalmente sustituido,  opcionalmente sustituido,  opcionalmente sustituido,  opcionalmente sustituido,  opcionalmente sustituido,  opcionalmente sustituido,  opcionalmente sustituido,  opcionalmente sustituido, 

opcionalmente sustituido,  opcionalmente sustituido,  opcionalmente sustituido (p. ej., opcionalmente sustituido con al menos un alquilo, tal como el carbono * opcionalmente puede sustituirse con un alquilo),  opcionalmente sustituido (p. ej., opcionalmente sustituido con al menos un alquilo, tal como el carbono * opcionalmente puede sustituirse con un alquilo),  opcionalmente sustituido (p. ej., opcionalmente sustituido con al menos un alquilo, tal como el carbono * opcionalmente puede sustituirse con un alquilo),  opcionalmente sustituido (p. ej., opcionalmente sustituido con al menos un alquilo, tal como el carbono * opcionalmente puede sustituirse con un alquilo),  opcionalmente sustituido (p. ej., opcionalmente sustituido con al menos un alquilo, tal como el carbono * opcionalmente puede sustituirse con un alquilo),  opcionalmente sustituido (p. ej., opcionalmente sustituido con al menos un alquilo, tal como el carbono * opcionalmente puede sustituirse con un alquilo), donde N* es un átomo de N de un heterocicloalquilo del enlazador (L);

R_{PTM1B} es $NR_{PTM9}R_{PTM10}$, $OR_{PTM9}R_{PTM10}$, H, alquilo opcionalmente sustituido, O-alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido, O-(cicloalquilo C3-C6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-6}opcionalmente sustituido, heteroalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido, O-(heteroalquilo C3-C6) opcionalmente sustituido, O-alquilo C_{1-4}-heteroalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido (p. ej., arilo C5-C7 opcionalmente sustituido), O-arilo opcionalmente sustituido (p. ej., O-(arilo C5-C7) opcionalmente sustituido), heteroarilo opcionalmente sustituido (p. ej., heteroarilo C5-C7 opcionalmente sustituido), O-heteroarilo opcionalmente sustituido (p. ej., O(heteroarilo C5-C7)



opcionalmente sustituido), opcionalmente sustituido (p. ej., opcionalmente sustituido con al menos un alquilo, tal como el carbono * opcionalmente puede sustituirse con un alquilo),  opcionalmente sustituido,  opcionalmente sustituido,  opcionalmente sustituido,  opcionalmente sustituido,  opcionalmente sustituido,  opcionalmente sustituido,  opcionalmente sustituido,  opcionalmente sustituido;

R_{PTM9} y R_{PTM10} son cada uno de manera independiente H, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, amina alifática opcionalmente sustituida, amida alifática opcionalmente sustituida;

R_{PTM2} es H, $(C=O)R_{PTM2'}$, alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido;

$R_{PTM2'}$ es alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, $-N(R_{PTM8})_2$ o $-C(OH)_2$;

R_{PTM3} es alquilo, alcoxi, fenilo o naftaleno, cada uno sustituido de manera independiente con OH, H, halógeno;

R_{PTM4A} es OH, H, halógeno, alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido;

R_{PTM4B} es OH, H, halógeno, alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido;

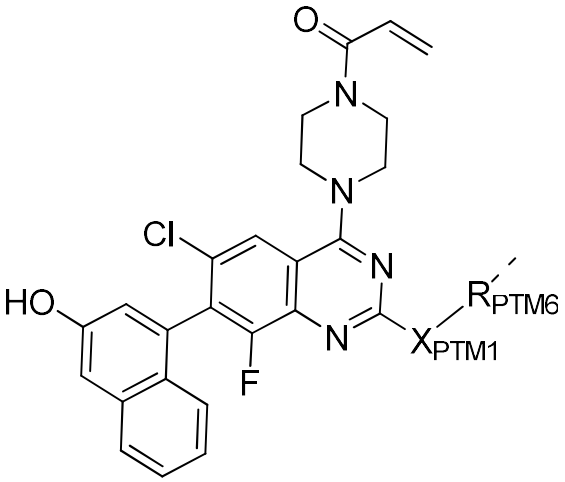
R_{PTM5} se elige dentro del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido, biarilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, biheteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido, cicloheteroalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido, halógeno, H, alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido (p. ej., alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido), OH y alcoxi;

R_{PTM8} es un H o un alquilo (p. ej., un alquilo C1, un alquilo C2, un alquilo C3 o un alquilo C4);

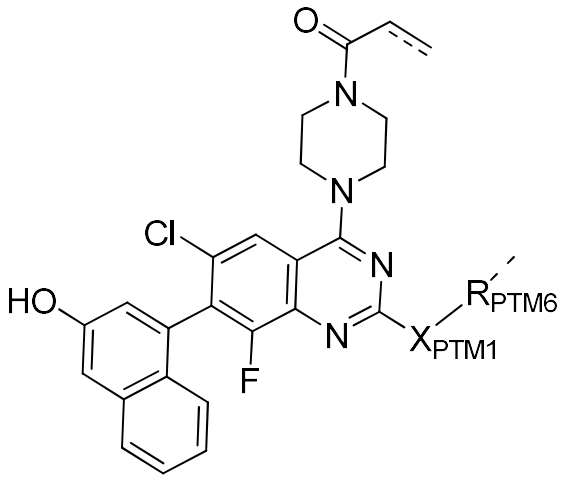
t es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6; y

 indica el sitio de unión de al menos uno de un enlazador, ULM, ULM', CLM, CLM', VLM, VLM', ILM, ILM', MLM, MLM', o una combinación de estos.

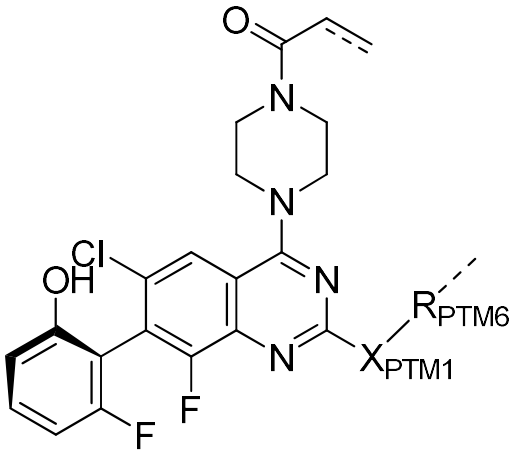
[0001544] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, el PTM es representado por:



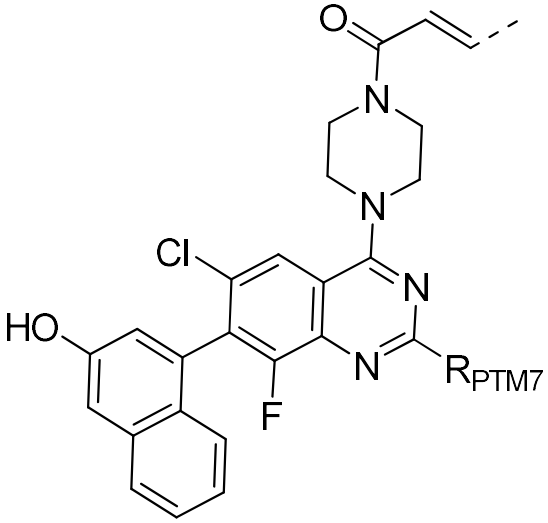
PTM-Va



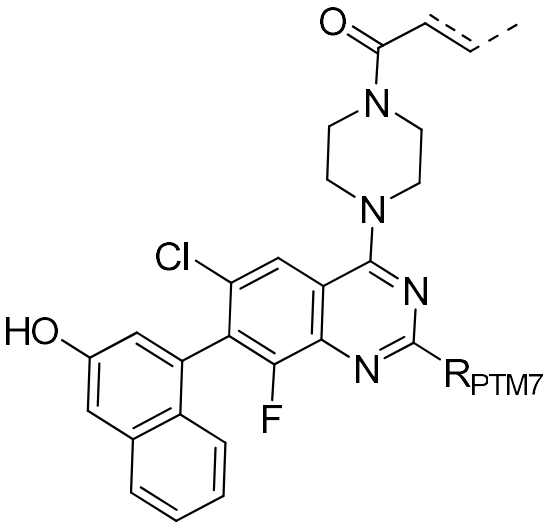
PTM-Vb



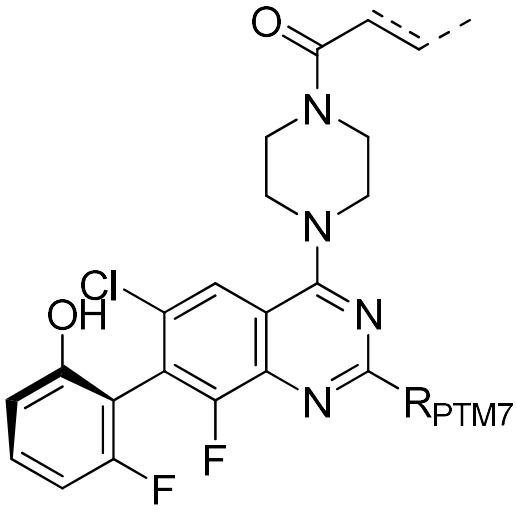
PTM-VI



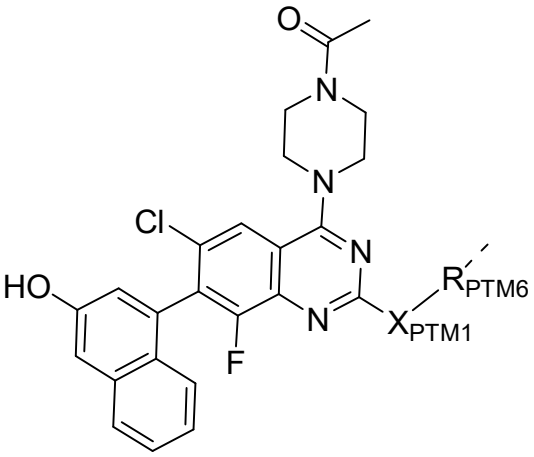
PTM-VIIa



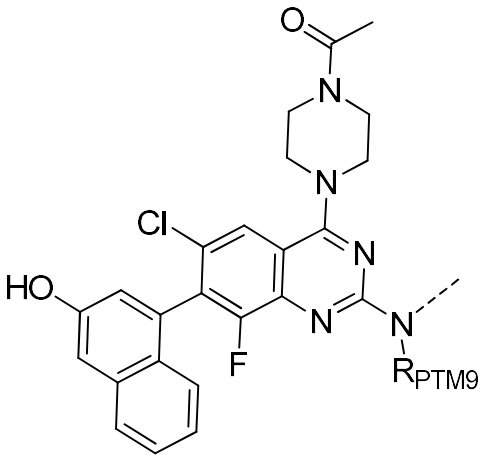
PTM-VIIb



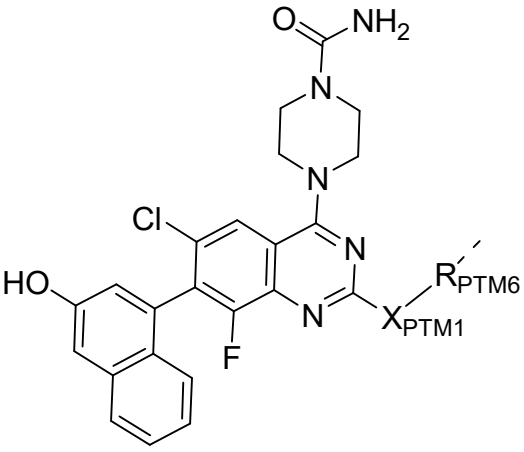
PTM-VIII



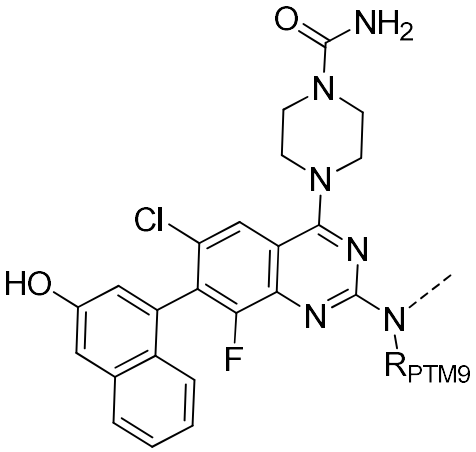
PTM-IXa



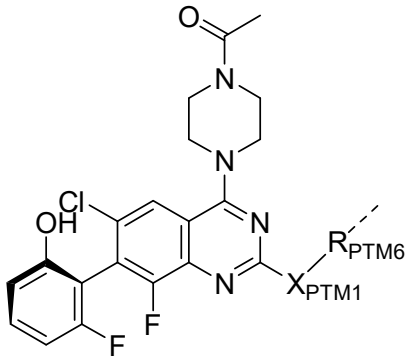
PTMI-Xb



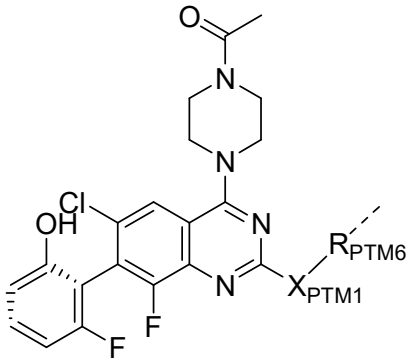
PTM-Xa



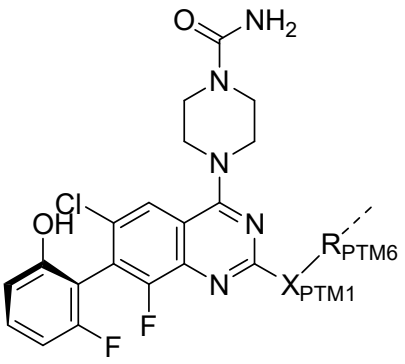
PTM-Xb



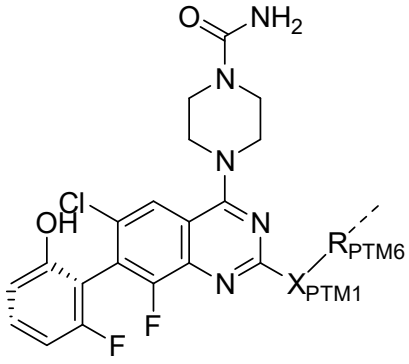
PTM-XI



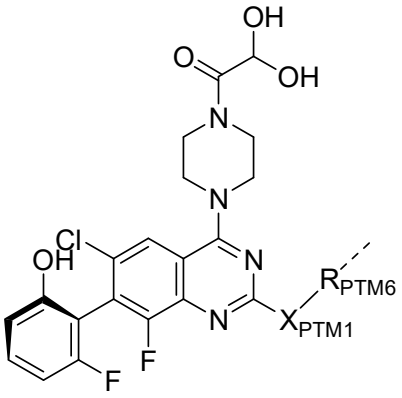
PTM-XII



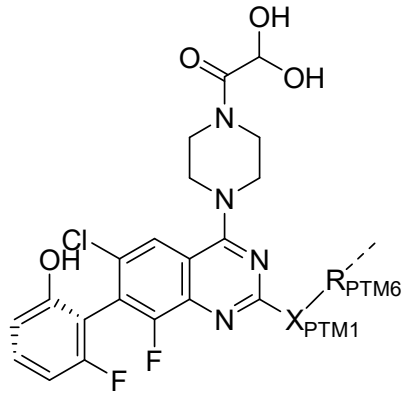
PTM-XIII



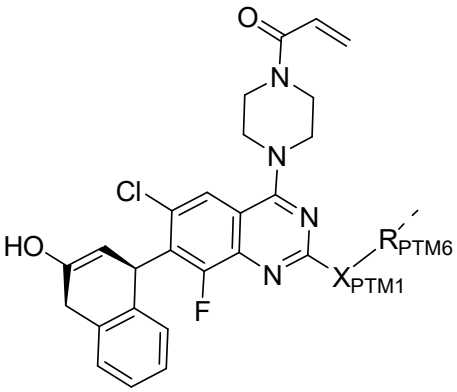
PTM-XIV



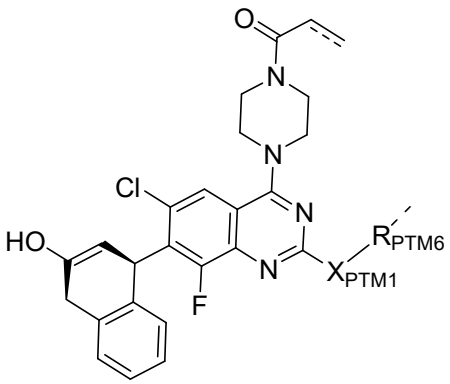
PTM-XV



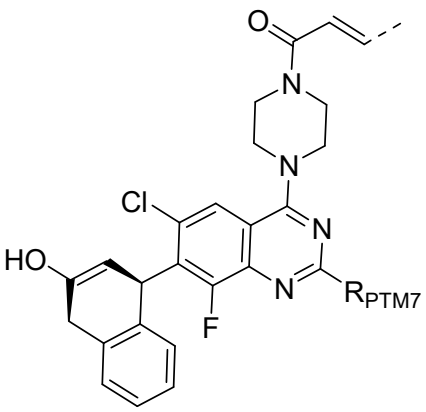
PTM-XVI



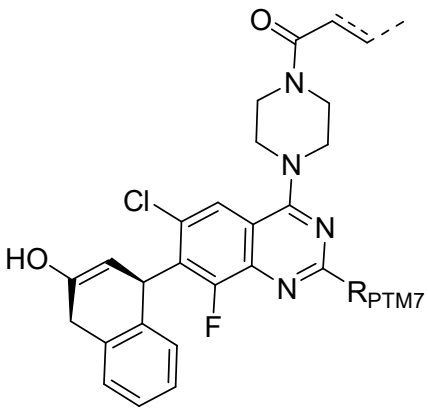
PTM-XVIIa



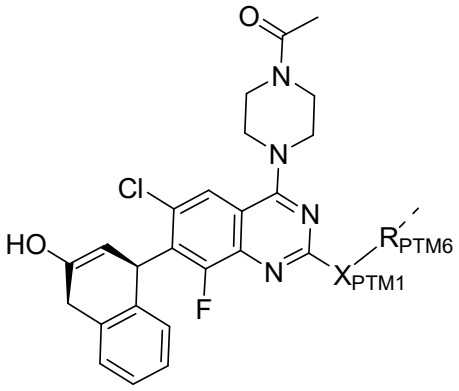
PTM-XVIIb



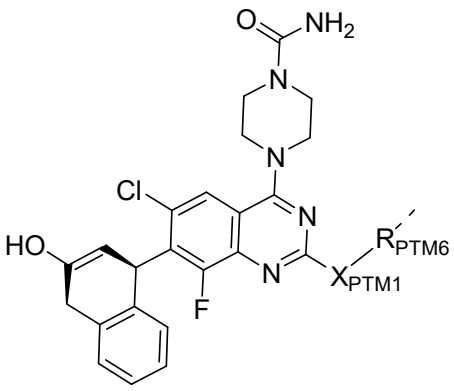
PTM-XVIII



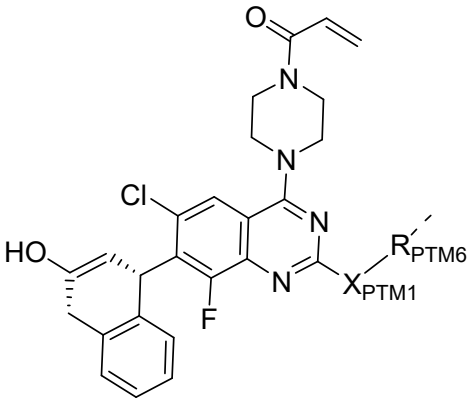
PTM-XIV



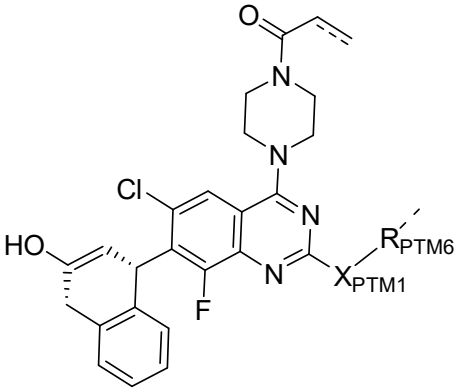
PTM-XV



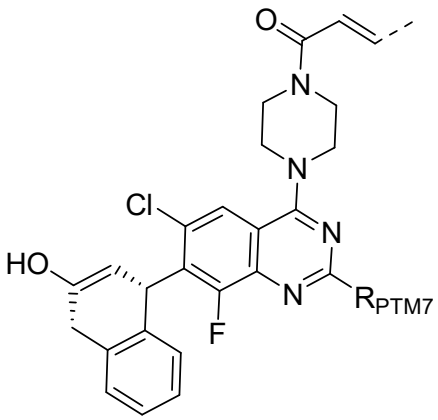
PTM-XVI



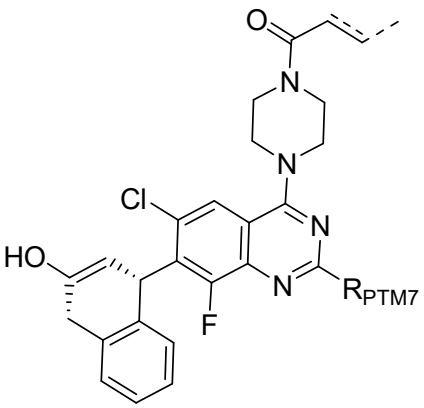
PTM-XVIIa



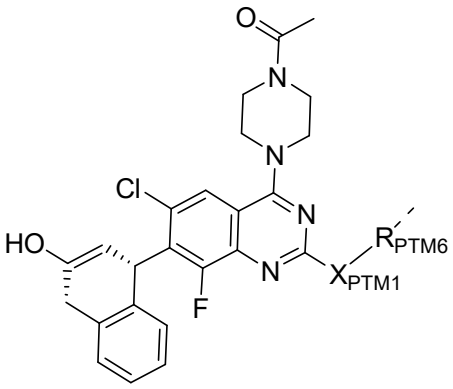
PTMXVIIb



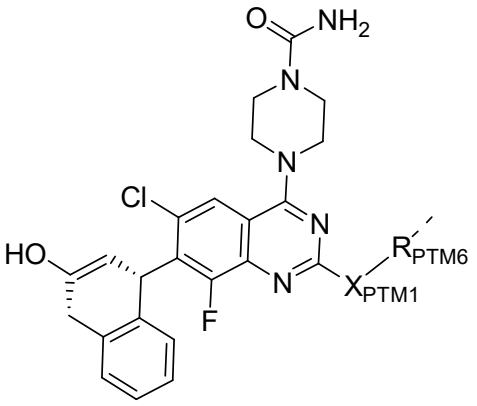
PTM-XVIII



PTM-XIX



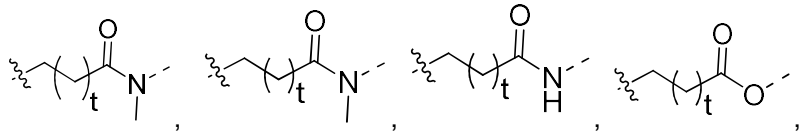
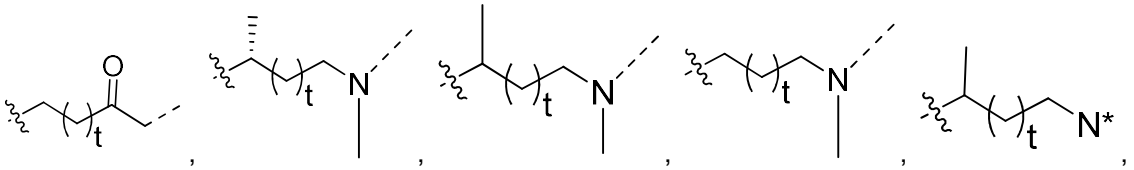
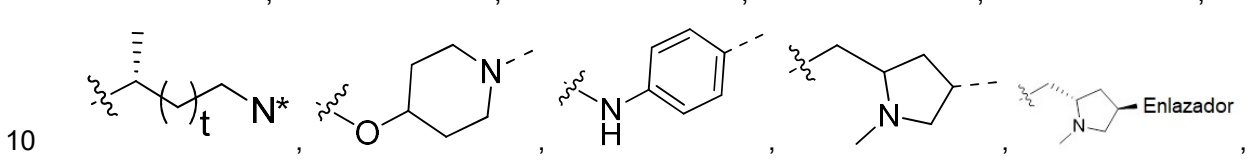
PTM-XX



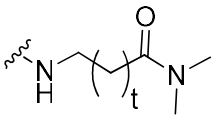
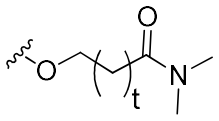
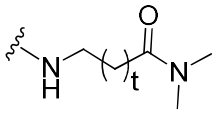
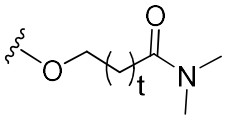
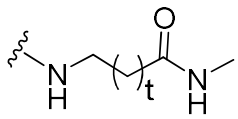
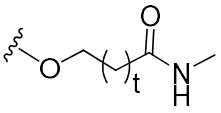
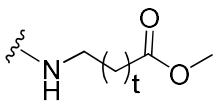
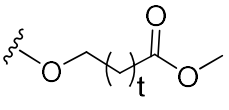
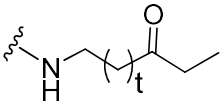
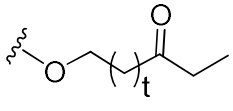
PTM-XXI

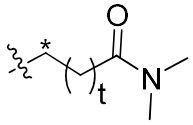
donde:

X_{PTM1} es NH u O;

R_{PTM6} es arilo, heteroarilo,  ,  , 

donde N* es un átomo de N de un heterocicloalquilo (p. ej., un heterocicloalquilo C4-C8) del enlazador (L);

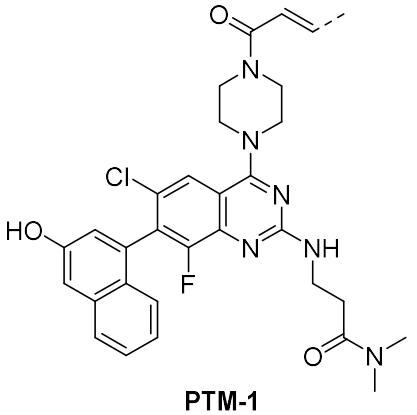
R_{PTM7} es H, arilo, O-arilo, heteroarilo, O-heteroarilo,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ;

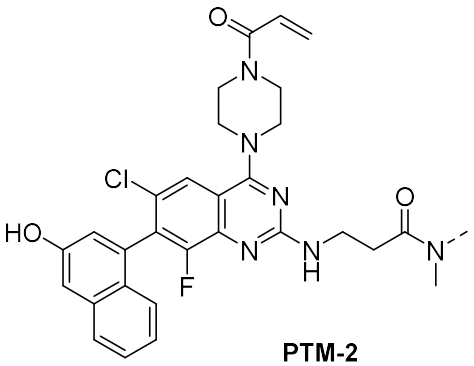
R_{PTM9} es H, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, amina alifática opcionalmente sustituida, amida alifática opcionalmente sustituida o  opcionalmente sustituido (p. ej., opcionalmente sustituido con al menos un alquilo, tal como el carbono * opcionalmente puede sustituirse con un alquilo);

 puede ser un enlace simple o un enlace doble; y

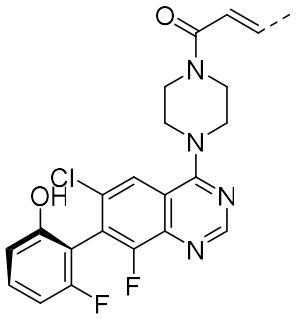
 indica el sitio de unión de al menos uno de un enlazador, ULM, ULM', CLM, CLM', VLM, VLM', ILM, ILM', MLM, MLM', o una combinación de estos.

[0001545] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, el PTM es representado por la estructura química:

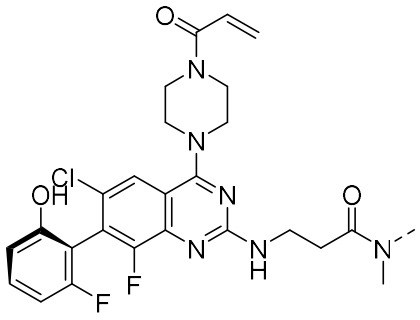


PTM-1, 

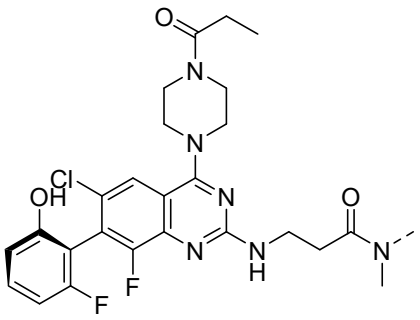
PTM-2,



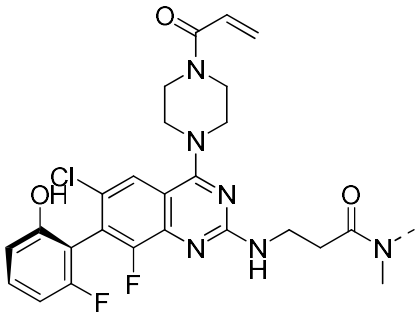
PTM-3 ,



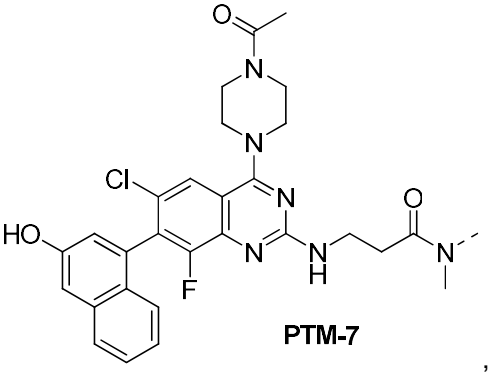
PTM-4 ,



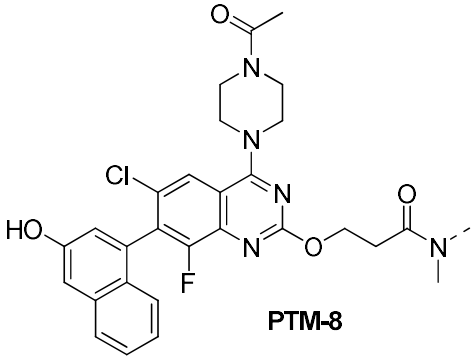
PTM-5 ,



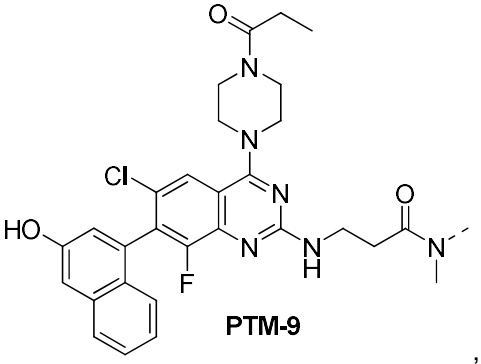
PTM-6 ,



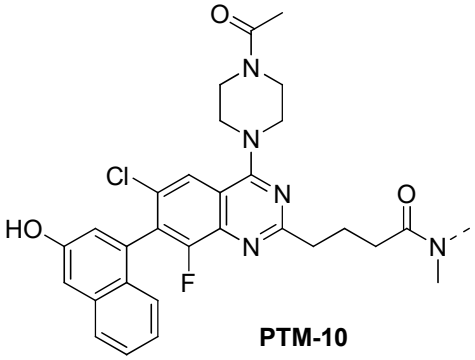
PTM-7 ,



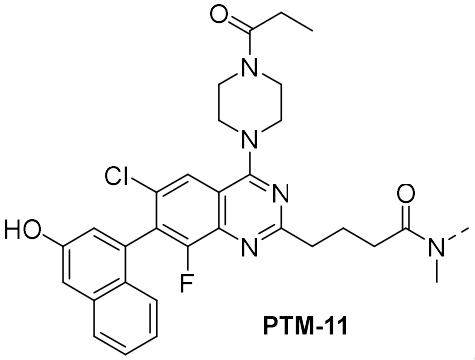
PTM-8 ,



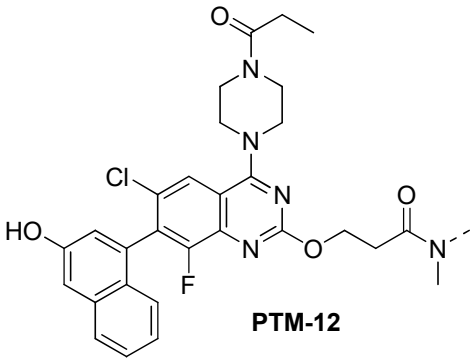
PTM-9 ,



PTM-10 ,

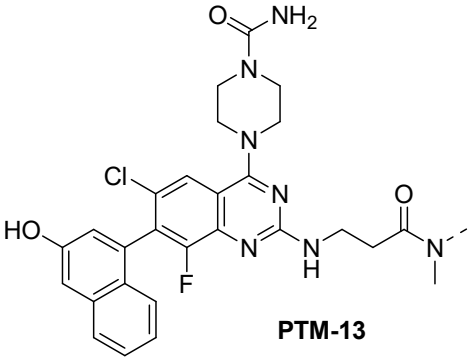


PTM-11 ,



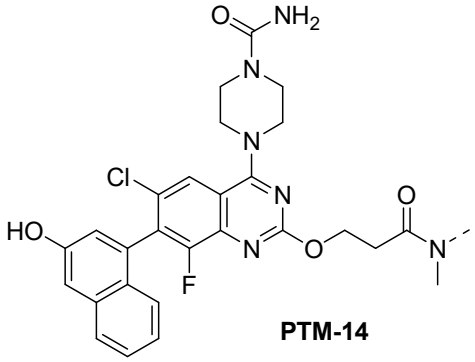
PTM-12

,



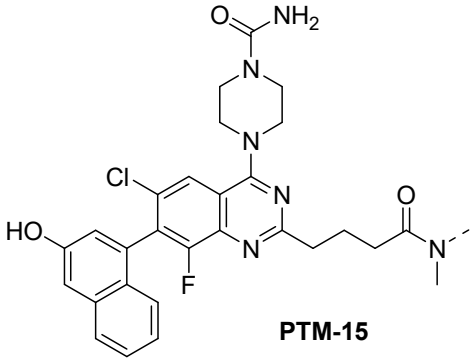
PTM-13

,



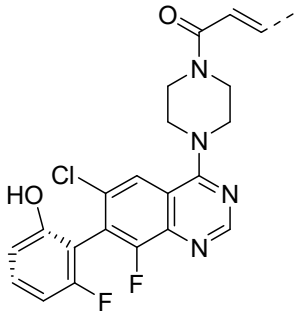
PTM-14

,



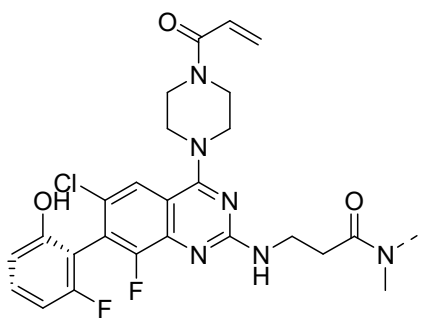
PTM-15

,



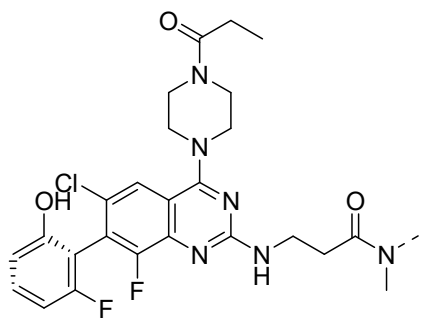
PTM-16

,



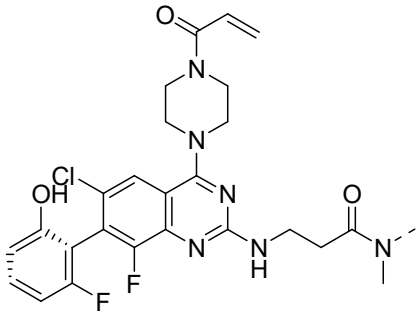
PTM-17

,



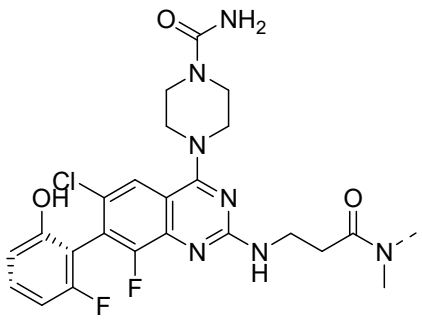
PTM-18

,



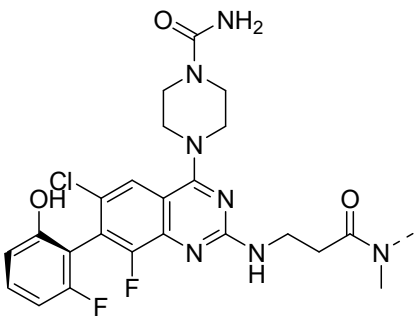
PTM-19

,

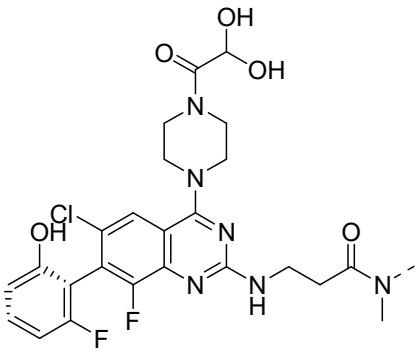


PTM-20

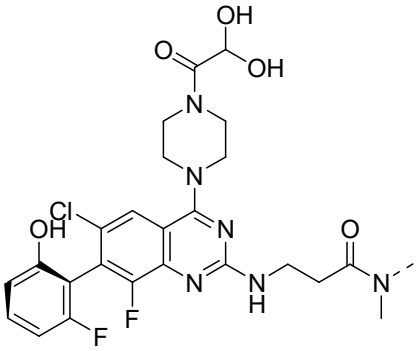
,



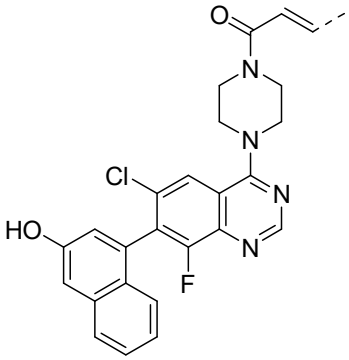
PTM-21



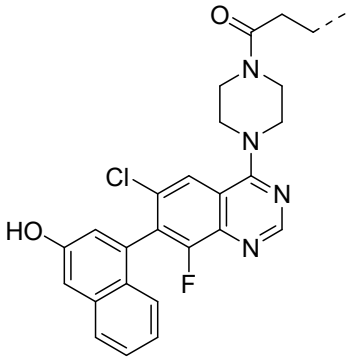
PTM-22



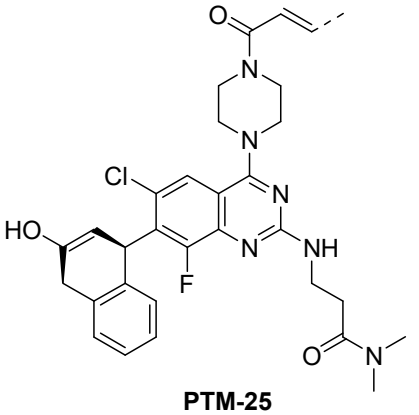
PTM-23



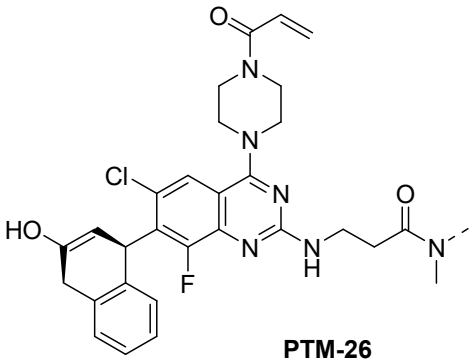
PTM-23



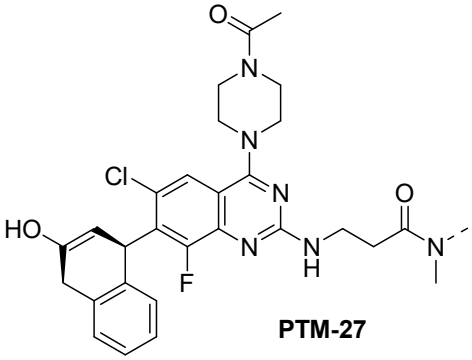
PTM-24



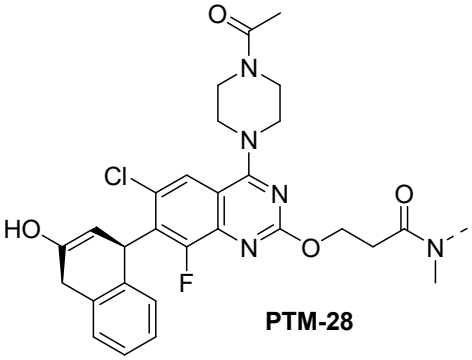
PTM-25



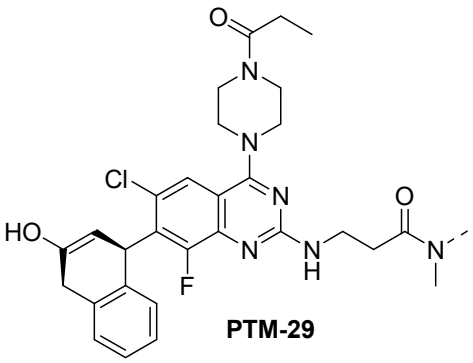
PTM-26



PTM-27

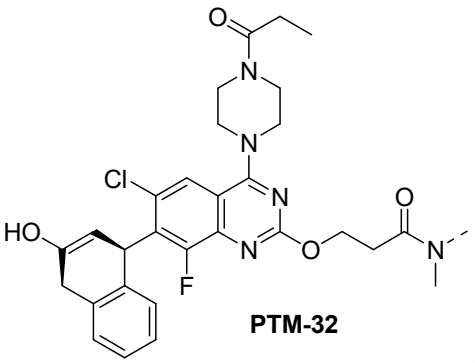


PTM-28



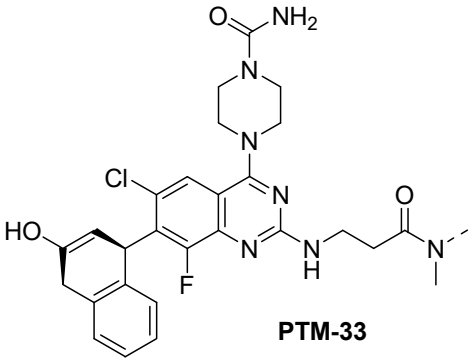
PTM-29

,



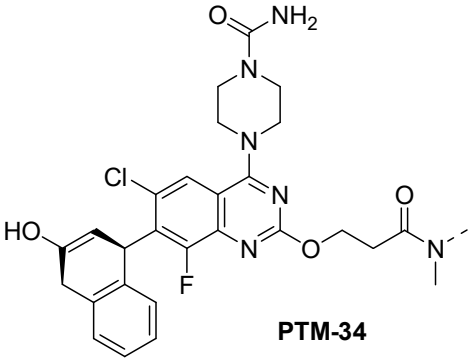
PTM-32

,



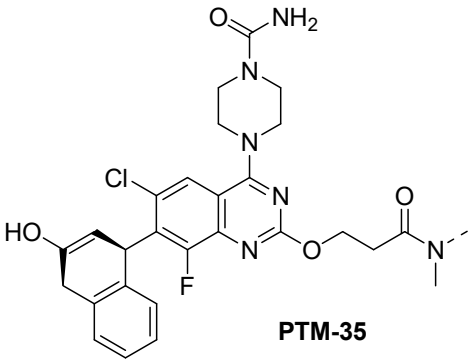
PTM-33

,



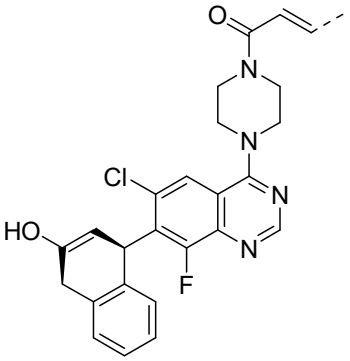
PTM-34

,



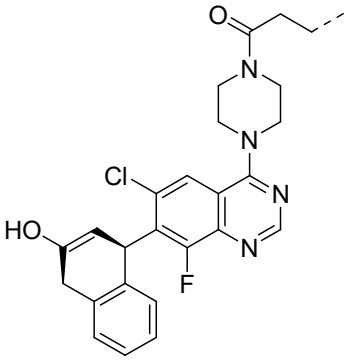
PTM-35

,



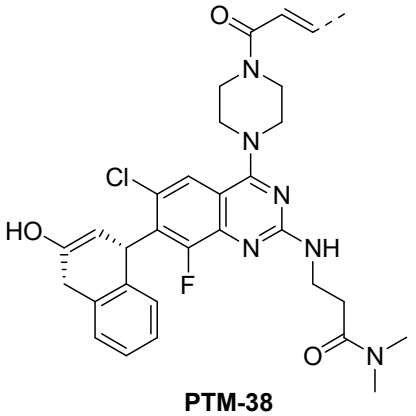
PTM-36

,



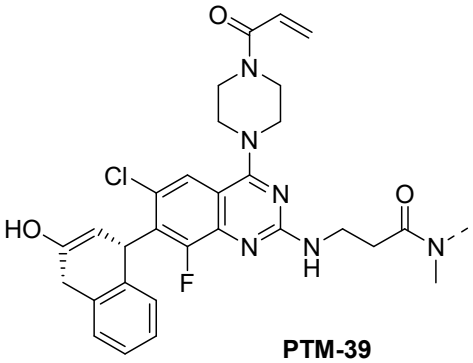
PTM-37

,



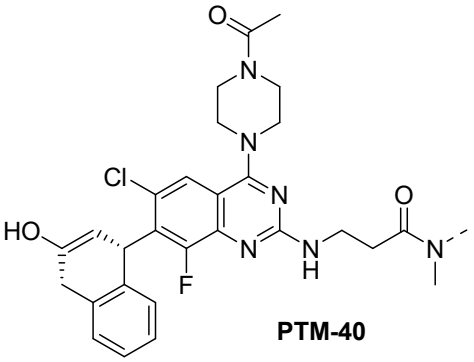
PTM-38

,



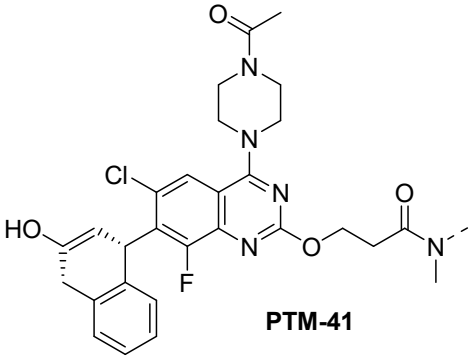
PTM-39

,



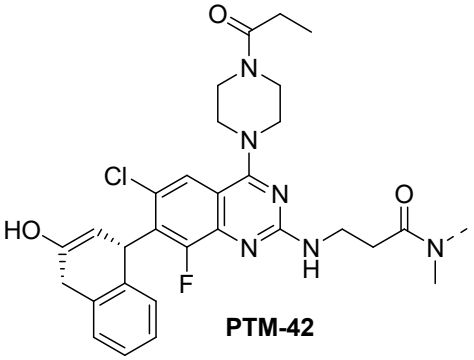
PTM-40

,



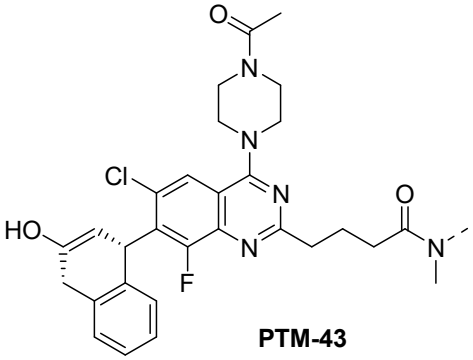
PTM-41

,



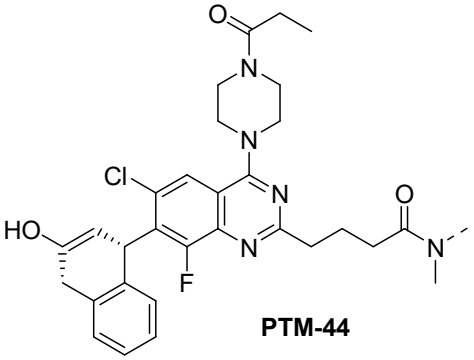
PTM-42

,



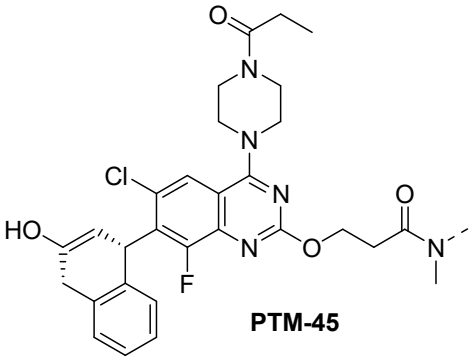
PTM-43

,



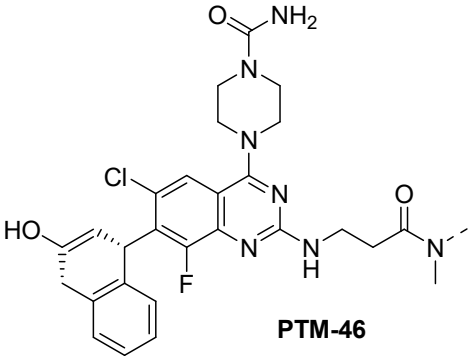
PTM-44

,



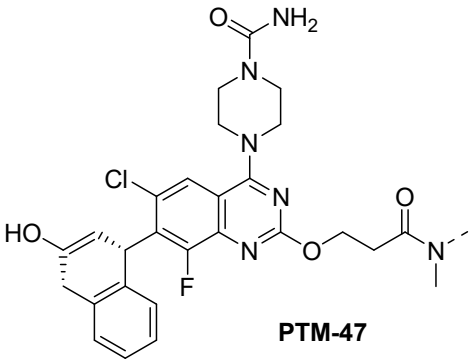
PTM-45

,



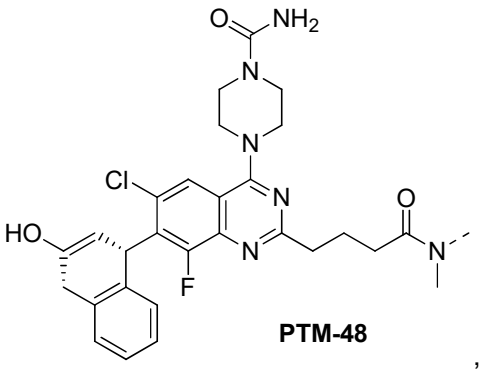
PTM-46

,



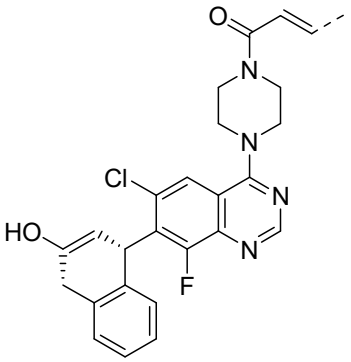
PTM-47

,



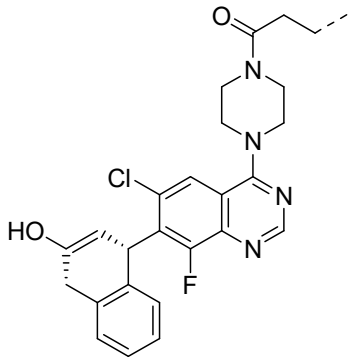
PTM-48

,



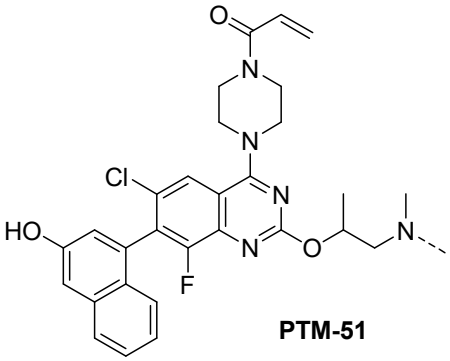
PTM-49

,



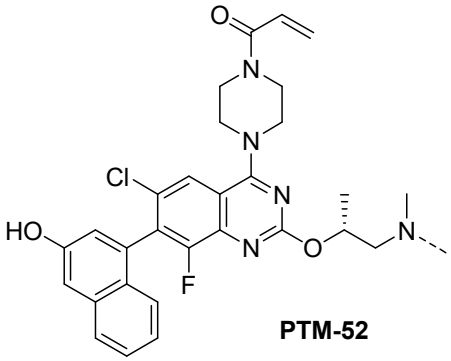
PTM-50

,



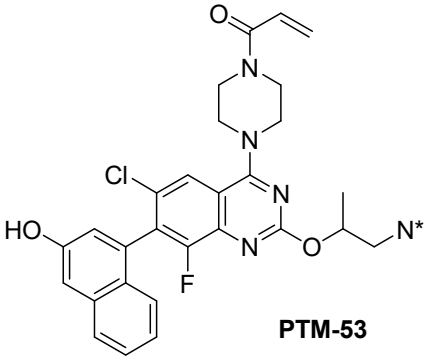
PTM-51

,



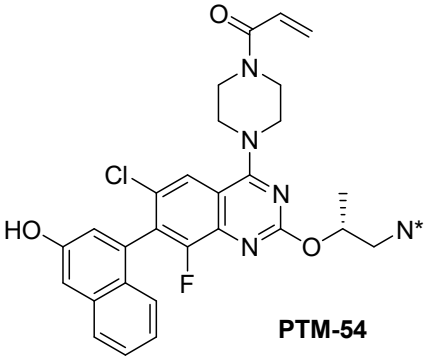
PTM-52

,



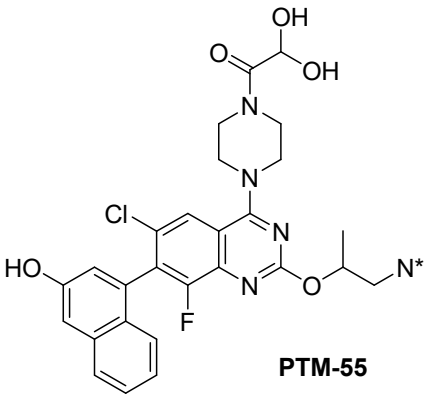
PTM-53

,

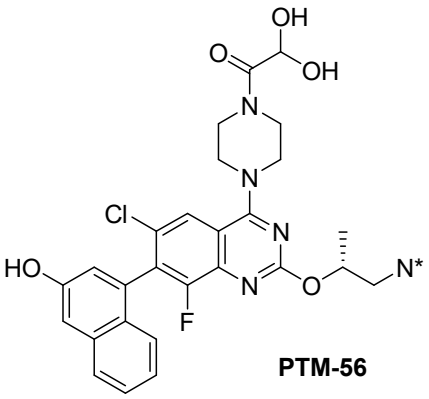


PTM-54

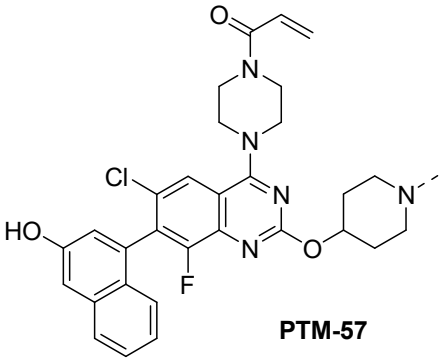
,



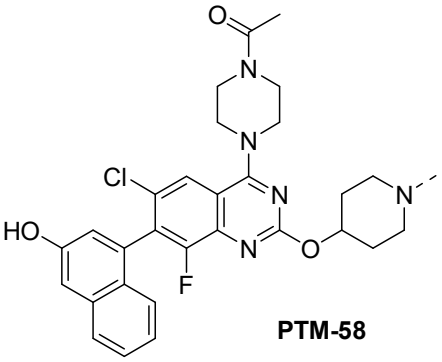
PTM-55,



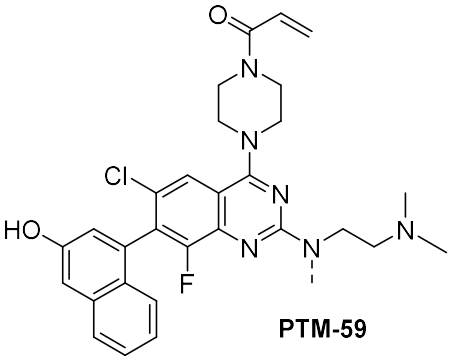
PTM-56,



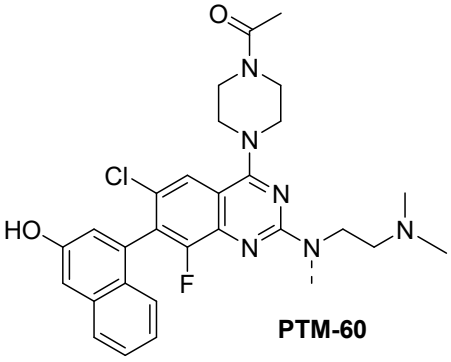
PTM-57,



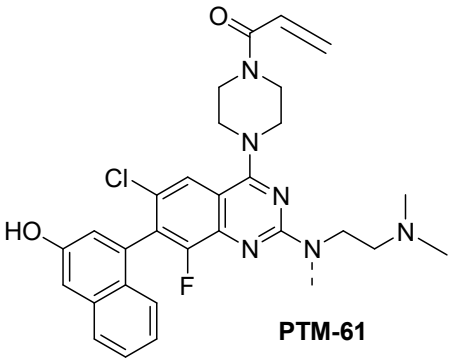
PTM-58,



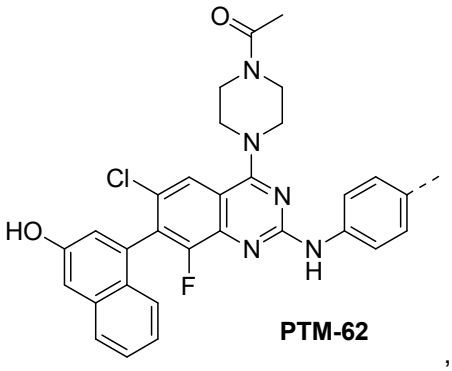
PTM-59,



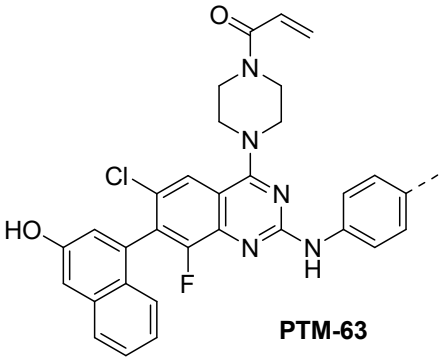
PTM-60,



PTM-61,

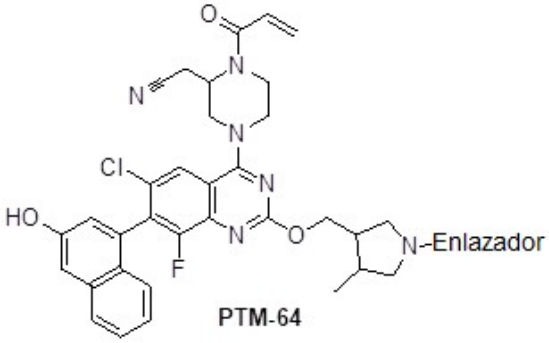


PTM-62,



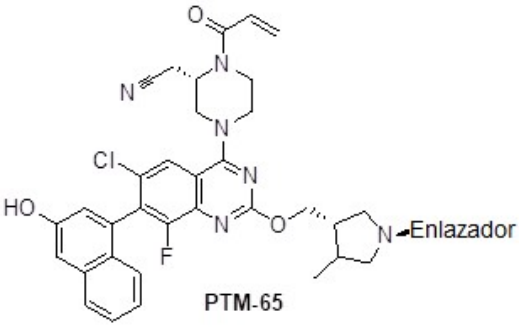
PTM-63

,



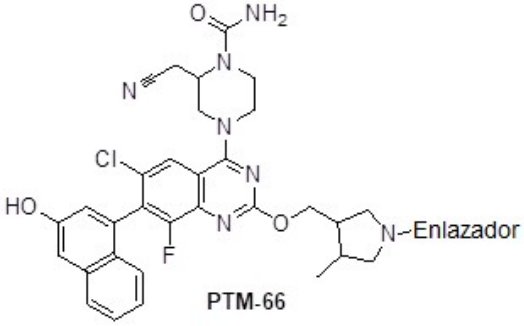
PTM-64

,



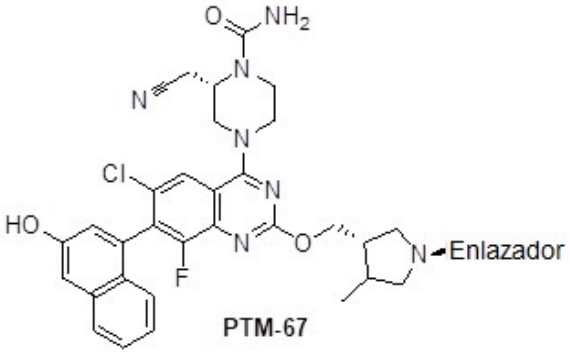
PTM-65

,



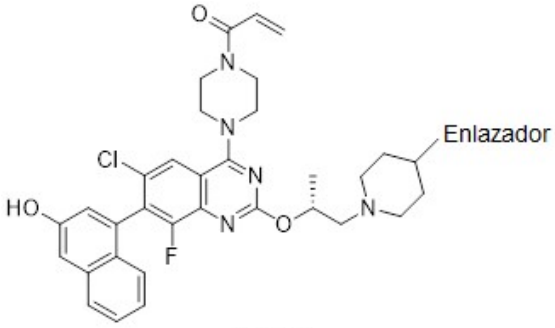
PTM-66

,



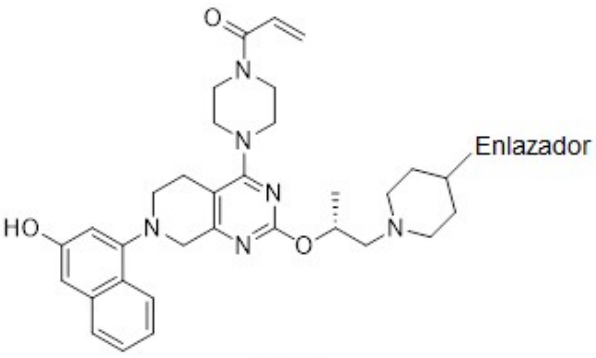
PTM-67

,



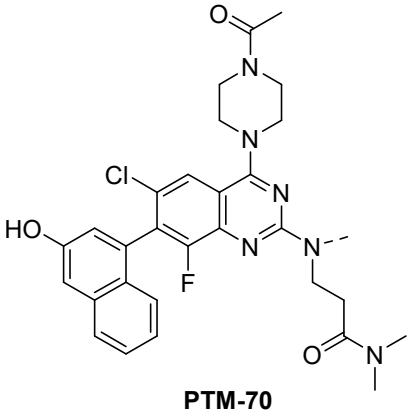
PTM-68

,



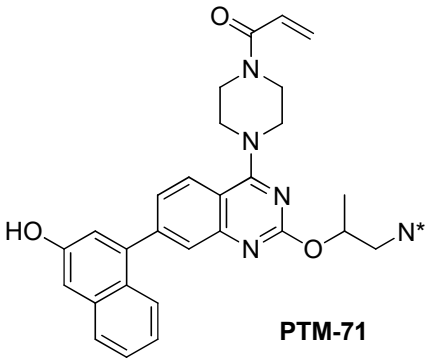
PTM-69

,



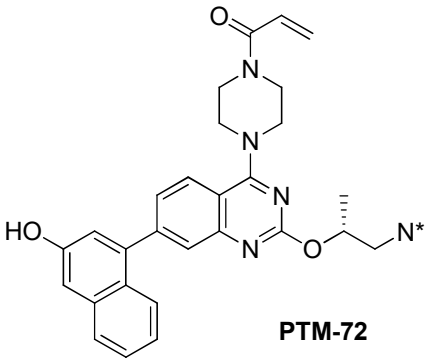
PTM-70

,



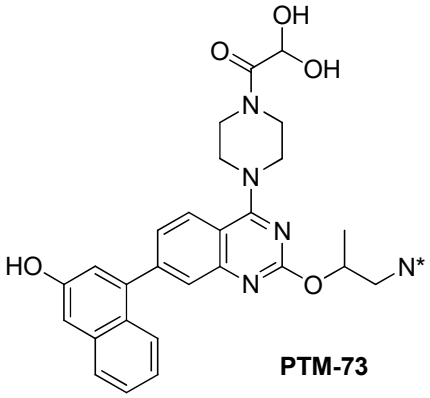
PTM-71

,



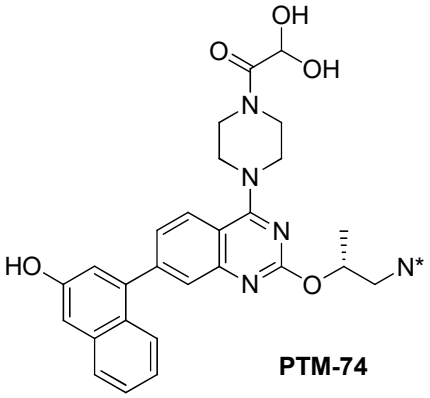
PTM-72

,



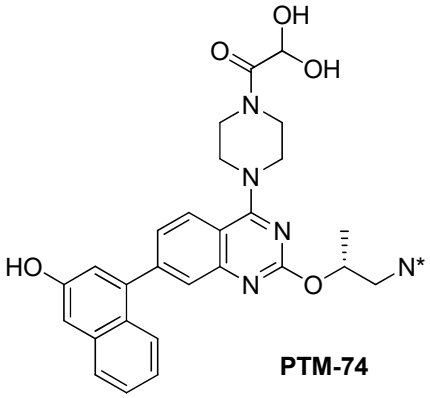
PTM-73

,



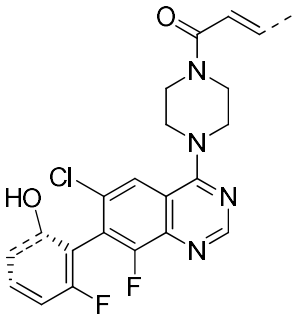
PTM-74

,



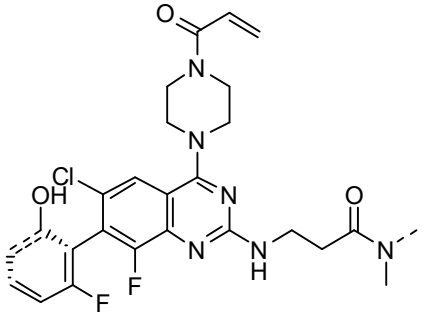
PTM-74

,



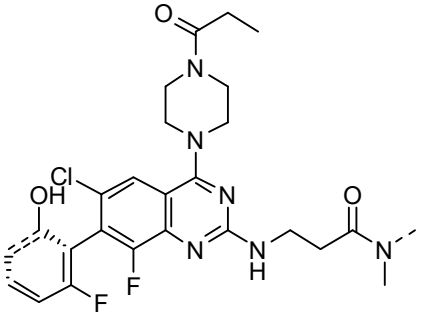
PTM-75

,



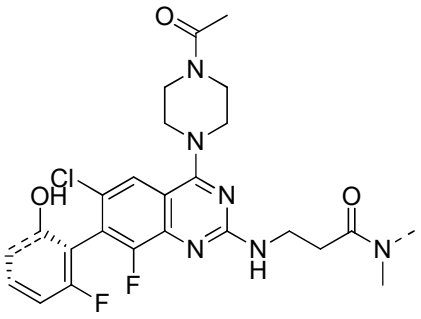
PTM-76

,

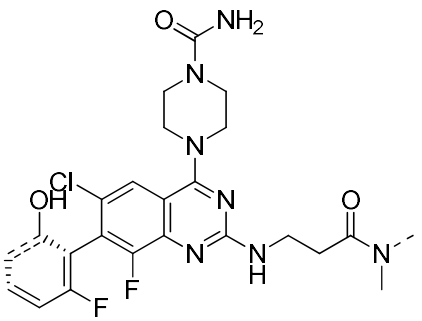


PTM-77

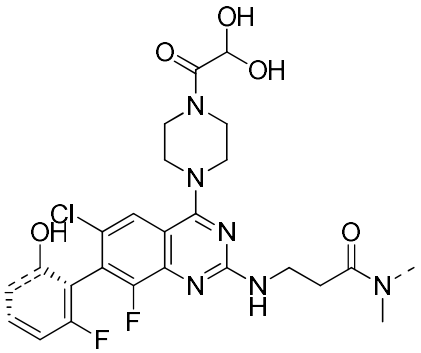
,



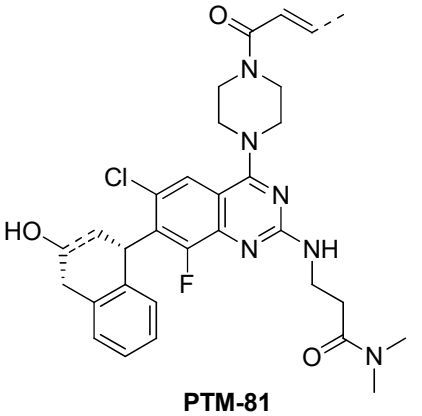
PTM-78



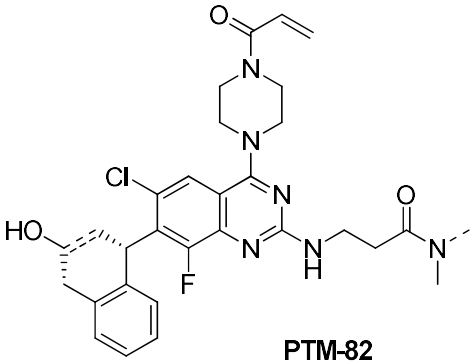
PTM-79



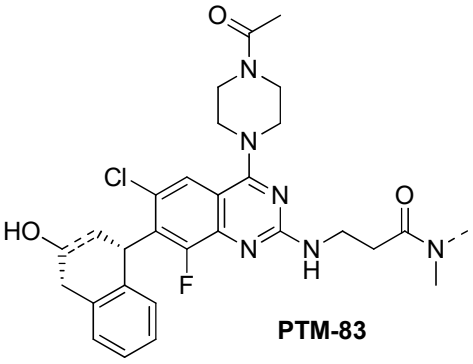
PTM-80



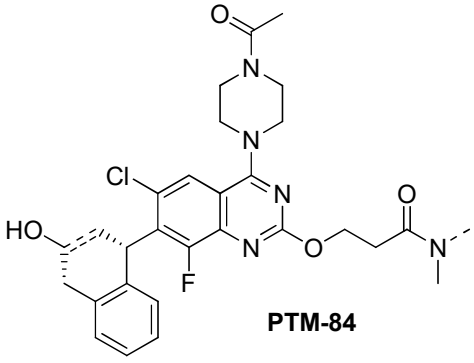
PTM-81



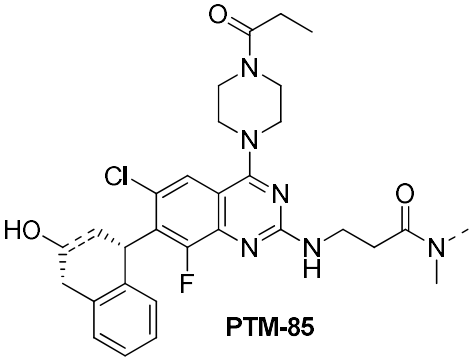
PTM-82



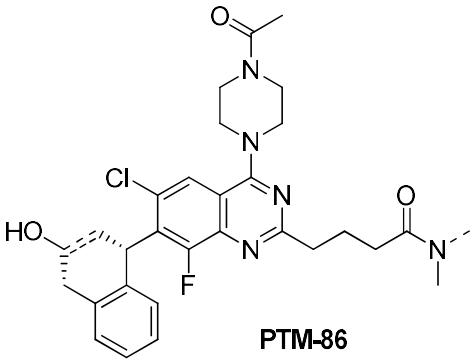
PTM-83



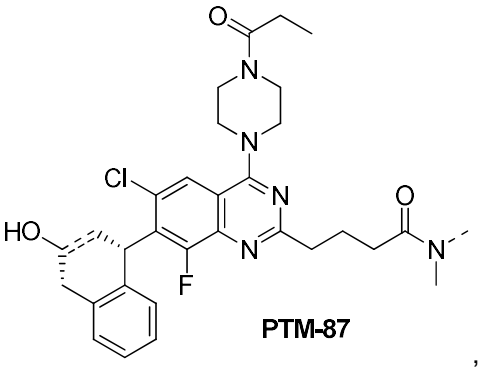
PTM-84



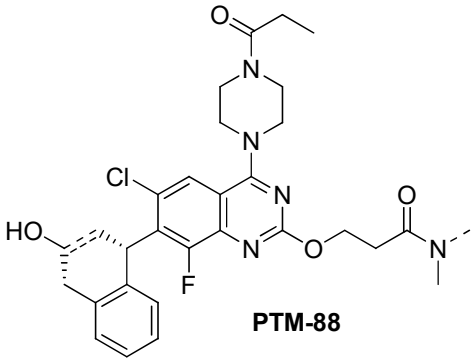
PTM-85



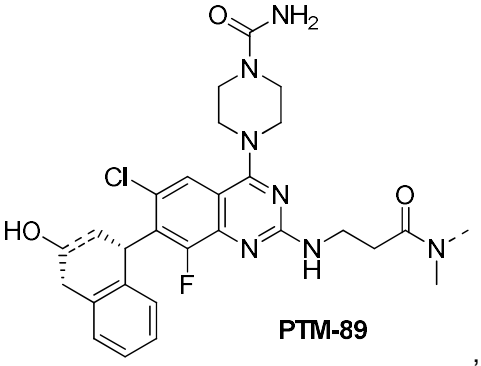
PTM-86 ,



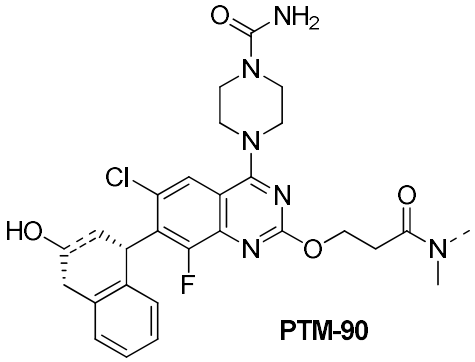
PTM-87 ,



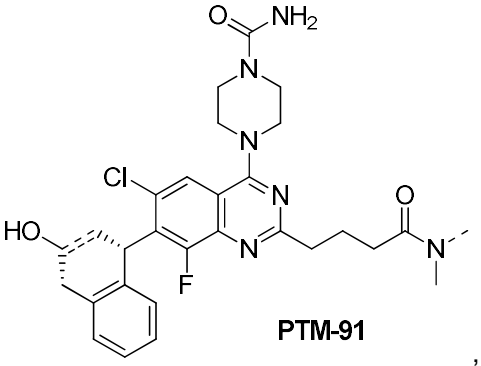
PTM-88 ,



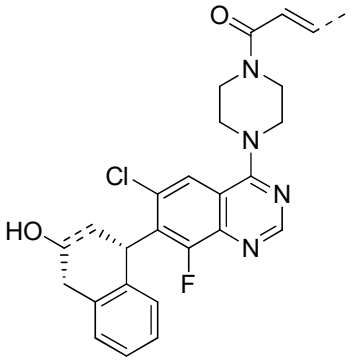
PTM-89 ,



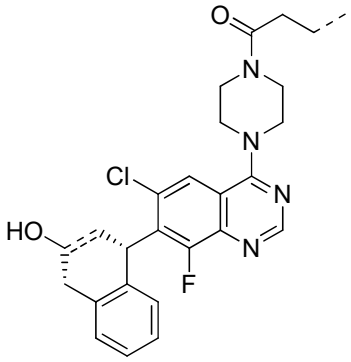
PTM-90 ,



PTM-91 ,

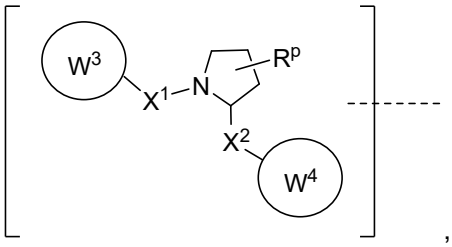


PTM-92 y



PTM-93 .

[0001546] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, ULM es un resto de unión a ligasa de Von Hippel-Lindau (VHL) (VLM) con una estructura química representada por:



,

donde:

X^1, X^2 se seleccionan cada uno de manera independiente dentro del grupo de un enlace, O, NR^{Y3}, $CR^{Y3}R^{Y4}$, C=O, C=S, SO y SO_2;

R^{Y3}, R^{Y4} se seleccionan cada uno de manera independiente dentro del grupo de H, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente sustituido por 1 o más halo, alcoxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por 0-3 grupos R^P;

R^P es 0, 1, 2 o 3 grupos, cada uno seleccionado de manera independiente dentro del grupo H, halo, -OH, alquilo C_{1-3}, C=O;

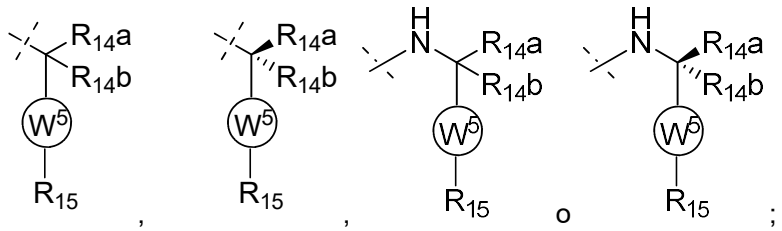
W^3 se selecciona dentro del grupo de un T opcionalmente sustituido, un –T-$N(R^{1a}R^{1b})X^3$ opcionalmente sustituido, un –T-$N(R^{1a}R^{1b})$ opcionalmente sustituido, un –T-Arilo opcionalmente sustituido, un –T-Heteroarilo opcionalmente sustituido, un –T- heterociclilo opcionalmente sustituido, un –T-biheterociclilo opcionalmente sustituido, un -NR^1-T-Arilo opcionalmente sustituido, un -NR^1-T-Heteroarilo opcionalmente sustituido o un -NR^1-T- Heterociclilo opcionalmente sustituido;

X^3 es C=O, R^1, R^{1a}, R^{1b};

cada uno de R^1, R^{1a}, R^{1b} se selecciona dentro del grupo que consiste en H, grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1 o más grupos halo u -OH, R^{Y3}C=O, R^{Y3}C=S, R^{Y3}SO, $R^{Y3}SO_2$, $N(R^{Y3}R^{Y4})$C=O, $N(R^{Y3}R^{Y4})$C=S, $N(R^{Y3}R^{Y4})$SO y $N(R^{Y3}R^{Y4})SO_2$;

T se selecciona dentro del grupo de un alquilo opcionalmente sustituido, grupo $–(CH_2)_n$-, donde cada uno de los grupos metileno opcionalmente se sustituye con uno o dos sustituyentes seleccionados dentro del grupo de halógeno, metilo, alcoxi opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1 o más halógenos, C(O) NR^1R^{1a} , o NR^1R^{1a} o R^1 y R^{1a} se unen para formar un heterociclo opcionalmente sustituido, o grupos -OH o una cadena lateral de aminoácidos opcionalmente sustituida; y

n es de 0 a 6,

W^4 es  ;

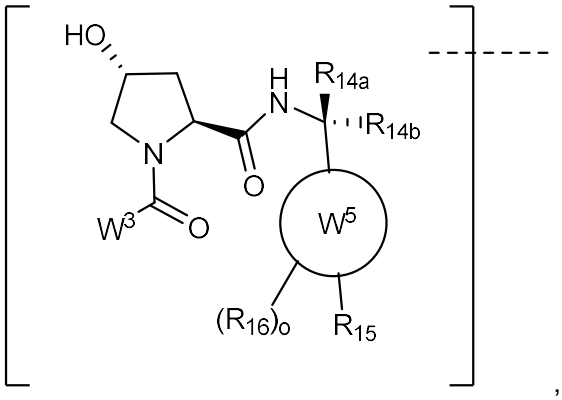
R_{14a}, R_{14b} se seleccionan cada uno de manera independiente dentro del grupo de H, haloalquilo o alquilo opcionalmente sustituido;

W^5 se selecciona dentro del grupo de un fenilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido (p. ej., opcionalmente sustituido con uno o más [tal como 1, 2, 3, 4 o 5] halo, CN, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, hidroxi o haloalcoxi opcionalmente sustituido),

R_{15} se selecciona dentro del grupo de H, halógeno, CN, OH, NO_2, N $R_{14a}R_{14b}$, OR_{14a}, $CONR_{14a}R_{14b}$, $NR_{14a}COR_{14b}$, $SO_2NR_{14a}R_{14b}$, NR_{14a} SO_2R_{14b}, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, haloalcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido;

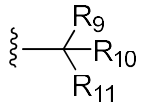
y donde la línea discontinua indica el sitio de unión de al menos un PTM, otro ULM (ULM') o un resto enlazador químico que acopla al menos un PTM o un ULM' o ambos a ULM.

[0001547] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, ULM es un resto de unión a ligasa de Von Hippel-Lindau (VHL) (VLM) con una estructura química representada por:



,

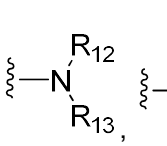
donde:

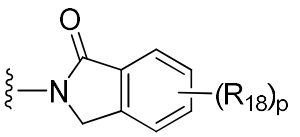
W^3 se selecciona dentro del grupo de un arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o 

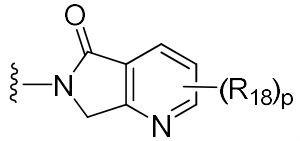
;

R_9 y R_{10} son de manera independiente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o haloalquilo, o R_9, R_{10}, y el átomo de carbono al que se unen forma un cicloalquilo opcionalmente sustituido;

R_{11} se selecciona dentro del grupo de un heterociclilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido,



,


o


;

R_{12} se selecciona dentro del grupo de H o alquilo opcionalmente sustituido;

R_{13} se selecciona dentro del grupo de H, alquilo opcionalmente sustituido, alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, aralquilcarbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, (heterociclil)carbonilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido;

R_{14a}, R_{14b} se seleccionan cada uno de manera independiente dentro del grupo de H, haloalquilo o alquilo opcionalmente sustituido;

W^5 se selecciona dentro del grupo de un fenilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido (p. ej., opcionalmente sustituido con uno o más [tal como 1, 2, 3, 4 o 5] halo, CN, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, hidroxi o haloalcoxi opcionalmente sustituido);

R_{15} se selecciona dentro del grupo de H, halógeno, CN, OH, NO_2, N $R_{14a}R_{14b}$, OR_{14a}, $CONR_{14a}R_{14b}$, $NR_{14a}COR_{14b}$, $SO_2NR_{14a}R_{14b}$, NR_{14a} SO_2R_{14b}, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, haloalcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido;

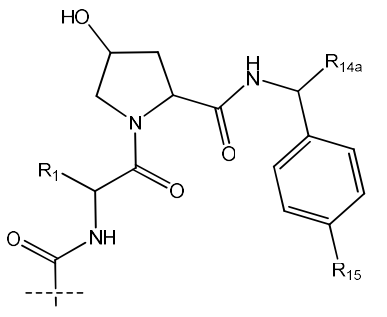
cada R_{16} se selecciona de manera independiente dentro del grupo de halo, CN, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, hidroxi o haloalcoxi opcionalmente sustituido;

es 0, 1, 2, 3 o 4;

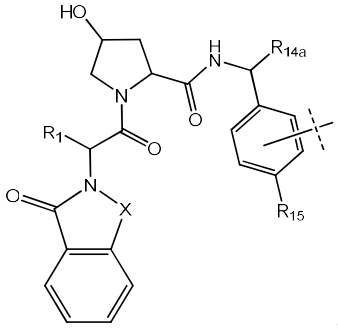
R_{18} se selecciona de manera independiente dentro del grupo de halo, alcoxi opcionalmente sustituido, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, haloalcoxi o un enlazador; y

p es 0, 1, 2, 3 o 4, y donde la línea discontinua indica el sitio de unión de al menos un PTM, otro ULM (ULM') o un resto enlazador químico que acopla al menos un PTM o un ULM' o ambos a ULM.

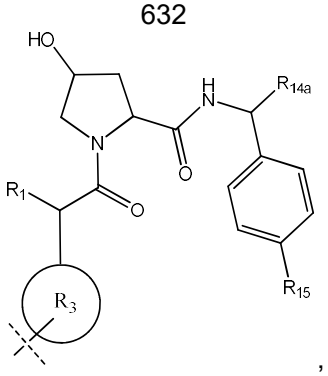
[0001548] En cualquiera aspecto o modalidad que se describe en la presente, el ULM tiene una estructura química seleccionada dentro del grupo de:



,



, y



donde:

R_1 es H, etilo, isopropilo, terc-butilo, sec-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; alquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o haloalquilo;

R_{14a} es H, haloalquilo, alquilo opcionalmente sustituido, metilo, fluorometilo, hidroximetilo, etilo, isopropilo o ciclopropilo;

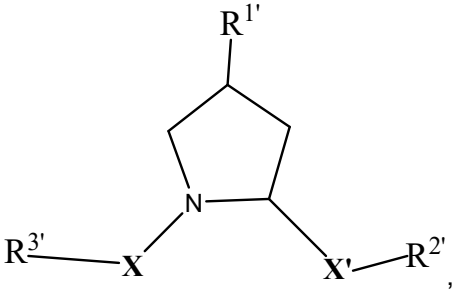
R_{15} se selecciona dentro del grupo que consiste en H, halógeno, CN, OH, NO_2, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido; alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, haloalcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido;

X es C, CH_2 o C=O

R_3 está ausente o es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido; y

donde la línea discontinua indica el sitio de unión de al menos un PTM, otro ULM (ULM') o un resto enlazador químico que acopla al menos un PTM o un ULM' o ambos al ULM.

[0001549] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, el ULM comprende un grupo de acuerdo con la estructura química:



ULM-g

donde:

$R^{1'}$ de ULM-g es un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un -$(CH_2)_n$OH opcionalmente sustituido, un -$(CH_2)_n$SH opcionalmente sustituido, un grupo $(CH_2)_n$-O-alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, un grupo $(CH_2)_n$-WCOCW-alquilo(C_0-C_6) opcionalmente sustituido que contiene un resto epóxido WCOCW donde cada W es de manera independiente H o un grupo alquilo C_1-C_3, un -$(CH_2)_n$COOH opcionalmente sustituido, un -$(CH_2)_n$C(O)-(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, un -$(CH_2)_n$NHC(O)-R_1 opcionalmente sustituido, un -$(CH_2)_n$C(O)-

NR_1R_2 opcionalmente sustituido, un $-(CH_2)_nOC(O)-NR_1R_2$ opcionalmente sustituido, $-(CH_2O)_nH$, un $-(CH_2)_nOC(O)-$(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, un $-(CH_2)_nC(O)-O-$(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, un $-(CH_2O)_n$ opcionalmente sustituido, un $-(OCH_2)_nO-$(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, un $-(CH_2O)_nC(O)-$(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, un $-(OCH_2)_nNHC(O)-R_1$ opcionalmente sustituido, un $-(CH_2O)_nC(O)-NR_1R_2$, $-(CH_2CH_2O)_nH$ opcionalmente sustituido, un $-(CH_2CH_2O)_nCOOH$ opcionalmente sustituido, un $-(OCH_2CH_2)_nO-$(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, un $-(CH_2CH_2O)_nC(O)-$(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, un $-(OCH_2CH_2)_nNHC(O)-R_1$ opcionalmente sustituido, un $-(CH_2CH_2O)_nC(O)-NR_1R_2$ opcionalmente sustituido, un $-SO_2R_S$ opcionalmente sustituido, un $S(O)R_S$, NO_2 opcionalmente sustituido, CN o halógeno (F, Cl, Br, I, preferentemente F o Cl);

R_1 y R_2 de ULM-g son cada uno de manera independiente H o un grupo alquilo C_1-C_6, que opcionalmente puede sustituirse con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halógeno (preferentemente flúor);

R_S de ULM-g es un grupo alquilo C_1-C_6, un grupo arilo, heteroarilo o heterociclo opcionalmente sustituido o un grupo $-(CH_2)_mNR_1R_2$;

X y X' de ULM-g son cada uno de manera independiente C═O, C═S, -S(O), $S(O)_2$, (preferentemente X y X' son ambos C═O);

$R^{2'}$ de ULM-g es un grupo $–(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$alquilo opcionalmente sustituido, un grupo $–(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_wNR_{1N}R_{2N}$ opcionalmente sustituido, un $–(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Arilo opcionalmente sustituido, un$–(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Heteroarilo opcionalmente sustituido, un $–(CH_2)_n-(C=O)_vNR_1(SO_2)_w$-Heterociclo opcionalmente sustituido, un $-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-alquilo opcionalmente sustituido, un $-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_{1N}R_{2N}$ opcionalmente sustituido, un $-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_1C(O)R_{1N}$ opcionalmente sustituido, un $-NR^1-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Arilo opcionalmente sustituido, un $-NR^1-(CH_2)_n$ –Arilo-Heteroarilo opcionalmente sustituido, un $-NR^1-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Heteroarilo opcionalmente sustituido o un $-NR^1-(CH_2)_n-(C=O)_vNR_1(SO_2)_w$-Heterociclo opcionalmente sustituido, un grupo $-X^{R2'}$-alquilo opcionalmente sustituido; un grupo $-X^{R2'}$- Arilo opcionalmente sustituido; un grupo $-X^{R2'}$- Heteroarilo opcionalmente sustituido; un grupo $-X^{R2'}$- Heterociclo opcionalmente sustituido; un opcionalmente sustituido;

$R^{3'}$ de ULM-g es un alquilo opcionalmente sustituido, un $–(CH_2)_n-(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-alquilo opcionalmente sustituido, un $–(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_{1N}R_{2N}$ opcionalmente sustituido, un $–(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_1C(O)R_{1N}$ opcionalmente sustituido, un $–(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-C(O)NR_1R_2$ opcionalmente sustituido, un $–(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Arilo opcionalmente sustituido, un $–(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Heteroarilo opcionalmente sustituido, un $–(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Heterociclo opcionalmente sustituido, un $-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-alquilo opcionalmente sustituido, un $-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_{1N}R_{2N}$ opcionalmente sustituido, un $-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_1C(O)R_{1N}$ opcionalmente sustituido, un $-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Arilo opcionalmente sustituido, un

$-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Heteroarilo opcionalmente sustituido, un $-NR^1-(CH_2)_n-C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Heterociclo opcionalmente sustituido, un $-O-(CH_2)n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-alquilo opcionalmente sustituido, un $-O-(CH_2)n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_{1N}R_{2N}$ opcionalmente sustituido, un $-O-(CH_2)n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w-NR_1C(O)R_{1N}$ opcionalmente sustituido, un $-O-(CH_2)n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Arilo opcionalmente sustituido, un $-O-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Heteroarilo opcionalmente sustituido o un $-O-(CH_2)_n-(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Heterociclo opcionalmente sustituido; grupo $–(CH_2)_n-(V)_{n'}-(CH_2)_n-(V)_{n'}$-alquilo, un grupo $–(CH_2)_n-(V)_{n'}-(CH_2)_n-(V)_{n'}$-Arilo opcionalmente sustituido, un grupo $–(CH_2)_n-(V)_{n'}-(CH_2)_n-(V)_{n'}$-Heteroarilo opcionalmente sustituido, un grupo $–(CH_2)_n-(V)_{n'}-(CH_2)_n-(V)_{n'}$-Heterociclo' opcionalmente sustituido, un grupo $-(CH_2)_n-N(R_{1'})(C=O)_{m'}-(V)_{n'}$-alquilo opcionalmente sustituido, un grupo $-(CH_2)_n-N(R_{1'})(C=O)_{m'}-(V)_{n'}$-Arilo opcionalmente sustituido, un grupo $-(CH_2)_n-N(R_{1'})(C=O)_{m'}-(V)_{n'}$-Heteroarilo opcionalmente sustituido, un grupo $-(CH_2)_n-N(R_{1'})(C=O)_{m'}-(V)_{n'}$-Heterociclo opcionalmente sustituido, un grupo alquilo $-X^{R3'}-$ opcionalmente sustituido; un grupo $-X^{R3'}-$ Arilo opcionalmente sustituido; un grupo $-X^{R3'}-$ Heteroarilo opcionalmente sustituido; un grupo $-X^{R3'}-$ Heterociclo opcionalmente sustituido;

R_{1N} y R_{2N} de ULM-g son cada uno de manera independiente H, alquilo C_1-C_6 que opcionalmente se sustituye con uno o dos grupos hidroxilo y hasta tres grupos halógeno o un grupo $–(CH_2)_n$-Arilo, $–(CH_2)_n$-Heteroarilo o $–(CH_2)_n$-Heterociclo opcionalmente sustituido;

V de ULM-g es O, S o NR_1;

R_1 de ULM-g es igual que anteriormente;

R^1 y $R_{1'}$ de ULM-g son cada uno de manera independiente H o un grupo alquilo C_1-C_3;

$X^{R2'}$ y $X^{R3'}$ de ULM-g son cada uno de manera independiente un $–(CH_2)_n-$, $–(CH_2)_n-CH(X_v)=CH(X_v)-$ (cis o trans), $–(CH_2)_n-CH{\equiv}CH-$, $-(CH_2CH_2O)_n-$ o un grupo cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituidos, donde X_v es H, un halo o un grupo alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido;

cada m de ULM-g es de manera independiente 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

cada m' de ULM-g es de manera independiente 0 o 1;

cada n de ULM-g es de manera independiente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

cada n' de ULM-g es de manera independiente 0 o 1;

cada u de ULM-g es de manera independiente 0 o 1;

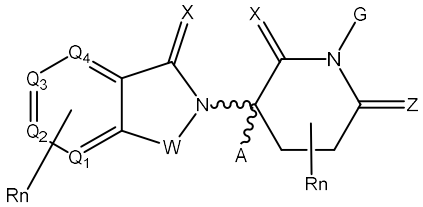
cada v de ULM-g es de manera independiente 0 o 1;

cada w de ULM-g es de manera independiente 0 o 1; y

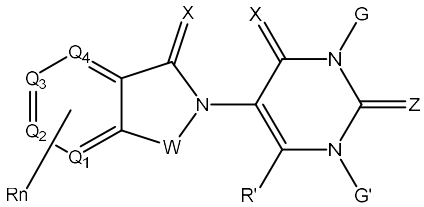
uno o más cualesquiera de $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, X y X' de ULM-g opcionalmente se modifican para enlazarse de manera covalente al grupo PTM a través de un grupo enlazador cuando PTM no es ULM', o cuando PTM es ULM', uno o más cualesquiera de $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, X y X' de cada uno de ULM y ULM' opcionalmente se modifican para enlazarse de manera covalente entre sí directamente o a través de un grupo enlazador, o una sal, un estereoisómero, un solvato o un polimorfo farmacéuticamente aceptable de estos.

[0001550] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, el ULM es un resto de unión a la ligasa E3 de cereblon (CLM) seleccionado dentro del grupo que consiste en una talidomida, lenalidomida, pomalidomida, análogos de estas, isósteros de estas, o derivados de estas.

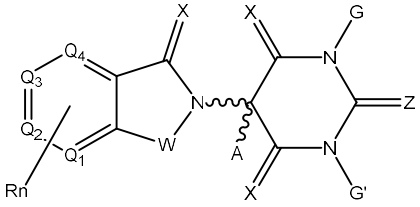
[0001551] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, el CLM tiene una estructura química representada por:



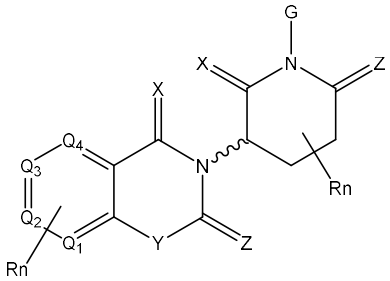
(a)



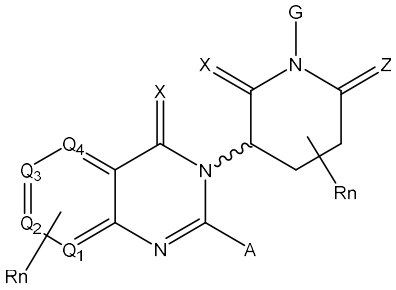
(b)



(c)

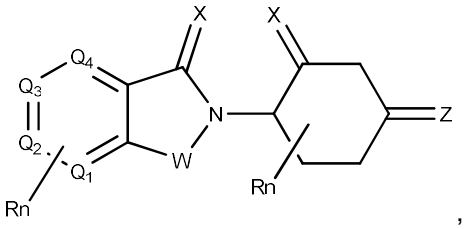


(d)



(e)

o



(f)

donde:

W se selecciona del grupo que consta de CH_2, CHR, C=O, SO_2, NH y N-alquilo;

cada X se selecciona independientemente del grupo que consta de O, S y H_2;

Y se selecciona dentro del grupo que consiste en CH_2, -C=CR', NH, N-alquilo, N-arilo, N-hetarilo, N-cicloalquilo, N-heterociclilo, O y S;

Z se selecciona del grupo que consta de O, S y H_2;

G y G' se seleccionan de manera independiente dentro del grupo que consiste en H, alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido, OH, R'OCOOR, R'OCONRR", CH_2-heterociclilo opcionalmente sustituido con R', y bencilo opcionalmente sustituido con R';

Q_1, Q_2, Q_3 y Q_4 representan un carbono C sustituido con un grupo que se selecciona independientemente de R', N o N-óxido;

A se selecciona de manera independiente dentro del grupo H, alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido, cicloalquilo, Cl y F;

R comprende -CONR'R", -OR', -NR'R", -SR', -SO_2R', -SO_2NR'R", -CR'R"-, -CR'NR'R"-, (-CR'O)$_{n'}$R", -arilo, -hetarilo, alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido, -cicloalquilo, -heterociclilo, -P(O)(OR')R", -P(O)R'R", -OP(O)(OR')R", -OP(O)R'R", -Cl, -F, -Br, -I, -CF_3, -CN, -NR'SO_2NR'R", -NR'CONR'R", -CONR'COR", -NR'C(=N-CN)NR'R", -C(=N-CN)NR'R", -NR'C(=N-CN)R", -NR'C(=C-NO_2)NR'R", -SO_2NR'COR", -NO_2, -CO_2R', -C(C=N-OR')R", -CR'=CR'R", -CCR', -S(C=O)(C=N-R')R", -SF_5 y -OCF_3;

R' y R" se seleccionan de manera independiente dentro del grupo que consiste en un enlace, H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, -C(=O)R, heterociclilo, cada uno de los cuales opcionalmente se sustituye;

〰 representa un enlace que puede ser estereoespecífico ((R) o (S)) o no estereoespecífico; y

Rn comprende de 1 a 4 átomos o grupos funcionales, por ejemplo, O, OH, N, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, -alquilo-arilo (p. ej., un –alquilo-arilo que comprende al menos uno de alquilo C1-C6, arilo C4-C7, o una combinación de estos), arilo (p. ej., arilo C5-C7), amina, amida o carboxi; y

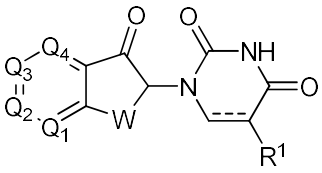
n es un número entero de entre 1-10,

donde

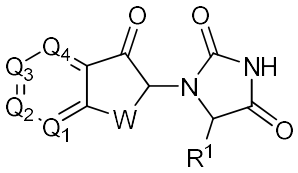
cuando n es 1, R_n se modifica para unirse de forma covalente al grupo enlazador (L), y

cuando n es 2, 3 o 4, entonces un R_n se modifica para unirse de forma covalente al grupo enlazador (L), y cualquier otro R_n se modifica de forma opcional para unirse de forma covalente a un PTM, un CLM, un segundo CLM con la misma estructura química que el CLM, un CLM', un segundo enlazador o cualquier múltiplo o combinación de estos.

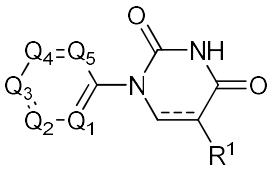
[0001552] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, el CLM tiene una estructura química representada por:



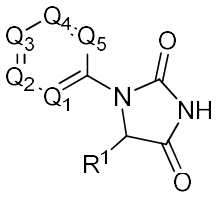
(h)



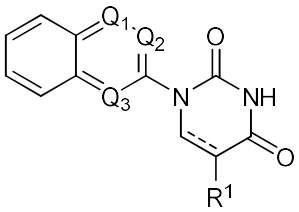
(i)



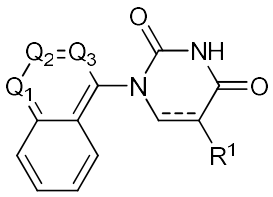
(j)



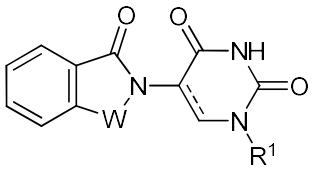
(k)



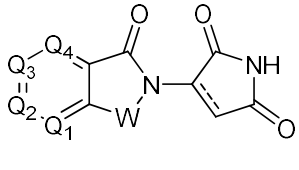
(l)



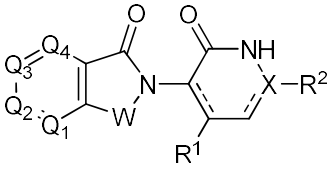
(m)



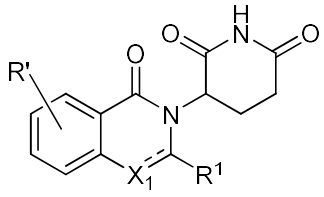
(n)



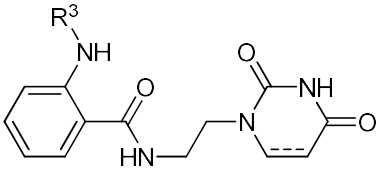
(o)



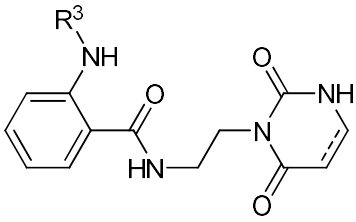
(p)



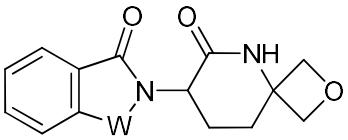
(q)



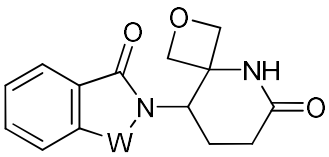
(r)



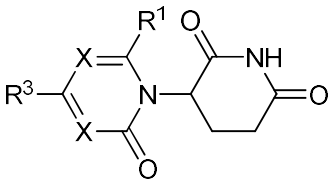
(s)



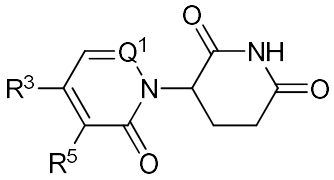
(t)



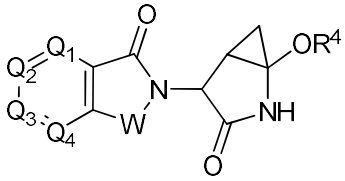
(u)



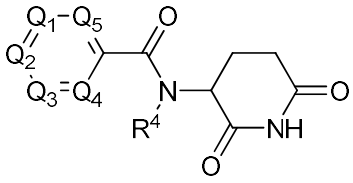
(v)



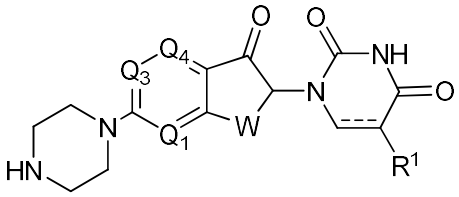
(w)



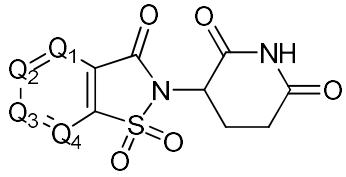
(x)



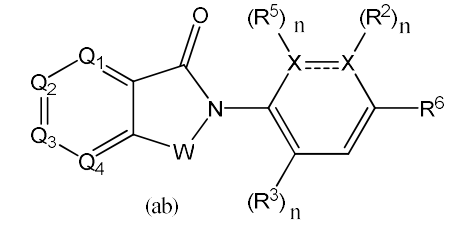
(y)



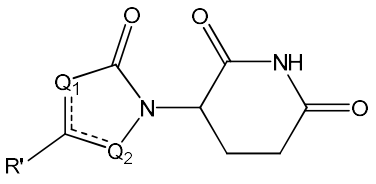
(z)



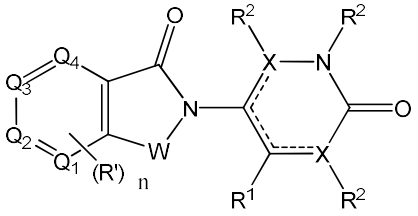
(aa)



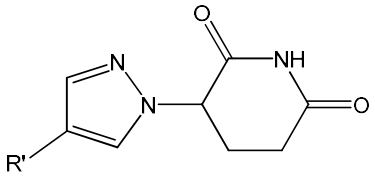
(ab)



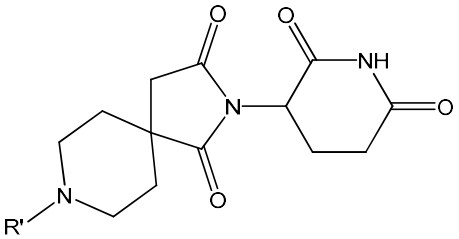
(ac)



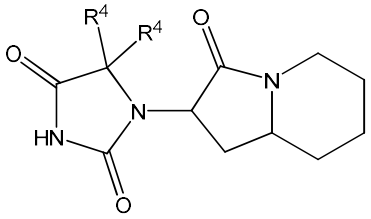
(ad)



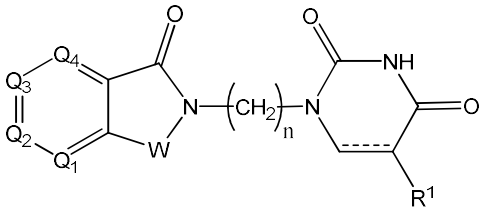
(ae)



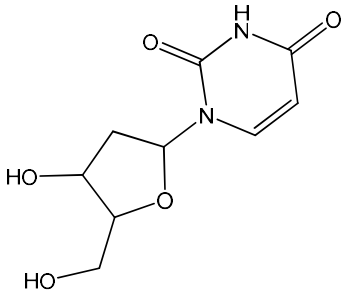
(af')



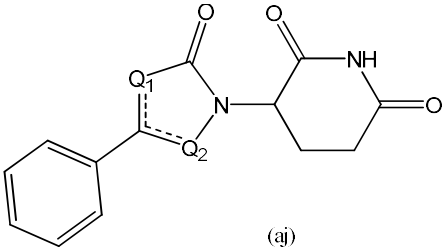
(ag)



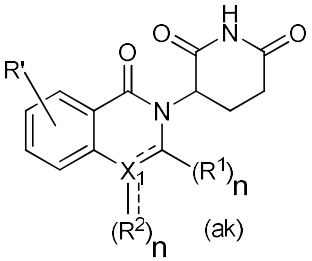
(ah)



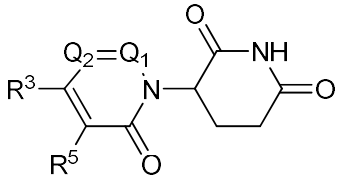
(ai)



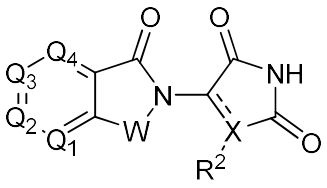
(aj)



(ak)



(al)



(am)

,

donde:

W se selecciona de manera independiente de entre CH_2, CHR, C=O, SO_2, NH y N-alquilo;

Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Q_5 son cada uno de manera independiente un carbono C o N sustituido con un grupo seleccionado de manera independiente de entre R', N o N-óxido;

R^1 se selecciona de entre ausente, H, OH, CN, alquilo C1-C3, C=O;

R^2 se selecciona dentro del grupo ausente, H, OH, CN, alquilo C1-C3, CHF_2, CF_3, CHO, $C(=O)NH_2$;

R^3 se selecciona de entre H, alquilo (p. ej., alquilo C1-C6 o C1-C3), alquilo sustituido (p. ej., alquilo C1-C6 o C1-C3 sustituido), alcoxi (p. ej., alcoxilo C1-C6 o C1-C3), alcoxi sustituido (p. ej., alcoxilo C1-C6 o C1-C3 sustituido);

R^4 se selecciona de entre H, alquilo, alquilo sustituido;

R^5 y R^6 son cada uno de manera independiente H, halógeno, C(=O)R', CN, OH, CF_3;

X es C, CH, C=O o N;

X_1 es C=O, N, CH o CH_2;

R' se selecciona de entre H, halógeno, amina, alquilo (p. ej., alquilo C1-C3), alquilo sustituido (p. ej., alquilo C1-C3 sustituido), alcoxi (p. ej., alcoxilo C1-C3), alcoxi sustituido (p. ej., alcoxilo C1-C3 sustituido), NR^2R^3, $C(=O)OR^2$, fenilo opcionalmente sustituido;

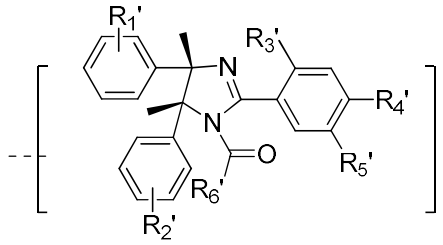
n es 0-4;

 es un enlace simple o doble; y

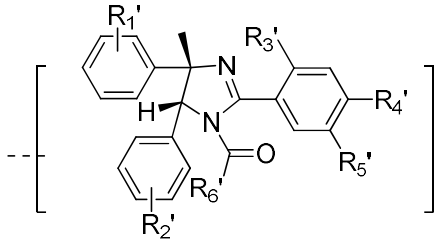
el CLM se une de manera covalente a un PTM, un grupo enlazador químico (L), un ULM, CLM, CLM', o combinaciones de estos.

[0001553] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, el ULM es un resto de unión a (MDM2) (MLM) con un resto químico seleccionado dentro del grupo que consiste en imidazolinas sustituidas, espiroindolinonas sustituidas, pirrolidinas sustituidas, piperidinonas sustituidas, morfolinonas sustituidas, pirrolopirimidinas sustituidas, imidazolopiridinas sustituidas, una tiazoloimidazolina sustituida, pirrolopirrolidinonas sustituidas e isoquinolinonas sustituidas.

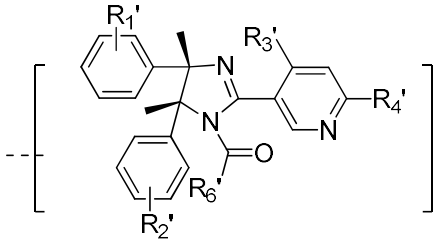
[0001554] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, el MLM se selecciona de entre:



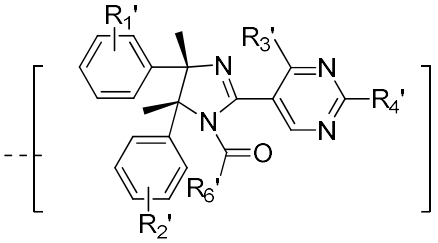
A-1-1



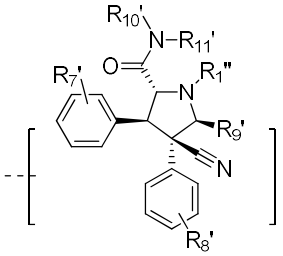
A-1-2



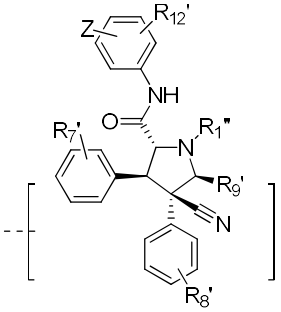
A-1-3



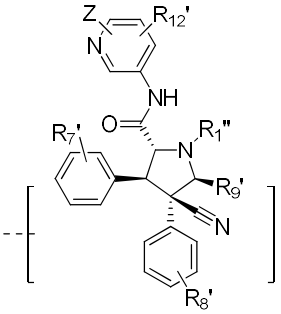
A-1-4



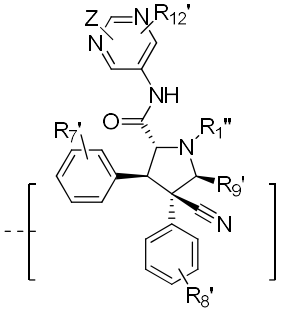
A-4-1



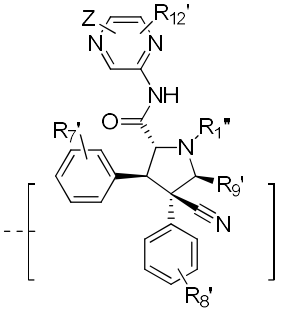
A-4-2



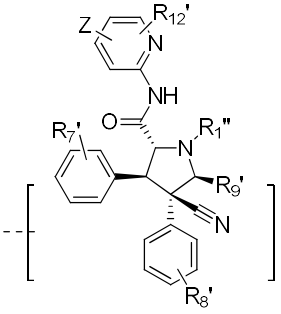
A-4-3



A-4-4



A-4-5



A-4-6

donde:

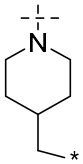
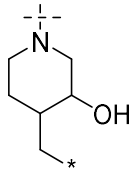
R1' y R2' de las Fórmulas A-1-1 a A-1-4 (es decir, A-1-1, A-1-2, A-1-3 y A-1-4) se seleccionan de manera independiente dentro del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, acetileno, CN, CF_3 y NO_2;

R3' se selecciona dentro del grupo que consiste en $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CH_2OCH_3$ y $-OCH(CH_3)_2$;

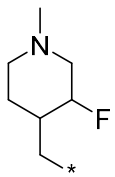
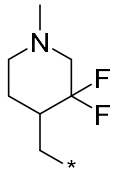
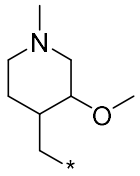
R4' de las Fórmulas A-1-1 a A-1-4 se selecciona dentro del grupo que consiste en H, halógeno,

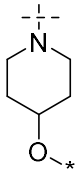
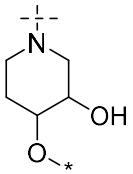
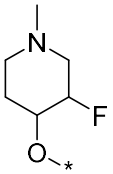
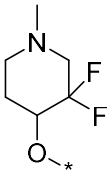
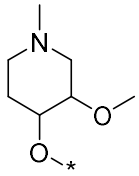
$-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)_2$, -ciclopropilo, -CN, $-C(CH_3)_2OH$, $-C(CH_3)_2OCH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2CH_2OCH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2CH_2OCH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2CN$, $-C(CH_3)_2C(O)CH_3$, $-C(CH_3)_2C(O)NHCH_3$, $-C(CH_3)_2C(O)N(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O_2)CH_2CH_3$, $-NHC(CH_3)_3$, $-N(CH_3)_2$, pirrolidinilo y 4-morfolinilo;

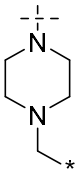
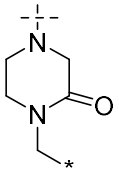
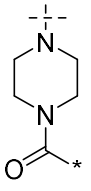
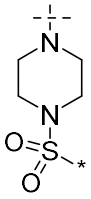
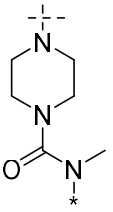
R5' de las Fórmulas A-1-1 a A-1-4 se selecciona dentro del grupo que consiste en halógeno, -ciclopropilo, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CH_2CH_3$, 1-pirrolidinilo, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$ y $-NHC(CH_3)_3$; y

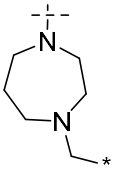
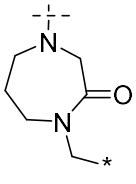
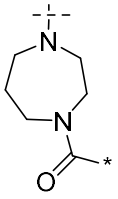
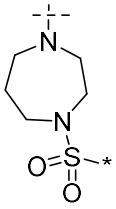
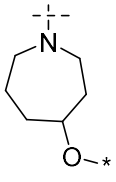



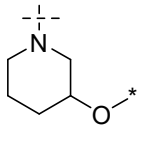
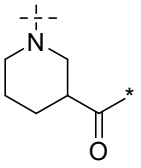
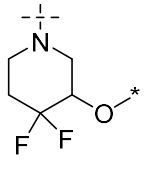
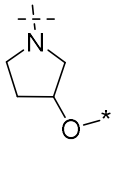
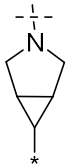
R6' de las Fórmulas A-1-1 a A-1-4 se selecciona de entre H,

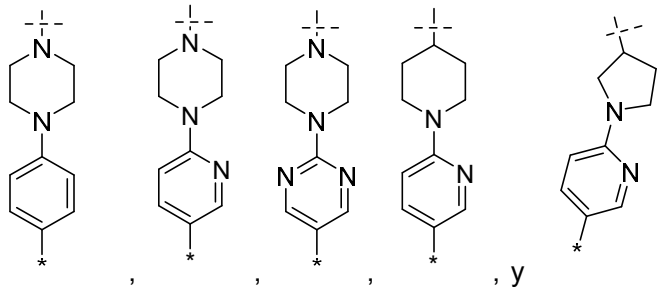






,



, y donde el enlazador se une al «*» de $R^{6'}$o al átomo del extremo de $R^{4'}$;

R7' de la Fórmula A-4-1 a A-4-6 es uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4) halógenos;

R8' de la Fórmula A-4-1 a A-4-6 es uno o más grupos (p. ej., 1, 2, 3 o 4 grupos) seleccionados dentro del grupo que consiste en H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-NO_2$, etinilo, ciclopropilo, metilo, etilo, isopropilo, vinilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, -OH, otro alquilo C1-6, otro alquenilo C1-6 y alquinilo C1-6, mono, di o trisustituido;

R9' de la Fórmula A-4-1 a A-4-6 se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, hetero arilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alquenilo y cicloalquenilo sustituido;

Z de la Fórmula A-4-1 a A-4-6 se selecciona dentro del grupo que consiste en H, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ y halógeno;

R10' y R11' de la Fórmula A-4-1 a A-4-6 se seleccionan cada uno de manera independiente dentro del grupo que consiste en H, $(CH_2)_n$-R', $(CH_2)_n$-NR'R'', $(CH_2)_n$-NR'COR'', $(CH_2)_n$-$NR'SO_2R''$, $(CH_2)_n$-COOH, $(CH_2)_n$-COOR', $(CH)_n$-CONR'R'', $(CH_2)_n$-OR', $(CH_2)_n$-SR', $(CH_2)_n$-SOR', $(CH_2)_n$-CH(OH)-R', $(CH_2)_n$-COR', $(CH_2)_n$-SO_2R', $(CH_2)_n$-SONR'R'', $(CH_2)_n$-$SO_2NR'R''$, $(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-R', $(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-OH, $(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-OR', $(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-NR'R'', $(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-NR'COR'', $(CH_2CH_2O)_m(CH_2)_n$-$NR'SO_2R''$, $(CH_2CH_2O)_m(CH_2)_n$-COOH, $(CH_2CH_2O)_m(CH_2)_n$-COOR', $(CH_2CH_2O)_m$-(CH2)$_n$-CONR'R'', $(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-SO_2R', $(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-COR', $(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-SONR'R'', $(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-$SO_2NR'R''$, $(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$R', (CH_2)p-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-OH, $(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-(CH$_2$)n-OR', $(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-NR'R'', $(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-NR'COR'', $(CH_2)_p$-(CH_2CH_2O)m-$(CH_2)_n$-$NR'SO_2R''$, $(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-COOH, $(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-COOR', $(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-CONR'R'', (CH_2)p-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-SO_2R', (CH2)$_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-COR', $(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-SONR'R'', $(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-$SO_2NR'R''$, Arilo-$(CH_2)_n$-COOH y heteroarilo-alquilo-CO-alquilo-NR'R''m, donde el alquilo puede sustituirse con OR' y heteroarilo-$(CH_2)_n$-heterociclo donde el heterociclo opcionalmente puede sustituirse con alquilo, hidroxilo, COOR' y COR'; donde R' y R'' se seleccionan de entre H, alquilo, alquilo sustituido con halógeno, hidroxilo, NH2, NH(alquilo), N(alquilo)$_2$, oxo, carboxi, cicloalquilo y heteroarilo;

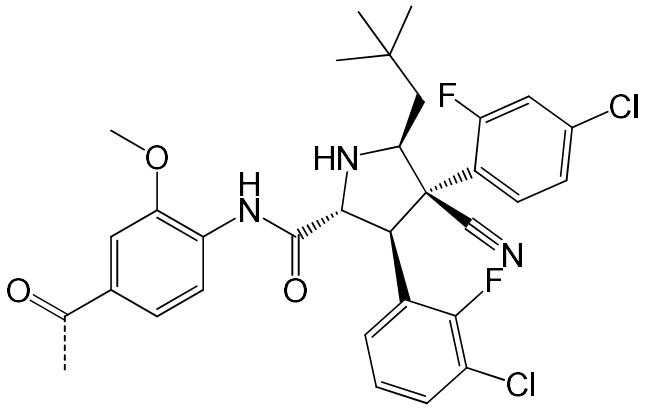
m, n y p son de manera independiente de 0 a 6;

R12’ de la Fórmula A-4-1 a A-4-6 se selecciona dentro del grupo que consiste en -O-(alquilo), -O-(alquilo)-acoxi, -C(O)-(alquilo), -C(OH)-alquilo-alcoxi, -C(O)-NH-(alquilo), -C(O)-N-(alquilo)$_2$, -S(O)-(alquilo), S(O)$_2$-(alquilo), -C(O)-(amina cíclica) y -O-arilo-(alquilo), -O-arilo-(alcoxi);

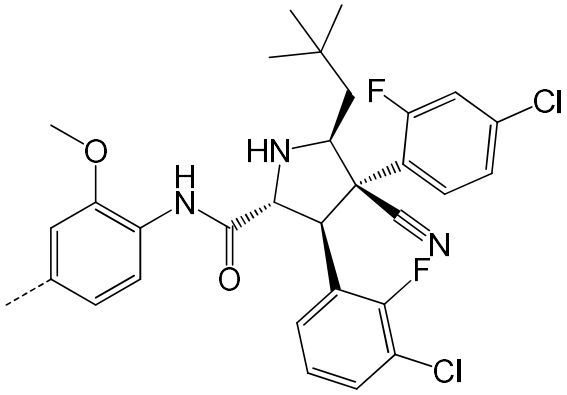
R1’’ de la Fórmula A-4-1 a A-4-6 se selecciona dentro del grupo que consiste en H, alquilo, alquilo sustituido con arilo, alquilo sustituido con aloxi, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con ari, y cicloalquilo sustituido con alcoxi; y


indica conexión con L.

[0001555] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, el MLM se selecciona de entre:



y

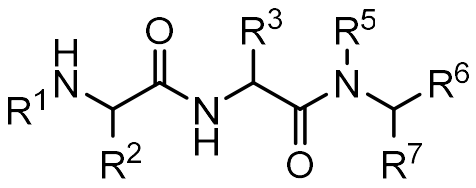


[0001556] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, el ULM es un resto de unión a la ubiquitina ligasa E3 de IAP (ILM) que comprende los aminoácidos alanina (A), valina (V), prolina (P) e isoleucina (I) o sus miméticos no naturales.

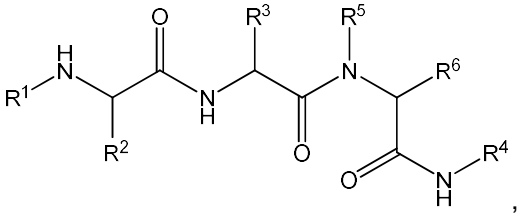
[0001557] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, el ULM es un resto de unión a la ubiquitina ligasa E3 de IAP (ILM) que comprende un fragmento de tetrapéptido de AVPI o derivado de este.

[0001558] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, el MLM se selecciona dentro del grupo que consiste en las estructuras químicas representadas por las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V):

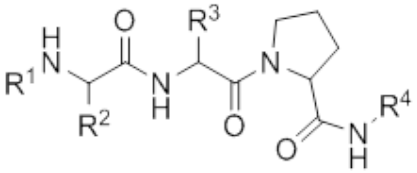
645



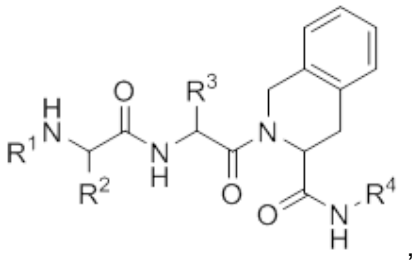
(I)



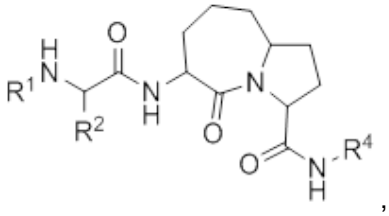
(II)



(III)



(IV)



(V)

donde:

R^1 para las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V) se selecciona de entre H o alquilo;

R^2 para las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V) se selecciona de entre H o alquilo;

R^3 para las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V) se selecciona de entre H, alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

R^5 y R^6 para las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V) se seleccionan de manera independiente de entre H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o, más preferentemente, R^5 y R^6 tomados juntos para las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V) forman un anillo pirrolidina o piperidina opcionalmente fusionado de manera adicional a 1-2 anillos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede fusionarse de manera adicional a otro anillo cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

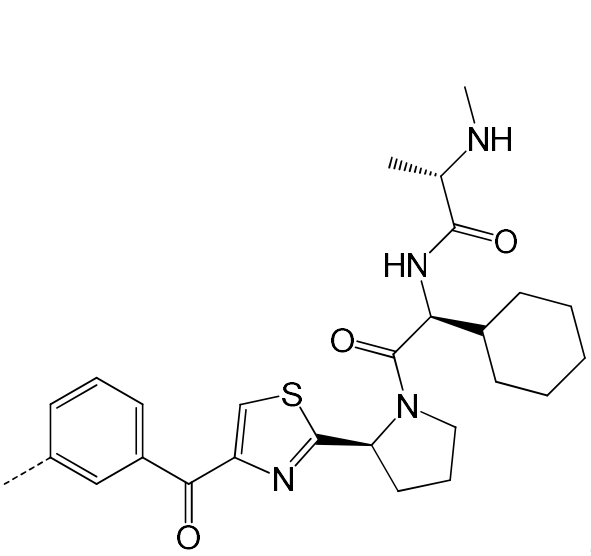
R^3 y R^5 para las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V) tomados juntos pueden formar un anillo de 5-8 miembros opcionalmente fusionado de manera adicional a 1-2 anillos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

R^7 para las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V) se selecciona de entre cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilo-C(O)-R^4, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilo-C(O)-R^4, heteroarilo-R^4, heteroarilo-naftaleno, heteroarilalquilo o -C(O)NH–R^4, cada uno de los cuales opcionalmente se sustituye de manera adicional con 1-3 sustituyentes que se seleccionan de entre halógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, ciano, (hetero)cicloalquilo,

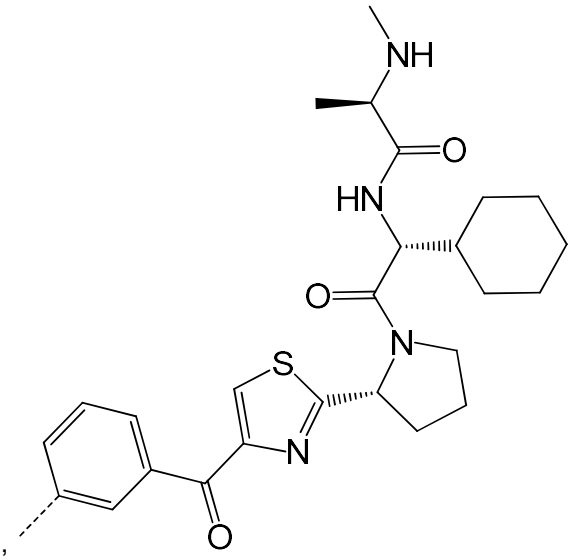
arilo, (hetero)arilo, –C(O)NH–R^4 o C(O)–R^4; y

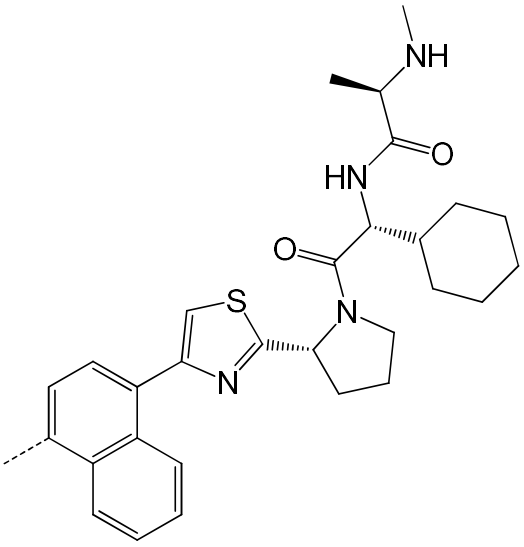
R^4 se selecciona de entre alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo o arilo bicíclico, arilalquilo, heteroarilo (p. ej., un heteroarilo bicíclico), heteroarilalquilo, opcionalmente sustituido de manera adicional con 1-3 sustituyentes tal como se describió anteriormente.

[0001559] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, el ILM se selecciona dentro del grupo que consiste en:

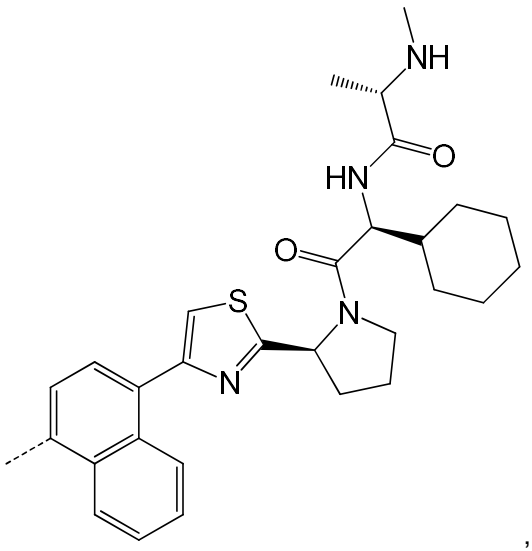


,

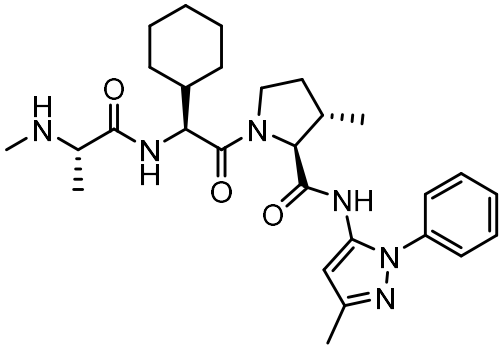
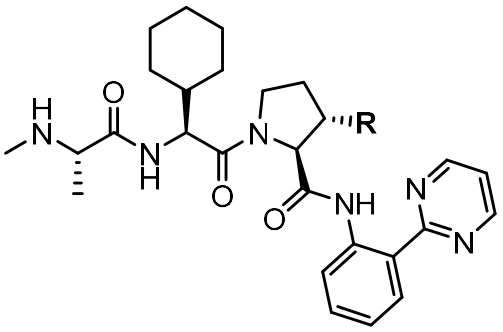
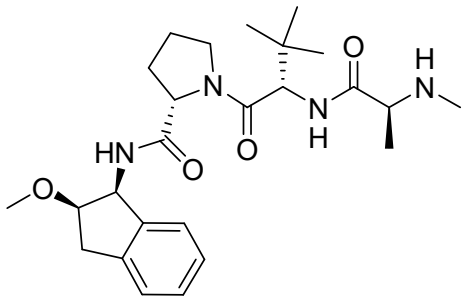
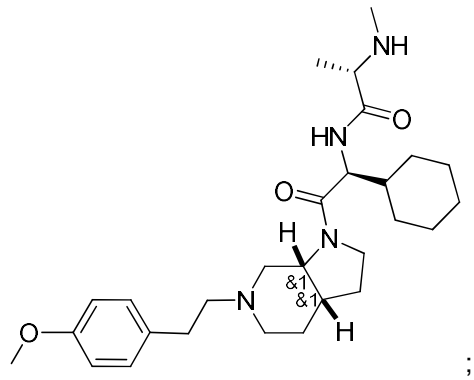
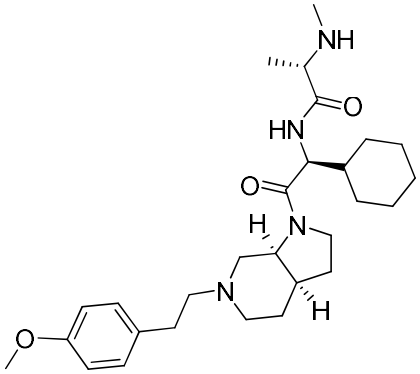
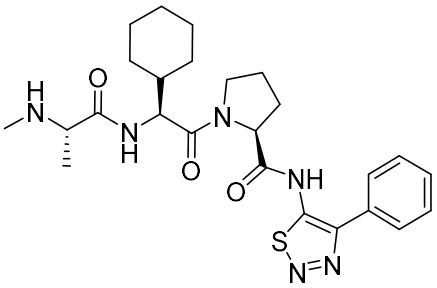
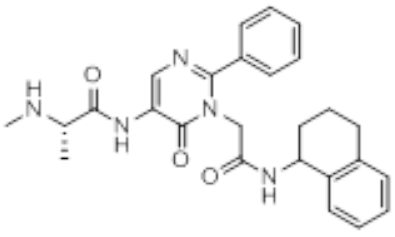
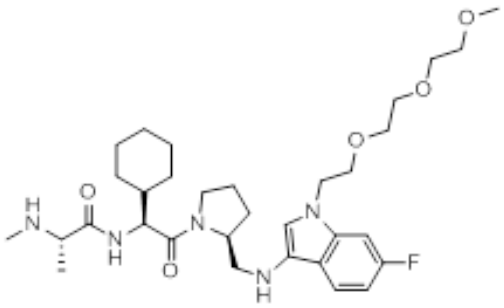
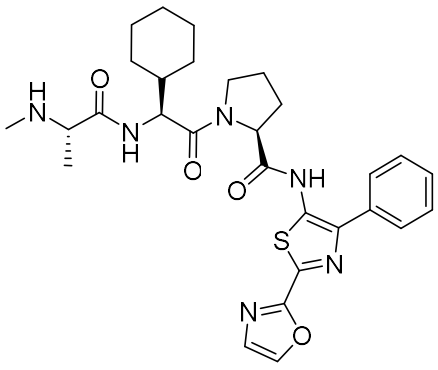




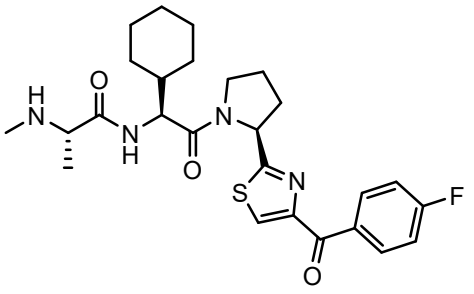
,



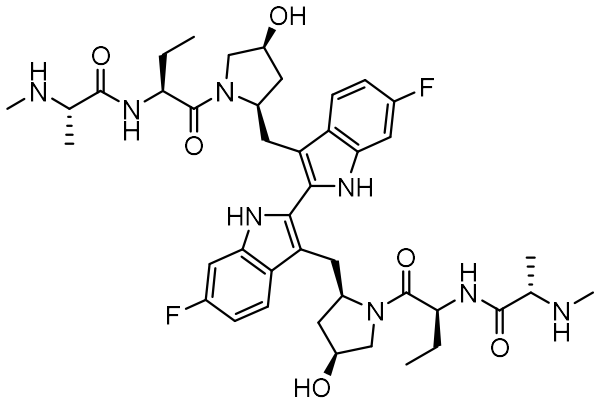
,


;

;

;

;

;

;

;

;

;

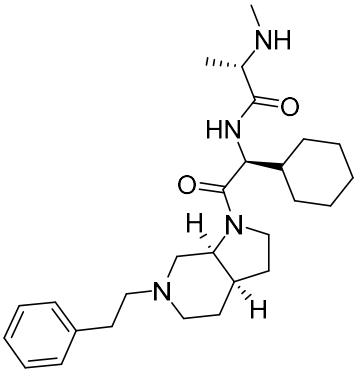
[0001560]



;



y



.

[0001561] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, el enlazador (L) comprende una unidad estructural química representada por la fórmula:

$$-(A^L)_q-,$$

donde:

$(A^L)_q$ es un grupo que se conecta con al menos uno de un ULM, PTM, o ambos;

q es un número entero mayor o igual que 1;

cada A^L se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en un enlace, $CR^{L1}R^{L2}$, O, S, SO, SO_2, NR^{L3}, SO_2NR^{L3}, $SONR^{L3}$, $CONR^{L3}$, $NR^{L3}CONR^{L4}$, $NR^{L3}SO_2NR^{L4}$, CO, $CR^{L1}=CR^{L2}$, C≡C, $SiR^{L1}R^{L2}$, $P(O)R^{L1}$, $P(O)OR^{L1}$, $NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$, $NR^{L3}C(=NCN)$, $NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$, cicloalquilo C_{3-11} opcionalmente sustituido con 0-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, heterocicliloC_{3-11} opcionalmente sustituido con 0-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, arilo opcionalmente sustituido con 0-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, heteroarilo opcionalmente sustituido con 0-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, donde R^{L1} o R^{L2}, cada uno de manera independiente se enlaza opcionalmente a otros grupos para formar un resto cicloalquilo y/o heterociclilo, opcionalmente sustituido con 0-4 grupos R^{L5}; y

R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4} y R^{L5} son, cada uno de manera independiente, H, halo, alquilo C_{1-8}, Oalquilo C_{1-8}, Salquilo C_{1-8}, NHalquilo C_{1-8}, N(alquilo C_{1-8})$_2$, cicloalquilo C_{3-11}, arilo, heteroarilo, heterociclilo C_{3-11}, Ocicloalquilo C_{1-8}, Scicloalquilo C_{1-8}, NHcicloalquilo C_{1-8}, N(cicloalquilo C_{1-8})$_2$, N(cicloalquilo C_{1-8})(alquilo C_{1-8}), OH, NH_2, SH, SO_2alquilo C_{1-8}, P(O)(Oalquilo C_{1-8})(alquilo C_{1-8}), P(O)(Oalquilo C_{1-8})$_2$, CC-alquilo C_{1-8}, CCH, CH=CH(alquilo C_{1-8}), C(alquilo C_{1-8})=CH(alquilo C_{1-8}),

C(alquilo C_{1-8})=C(alquilo C_{1-8})$_2$, $Si(OH)_3$, Si(alquilo C_{1-8})$_3$, Si(OH)(alquilo C_{1-8})$_2$, COalquilo C_{1-8}, CO_2H, halógeno, CN, CF_3, CHF_2, CH_2F, NO_2, SF_5, SO_2NHalquilo C_{1-8}, SO_2N(alquilo C_{1-8})$_2$, SONHalquilo C_{1-8}, SON(alquilo C_{1-8})$_2$, CONHalquilo C_{1-8}, CON(alquilo C_{1-8})$_2$, N(alquilo C_{1-8})CONH(alquilo C_{1-8}), N(alquilo C_{1-8})CON(alquilo C_{1-8})$_2$, NHCONH(alquilo C_{1-8}), NHCON(alquilo C_{1-8})$_2$, $NHCONH_2$, N(alquilo C_{1-8})SO_2NH(alquilo C_{1-8}), N(alquilo C_{1-8}) SO_2N(alquilo C_{1-8})$_2$, NH SO_2NH(alquilo C_{1-8}), NH SO_2N(alquilo C_{1-8})$_2$, NH SO_2NH_2.

[0001562] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, el enlazador (L) incluye un alquilo C_1-C_{50} opcionalmente sustituido (p. ej., alquilo C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}, C_{20}, C_{21}, C_{22}, C_{23}, C_{24}, C_{25}, C_{26}, C_{27}, C_{28}, C_{29}, C_{30}, C_{31}, C_{32}, C_{33}, C_{34}, C_{35}, C_{36}, C_{37}, C_{38}, C_{39}, C_{40}, C_{41}, C_{42}, C_{43}, C_{44}, C_{45}, C_{46}, C_{47}, C_{48}, C_{49} o C_{50}), donde cada carbono opcionalmente se sustituye con (1) un heteroátomo seleccionado de entre átomos de N, S, P o Si que tiene una cantidad adecuada de hidrógenos y/o sustituciones para completar la valencia, (2) un cicloalquilo o cicloalquilo bicíclico opcionalmente sustituido, (3) un heterocicloalquilo o heterocicloalquilo bicíclico opcionalmente sustituido, (4) un arilo o arilo bicíclico opcionalmente sustituido o (5) un heteroarilo o heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido, con la condición de que no haya enlaces heteroátomo-heteroátomo (p. ej., sin heteroátomos enlazados de manera covalente o ubicados en adyacencia).

[0001563] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, la unidad A^L del enlazador (L) comprende un grupo representado por una estructura general seleccionada dentro del grupo que consiste en:

-N(R)-$(CH2)_m$-$O(CH2)_n$-$O(CH2)_o$-$O(CH2)_p$-$O(CH2)_q$-$O(CH2)_r$-OCH2-,

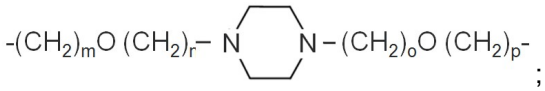
-O-$(CH2)_m$-$O(CH2)_n$-$O(CH2)_o$-$O(CH2)_p$-$O(CH2)_q$-$O(CH2)_r$-OCH2-,

-O-$(CH2)_m$-$O(CH2)_n$-$O(CH2)_o$-$O(CH2)_p$-$O(CH2)_q$-$O(CH2)_r$-O-;

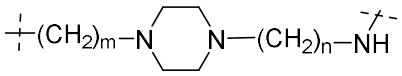
-N(R)-$(CH2)_m$-$O(CH2)_n$-$O(CH2)_o$-$O(CH2)_p$-$O(CH2)_q$-$O(CH2)_r$-O-;

-$(CH2)_m$-$O(CH2)_n$-$O(CH2)_o$-$O(CH2)_p$-$O(CH2)_q$-$O(CH2)_r$-O-;

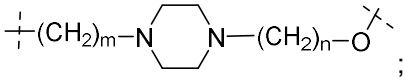
-$(CH2)_m$-$O(CH2)_n$-$O(CH2)_o$-$O(CH2)_p$-$O(CH2)_q$-$O(CH2)_r$-OCH2-;



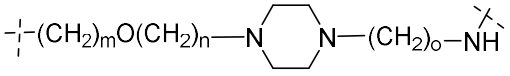
;



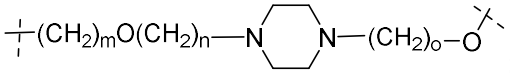
;



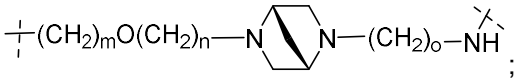
;

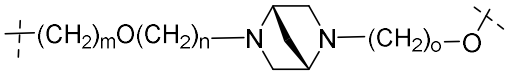


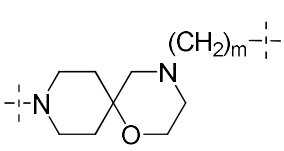
;

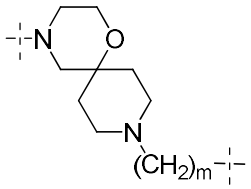


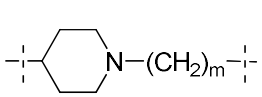
;

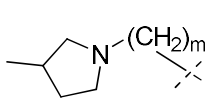

;

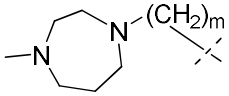


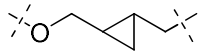

;

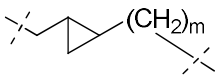

;

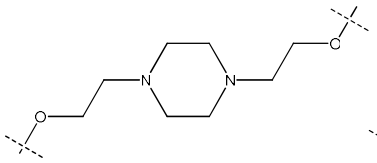

;

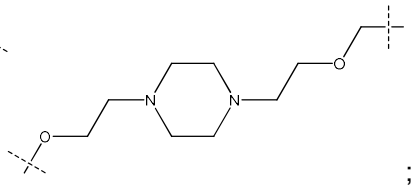

;

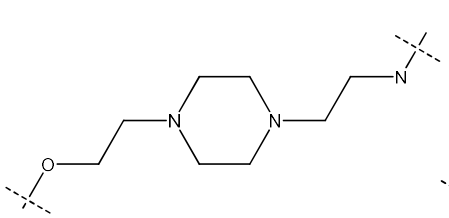


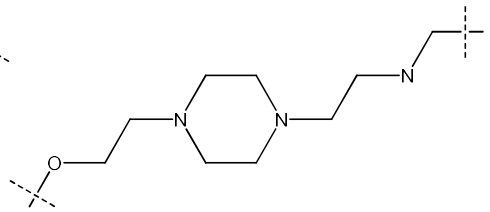

;

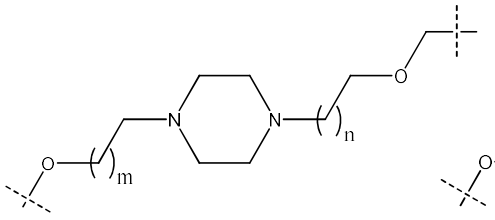

;

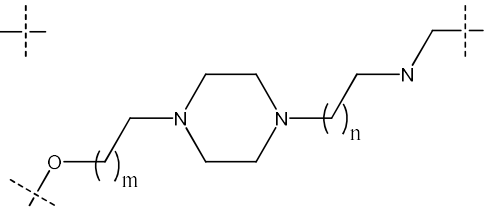


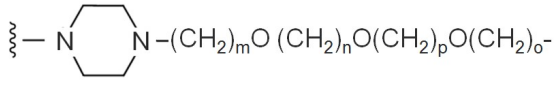

;

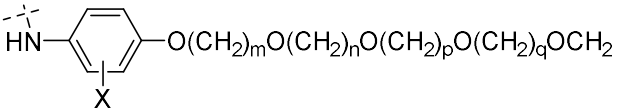


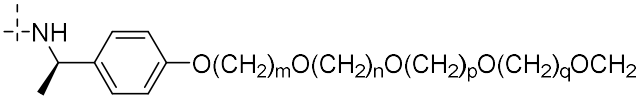

;

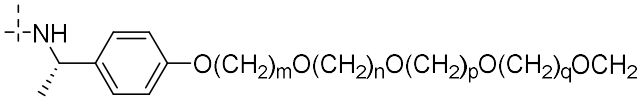


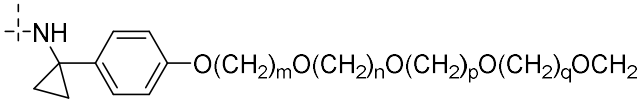

;

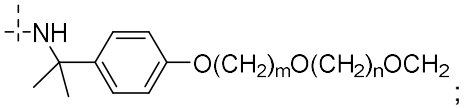

;

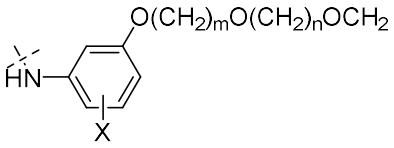

;

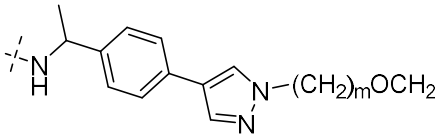

;

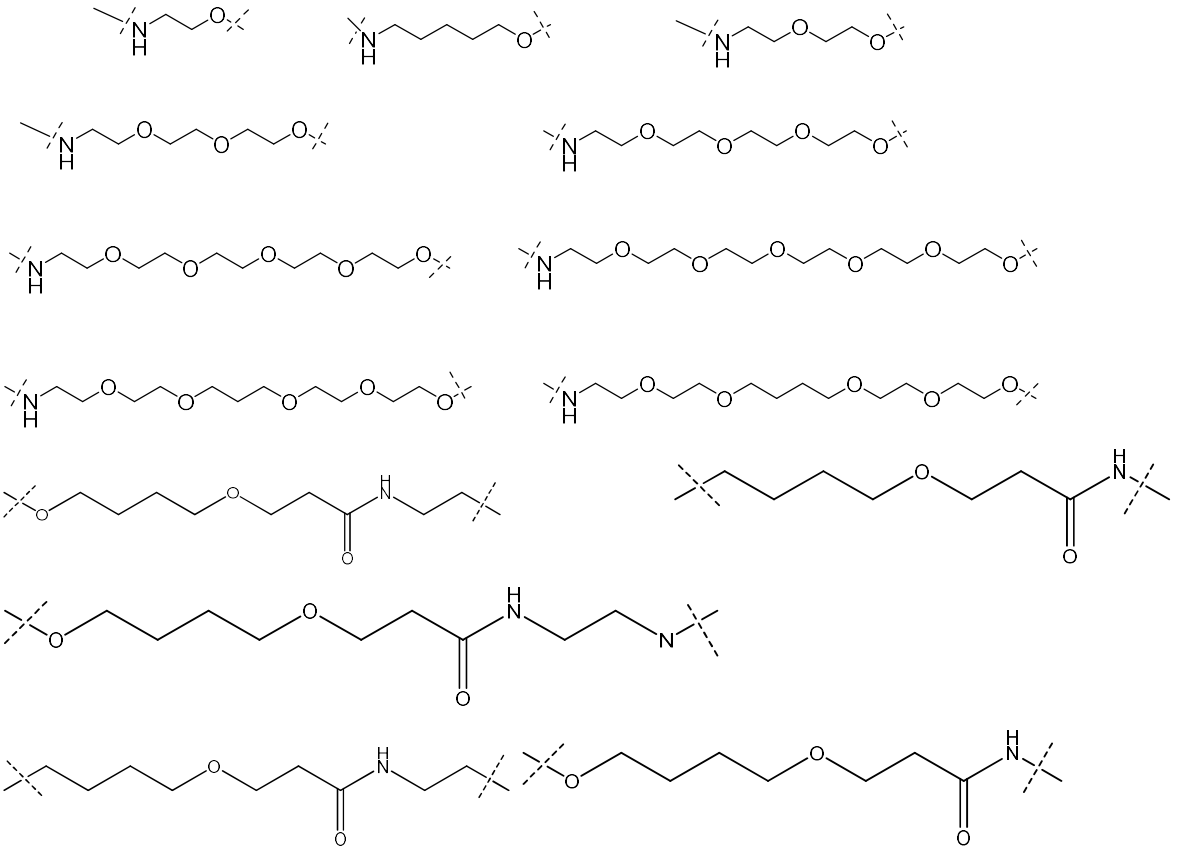

;

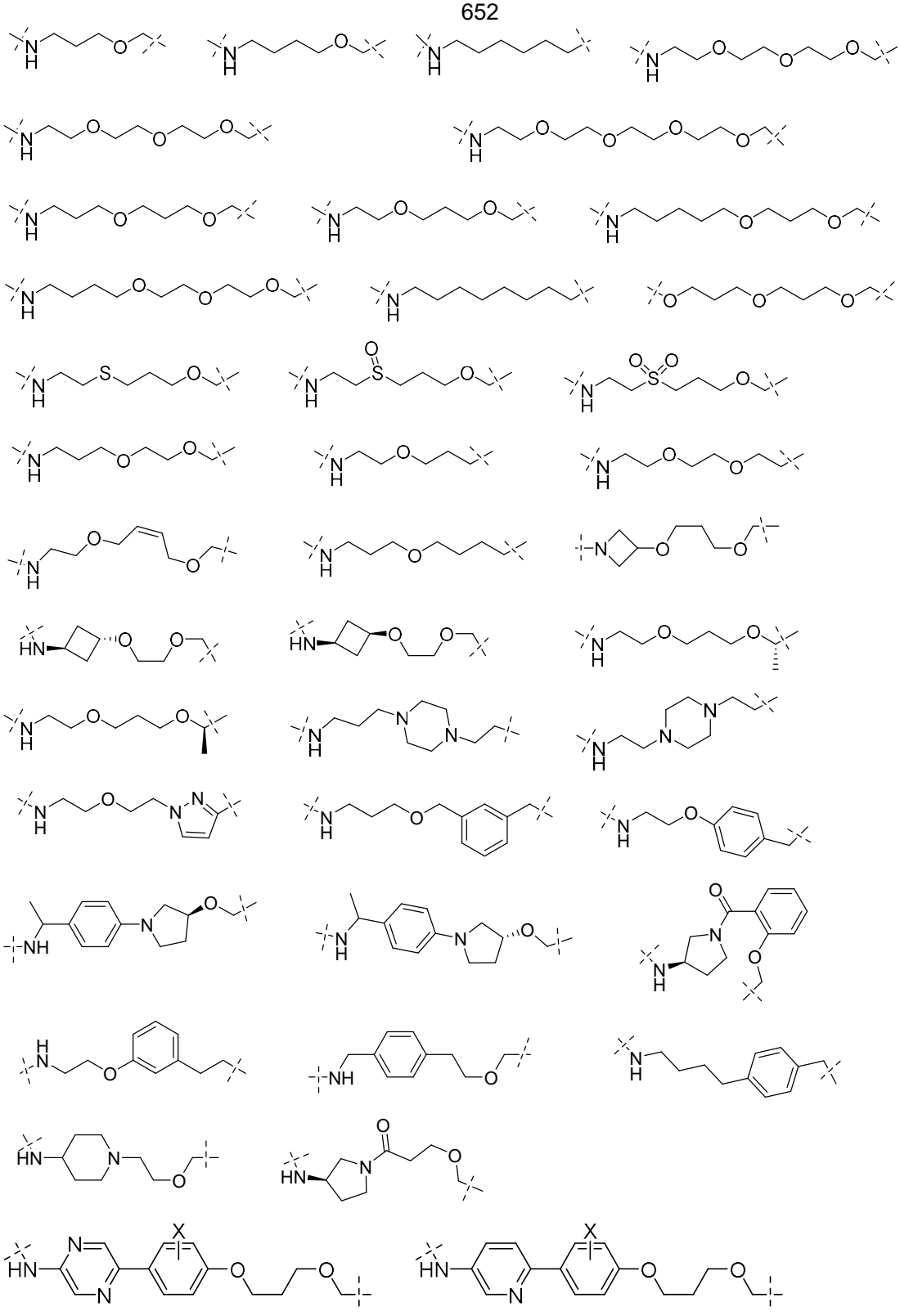

;

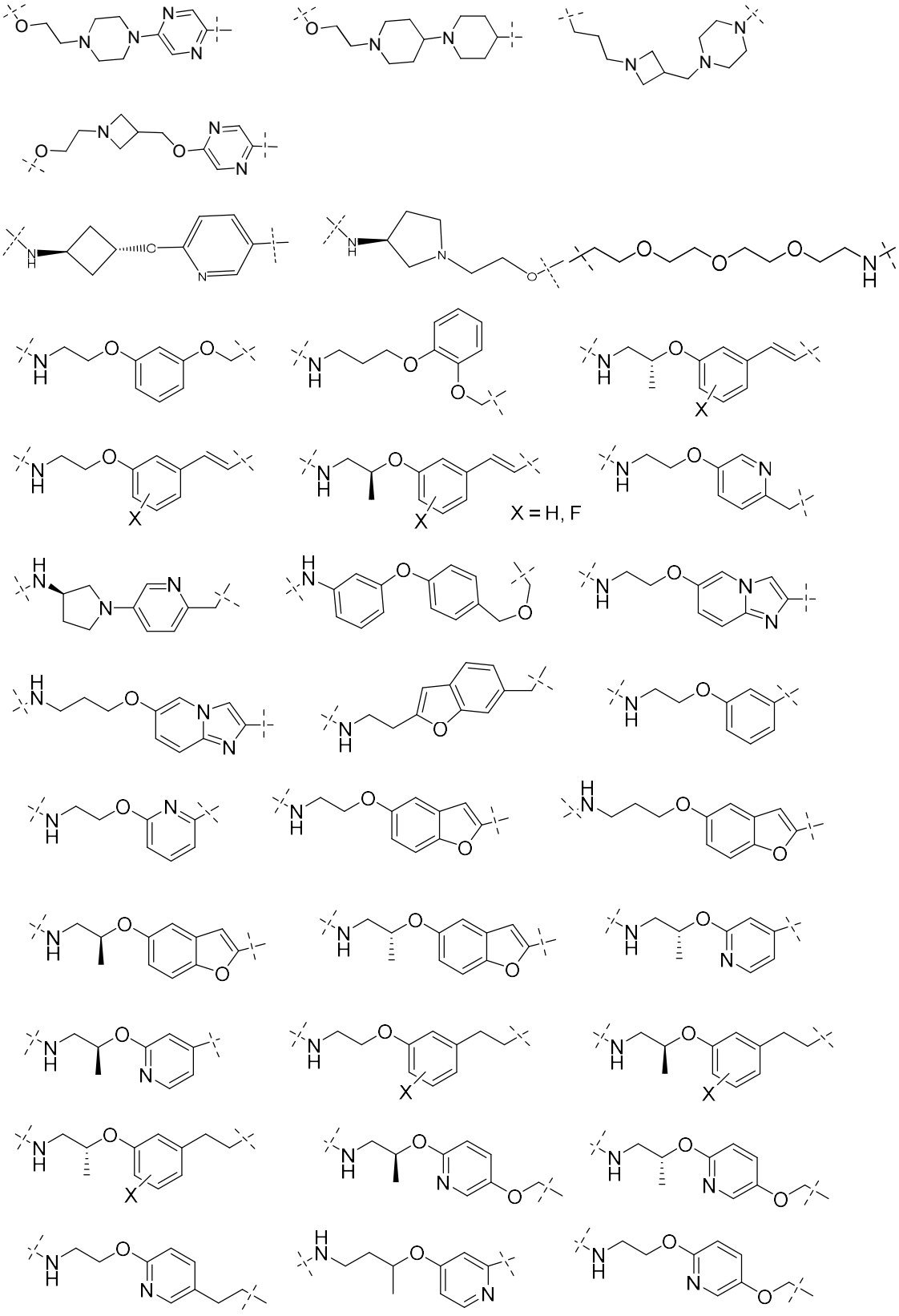

;

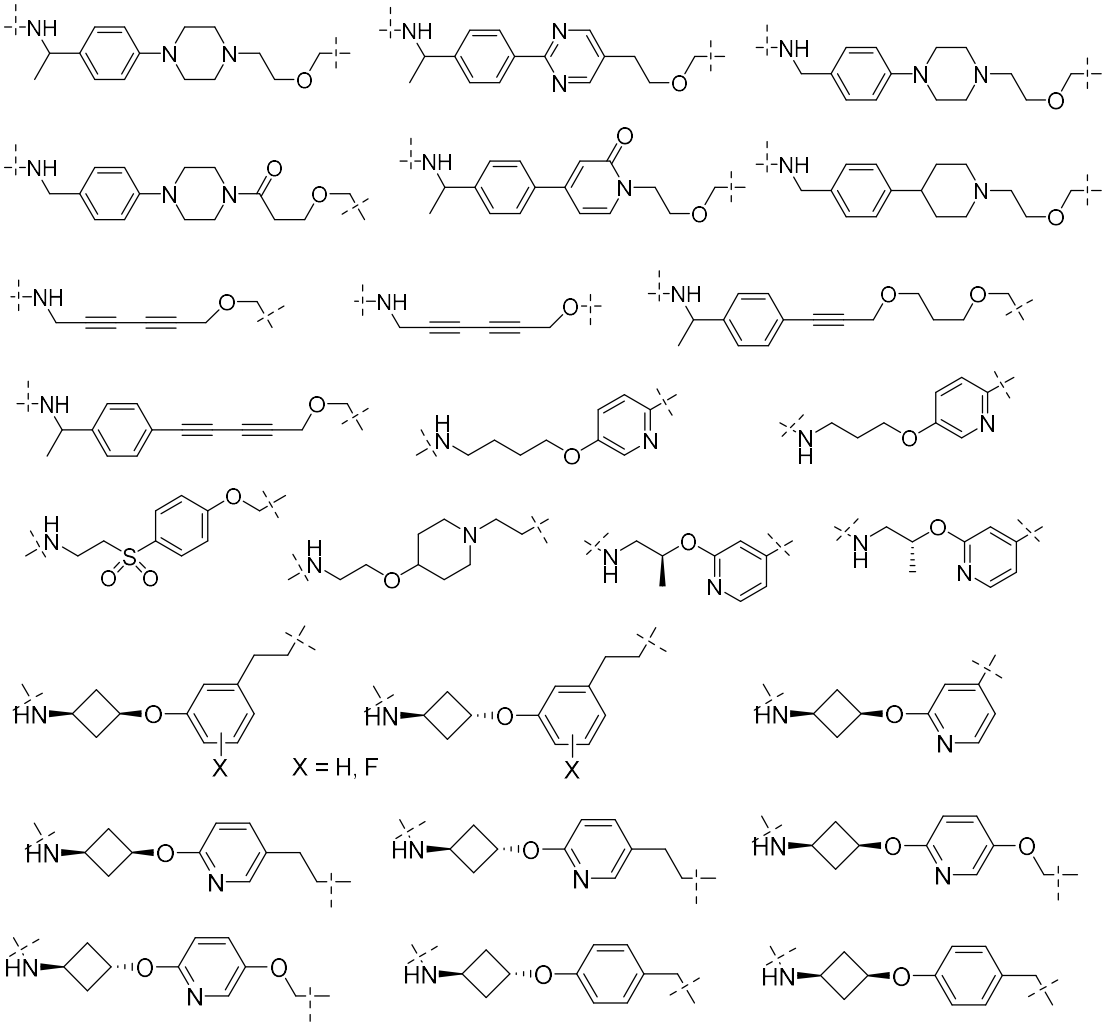

; y

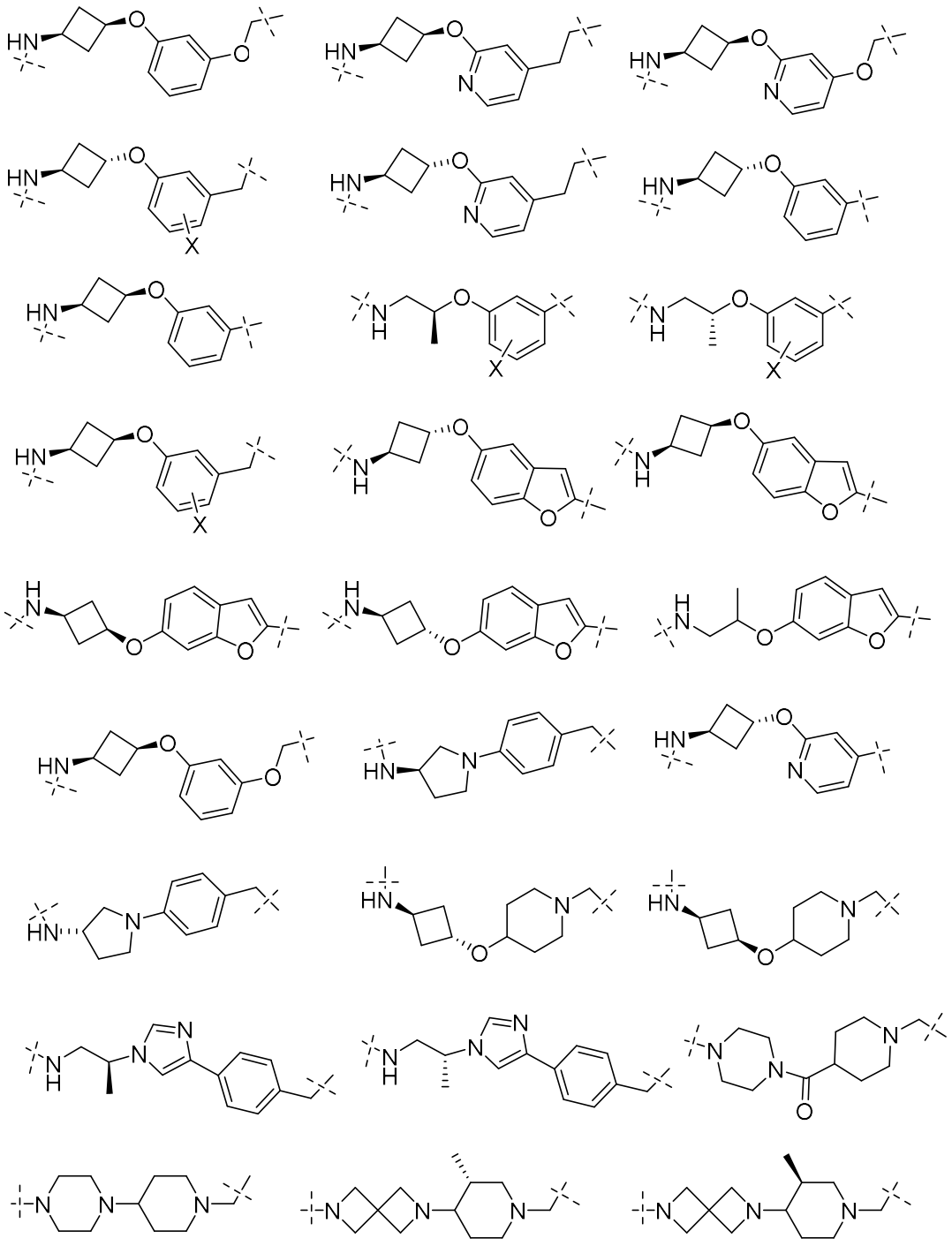

, donde cada m, n, o, p, q y r es de manera independiente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20, con la condición de que, cuando el número sea cero, no haya enlaces N-O o O-O, R se selecciona dentro del grupo H, metilo y etilo, y X se selecciona dentro del grupo H y F;

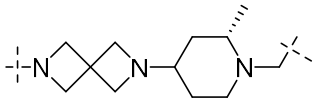
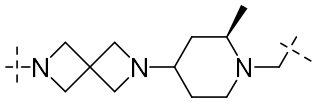
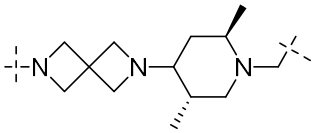
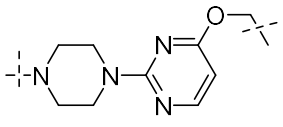
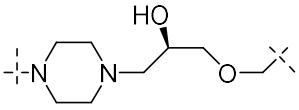
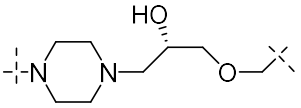
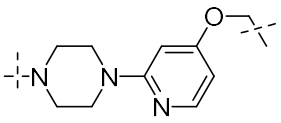
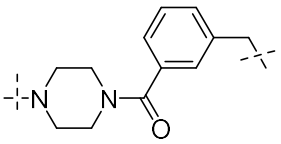
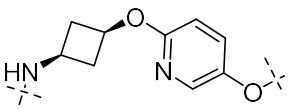
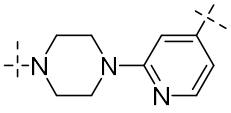
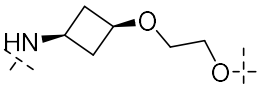
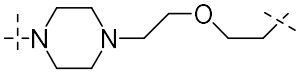
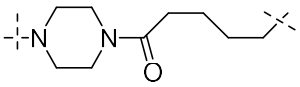
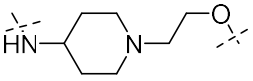
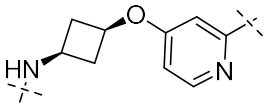
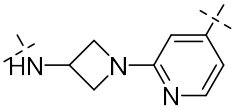
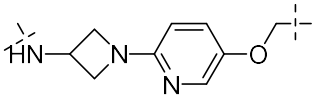
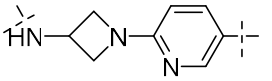
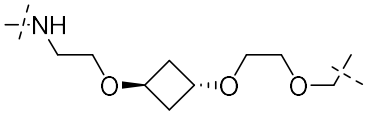
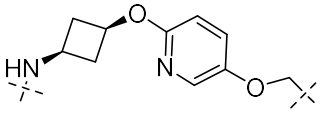
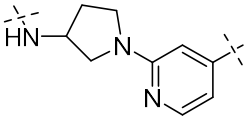
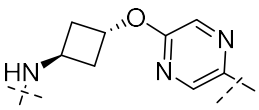


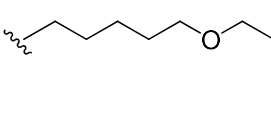
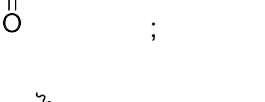


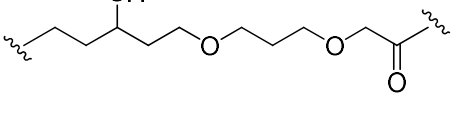
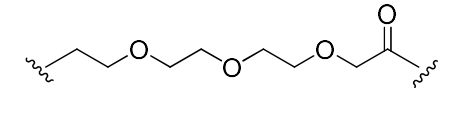
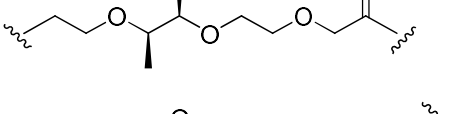
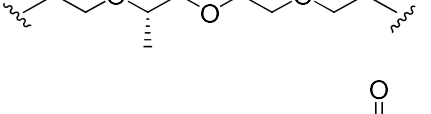

X = H, F

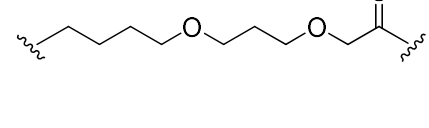

X = H, F



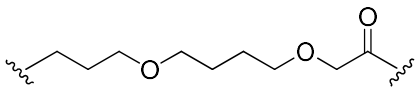
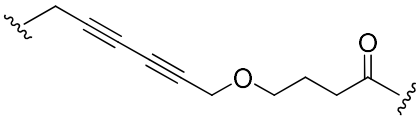
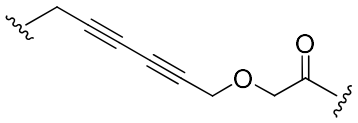
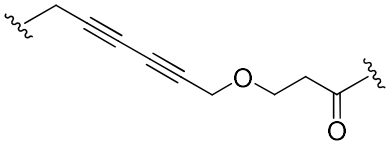
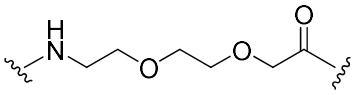
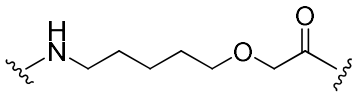
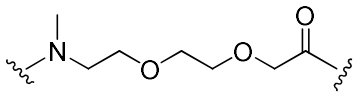
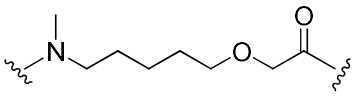
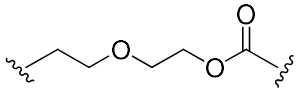
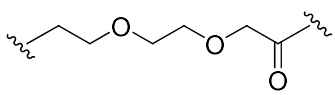
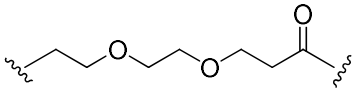
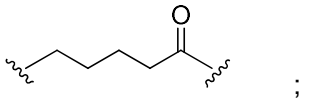
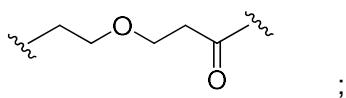
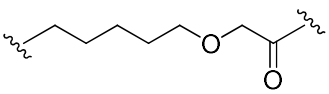
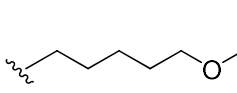
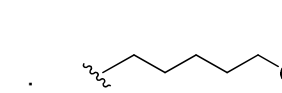
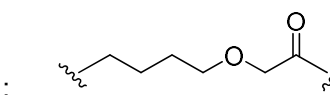
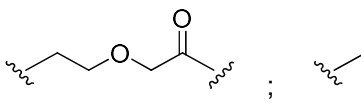
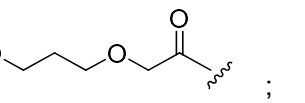
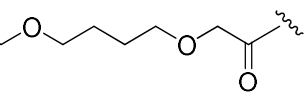
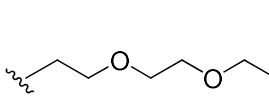



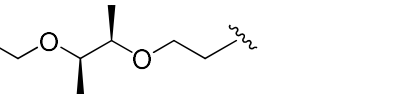
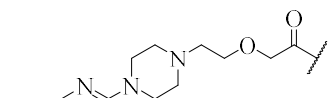


;

;

;

;

;

;

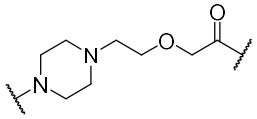
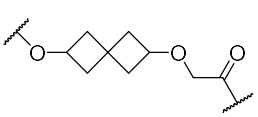
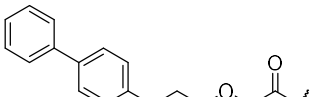
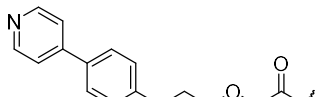
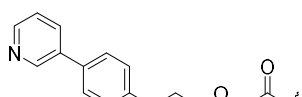
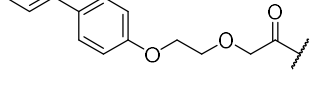
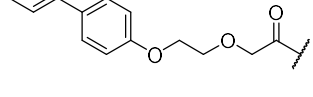
;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

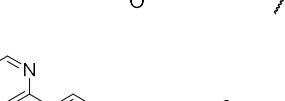
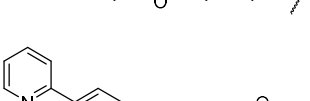
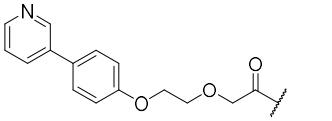
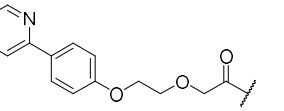
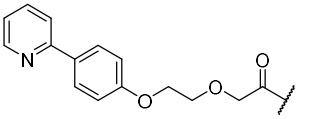
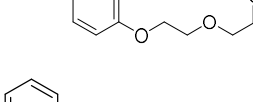
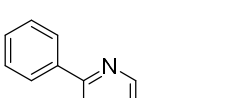
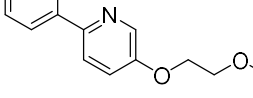
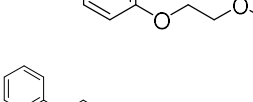
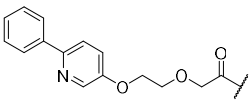
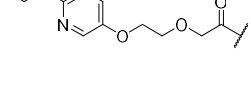
;

;

;

;

;

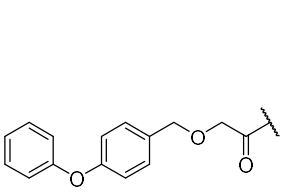
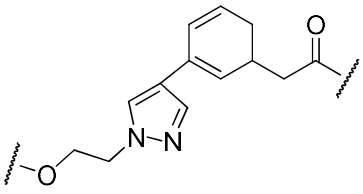
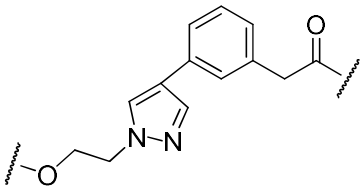
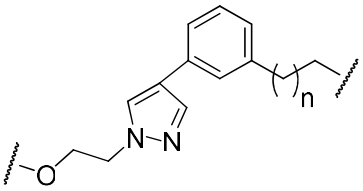
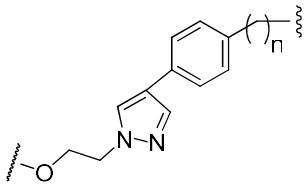
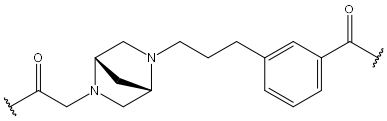
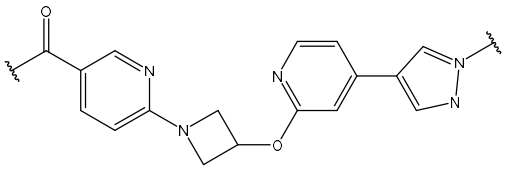
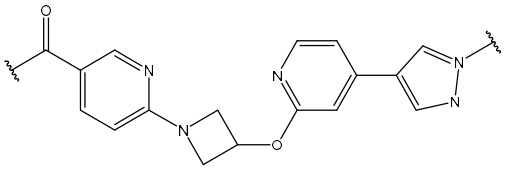
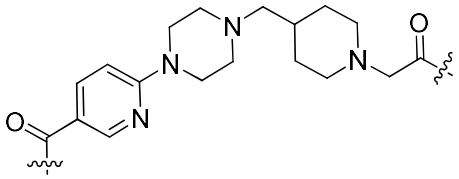
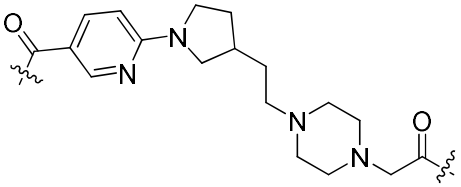
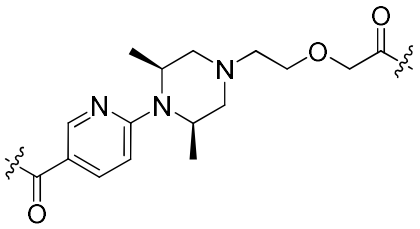
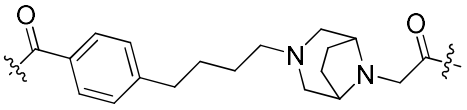
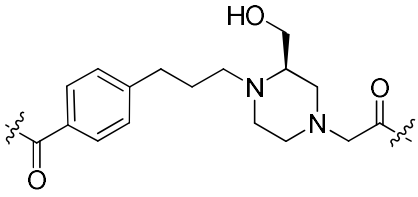
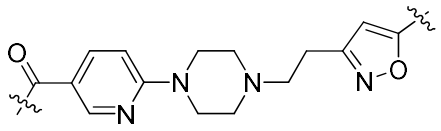
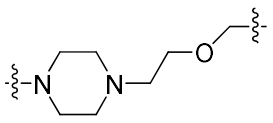
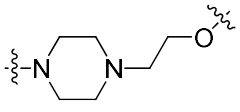
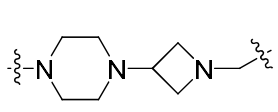
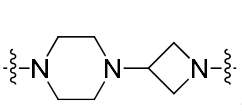
;

;

;

;

;

;

;

;

;

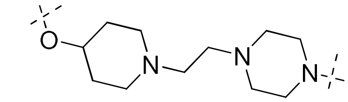
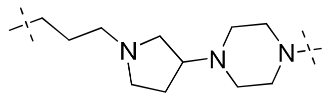
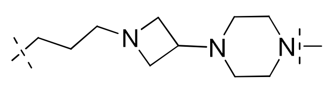
;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

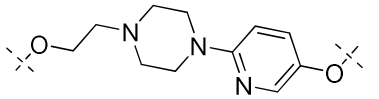
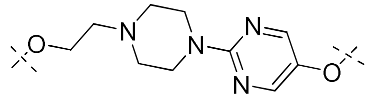
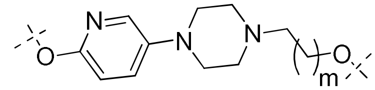
;

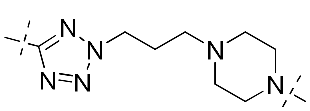
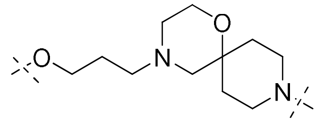
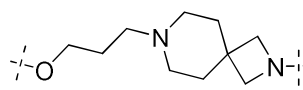
;

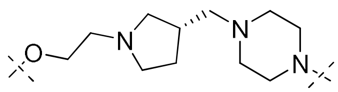
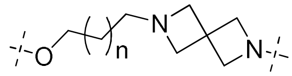
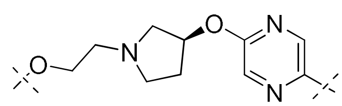

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

.

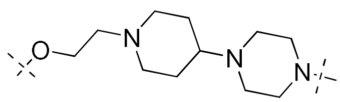
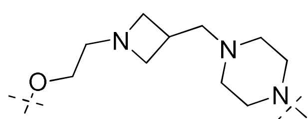
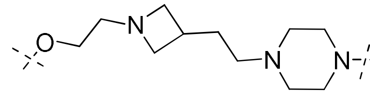
[0001564] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, la unidad A^L del enlazador (L) se selecciona dentro del grupo que consiste en:

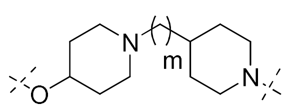
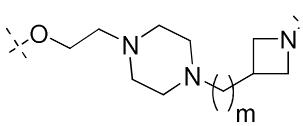
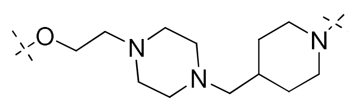
  

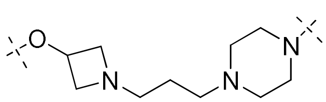
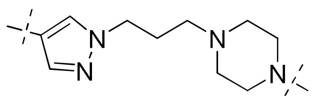
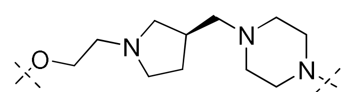
  

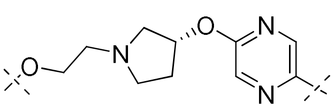
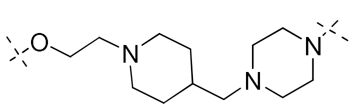
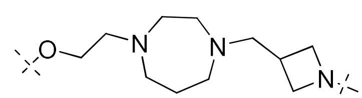
  

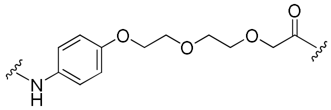
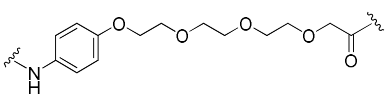
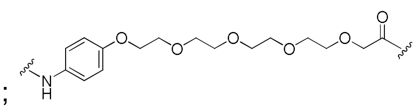
  

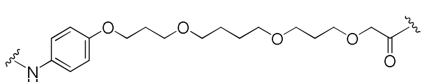
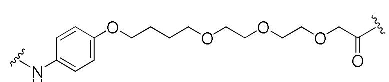
  

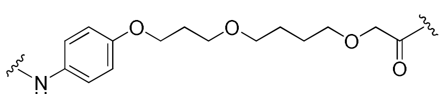
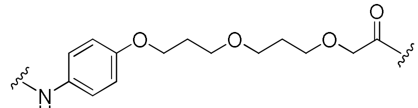
  

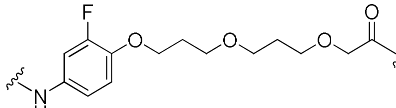
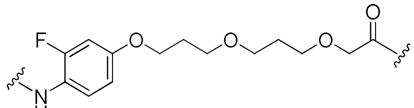
  

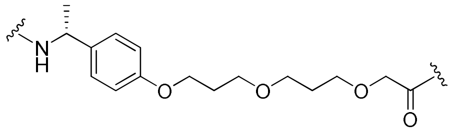
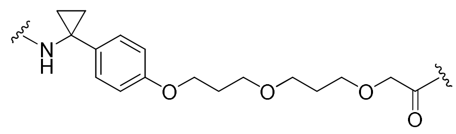
  

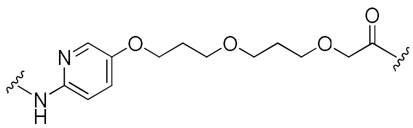
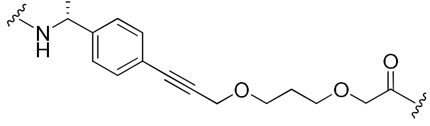
 ;  ;  ;

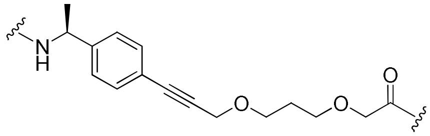
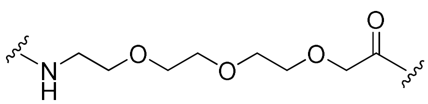
 ;  ;

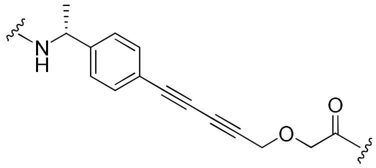
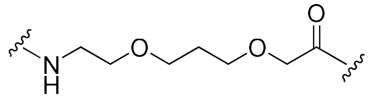
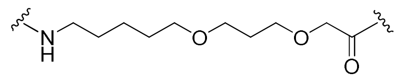
 ;  ;

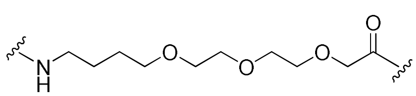
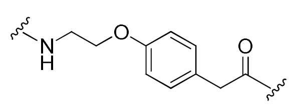
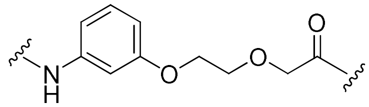
 ;  ;

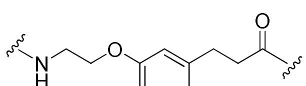
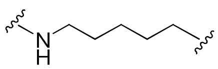
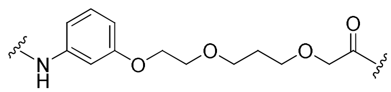
 ;  ;

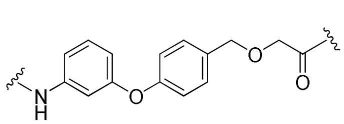
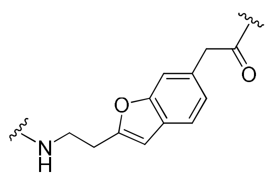
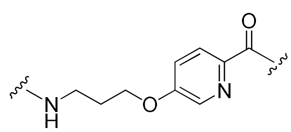
 ;  ;

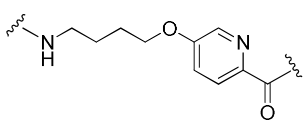
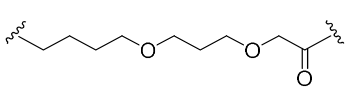
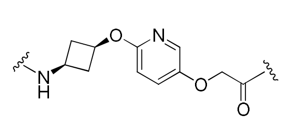
 ;  ;

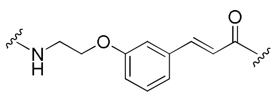
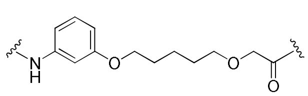
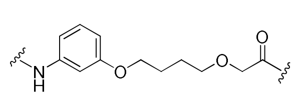
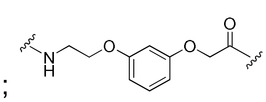
 ;  ;  ;

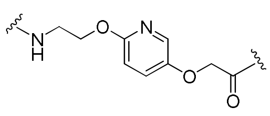
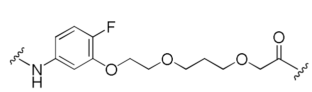
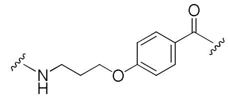
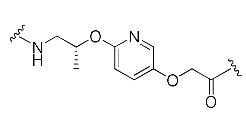
 ;  ;  ;

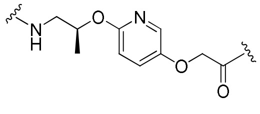
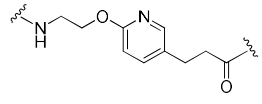
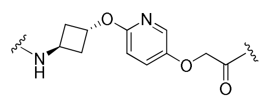
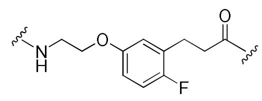
 ;  ;  ;

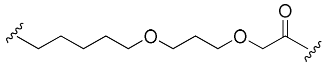
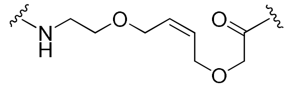
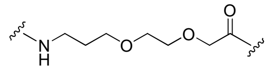
 ;  ;  ;

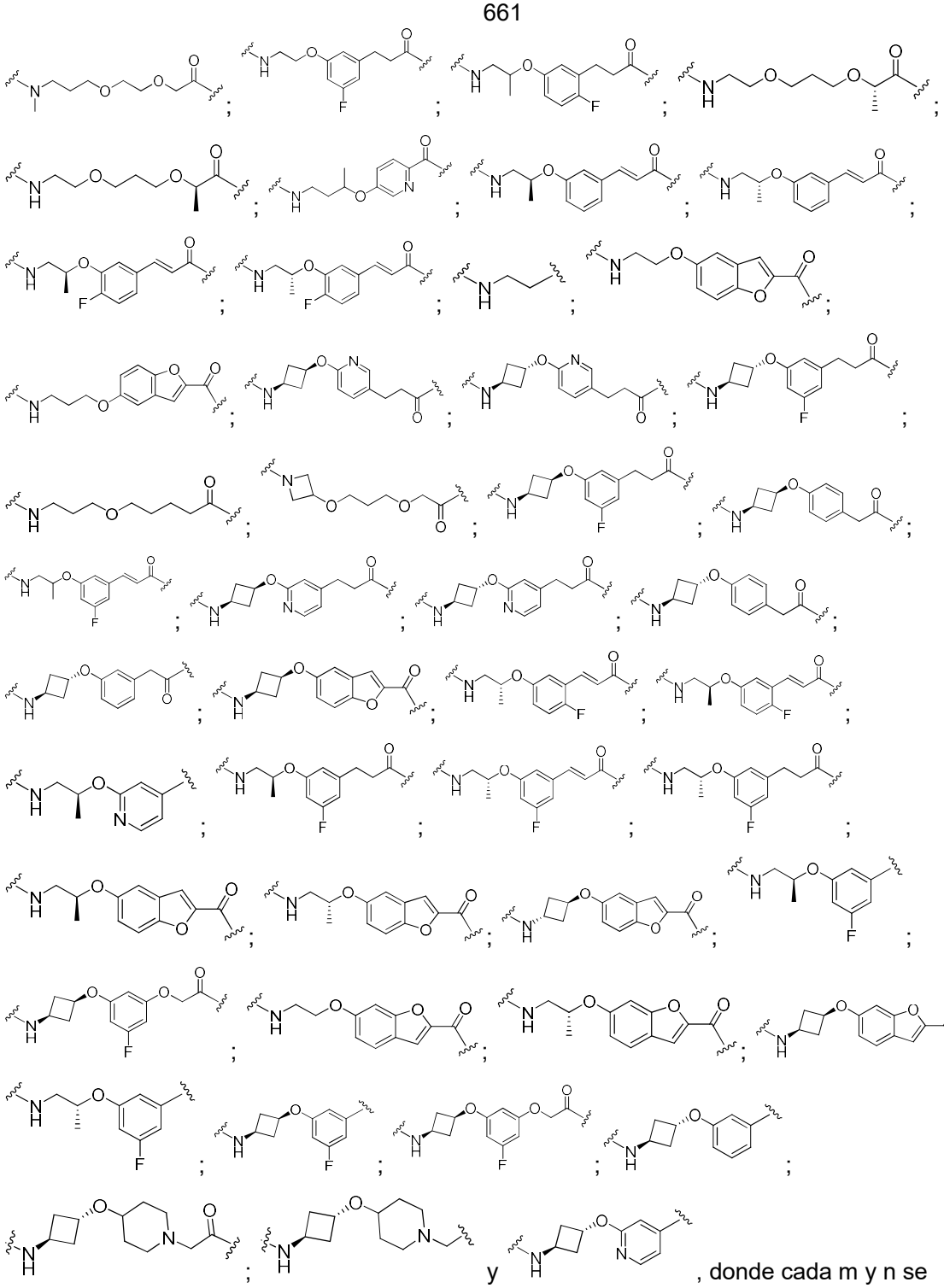
 ;  ;  ;

 ;  ;  ;  ;

 ;  ;  ;  ;

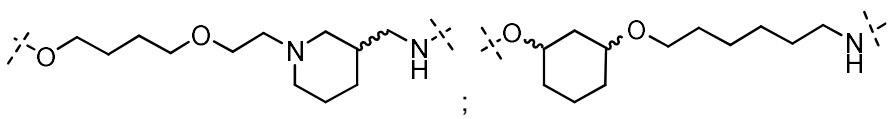
 ;  ;  ;  ;

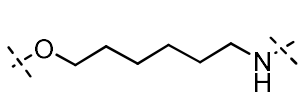
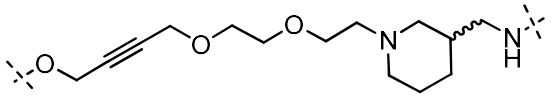
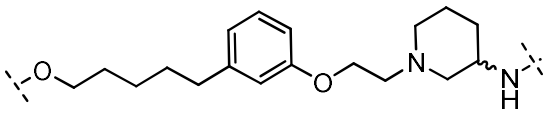
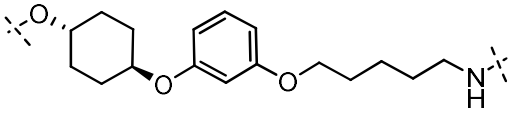
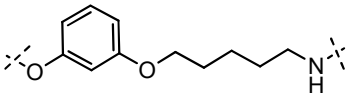
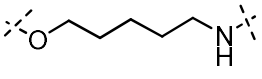
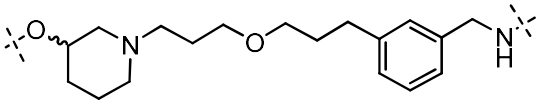
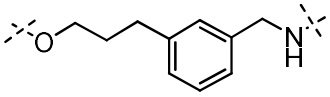
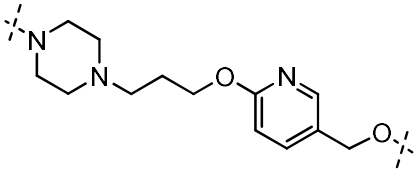
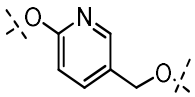
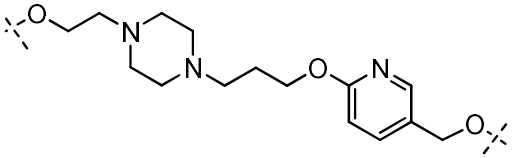
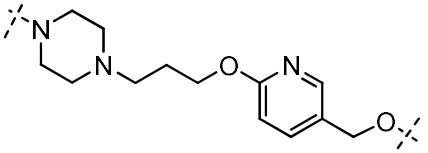
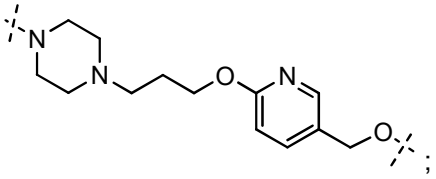
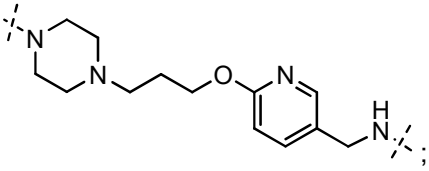
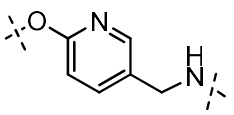
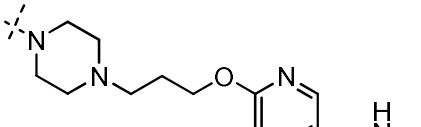
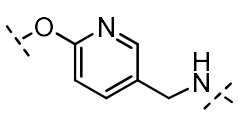
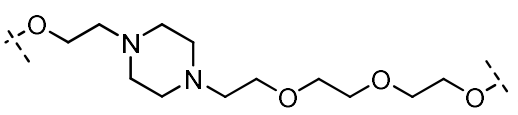
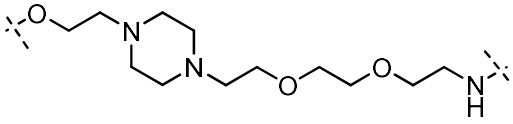
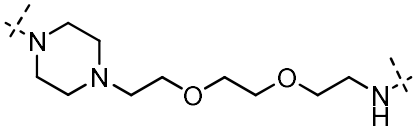
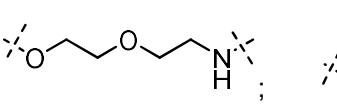
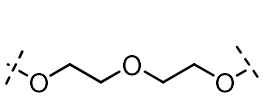
 ;  ;  ;

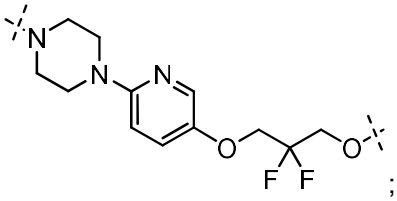
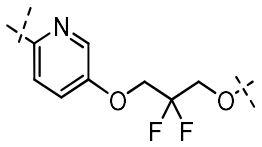
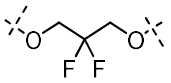
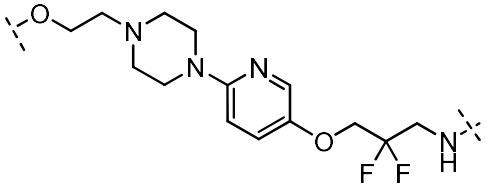
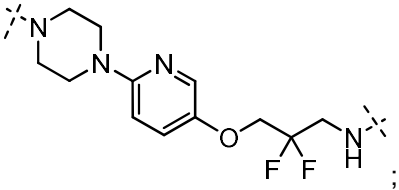
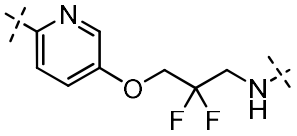
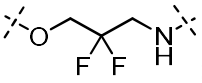
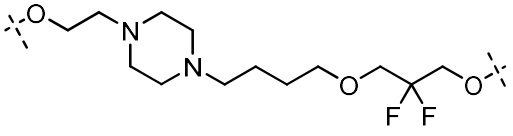
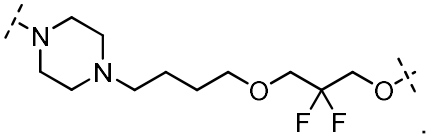
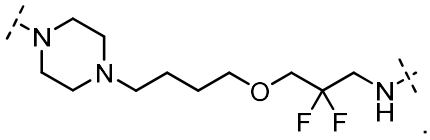
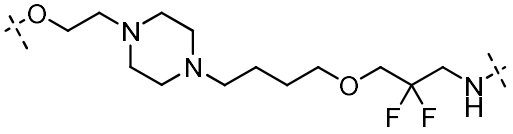
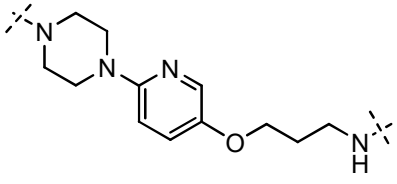
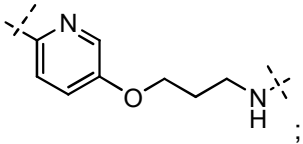
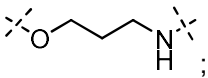
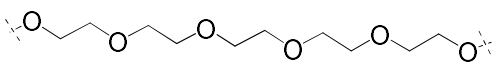
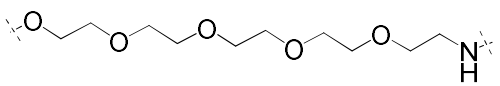
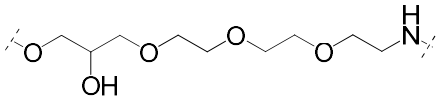
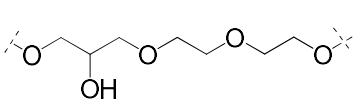
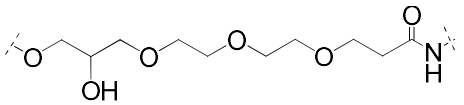
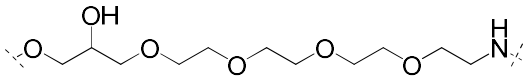
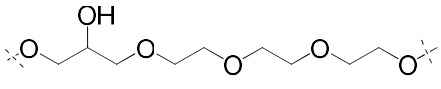
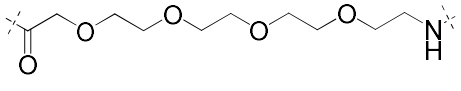


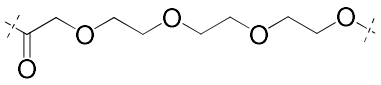
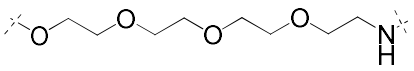
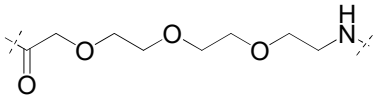
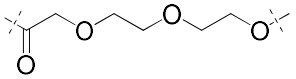
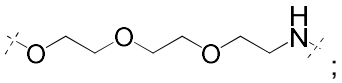
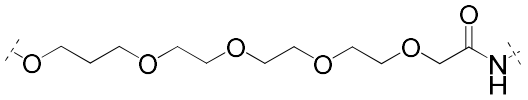
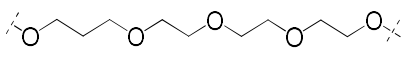
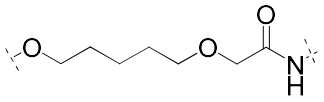
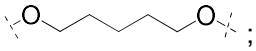
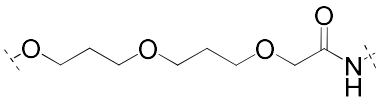
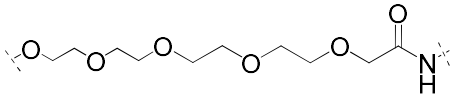
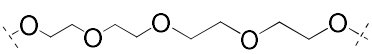
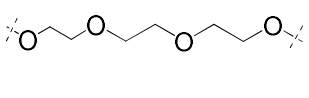
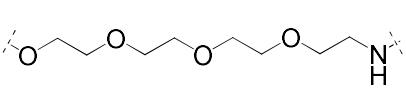
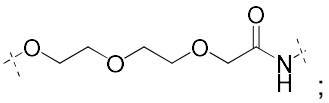
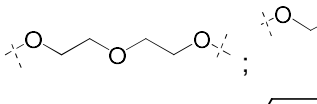
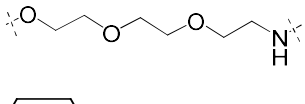
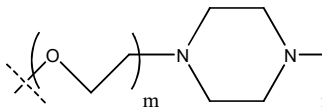
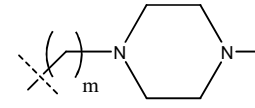
y , donde cada m y n se selecciona de manera independiente de entre 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

[0001565] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, la unidad A^L del enlazador (L) se selecciona dentro del grupo que consiste en:

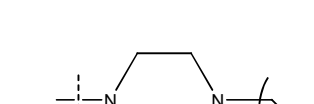
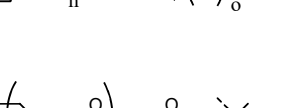
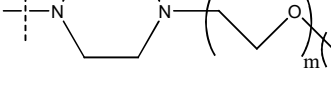
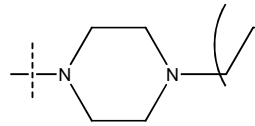
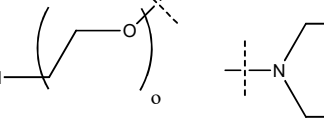
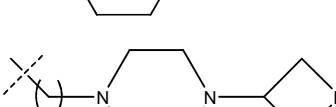


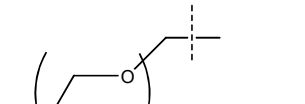
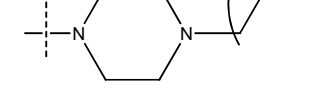

;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;



;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

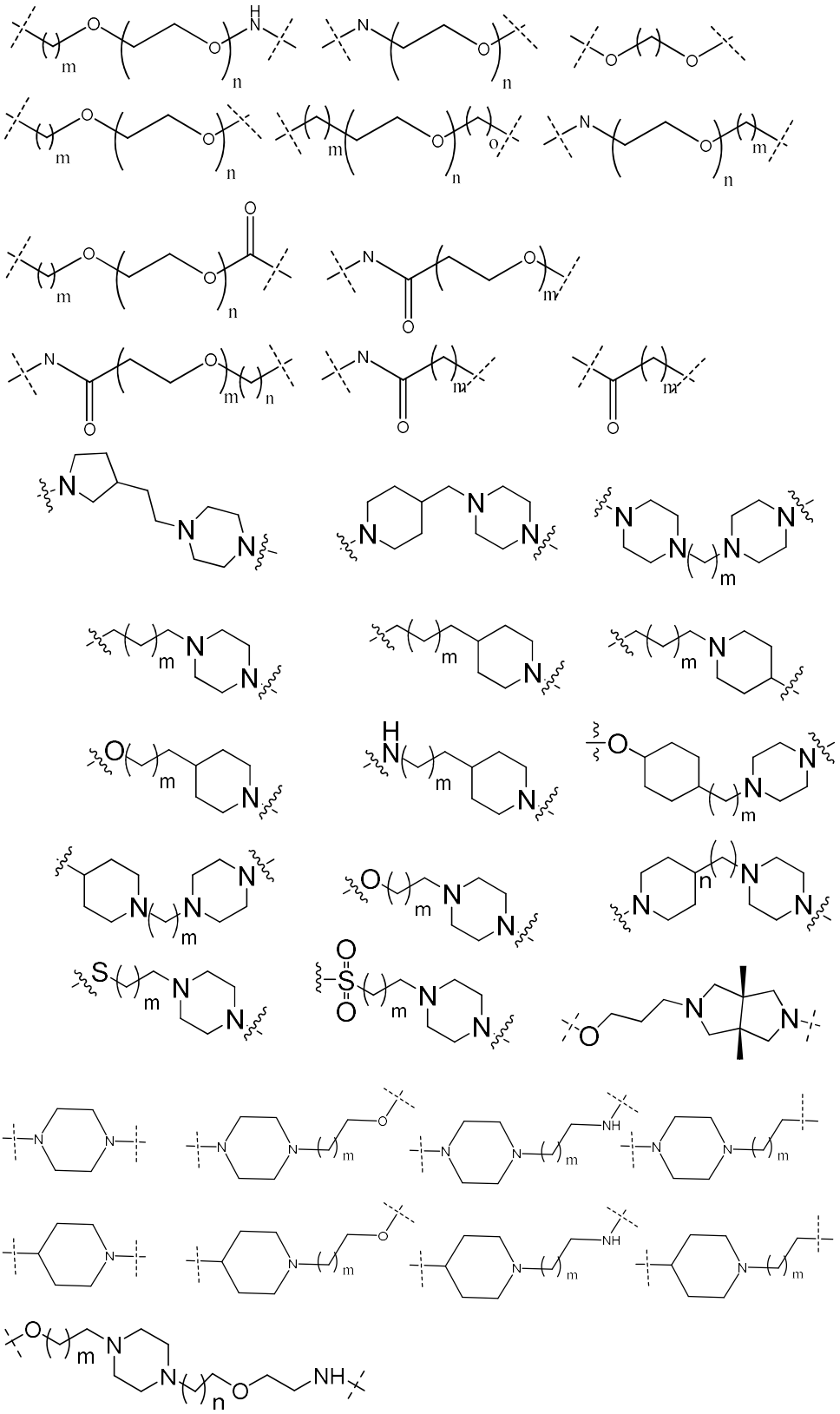
;

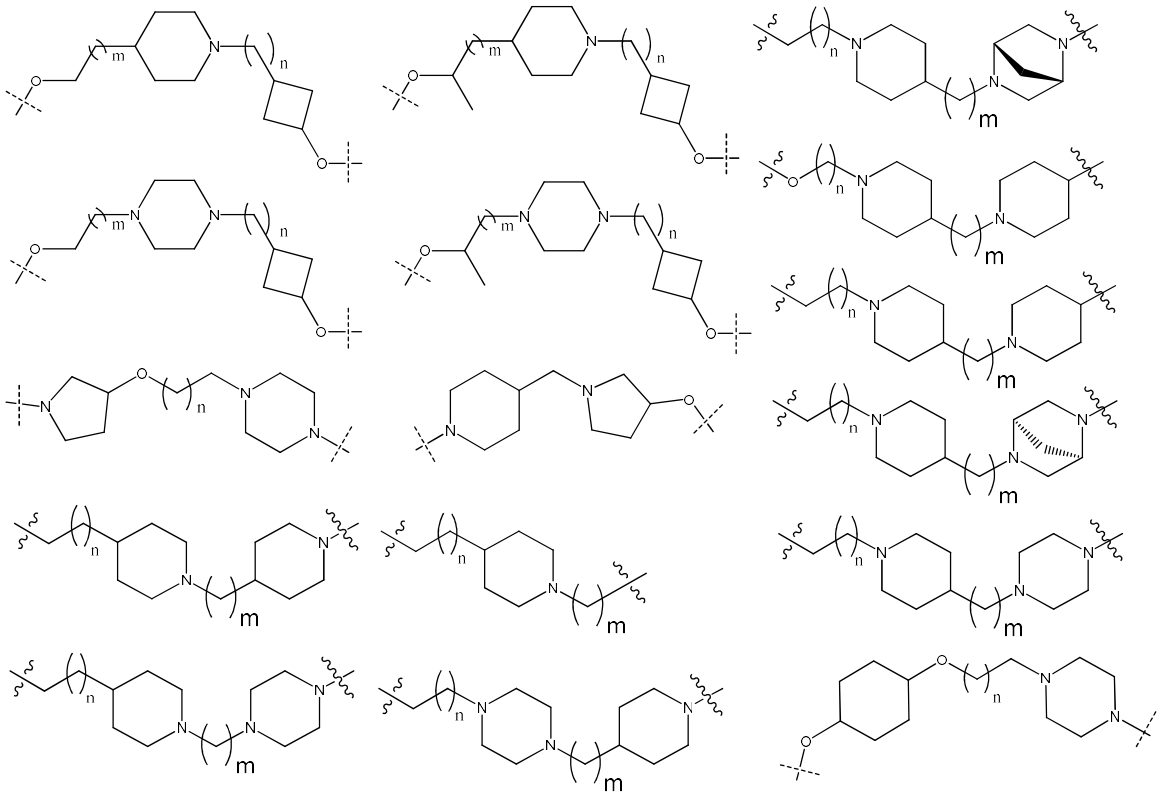
;

;

;

;

;

;

;

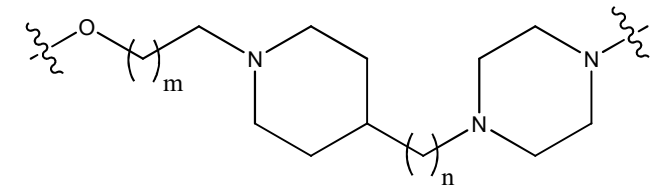
;

;

;

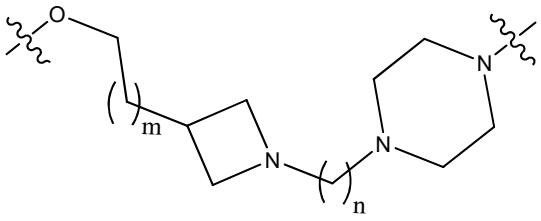
;

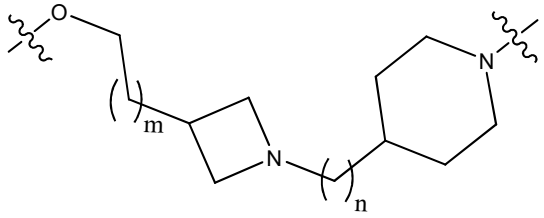
;

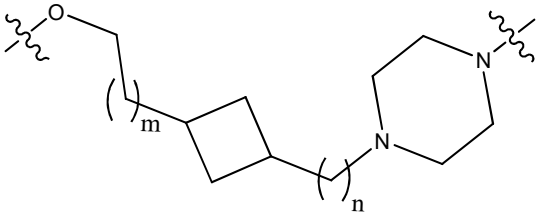


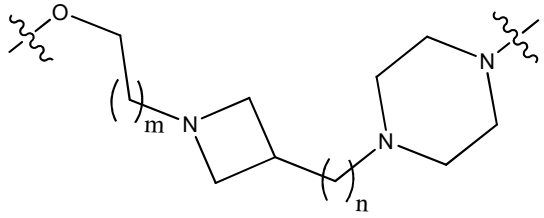


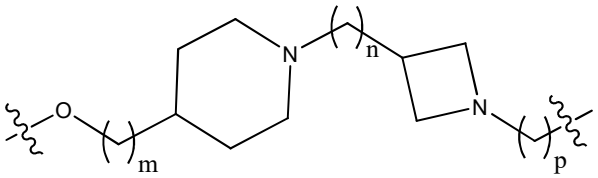


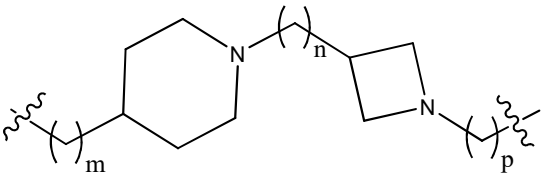


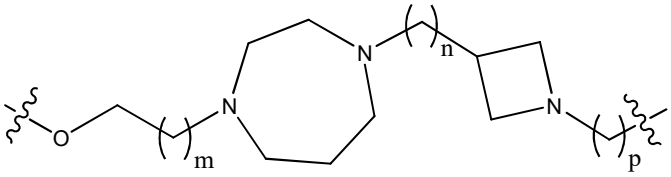


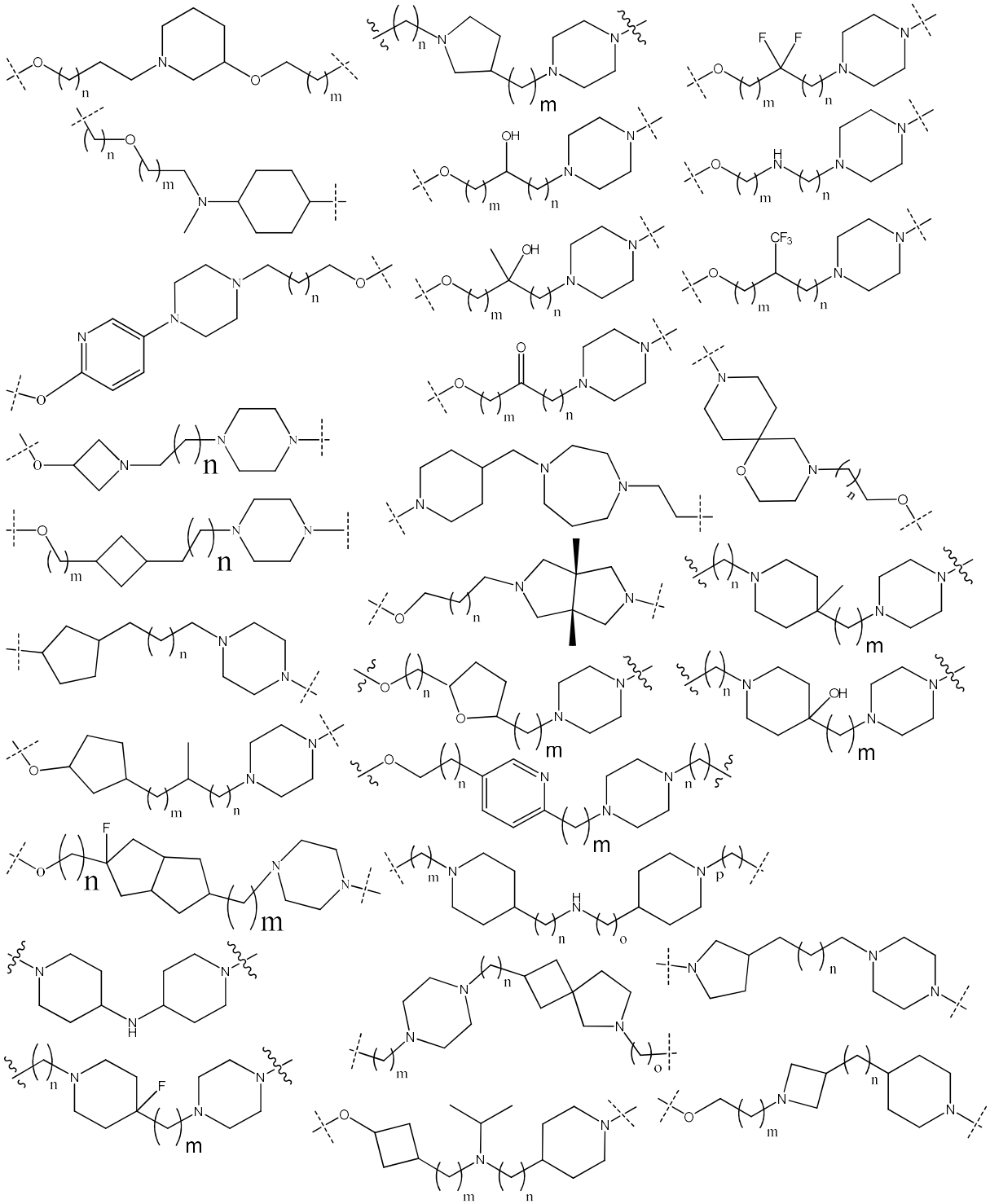


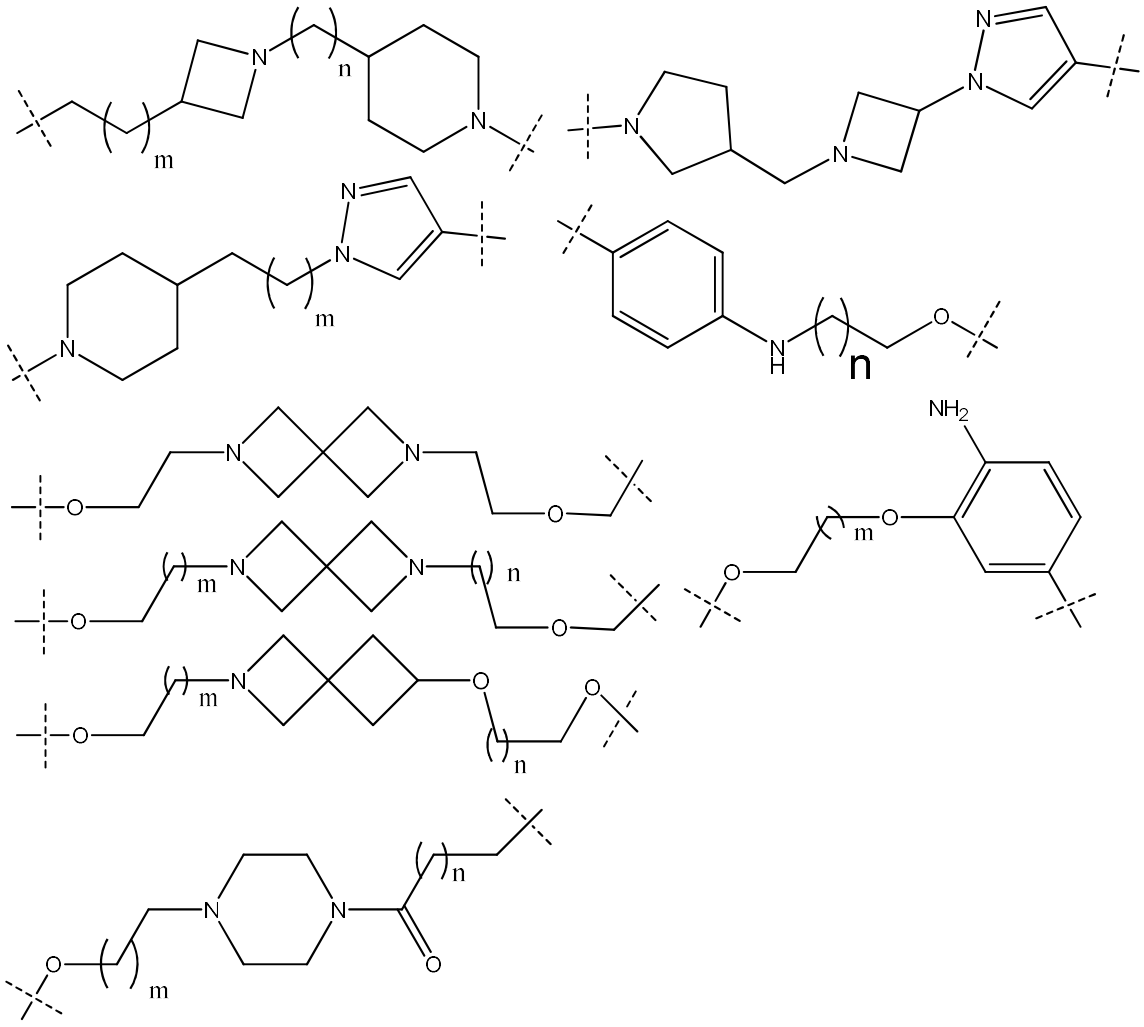


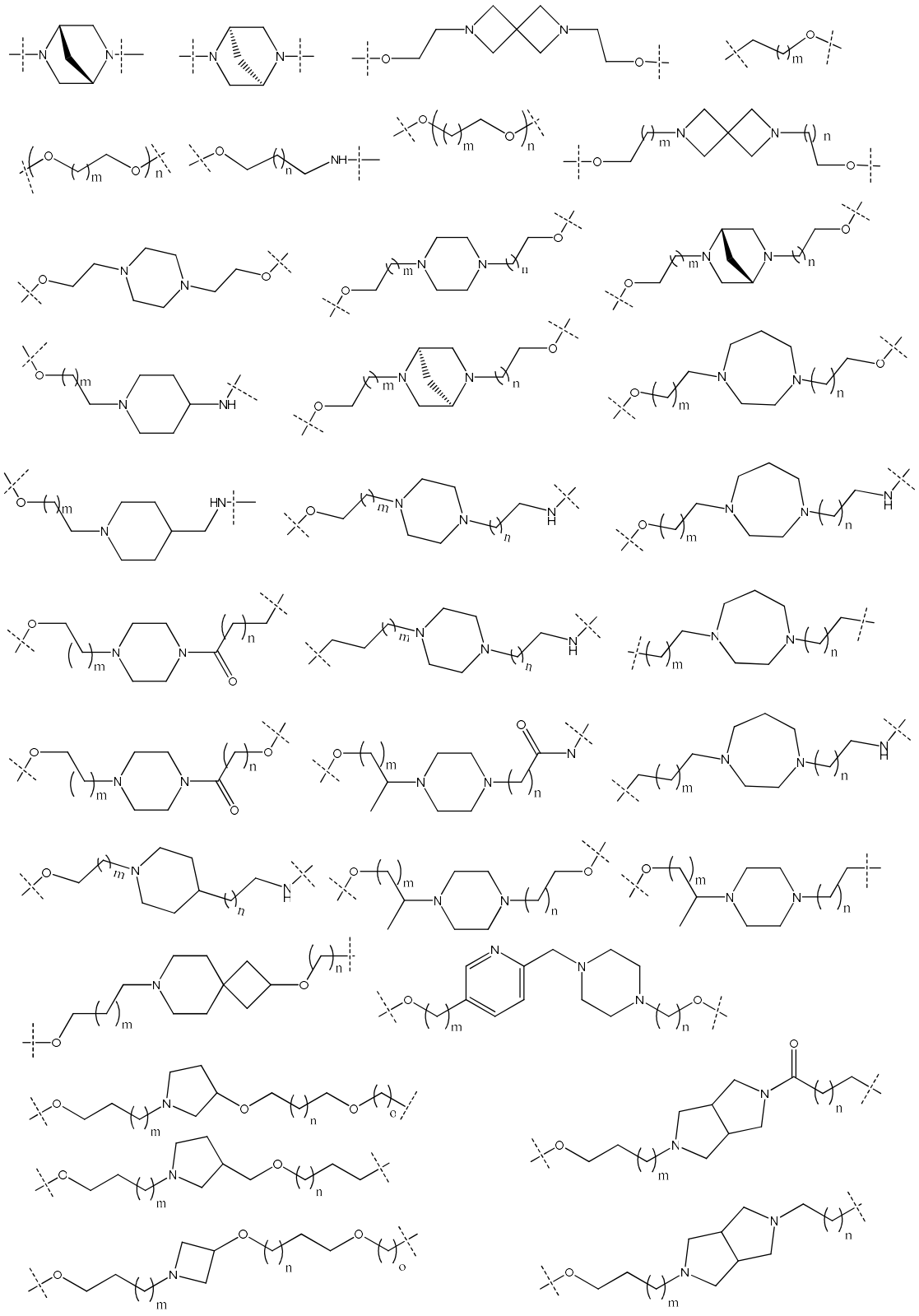


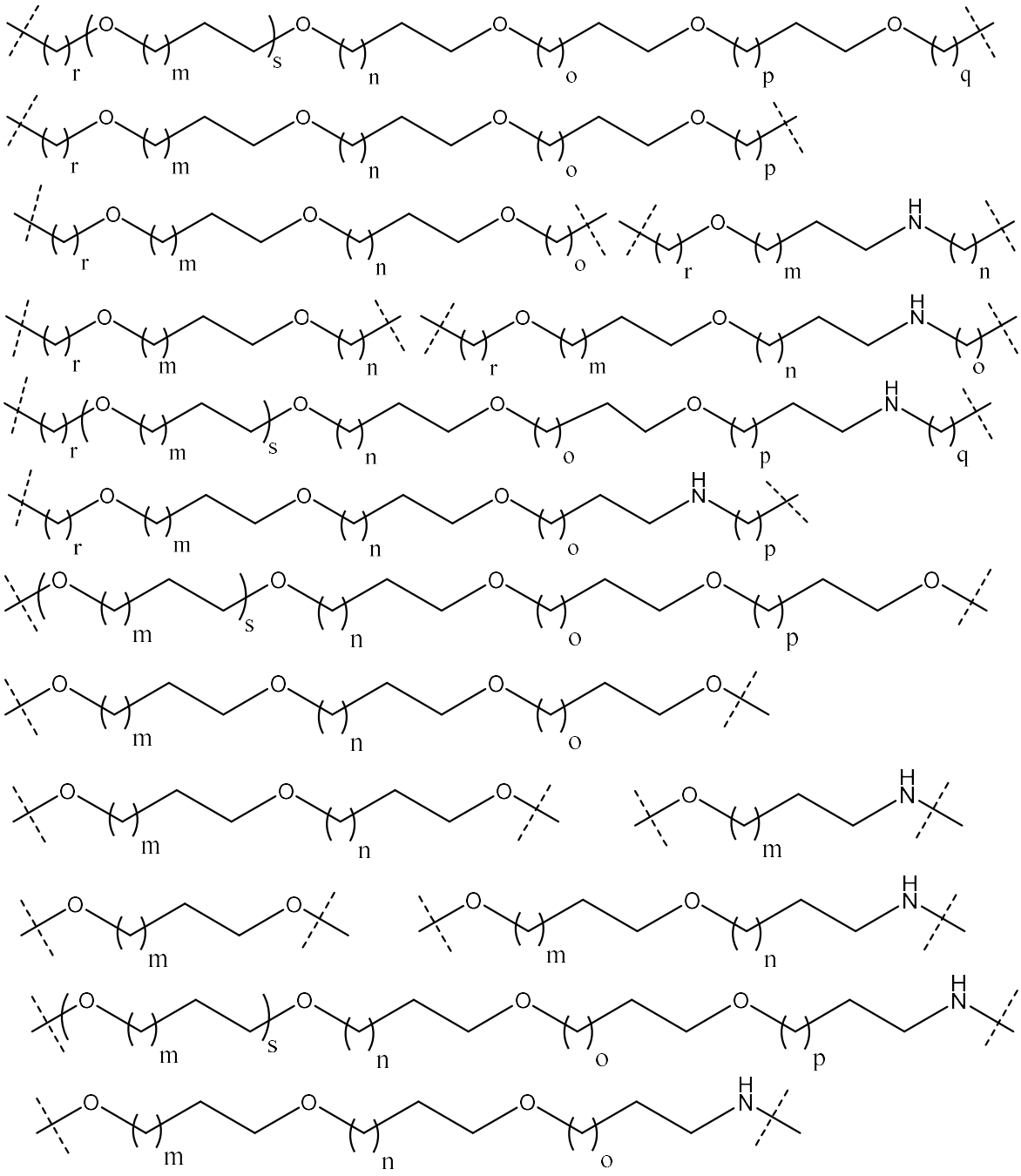


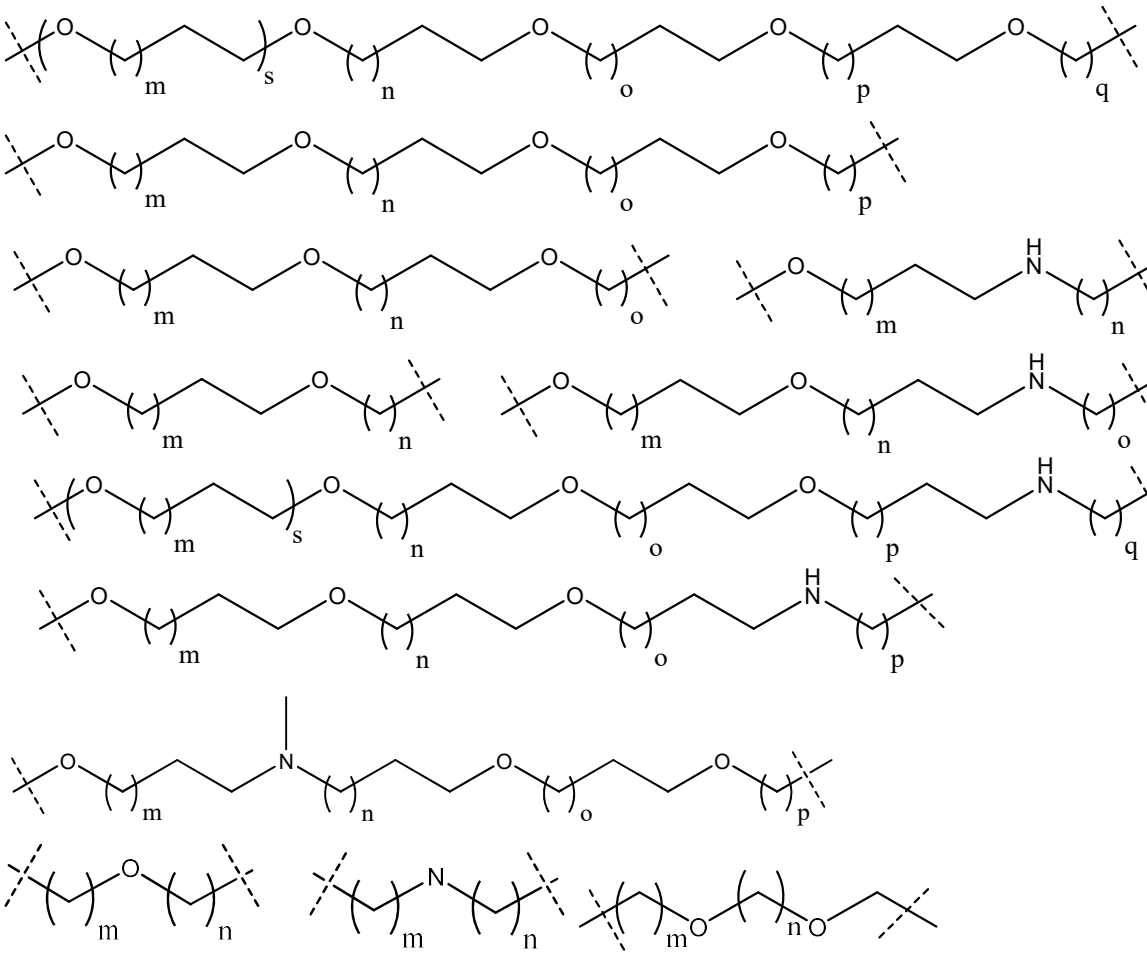


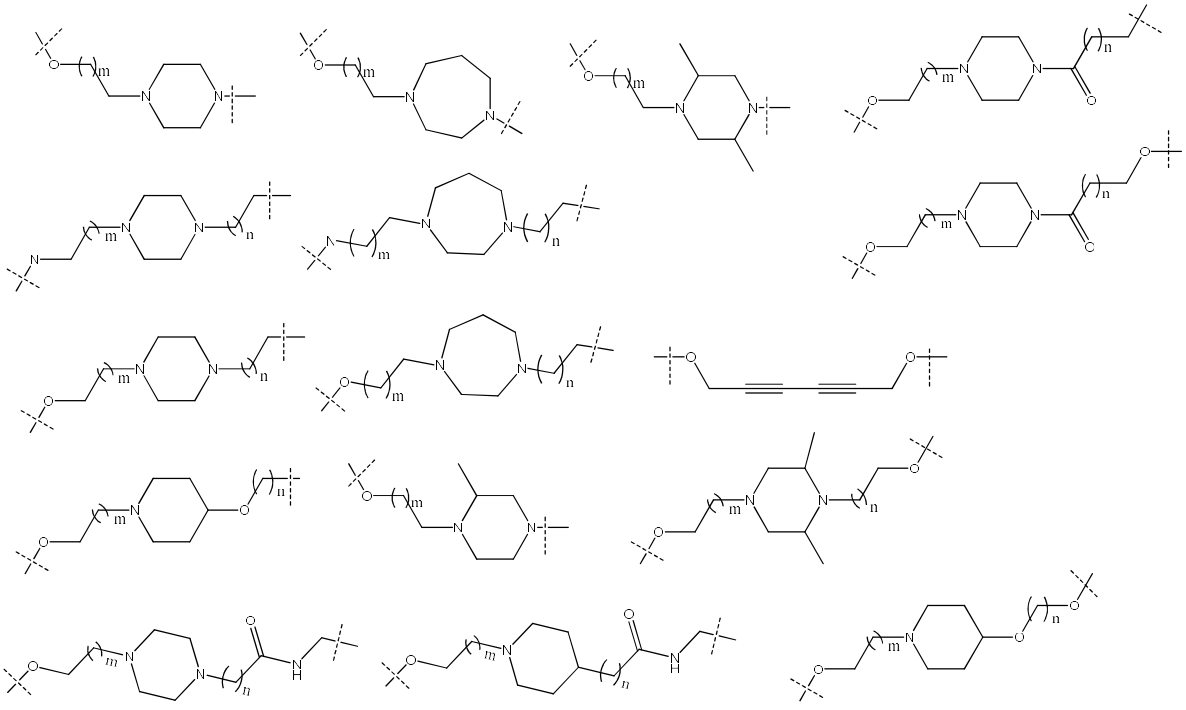




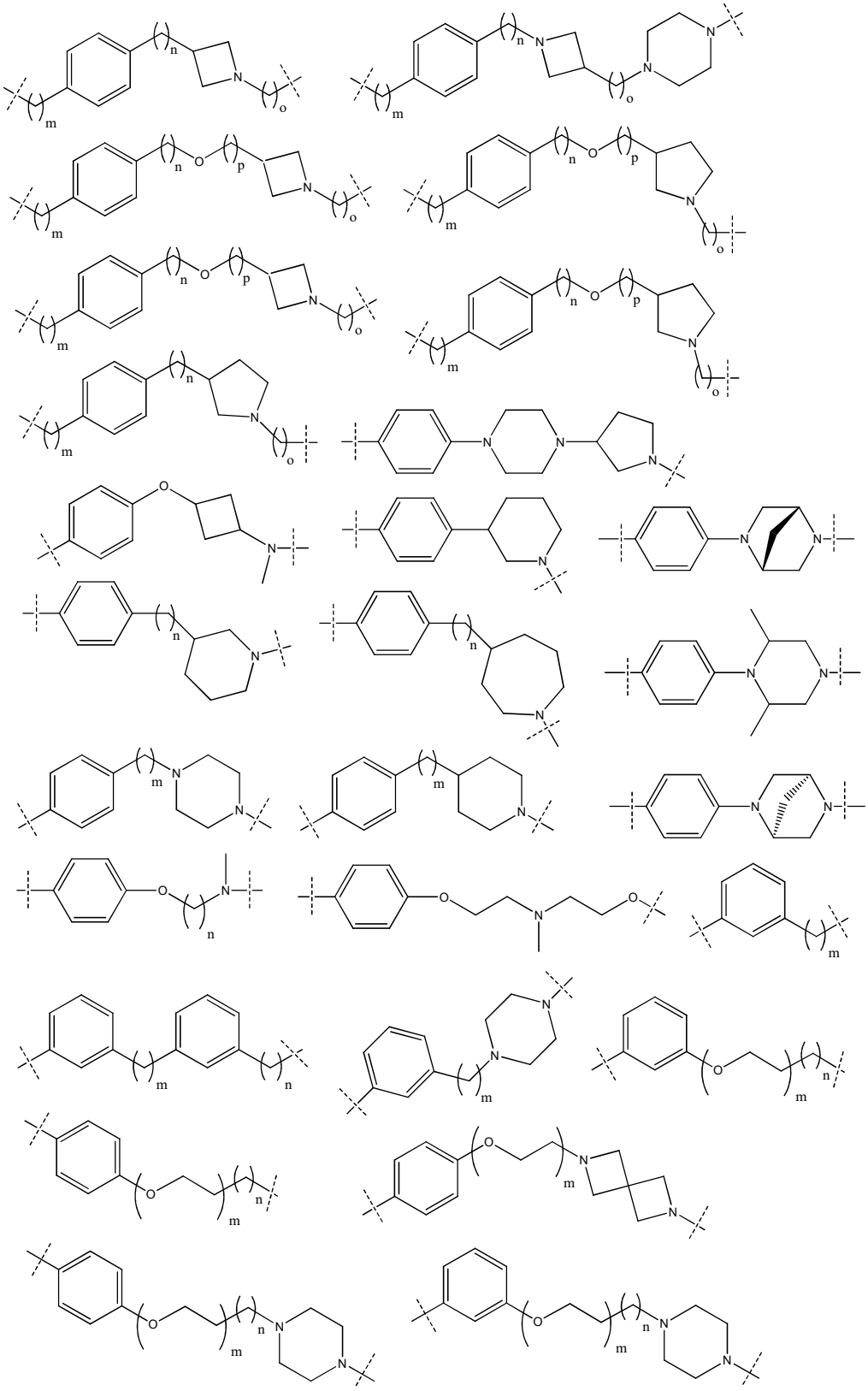


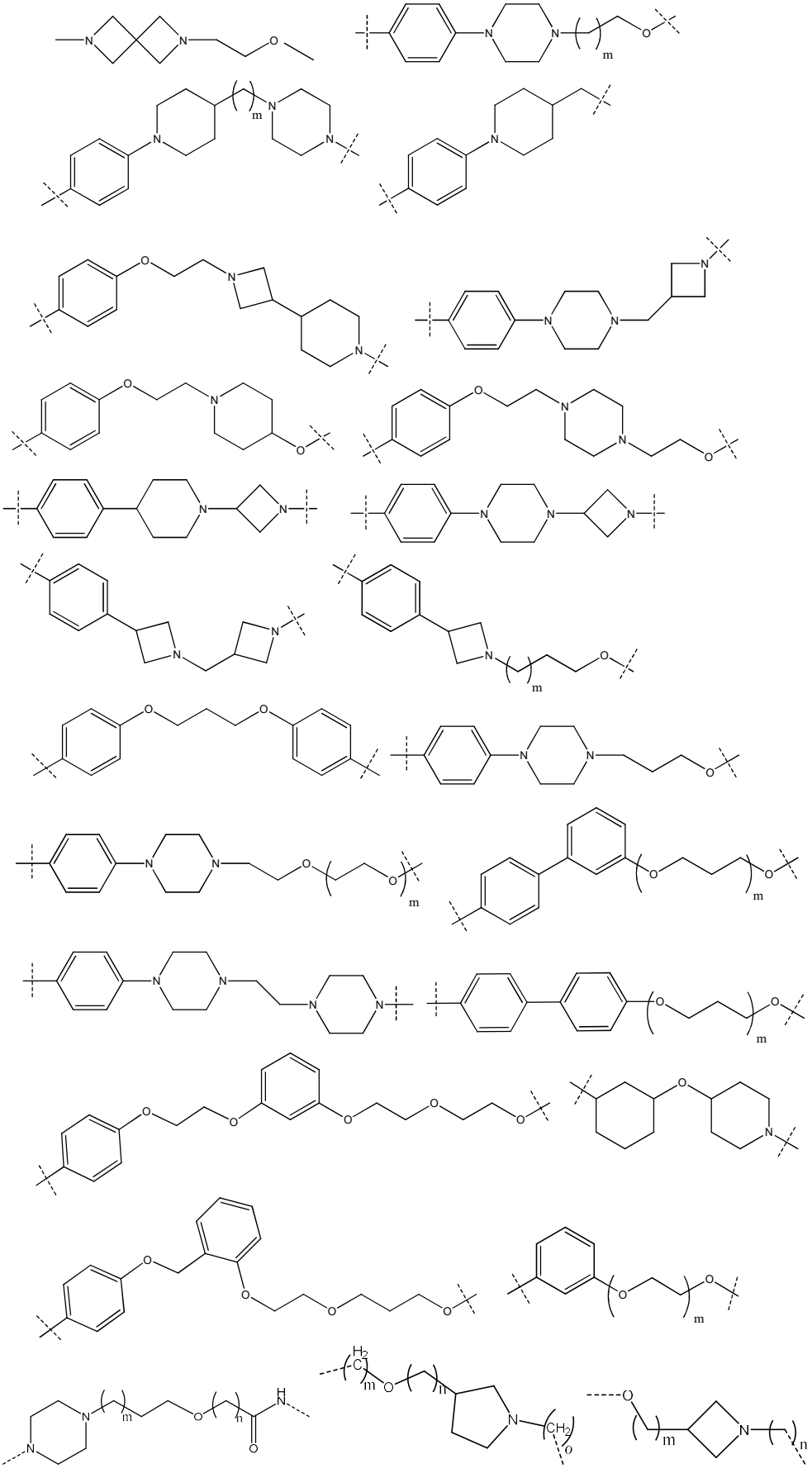


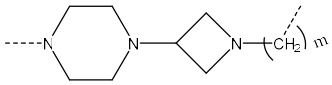


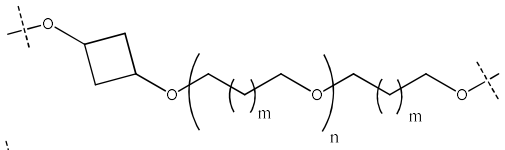


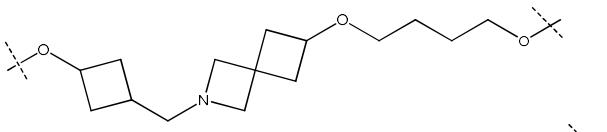
5

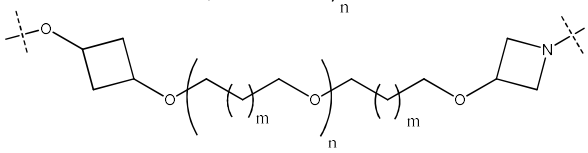


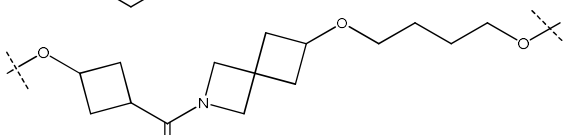


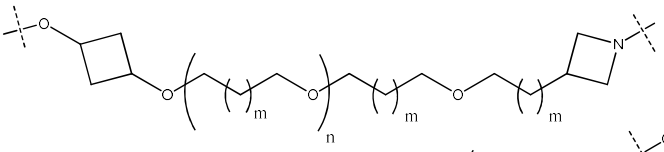


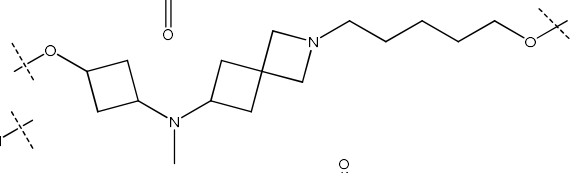


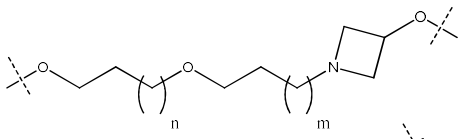


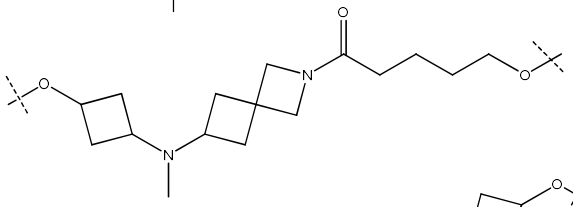


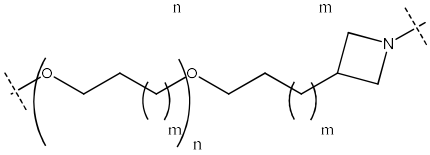


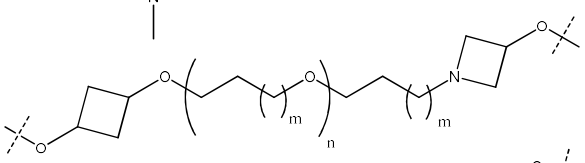


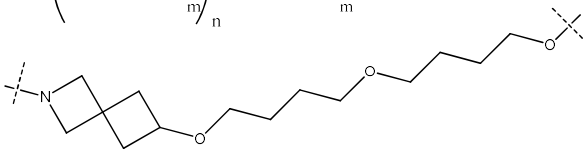


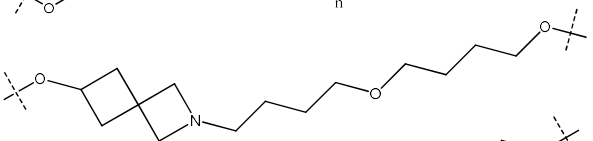


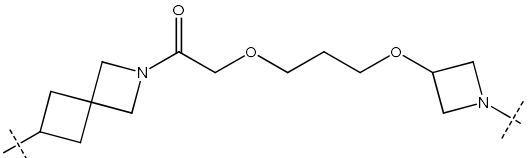


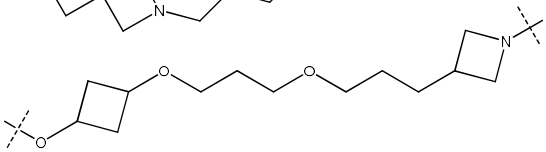


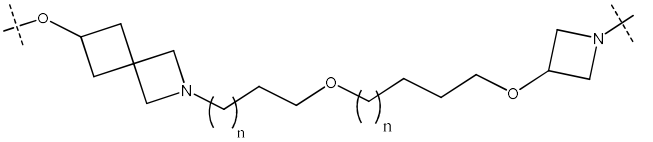


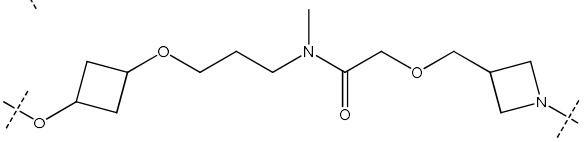


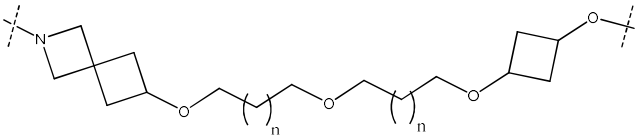


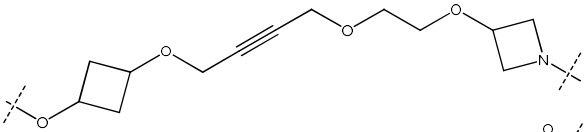


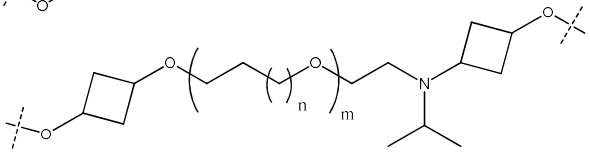


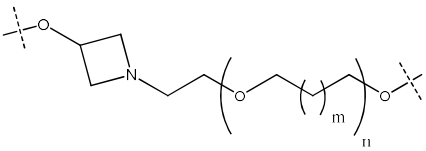


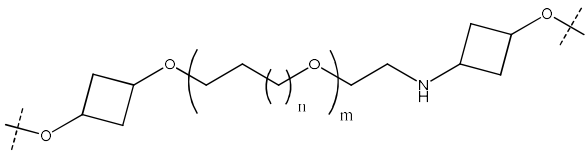


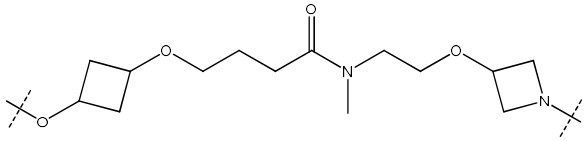


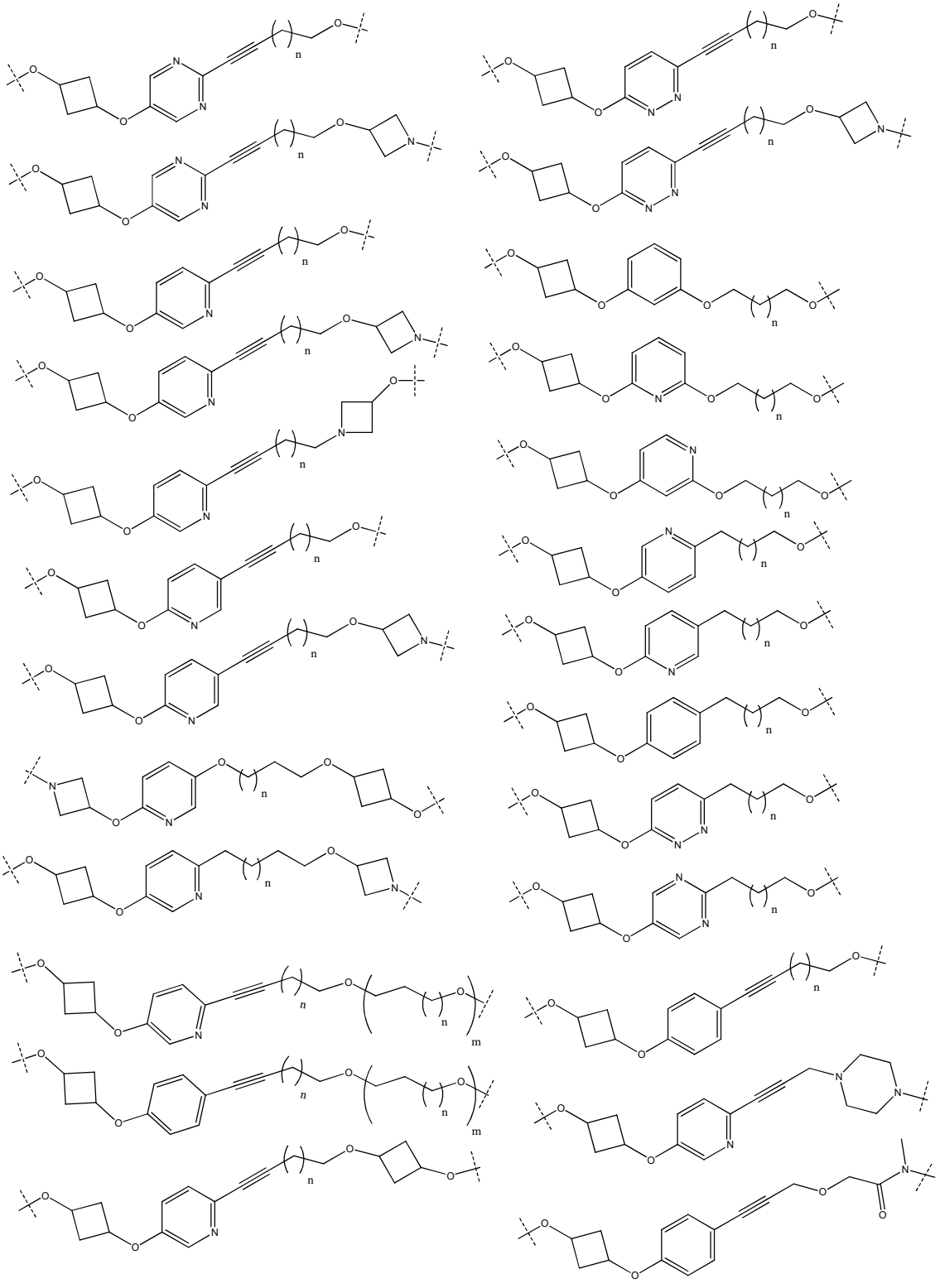


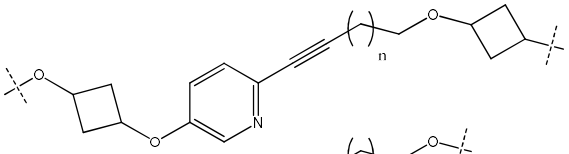


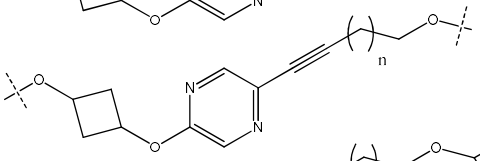


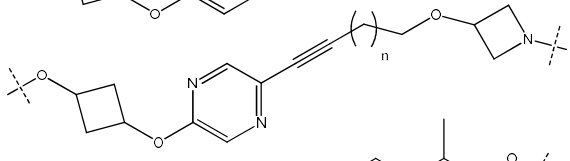


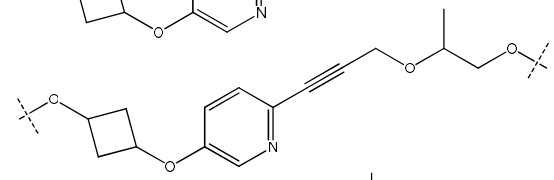


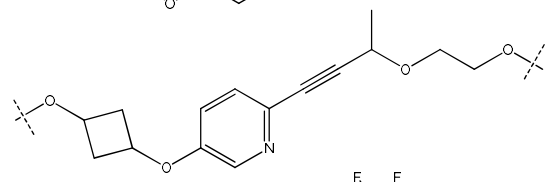


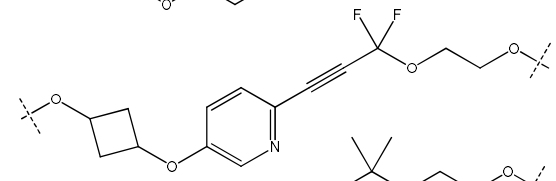


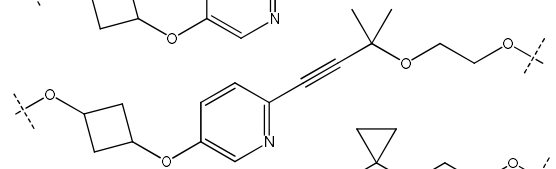


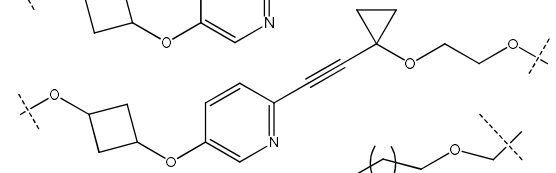


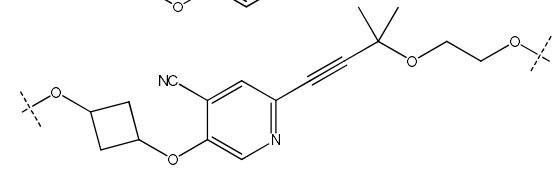


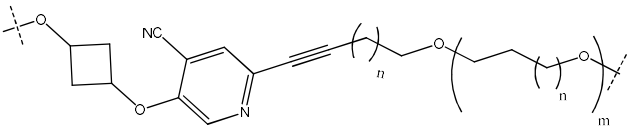


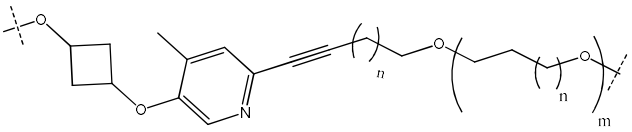


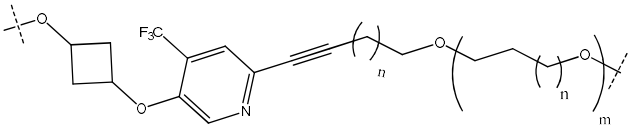


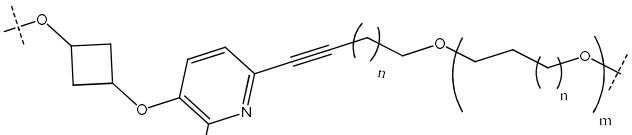


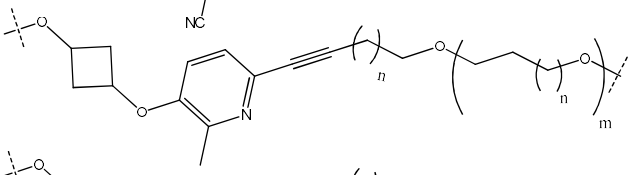


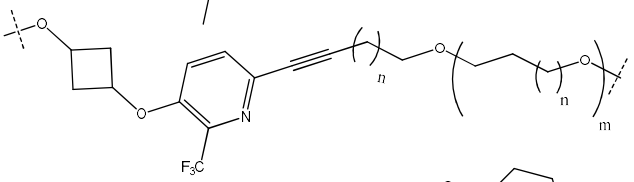


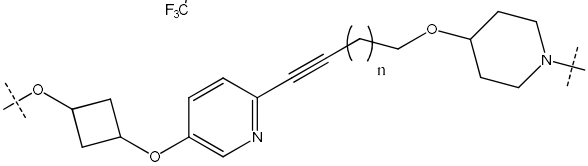


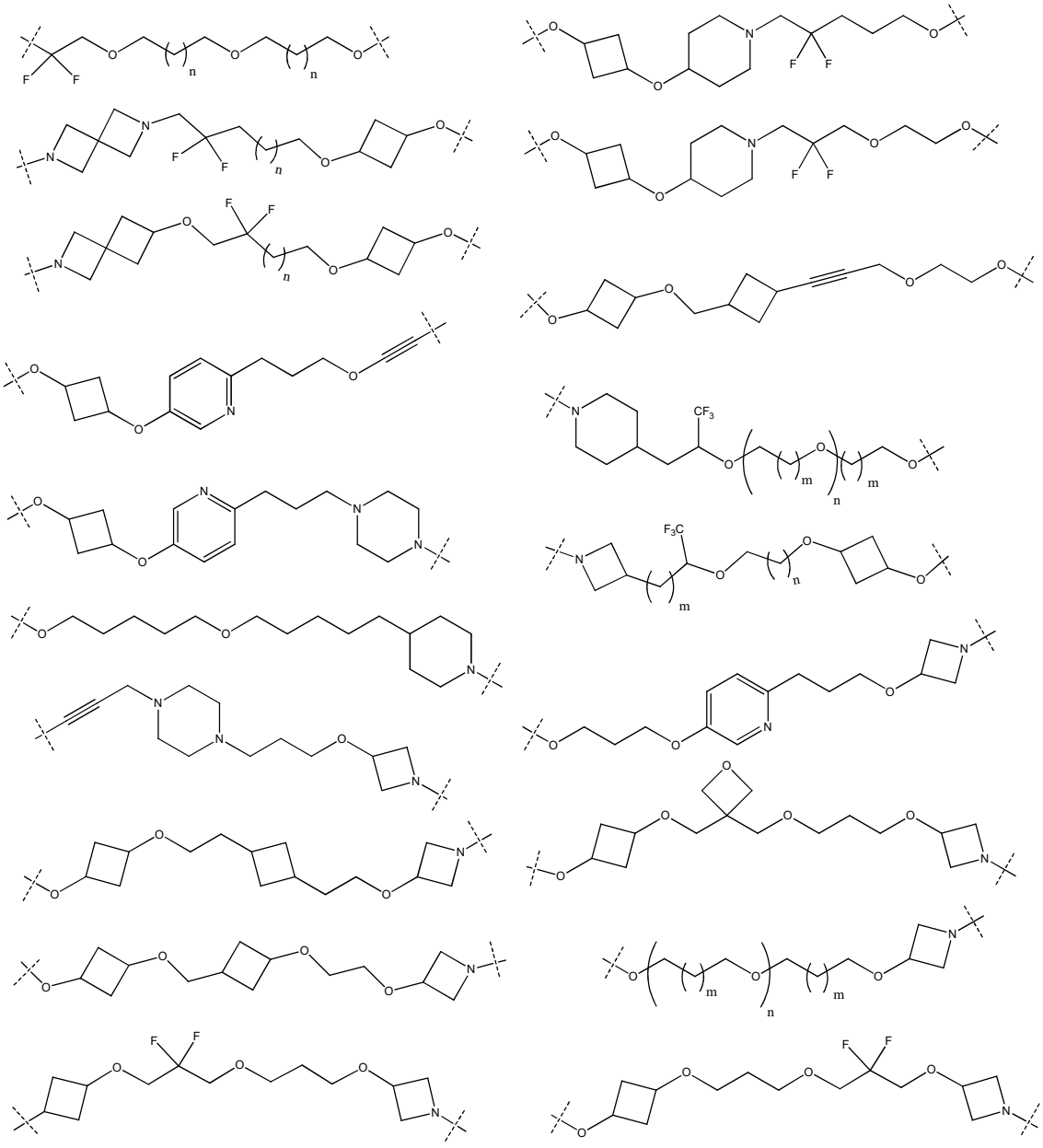


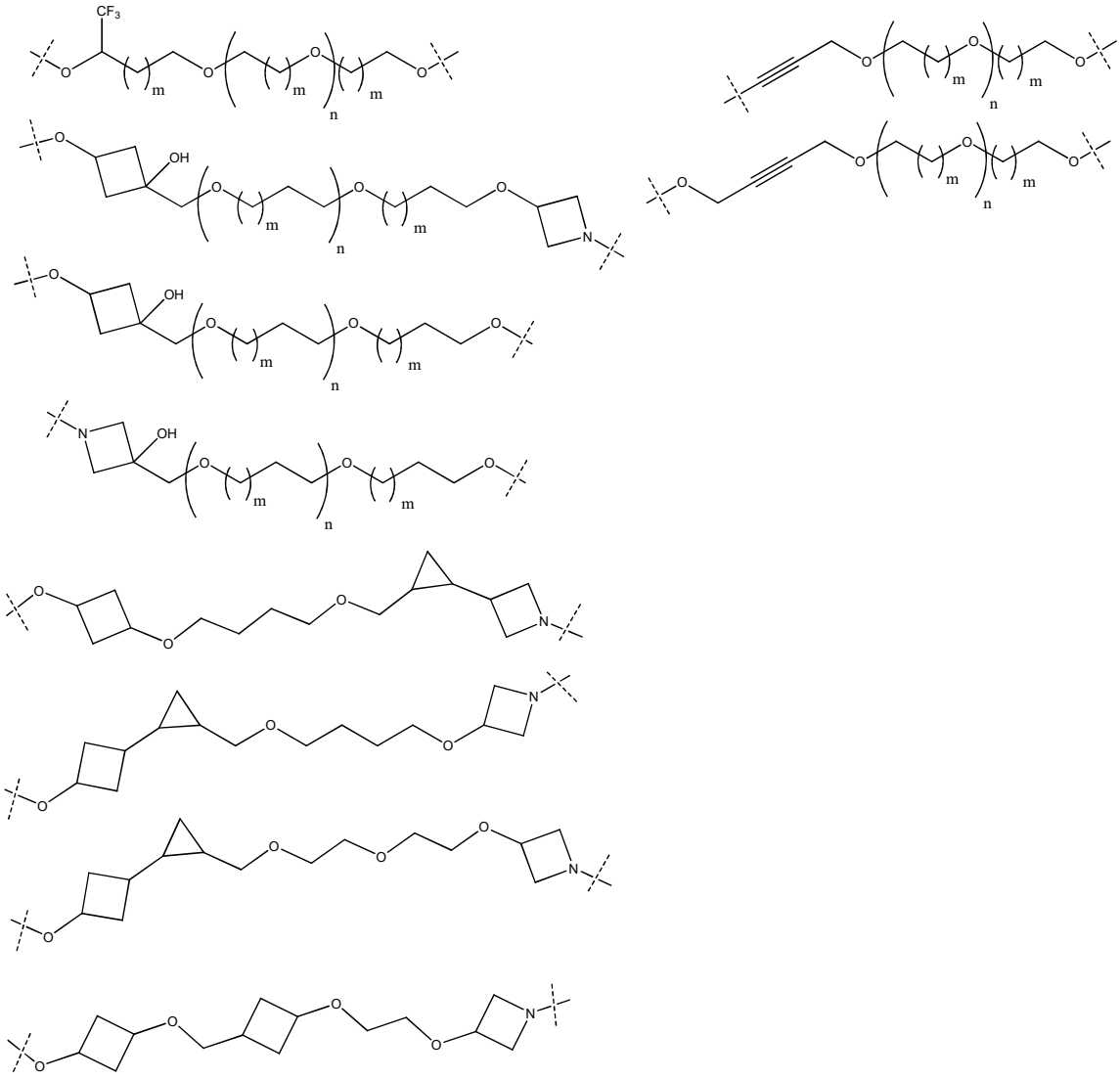


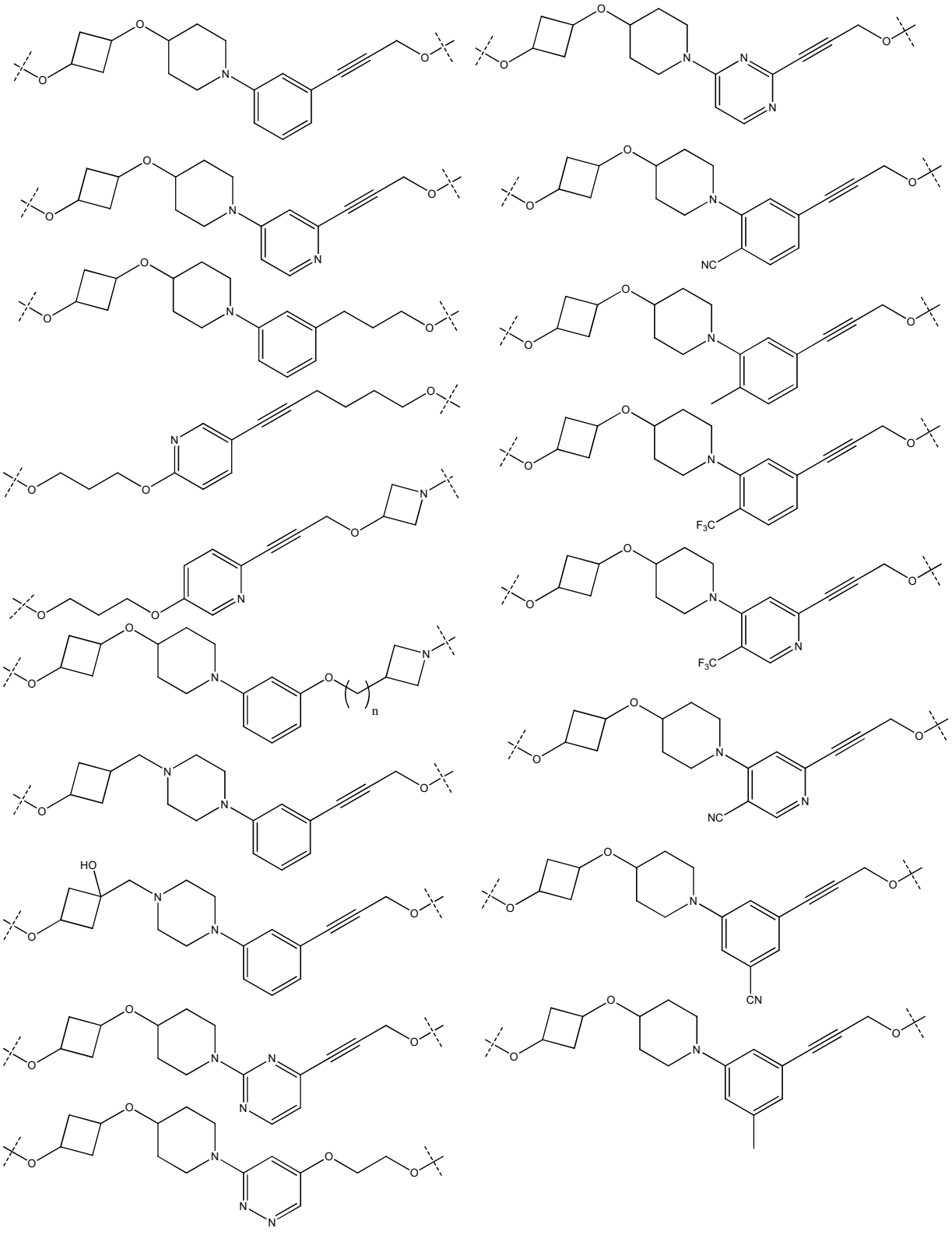


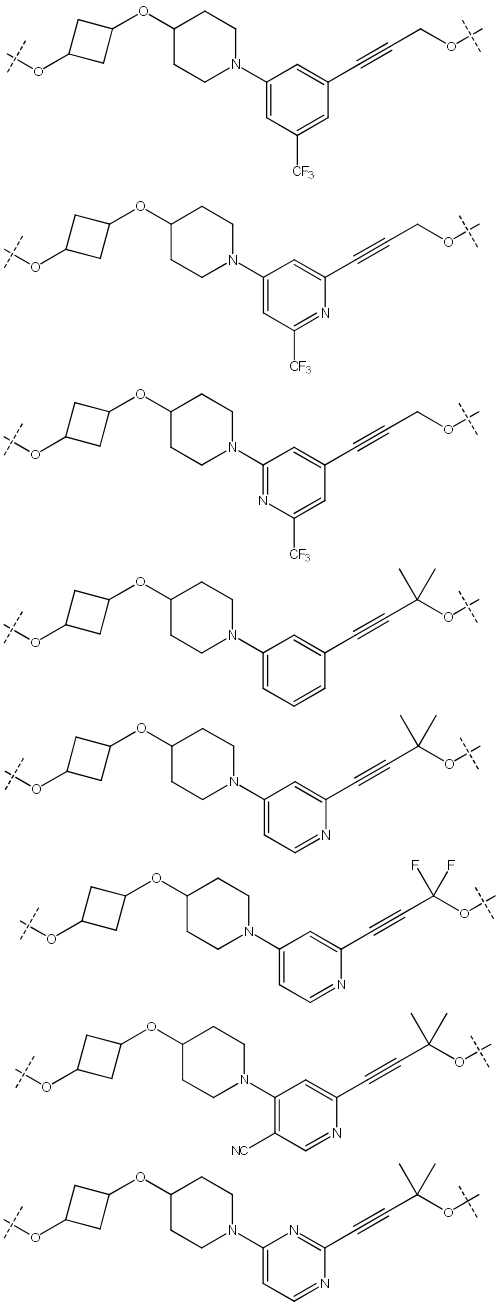


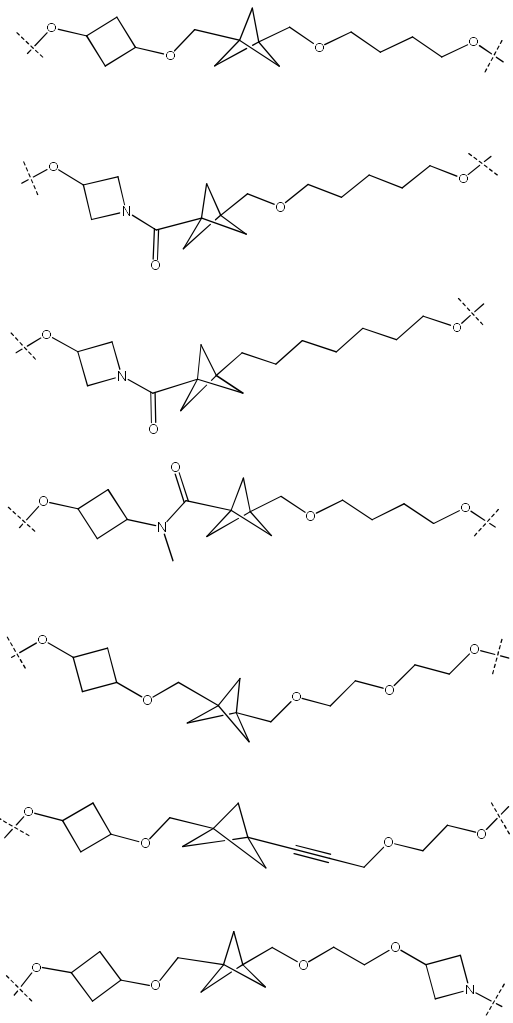


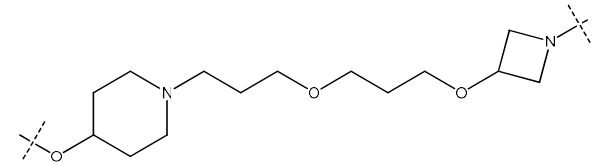


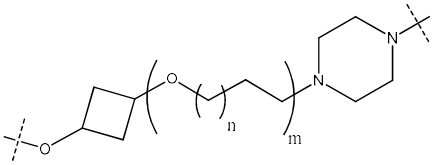


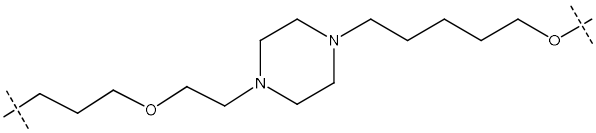


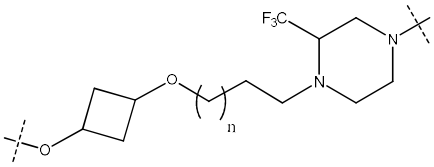


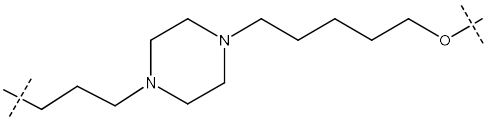


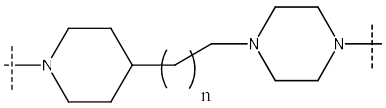


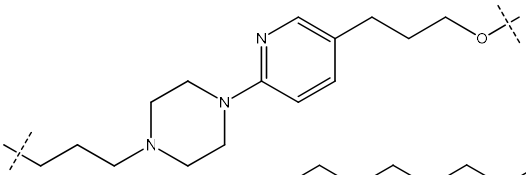


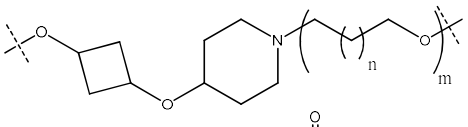


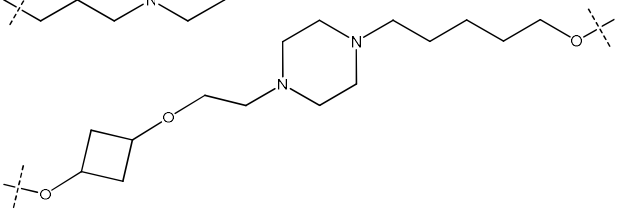


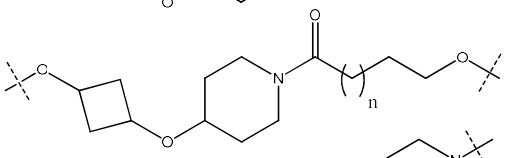


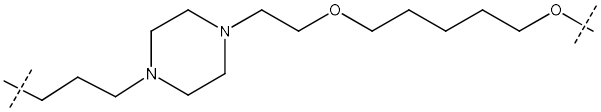


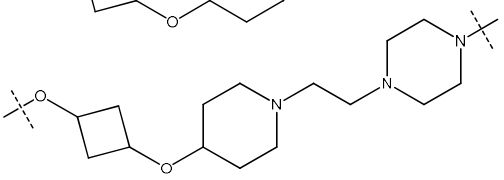


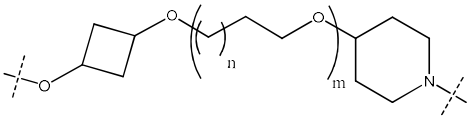


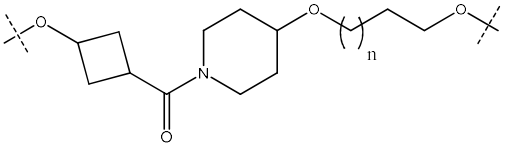


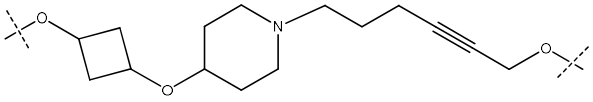


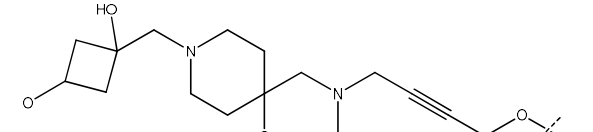


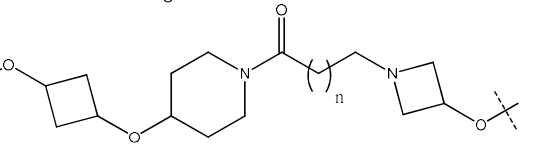


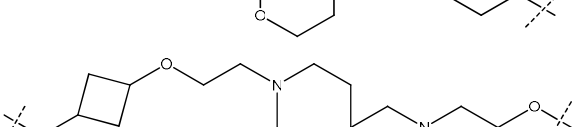


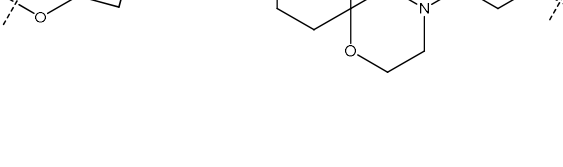


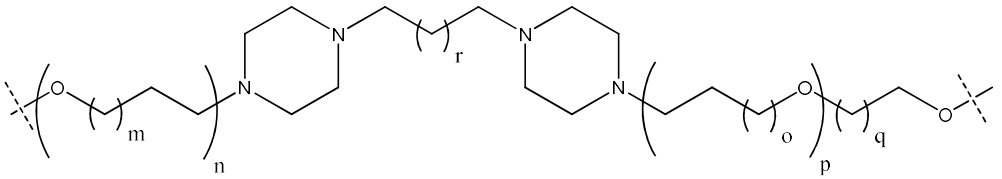


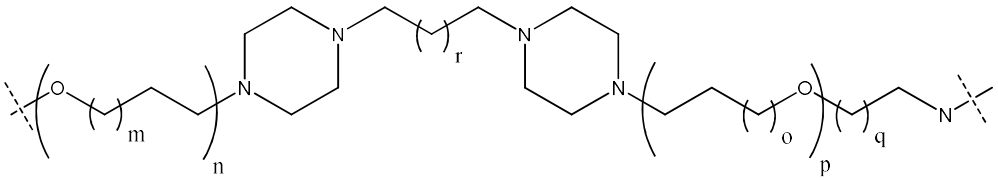


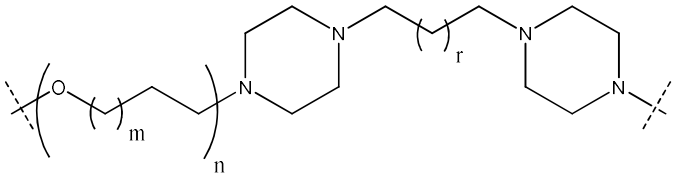


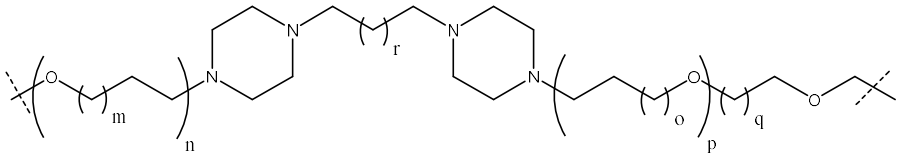


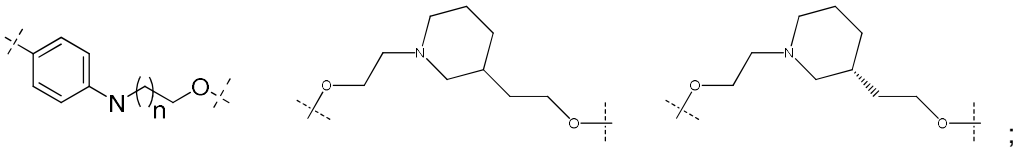


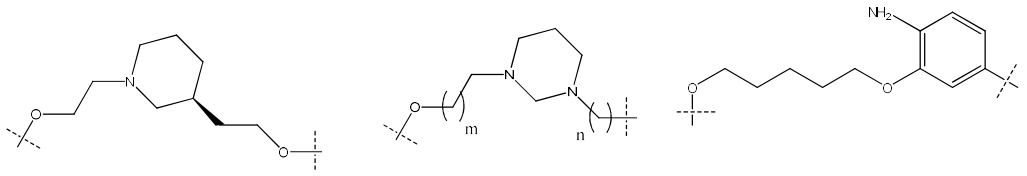






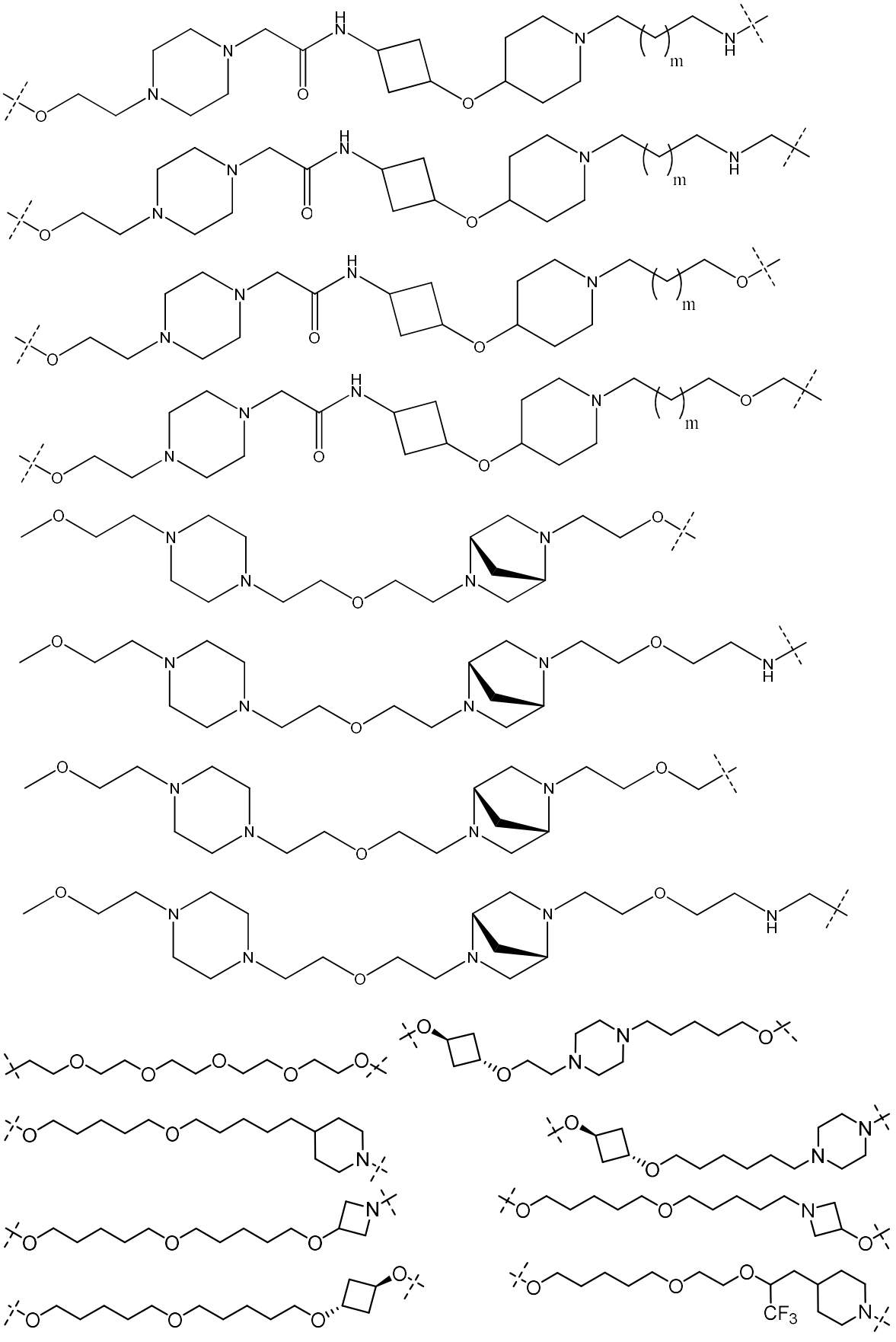


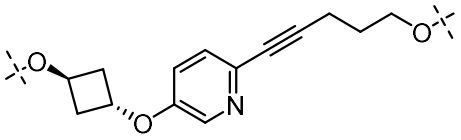






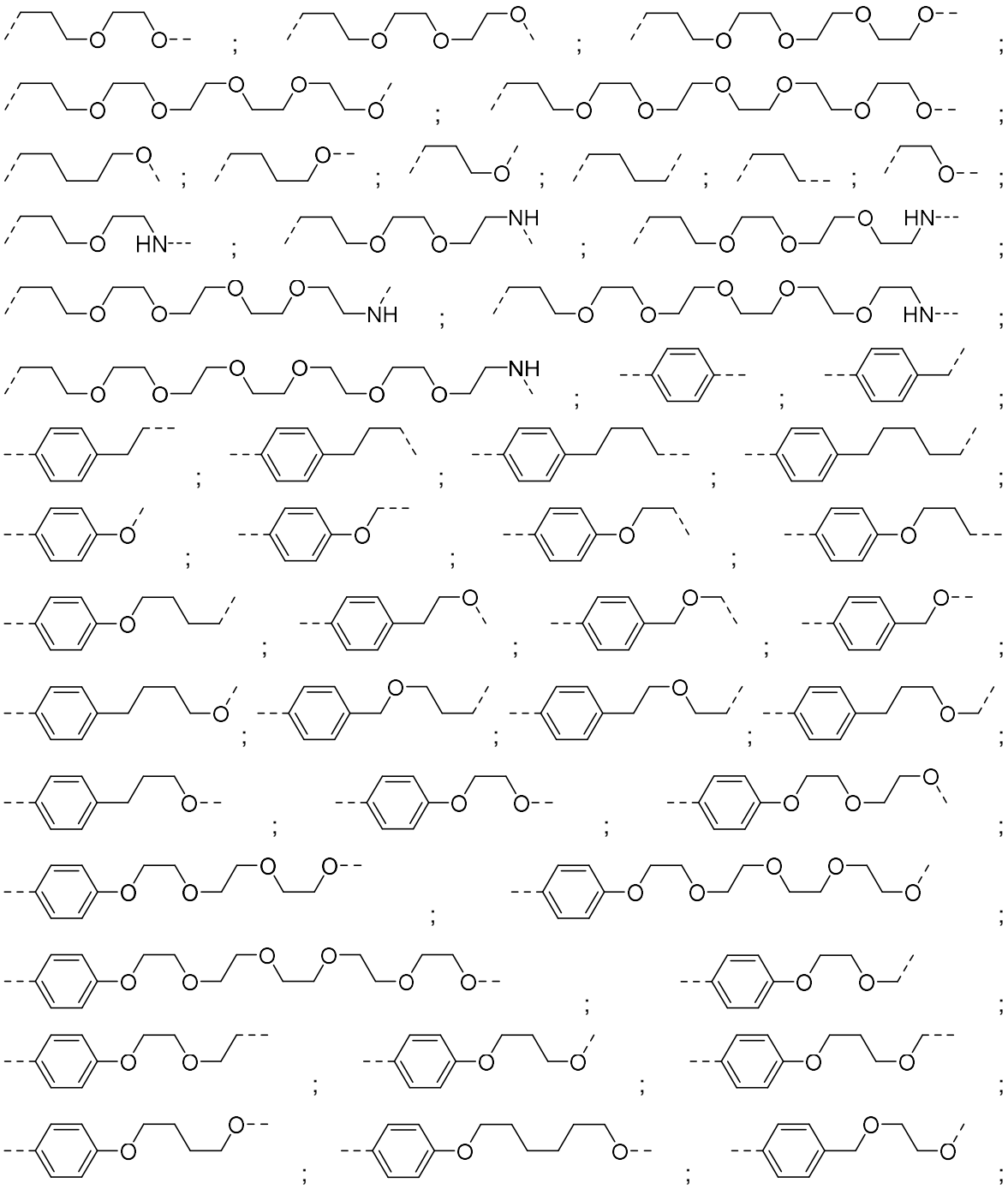
5

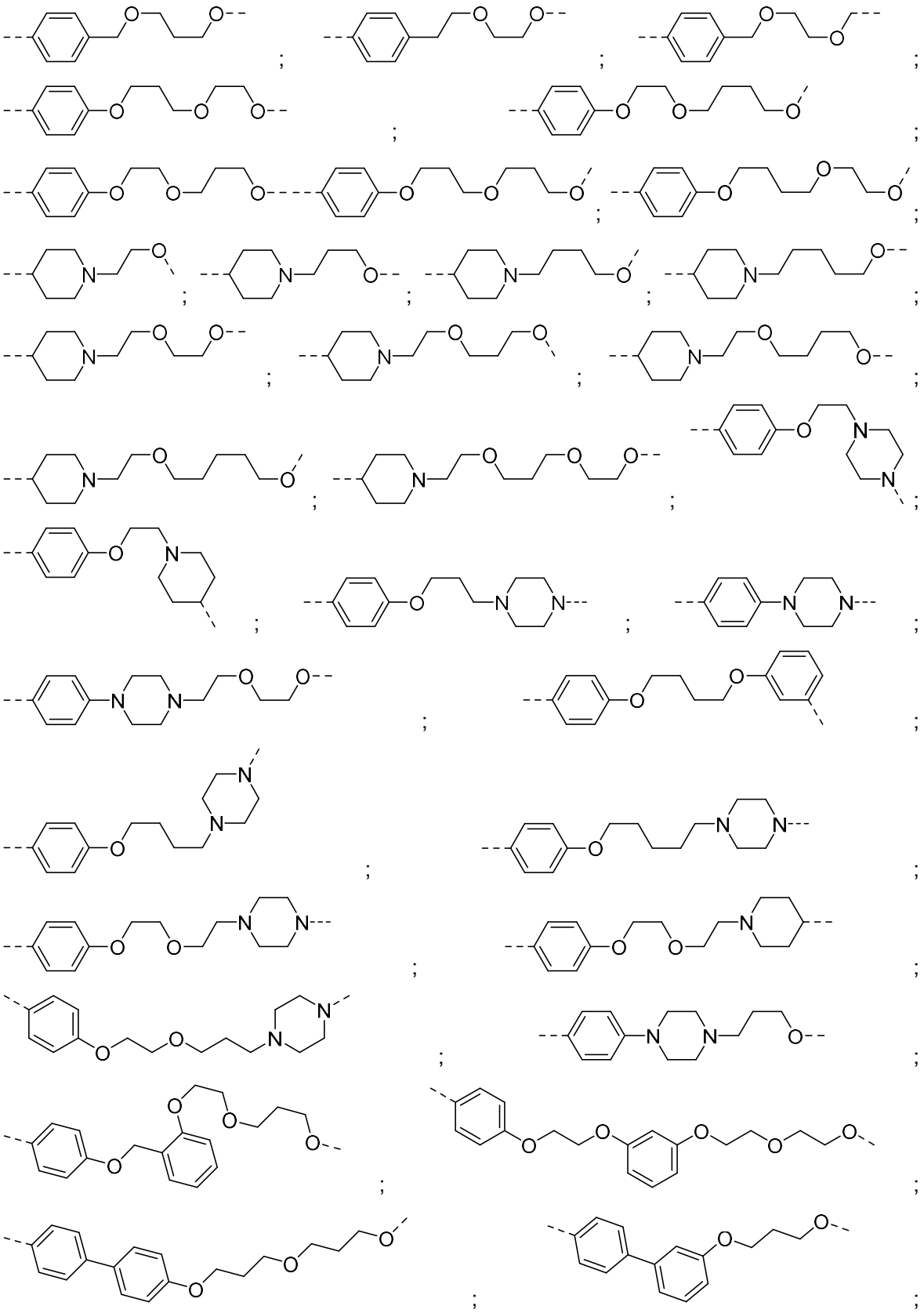


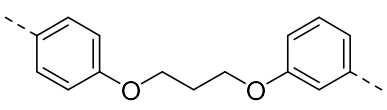
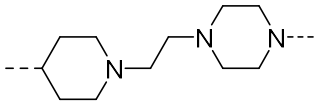
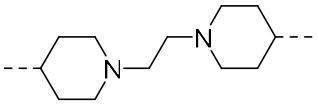
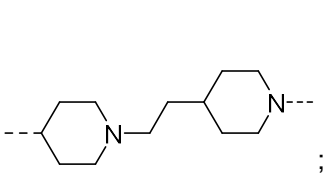
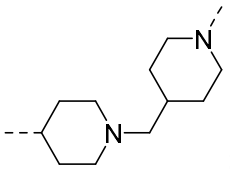
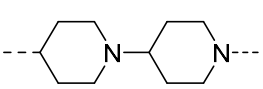
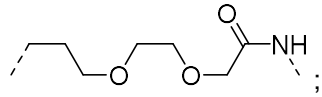
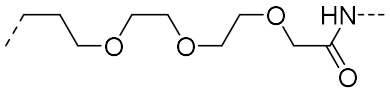
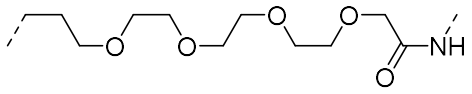
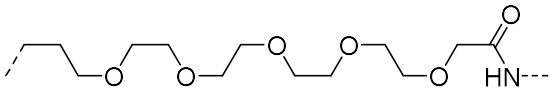
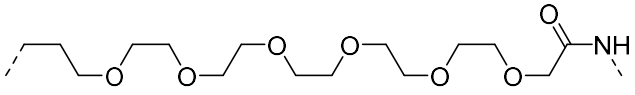
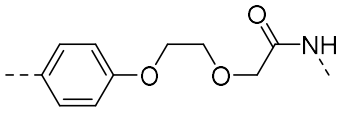
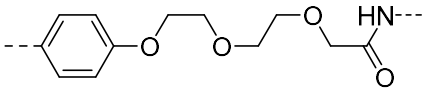
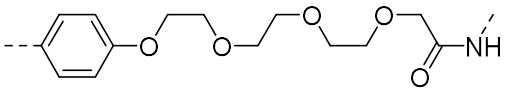
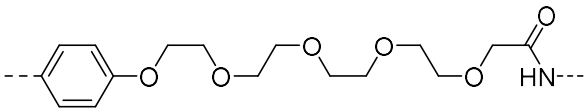
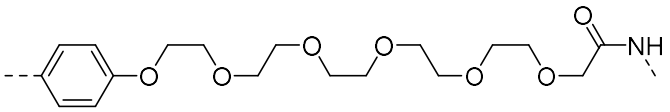
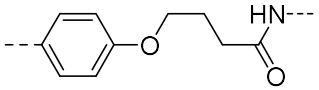
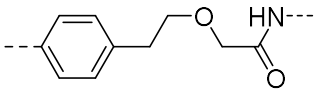
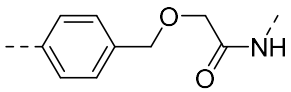
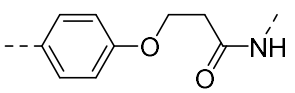
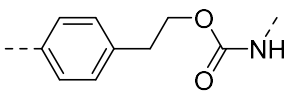
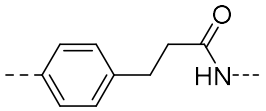
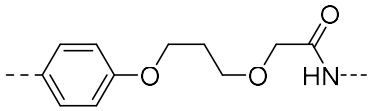
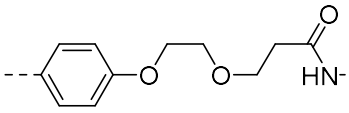
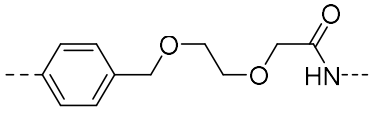
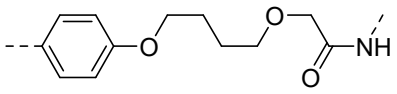
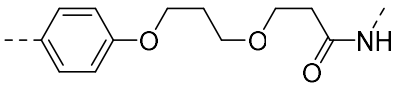
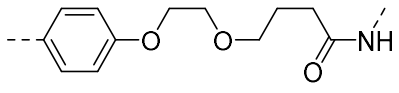
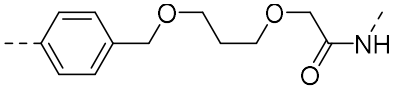
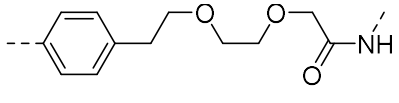
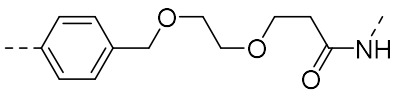
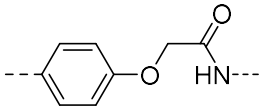
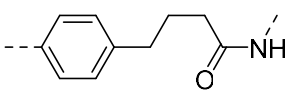


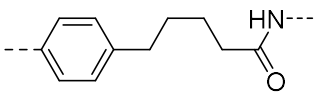
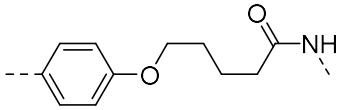
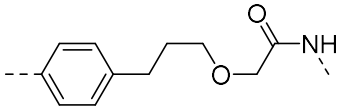
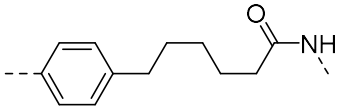
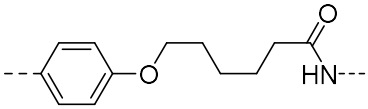
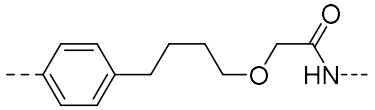
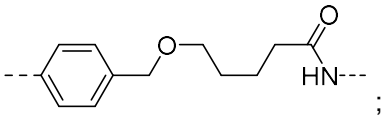
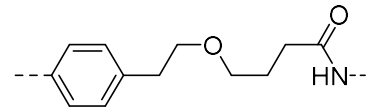
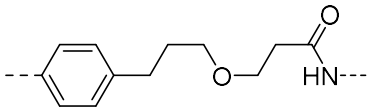
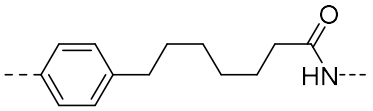
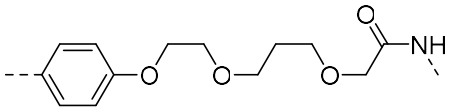
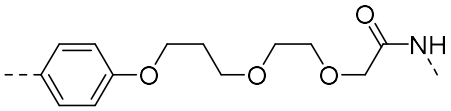
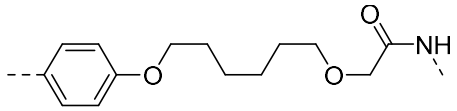
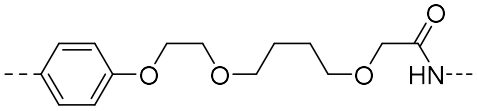
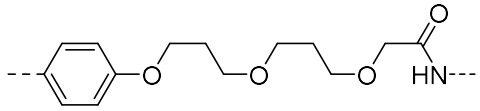
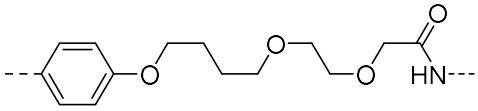
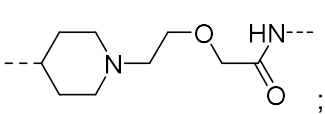
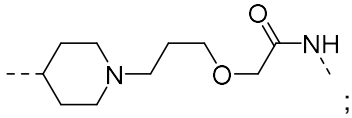
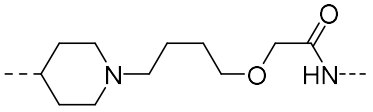
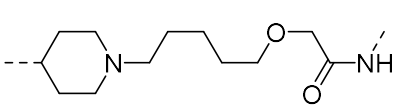
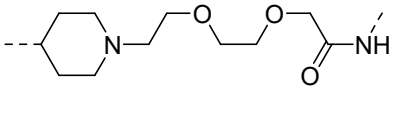
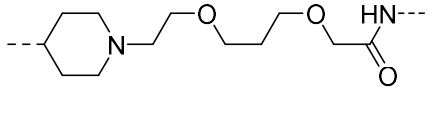
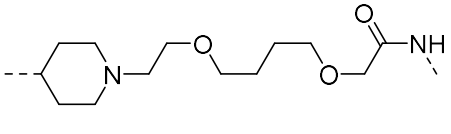
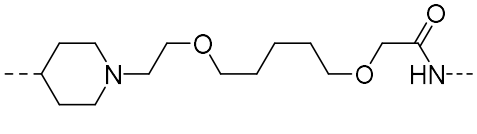
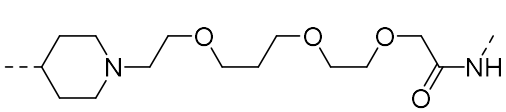
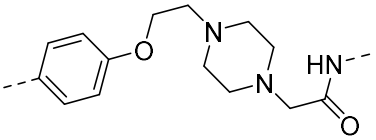
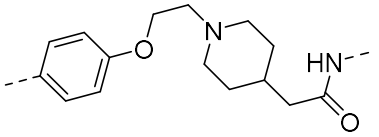
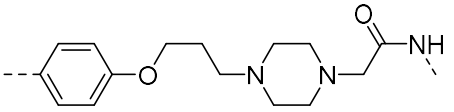
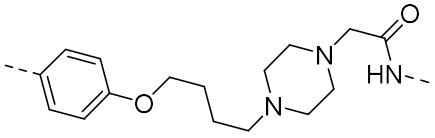
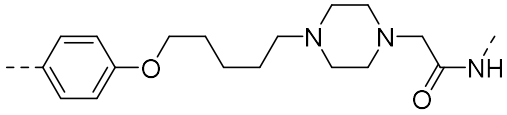
, donde cada m, n, o, p, q, r y s es de manera independiente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20.

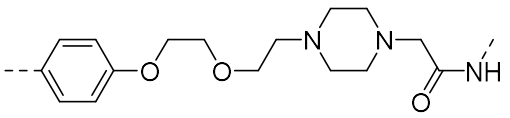
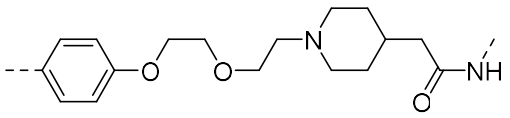
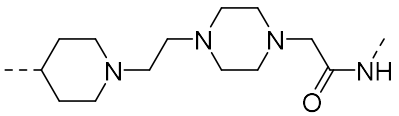
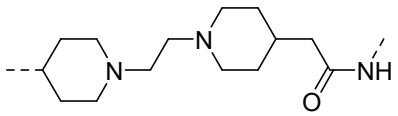
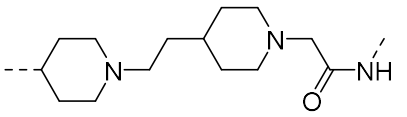
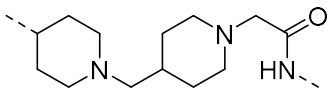
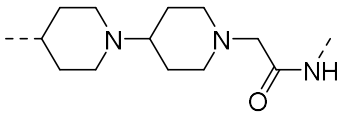
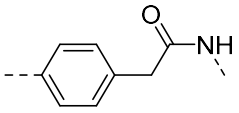
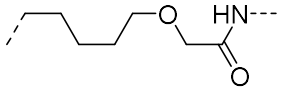
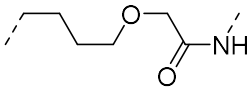
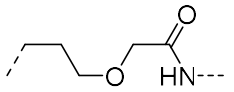
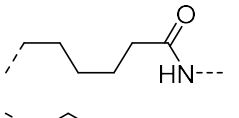
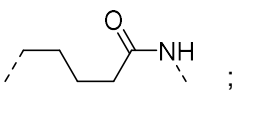
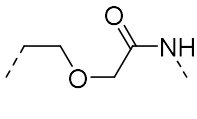
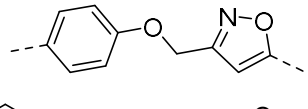
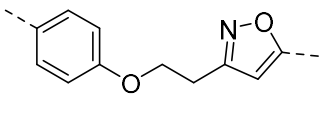
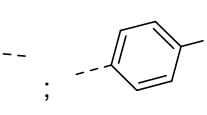
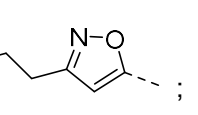
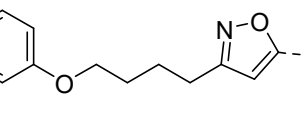
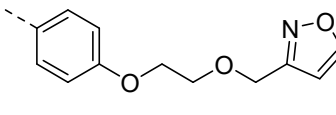
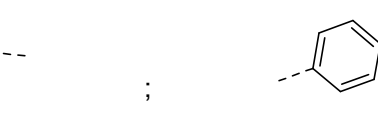
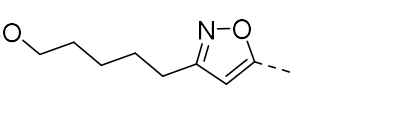
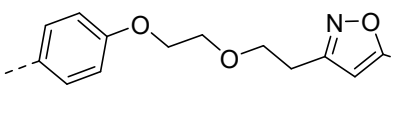
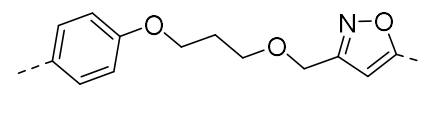
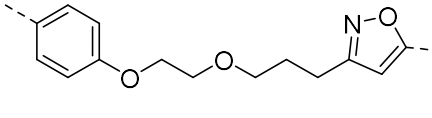
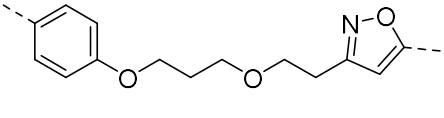
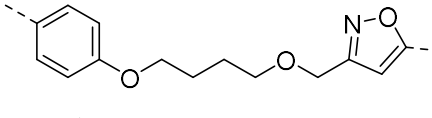
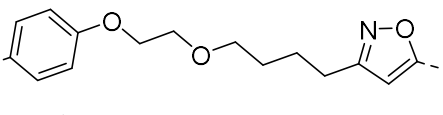
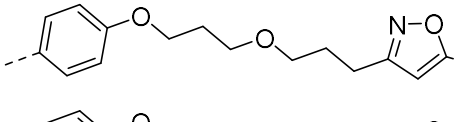
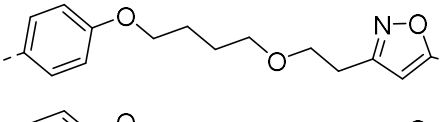
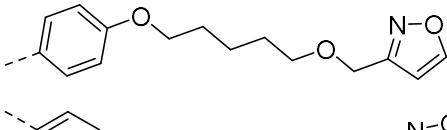
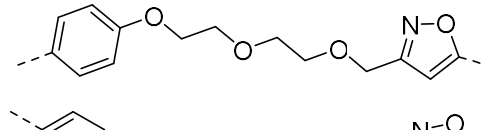
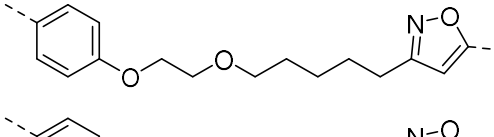
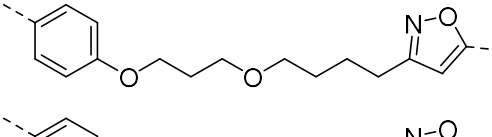
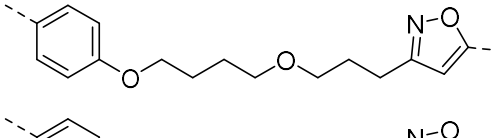
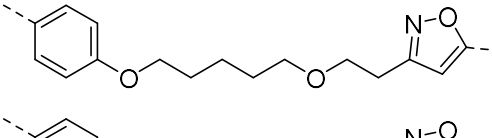
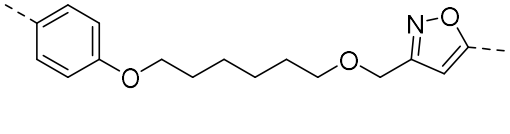
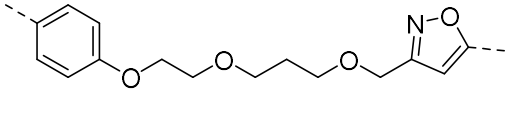
[0001566] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, la unidad A^L del enlazador (L) se selecciona de entre:






;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

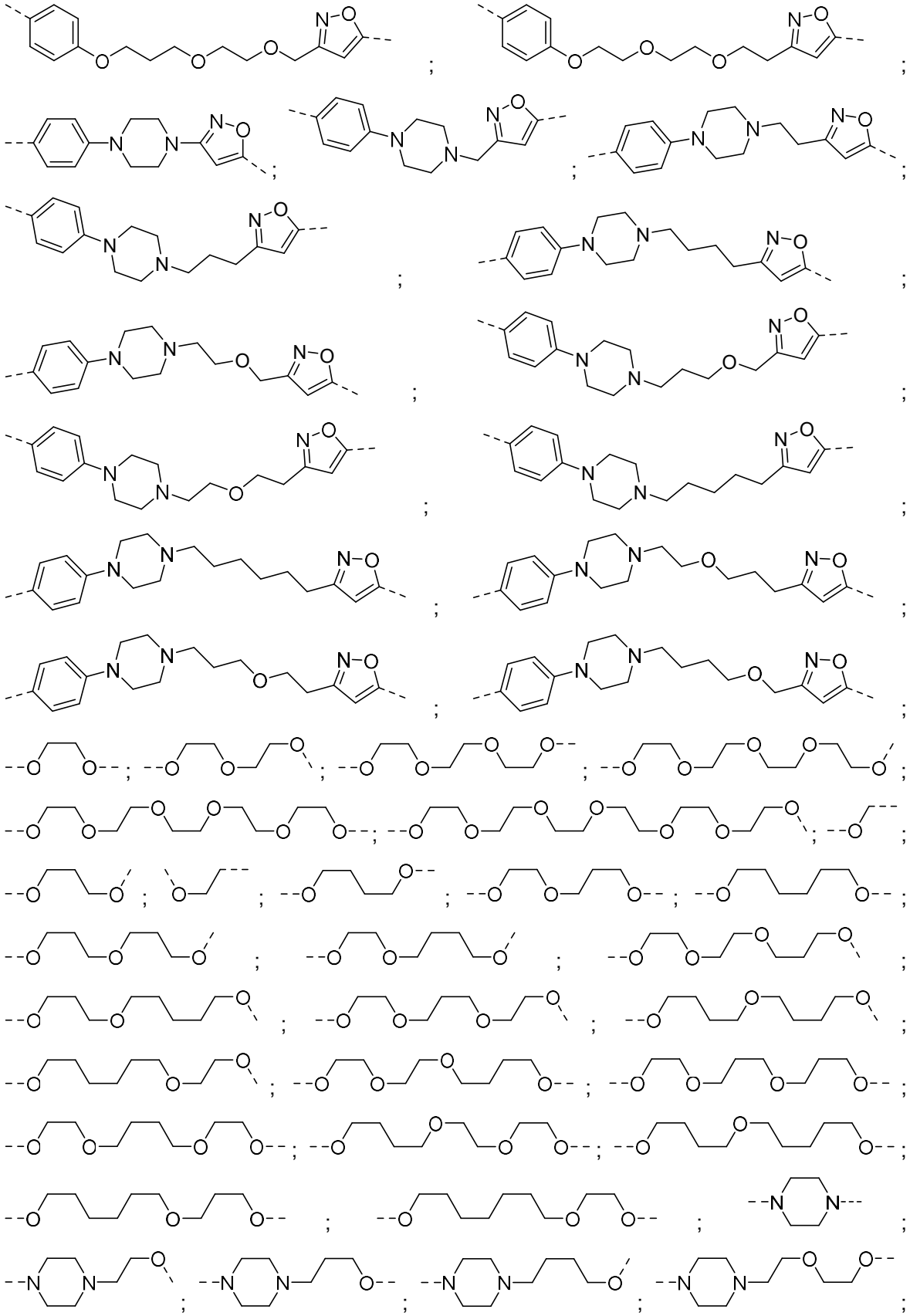

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

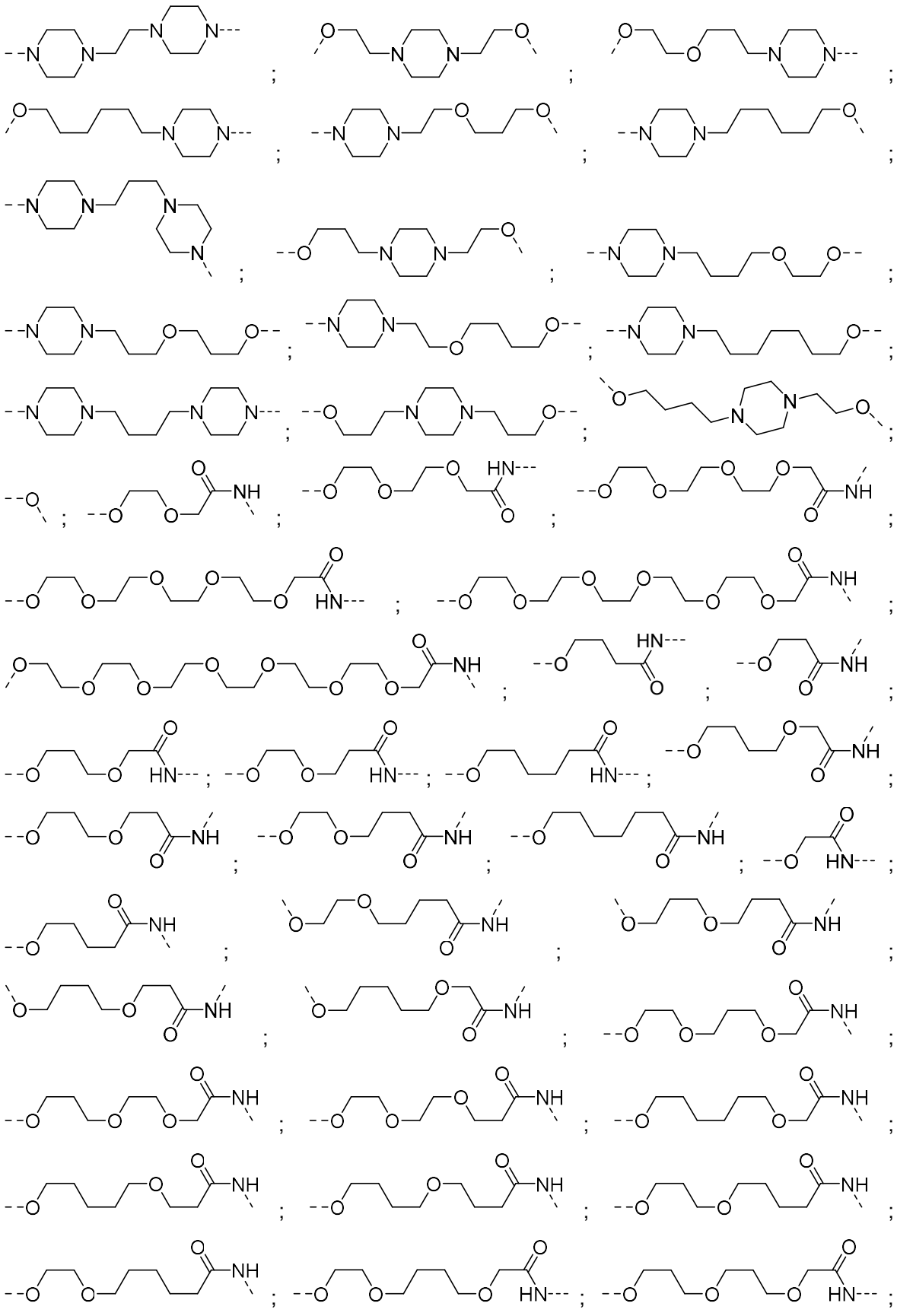
;

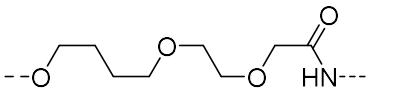
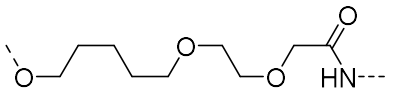
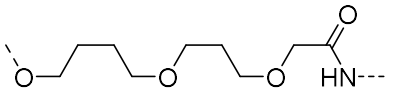
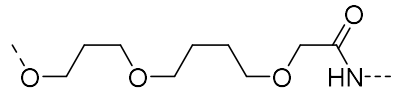
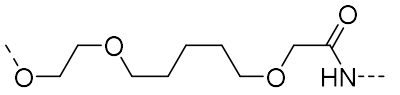
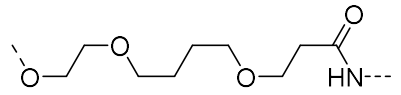
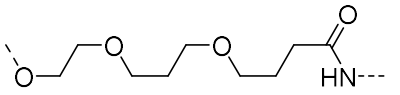
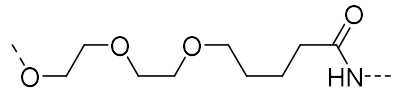
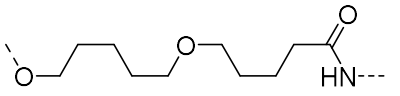
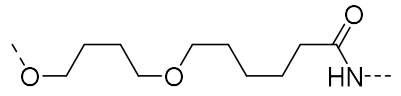
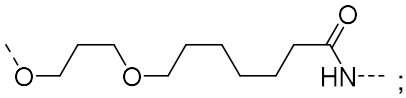
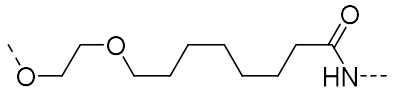
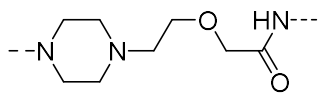
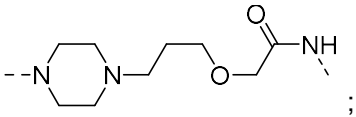
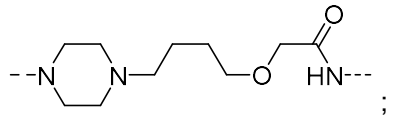
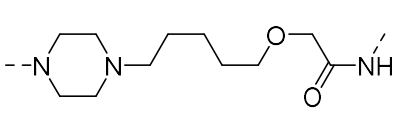
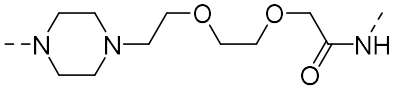
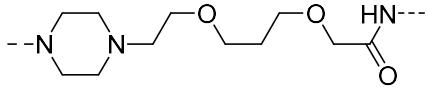
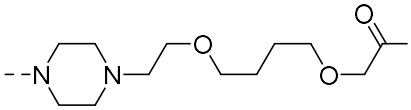
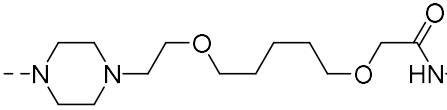
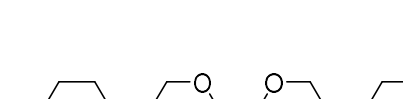
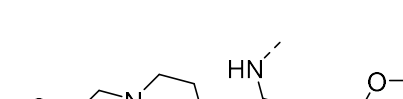
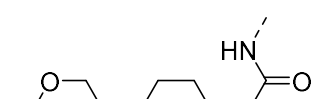
;

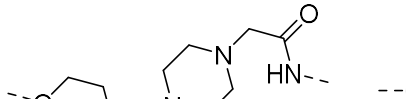
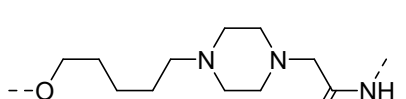
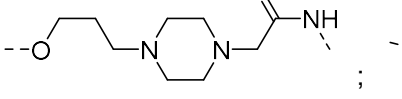
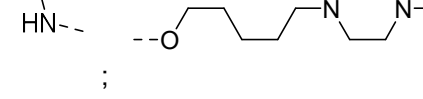
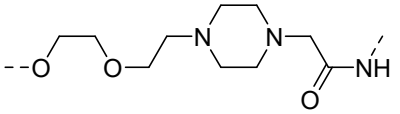
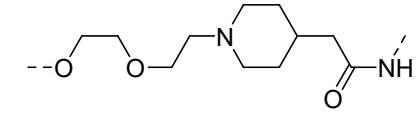
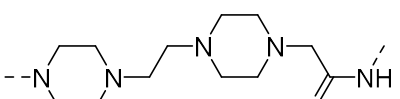
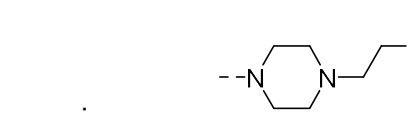
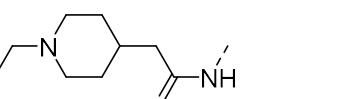
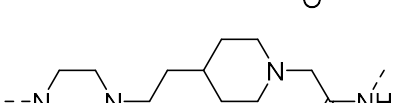
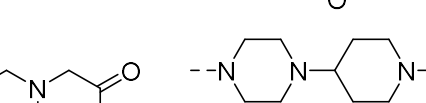
;

;






;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

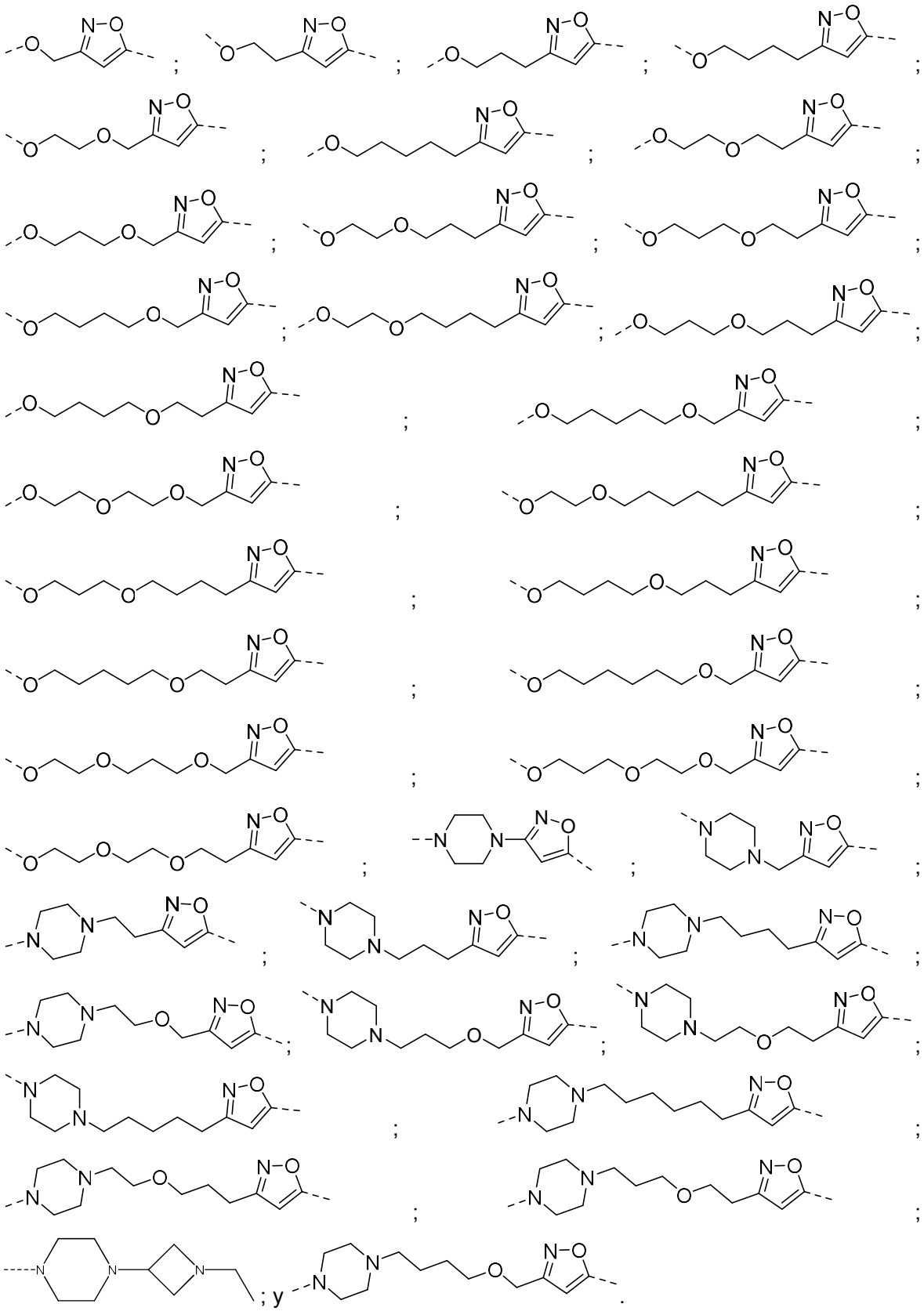
;

;

;

;

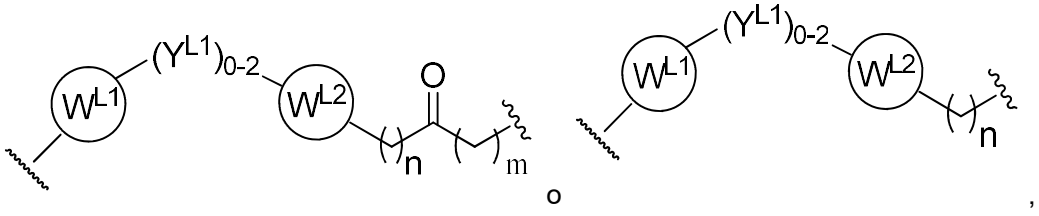
;



[0001567] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, el enlazador (L) es un grupo polietilenoxi opcionalmente sustituido con arilo o fenilo que comprende de 1 a 10

unidades de etilenglicol.

[0001568] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, el enlazador (L) comprende la siguiente estructura química:



o

,

donde:

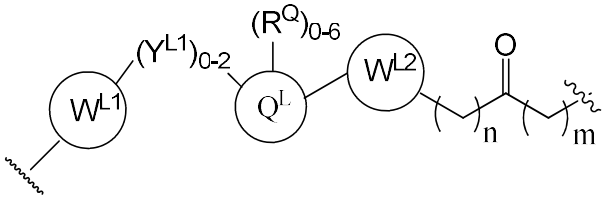
W^{L1} y W^{L2} cada uno de manera independiente está ausente, o es un anillo de 4-8 miembros con 0-4 heteroátomos, opcionalmente sustituido con RQ, cada RQ es de manera independiente un H, halo, OH, CN, CF3, alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alcoxi C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, o 2 grupos RQ tomados junto con el átomo al que se unen forman un sistema de anillo de 4-8 miembros que contiene 0-4 heteroátomos;

Y^{L1} es cada uno de manera independiente un enlace, alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, y opcionalmente uno o más átomos de C se remplazan con O; o alcoxi C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido;

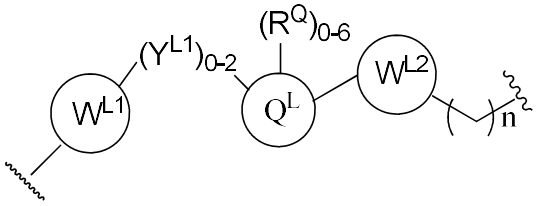
n es 0-10; y

 indica el punto de unión a los restos PTM o ULM.

[0001569] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, el enlazador (L) comprende la siguiente estructura química:



o



,

donde:

cada uno de W^{L1} y W^{L2} de manera independiente está ausente o es arilo, heteroarilo, cíclico, heterocíclico, alquilo C_{1-6} y opcionalmente uno o más átomos de C se remplazan con O o N, alqueno C_{1-6} y opcionalmente uno o más átomos de C se remplazan con O, alquino C_{1-6} y opcionalmente uno o más átomos de C se remplazan con O, bicíclico, biarilo, biheteroarilo o

biheterocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con R^Q, cada R^Q es de manera independiente un H, halo, OH, CN, CF_3, hidroxilo, nitro, C≡CH, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, Oalquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido (p. ej., opcionalmente sustituido por 1 o más –F), OH, NH_2, $NR^{Y1}R^{Y2}$, CN, o 2 grupos R^Q, tomados junto con el átomo al que se unen, forman un sistema de anillo de 4-8 miembros que contiene 0-4 heteroátomos;

cada Y^{L1} es de manera independiente un enlace, NR^{YL1}, O, S, NR^{YL2}, $CR^{YL1}R^{YL2}$, C=O, C=S, SO, SO_2, alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido y opcionalmente uno o más átomos de C se remplazan con O; alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, anillo alicíclico o aromático de 3-6 miembros con 0-4 heteroátomos;

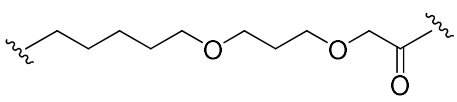
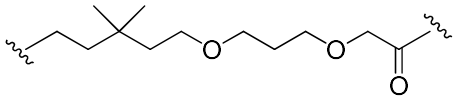
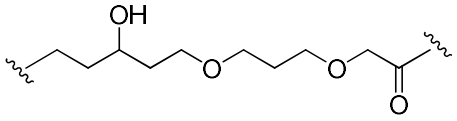
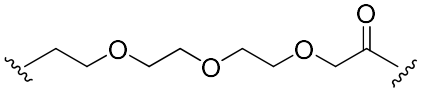
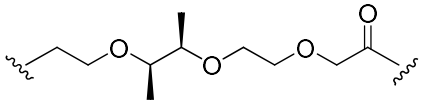
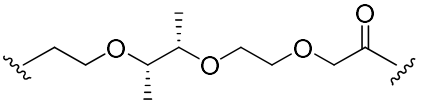
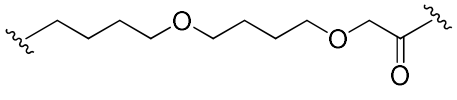
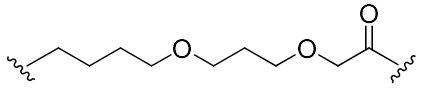
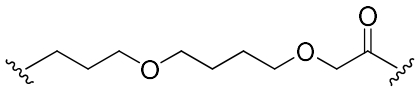
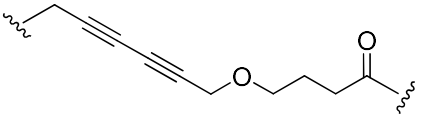
Q^L es un anillo alicíclico o aromático de 3-6 miembros con 0-4 heteroátomos, opcionalmente con puente, opcionalmente sustituido con 0-6 R^Q, cada R^Q es de manera independiente H, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado opcionalmente sustituido (p. ej., opcionalmente sustituido por 1 o más halo o alcoxilo C_{1-6}), o 2 grupos R^Q, tomados junto con el átomo al que se unen, forman un sistema de anillo de 3-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos;

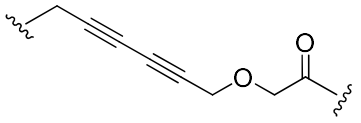
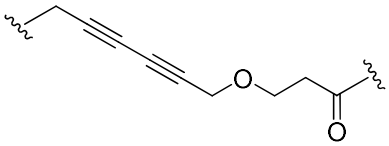
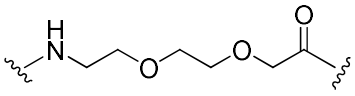
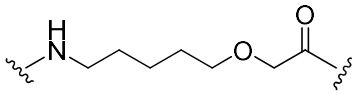
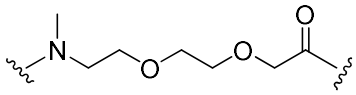
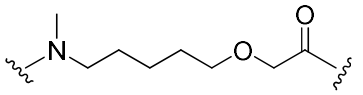
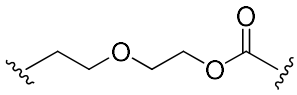
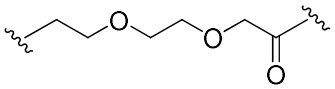
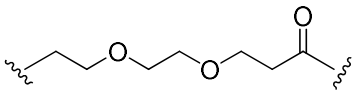
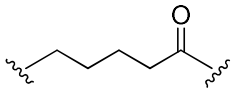
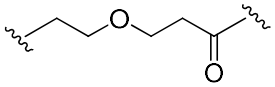
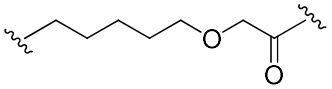
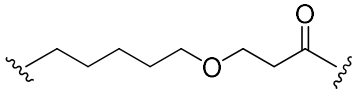
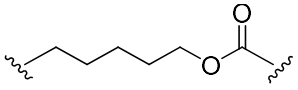
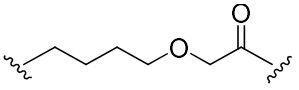
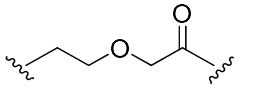
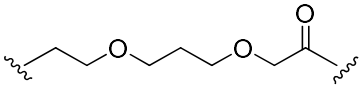
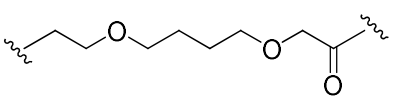
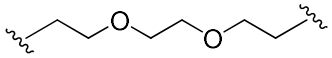
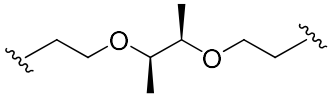
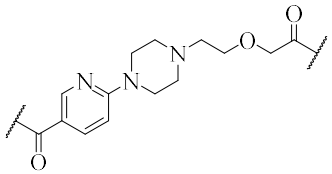
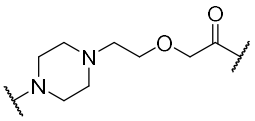
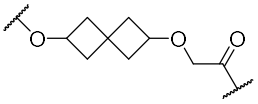
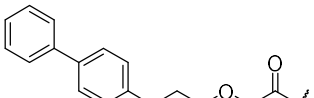
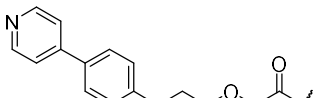
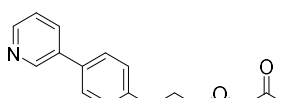
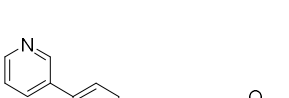
R^{YL1}, R^{YL2} son cada uno de manera independiente H, OH, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado opcionalmente sustituido (p. ej., opcionalmente sustituido por 1 o más halo o alcoxilo C_{1-6}), o R^1, R^2 tomados junto con el átomo al que se unen, forman un sistema de anillo de 3-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos;

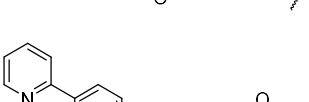
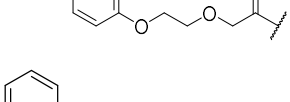
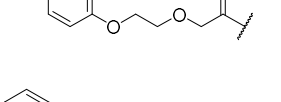
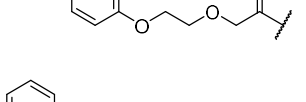
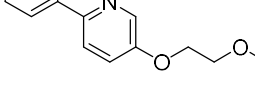
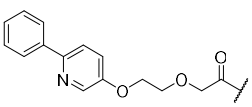
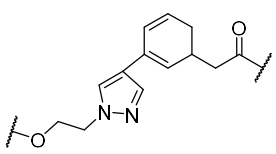
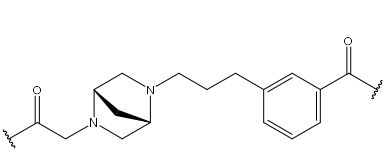
n es 0-10; y

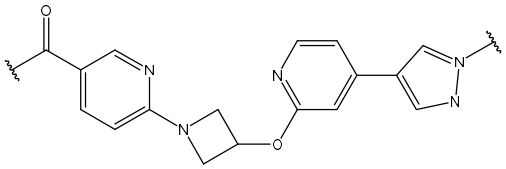
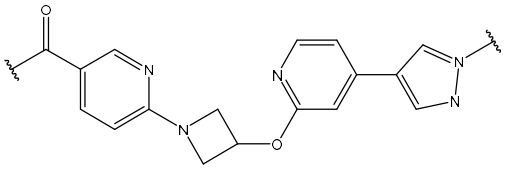
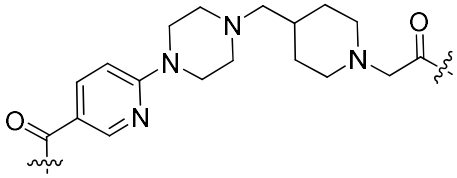
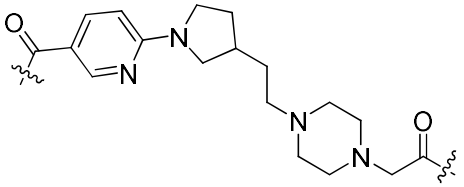
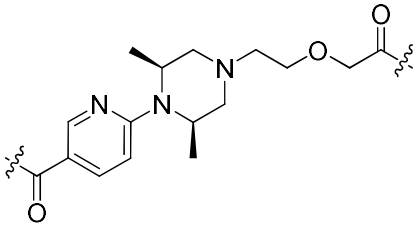
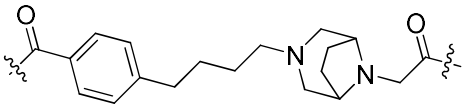
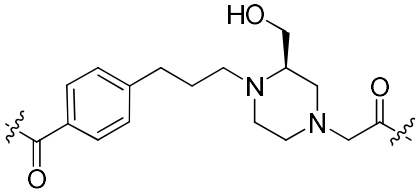
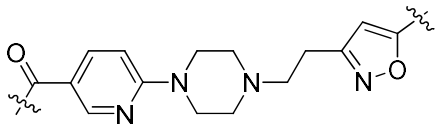
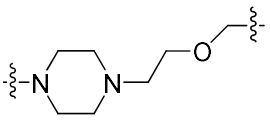
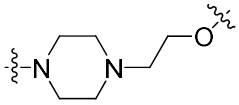
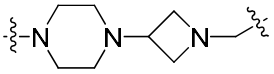
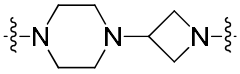
 indica el punto de unión a los restos PTM o ULM.

[0001570] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, la unidad A^L del enlazador (L) se selecciona dentro del grupo que consiste en:

 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;
 ;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

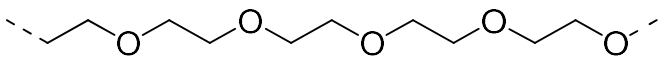
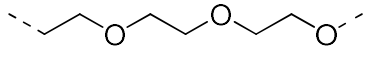
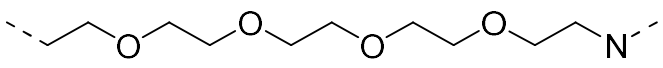
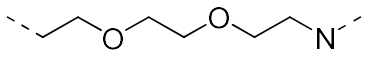
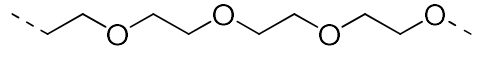
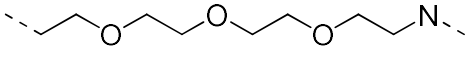
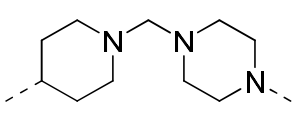
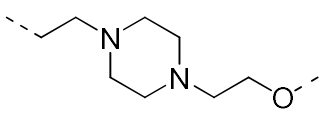
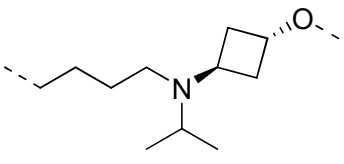

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

; y

.

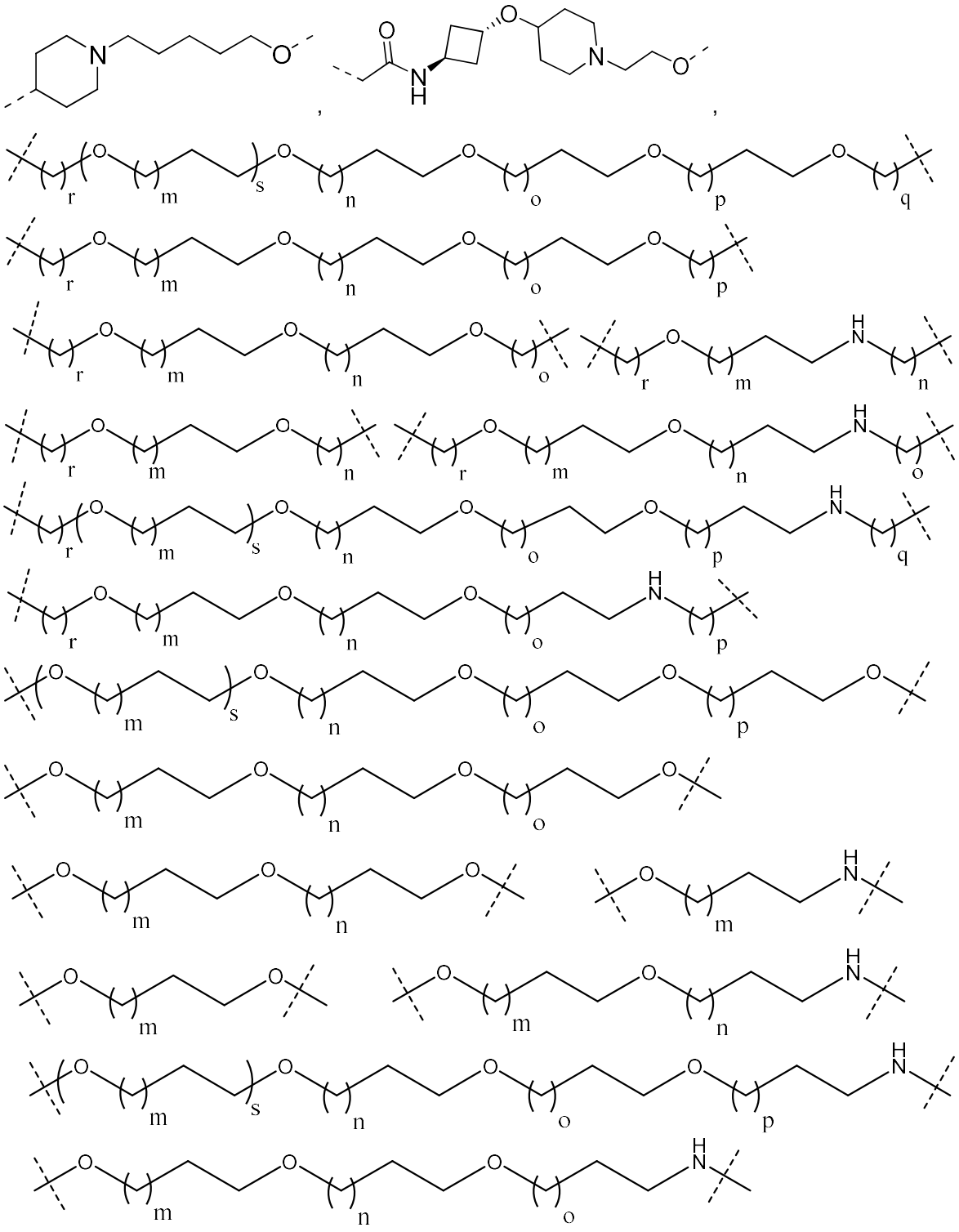
[0001571] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, al menos uno de:

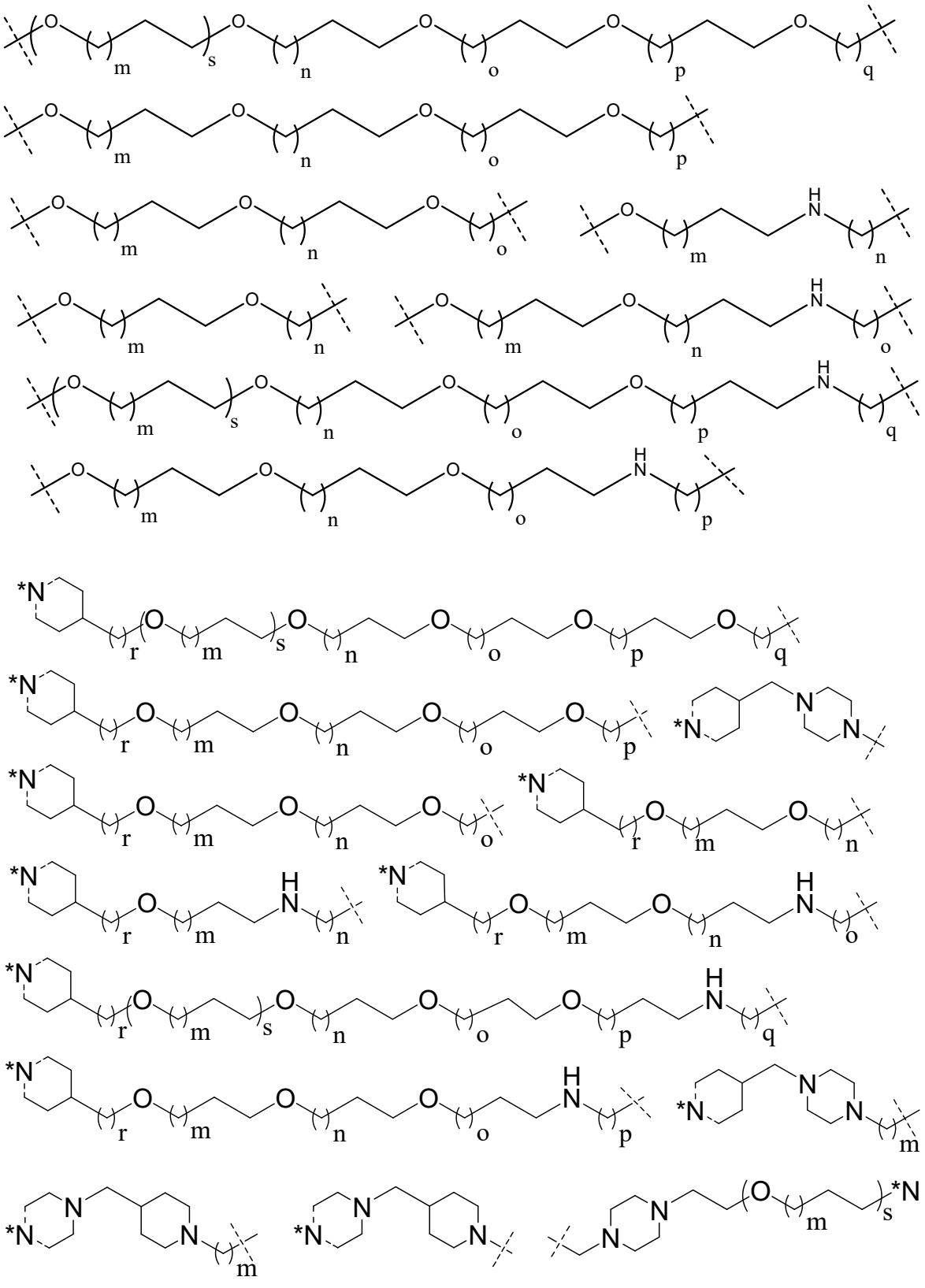
(a) el PTM se selecciona de entre un compuesto de las Tablas 4, 6, 8, 10 y 12 o un PTM de la Tabla 1;

(b) el ULM se selecciona de entre un compuesto de las Tablas 4, 6, 8, 10 y 12 o un ULM de la Tabla 3;

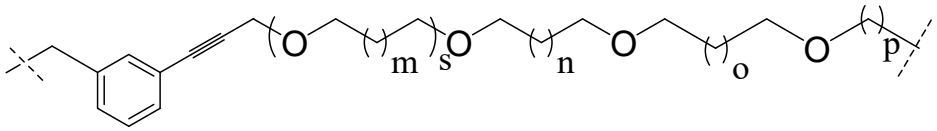
(c) la unidad A^L del enlazador (L) se selecciona de entre:

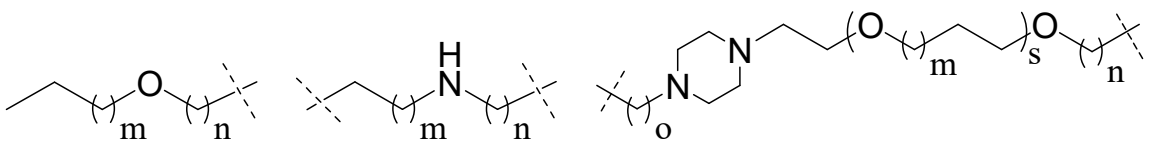

,

,

,

,

,

,

,

,

,





5





y

alquilo C1-C6; o

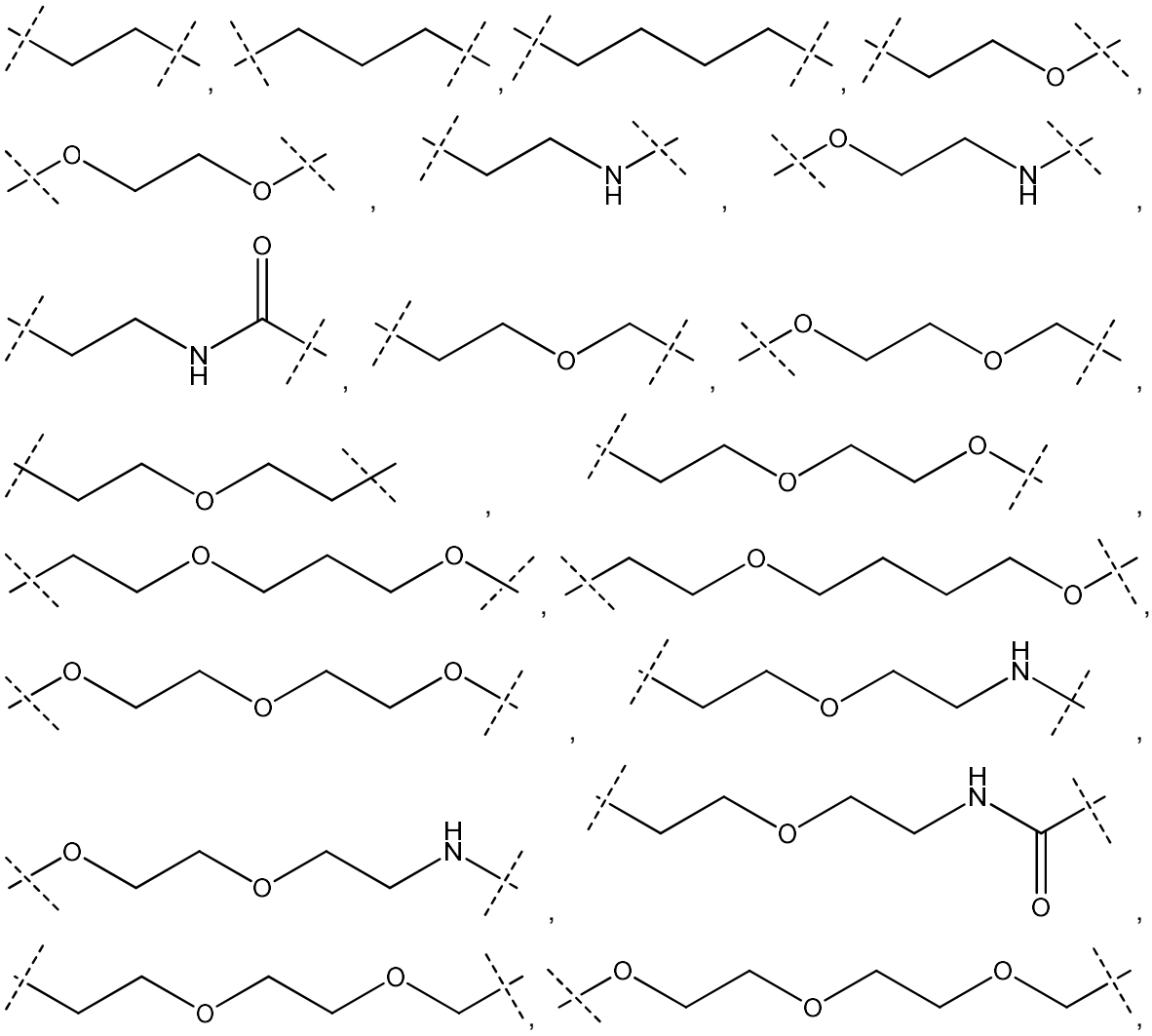
(d) combinaciones de estos,

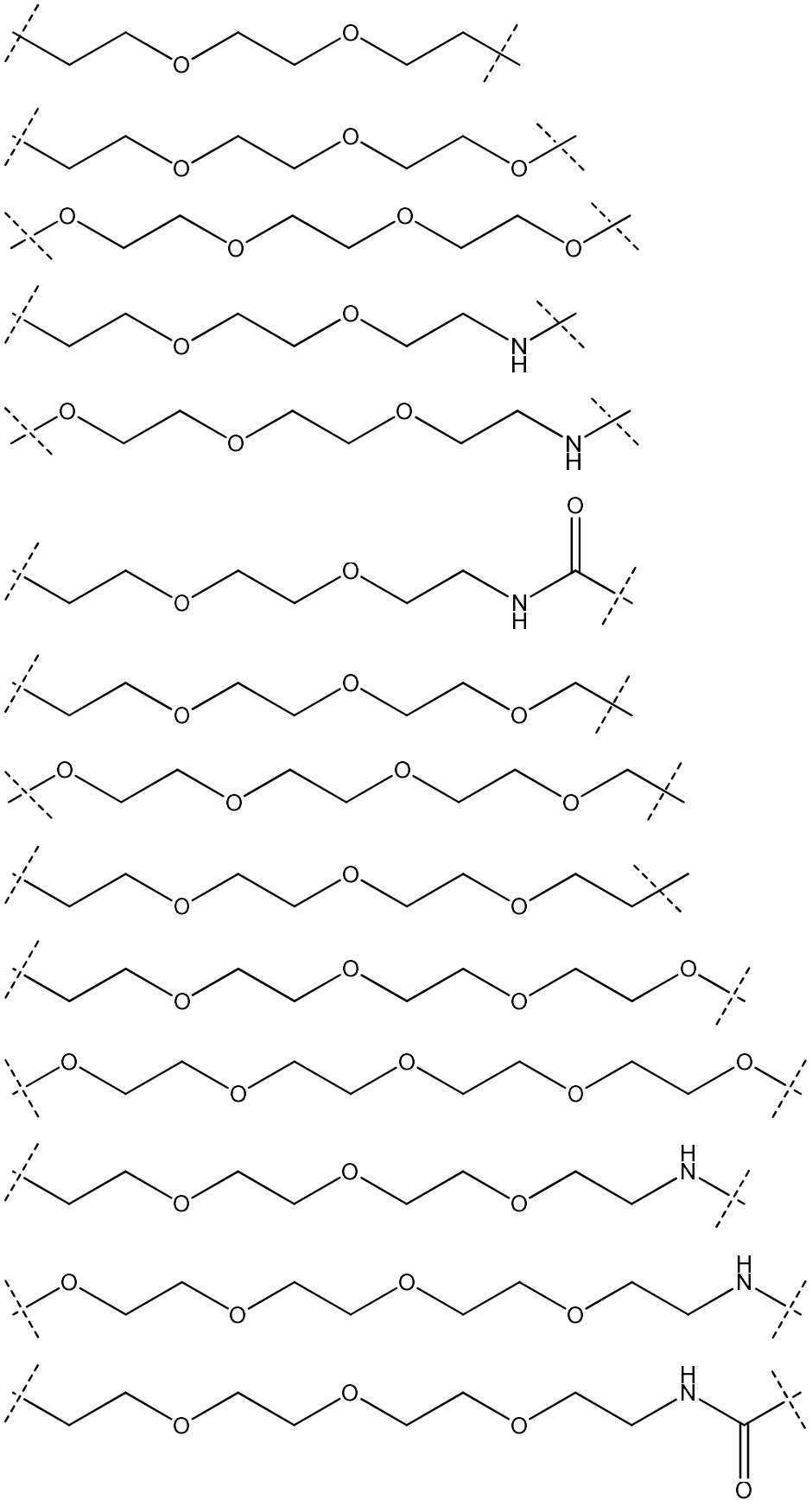
donde:

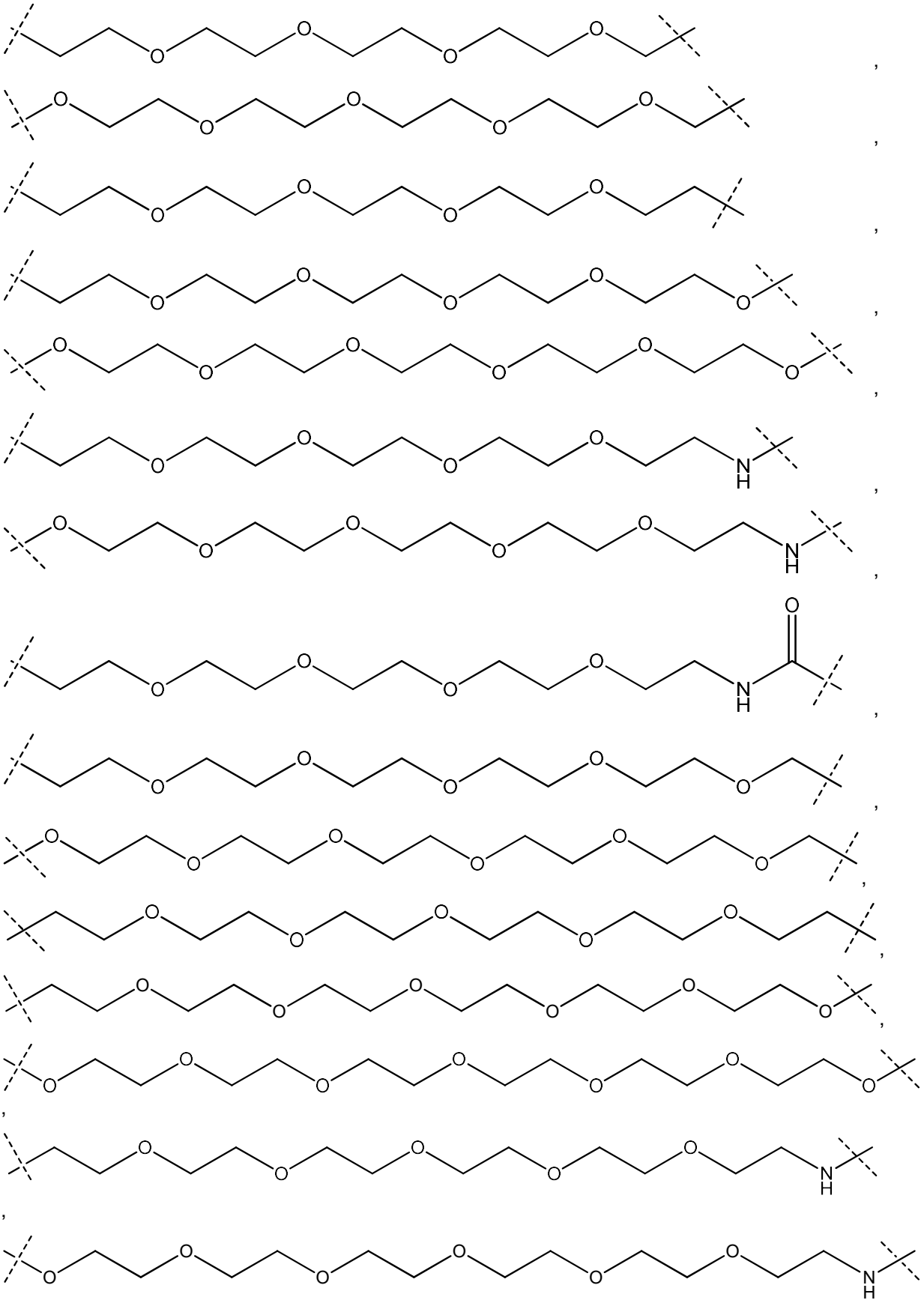
*N del heterocicloalquilo es compartido con el PTM; y

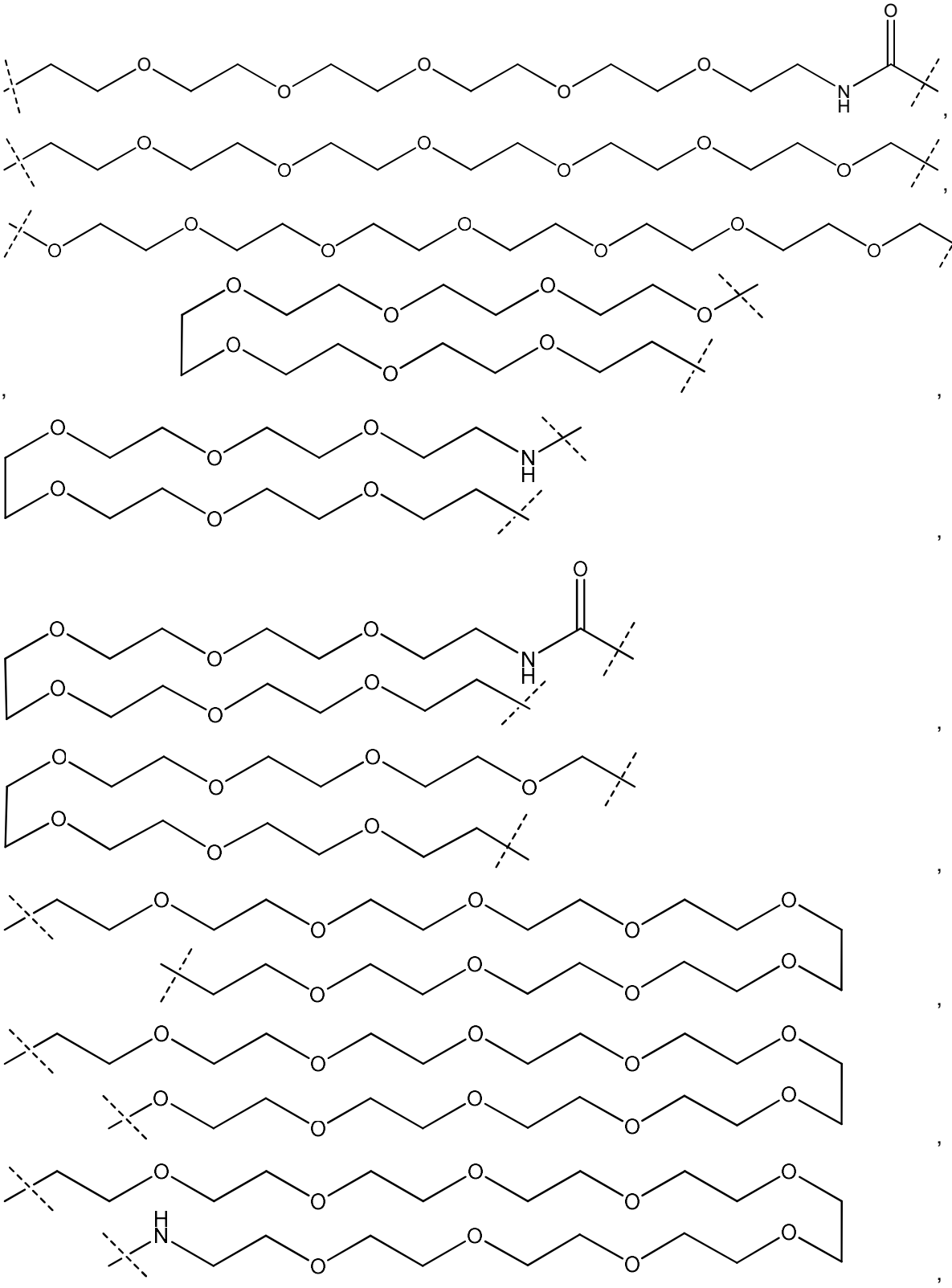
cada m, n, o, p, q, r y s se selecciona de manera independiente de entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10.

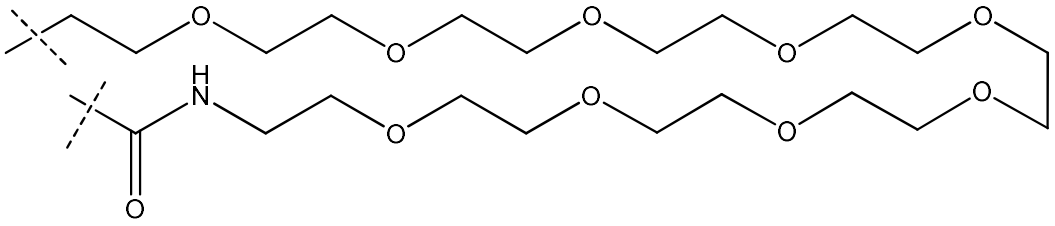
[0001572] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, la unidad A^L del enlazador (L) o L se selecciona dentro del grupo que consiste en:

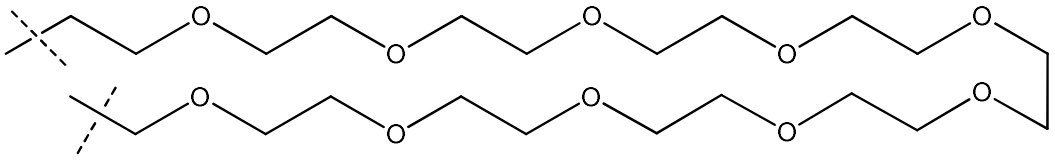


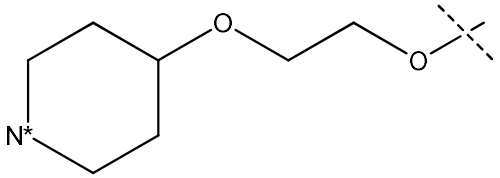


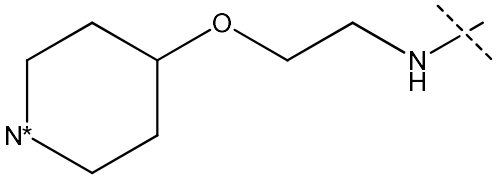


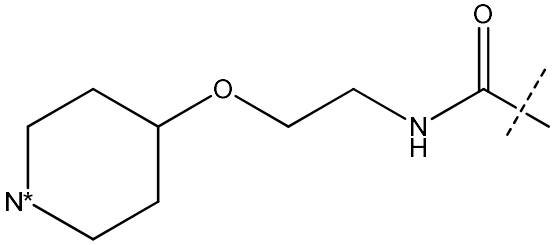


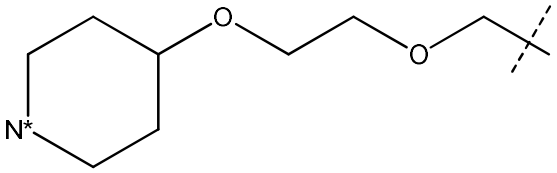

,

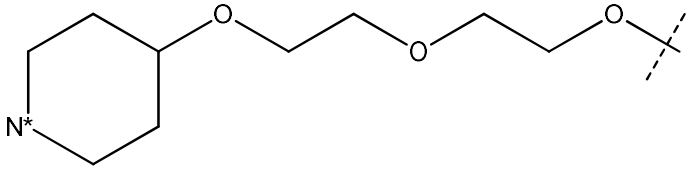

,

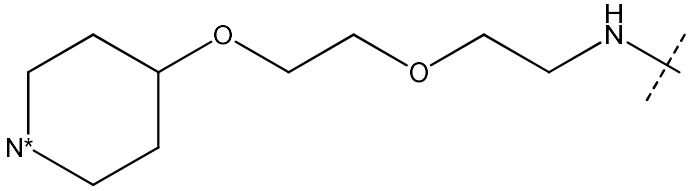

,

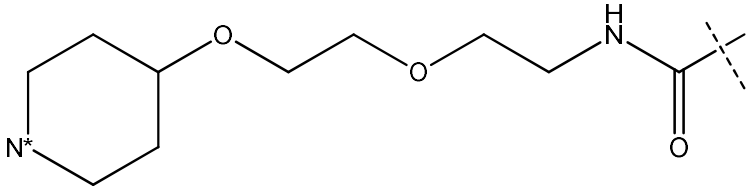

,

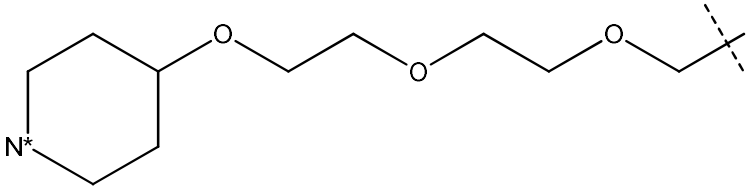

,

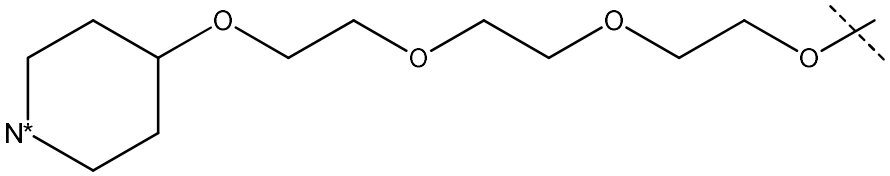

,

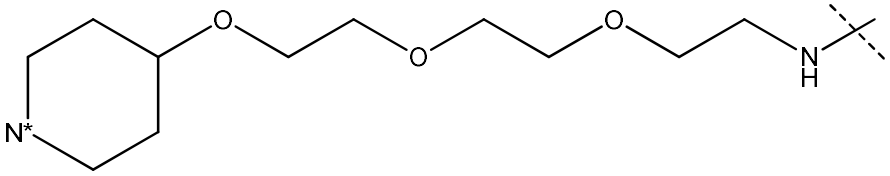

5 ,

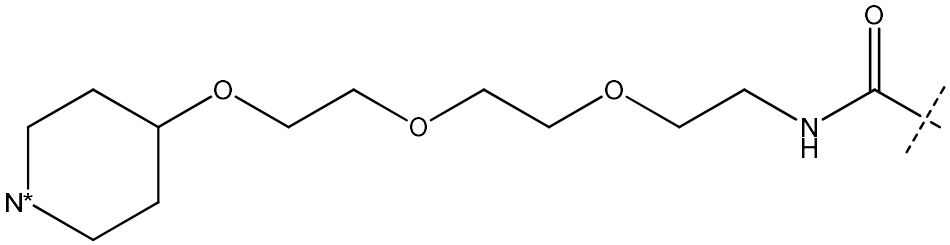

,

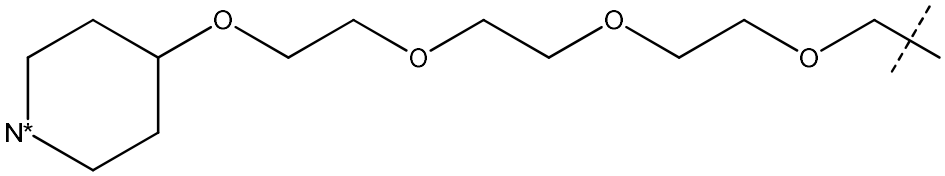

,

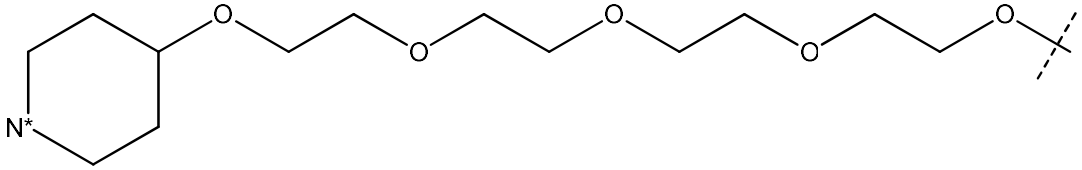

,

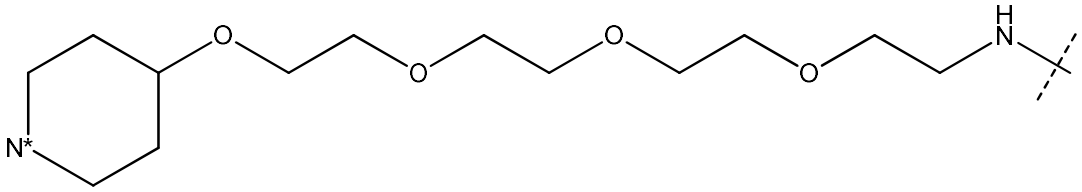

,

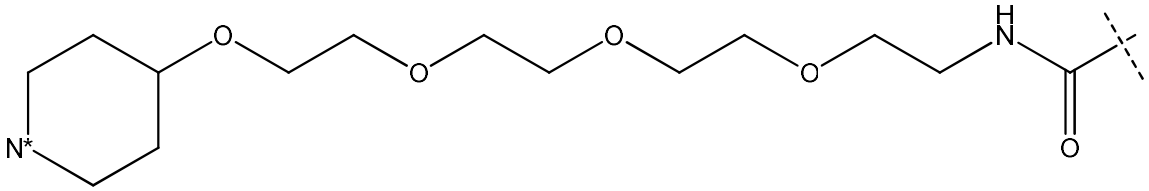

,

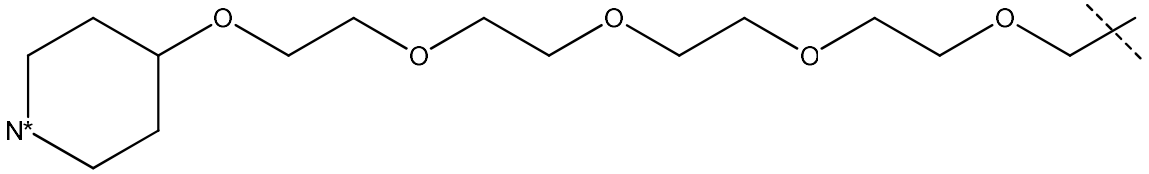

,

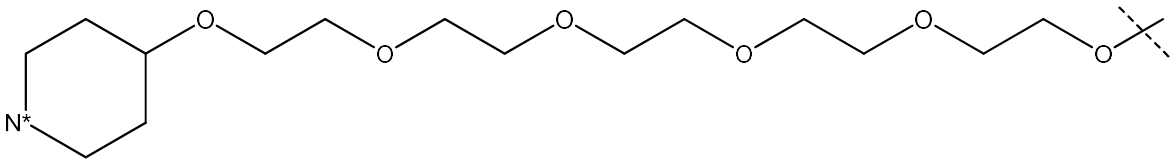

,


,

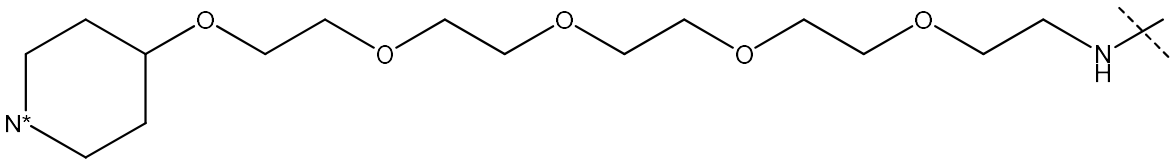

,


,

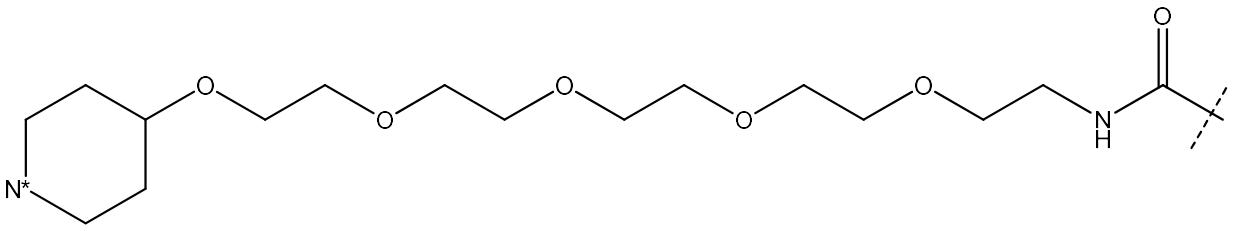

,



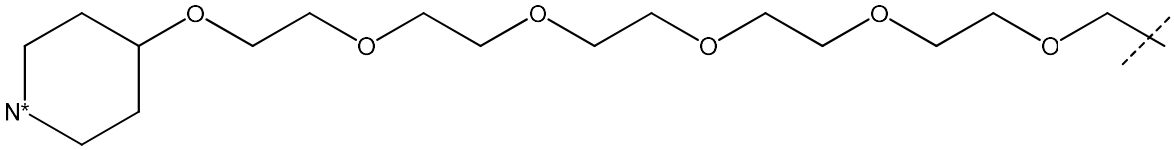
,



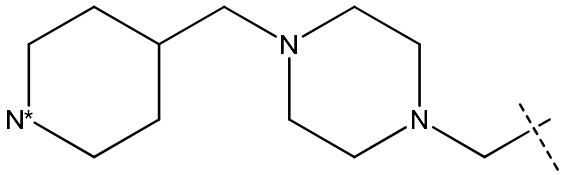
,



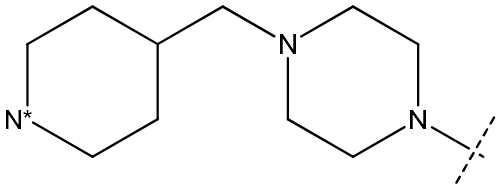
,



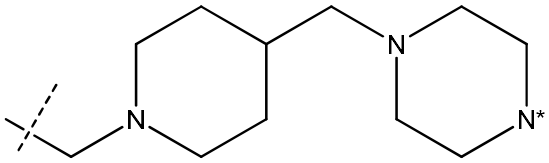
5



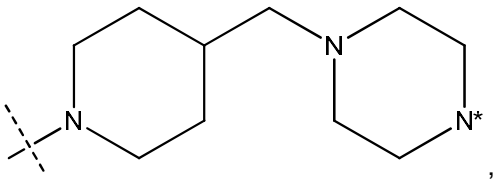
,



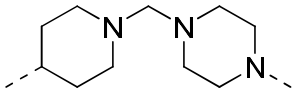
,



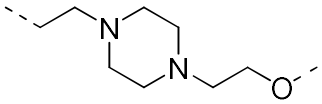
,



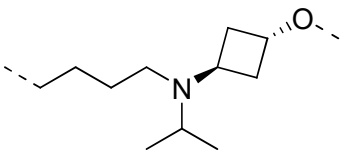
,



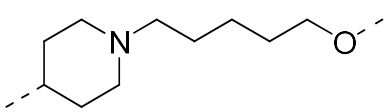
,



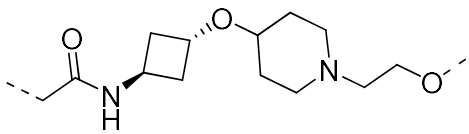
,



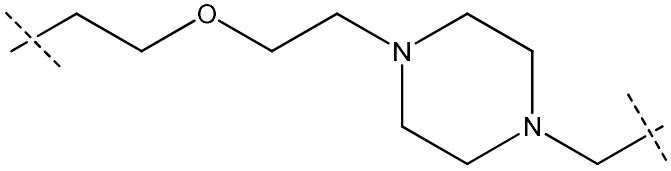
,



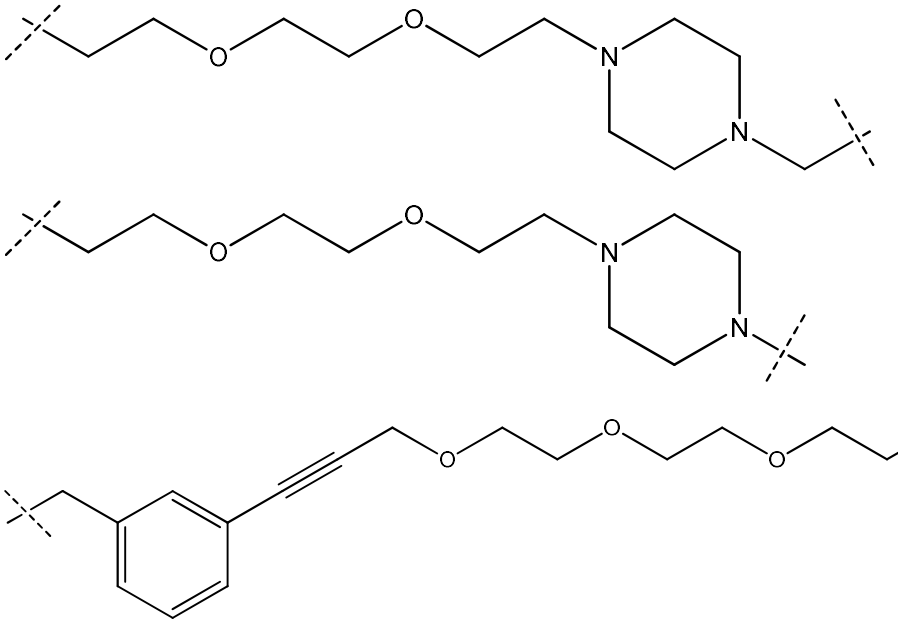
,



,

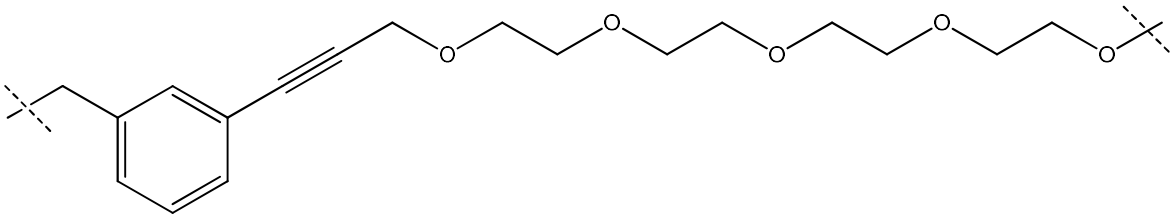


10



,

,



,

donde N* del heterocicloalquilo es compartido con el PTM.

[0001573] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, al menos uno de:

el PTM se selecciona de entre PTM-1, PTM-2, PTM-3, PTM-4, PTM-5 o PTM-6;

el enlazador se selecciona de entre L-1, L-2, L-3, L-4, L-5 o L-6;

el ULM se selecciona de entre ULM-1, ULM-2, ULM-3, ULM-4 o ULM-5; o

combinaciones de estas.

[0001574] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, el compuesto se selecciona dentro del grupo que consiste en: los ejemplos de compuestos 1-10.

[0001575] Otro aspecto de la presente descripción proporciona una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto bifuncional de la presente descripción, y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0001576] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, la composición comprende además al menos uno de un agente bioactivo adicional u otro compuesto bifuncional de la presente descripción.

[0001577] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, el agente bioactivo adicional es un agente contra el cáncer (p. ej., un inhibidor de receptores del factor de crecimiento epidérmico).

[0001578] Un aspecto adicional de la presente descripción proporciona una composición que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la presente descripción para tratar una enfermedad o un trastorno en un sujeto, donde el método comprende administrar la composición a un sujeto que lo necesite, donde el compuesto es eficaz en el tratamiento o la mejora de al menos un síntoma de la enfermedad o del trastorno.

[0001579] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, la enfermedad o el trastorno se asocia al menos a una acumulación, agregación, sobreactivación, o combinaciones de estas, de KRas.

[0001580] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, la enfermedad o el trastorno es un cáncer asociado a la acumulación, agregación y/o sobreactivación de KRas.

[0001581] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, la enfermedad o el trastorno es cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer pulmonar, cáncer pulmonar no microcítico, neoplasias malignas de las vías biliares, cáncer de endometrio, cáncer de cuello uterino, cáncer de vejiga, cáncer de hígado, leucemia mieloide y cáncer de mama.

[0001582] En cualquier aspecto o modalidad que se describe en la presente, la enfermedad o el trastorno es cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer pulmonar, cáncer pulmonar no microcítico.

EJEMPLOS

Ensayos y datos de degradación

[0001583] Líneas celulares, anticuerpos y reactivos. Se adquirieron células NCI-H2030 (CRL-5914) y SW1573 (CRL-2170) de ATCC. Ambas líneas celulares son homocigotas para la mutación G12C en KRas. Las células NCI-H2030 se cultivaron en medio RPMI-1640 que contenía penicilina-estreptomicina al 1 % y suero bovino fetal (FBS, por sus siglas en inglés) al 10 %. Las células SW1573 se cultivaron en DMEM que contenía penicilina-estreptomicina al 1 % y FBS al 10 %. El anticuerpo de detección de KRas (Cat. n.º LS-C175665) se adquirió de LifeSpan Biosciences y se usó en una dilución de 1:2000. Se detectó GAPDH mediante el uso de un anticuerpo adquirido a través de Cell Signaling Technology (Cat. n.º 5174) y se diluyó 1:3000. Se adquirieron anticuerpos de detección antirratón y anticonejo secundarios a través de Cell Signaling Technology (Cat. n.º 7076 y 7074, respectivamente).

[0001584] Tratamiento con compuesto y transferencia Western de los datos de la Tabla 5. Las células H2030 en placas de 12 pocillos se privaron de suero durante 24 horas, y luego se trataron con 0,3 uM, 1uM y 3 uM del compuesto bifuncional indicado, durante 24 horas. Las células se lisaron en un agente de amortiguación de lisis celular de tecnología de señalización celular (Cat. n.º 9803) complementado con inhibidores de proteasas y las proteínas se separaron mediante SDS-PAGE. Se detectó KRas mediante inmunotransferencia mediante el uso del anticuerpo LSBio (Cat. n.º LS-C175665).

[0001585] Tratamiento con compuesto y transferencia Western de los datos de la Tabla 14. Las células NCI-H2030 o SW1573 se colocaron en placas de 12 pocillos y se dejaron adherir durante la noche a 37 °C en un incubador que contenía CO_2 al 5 %. Al día siguiente, el medio se remplazó con el medio adecuado que carecía de FBS para inducir la privación. Se devolvieron las células al incubador durante otras 24 horas luego del cambio de medio. Luego

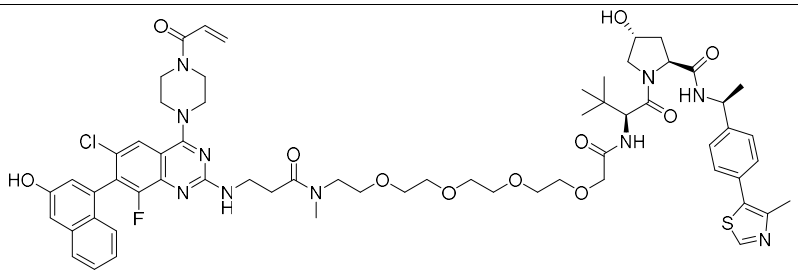
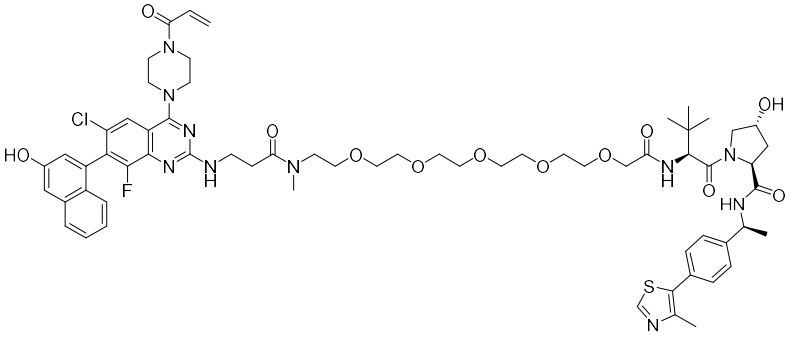
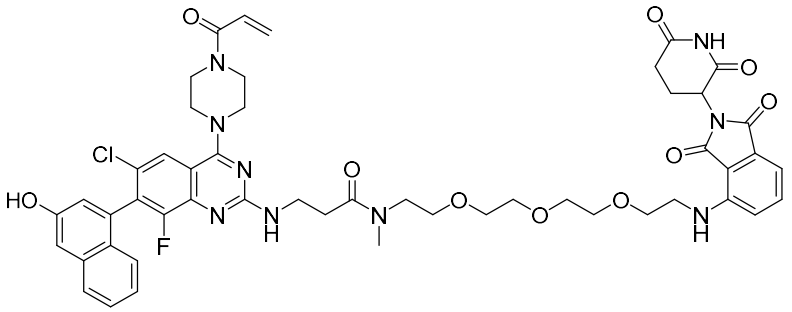
se añadieron los compuestos hasta la concentración final adecuada (0,3 µM, 1 µM y 3 µM) en DMSO al 0,1 %. Las células se trataron con compuestos a base de VHL durante 24 horas y todos los demás compuestos durante 72 horas. Luego del tratamiento, las células se lisaron en agente de amortiguación RIPA (Thermo Fisher Cat. n.º 89900) que contenía fosfatasa (Thermo Fisher cat. n.º 1861277) y proteasa (Thermo Fisher cat. n.º 78429). Se depuraron los lisados a 13 000 rpm durante 15 minutos y se analizaron los sobrenadantes en busca de la concentración total de proteínas mediante el uso del sistema de ensayo Pierce BCA (Thermo Fisher cat. n.º 23225). Para cada muestra, se resolvió 10 µg de proteína total en un gel de Bis-Tris al 12 % y luego se transfirió a una membrana de nitrocelulosa. Después de bloquearse en BSA al 3 % en TBST (solución salina amortiguada con Tris con Tween-20 al 0,1 %) durante 1 hora a temperatura ambiente, las membranas se sondearon con el anticuerpo primario (LS Bio Cat. n.º LS-C175665) durante la noche a 4 °C. Después de la incubación con el anticuerpo secundario, al día siguiente se visualizaron las membranas mediante el uso de sustrato SuperSignal™ West Femto (Thermo Fisher Cat. n.º 34095). La señal de KRas en cada vía se normalizó con respecto a GAPDH y el porcentaje de degradación se estimó en menos de 25 % mediante inspección visual (C en la Tabla 13) o se cuantificó en relación con la vía de control de DMSO mediante el uso de BIO-RAD Image Lab 5.2.1, y todos los datos se graficaron mediante GraphPad PRISM 6.07.

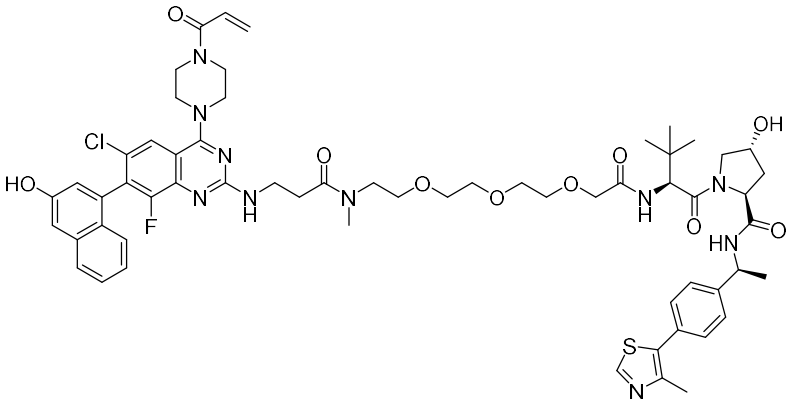
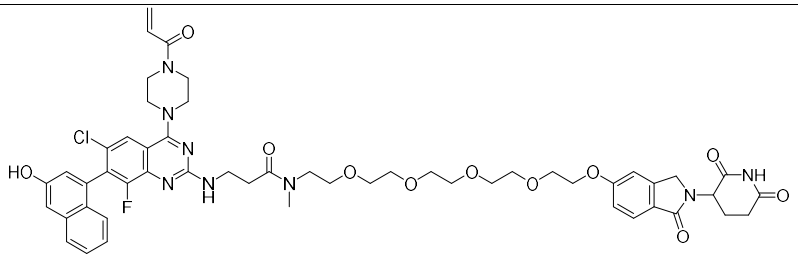
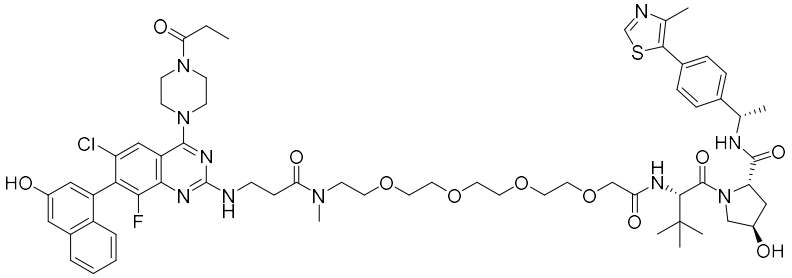
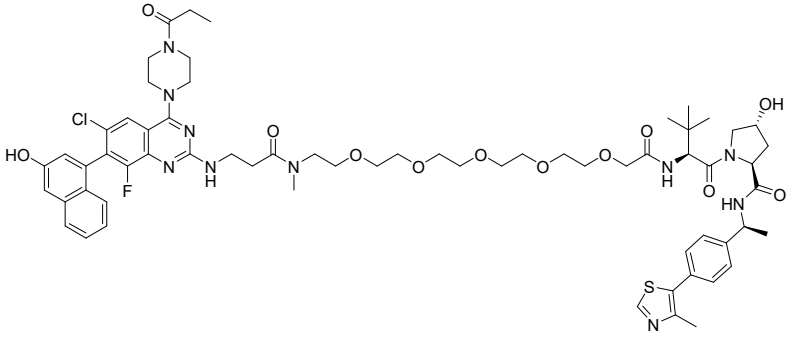
[0001586] DC_{50} es la concentración de degradación media máxima —es decir, la concentración a la cual se observa un 50 % de degradación—. $D_{Máx}$ es la eficacia de degradación máxima alcanzada —es decir, la degradación máxima observada) datos de degradación.

[0001587] Las Figuras 2A y 2B muestran el resultado del tratamiento de células con un compuesto bifuncional solo o un compuesto bifuncional y un inhibidor de la ubiquitina ligasa E3, y luego la detección de la proteína KRas en el gel. El cambio de movilidad de la detección de KRas en el gel ilustra que los compuestos bifuncionales modifican la KRas de manera covalente. La banda superior es KRas y el compuesto bifuncional, mientras que la banda inferior es KRas sola. La Figura 2A es una transferencia Western representativa de un degradador potente, el ejemplo de compuesto 399. La Figura 2B es una transferencia Western representativa de un degradador menos potente, el ejemplo de compuesto 432. Ambos compuestos modifican de manera covalente a $KRas^{G12C}$, tal como lo muestra el cambio de gel.

[0001588] Los compuestos bifuncionales de las Tablas 4, 6, 8, 10 y 12 mostraron degradación de la proteína diana cuando se evaluaron en las condiciones descritas anteriormente. Por ejemplo, cada uno de los compuestos bifuncionales de la Tabla 4 tuvo una DC50 en el intervalo de 500 nM a 1 uM y se muestra una Dmáx en la Tabla 5. A modo de ejemplo adicional, los compuestos bifuncionales de la Tabla 6, 8, 10 y 12 degradaron la KRas, tal como se muestra en la Tabla 14. En las tablas, «nd» es una indicación de que el parámetro, la característica, etc., particular no se determinó para el compuesto particular.

Tabla 4. Ejemplos de compuestos bifuncionales de la presente descripción

Ej. N.º	Estructura química	Nombre del compuesto
1		(2S,4R)-1-((2S)-21-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-2-(terc-butil)-18-metil-4,19-dioxo-6,9,12,15-tetraoxa-3,18-diazahenicosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida
2		(2S,4R)-1-((2S)-24-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-2-(terc-butil)-21-metil-4,22-dioxo-6,9,12,15,18-pentaoxa-3,21-diazatetracosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida
3		3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida

4		(2S,4R)-1-((2S)-18-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-2-(terc-butil)-15-metil-4,16-dioxo-6,9,12-trioxa-3,15-diazaoctadecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida
5		3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(14-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)-N-metilpropanamida
6		(2S,4R)-1-((2S)-2-(terc-butil)-21-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(4-propionilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-18-metil-4,19-dioxo-6,9,12,15-tetraoxa-3,18-diazahenicosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida
7		(2S,4R)-1-((2S)-2-(terc-butil)-24-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(4-propionilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-21-metil-4,22-dioxo-6,9,12,15,18-pentaoxa-3,21-diazatetracosanoil)-4-hidroxi-N-((1S)-1-(4-(4-metil-5H-1l4-tiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-

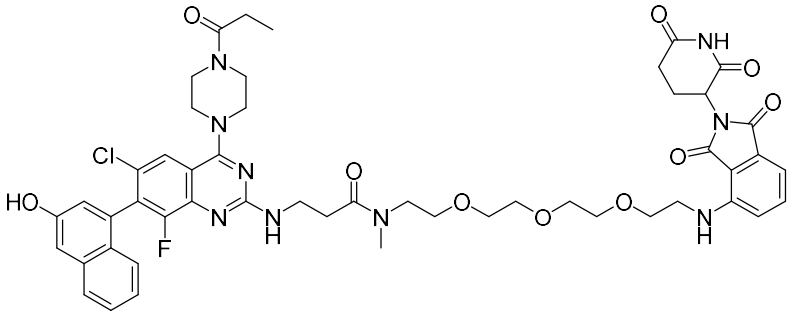
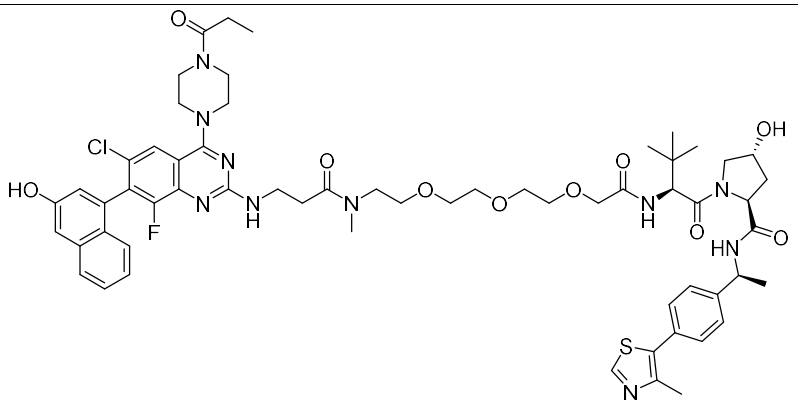
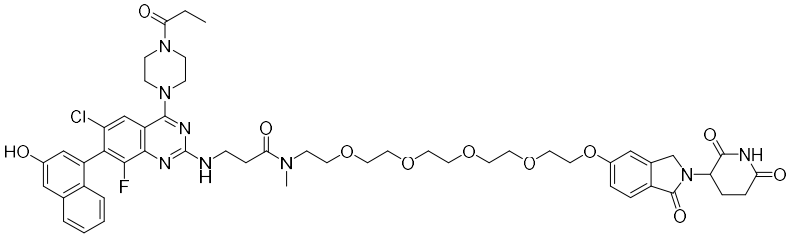
		carboxamida
8		3-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(4-propionilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida
9		(2S,4R)-1-((S)-2-(terc-butil)-18-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(4-propionilpiperazin-1-il)-5H-3l2-quinazolin-2-il)amino)-15-metil-4,16-dioxo-6,9,12-trioxa-3,15-diazaoctadecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metil-3l2-tiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida
10		3-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(4-propionilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(14-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)-N-metilpropanamida

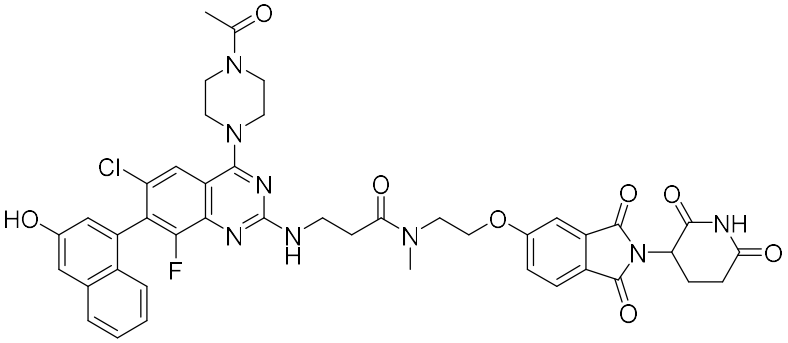
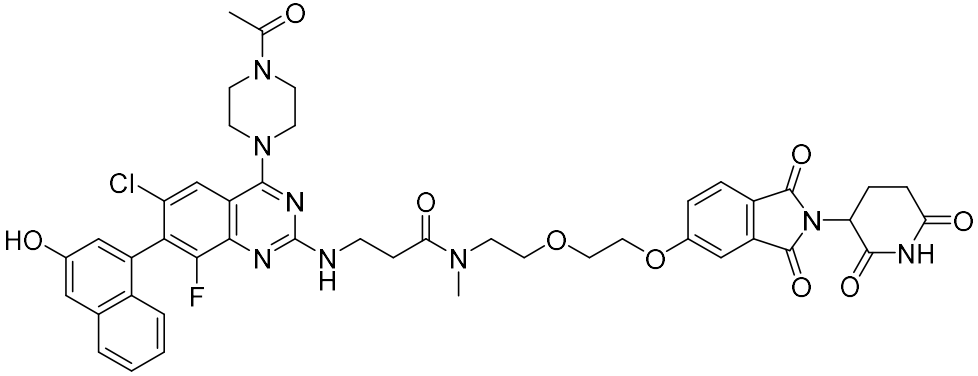
Tabla 5. Degradación de la proteína diana a través de ejemplos de compuestos bifuncionales de la Tabla 4

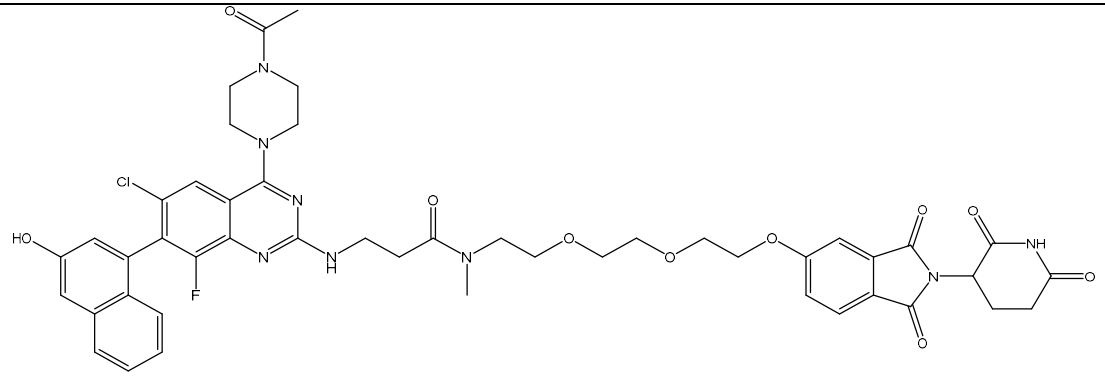
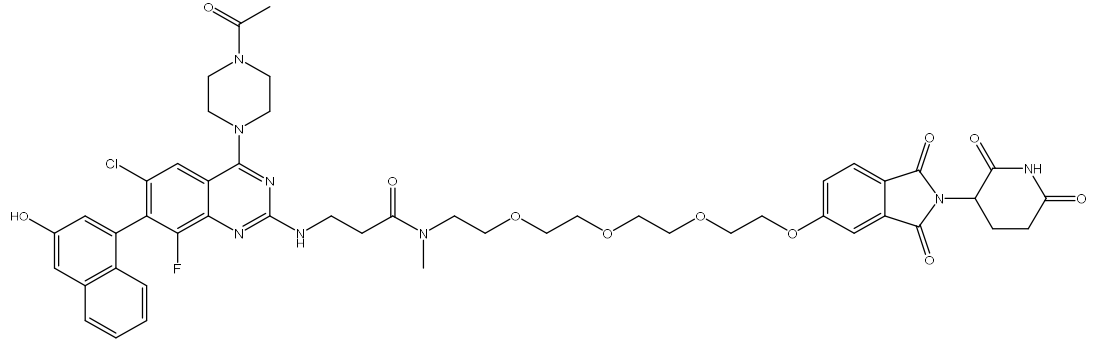
Ej. n.º	**Peso mol.**	**MH +**	**Degradación de H2030 en 0,3 uM***	**Degradación de H2030 en 1 uM***	**Degradación de H2030 en 3 uM***

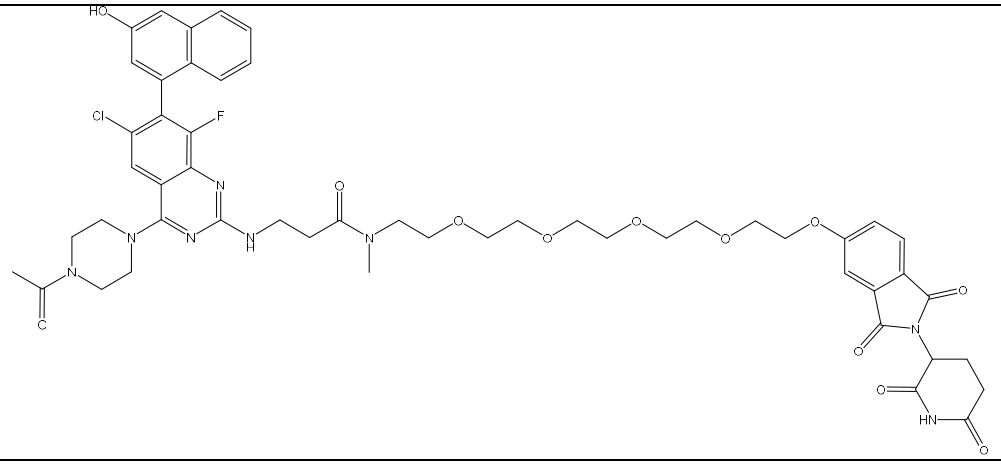
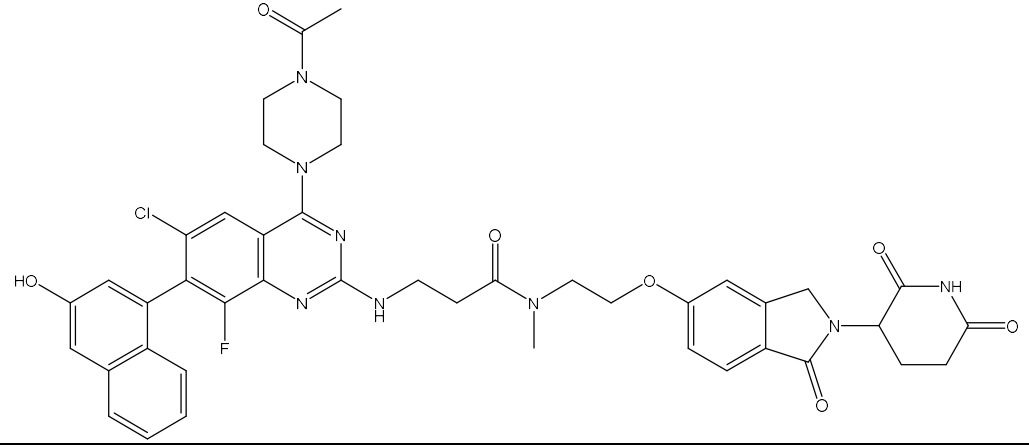
1	1223,84	1223,8/1225,8	C	A	A
2	1267,90	1267,8/1269,8	C	A	A
3	994,46	994,6/996,6	C	B	B
4	1179,79	1179,75/1181,75	C	B	B
5	1025,52	1025,63/1027,63	C	B	B
6	1225,86	1225,81/1227,81	C	C	C
7	1269,91	1269,80/1271,80	C	C	C
8	996,48	996,62/998,62	C	C	C
9	1181,81	1181,80/1183,80	C	C	C
10	1027,53	1027,65/1029,65	C	C	C

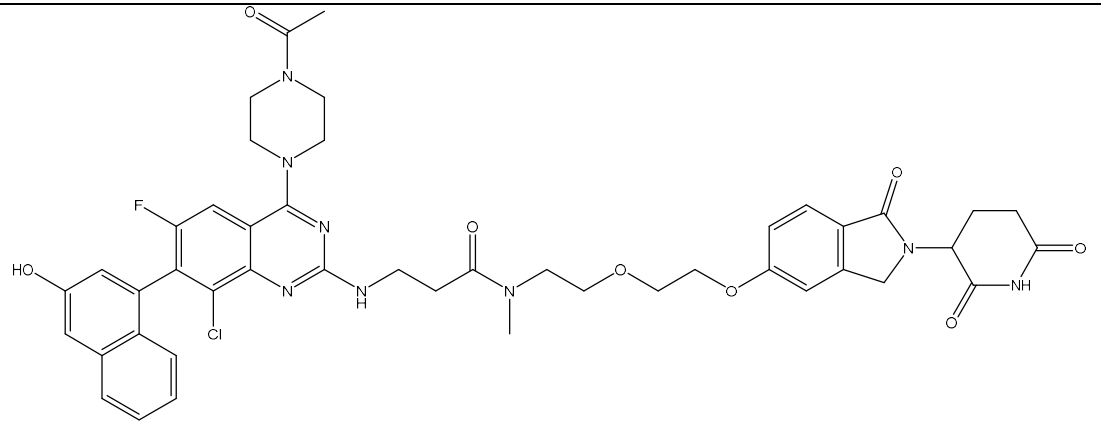
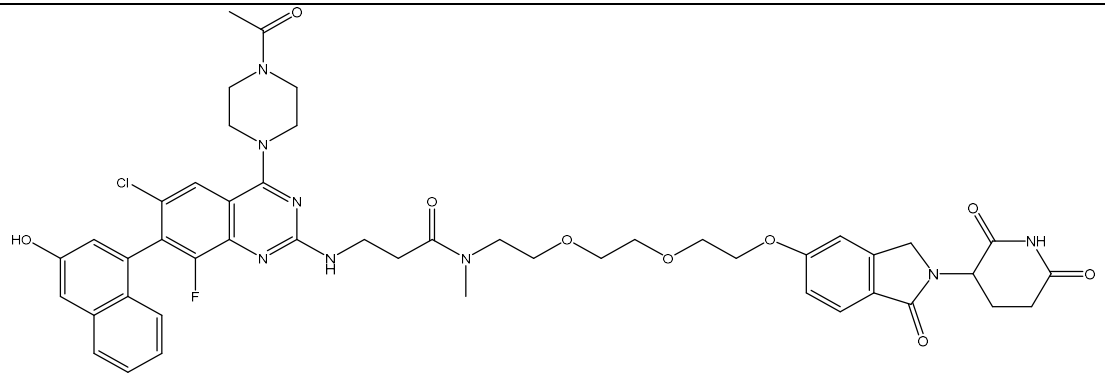
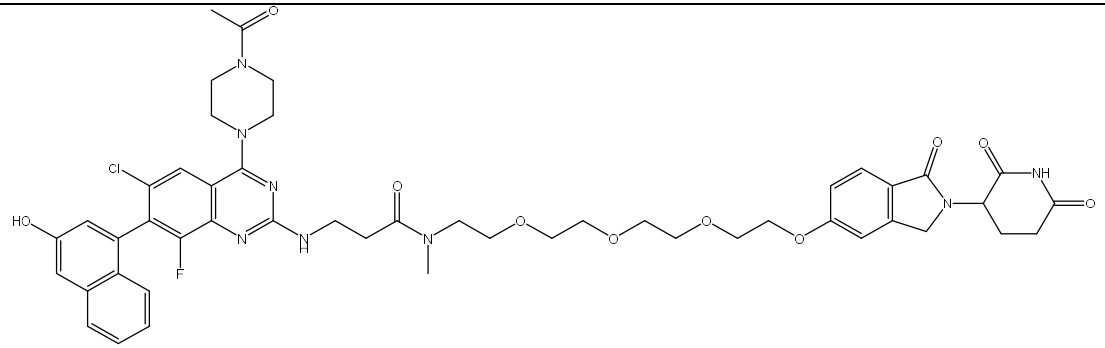
*Porcentaje de degradación: C < 25; 25 ≤ B < 50; A ≥ 50

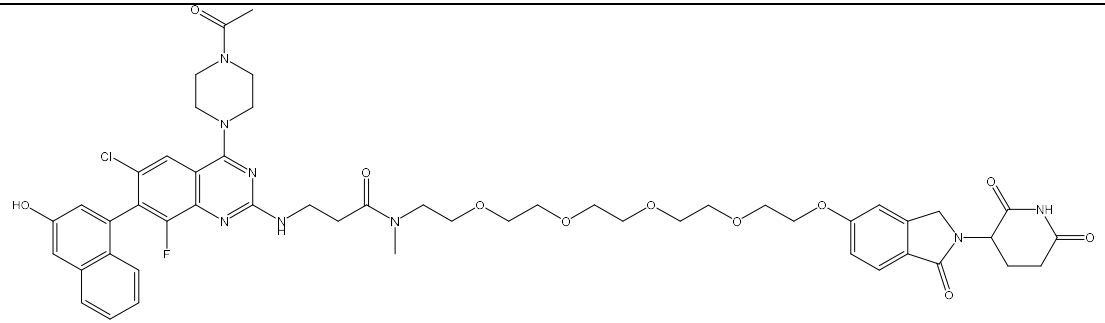
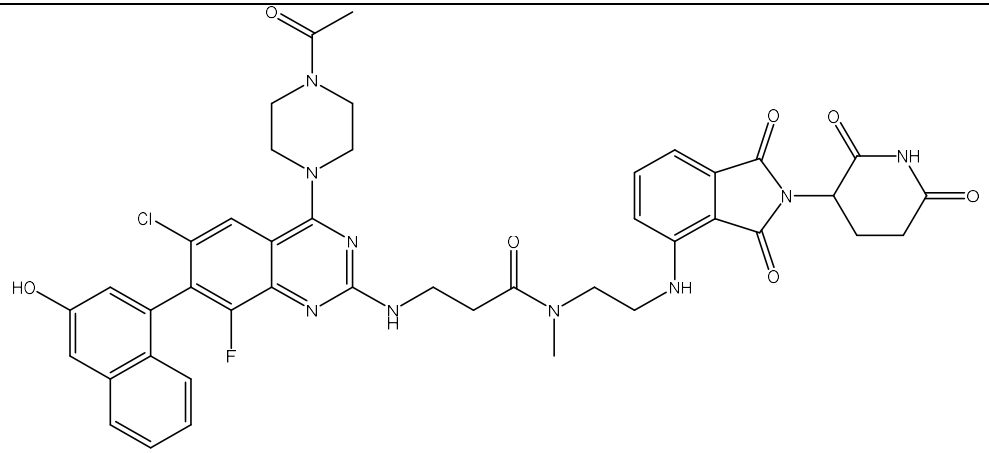
Tabla 6. Compuestos preparados mediante los Esquemas 1 y 2

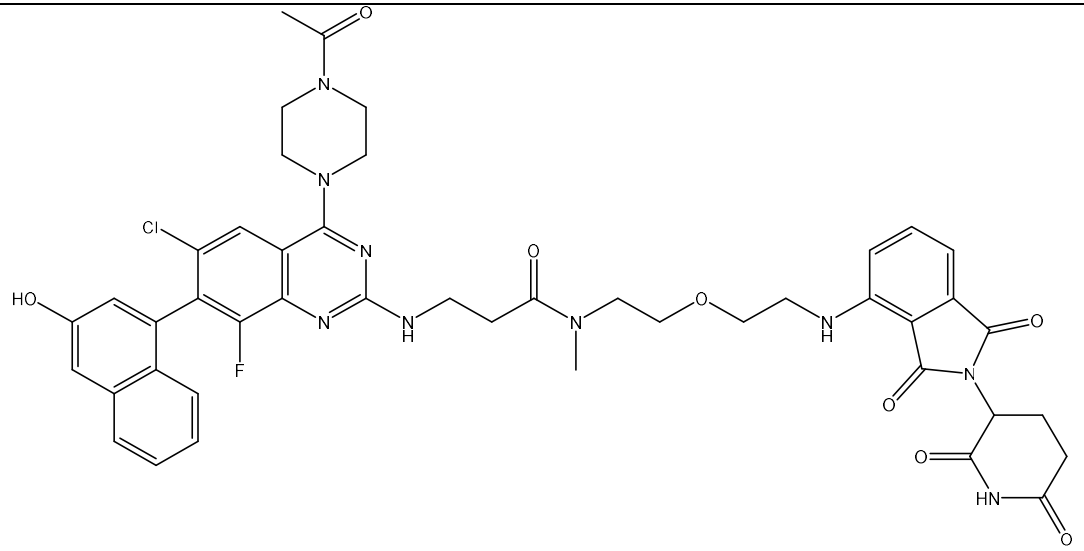
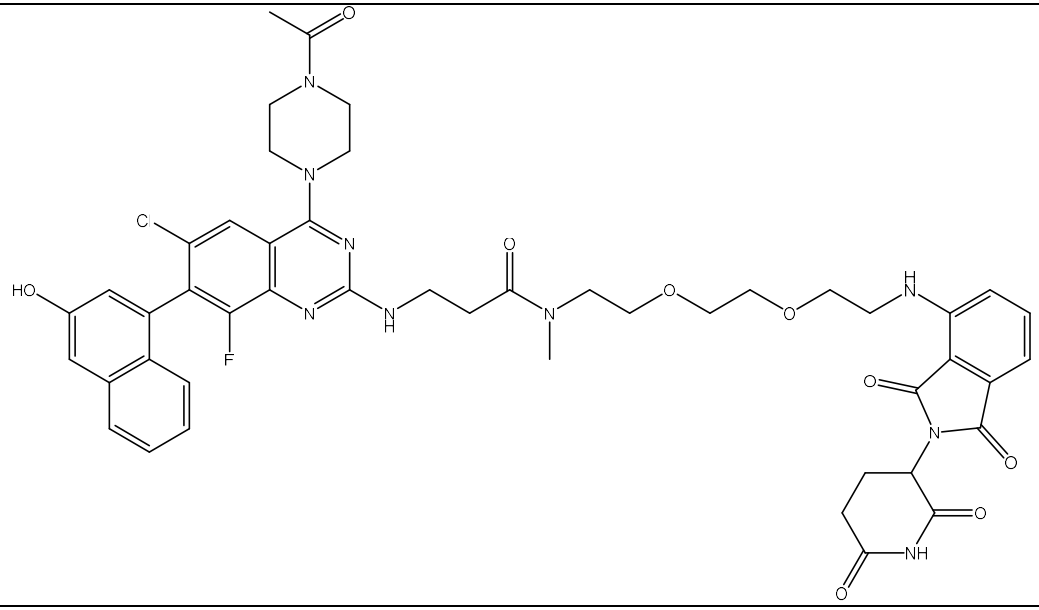
Ej. n.º	Estructura	Nombre del compuesto	Esquema de síntesis
11		3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etil)-N-metilpropanamida	1
12		3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1

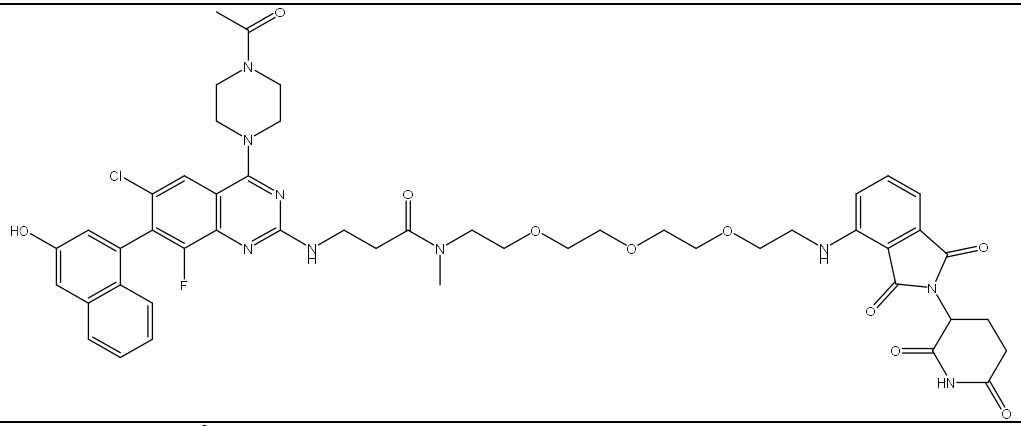
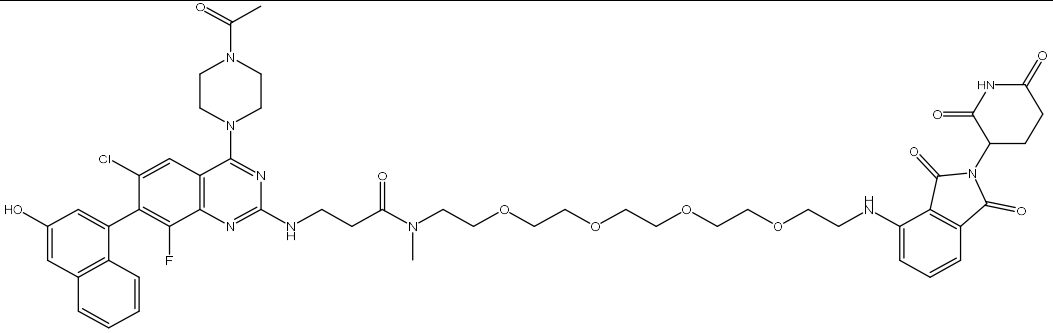
13		3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1
14		3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1

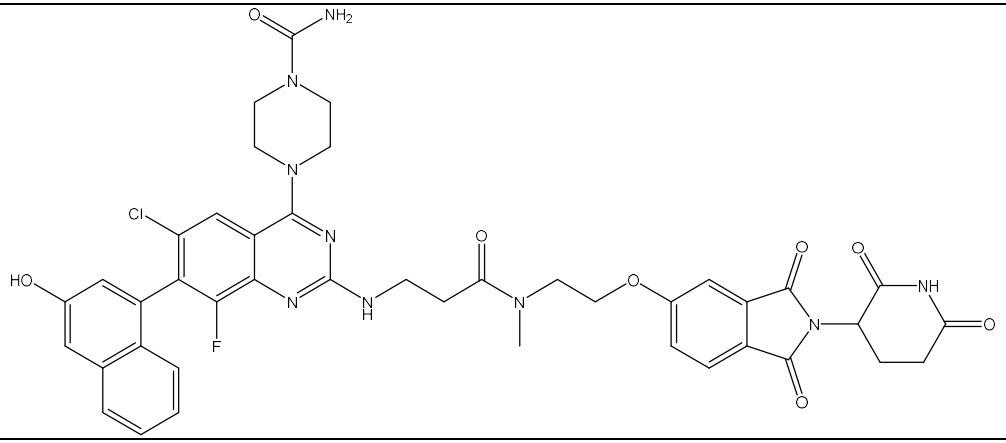
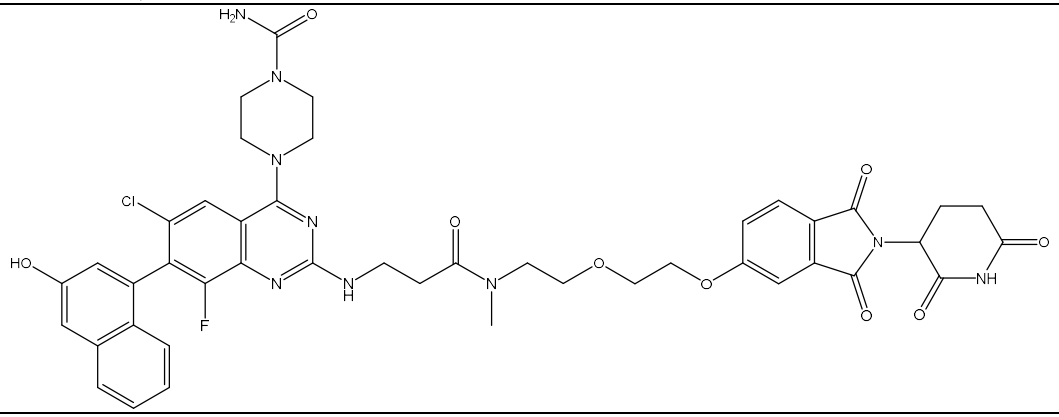
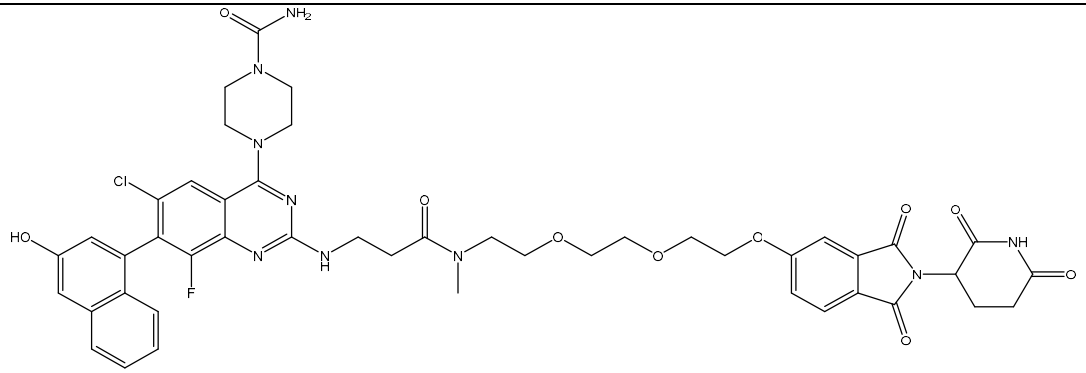
15		3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(14-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)-N-metilpropanamida	1
16		3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)etil)-N-metilpropanamida	1

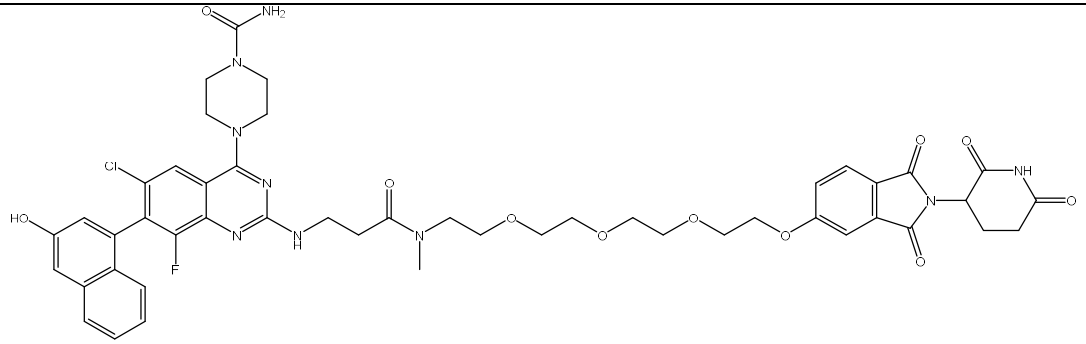
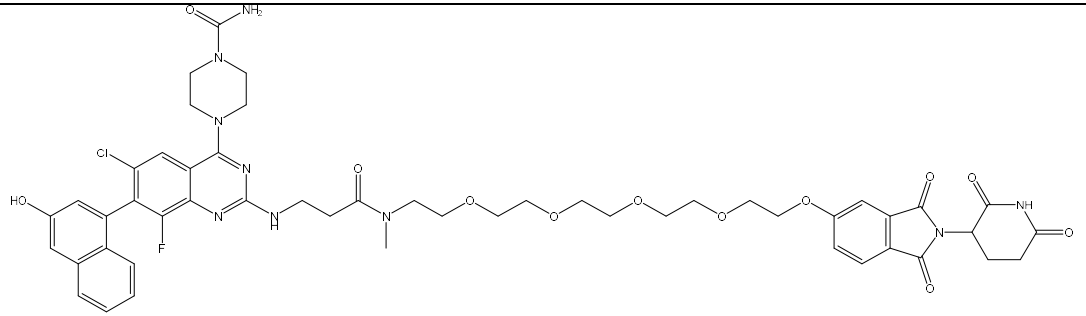
17		3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-8-cloro-6-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1
18		3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1
19		3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1

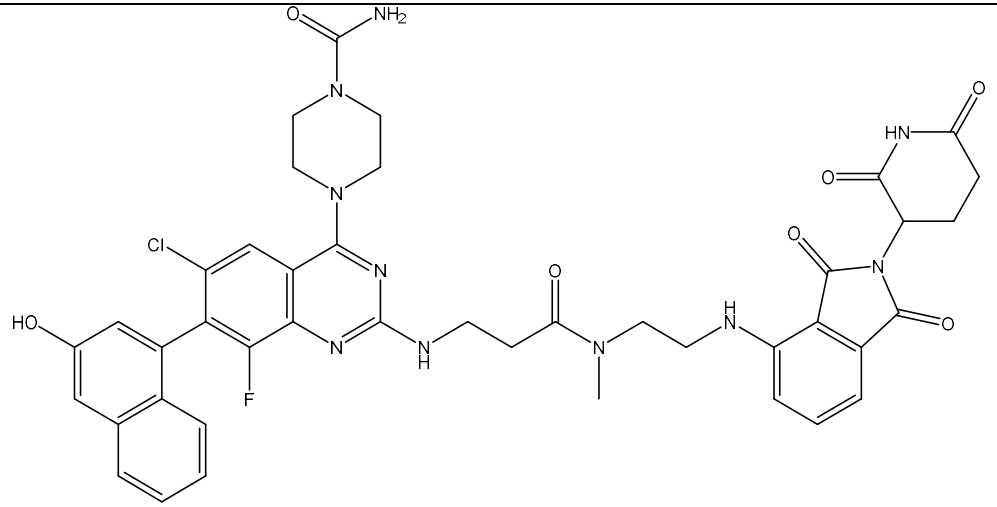
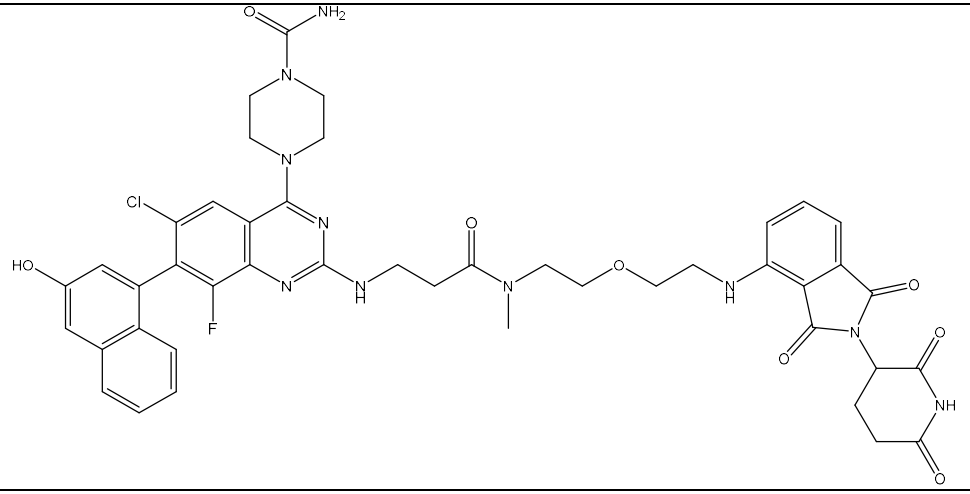
20		3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(14-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)-N-metilpropanamida	1
21		3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etil)-N-metilpropanamida	1

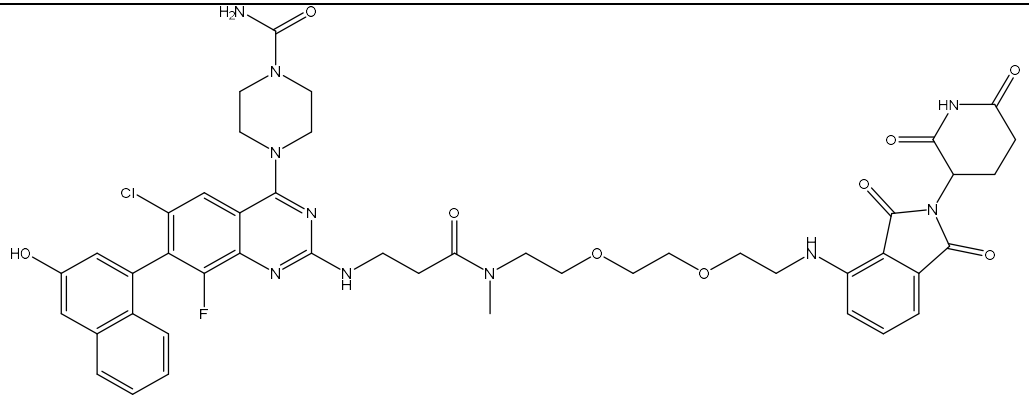
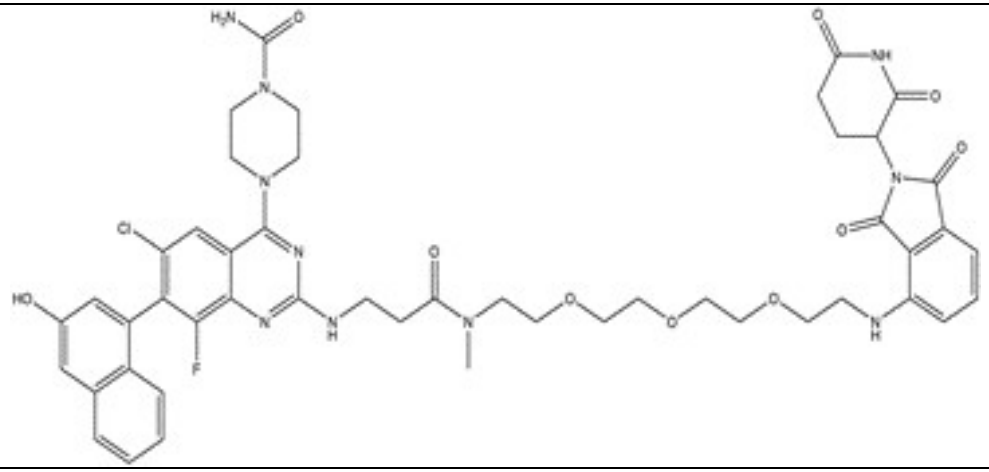
22		3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1
23		3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1

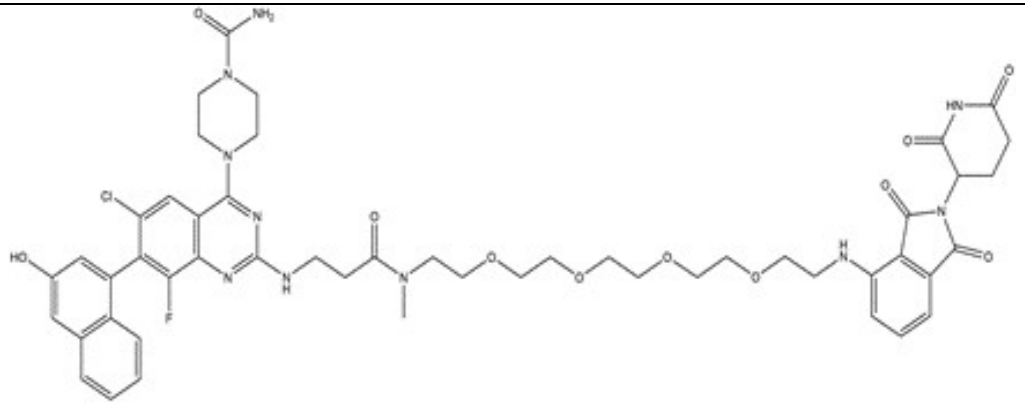
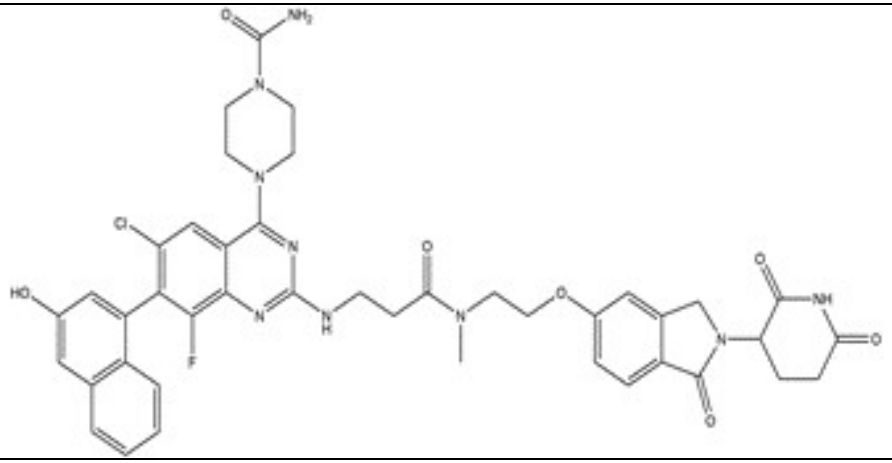
24		3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1
25		3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(14-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)-N-metilpropanamida	1

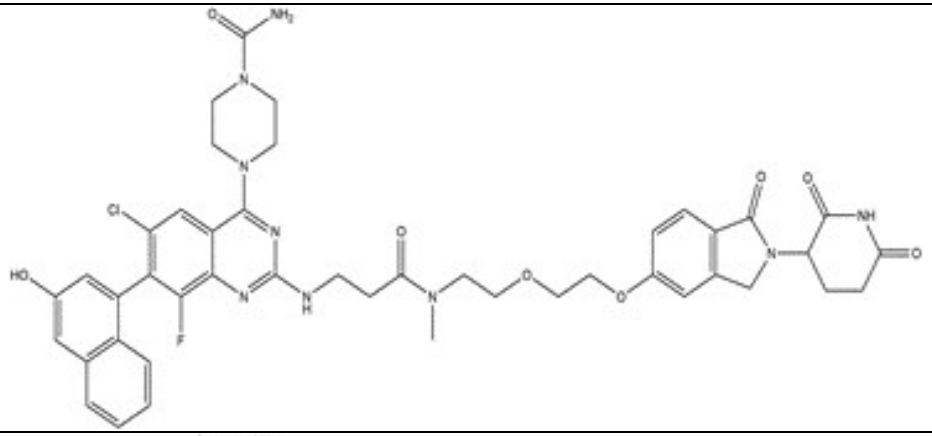
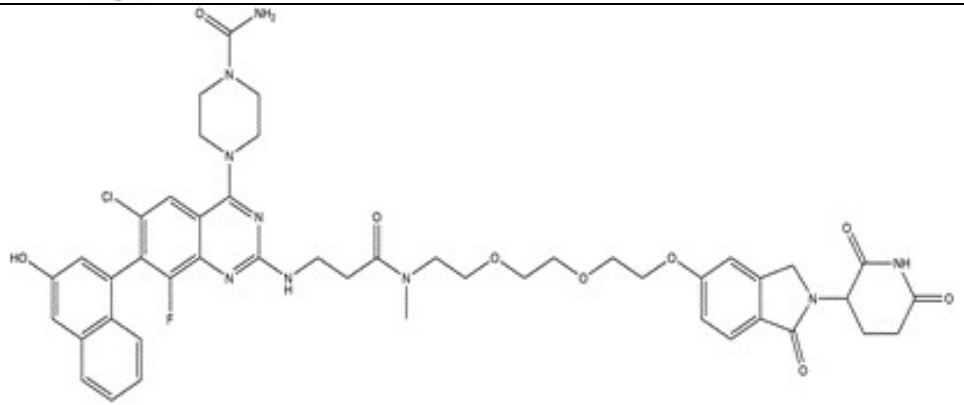
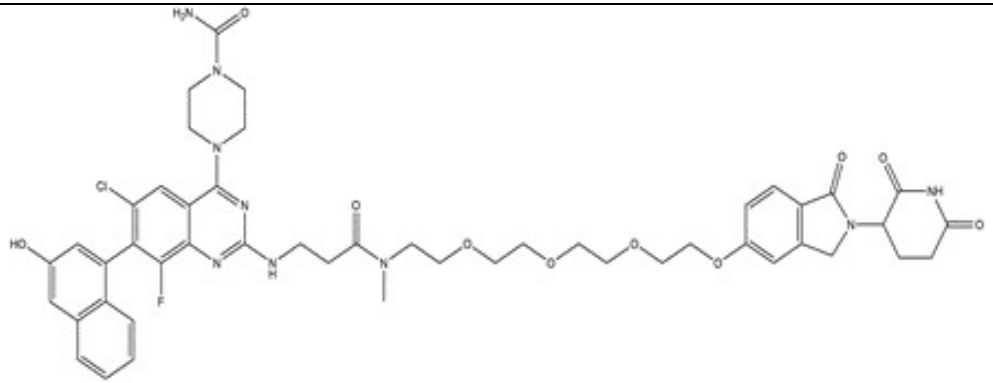
26		4-(6-cloro-2-((3-((2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etil)(metil)amino)-3-oxopropil)amino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	1
27		4-(6-cloro-2-((3-((2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etil)(metil)amino)-3-oxopropil)amino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	1
28		4-(6-cloro-2-((3-((2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)(metil)amino)-3-oxopropil)amino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	1

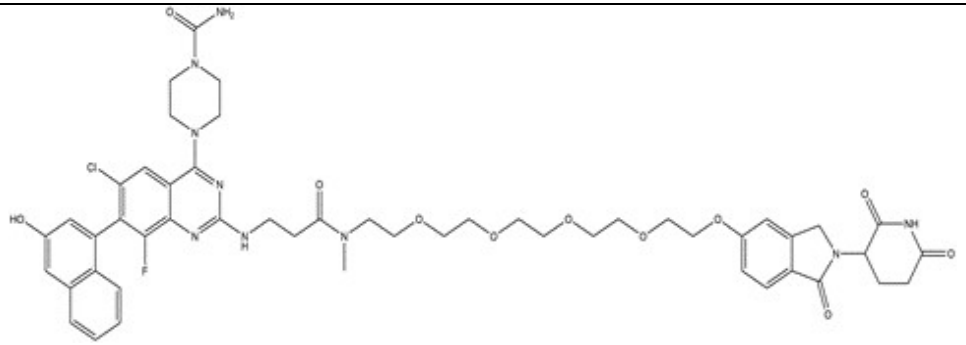
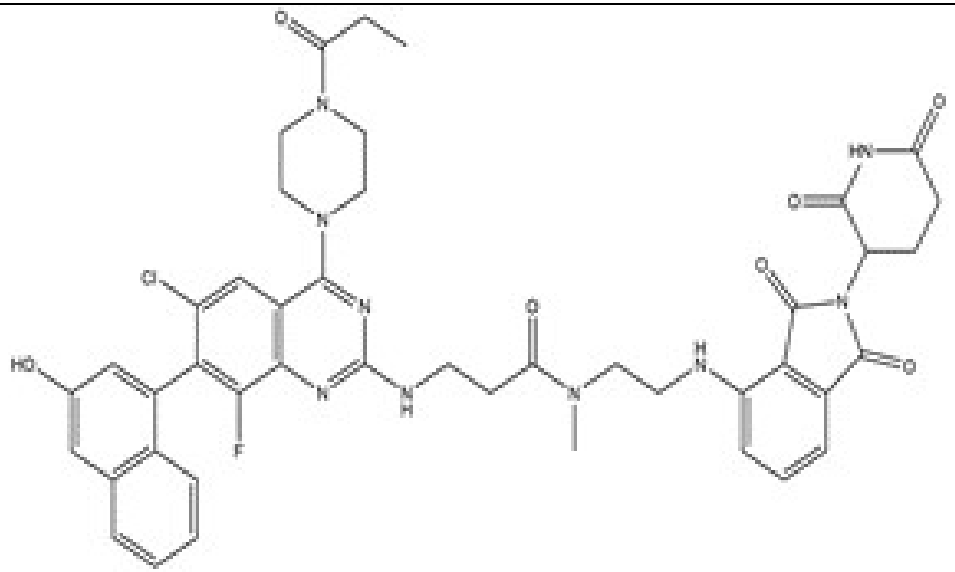
29		4-(6-cloro-2-((1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)-12-metil-13-oxo-3,6,9-trioxa-12-azapentadecan-15-il)amino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	1
30		4-(6-cloro-2-((1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)-15-metil-16-oxo-3,6,9,12-tetraoxa-15-azaoctadecan-18-il)amino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	1

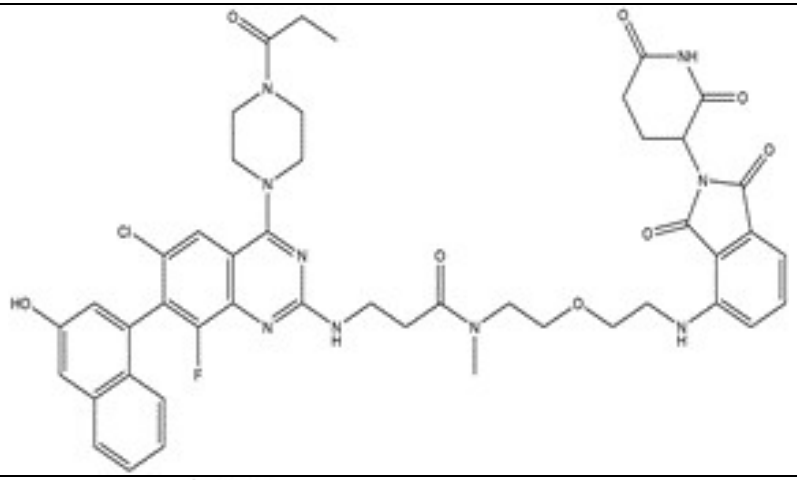
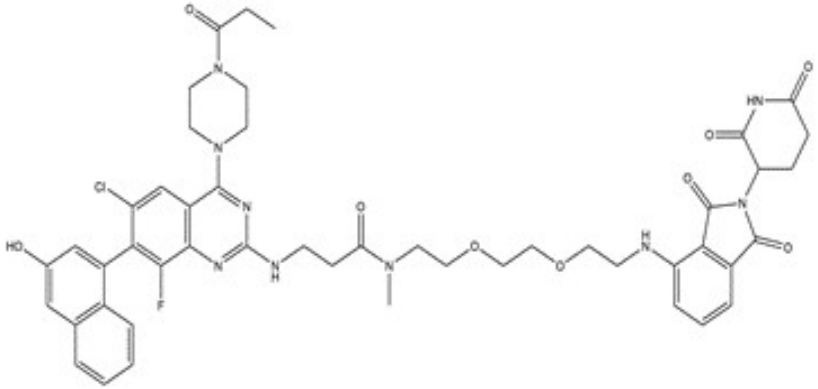
31		4-(6-cloro-2-((3-((2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etil)(metil)amino)-3-oxopropil)amino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	1
32		4-(6-cloro-2-((3-((2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etil)(metil)amino)-3-oxopropil)amino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	1

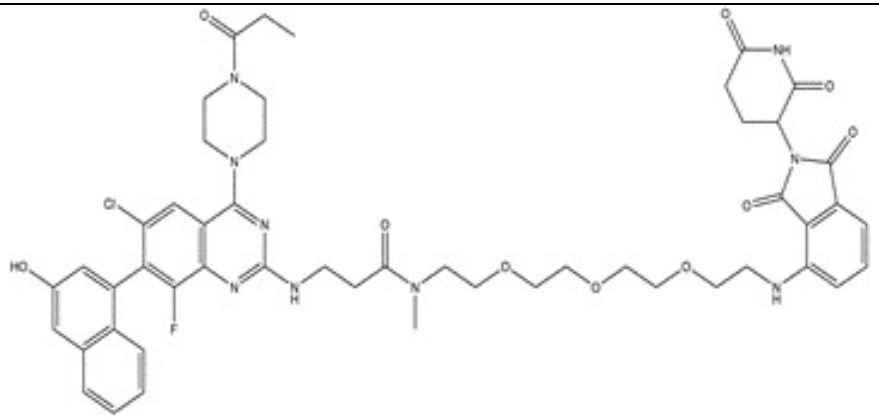
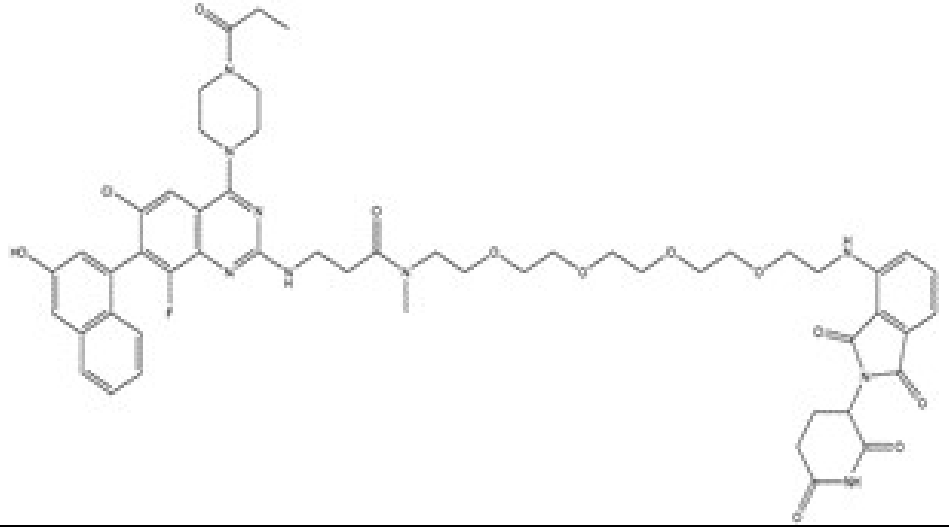
33		4-(6-cloro-2-((3-((2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etoxi)etil)(metil)amino)-3-oxopropil)amino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	1
34		4-(6-cloro-2-((1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)-12-metil-13-oxo-3,6,9-trioxa-12-azapentadecan-15-il)amino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	1

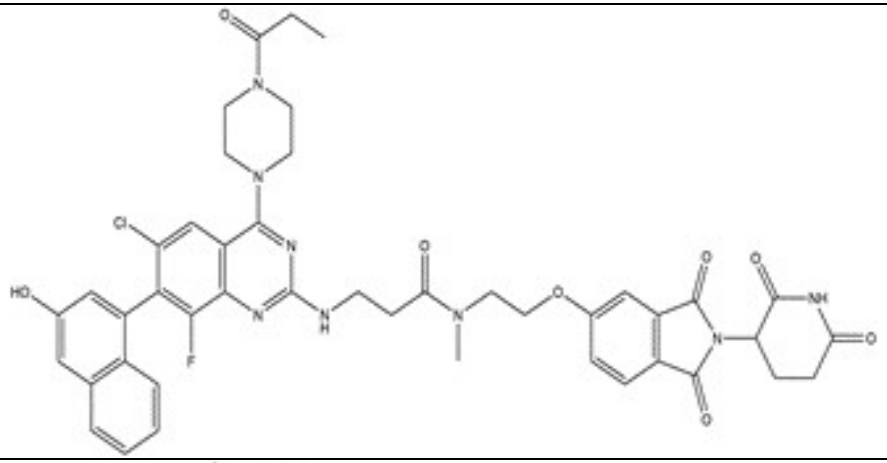
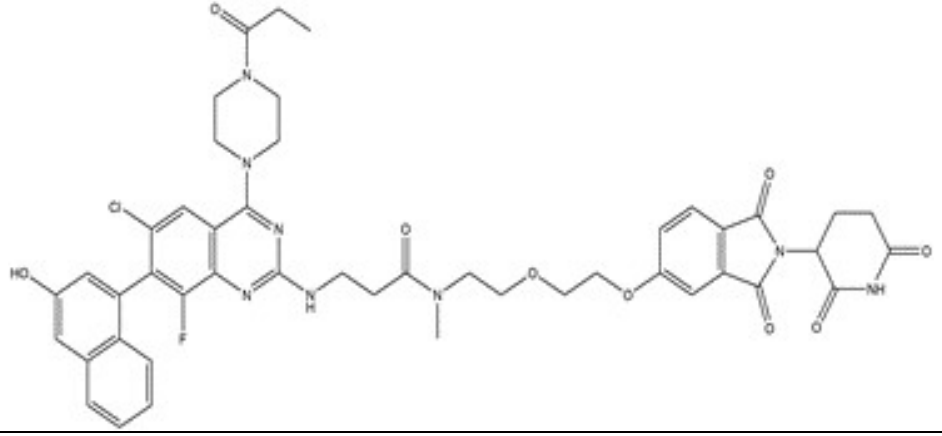
35		4-(6-cloro-2-((1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)-15-metil-16-oxo-3,6,9,12-tetraoxa-15-azaoctadecan-18-il)amino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	1
36		4-(6-cloro-2-((3-((2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)etil)(metil)amino)-3-oxopropil)amino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	1

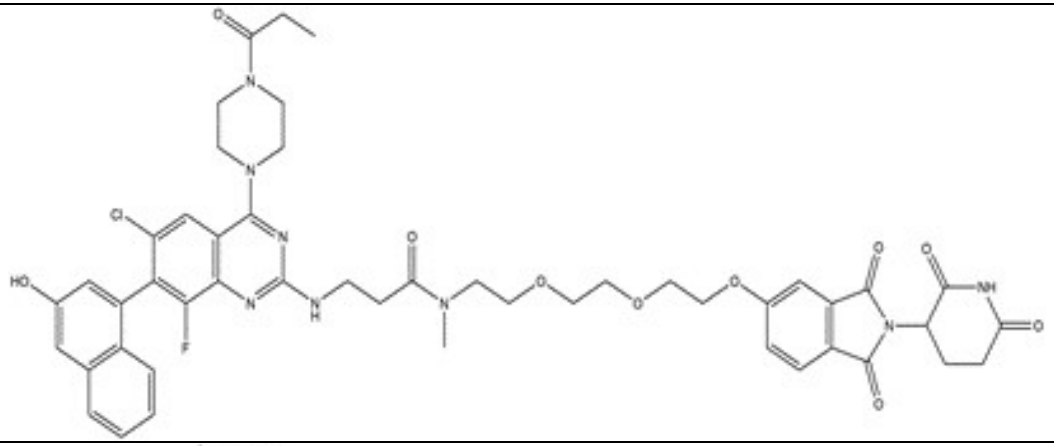
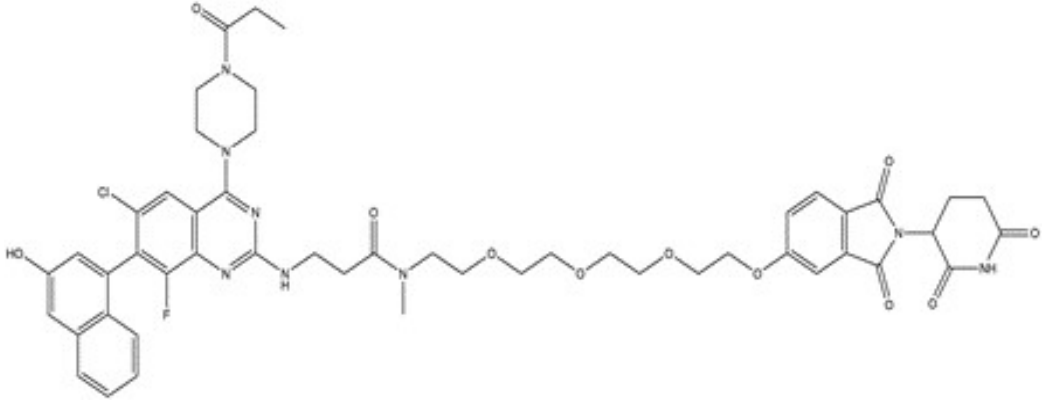
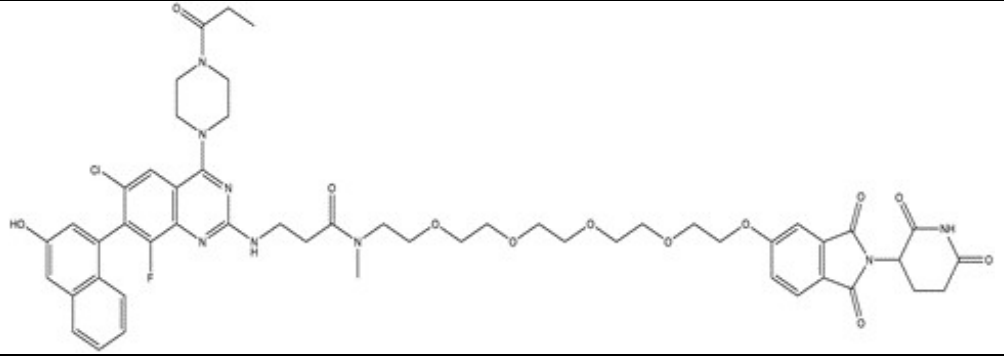
37		4-(6-cloro-2-((3-((2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etil)(metil)amino)-3-oxopropil)amino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	1
38		4-(6-cloro-2-((3-((2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)(metil)amino)-3-oxopropil)amino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	1
39		4-(6-cloro-2-((1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-12-metil-13-oxo-3,6,9-trioxa-12-azapentadecan-15-il)amino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	1

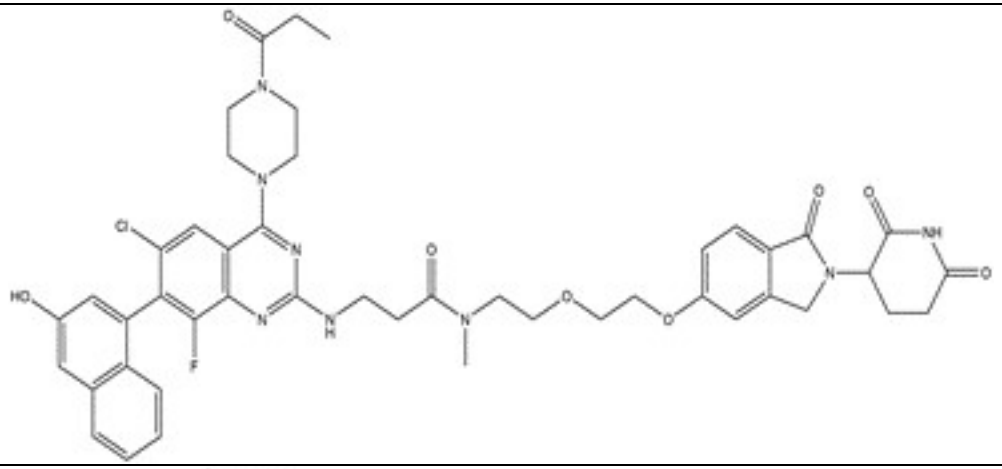
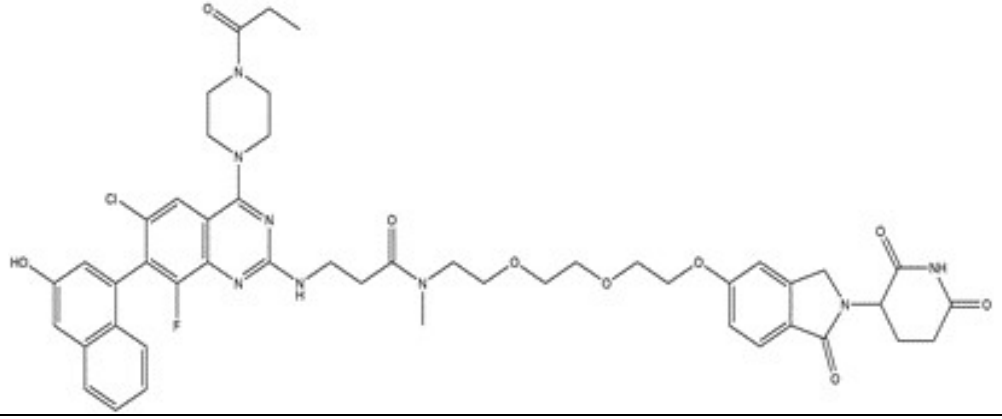
40		4-(6-cloro-2-((1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-15-metil-16-oxo-3,6,9,12-tetraoxa-15-azaoctadecan-18-il)amino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	1
41		3-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(4-propionilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etil)-N-metilpropanamida	1

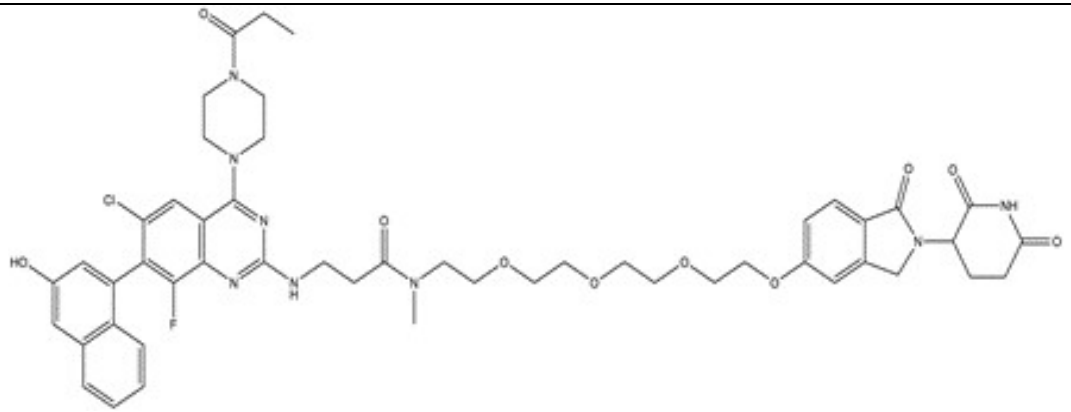
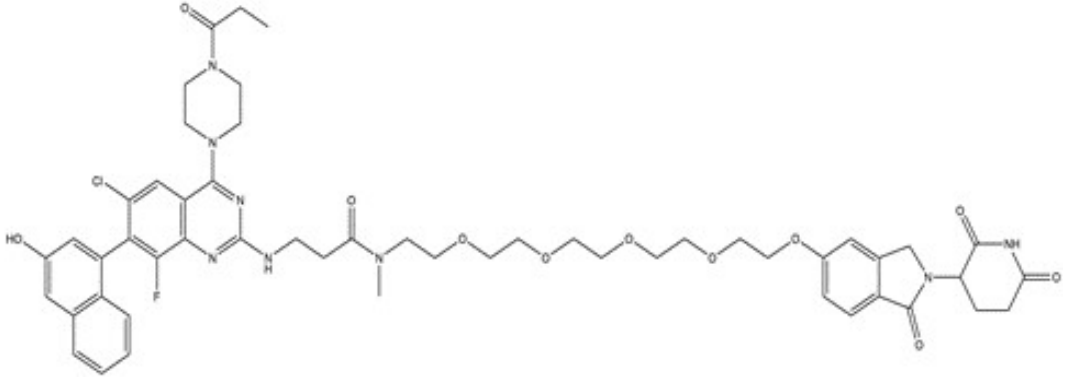
42		3-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(4-propionilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1
43		3-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(4-propionilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1

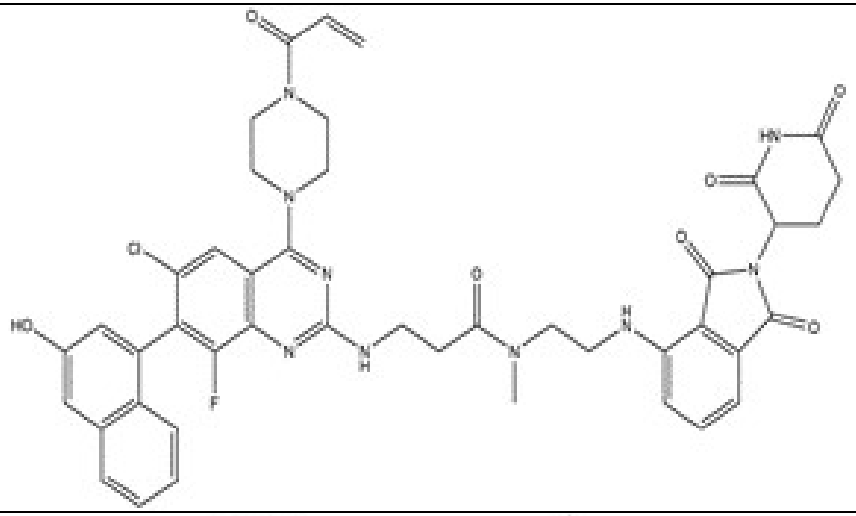
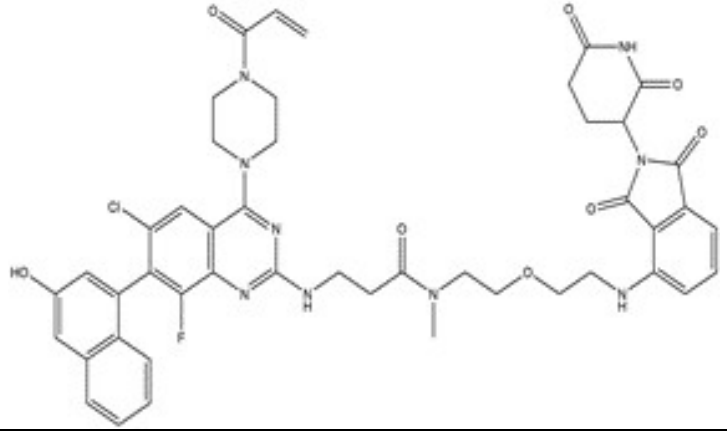
44		3-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(4-propionilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1
45		3-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(4-propionilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(14-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)-N-metilpropanamida	1

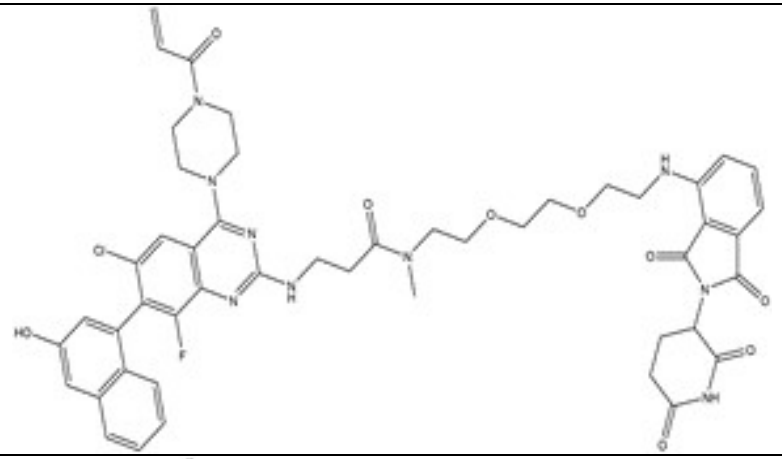
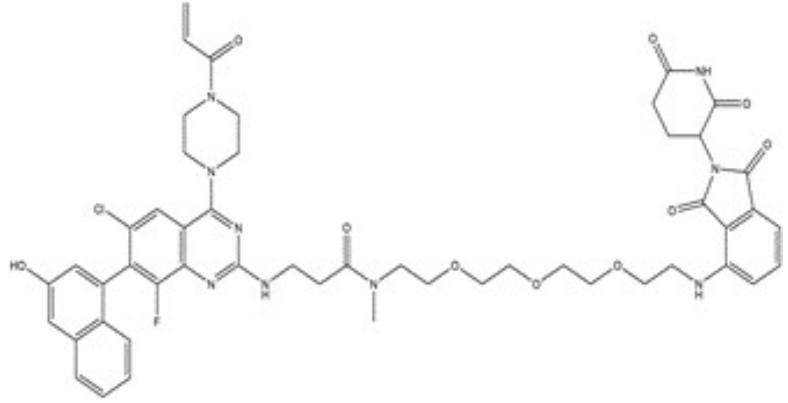
46		3-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(4-propionilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etil)-N-metilpropanamida	1
47		3-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(4-propionilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1

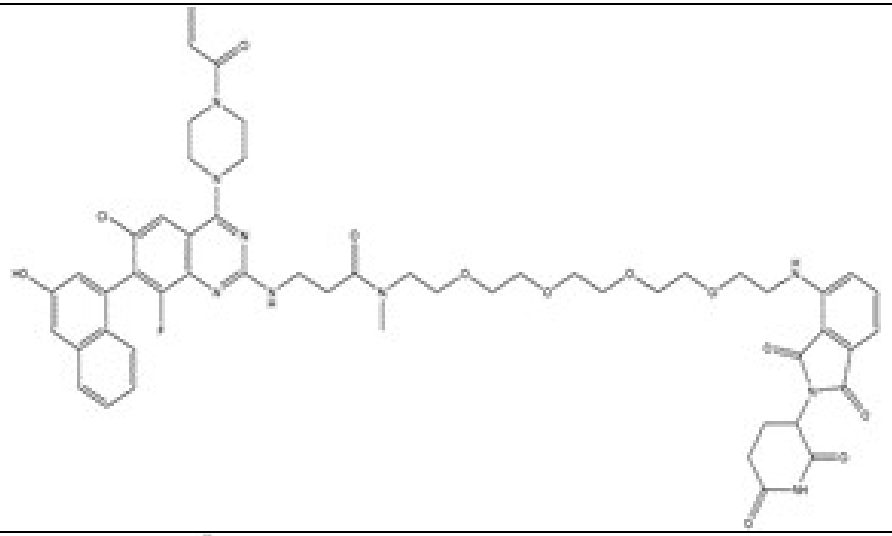
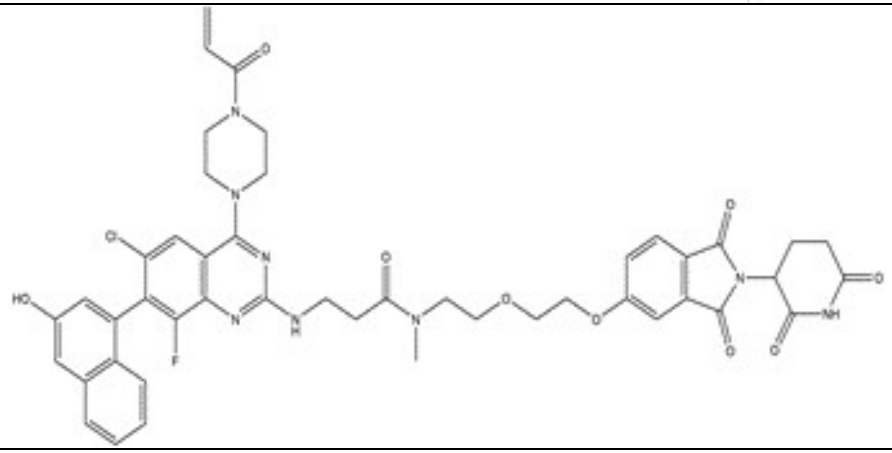
48		3-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(4-propionilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1
49		3-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(4-propionilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1
50		3-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(4-propionilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(14-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)-N-	1

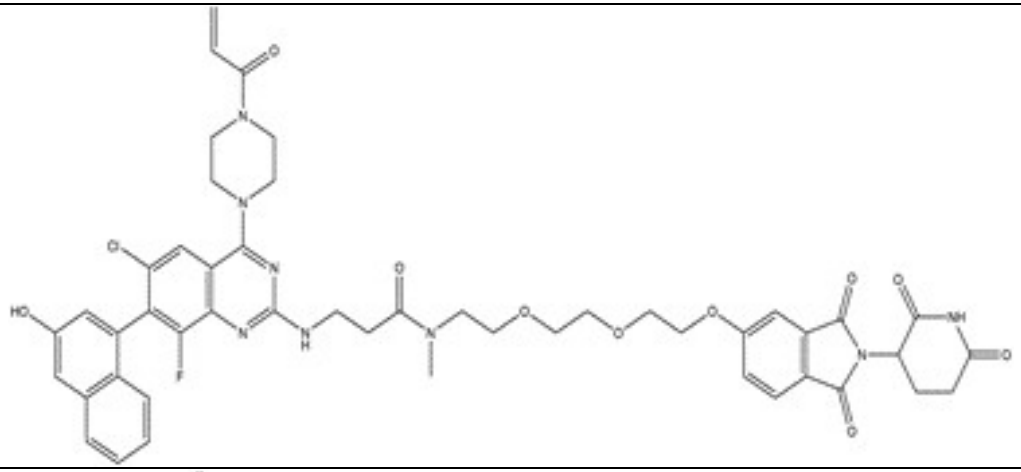
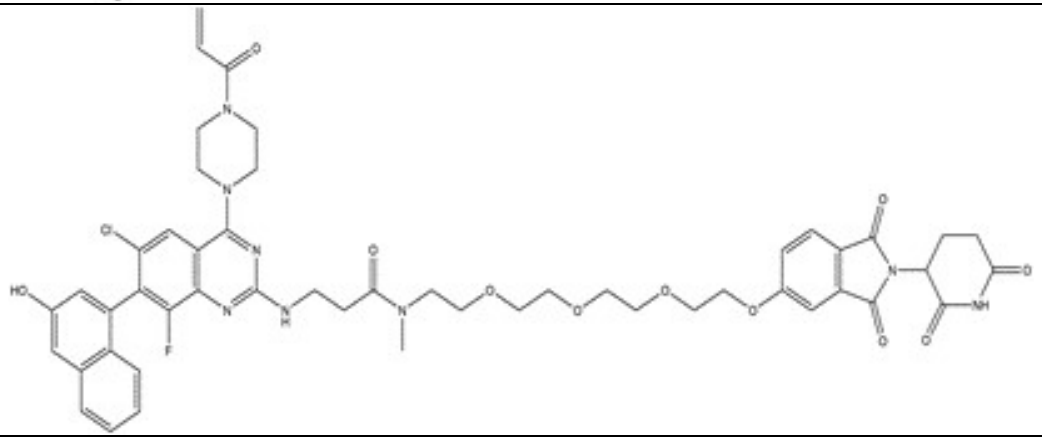
		metilpropanamida	
51		3-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(4-propionilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1
52		3-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(4-propionilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1

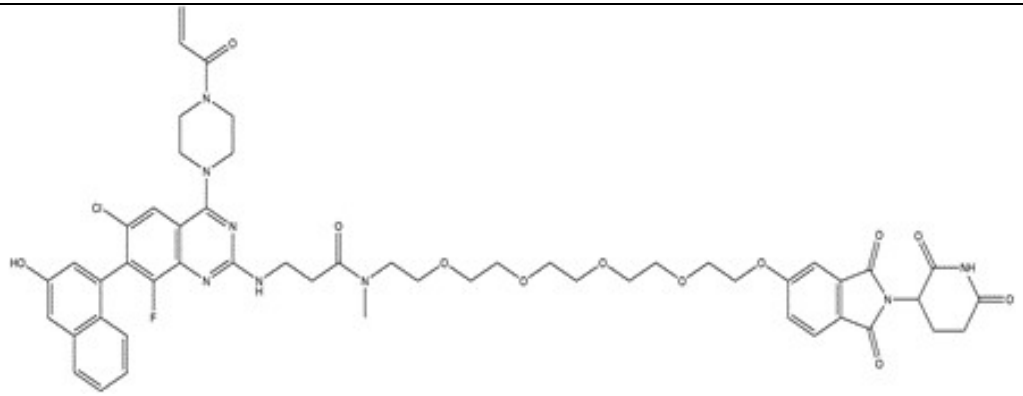
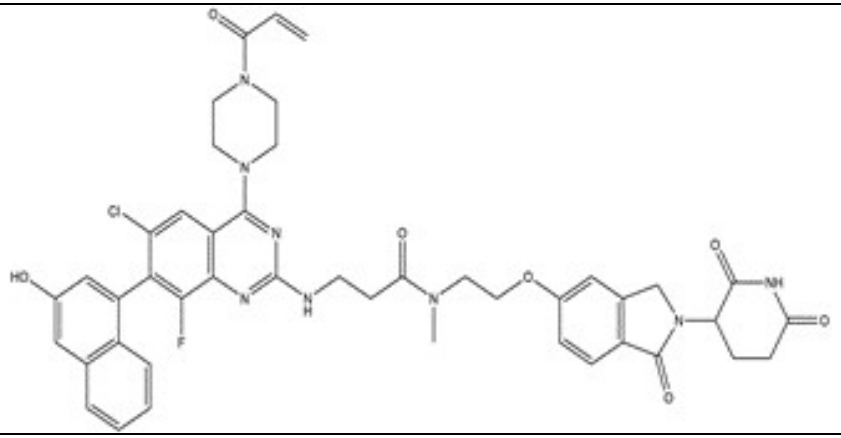
53		3-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(4-propionilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1
54		3-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(4-propionilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(14-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)-N-metilpropanamida	1

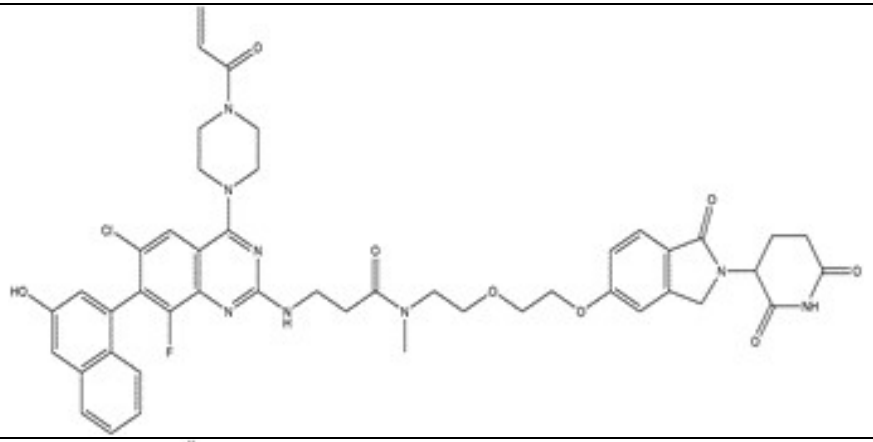
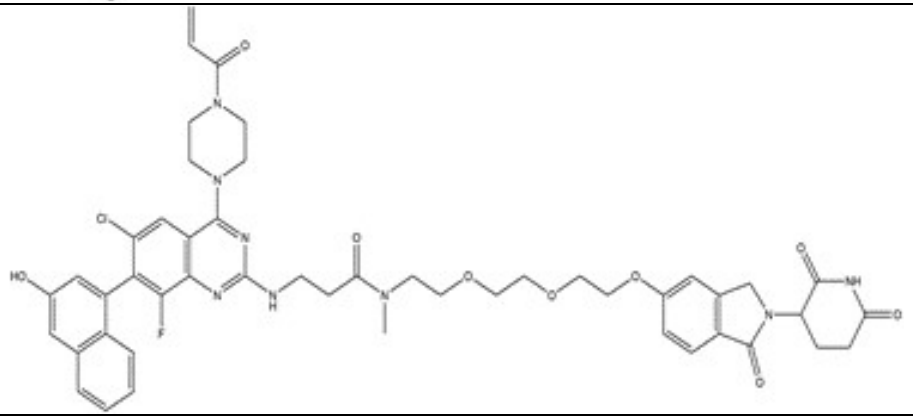
55		3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etil)-N-metilpropanamida	1
56		3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1

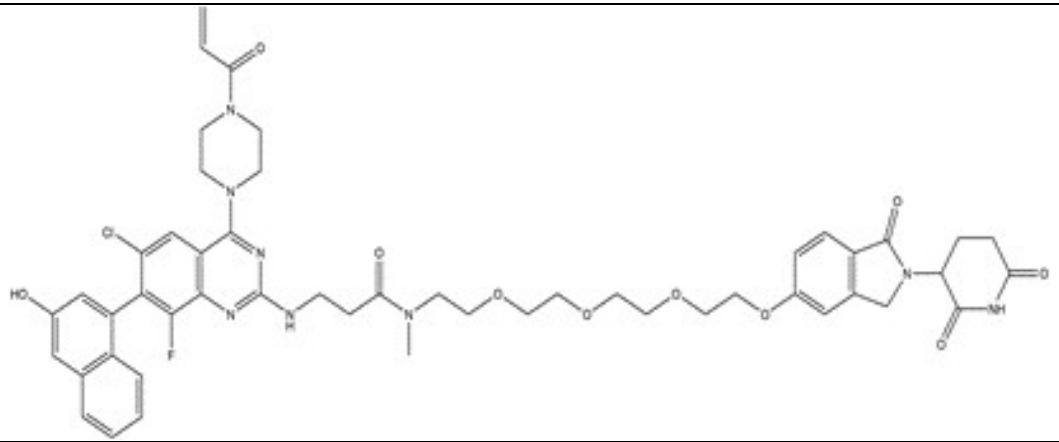
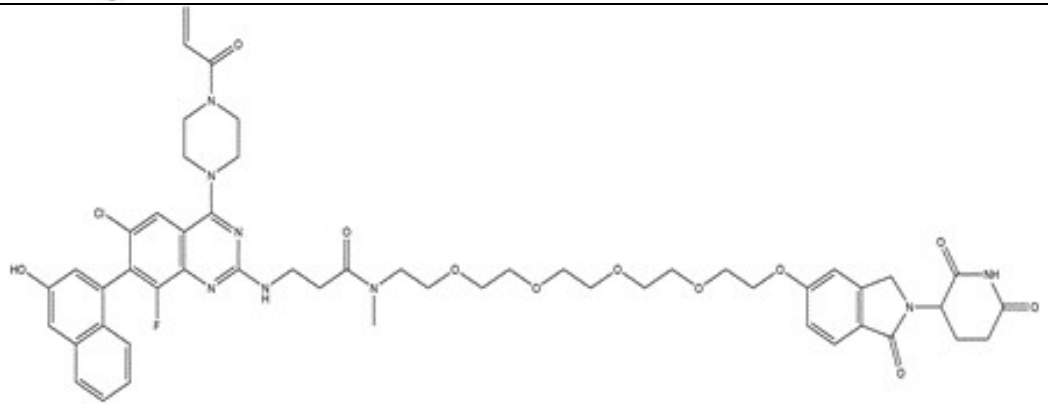
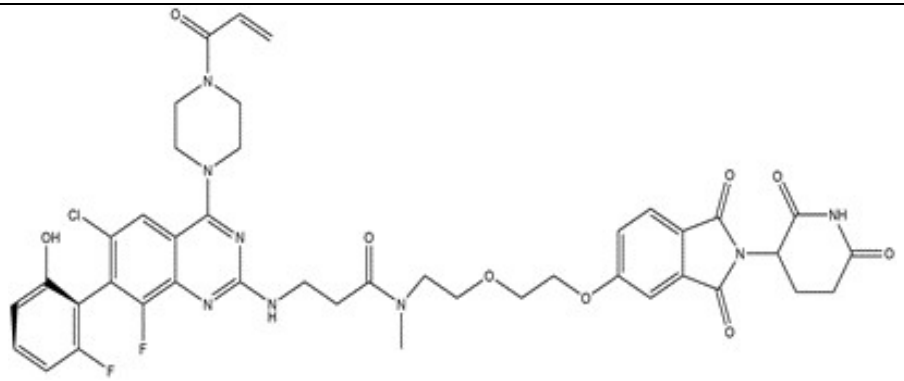
57		3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1
58		3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1

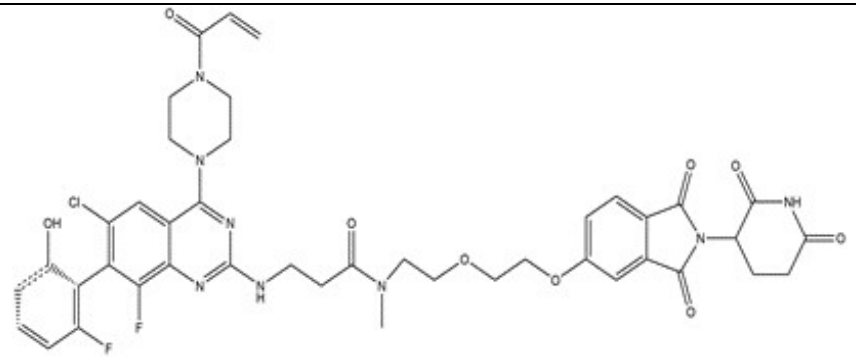
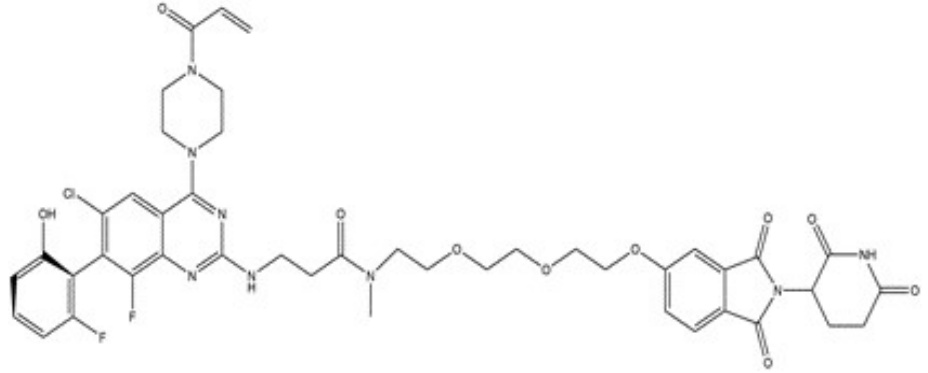
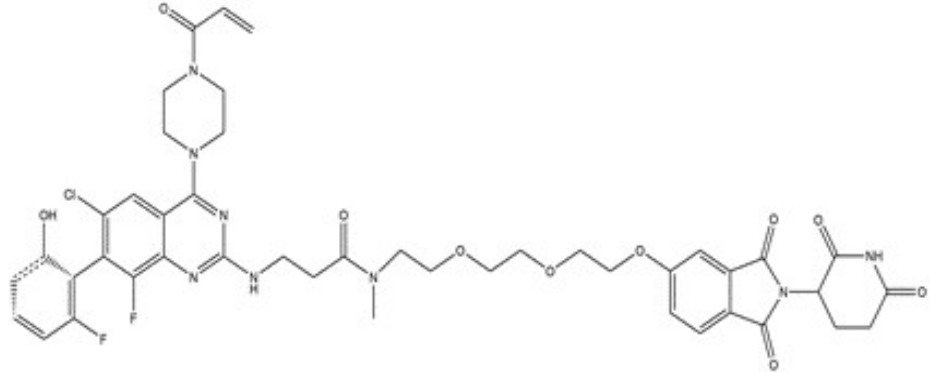
59		3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(14-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)-N-metilpropanamida	1
60		3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1

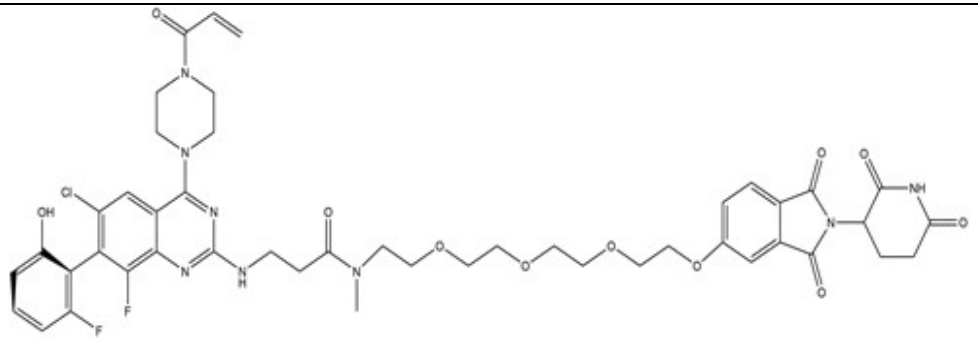
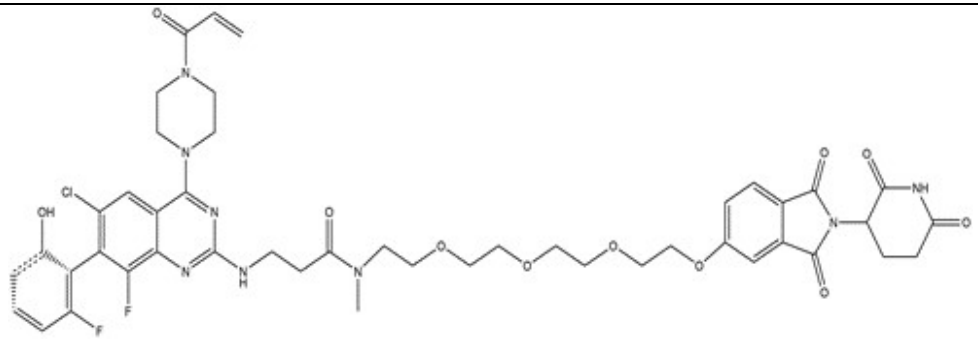
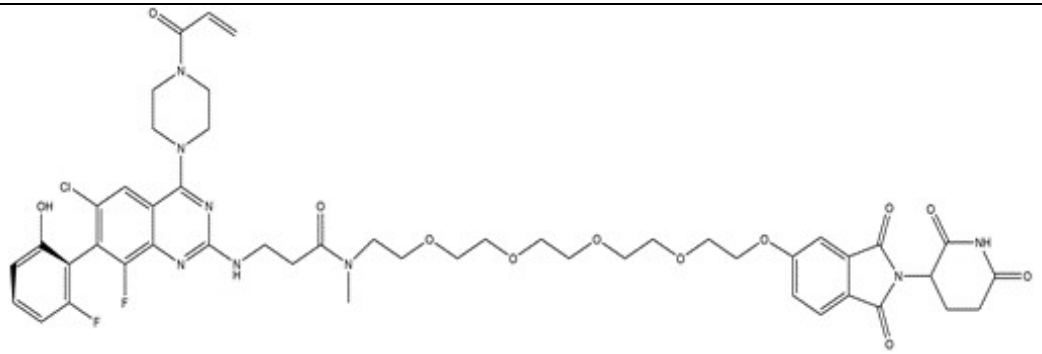
61		3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1
62		3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1

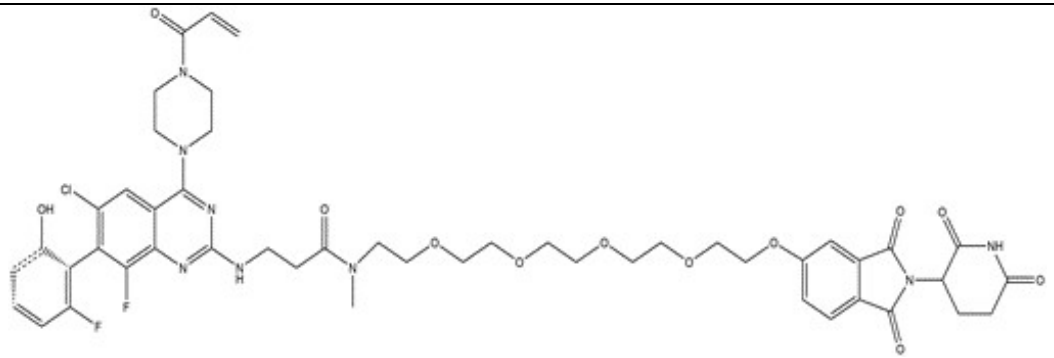
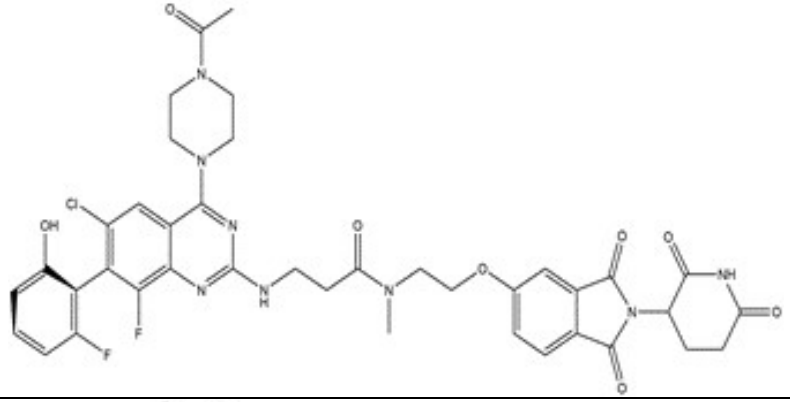
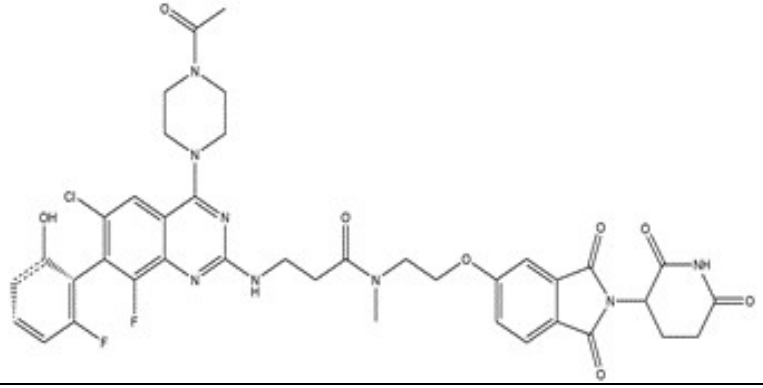
63		3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(14-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)-N-metilpropanamida	1
64		3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)etil)-N-metilpropanamida	1

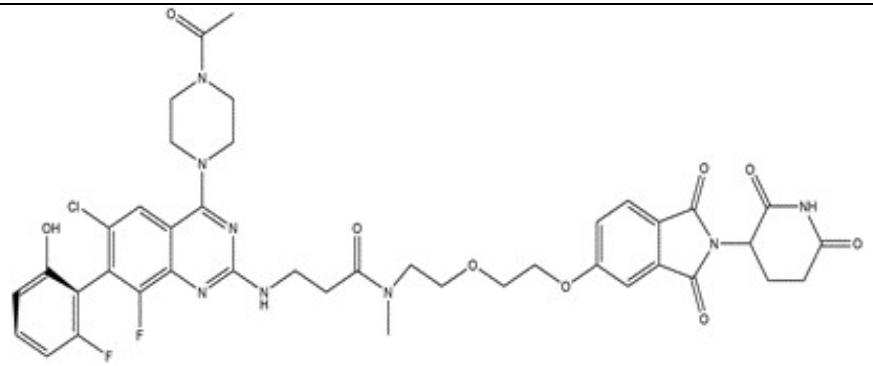
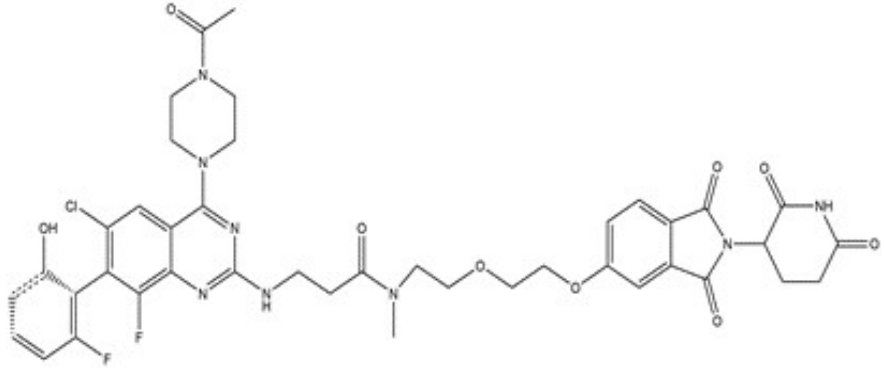
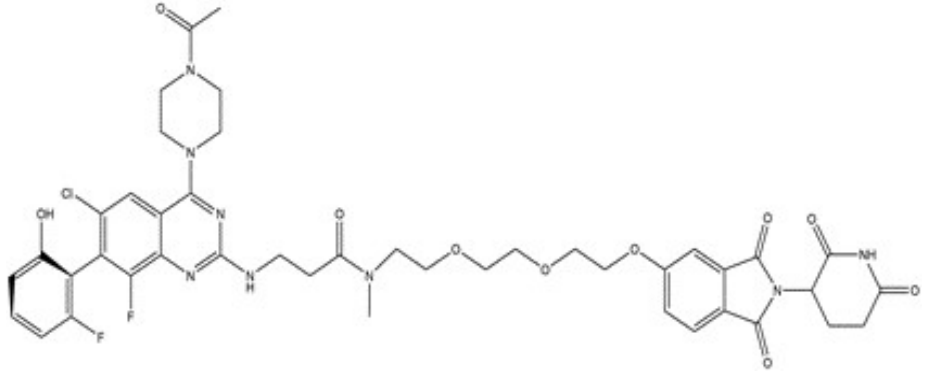
65		3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1
66		3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1

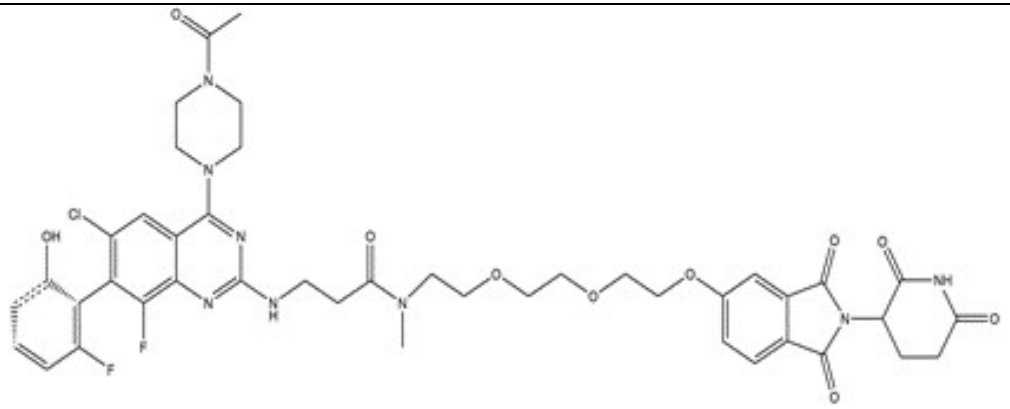
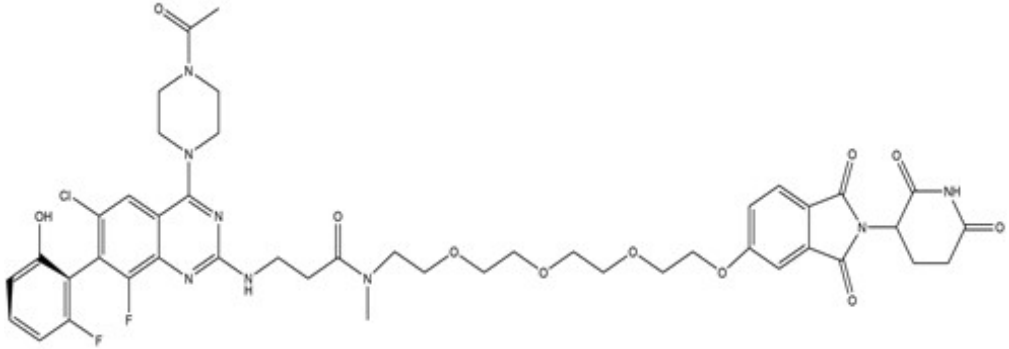
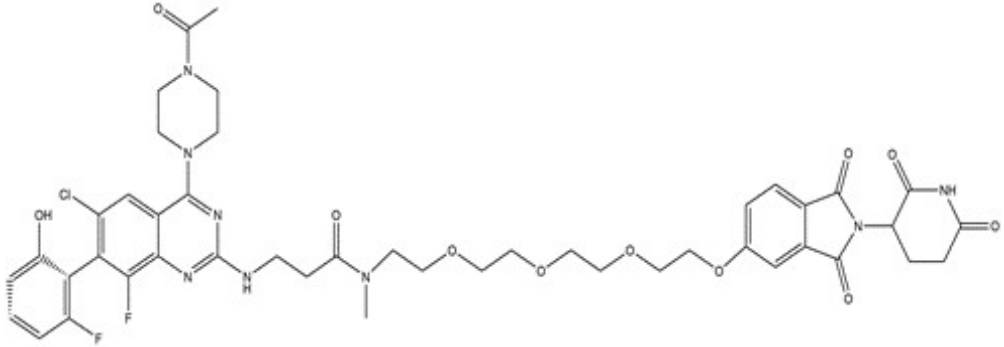
67		3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1
68		3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(14-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)-N-metilpropanamida	1
69		3-(((S)-4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1

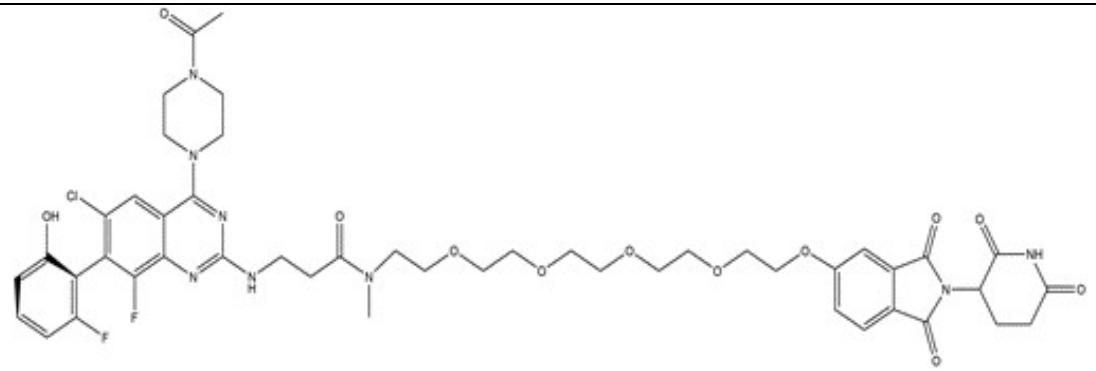
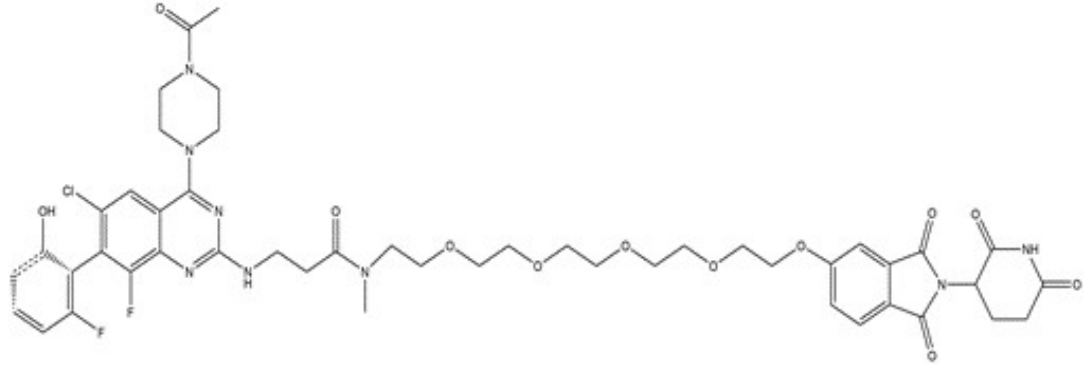
70		3-(((R)-4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1
71		3-(((S)-4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1
72		3-(((R)-4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1

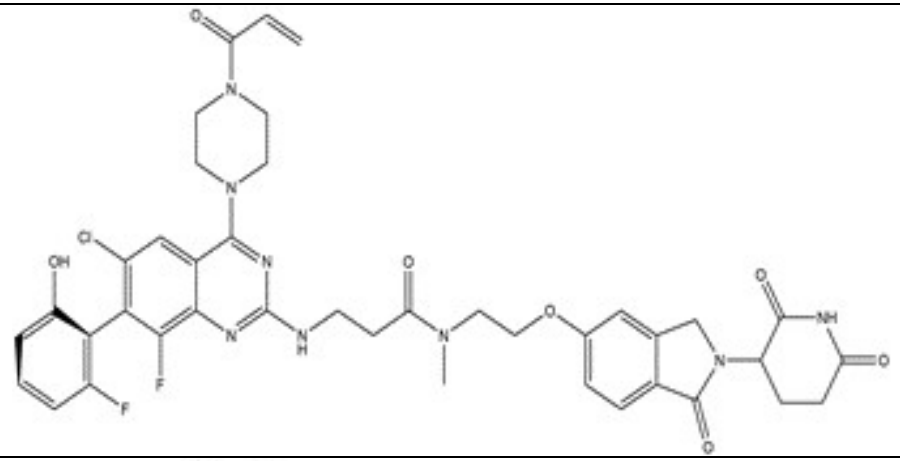
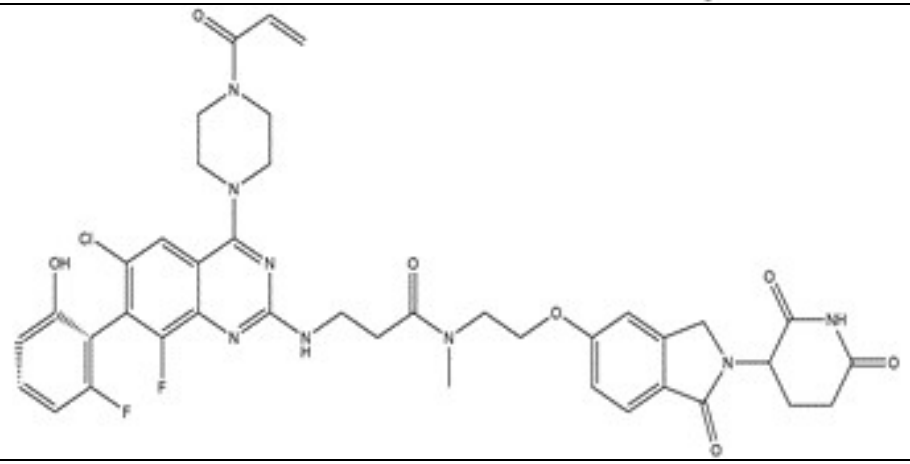
73		3-(((S)-4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1
74		3-(((R)-4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1
75		3-(((S)-4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(14-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)-N-metilpropanamida	1

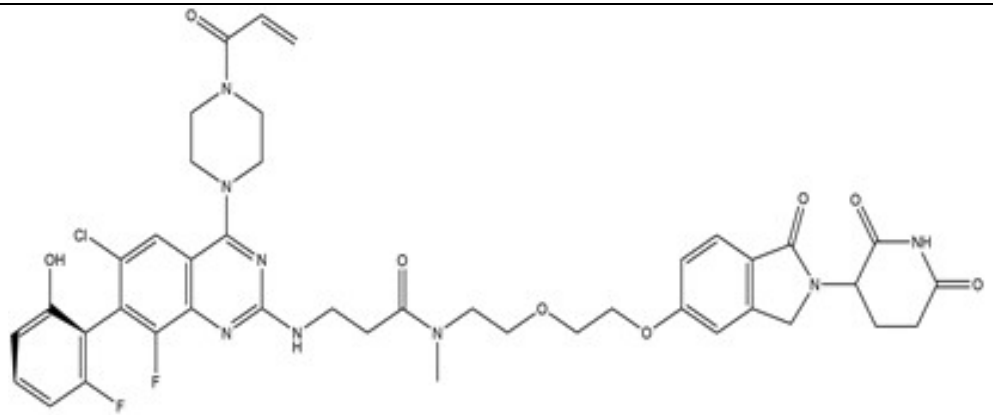
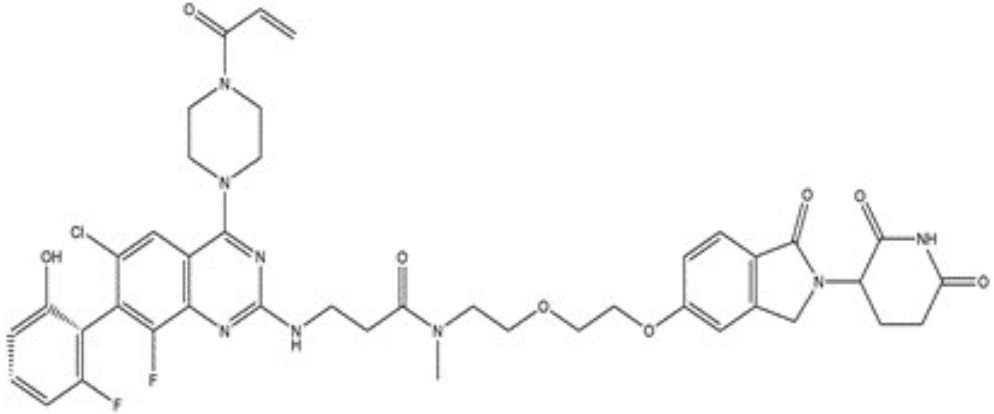
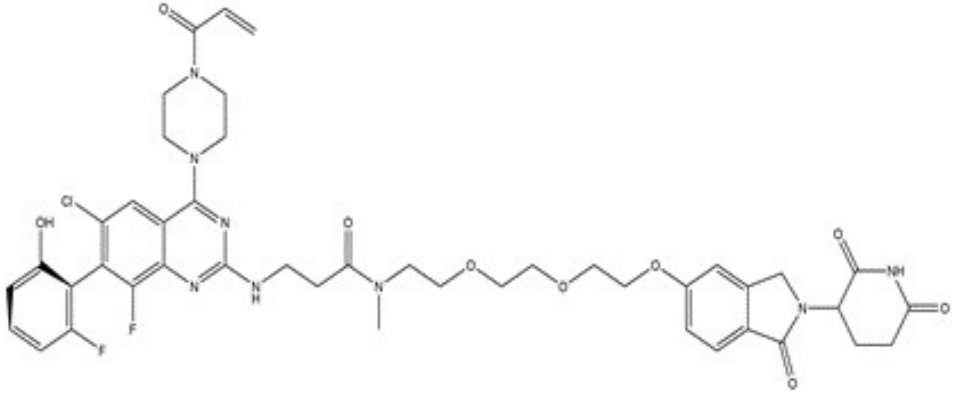
76		3-(((R)-4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(14-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)-N-metilpropanamida	1
77		3-(((S)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etil)-N-metilpropanamida	1
78		3-(((R)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etil)-N-metilpropanamida	1

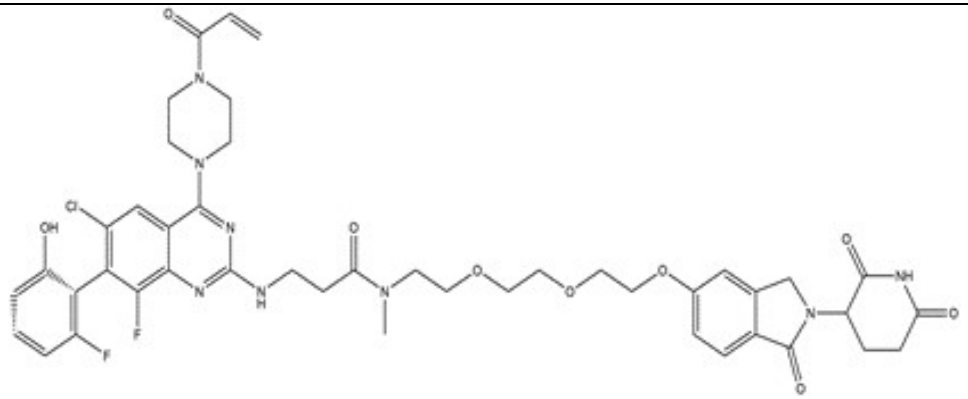
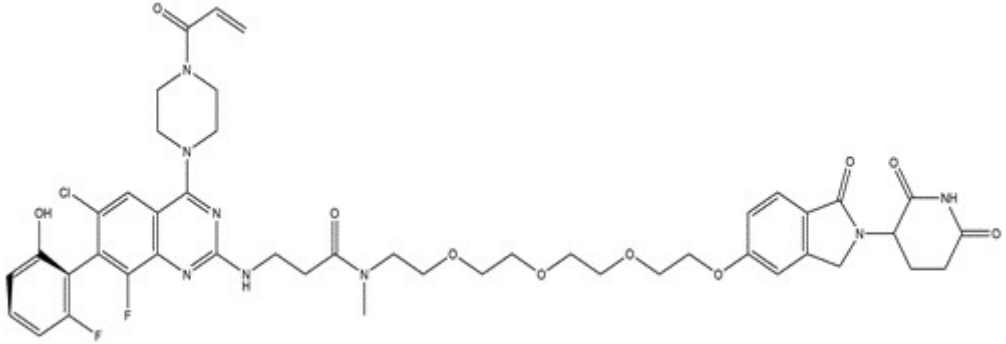
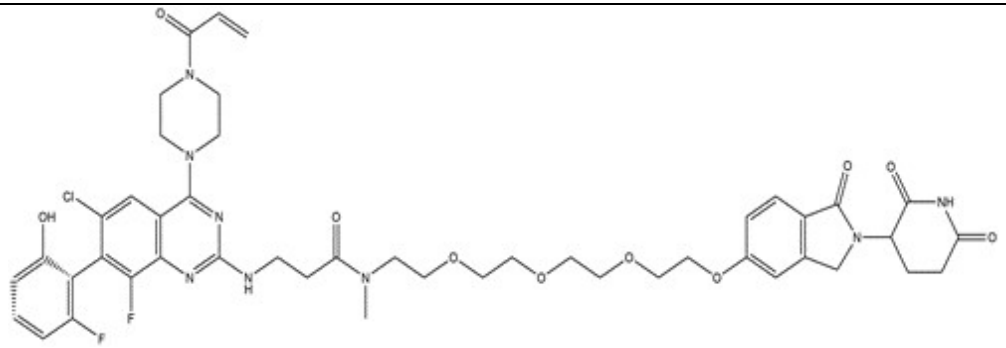
79		3-(((S)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1
80		3-(((R)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1
81		3-(((S)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1

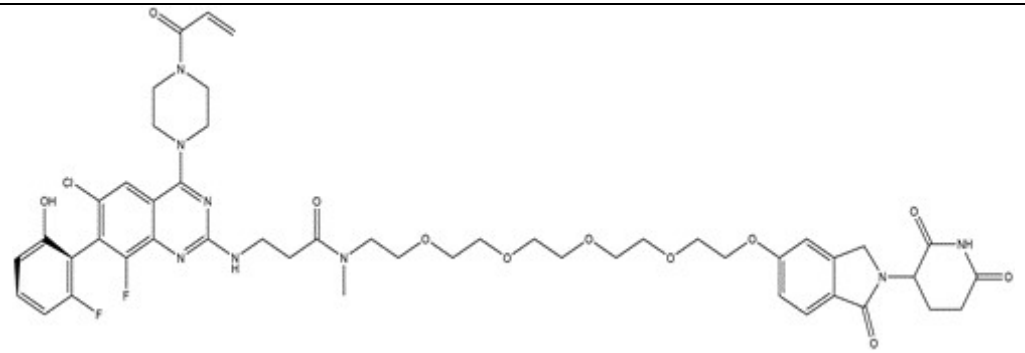
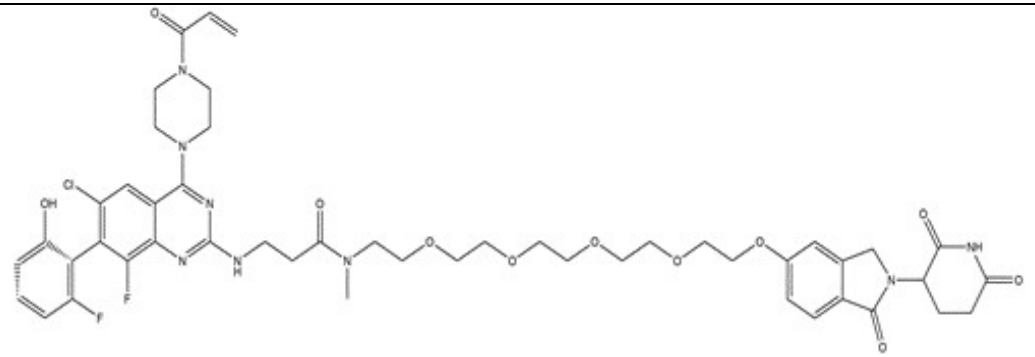
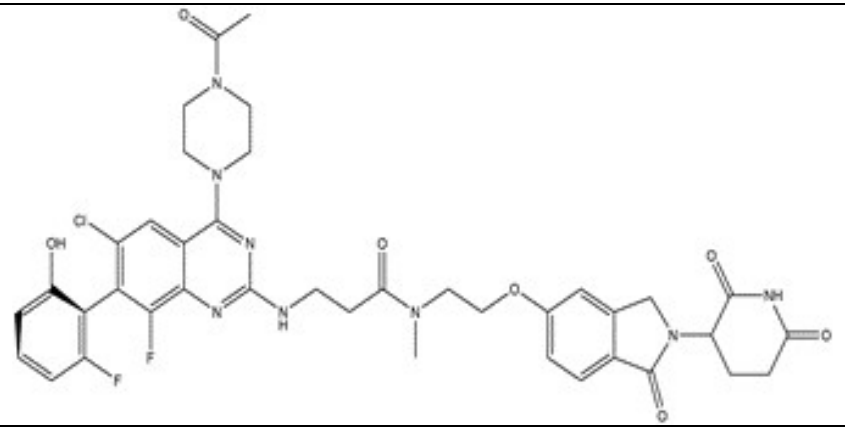
82		3-(((R)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1
83		3-(((S)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1
84		3-(((R)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1

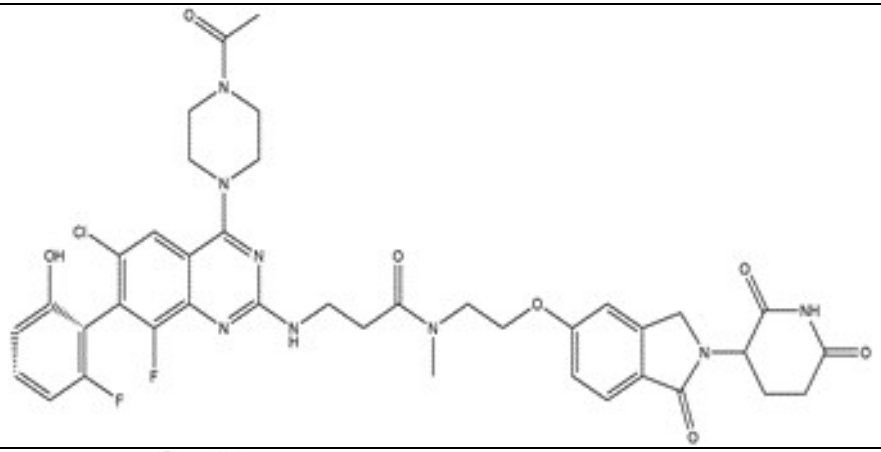
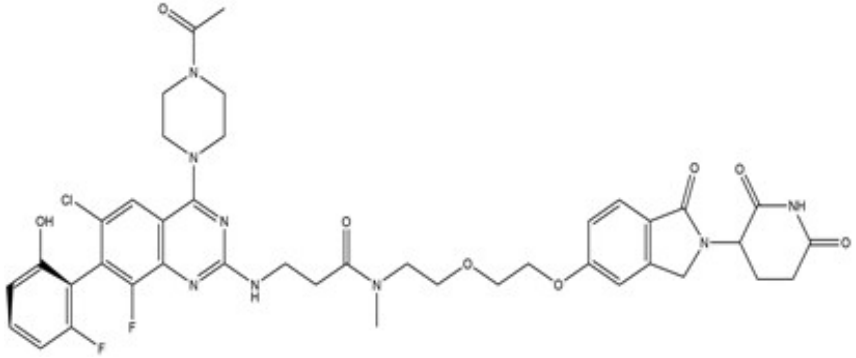
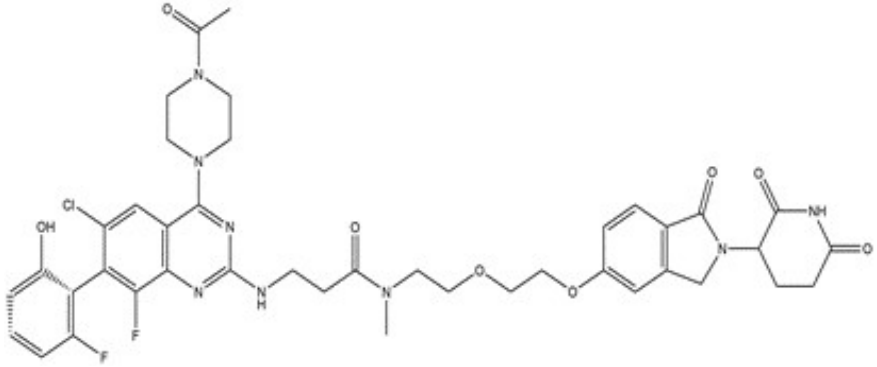
85		3-(((S)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(14-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)-N-metilpropanamida	1
86		3-(((R)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(14-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)-N-metilpropanamida	1

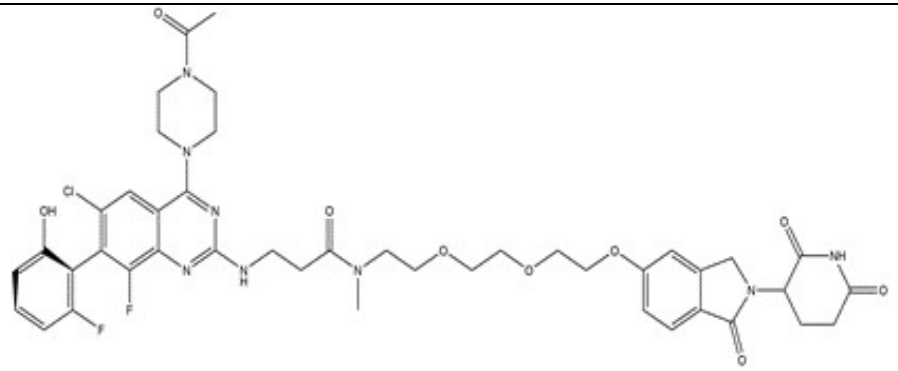
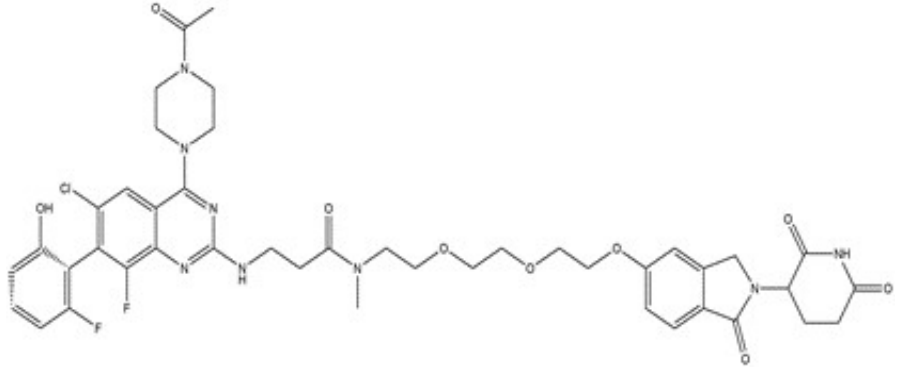
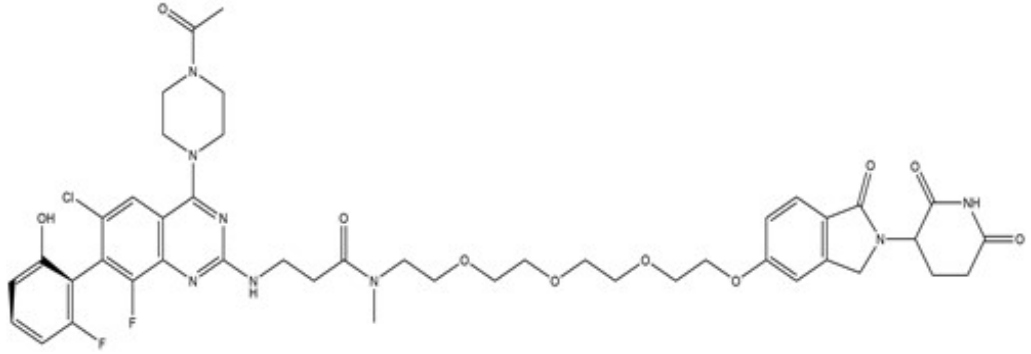
87		3-(((S)-4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)etil)-N-metilpropanamida	1
88		3-(((R)-4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)etil)-N-metilpropanamida	1

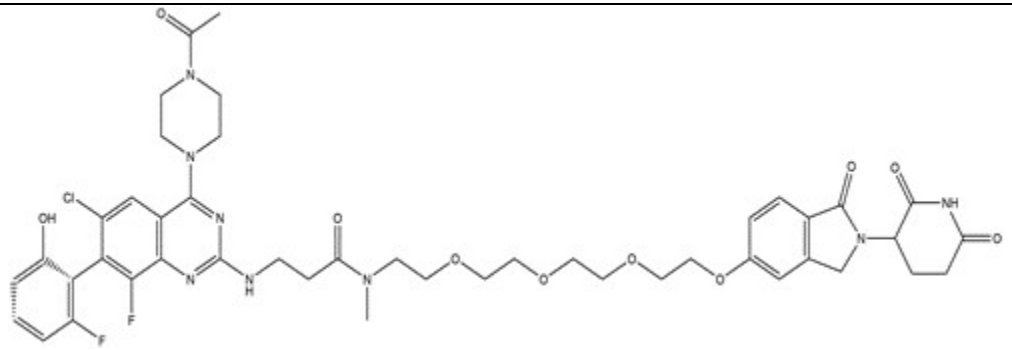
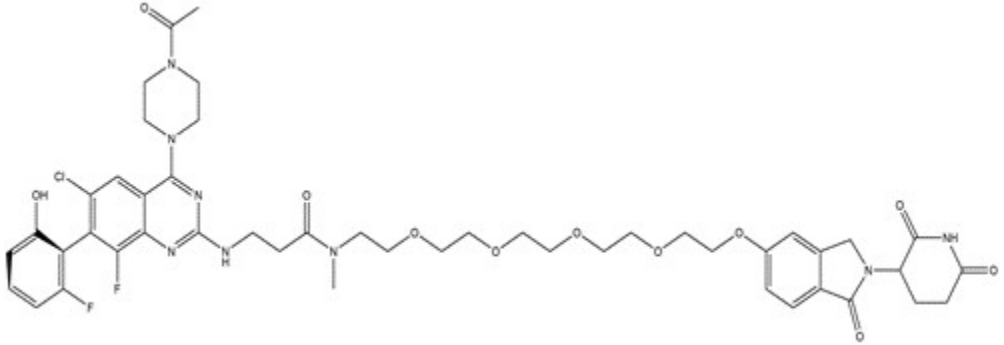
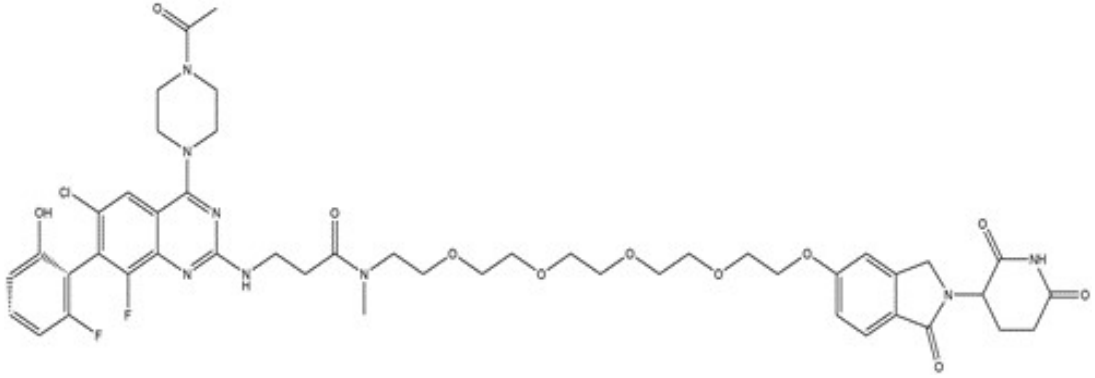
89		3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1
90		3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((R)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1
91		3-(((S)-4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1

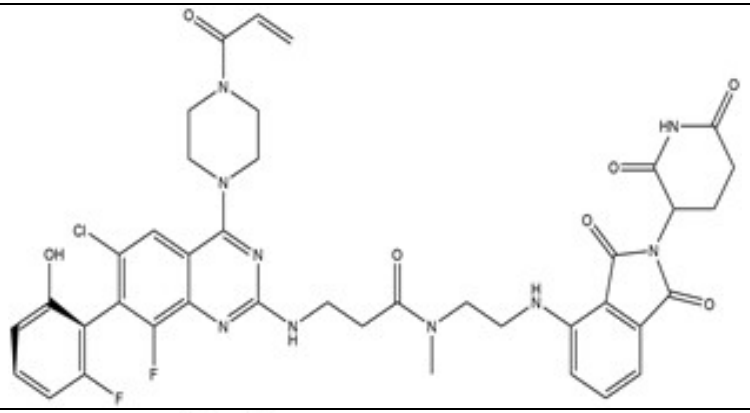
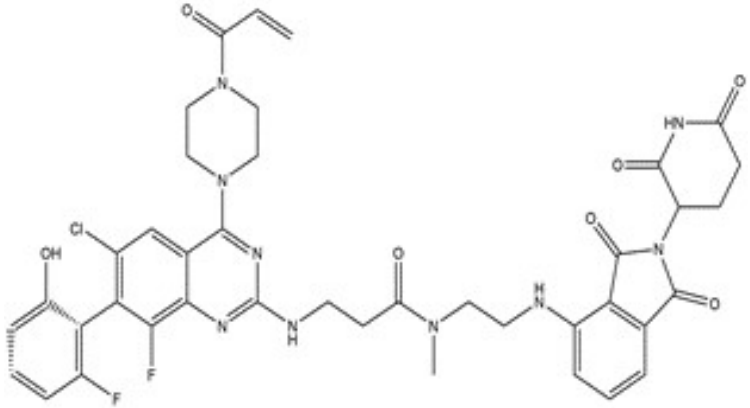
92		3-(((R)-4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1
93		3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1
94		3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((R)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1

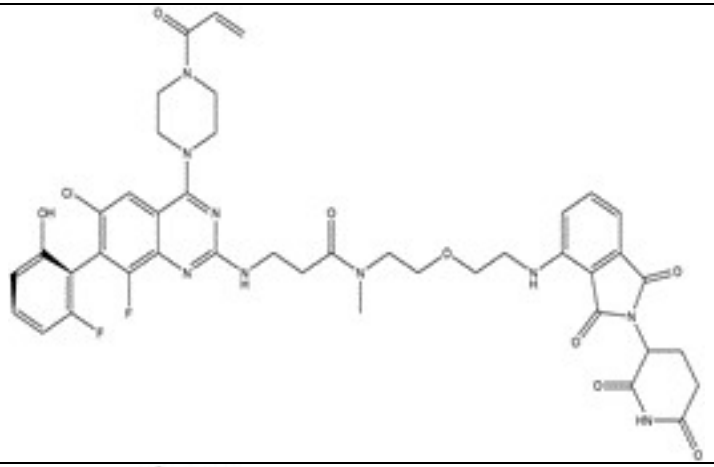
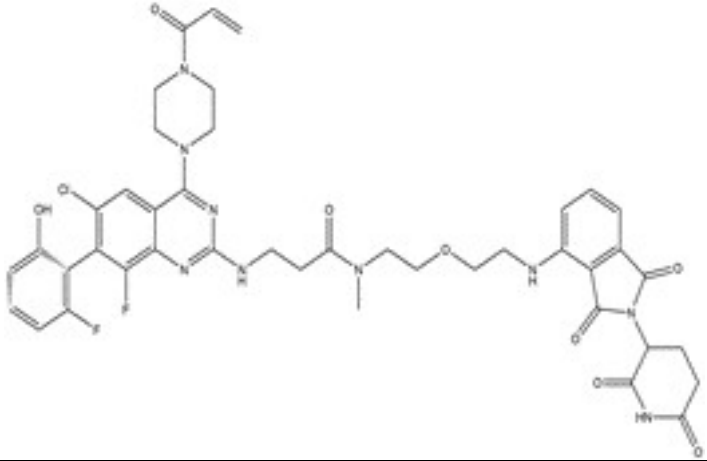
95		3-(((S)-4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(14-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)-N-metilpropanamida	1
96		3-(((R)-4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(14-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)-N-metilpropanamida	1
97		3-(((S)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)etil)-N-metilpropanamida	1

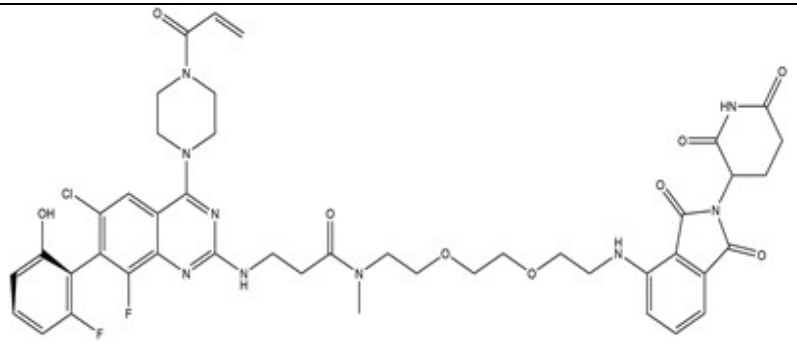
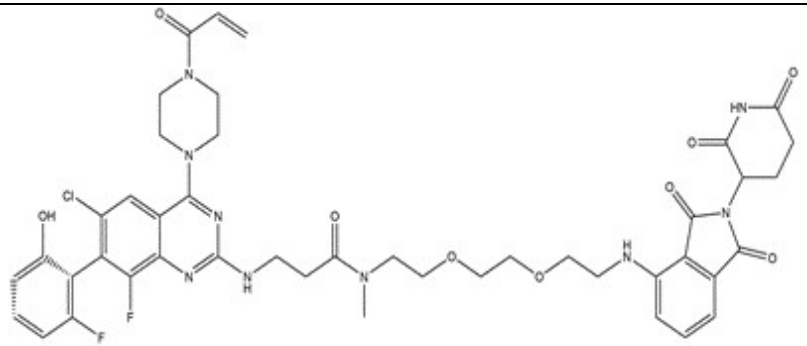
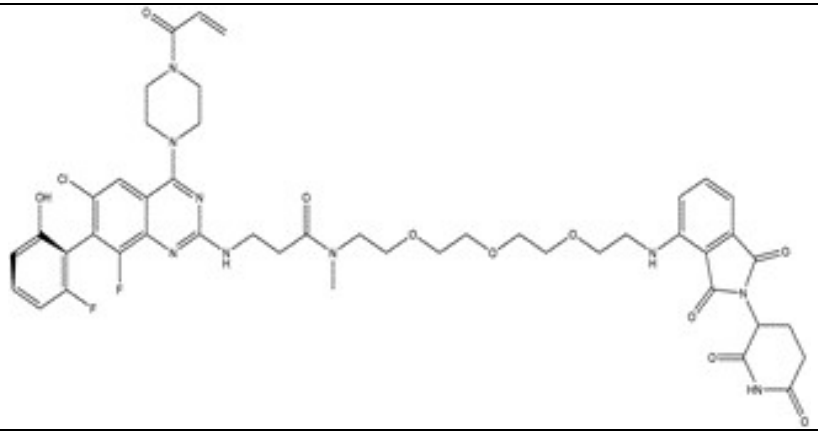
98		3-(((R)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)etil)-N-metilpropanamida	1
99		3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1
100		3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((R)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1

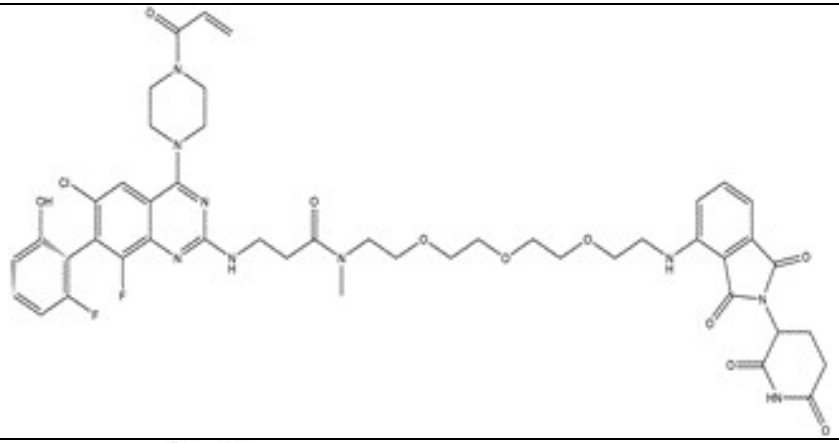
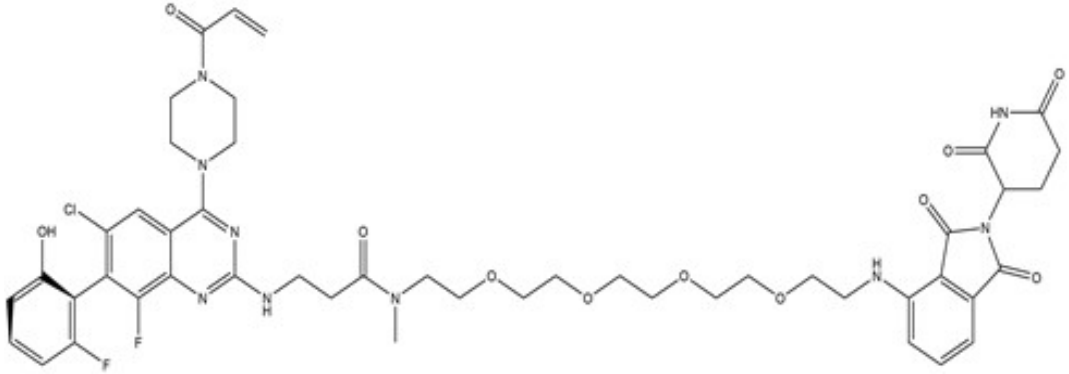
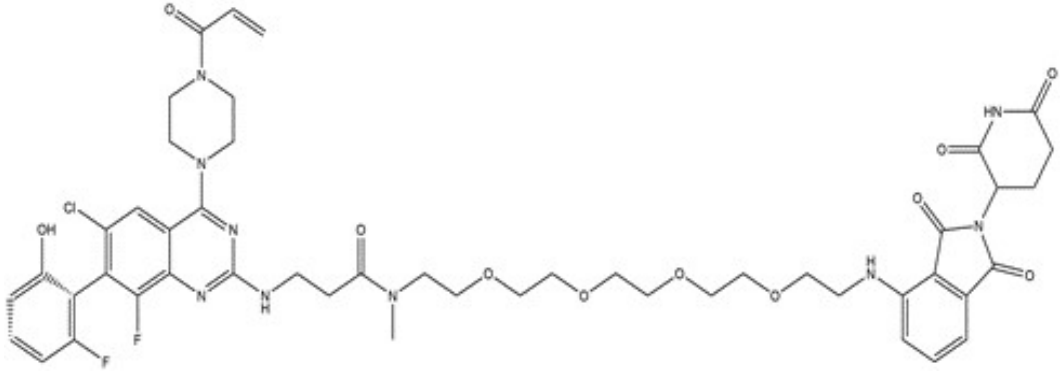
101		3-(((S)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1
102		3-(((R)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1
103		3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1

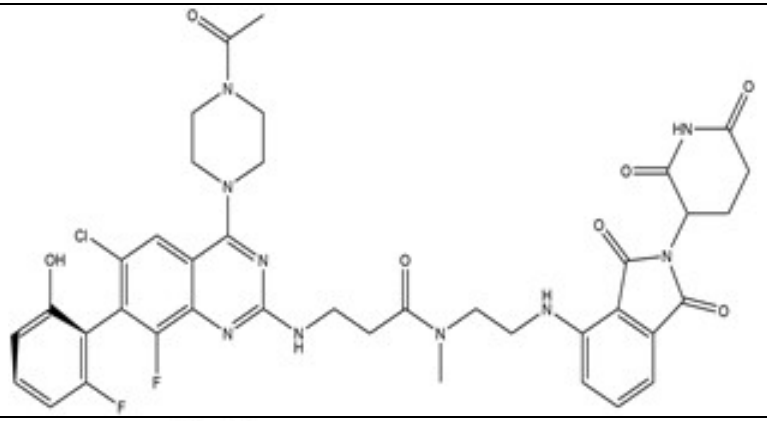
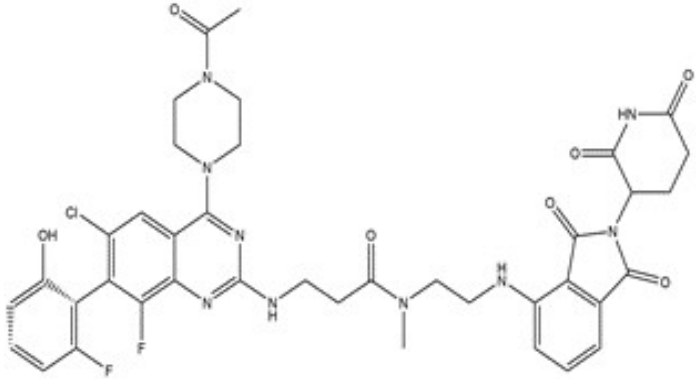
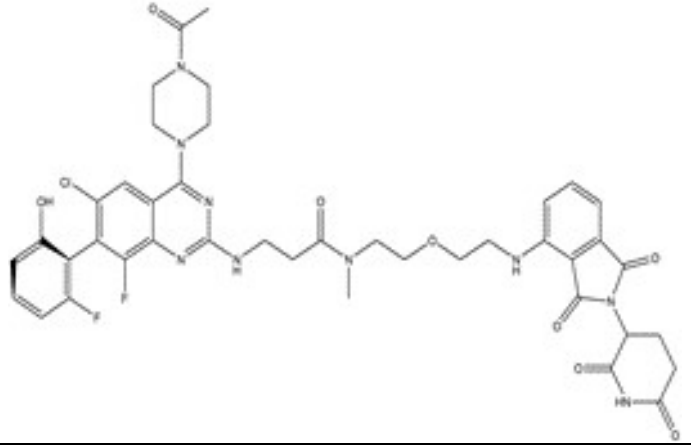
104		3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((R)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1
105		3-(((S)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(14-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)-N-metilpropanamida	1
106		3-(((R)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(14-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)-N-metilpropanamida	1

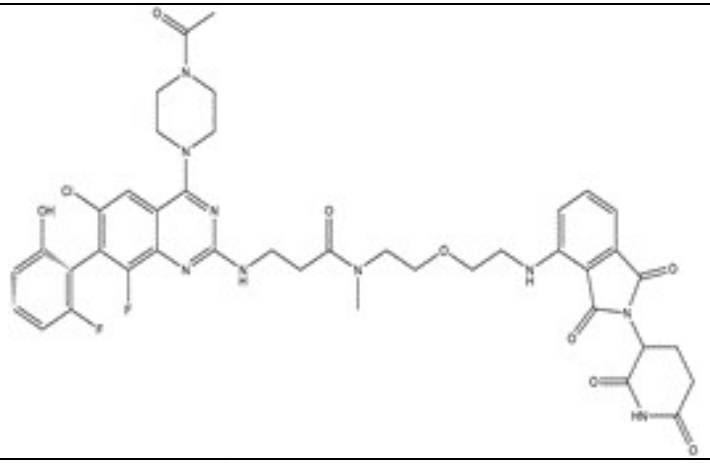
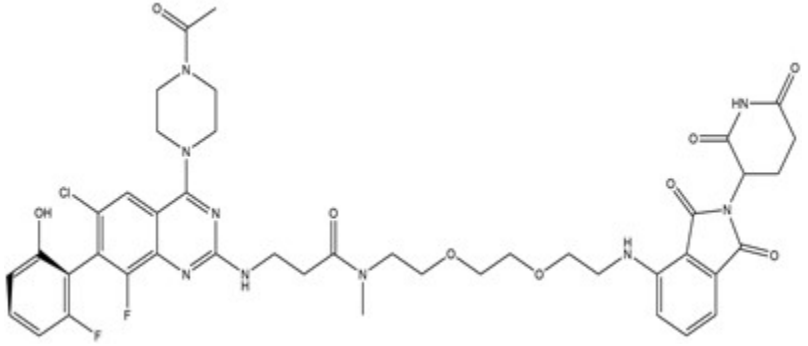
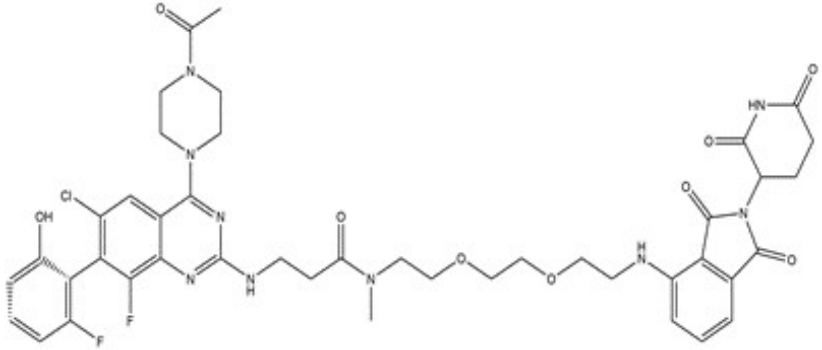
107		3-(((S)-4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etil)-N-metilpropanamida	1
108		3-(((R)-4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etil)-N-metilpropanamida	1

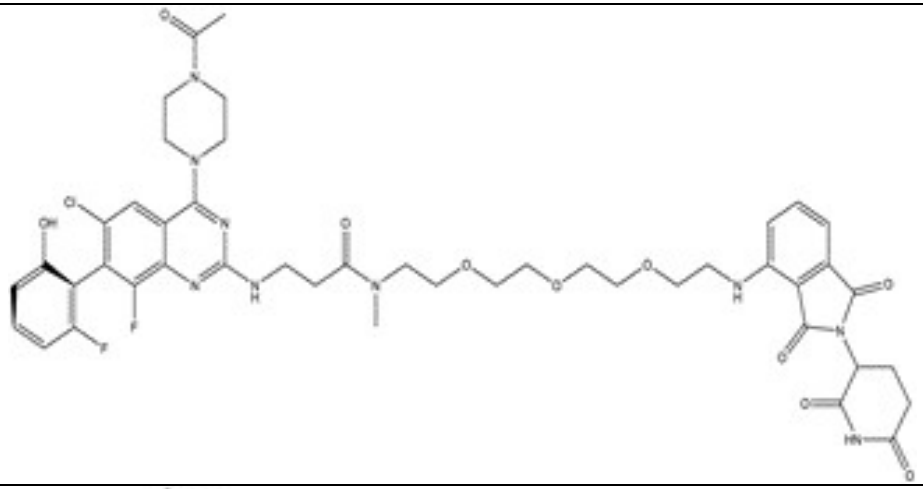
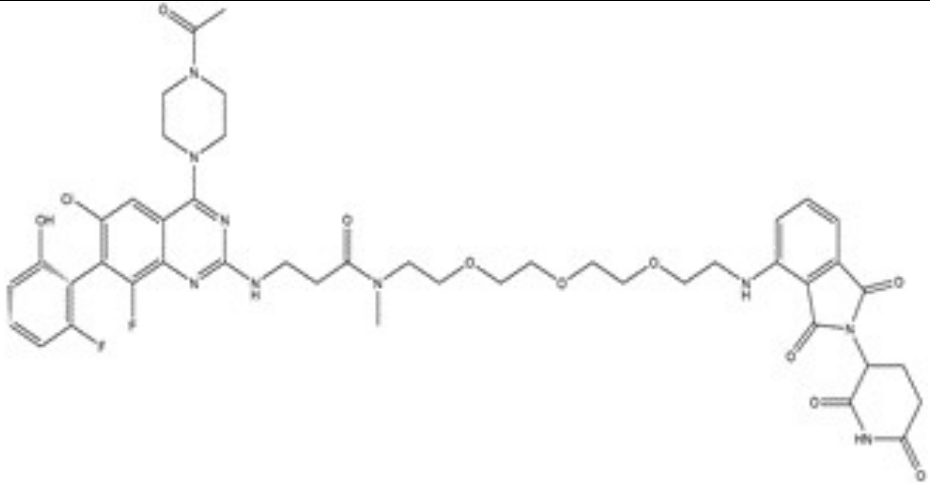
109		3-(((S)-4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1
110		3-(((R)-4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1

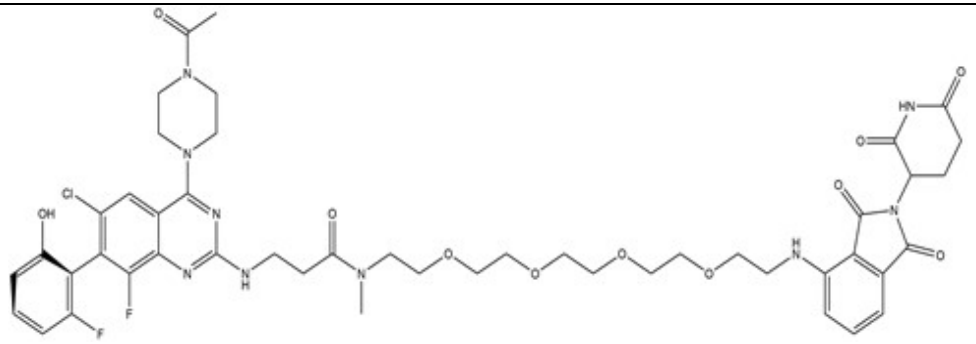
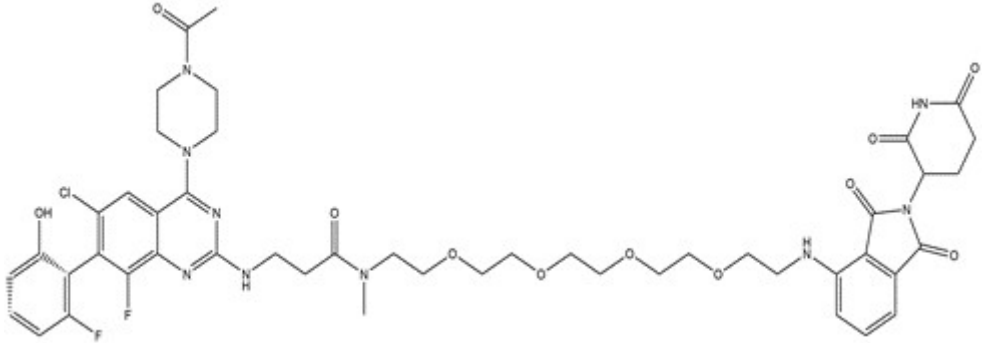
111		3-(((S)-4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1
112		3-(((R)-4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1
113		3-(((S)-4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1

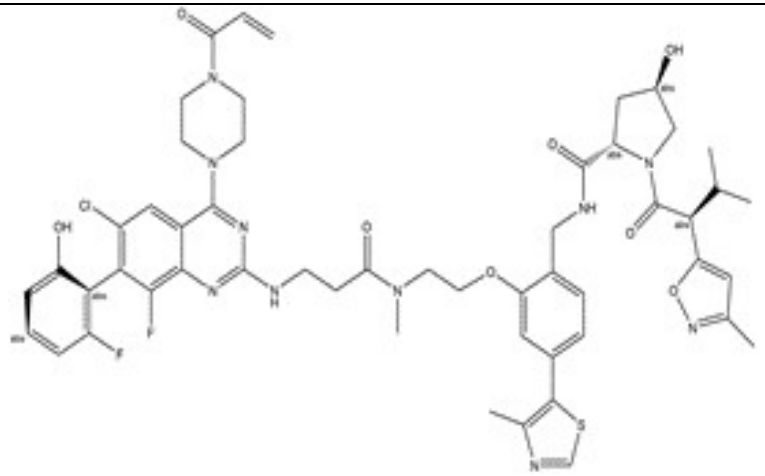
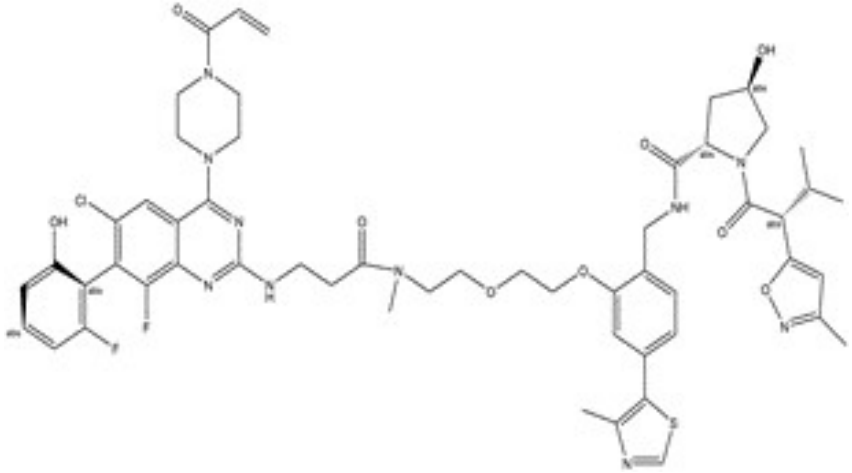
114		3-(((R)-4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1
115		3-(((S)-4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(14-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)-N-metilpropanamida	1
116		3-(((R)-4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(14-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)-N-metilpropanamida	1

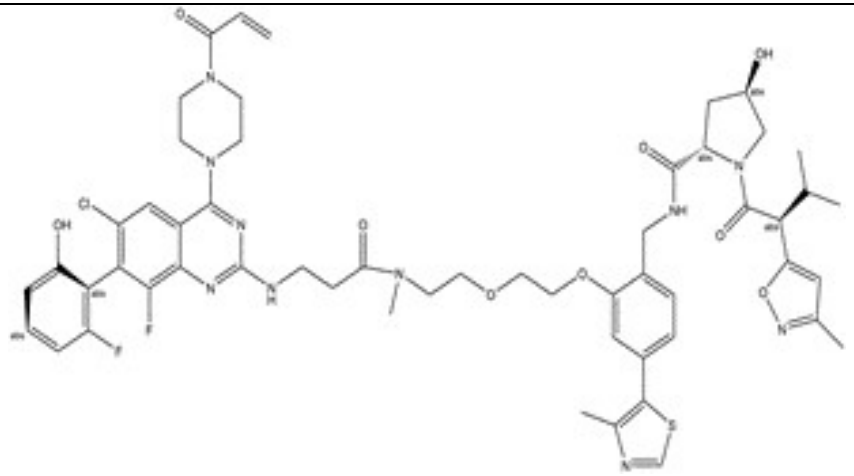
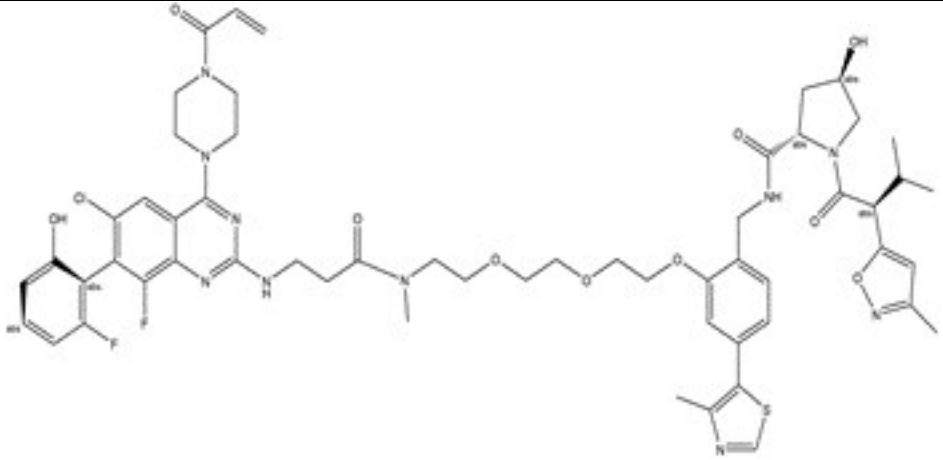
117		3-(((S)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etil)-N-metilpropanamida	1
118		3-(((R)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etil)-N-metilpropanamida	1
119		3-(((S)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1

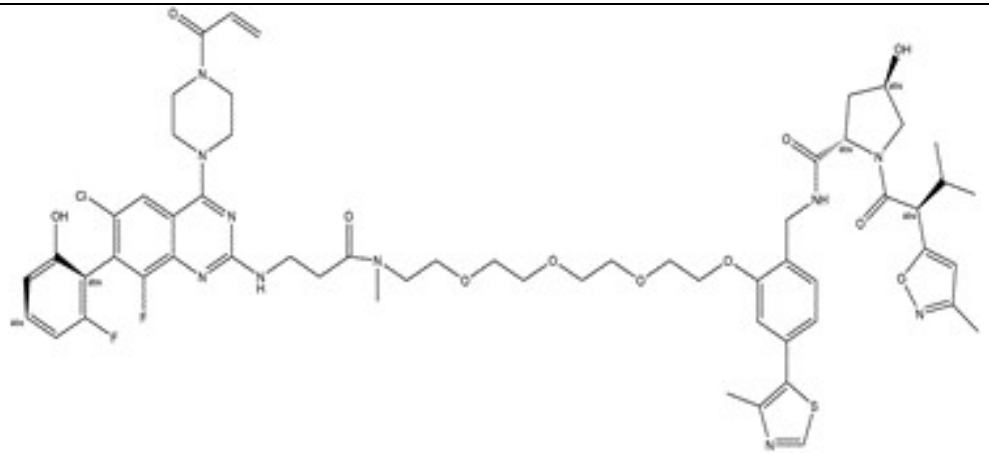
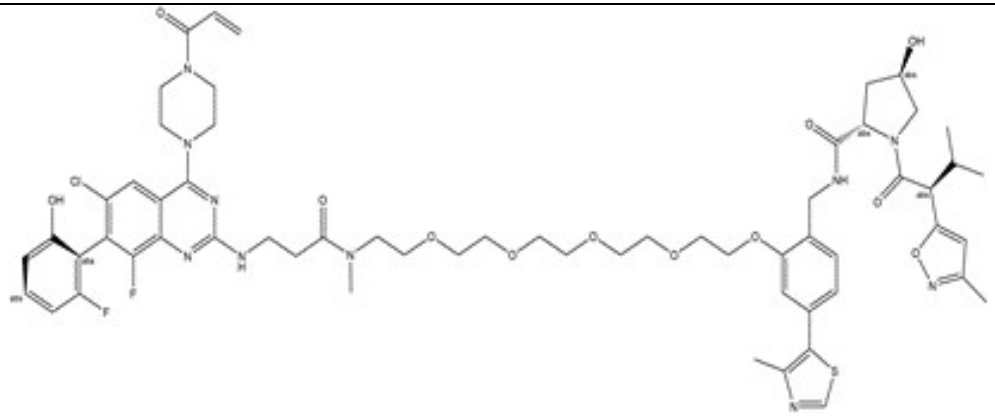
120		3-(((R)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1
121		3-(((S)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1
122		3-(((R)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etoxi)etil)-N-	1

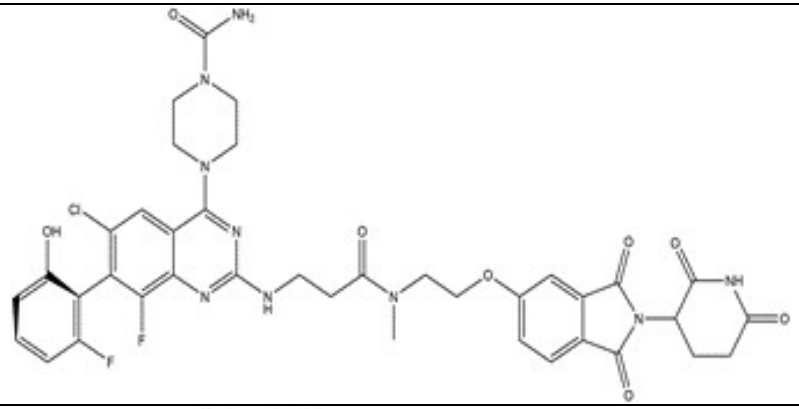
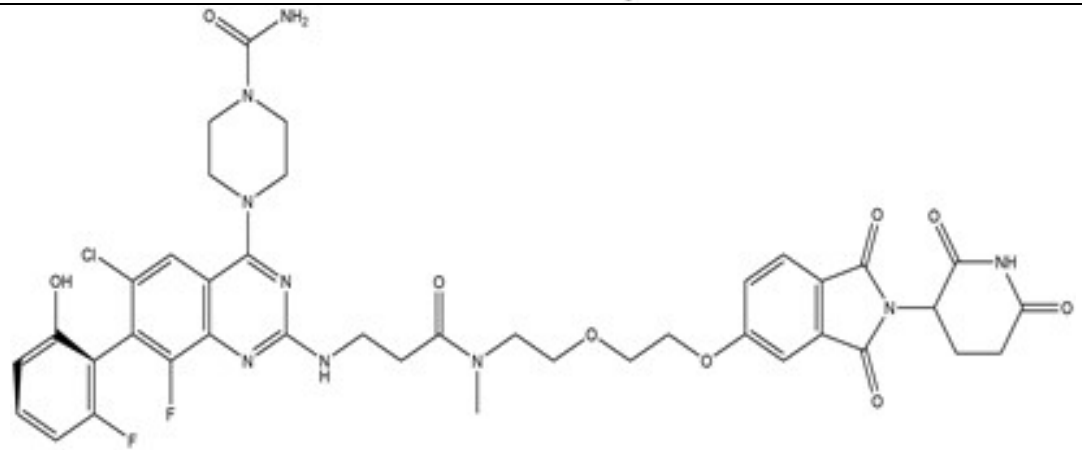
		metilpropanamida	
123		3-(((S)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1
124		3-(((R)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1

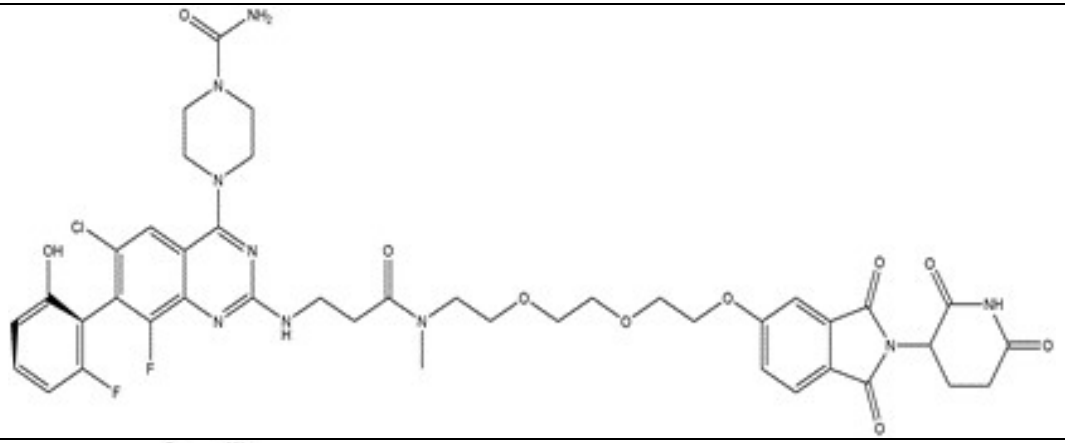
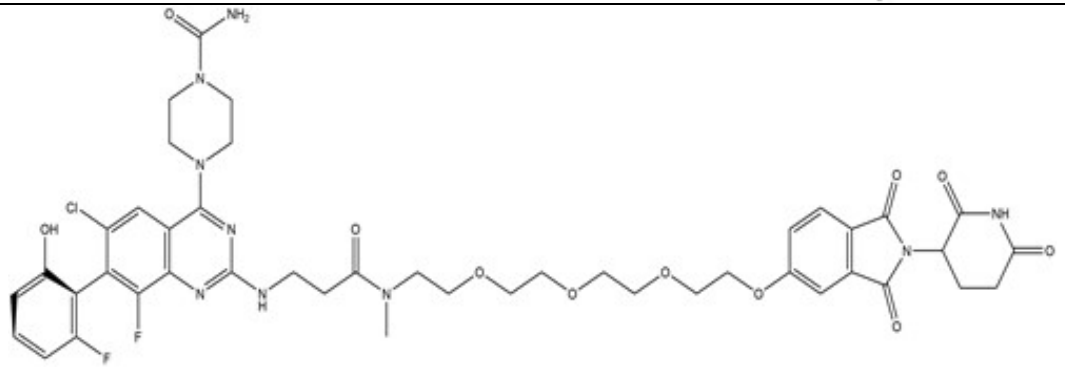
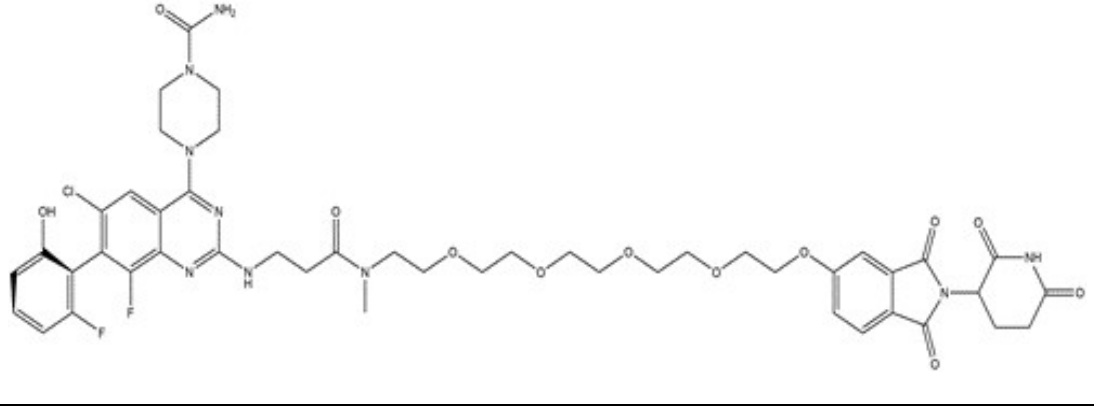
125		3-(((S)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(14-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)-N-metilpropanamida	1
126		3-(((R)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(14-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)-N-metilpropanamida	1

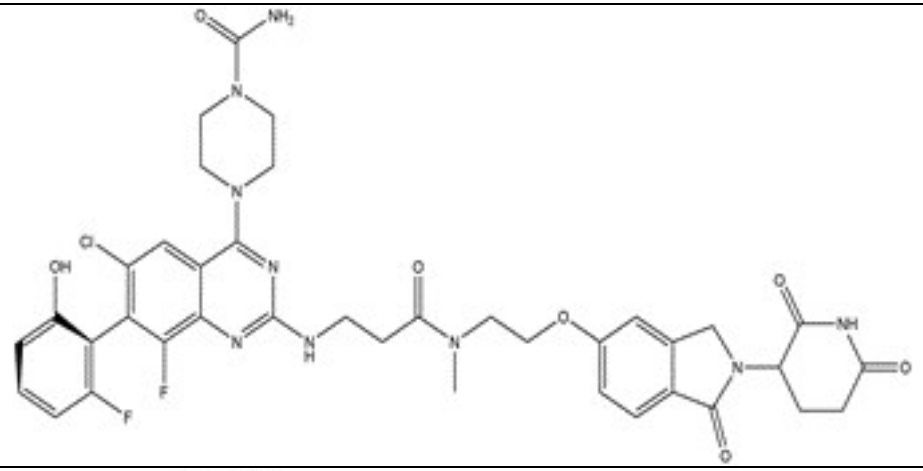
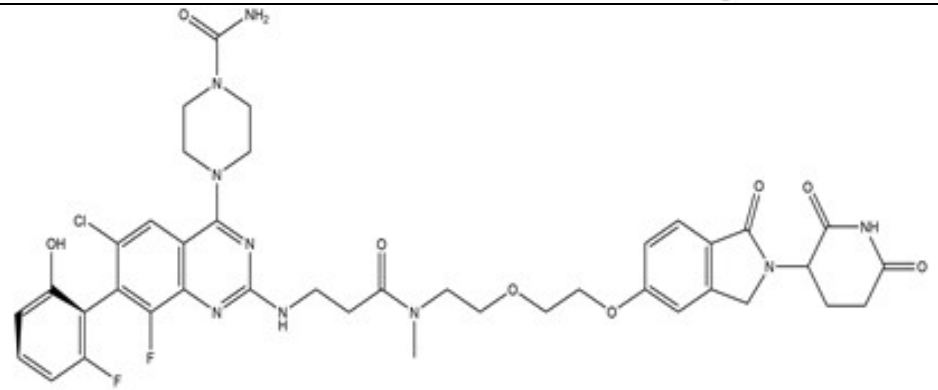
127		(2S,4R)-N-(2-(2-(3-(((S)-4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	1
128		(2S,4R)-N-(2-(2-(2-(3-(((S)-4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	1

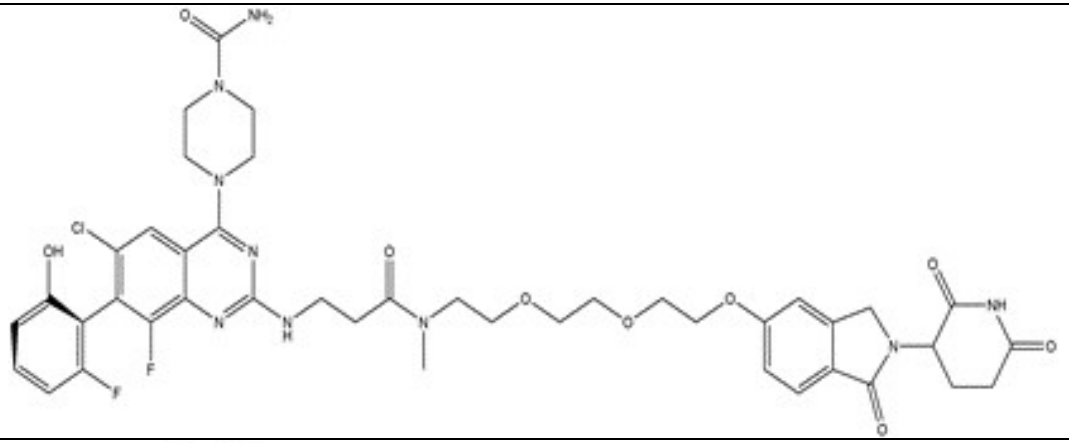
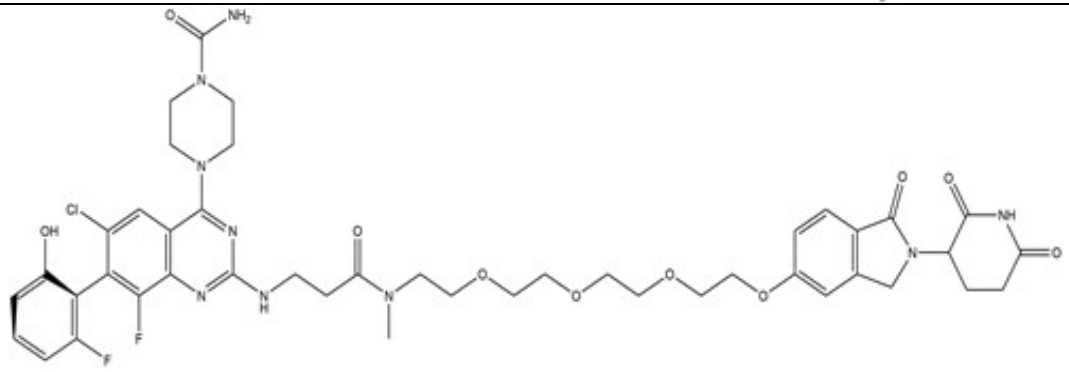
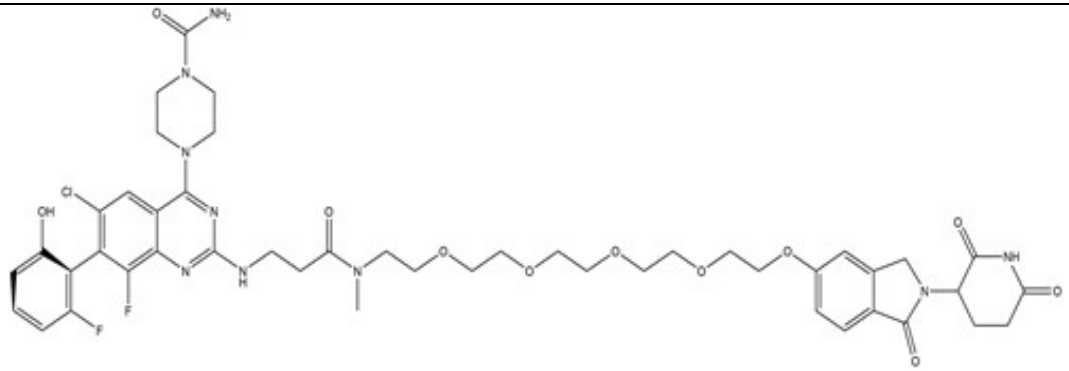
129		(2S,4R)-N-(2-(2-(2-(3-(((S)-4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	1
130		(2S,4R)-N-(2-(2-(2-(2-(3-(((S)-4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	1

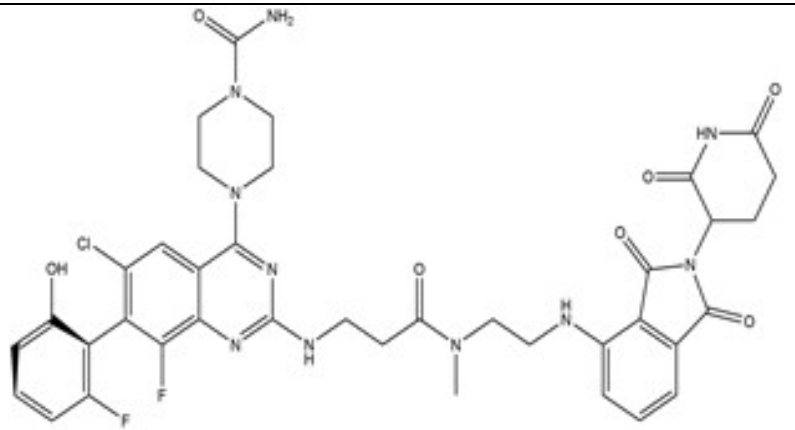
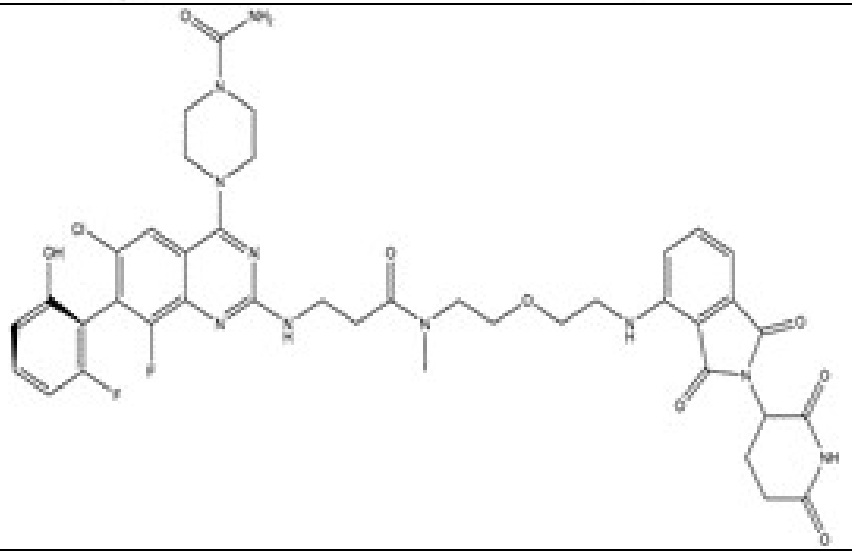
131		(2S,4R)-N-(2-((15-(((S)-4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-12-metil-13-oxo-3,6,9-trioxa-12-azapentadecil)oxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	1
132		(2S,4R)-N-(2-((18-(((S)-4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-15-metil-16-oxo-3,6,9,12-tetraoxa-15-azaoctadecil)oxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	1

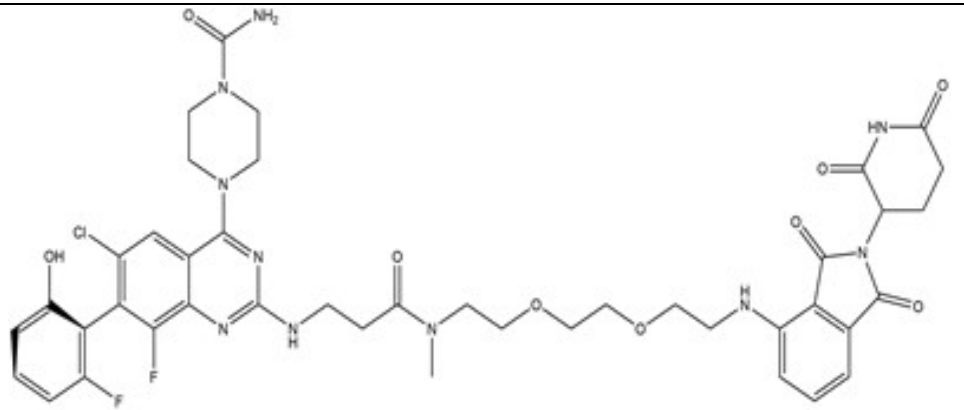
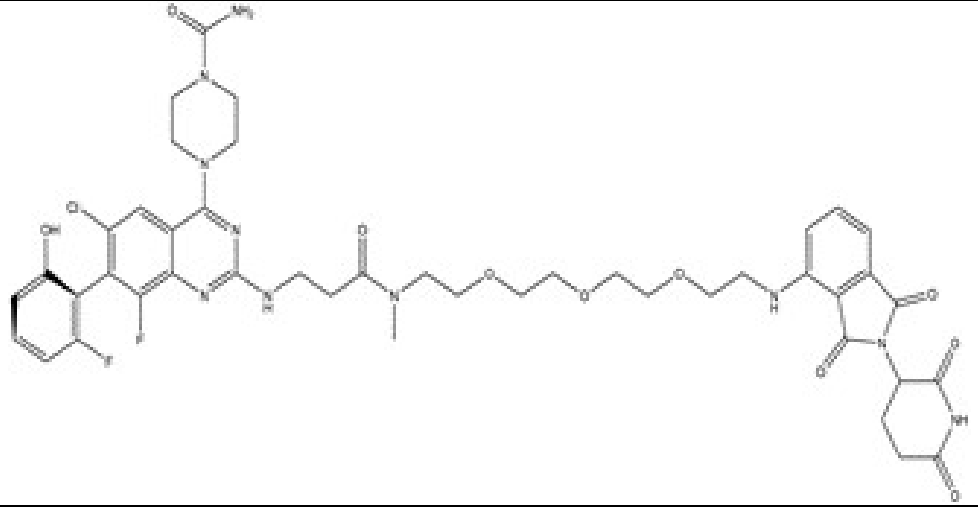
133		4-((7S)-6-cloro-2-((3-((2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etil)(metil)amino)-3-oxopropil)amino)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	1
134		4-(6-cloro-2-((3-((2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etil)(metil)amino)-3-oxopropil)amino)-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	1

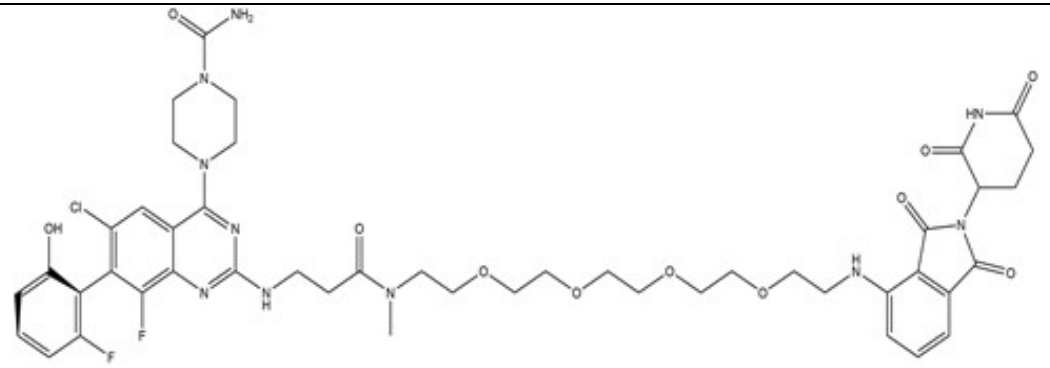
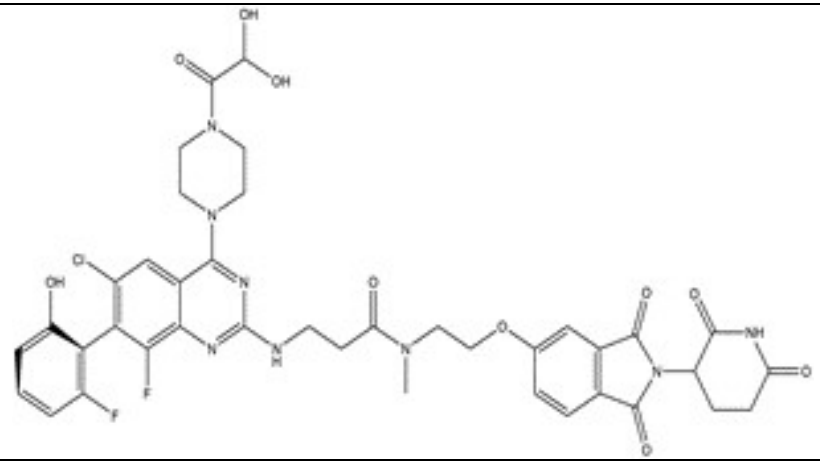
135		4-((7S)-6-cloro-2-((3-((2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)(metil)amino)-3-oxopropil)amino)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	1
136		4-(6-cloro-2-((1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)-12-metil-13-oxo-3,6,9-trioxa-12-azapentadecan-15-il)amino)-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	1
137		4-((7S)-6-cloro-2-((1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)-15-metil-16-oxo-3,6,9,12-tetraoxa-15-azaoctadecan-18-il)amino)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	1

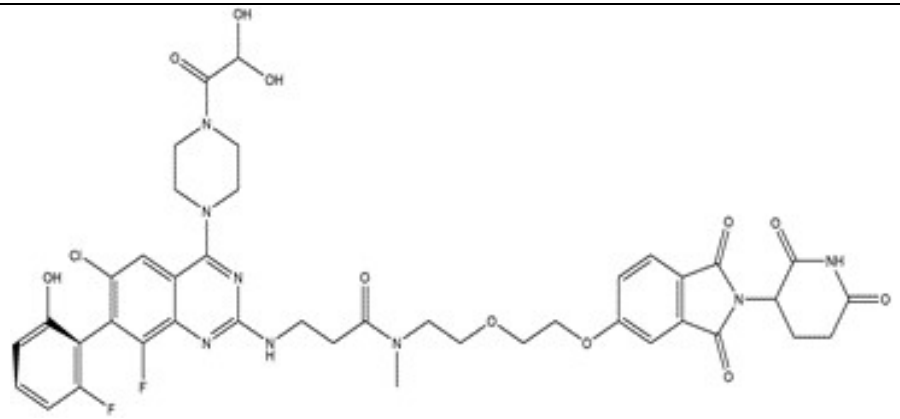
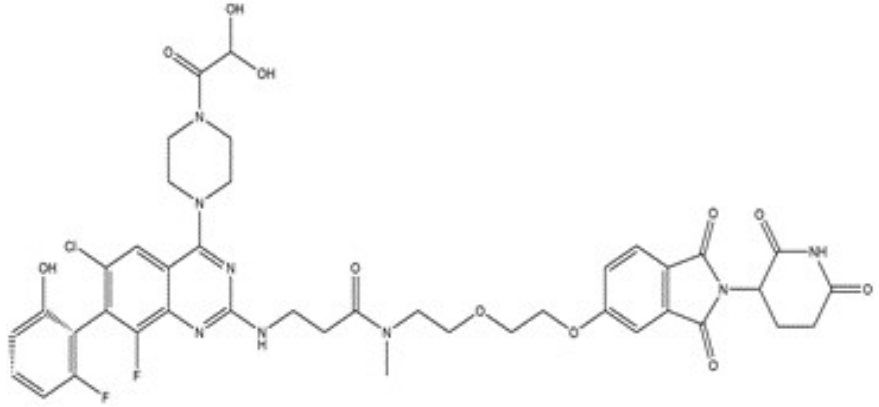
138		4-((7S)-6-cloro-2-((3-((2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)etil)(metil)amino)-3-oxopropil)amino)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	1
139		4-(6-cloro-2-((3-((2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etil)(metil)amino)-3-oxopropil)amino)-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	1

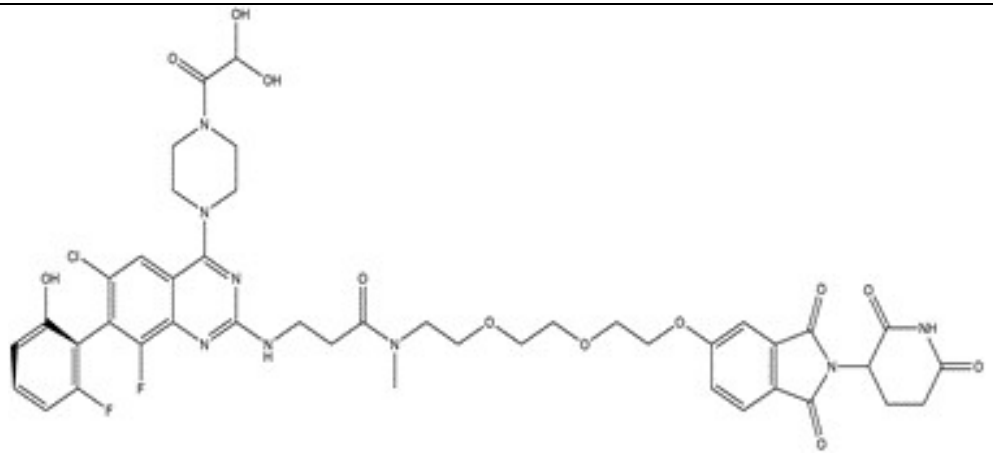
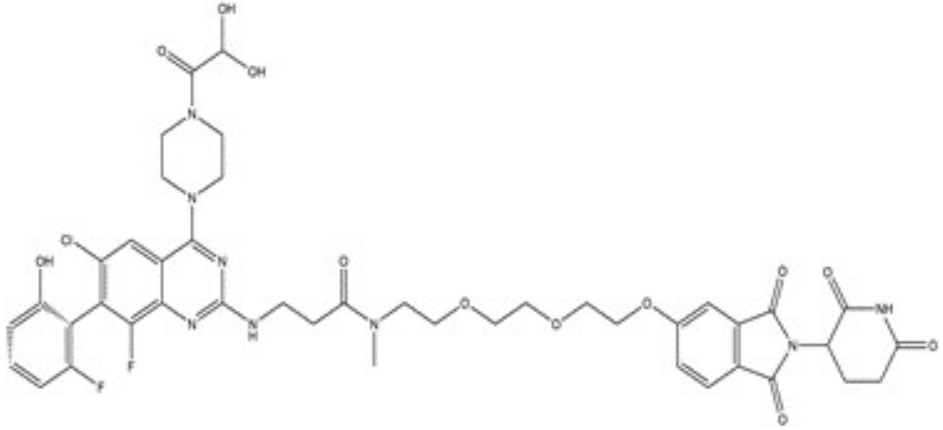
140		4-((7S)-6-cloro-2-((3-((2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)(metil)amino)-3-oxopropil)amino)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	1
141		4-(6-cloro-2-((1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-12-metil-13-oxo-3,6,9-trioxa-12-azapentadecan-15-il)amino)-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	1
142		4-((7S)-6-cloro-2-((1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-15-metil-16-oxo-3,6,9,12-tetraoxa-15-azaoctadecan-18-il)amino)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	1

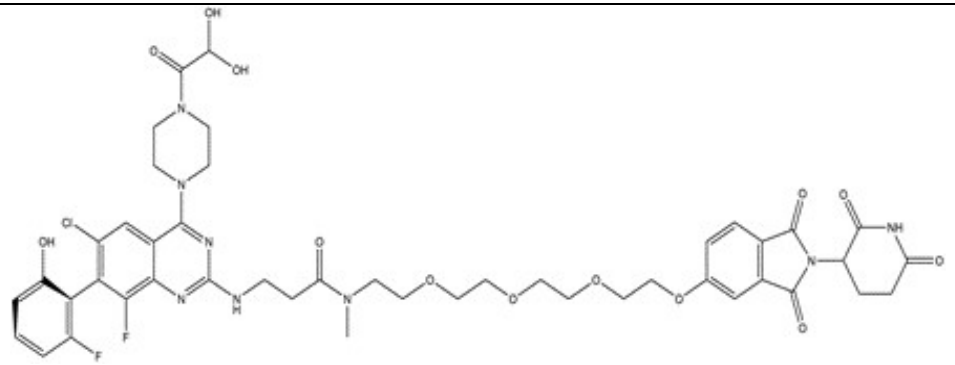
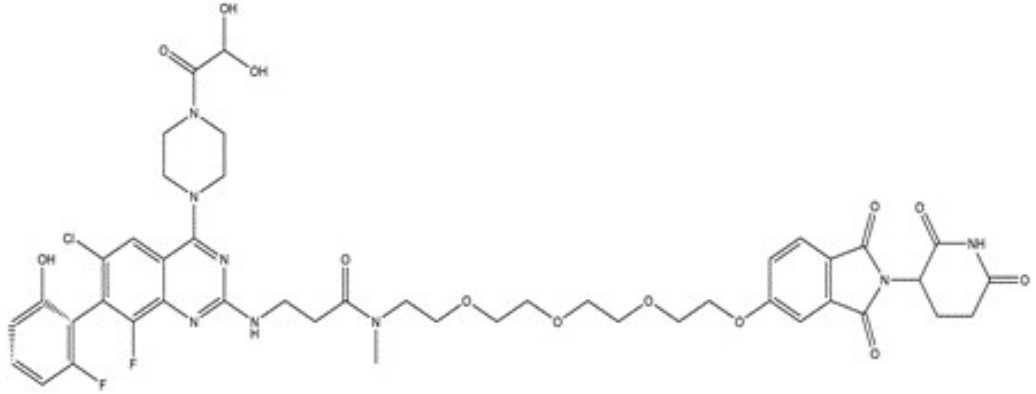
143		4-((7S)-6-cloro-2-((3-((2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etil)(metil)amino)-3-oxopropil)amino)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	1
144		4-((7S)-6-cloro-2-((3-((2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etil)(metil)amino)-3-oxopropil)amino)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	1

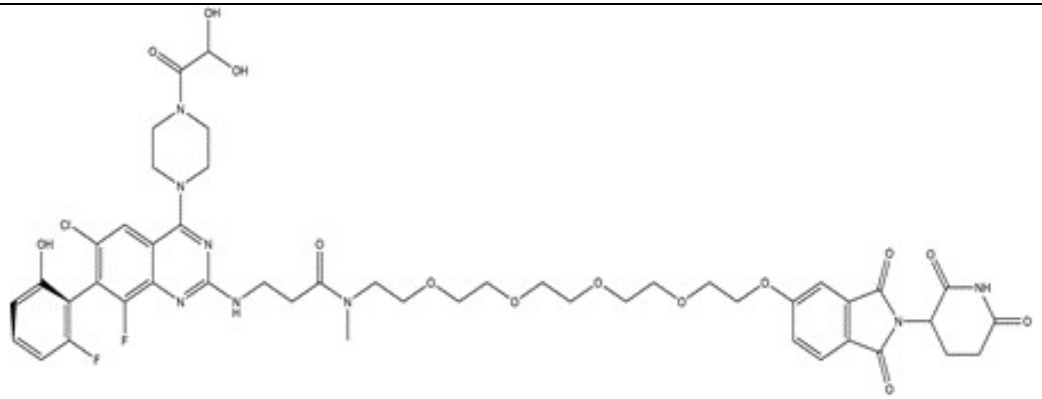
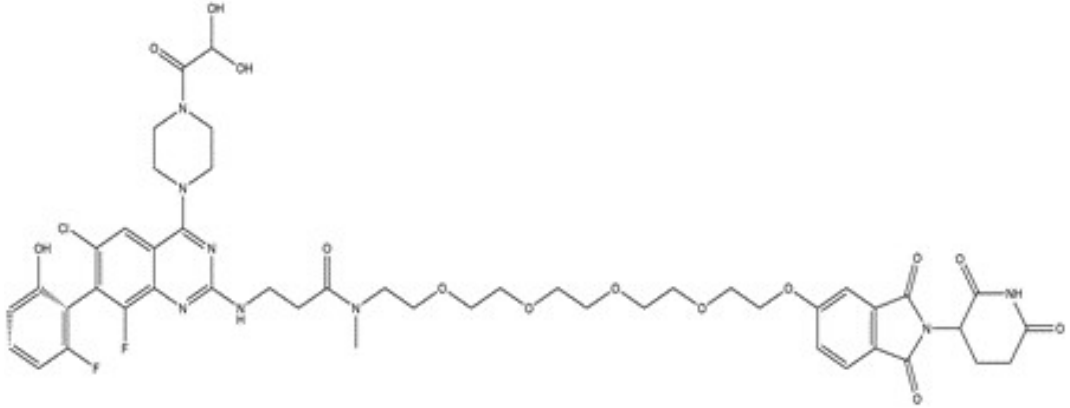
145		4-((7S)-6-cloro-2-((3-((2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etoxi)etil)(metil)amino)-3-oxopropil)amino)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	1
146		4-((7S)-6-cloro-2-((1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)-12-metil-13-oxo-3,6,9-trioxa-12-azapentadecan-15-il)amino)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	1

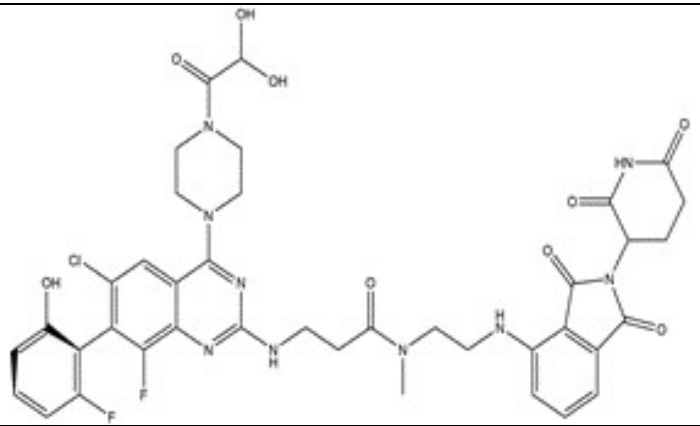
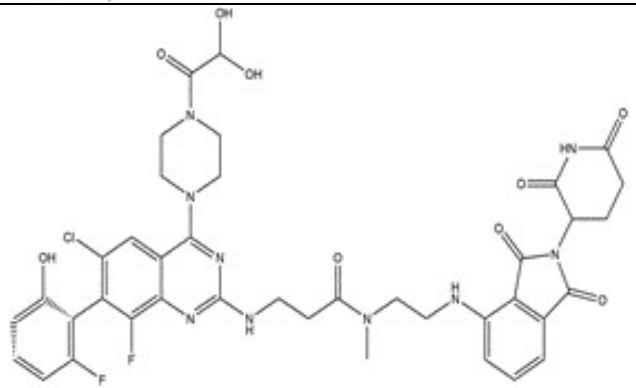
147		4-((7S)-6-cloro-2-((1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)-15-metil-16-oxo-3,6,9,12-tetraoxa-15-azaoctadecan-18-il)amino)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	1
148		3-(((S)-6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etil)-N-metilpropanamida	1

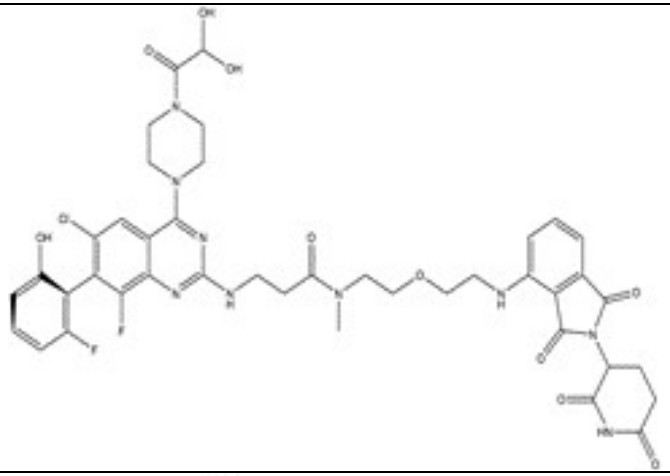
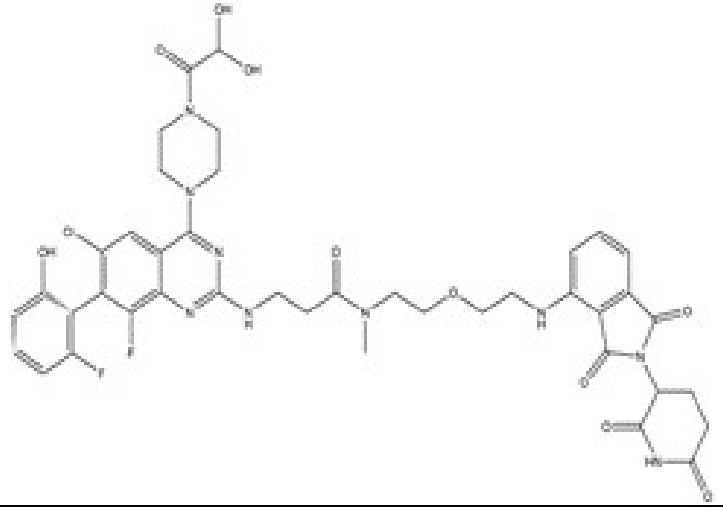
149		3-(((S)-6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1
150		3-(((R)-6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1

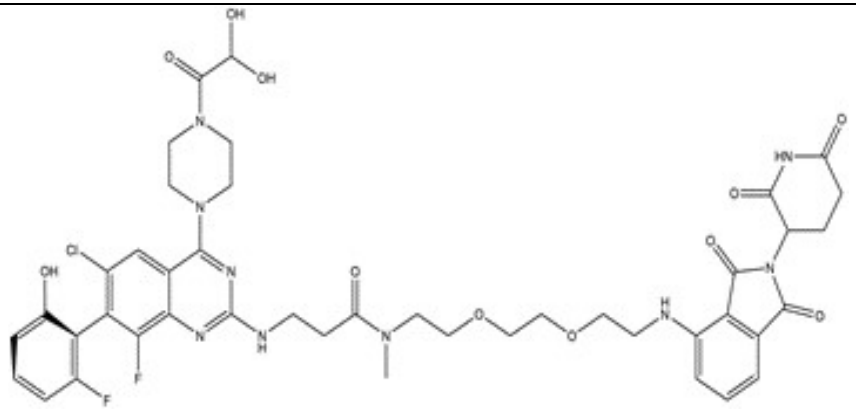
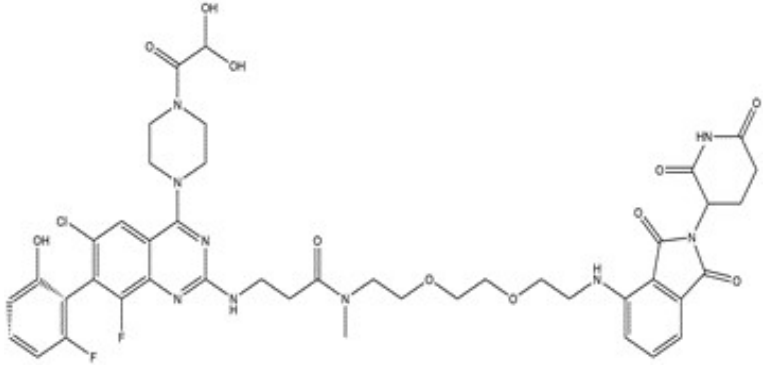
151		3-(((S)-6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1
152		3-(((R)-6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1

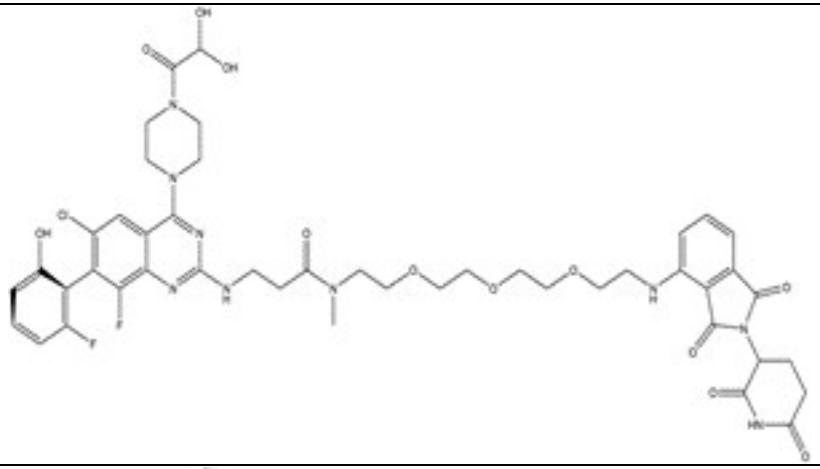
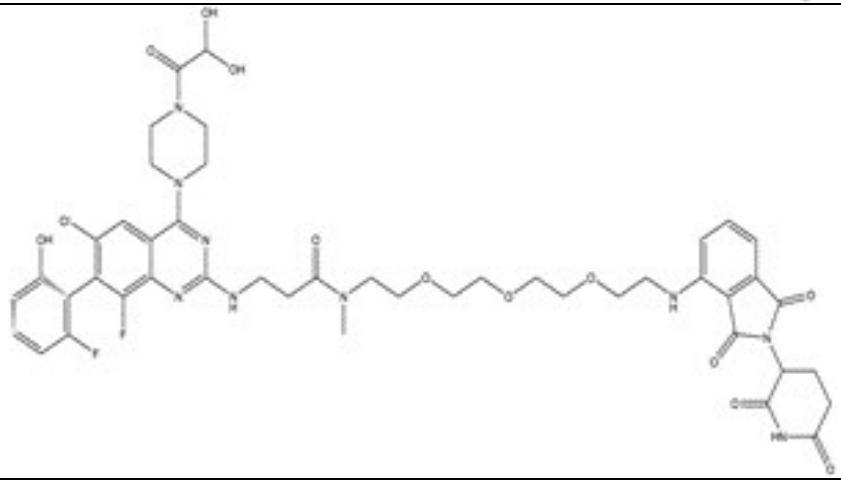
153		3-(((S)-6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1
154		3-(((R)-6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1

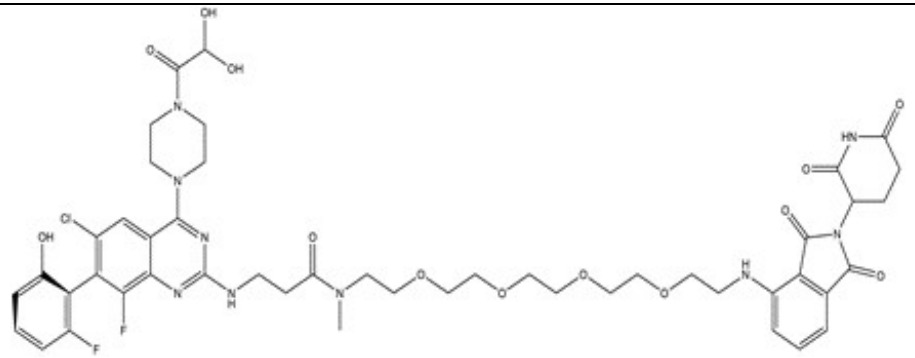
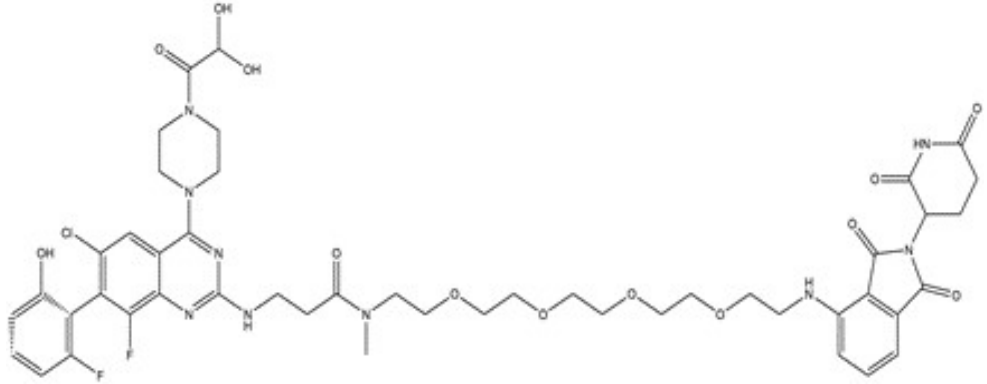
155		3-(((S)-6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(14-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)-N-metilpropanamida	1
156		3-(((R)-6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(14-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)-N-metilpropanamida	1

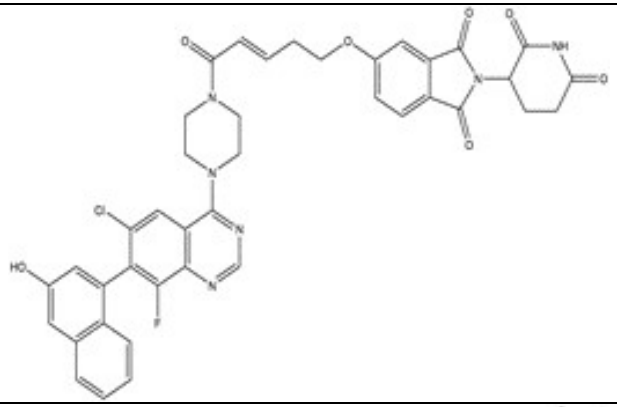
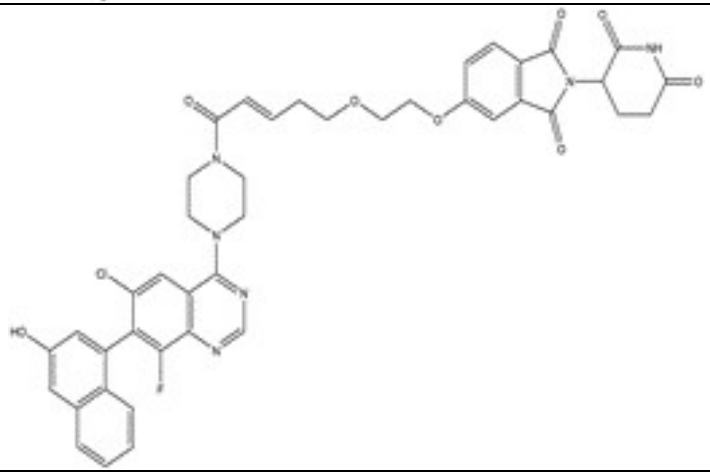
157		3-(((S)-6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etil)-N-metilpropanamida	1
158		3-(((R)-6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etil)-N-metilpropanamida	1

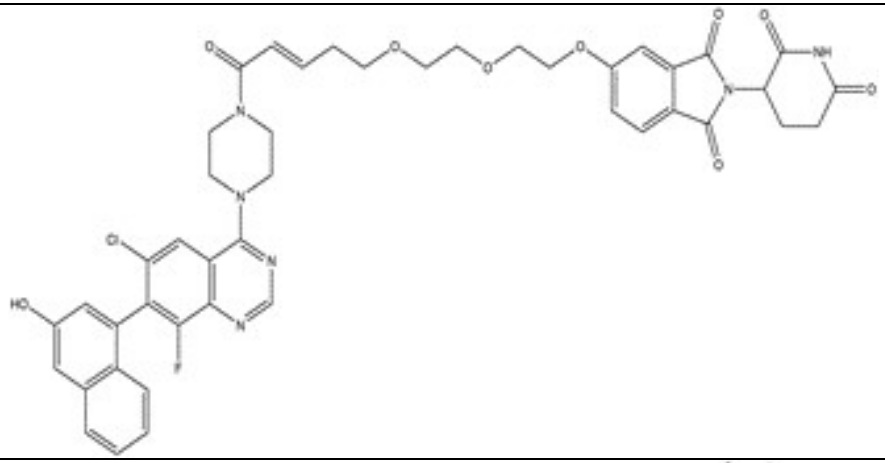
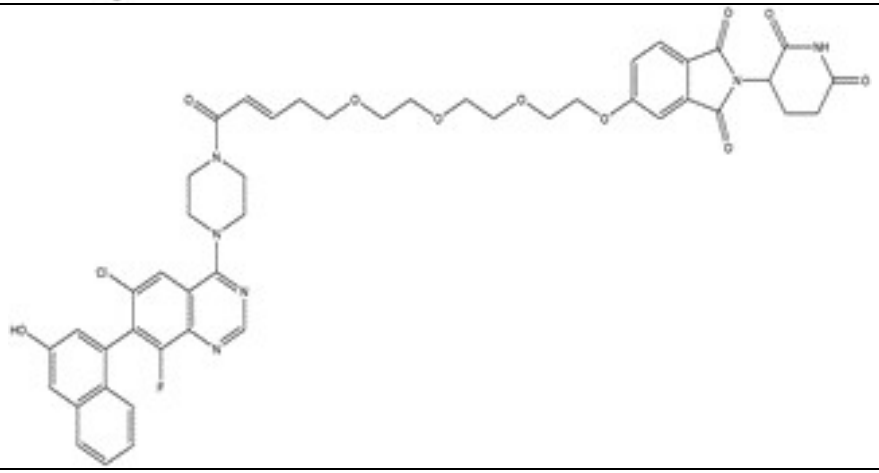
159		3-(((S)-6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1
160		3-(((R)-6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1

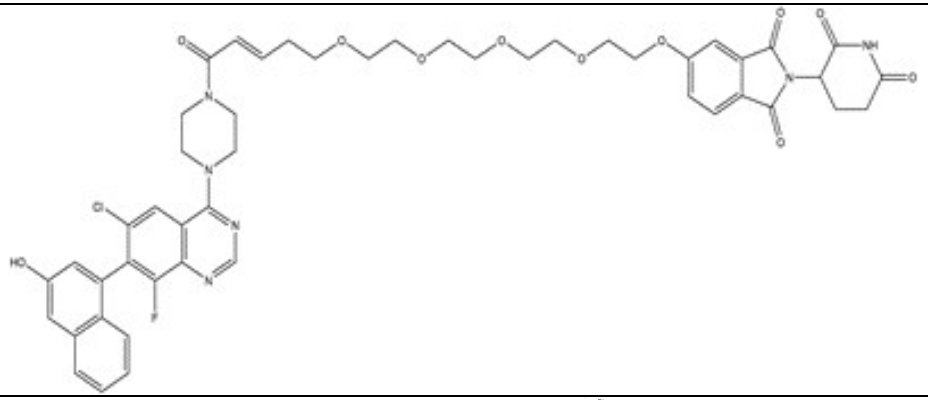
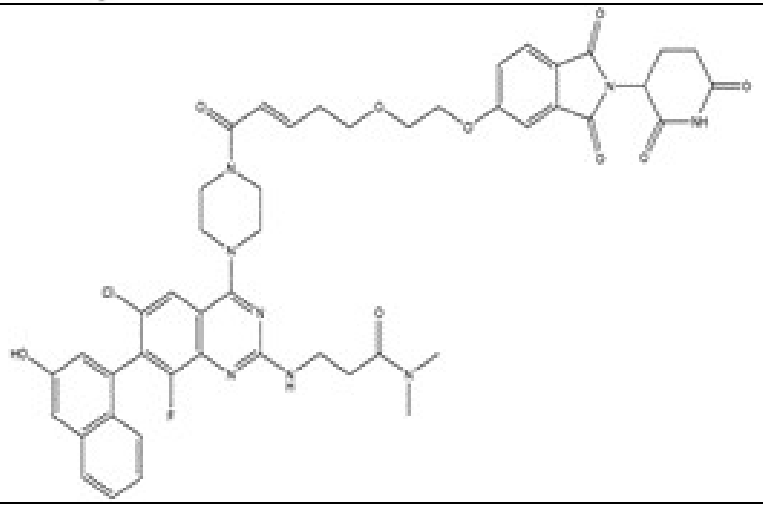
161		3-(((S)-6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1
162		3-(((R)-6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1

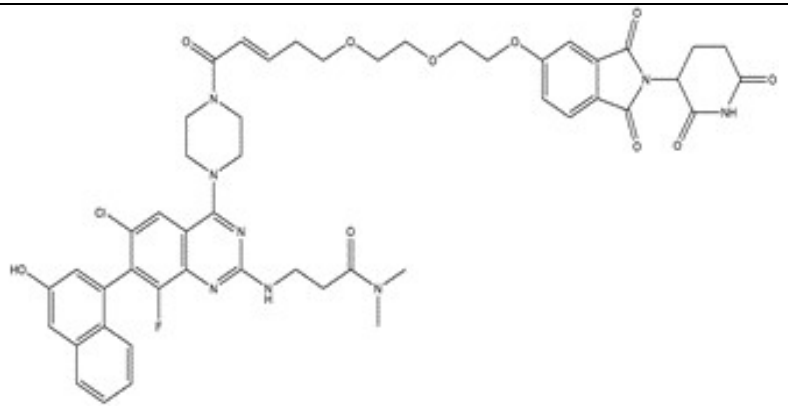
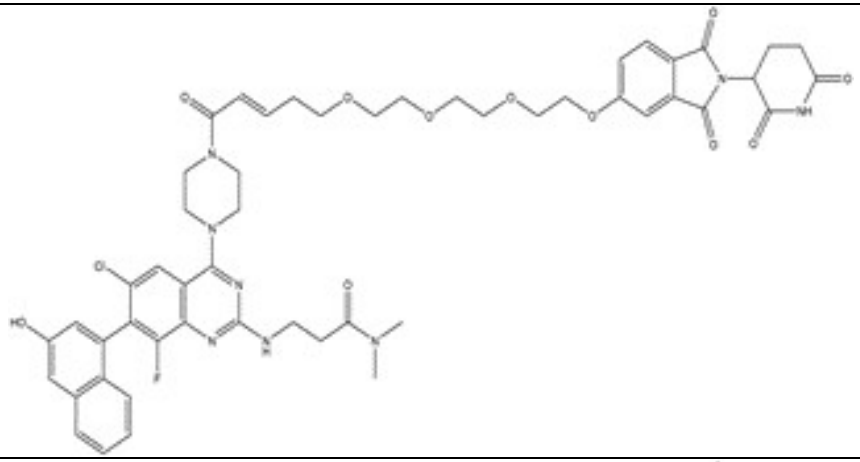
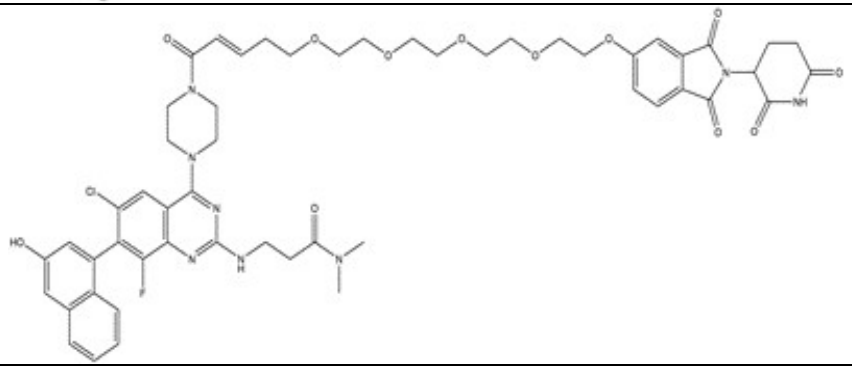
163		3-(((S)-6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1
164		3-(((R)-6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	1

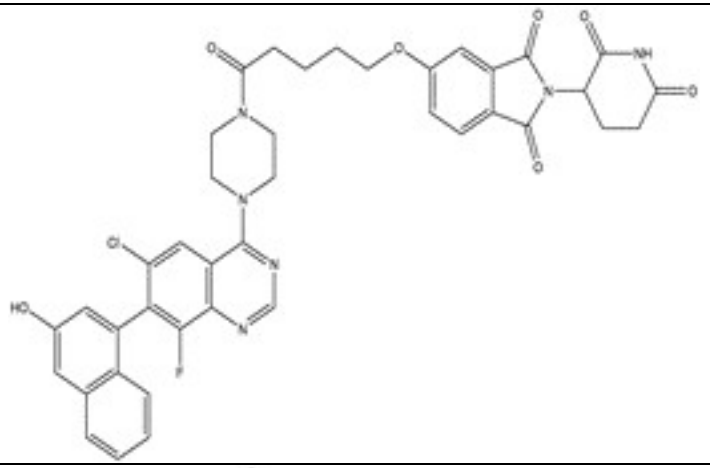
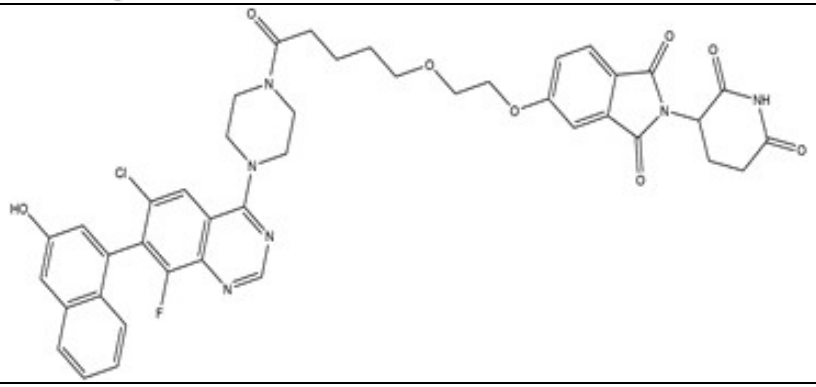
165		3-(((S)-6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(14-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)-N-metilpropanamida	1
166		3-(((R)-6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(14-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)-N-metilpropanamida	1

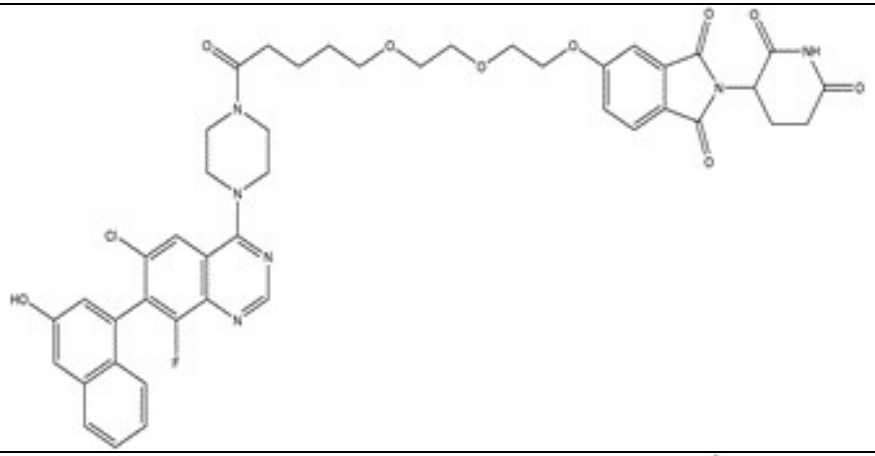
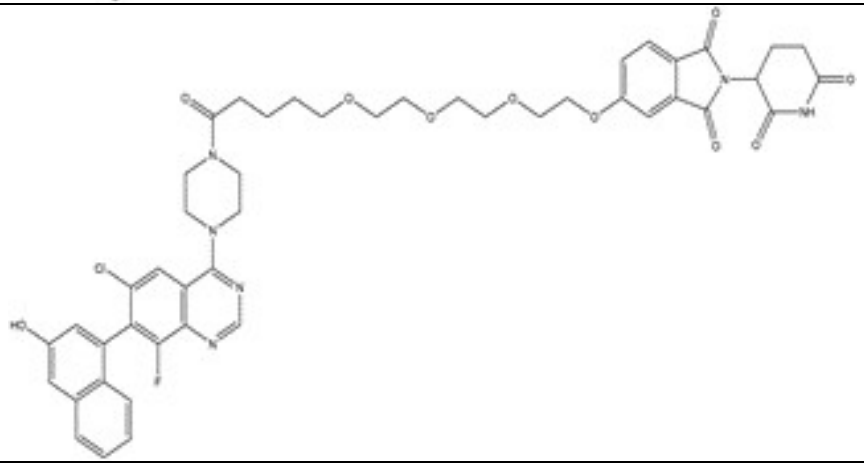
167		(E)-5-((5-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-5-oxopent-3-en-1-il)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona	2
168		(E)-5-(2-((5-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-5-oxopent-3-en-1-il)oxi)etoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona	2

169		(E)-5-(2-(2-((5-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-5-oxopent-3-en-1-il)oxi)etoxi)etoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona	2
170		(E)-5-(2-(2-(2-((5-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-5-oxopent-3-en-1-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona	2

171		(E)-5-((17-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-17-oxo-3,6,9,12-tetraoxaheptadec-15-en-1-il)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona	2
172		(E)-3-((6-cloro-4-(4-(5-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)pent-2-enoil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N,N-dimetilpropanamida	2

173		(E)-3-((6-cloro-4-(4-(5-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)pent-2-enoil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N,N-dimetilpropanamida	2
174		(E)-3-((6-cloro-4-(4-(5-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)pent-2-enoil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N,N-dimetilpropanamida	2
175		(E)-3-((6-cloro-4-(4-(1-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxaheptadec-15-en-17-oil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N,N-	2

		dimetilpropanamida	
176		5-((5-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-5-oxopentil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona	2
177		5-(2-((5-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-5-oxopentil)oxi)etoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona	2

178		5-(2-(2-((5-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-5-oxopentil)oxi)etoxi)etoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona	2
179		5-(2-(2-(2-((5-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-5-oxopentil)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona	2

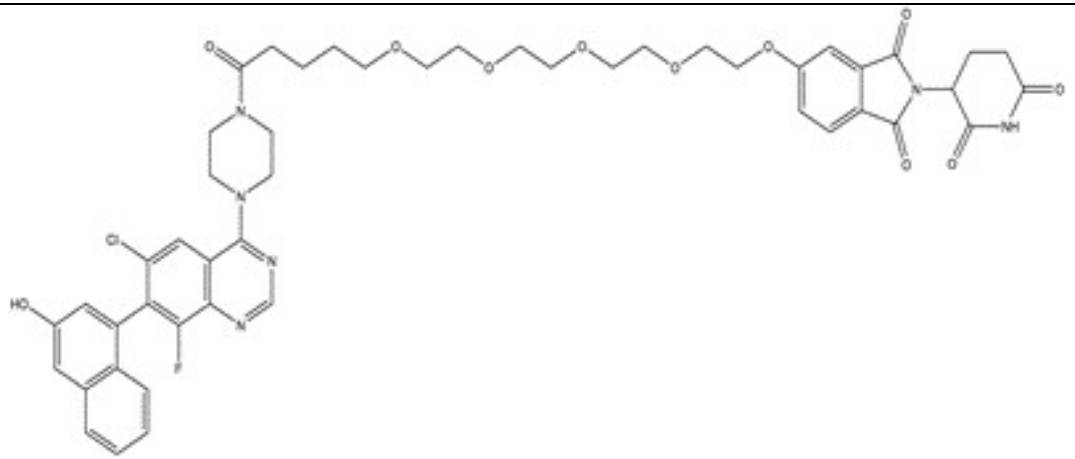
180		5-((17-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-17-oxo-3,6,9,12-tetraoxaheptadecil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona	2

Tabla 7. Datos para los compuestos de la Tabla 6

Ej. n.º	MH+ (1)	MH+ (2)	Transcripción de NMR	Esquema de síntesis	Peso mol.
11	851,59	853,59	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,97-2,05 (m, 4H), 2,56-2,88 (m, 7H), 2,89-3,09 (m, 2H), 3,56-3,79 (m, 11H), 4,26 (s, 2H), 5,09-5,13 (m, 1H), 7,04-7,43 (m, 8H), 7,65-7,77 (m, 3H), 9,97 (s, 1H), 11,08 (s, 1H).	1	851,29
12	895,63	897,63	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,01-2,04 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,54-2,65 (m, 4H), 2,81-2,88 (m, 3H), 3,02 (s, 1H), 3,47-3,75 (m, 18H), 4,19 (br, 1H), 4,28 (s, 1H), 5,08-5,13 (m, 1H), 7,03-7,04 (m, 1H), 7,21-7,22 (m, 2H), 7,25-7,26 (m, 1H), 7,31-7,33 (m, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,78-7,80 (m, 2H), 9,97 (s, 1H), 11,10 (s, 1H).	1	895,34
13	939,66	941,67	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,01-2,07 (m, 4H), 2,54-2,75 (m, 4H), 2,87-2,99 (m, 4H), 3,47-3,77 (m, 16H), 4,18-4,28 (m, 6H), 5,09-5,14 (m, 1H), 7,07-7,08 (m, 1H), 7,22-7,27 (m, 2H), 7,32-7,36 (m, 2H), 7,43-7,48 (m, 2H), 7,80-7,84 (m, 2H), 8,04-8,09 (m, 2H), 11,12 (s, 1H).	1	939,40
14	983,7	985,7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,00-2,07 (m, 4H), 2,54-2,74 (m, 4H), 2,86-2,98 (m, 4H), 3,48-3,57 (m, 12H), 3,72-3,77 (m, 8H), 4,18-4,29 (m, 6H), 5,11 (dd, J = 5,2, 12,8 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,24-7,25 (m, 2H), 7,32-7,35 (m, 2H), 7,44-7,48 (m, 2H), 7,80-7,84 (m, 2H), 8,03-8,09 (m, 2H), 11,11 (s, 1H).	1	983,45
15	1027,74	1029,74	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,04-2,07 (m, 4H), 2,54- 2,99 (m, 9H), 3,48-3,77 (m, 22H), 4,19-4,30 (m, 6H), 5,11 (dd, J = 5,2, 12,8 Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,22-7,27 (m, 2H), 7,32-7,36 (m, 2H), 7,44-7,48 (m, 2H), 7,81-7,84 (m, 2H), 8,00-8,10 (m, 2H), 11,11 (s, 1H).	1	1027,50
16	837,6	839,61	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,23-1,28 (m, 1H), 1,93-1,99 (m, 1H), 2,06 (s, 3H),	1	837,31

			2,26-2,46 (m, 2H), 2,53-2,69 (m, 2H), 2,74-2,81 (m, 1H), 2,85-2,91 (m, 2H), 3,10 (s, 1H), 3,51-3,83 (m, 12H), 4,15-4,38 (3, 4H), 5,01-5,11 (m, 1H), 6,90-7,05 (m, 2H), 7,13-7,28 (m, 4H), 7,34-7,67 (m, 3H), 7,74-7,84 (m, 2H), 9,98 (s, 1H), 10,92-11,02 (m, 1H).		
17	881,65	883,65	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,95-2,10 (m, 4H), 2,51-2,92 (m, 7H), 3,09 (s, 2H), 3,50-3,80 (m, 11H), 4,27 (s, 2H), 5,06-5,11 (m, 5H), 7,09-7,44 (m, 8H), 7,55-7,80 (m, 3H), 9,97 (s, 1H), 11,11 (s, 1H).	1	881,36
18	925,68	927,68	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,97-2,06 (m, 4H), 2,29-2,41 (m, 1H), 2,56- 3,00 (m, 7H), 3,12-3,15 (m, 1H), 3,41-3,72 (m, 18H), 4,06-4,37 (m, 5H), 5,07 (dd, J = 4,8 Hz, 12,8 Hz 2H), 6,98-7,12 (m, 3H), 7,22-7,28 (m, 3H), 7,42-7,44 (m, 1H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75-7,81 (m, 2H), 10,00 (s, 1H), 10,96 (s, 1H).	1	925,41
19	969,72	971,73	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,96-2,06 (m, 4H), 2,29-2,38 (m, 2H), 2,56- 2,66 (m, 3H), 2,80- 3,00 (m, 4H), 3,42-3,71 (m, 23H), 4,13-4,39 (m, 4H), 5,07 (dd, J = 5,2, 13,2 Hz, 1H), 7,01-7,05 (m, 2H), 7,13-7,27 (m, 5H), 7,41-7,45 (m, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 9,98 (s, 1H), 10,96 (s, 1H).	1	969,47
20	1013,76	1015,76	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,93-2,01 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,36 (m, 1H), 2,54-2,70 (m, 3H), 2,80 (s, 1H), 2,88 (s, 1H), 3,00 (s, 1H), 3,36-3,58 (m, 19H), 3,59-3,85 (m, 11H), 4,15 (s, 2H), 4,24 (d, J = 23,0 Hz, 1H), 4,33-4,38 (m, 1H), 5,04-5,08 (m, 1H), 7,03 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,22 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,39-7,46 (m, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 9,98 (s, 1H), 10,96 (s, 1H).	1	1013,52
21	850,61	852,61	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,00-2,02 (m, 5H), 2,57-2,63 (m, 3H), 2,85 (s, 2H), 3,03 (s, 2H), 3,41-3,59 (m, 7H), 3,67 (s, 7H), 5,02-5,06 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,92-7,11 (m, 3H), 7,15-7,24 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 7,40-7,46 (m, 1H),7,57 (s, 1H), 7,74-7,85 (m, 2H), 9,99 (s, 1H) ,11,08 (s, 1H).	1	850,31
22	894,64	896,64	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,97-2,01 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,59-2,67 (m, 3H), 2,80-	1	894,36

			2,86 (m, 4H), 3,00 (s, 1H), 3,44-3,67 (m, 19H), 5,01-5,05 (m, 1H), 6,56 (br, 1H), 6,95-6,96 (m, 1H), 7,03-7,04 (m, 1H), 7,10-7,13 (m, 1H), 7,22-7,26 (m, 3H), 7,41-7,44 (m, 1H), 7,53-7,56 (m, 1H), 7,73-7,80 (m, 2H), 9,97 (s, 1H), 11,08 (s, 1H).		
23	938,68	940,68	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,99-2,06 (m, 4H), 2,55- 2,99 (m, 8H), 3,33-3,67 (m, 22H), 5,04 (dd, J = 5,2, 13,2 Hz, 1H), 6,53-6,58 (m, 1H), 7,00-7,11 (m, 3H), 7,19-7,30 (m, 3H), 7,41-7,46 (m, 1H), 7,51-7,55 (m, 1H), 7,75-7,80 (m, 2H), 9,98 (s, 1H), 11,08 (s, 1H).	1	938,41
24	982,72	984,72	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,99-2,06 (m, 4H), 2,55- 2,99 (m, 8H), 3,33-3,68 (m, 26H), 5,04 (dd, J = 5,2 Hz, J = 12,8 Hz, 1H), 6,56-6,59 (m, 1H), 7,01-7,10 (m, 3H), 7,22-7,27 (m, 3H), 7,41-7,44 (m, 1H), 7,52-7,57 (m, 1H), 7,79-7,81 (m, 2H), 9,99 (s, 1H), 11,09 (s, 1H).	1	982,46
25	1026,76	1028,76	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,01-2,06 (m, 4H), 2,54-2,77 (m, 3H), 2,92 (d, J = 5,4 Hz, 4H), 3,46-3,59 (m, 26H), 4,07-4,30 (m, 5H), 5,04 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 7,08 (s, 3H), 7,23 (s, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,56 (s, 1H),7,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,08 (s, 2H), 11,08 (s, 1H).	1	1026,52
26	852,59	854,59	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,20-1,28 (m, 1H), 1,98-2,07 (m, 1H), 2,54-2,67 (m, 3H), 2,73-2,97 (m, 3H), 3,09-3,17 (m, 2H), 3,46-3,80 (m, 11H), 4,21-4,36 (m, 2H), 5,09-5,13 (m, 1H), 6,07 (s, 2H), 6,99-7,07 (m, 1H), 7,12-7,45 (m, 7H), 7,69-7,80 (m, 3H), 9,97 (s, 1H), 11,10 (s, 1H).	1	852,28
27	896,63	898,63	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,97-2,07 (m, 2H), 2,54-2,74 (m, 4H), 2,87 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 3,64-3,78 (m, 13H), 4,12 (s, 3H), 4,30 (s, 2H), 5,08-5,13 (m, 1H), 6,13 (s, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,23-7,24 (m, 2H), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,41-7,47 (m, 2H), 7,79-7,83 (m, 2H), 8,05-8,07 (m, 1H), 10,11 (s, 1H), 11,11 (s, 1H).	1	896,33
28	940,66	942,66	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,99-2,07 (m, 1H), 2,53-2,72 (m, 4H), 2,78-2,90 (m,	1	940,38

			2H), 2,92-3,08 (m, 2H), 3,36-3,82 (m, 20H), 4,14-4,32 (m, 2H), 5,06-5,15 (m, 1H), 6,08 (s, 2H),7,04(s, 1H), 7,08-7,34 (m, 5H), 7,37-7,45 (m, 2H), 7,71-7,85 (m, 3H), 9,97 (s, 1H), 11,10 (s, 1H).		
29	984,7	986,7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,03-2,06 (m, 1H), 2,55-2,67 (m, 3H), 2,81-3,00 (m, 4H), 3,42-3,74 (m, 23H), 4,26 (s, 2H), 5,09-5,13 (m, 1H), 6,09 (s, 2H), 6,98-7,19 (m, 2H), 7,23-7,27 (m, 3H), 7,32-7,34 (m, 1H), 7,42-7,47 (m, 2H), 7,77-7,81 (m, 3H), 9,98 (s, 1H), 11,11 (s, 1H).	1	984,44
30	1028,74	1030,74	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,03-2,06 (m, 1H), 2,54-2,68 (m, 3H), 2,81-2,93 (m, 3H), 3,00 (s, 1H), 3,36-3,76 (m, 27H), 4,28 (s, 2H), 5,09-5,14 (m, 1H), 6,09 (s, 2H), 6,99-7,11 (m, 2H), 7,20-7,27 (m, 3H), 7,33-7,35 (m, 1H), 7,41-7,46 (m, 2H), 7,78-7,82 (m, 3H), 9,98 (s, 1H), 11,11 (s, 1H).	1	1028,49
31	851,6	853,6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,91-2,03 (m, 2H), 2,56-2,67 (m, 2H), 2,81-2,91 (m, 2H), 2,98-3,07 (m, 2H), 3,41-3,82 (m, 15H), 5,01-5,06 (m, 1H), 6,08 (s, 2H), 6,64-6,75 (m, 1H), 6,96-7,32 (m, 7H), 7,40-7,45 (m, 1H), 7,55-7,59 (m, 1H), 7,74-7,83 (m, 2H), 9,97 (s, 1H), 11,08 (s, 1H).	1	851,29
32	895,65	897,65	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,12-1,33 (m, 2H), 1,97-2,03 (m, 1H), 2,52-2,67 (m, 3H), 2,80-3,00 (m, 4H), 3,17 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,34-3,70 (m, 16H), 5,00-5,05 (m, 1H), 6,08 (s, 2H), 6,50-6,62 (m, 1H), 6,94-7,26 (m, 7H), 7,40-7,56 (m, 2H), 7,72-7,80 (m, 2H), 9,97 (s, 1H), 11,07 (s, 1H).	1	895,35
33	939,67	941,67	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,91-2,08 (m, 2H), 2,54-2,68 (m, 3H), 2,72-3,06 (m, 5H), 3,36-3,74 (m, 21H), 4,99-5,07 (m, 1H), 6,08 (s, 2H), 6,50-6,60 (m, 1H), 6,92-7,15 (m, 4H), 7,19-7,29 (m, 3H), 7,39-7,46 (m, 1H), 7,49-7,57 (m, 1H), 7,70-7,83 (m, 2H), 9,98 (s, 1H), 11,08 (s, 1H).	1	939,40
34	983,7	984,7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,98-2,03 (m, 2H), 2,25-2,33 (m, 1H), 2,52-2,99 (m,	1	983,45

			8H), 3,00 (s, 1H), 3,37-3,68 (m, 24H), 5,02-5,07 (m, 1H), 6,08 (s, 2H), 6,56-6,58 (m, 1H), 6,97-7,15 (m, 4H), 7,23-7,27 (m, 3H), 7,41-7,44 (m, 1H), 7,52-7,57 (m, 1H), 7,77-7,80 (m, 2H), 9,98 (s, 1H), 11,08 (s, 1H).		
35	1027,76	1029,76	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,00-2,05 (m, 1H), 2,44-2,45 (m, 1H), 2,52-2,72 (m, 4H), 2,81-2,92 (m, 3H), 3,00 (s, 2H), 3,45-3,62 (m, 29H), 5,02-5,07 (m, 1H), 6,08 (s, 2H), 6,57-6,59 (m, 1H), 7,01-7,04 (m, 2H), 7,10-7,13 (m, 1H), 7,23-7,27 (m, 3H), 7,41-7,45 (m, 1H), 7,53-7,58 (m, 1H), 7,78-7,82 (m, 2H), 9,98 (s, 1H) 11,08 (m, 1H).	1	1027,51
36	838,6	840,6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,93-1,99 (m, 1H), 2,23-2,37 (m, 1H), 2,56-2,67 (m, 2H), 2,76-2,79 (m, 1H), 2,85-2,93 (m, 2H), 3,10 (s, 1H), 3,48-3,79 (m, 13H), 4,15-4,38 (m, 4H), 5,04-5,08 (m, 1H), 6,08 (s, 2H), 7,04-7,27 (m, 7H), 7,40-7,45 (m, 1H), 7,50-7,61 (m, 1H), 7,76-7,83 (m, 2H), 9,98 (s, 1H), 10,95 (s, 1H).	1	838,29
37	882,64	884,64	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,94-2,01 (m, 1H), 2,31-2,38 (m, 1H), 2,55-2,70 (m, 3H), 2,76-2,96 (m, 3H), 3,02 (s, 1H), 3,10-3,18 (m, 1H), 3,43-3,79 (m, 15H), 4,06-4,37 (m, 4H), 5,04-5,08 (m, 1H), 6,08 (s, 2H), 7,01-7,27 (m, 7H), 7,41-7,44 (m, 1H), 7,54-7,59 (m, 1H), 7,73-7,85 (m, 2H), 9,99 (s, 1H), 10,95 (s, 1H).	1	882,35
38	926,67	928,68	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,94-2,07 (m, 1H), 2,31-2,40 (m, 1H), 2,54-2,70 (m, 3H), 2,80-3,08 (m, 6H), 3,36-3,82 (m, 18H), 4,04-4,40 (m, 4H), 5,06-5,15 (m, 1H), 6,08 (s, 2H), 6,96-7,18 (m, 4H), 7,20-7,31 (m, 3H), 7,39-7,47 (m, 1H), 7,55-7,63 (m, 1H), 7,73-7,85 (m, 2H),10,00 (s, 1H), 10,96 (s, 1H).	1	926,40
39	970,71	972,71	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,94-2,03 (m, 2H), 2,30-2,45 (m, 2H), 2,56-3,00 (m, 8H), 3,41-3,72 (m, 21H), 4,13-4,14 (m, 2H), 4,22-4,27 (m, 1H), 4,33-4,39 (m, 1H), 5,04-5,09 (m, 1H), 6,08 (s, 2H), 7,01-7,04 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,23-7,27 (m, 3H), 7,41-7,44 (m, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,77-7,80 (m, 2H), 9,97 (s, 1H), 10,95 (s, 1H).	1	970,45
40	1014,75	1016,75	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,00-2,13 (m, 2H), 2,37-2,48 (m, 1H), 2,65 (s, 1H), 2,73-	1	1014,51

			2,95 (m, 6H), 3,08 (s, 1H), 3,50-3,86 (m, 22H), 4,14-4,43 (m, 8H), 5,07-5,13 (m, 1H), 6,93-7,07 (m, 3H), 7,23-7,31 (m, 3H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,62-7,65 (m, 1H), 7,76-7,78 (m, 1H), 8,05-8,09 (m, 1H).		
41	864,51	866,51	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 10,09 - 9,91 (m, 1H), 7,85 - 7,73 (m, 2H), 7,64 - 7,50 (m, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 1H), 7,34 - 7,13 (m, 5H), 7,10 - 6,95 (m, 2H), 6,71 (br s, 1H), 5,14 - 4,97 (m, 1H), 3,86 - 3,70 (m, 4H), 3,67 - 3,38 (m, 8H), 3,33 (s, 3H), 3,07 - 2,98 (m, 2H), 2,94 - 2,81 (m, 2H), 2,72 - 2,56 (m, 3H), 2,43 - 2,32 (m, 2H), 2,06 - 1,94 (m, 1H), 1,03 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	1	864,33
42	908,55	910,55	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,3 (br s, 1H), 11,10 (br d, J = 2,5 Hz, 1H), 10,17 (br s, 1H), 8,10 - 8,05 (m, 2H), 7,84 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,65 - 7,41 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,29 - 7,21 (m, 2H), 7,21 - 7,08 (m, 2H), 7,01 (dd, J = 3,9, 6,9 Hz, 1H), 6,58 (br s, 1H), 5,05 (br d, J = 7,5 Hz, 1H), 4,20 (br s, 4H),3,86 - 3,56 (m, 15H), 2,94 - 2,73 (m, 4H), 2,68 - 2,56 (m, 3H), 2,43 - 2,23 (m, 2H), 2,02 (br d, J = 4,9 Hz, 1H), 1,03 (dt, J = 2,4, 7,3 Hz, 3H).	1	908,39
43	952,58	954,58	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (br s, 1H), 10,02 (br s, 1H), 7,83 - 7,71 (m, 2H), 7,59 - 7,47 (m, 1H), 7,47 - 7,36 (m, 1H), 7,26 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,23 - 7,19 (m, 2H), 7,15 - 6,96 (m, 4H), 6,66 - 6,46 (m, 1H), 5,07 - 5,00 (m, 1H), 3,74 - 3,37 (m, 23H), 3,00 - 2,73 (m, 4H), 2,63 - 2,54 (m, 3H), 2,44 - 2,35 (m, 2H), 2,08 - 1,96 (m, 1H), 1,06 - 0,97 (m, 3H).	1	952,44
44	996,62	998,62	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,63 (br s, 1H), 11,10 (s, 1H), 8,29 (br s, 1H), 8,10 (br d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,61 - 7,52 (m, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 1H), 7,33 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 2H), 7,16 - 7,08 (m, 2H), 7,02 (dd, J = 3,4, 7,0 Hz, 1H), 6,80 - 6,28 (m, 1H), 5,05 (dd, J = 5,1, 12,8 Hz, 1H), 4,20 (br s, 4H), 3,72 (br s, 6H), 3,60 (br s, 2H), 3,56 - 3,41 (m, 14H), 3,01 - 2,81 (m, 4H), 2,77 - 2,63 (m, 2H), 2,57	1	996,49

			(br d, J = 17,0 Hz, 2H), 2,43 - 2,29 (m, 3H), 2,08 - 1,95 (m, 1H), 1,07 - 0,96 (m, 3H),		
45	1040,65	1042,65	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 10,45 - 9,40 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,83 - 7,73 (m, 2H), 7,61 - 7,48 (m, 1H), 7,43 (td, J = 4,0, 8,0 Hz, 1H), 7,35 - 6,98 (m, 7H), 6,59 (br t, J = 5,2 Hz, 1H), 5,05 (dd, J = 5,2, 12,8 Hz, 1H), 3,90 - 3,47 (m, 20H), 3,41 - 3,27 (m, 10H), 3,03 - 2,78 (m, 4H), 2,72 - 2,53 (m, 4H), 2,42 - 2,23 (m, 2H), 2,07 - 1,95 (m, 1H), 1,09 - 0,90 (m, 3H).	1	1040,54
46	865,5	867,5	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,11 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,10 - 8,09 (m, 2H), 7,84 - 7,82 (m, 2H), 7,46 -7,06 (m, 7H), 5,12 (dd, J = 5,2, 12,8 Hz, 1H), 4,37 - 4,20 (m, 5H), 3,77 - 3,60 (m, 7H), 2,95 - 2,84 (m, 6H), 2,73 – 2,56 (m, 4H), 2,41 - 2,35 (m, 2H), 2,05 - 2,02 (m, 1H), 1,05 - 0,95 (m, 3H),	1	865,32
47	909,53	911,53	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 7,83 - 7,71 (m, 3H), 7,44 - 7,19 (m, 6H), 7,11 (m, 2H), 5,12 (dd, J = 5,2, 12,9 Hz, 1H), 4,29 - 4,21 (m, 2H), 3,76 - 3,50 (m, 16H), 3,38 (s, 3H), 2,95 - 2,78 (m, 2H), 2,74 - 2,55 (m, 3H), 2,47 - 2,29 (m, 2H), 2,10 - 2,01 (m, 1H), 1,06 - 0,95 (m, 3H),	1	909,37
48	953,57	955,57	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,11 (br s, 1H), 10,07 (br s, 1H), 7,82 - 7,71 (m, 3H), 7,45 - 7,36 (m, 2H), 7,33 - 7,19 (m, 4H), 7,19 - 7,00 (m, 2H), 5,11 (dd, J = 5,4, 12,8 Hz, 1H), 4,31 - 4,13 (m, 2H), 3,77 - 3,40 (m, 21H), 3,02 - 2,77 (m, 4H), 2,65 - 2,55 (m, 3H), 2,44 - 2,34 (m, 2H), 2,16 - 1,98 (m, 1H), 1,09 - 0,97 (m, 3H).	1	953,42
49	997,6	999,6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,29 (br s, 1H), 11,12 (s, 1H), 10,14 (br s, 1H), 8,10 (br s, 1H), 8,01 (br s, 1H), 7,90 - 7,74 (m, 2H), 7,51 - 7,40 (m, 2H), 7,39 - 7,30 (m, 2H), 7,28 - 7,18 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 5,12 (br dd, J = 5,1, 12,5 Hz, 1H), 4,30 (br s, 2H), 4,21 (br s, 3H), 3,76 (br d, J = 11,8 Hz, 7H), 3,63 - 3,45 (m, 14H), 2,99 (s, 1H), 2,87 (s, 2H), 2,74 (br t, J = 5,6 Hz, 1H), 2,60 (br d, J = 18,3 Hz, 3H), 2,47 - 2,35 (m, 3H), 2,04 (br d, J = 4,8 Hz, 1H), 1,10 - 0,97 (m, 3H),	1	997,48

50	1041,63	1043,63	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,11 (br s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,86 - 7,74 (m, 3H), 7,46 - 7,38 (m, 2H), 7,33 (br dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 7,04 (s, 2H), 5,11 (dd, J = 5,4, 12,8 Hz, 1H), 4,28 (br s, 2H), 3,90 - 3,63 (m, 8H), 3,62 - 3,39 (m, 20H), 3,02 - 2,79 (m, 4H), 2,68 - 2,54 (m, 4H), 2,37 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,10 - 1,99 (m, 1H), 1,08 - 0,91 (m, 3H).	1	1041,53
51	895,55	897,55	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,80-7,76 (m, 2H), 7,63 - 7,53 (m, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,29 - 7,20 (m, 3H), 7,17 - 7,11 (m, 1H), 7,05-7,02 (m, 2H), 5,09-5,04 (m, 1H), 4,41 - 4,02 (m, 5H), 3,93 - 3,84 (m, 1H), 3,84 - 3,64 (m, 7H), 3,55-3,49 (m, 10H), 3,02 (s, 2H), 2,92 - 2,79 (m, 3H), 2,71 - 2,59 (m, 3H), 2,40 - 2,32 (m, 2H), 2,03 - 1,92 (m, 1H), 1,05-0,95 (m, 3H).	1	895,39
52	939,59	941,59	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,97 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,83 - 7,74 (m, 2H), 7,60 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 1H), 7,31 - 6,96 (m, 7H), 5,07 (dd, J=5,2, 13,2 Hz, 1H), 4,47 - 4,00 (m, 5H), 3,85 - 3,47 (m, 21H), 3,18 (s, 1H), 3,04 - 2,81 (m, 4H), 2,64 - 2,55 (m, 2H), 2,43 - 2,37 (m, 2H), 2,05 - 1,92 (m, 1H), 1,09 - 0,93 (m, 3H).	1	939,44
53	983,62	985,62	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,97 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 7,83 - 7,76 (m, 2H), 7,61 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 1H), 7,25 (dd, J=2,8, 18,0 Hz, 3H), 7,18 - 7,00 (m, 4H), 5,08 (dd, J=5,2, 13,2 Hz, 1H), 4,45 - 4,03 (m, 5H), 3,77 - 3,37 (m, 25H), 3,18 (d, J=5,2 Hz, 1H), 3,04 - 2,80 (m, 4H), 2,64 - 2,55 (m, 2H), 2,44 - 2,37 (m, 2H), 2,04 - 1,92 (m, 1H), 1,07 - 0,98 (m, 3H).	1	983,49
54	1027,65	1029,65	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,97 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 7,85 - 7,74 (m, 2H), 7,60 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,22-7,21 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,07 - 6,99 (m, 2H), 5,09-5,04 (m, 1H), 4,42 - 4,20 (m, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,99 - 3,61 (m, 9H), 3,60 - 3,39 (m, 19H), 3,06 - 2,74 (m, 5H), 2,71 - 2,57 (m, 4H), 2,42 - 2,29 (m, 3H), 2,05 - 1,87 (m, 1H), 1,03-0,99 (m, 3H).	1	1027,55

55	862,49	864,49	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,80 (br s, 2H), 7,58 (br s, 1H), 7,43 (br dd, J = 4,3, 7,9 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,24 - 7,12 (m, 3H), 7,11 - 6,95 (m, 2H), 6,90 - 6,67 (m, 2H), 6,18 (dd, J = 2,2, 16,4 Hz, 1H), 5,74 (br d, J = 11,9 Hz, 1H), 5,11 - 4,97 (m, 1H), 3,88 - 3,64 (m, 8H), 3,42 - 3,37 (m, 7H), 3,03 (s, 2H), 3,00 - 2,81 (m, 3H), 2,65 - 2,57 (m, 2H), 1,98 (br s, 1H),	1	862,32
56	906,53	908,53	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (br s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,85 - 7,73 (m, 2H), 7,61 - 7,41 (m, 2H), 7,27 - 7,22 (m, 3H), 7,26 - 6,97 (m, 4H), 6,85 (br dd, J = 10,5, 16,6 Hz, 1H), 6,59 (br s, 1H), 6,18 (dd, J = 2,0, 16,7 Hz, 1H), 5,74 (br d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,10 - 5,00 (m, 1H), 3,90 - 3,65 (m, 11H), 3,59 -3,52(m, 8H), 3,05 - 2,82 (m, 5H), 2,72 - 2,65 (m, 2H) , 2,08 - 1,95 (m, 1H),	1	906,37
57	950,56	952,57	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 10,00 (br s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,90 - 7,69 (m, 2H), 7,59 - 7,38 (m, 2H), 7,30 - 7,18 (m, 3H), 7,16 - 6,95 (m, 4H), 6,89 - 6,76 (m, 1H), 6,63 - 6,50 (m, 1H), 6,22 - 6,14 (m, 1H), 5,77 - 5,72 (m, 1H), 5,08 - 5,01 (m, 1H), 3,88 - 3,66 (m, 7H), 3,65 - 3,40 (m, 17H), 3,03 - 2,74 (m, 4H), 2,64 - 2,57 (m, 2H), 2,06 - 1,98 (m, 1H).	1	950,42
58	994,6	996,6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 10,01 (br s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,83 - 7,75 (m, 2H), 7,60 - 7,49 (m, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 1H), 7,26 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,22 (br d, J = 3,4 Hz, 2H), 7,16 - 6,95 (m, 4H), 6,90 - 6,78 (m, 1H), 6,57 (br s, 1H), 6,17 (br d, J = 17,0 Hz, 1H), 5,73 (br d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,04 (br dd, J = 5,1, 12,8 Hz, 1H), 3,88 - 3,66 (m, 7H), 3,61 - 3,41 (m, 21H), 3,03 - 2,74 (m, 4H), 2,60 (br s, 2H), 2,00 (br d, J = 19,4 Hz, 1H),	1	994,48
59	1038,63	1040,63	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,11 (br s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,88 - 7,74 (m, 2H), 7,61 - 7,53 (m, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 1H), 7,36 - 7,08 (m, 5H), 7,03 (br d, J = 10,4 Hz, 2H), 6,85 (dd, J = 10,4, 16,3 Hz, 1H), 6,59 (br s, 1H), 6,22 - 6,13 (m, 1H), 5,74 (br d, J = 11,2	1	1038,53

			Hz, 1H), 5,05 (dd, J = 5,4, 13,0 Hz, 1H), 3,91 - 3,66 (m, 7H), 3,64 - 3,43 (m, 21H), 3,38 - 3,31 (m, 2H), 3,03 - 2,80 (m, 4H), 2,63 - 2,57 (m, 4H), 2,08 - 1,92 (m, 1H).		
60	907,51	909,51	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,13 (br s, 1H), 10,04 (br s, 1H), 7,83 - 7,70 (m, 3H), 7,46 - 7,28 (m, 3H), 7,26 - 7,15 (m, 4H), 7,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 10,3, 16,9 Hz, 1H), 6,18 (dd, J = 2,2, 16,6 Hz, 1H), 5,74 (br d, J = 12,5 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 5,2, 12,9 Hz, 1H), 4,28 - 4,19 (m, 2H), 3,82 - 3,62 (m, 11H), 3,59 - 3,42 (m, 6H), 3,07 - 2,76 (m, 5H), 2,62 - 2,56 (m, 2H), 2,09 - 1,94 (m, 1H),	1	907,35
61	951,54	953,54	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,11 (br s, 1H), 10,18 (br s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,82 - 7,74 (m, 3H), 7,47 - 7,36 (m, 2H), 7,33 - 7,08 (m, 5H), 7,06 - 7,02 (m, 1H), 6,90 - 6,79 (m, 1H), 6,21 - 6,13 (m, 1H), 5,76 - 5,71 (m, 1H), 5,11 (dd, J = 5,6, 12,8 Hz, 1H), 4,30 - 4,15 (m, 2H), 3,88 - 3,62 (m, 10H), 3,59 - 3,44 (m, 12H), 3,05 - 2,76 (m, 4H), 2,63 - 2,59 (m, 2H), 2,09 - 1,99 (m, 1H).	1	951,41
62	995,46	997,46	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 10,06 (br d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,85 - 7,72 (m, 3H), 7,47 - 7,38 (m, 2H), 7,32 (br dd, J=2,1, 8,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,22 (br s, 2H), 7,04 (s, 2H), 6,88 - 6,75 (m, 1H), 6,17 (dd, J = 1,9, 16,7 Hz, 1H), 5,73 (br d, J=12,3 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 5,3, 12,9 Hz, 1H), 4,26 (br s, 2H), 4,05 - 3,68 (m, 10H), 3,60 - 3,36 (m, 16H), 3,02 - 2,78 (m, 4H), 2,59 (br d, J = 16,8 Hz, 2H), 2,11 - 1,98 (m, 1H).	1	995,46
63	1039,61	1041,61	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,13 (br s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,89 - 7,72 (m, 3H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,38 - 7,08 (m, 5H), 7,05 (s, 1H), 6,85 (dd, J = 10,2, 16,4 Hz, 1H), 6,18 (dd, J = 2,0, 17,0 Hz, 1H), 5,79 - 5,69 (m, 1H), 5,12 (dd, J = 5,2, 12,8 Hz, 1H), 4,28 (br s, 2H), 3,88 - 3,65 (m, 9H), 3,56 (br s, 4H), 3,41 (br s, 15H), 3,01 - 2,80 (m, 4H), 2,59 (br d, J = 16,8 Hz, 4H), 2,10 - 2,00 (m, 1H).	1	1039,51
64	849,39	851,39	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (br s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,83 - 7,77 (m, 2H), 7,64	1	849,32

			- 7,38 (m, 2H), 7,27 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,25 - 6,89 (m, 6H), 6,84 (br dd, J = 10,3, 16,8 Hz, 1H), 6,18 (dd, J = 2,4, 16,7 Hz, 1H), 5,78 - 5,70 (m, 1H), 5,07 (br dd, J = 5,0, 13,1 Hz, 1H), 4,42 - 4,12 (m, 4H), 3,86 - 3,64 (m, 10H), 3,57 (br s, 2H), 3,11 - 2,85 (m, 4H), 2,78 (br t, J = 6,7 Hz, 1H), 2,67 - 2,55 (m, 2H), 2,45 - 2,33 (m, 1H), 2,03 - 1,91 (m, 1H),		
65	893,43	895,43	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,82 - 7,74 (m, 2H), 7,57 (br dd, J = 8,8, 12,5 Hz, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 1H), 7,27 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 2H), 7,19 - 6,89 (m, 4H), 6,83 (br dd, J = 10,5, 16,6 Hz, 1H), 6,17 (dd, J = 2,1, 16,8 Hz, 1H), 5,79 - 5,67 (m, 1H), 5,06 (dd, J = 5,1, 13,1 Hz, 1H), 4,50 - 3,98 (m, 4H), 3,83 - 3,67 (m, 10H), 3,54 (br d, J = 4,3 Hz, 6H), 3,02 - 2,80 (m, 4H), 2,68 - 2,54 (m, 3H), 2,42 - 2,26 (m, 1H), 2,02 - 1,90 (m, 1H),	1	893,37
66	937,57	939,57	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,79 - 7,80 (m, 2H), 7,59 - 7,57 (m, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,09 - 7,07 (m, 2H), 7,05 - 7,01 (m, 3H), 7,00 - 6,95 (m, 1H), 6,83 - 6,80 (m, 1H), 6,16 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,73 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,08 - 5,04 (m, 1H), 4,32 - 4,21 (m, 2H), 4,13 - 4,02(m, 2H), 3,81 - 3,75 (m, 9H), 3,54 - 3,49 (m, 11H), 3,00 - 2,80 (m, 4H), 2,66 - 2,60 (m, 3H), 2,36 - 2,33 (m, 1H), 2,0 - 1,98 (m, 1H),	1	937,42
67	981,6	983,6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,97 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,82 - 7,75 (m, 2H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 1H), 7,26 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,22 (br d, J = 3,3 Hz, 2H), 7,20 - 7,06 (m, 2H), 7,06 - 6,99 (m, 2H), 6,84 (ddd, J = 2,2, 10,5, 16,6 Hz, 1H), 6,17 (dd, J = 2,0, 16,7 Hz, 1H), 5,78 - 5,70 (m, 1H), 5,07 (dd, J = 5,0, 13,3 Hz, 1H), 4,41 - 4,31 (m, 1H), 4,28 - 4,19 (m, 1H), 4,13 (br s, 2H), 3,90 - 3,59 (m, 12H), 3,47 (br s, 12H), 3,05 - 2,75 (m, 4H), 2,68 - 2,54 (m, 3H), 2,43 - 2,29 (m, 1H), 2,03 - 1,89 (m, 1H),	1	981,48
68	1025,63	1027,63	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (br s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,86 - 7,74 (m, 2H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 1H), 7,35 - 6,99 (m, 7H), 6,84 (dd, J = 10,4, 16,4 Hz,	1	1025,53

			1H), 6,18 (dd, J = 2,4, 16,8 Hz, 1H), 5,80 - 5,70 (m, 1H), 5,07 (dd, J = 5,2, 13,4 Hz, 1H), 4,42 - 4,22 (m, 2H), 4,16 (br s, 2H), 4,01 - 3,66 (m, 9H), 3,56 (br s, 8H), 3,43 (br d, J = 9,2 Hz, 7H), 3,03 - 2,78 (m, 4H), 2,62 - 2,57 (m, 5H), 2,44 - 2,34 (m, 1H), 2,03 - 1,91 (m, 1H).		
69	875,6	877,6	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (br s, 1H), 7,79 - 7,53 (m, 2H), 7,41 - 7,16 (m, 3H), 6,88 - 6,64 (m, 3H), 6,26 (br d, J=16,8 Hz, 1H), 5,79 (br d, J=10,4 Hz, 1H), 5,19 - 5,02 (m, 1H), 4,28 - 4,05 (m, 3H), 4,01 - 3,48 (m, 22H), 3,14 (br s, 2H), 2,95 (s, 2H), 2,89 - 2,66 (m, 6H), 2,17 - 1,99 (m, 1H).	1	875,28
70	875,6	877,6	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (br s, 1H), 7,76 - 7,51 (m, 2H), 7,41 - 6,96 (m, 4H), 6,87 - 6,62 (m, 4H), 6,25 (br d, J=16,6 Hz, 1H), 5,78 (br d, J=10,5 Hz, 1H), 5,17 - 5,00 (m, 1H), 4,31 - 4,02 (m, 1H), 3,95 - 3,52 (m, 15H), 3,14 (br s, 1H), 3,00 - 2,56 (m, 8H), 2,09 (br d, J=11,7 Hz, 1H).	1	875,28
71	919,63	921,63	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,76 - 7,58 (m, 1H), 7,35 - 7,23 (m, 1H), 7,17 (dd, J=2,3, 8,4 Hz, 1H), 6,84 - 6,73 (m, 1H), 6,70 (t, J=8,7 Hz, 1H), 6,25 (td, J=1,9, 16,8 Hz, 1H), 5,78 (d, J=10,8 Hz, 1H), 5,12 - 5,02 (m, 1H), 4,25 - 4,05 (m, 2H), 3,91 - 3,50 (m, 22H), 3,13 (br d, J=1,8 Hz, 1H), 2,96 - 2,88 (m, 2H), 2,87 - 2,80 (m, 2H), 2,78 - 2,62 (m, 3H), 2,15 - 2,01 (m, 1H), 2,15 - 2,01 (m, 1H).	1	919,34
72	919,63	921,63	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,75 - 7,61 (m, 1H), 7,35 - 7,22 (m, 1H), 7,17 (dd, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 6,83 - 6,74 (m, 1H), 6,70 (t, J=8,7 Hz, 1H), 6,25 (td, J=2,0, 16,8 Hz, 1H), 5,83 - 5,73 (m, 1H), 5,13 - 5,03 (m, 1H), 4,25 - 4,06 (m, 2H), 3,92 - 3,52 (m, 21H), 2,97 - 2,90 (m, 2H), 2,88 - 2,65 (m, 5H), 2,16 - 2,05 (m, 1H).	1	919,34
73	963,67	965,67	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 7,76 - 7,68 (m, 2H), 7,37 - 7,17 (m, 3H), 6,85 - 6,66 (m, 3H), 6,25 (dd, J=1,6, 16,4 Hz, 1H), 5,83 - 5,74 (m, 1H), 5,08 (dd, J=5,6, 12,4 Hz, 1H), 4,25 - 4,17 (m, 2H), 3,90 - 3,50 (m, 23H), 3,13 (br s, 1H), 2,93 (s, 2H), 2,88 - 2,80	1	963,39

			(m, 2H), 2,78 - 2,61 (m, 3H), 2,17 - 2,06 (m, 1H).		
74	963,67	965,67	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-*d*$_4$) δ 7,76 - 7,69 (m, 2H), 7,37 - 7,21 (m, 3H), 6,84 - 6,67 (m, 3H), 6,26 (br d, J=16,8 Hz, 1H), 5,79 (br d, J=11,2 Hz, 1H), 5,09 (br dd, J=5,6, 12,4 Hz, 1H), 4,21 (br s, 2H), 3,92 - 3,50 (m, 25H), 3,13 (br s, 1H), 2,93 (s, 2H), 2,88 - 2,66 (m, 6H), 2,17 - 2,06 (m, 1H).	1	963,39
75	1007,71	1009,71	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-*d*$_4$) δ 8,46 (br s, 1H), 7,78 - 7,69 (m, 2H), 7,40 - 7,21 (m, 3H), 6,85 - 6,66 (m, 3H), 6,25 (dd, J=2,0, 16,8 Hz, 1H), 5,79 (dd, J=2,0, 10,4 Hz, 1H), 5,09 (dd, J=5,6, 12,4 Hz, 1H), 4,57 (br s, 3H), 4,27 - 4,21 (m, 2H), 3,92 - 3,45 (m, 30H), 3,16 - 2,92 (m, 3H), 2,89 - 2,81 (m, 2H), 2,79 - 2,46 (m, 3H), 2,38 - 1,98 (m, 2H), 1,37 - 1,28 (m, 2H).	1	1007,44
76	1007,71	1009,71	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-*d*$_4$) δ 8,46 (br s, 1H), 7,77 - 7,70 (m, 2H), 7,39 - 7,23 (m, 3H), 6,86 - 6,66 (m, 3H), 6,25 (dd, J=1,6, 16,8 Hz, 1H), 5,83 - 5,75 (m, 1H), 5,09 (dd, J=5,6, 12,4 Hz, 1H), 4,57 (br s, 5H), 4,28 - 4,20 (m, 2H), 3,92 - 3,46 (m, 30H), 3,13 (br s, 1H), 2,93 (s, 2H), 2,88 - 2,80 (m, 2H), 2,78 - 2,45 (m, 3H), 2,38 - 1,98 (m, 2H), 1,34 - 1,29 (m, 2H).	1	1007,44
77	819,56	821,56	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-*d*$_4$) δ 7,72 (br d, J=8,0 Hz, 2H), 7,40 - 7,06 (m, 3H), 6,86 - 6,64 (m, 2H), 5,08 (br dd, J=4,8, 12,4 Hz, 1H), 4,24 (br s, 2H), 4,00 - 3,59 (m, 12H), 3,22 (br s, 1H), 3,05 - 2,64 (m, 7H), 2,19 - 2,05 (m, 4H).	1	819,22
78	819,56	821,56	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-*d*$_4$) δ 7,84 - 7,53 (m, 2H), 7,40 - 7,03 (m, 3H), 6,83 - 6,64 (m, 2H), 5,08 (br dd, J=4,8, 12,8 Hz, 1H), 4,33 - 4,11 (m, 2H), 4,02 - 3,64 (m, 12H), 3,22 (br s, 1H), 3,04 - 2,66 (m, 7H), 2,18 - 2,02 (m, 4H).	1	819,22
79	863,59	865,59	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (br s, 1H), 7,78 - 7,53 (m, 2H), 7,37 - 7,26 (m, 1H), 7,21 (br d, J=7,7 Hz, 1H), 6,85 - 6,65 (m, 3H), 5,13 - 5,01 (m, 1H), 4,26 - 4,05 (m, 3H), 3,96 - 3,48 (m, 22H), 3,14 (br s, 2H), 3,01 - 2,61 (m, 9H), 2,20 - 2,02 (m, 5H).	1	863,27

80	863,59	865,59	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 - 8,36 (m, 1H), 8,44 (br s, 1H), 7,72 - 7,53 (m, 1H), 7,37 - 7,25 (m, 1H), 7,23 - 6,98 (m, 1H), 6,82 - 6,65 (m, 1H), 5,07 (br dd, J=6,4, 11,9 Hz, 1H), 4,23 - 4,02 (m, 2H), 3,89 - 3,52 (m, 17H), 3,14 (br s, 1H), 2,98 - 2,91 (m, 1H), 2,88 - 2,66 (m, 5H), 2,15 (d, J=2,9 Hz, 4H).	1	863,27
81	907,63	909,63	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (s, 1H), 7,68 (br d, J=8,3 Hz, 1H), 7,42 - 7,10 (m, 3H), 6,82 - 6,63 (m, 2H), 5,07 (br dd, J=5,3, 12,7 Hz, 1H), 4,25 - 4,14 (m, 1H), 3,88 - 3,51 (m, 20H), 3,19 - 3,07 (m, 1H), 3,03 - 2,51 (m, 8H), 2,14 (d, J=2,9 Hz, 4H).	1	907,33
82	907,63	909,63	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (br s, 1H), 7,70 (br d, J=8,6 Hz, 1H), 7,37 - 7,27 (m, 2H), 7,24 - 7,14 (m, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,85 - 6,64 (m, 2H), 5,07 (br s, 1H), 4,66 - 4,49 (m, 3H), 4,28 - 4,07 (m, 1H), 3,86 - 3,72 (m, 7H), 3,67 - 3,51 (m, 7H), 3,13 (br s, 1H), 2,94 (s, 10H), 2,15 (br d, J=3,1 Hz, 4H).	1	907,33
83	951,67	953,67	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 7,76 - 7,65 (m, 2H), 7,37 - 7,18 (m, 3H), 6,76 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,70 (t, J=8,8 Hz, 1H), 5,08 (dd, J=5,2, 12,4 Hz, 1H), 4,26 - 4,16 (m, 2H), 3,87 - 3,47 (m, 23H), 3,13 (br s, 1H), 2,96 - 2,89 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,78 - 2,64 (m, 3H), 2,15 (m, 4H).	1	951,38
84	951,67	953,67	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 7,71 (br d, J=8,4 Hz, 2H), 7,37 - 7,20 (m, 3H), 6,76 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,70 (t, J=8,8 Hz, 1H), 5,08 (dd, J=5,6, 12,4 Hz, 1H), 4,24 - 4,18 (m, 2H), 3,86 - 3,49 (m, 23H), 3,13 (br s, 1H), 2,96 - 2,89 (m, 2H), 2,88 - 2,80 (m, 2H), 2,79 - 2,62 (m, 3H), 2,15 (m, 4H).	1	951,38
85	995,71	997,71	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,42 (br s, 1H), 7,78 - 7,68 (m, 2H), 7,39 - 7,22 (m, 3H), 6,76 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,70 (t, J=8,8 Hz, 1H), 5,09 (dd, J=5,6, 12,4 Hz, 1H), 4,66 - 4,47 (m, 2H), 4,27 - 4,21 (m, 2H), 3,87 - 3,46 (m, 30H), 3,15 - 2,92 (m, 3H), 2,89 - 2,80 (m, 2H), 2,78 - 2,46 (m, 3H), 2,38 - 1,99 (m, 5H), 1,36 - 1,28 (m, 2H).	1	995,43
86	995,71	997,71	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,51 (br s, 1H), 7,78 - 7,68 (m, 2H), 7,40 - 7,22 (m,	1	995,43

			3H), 6,80 - 6,66 (m, 2H), 5,09 (dd, J=5,6, 12,4 Hz, 1H), 4,57 (br s, 4H), 4,29 - 4,21 (m, 2H), 3,88 - 3,46 (m, 30H), 3,16 - 2,92 (m, 3H), 2,91 - 2,80 (m, 2H), 2,79 - 2,44 (m, 3H), 2,38 - 1,94 (m, 5H), 1,35 - 1,28 (m, 2H).		
87	817,57	819,57	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 10,46 (br s, 1H), 8,03 (br s, 1H), 7,96 - 7,72 (m, 1H), 7,68 - 7,54 (m, 1H), 7,39 (br d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,17 (br s, 1H), 7,10 - 6,96 (m, 1H), 6,84 (br dd, J = 8,4, 19,5 Hz, 3H), 6,17 (br d, J = 17,1 Hz, 1H), 5,85 - 5,60 (m, 1H), 5,13 - 4,95 (m, 1H), 4,41 - 4,10 (m, 8H), 3,86 (br s, 2H), 3,75 (br s, 4H), 3,07 (br s, 1H), 2,98 - 2,76 (m, 3H), 2,69 (br s, 1H), 2,61 (br s, 4H), 2,41 - 2,36 (m, 1H), 1,98 (br s, 1H).	1	817,25
88	817,57	819,57	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 10,55 - 10,16 (m, 1H), 8,02 (br s, 1H), 7,94 - 7,70 (m, 1H), 7,62 (br d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,37 (br s, 1H), 7,17 (br s, 1H), 7,08 - 6,95 (m, 1H), 6,88 - 6,69 (m, 3H), 6,17 (br d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,75 (br d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,06 (br dd, J = 4,6, 12,8 Hz, 1H), 4,41 - 4,09 (m, 8H), 3,85 (br s, 3H), 3,76 (br s, 4H), 3,07 (br s, 1H), 2,94 - 2,79 (m, 3H), 2,72 - 2,68 (m, 1H), 2,58 (br d, J = 18,1 Hz, 4H), 2,37 (br s, 1H), 1,97 (br s, 1H).	1	817,25
89	861,62	863,62	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,98 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 7,76 - 7,53 (m, 2H), 7,38 - 7,28 (m, 1H), 7,18 - 7,00 (m, 2H), 6,89 - 6,74 (m, 3H), 6,17 (d, J=15,6 Hz, 1H), 5,73 (d, J=12,4 Hz, 1H), 5,07 (dd, J=4,8, 13,2 Hz, 1H), 4,37 - 4,07 (m, 4H), 3,96 - 3,43 (m, 15H), 3,23 - 2,78 (m, 5H), 2,61 (s, 2H), 2,10 - 1,89 (m, 2H), 1,24 (s, 1H),	1	861,30
90	861,62	863,62	^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 10,96 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 7,71 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,63 - 7,52 (m, 1H), 7,39 - 7,27 (m, 1H), 7,25 - 6,90 (m, 3H), 6,88 - 6,73 (m, 3H), 6,23 - 6,11 (m, 1H), 5,80 - 5,66 (m, 1H), 5,06 (dd, J=5,2, 13,2 Hz, 1H), 4,39 - 4,07 (m, 4H), 3,89 - 3,41 (m, 17H), 3,09 - 2,80 (m, 4H), 2,65 - 2,55 (m, 2H), 2,43 - 2,33 (m, 1H), 2,09 - 1,93 (m, 1H),	1	861,30

91	905,65	907,65	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 7,70 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,60 - 7,58 (m, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 7,12 - 6,99 (m, 3H), 6,85 - 6,74 (m, 3H), 6,17 - 6,10 (m, 1H), 5,72 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,06 (dd, J = 5,2, 13,6 Hz, 1H), 4,37 - 4,21 (m, 2H), 4,15 - 4,09 (m, 2H), 3,75 - 3,67 (m, 10H), 3,56 - 3,51 (m, 10H), 3,01 - 2,81 (m, 4H), 2,66 - 2,60 (m, 3H), 2,40 - 2,32 (m, 1H), 1,98 - 1,95 (m, 1H),	1	905,35
92	905,65	907,65	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,79 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,39 - 7,37 (m, 1H), 7,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,01 - 7,00 (m, 1H), 6,88 - 6,75 (m, 3H), 6,18 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,07 - 5,04 (m, 1H), 4,39 - 4,33 (m, 2H), 4,26 - 4,16 (m, 6H), 3,87 - 3,70 (m, 16H), 2,96 - 2,84 (m, 4H), 2,72 - 2,58 (m, 3H), 2,41 - 2,34 (m, 1H), 2,01 - 1,92 (m, 1H),	1	905,35
93	949,69	951,69	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 7,82 - 7,53 (m, 2H), 7,37 - 7,26 (m, 1H), 7,21 - 6,94 (m, 3H), 6,87 - 6,72 (m, 3H), 6,28 - 6,03 (m, 1H), 5,72 (d, J=11,6 Hz, 1H), 5,06 (dd, J=5,0, 13,2 Hz, 1H), 4,42 - 4,20 (m, 2H), 4,13 (d, J=3,2 Hz, 2H), 3,79 - 3,43 (m, 24H), 3,08 - 2,74 (m, 4H), 2,68 - 2,54 (m, 3H), 2,45 - 2,32 (m, 1H), 2,09 - 1,82 (m, 1H),	1	949,41
94	949,69	951,69	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,98 (s, 1H), 10,40 - 10,06 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,61 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,39 - 6,99 (m, 4H), 6,90 - 6,72 (m, 3H), 6,17 (d, J=17,0 Hz, 1H), 5,73 (d, J=11,0 Hz, 1H), 5,07 (dd, J=5,0, 13,2 Hz, 1H), 4,44 - 4,20 (m, 2H), 4,15 (d, J=3,2 Hz, 2H), 3,86 - 3,46 (m, 24H), 3,06 - 2,93 (m, 2H), 2,92 - 2,80 (m, 2H), 2,68 - 2,58 (m, 3H), 2,40 - 2,31 (m, 1H), 2,04 - 1,92 (m, 1H).	1	949,41
95	993,72	995,72	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,97 (s, 1H), 10,68 - 9,90 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,39 - 7,27 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,05 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,89 - 6,74 (m, 3H), 6,17 (dd, J = 2,0, 16,4 Hz, 1H), 5,78 - 5,70 (m, 1H), 5,08 (dd, J = 5,2, 13,2 Hz, 1H), 4,43 - 4,22 (m, 2H), 4,17 (br s, 2H), 3,82 - 3,64 (m, 10H), 3,59 - 3,46 (m, 18H),	1	993,46

			3,09 - 2,76 (m, 4H), 2,70 - 2,52 (m, 5H), 2,44 - 2,28 (m, 1H), 2,04 - 1,93 (m, 1H).		
96	993,72	995,72	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 10,97 (s, 1H), 10,27 (br s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38 - 7,26 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,05 (br d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,89 - 6,74 (m, 3H), 6,17 (dd, J = 2,4, 16,8 Hz, 1H), 5,78 - 5,67 (m, 1H), 5,08 (dd, J = 5,2, 13,2 Hz, 1H), 4,43 - 4,22 (m, 2H), 4,17 (br s, 2H), 3,82 - 3,63 (m, 10H), 3,59 - 3,46 (m, 16H), 3,02 - 2,80 (m, 4H), 2,70 - 2,54 (m, 5H), 2,44 - 2,30 (m, 1H), 2,03 - 1,92 (m, 1H).	1	993,46
97	805,57	807,57	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-*d*$_4$) δ 8,32 (br s, 1H), 7,77 - 7,54 (m, 2H), 7,35 - 7,26 (m, 1H), 7,01 - 6,91 (m, 1H), 6,81 - 6,75 (m, 1H), 6,74 - 6,68 (m, 1H), 5,06 (br dd, J = 6,8, 11,9 Hz, 1H), 4,57 (br s, 6H), 4,24 - 4,07 (m, 3H), 3,79 - 3,71 (m, 6H), 3,22 (br s, 2H), 3,03 (s, 2H), 2,95 - 2,82 (m, 2H), 2,81 - 2,64 (m, 2H), 2,47 - 2,32 (m, 1H), 2,16 - 2,08 (m, 4H).	1	805,24
98	805,57	807,57	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-*d*$_4$) δ 8,31 (br s, 1H), 7,81 - 7,56 (m, 2H), 7,39 - 7,27 (m, 1H), 7,05 - 6,91 (m, 1H), 6,81 - 6,77 (m, 1H), 6,76 - 6,71 (m, 1H), 5,08 (br dd, J = 7,2, 12,2 Hz, 1H), 4,59 (br s, 6H), 4,41 - 4,11 (m, 3H), 3,83 - 3,69 (m, 6H), 3,24 (br s, 2H), 3,05 (s, 2H), 2,97 - 2,83 (m, 2H), 2,79 (br s, 2H), 2,51 - 2,35 (m, 1H), 2,19 - 2,08 (m, 4H).	1	805,24
99	849,61	851,61	^{1}H NMR (DMSO-*d*$_6$) δ 10,98 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 7,74 - 7,52 (m, 2H), 7,40 - 6,71 (m, 6H), 5,07 (dd, J=5,2, 13,2 Hz, 1H), 4,36 - 4,08 (m, 4H), 3,92 - 3,43 (m, 15H), 3,14 - 2,70 (m, 5H), 2,61 (s, 2H), 2,11 - 1,90 (m, 5H), 1,24 (s, 1H),	1	849,29
100	849,61	851,61	^{1}H NMR (DMSO-*d*$_6$) δ 10,96 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 7,70 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,64 - 7,52 (m, 1H), 7,37 - 7,27 (m, 1H), 7,25 - 6,91 (m, 3H), 6,87 - 6,72 (m, 2H), 5,06 (dd, J=5,1, 13,3 Hz, 1H), 4,40 - 4,06 (m, 4H), 3,80 - 3,42 (m, 17H), 3,09 - 2,81 (m, 4H), 2,65 - 2,55 (m, 2H), 2,39 - 2,28 (m, 1H), 2,09 - 1,95 (m, 4H),	1	849,29
101	893,65	895,65	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 10,97 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 8,01 - 7,78 (m, 2H), 7,61-	1	893,34

			7,59 (m, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,14 - 7,12 (m, 1H),7,03 - 7,00 (m, 1H), 6,88 - 6,80 (m, 2H), 5,06 (dd, J = 4,8, 13,2 Hz, 1H), 4,39 - 4,21 (m, 2H), 4,17 - 4,13 (m, 5H), 3,77 - 3,64 (m, 9H), 3,58 - 3,54 (m, 6H), 2,97 - 2,86 (m, 5H), 2,74 - 2,58 (m, 4H), 2,38 - 2,33 (m, 1H), 2,07 - 2,04 (m, 3H), 1,98 - 1,95 (m, 1H),		
102	893,65	895,65	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 7,68 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 7,12 - 6,99 (m, 3H), 6,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,78 - 6,74 (m, 1H), 5,08 - 5,04 (m, 1H), 4,37 - 4,21 (m, 2H), 4,14 - 4,08 (m, 2H), 3,74 - 3,41 (m, 18H), 3,02 - 2,81 (m, 5H), 2,66 - 2,60 (m, 4H), 2,37 - 2,33 (m, 1H), 2,04 - 2,03 (m, 3H), 1,98 - 1,95 (m, 1H),	1	893,34
103	937,68	939,68	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 11,27 - 10,62 (m, 1H), 10,47 - 9,91 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,61 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,41 - 6,97 (m, 4H), 6,91 - 6,70 (m, 2H), 5,06 (dd, J=5,0, 13,2 Hz, 1H), 4,41 - 4,20 (m, 2H), 4,14 (d, J=4,0 Hz, 2H), 3,78 - 3,45 (m, 24H), 3,08 - 2,77 (m, 4H), 2,58 (d, J=18,6 Hz, 3H), 2,41 - 2,28 (m, 1H), 2,10 - 1,91 (m, 4H).	1	937,40
104	937,69	939,69	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 11,14 - 10,77 (m, 1H), 10,20 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,61 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,35 - 6,99 (m, 4H), 6,87 - 6,71 (m, 2H), 5,07 (dd, J=5,0, 13,0 Hz, 1H), 4,42 - 4,20 (m, 2H), 4,14 (d, J=3,2 Hz, 2H), 3,84 - 3,47 (m, 24H), 3,02 (s, 2H), 2,92 - 2,74 (m, 1H), 2,92 - 2,73 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,41 - 2,31 (m, 1H), 2,13 - 1,92 (m, 4H).	1	937,40
105	981,73	983,73	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 10,97 (br s, 1H), 10,64 - 9,73 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40 - 7,23 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,05 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,87 - 6,73 (m, 2H), 5,08 (dd, J = 5,2, 13,2 Hz, 1H), 4,44 - 4,21 (m, 2H), 4,17 (br s, 2H), 3,77 - 3,63 (m, 10H), 3,53 - 3,46 (m, 16H), 3,05 - 2,80 (m, 4H), 2,72 - 2,54 (m, 5H), 2,43 - 2,30 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 2,01 - 1,93 (m, 1H).	1	981,45
106	981,72	983,72	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 10,97 (s, 1H), 10,41 - 10,03 (m, 1H), 8,23 (s, 1H),7,71	1	981,45

			(s, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,05 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,88 - 6,74 (m, 2H), 5,07 (dd, J = 5,2, 13,2 Hz, 1H), 4,42 - 4,23 (m, 2H), 4,17 (br s, 2H), 3,77 - 3,62 (m, 16H), 3,49 (br s, 10H), 2,92 - 2,81 (m, 4H), 2,68 (br s, 5H), 2,35 (br d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,99 (br s, 1H).		
107	830,57	832,57	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 10,18 (br s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 1H), 7,38 - 7,27 (m, 1H), 7,24 - 7,15 (m, 1H), 7,13 - 6,91 (m, 2H), 6,87 - 6,65 (m, 4H), 6,23 - 6,09 (m, 1H), 5,80 - 5,67 (m, 1H), 5,11 - 4,95 (m, 1H), 3,88 - 3,62 (m, 7H), 3,60 - 3,44 (m, 9H), 3,10 - 2,80 (m, 4H), 2,65 - 2,58 (m, 2H), 2,06 - 1,94 (m, 1H).	1	830,25
108	830,57	832,57	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 10,19 (br s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,63 - 7,54 (m, 1H), 7,41 - 7,26 (m, 1H), 7,24 - 7,15 (m, 1H), 7,14 - 6,91 (m, 2H), 6,88 - 6,68 (m, 4H), 6,23 - 6,09 (m, 1H), 5,80 - 5,66 (m, 1H), 5,10 - 4,96 (m, 1H), 3,93 - 3,61 (m, 7H), 3,60 - 3,45 (m, 9H), 3,08 - 2,80 (m, 4H), 2,64 - 2,57 (m, 2H), 2,07 - 1,90 (m, 1H).	1	830,25
109	874,61	876,61	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 10,57 - 9,79 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,69 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 7,59 - 7,41 (m, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,99 (br t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,87 - 6,73 (m, 3H), 6,62 - 6,49 (m, 1H), 6,16 (dd, J = 2,0, 16,6 Hz, 1H), 5,80 - 5,68 (m, 1H), 5,03 (dd, J = 5,3, 12,9 Hz, 1H), 3,82 - 3,71 (m, 5H), 3,66 (br s, 3H), 3,60 - 3,49 (m, 8H), 3,05 - 2,80 (m, 4H), 2,65 - 2,52 (m, 6H), 2,00 (br d, J = 10,5 Hz, 1H).	1	874,30
110	874,61	876,61	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 10,19 (br s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,70 (br d, J = 13,8 Hz, 1H), 7,59 - 7,43 (m, 1H), 7,32 (q, J = 7,5 Hz, 1H), 7,13 (br d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,99 (br t, J = 7,0 Hz, 1H), 6,88 - 6,73 (m, 3H), 6,59 (br d, J = 5,9 Hz, 1H), 6,16 (br d, J = 18,6 Hz, 1H), 5,73 (br d, J = 12,7 Hz, 1H), 5,10 - 4,96 (m, 1H), 3,81 - 3,66 (m,	1	874,30

			8H), 3,60 - 3,50 (m, 8H), 3,07 - 2,80 (m, 4H), 2,66 - 2,54 (m, 6H), 2,01 (br d, J = 10,3 Hz, 1H).		
111	918,65	920,65	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 8,10 - 8,00 (m, 1H), 7,94 - 7,77 (m, 1H), 7,55 - 7,51 (m, 1H), 7,39 - 7,37 (m, 1H), 7,11 - 7,00 (m, 2H), 6,87 - 6,74 (m, 3H), 6,59 - 6,56 (m, 1H), 6,18 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,04 (dd, J = 4,8, 13,2 Hz, 1H), 4,25 - 4,13 (m, 3H), 3,85 - 3,68 (m, 17H), 2,95 - 2,84 (m, 4H), 2,70 - 2,59 (m, 6H), 2,02 - 1,99 (m, 1H),	1	918,35
112	918,65	920,65	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 8,02 - 8,00 (m, 1H), 7,95-7,80 (m, 1H), 7,55 - 7,51 (m, 1H), 7,40 - 7,38 (m, 1H), 7,12 - 7,01 (m, 2H), 6,88 - 6,74 (m, 3H), 6,55 - 6,50 (m, 1H), 6,18 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,04 (dd, J = 4,8, 13,6 Hz, 1H), 4,20 - 4,11 (m, 3H), 3,86 - 3,68 (m, 17H), 2,95 - 2,84 (m, 4H), 2,71 - 2,55 (m, 6H), 2,02 - 2,00 (m, 1H),	1	918,35
113	962,68	964,68	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 10,45 - 9,96 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,63 - 7,49 (m, 1H), 7,32 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18 - 7,07 (m, 1H), 7,03 (dd, J = 2,0, 7,2 Hz, 1H), 6,89 - 6,72 (m, 3H), 6,64 - 6,53 (m, 1H), 6,23 - 6,09 (m, 1H), 5,73 (dd, J = 1,6, 12,4 Hz, 1H), 5,05 (dd, J = 4,8, 13,2 Hz, 1H), 3,88 - 3,66 (m, 8H), 3,62 - 3,45 (m, 16H), 3,02 - 2,80 (m, 4H), 2,72 - 2,52 (m, 6H), 2,08 - 1,97 (m, 1H).	1	962,41
114	962,68	964,68	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 10,17 (br s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,62 - 7,45 (m, 1H), 7,32 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 5,2, 8,4 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 1,6, 7,2 Hz, 1H), 6,87 - 6,73 (m, 3H), 6,58 (br d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,17 (br d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,73 (br d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,05 (dd, J = 5,2, 12,8 Hz, 1H), 3,84 - 3,64 (m, 8H), 3,61 - 3,44 (m, 16H), 3,04 - 2,80 (m, 4H), 2,77 - 2,52 (m, 6H), 2,07 - 1,97 (m, 1H).	1	962,41
115	1006,72	1008,72	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 8,04 - 7,83 (m, 2H), 7,59 -	1	1006,46

			7,52 (m, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,14 - 7,11 (m, 1H), 7,03 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,89 - 6,76 (m, 3H), 5,69 (s, 1H), 6,19 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,76 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,06 (dd, J = 5,2, 12,8 Hz, 1H), 4,18 - 3,71 (m, 20H), 3,61 - 3,51 (m, 8H), 2,97 - 2,86 (m, 4H), 3,72 - 2,58 (m, 6H), 2,07 - 2,01 (m, 1H),		
116	1006,72	1008,72	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 8,03 - 7,78 (m, 2H), 7,57 - 7,55 (m, 1H), 7,37 - 7,32 (m, 1H), 7,14 - 7,11 (m, 1H), 7,03 - 7,02 (m, 1H), 6,88 - 6,80 (m, 3H), 6,55 (s, 1H), 6,18 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 10 Hz, 1H), 5,07 - 5,04 (m, 1H), 4,18 - 3,60 (m, 20H), 3,54 - 3,50 (m, 8H), 2,97 - 2,85 (m, 4H), 2,71 - 2,53 (m, 6H), 2,03 - 2,00 (m, 1H),	1	1006,46
117	818,57	820,57	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 10,48 (br s, 1H), 8,03 (br s, 1H), 7,99 - 7,75 (m, 1H), 7,66 - 7,52 (m, 1H), 7,45 - 7,33 (m, 1H), 7,25 - 7,13 (m, 1H), 7,08-6,98 (m, 1H), 6,92 - 6,79 (m, 2H), 6,78 - 6,67 (m, 1H), 5,11 - 4,96 (m, 1H), 4,24 - 4,06 (m, 3H), 3,76 - 3,58 (m, 12H), 3,08 - 2,81 (m, 4H), 2,74 - 2,62 (m, 2H), 2,61 - 2,54 (m, 1H), 2,10 - 1,95 (m, 4H).	1	818,24
118	818,57	820,57	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 10,46 (br s, 1H), 8,10 - 7,75 (m, 2H), 7,65 - 7,50 (m, 1H), 7,44 - 7,33 (m, 1H), 7,25 - 7,12 (m, 1H), 7,08 - 6,98 (m, 1H), 6,91 - 6,79 (m, 2H), 6,78 - 6,67 (m, 1H), 5,10 - 4,97 (m, 1H), 4,22 - 4,05 (m, 3H), 3,77 - 3,56 (m, 12H), 3,07 - 2,80 (m, 4H), 2,72 - 2,62 (m, 2H), 2,61 - 2,54 (m, 1H), 2,09 - 1,93 (m, 4H).	1	818,24
119	862,6	864,6	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,10 - 7,82 (m, 1H), 7,46 - 7,25 (m, 2H), 7,07 - 6,56 (m, 4H), 5,03 (br s, 1H), 4,35 - 3,59 (m, 16H), 3,51 - 3,36 (m, 2H), 3,16 - 3,06 (m, 3H), 2,92 - 2,59 (m, 5H), 2,23 - 2,04 (m, 4H).	1	862,29
120	862,6	864,6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (br s, 1H), 10,72 - 9,82 (m, 1H), 8,24 (br s, 1H), 7,73 - 7,64 (m, 1H), 7,61 - 7,43 (m, 1H), 7,31 (q, J = 7,5 Hz, 1H), 7,24 - 7,10 (m, 1H),	1	862,29

			7,07 - 6,94 (m, 2H), 6,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,76 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 6,65 - 6,49 (m, 1H), 5,03 (dd, J = 5,4, 13,0 Hz, 1H), 3,63 (br s, 9H), 3,60 - 3,51 (m, 10H), 3,05 - 2,79 (m, 4H), 2,70 - 2,55 (m, 3H), 2,09 - 1,96 (m, 4H).		
121	906,64	908,64	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,01 - 7,99 (m, 1H), 7,95 - 7,68 (m, 1H), 7,55 - 7,51 (m, 1H), 7,39 - 7,38 (m, 1H), 7,12 - 7,02 (m, 2H), 6,88-6,80 (m, 2H), 6,61 - 6,56 (m, 1H), 5,07 - 5,02 (m, 1H), 4,38 - 4,08 (m, 3H), 3,82 - 3,59 (m, 17H), 2,95 - 2,84 (m, 4H), 2,70 - 2,55 (m, 6H), 2,05 - 2,00 (m, 4H),	1	906,34
122	906,64	908,64	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,04 - 7,92 (m, 1H), 7,91 - 7,67 (m, 1H), 7,62 - 7,48 (m, 1H), 7,44 - 7,28 (m, 1H), 7,08 - 7,01 (m, 2H), 6,87-6,82 (m, 2H), 6,61 - 6,52 (m, 1H), 5,06 - 5,02 (m, 1H), 4,15 - 4,08 (m, 3H), 3,75 - 3,59 (m, 17H), 2,95 - 2,84 (m, 4H), 2,69 - 2,60 (m, 6H), 2,05 - 2,03 (m, 4H),	1	906,34
123	950,68	952,68	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 10,20 (br s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,61 - 7,48 (m, 1H), 7,32 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 - 7,06 (m, 1H), 7,03 (dd, J = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 6,88 - 6,73 (m, 2H), 6,62 - 6,51 (m, 1H), 5,05 (dd, J = 4,8, 13,2 Hz, 1H), 3,74 - 3,61 (m, 8H), 3,54 - 3,42 (m, 16H), 3,02 - 2,80 (m, 4H), 2,71 - 2,52 (m, 6H), 2,05 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 2,02 (br d, J = 7,2 Hz, 1H).	1	950,39
124	950,69	952,69	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 10,16 (br s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,56 (dt, J = 3,6, 7,6 Hz, 1H), 7,32 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 7,11 (br dd, J = 5,2, 8,4 Hz, 1H), 7,03 (br d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,88 - 6,73 (m, 2H), 6,58 (br d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,05 (dd, J = 4,8, 12,8 Hz, 1H), 3,78 - 3,61 (m, 8H), 3,57 - 3,42 (m, 16H), 3,06 - 2,77 (m, 4H), 2,59 (br d, J = 16,8 Hz, 6H), 2,05 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 2,01 (br s, 1H).	1	950,39
125	994,72	996,72	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,58 - 7,54 (m, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 1H), 7,13 - 7,10 (m, 1H), 7,03 - 7,01 (m, 1H), 6,89 - 6,80 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 5,07 - 5,02 (m, 1H), 4,16 - 3,19 (m, 12H), 3,73 - 3,50 (m,	1	994,45

			16H), 2,97 - 2,85 (m, 4H), 2,72 - 2,53 (m, 6H), 2,07 - 2,00 (m, 4H),		
126	994,72	996,72	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 8,08 - 8,02 (m, 2H), 7,58 - 7,54 (m, 1H), 7,41 - 7,35 (m, 1H), 7,14 - 7,10 (m, 1H), 7,03 - 7,02 (m, 1H), 6,88 - 6,80 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 5,07 - 5,02 (m, 1H), 4,79 - 4,12 (m, 9H), 3,73 - 3,69 (m, 9H), 3,54 - 3,50 (m, 10H), 2,97 - 2,85 (m, 4H), 2,72 - 2,53 (m, 6H), 2,05 - 2,00 (m, 4H),	1	994,45
127	1055,74	1057,75	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,89 - 8,81 (m, 1H), 8,32 (br s, 1H), 7,71 - 7,56 (m, 1H), 7,38 - 7,26 (m, 2H), 7,02 - 6,91 (m, 1H), 6,83 - 6,74 (m, 2H), 6,72 - 6,65 (m, 1H), 6,30 - 6,17 (m, 2H), 5,82 - 5,75 (m, 1H), 4,54 - 4,11 (m, 7H), 3,92 - 3,55 (m, 15H), 3,04 (s, 1H), 2,92 - 2,76 (m, 1H), 2,47 - 2,34 (m, 4H), 2,25 - 2,04 (m, 5H), 0,99 (br dd, J=6,4, 10,0 Hz, 3H), 0,84 (br dd, J=6,8, 9,6 Hz, 3H).	1	1055,60
128	1099,78	1101,78	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,87 - 8,80 (m, 1H), 8,87 - 8,80 (m, 1H), 8,39 (br s, 1H), 7,85 - 7,49 (m, 1H), 7,35 - 7,18 (m, 2H), 7,02 - 6,92 (m, 1H), 6,87 - 6,63 (m, 3H), 6,26 (br d, J=16,4 Hz, 1H), 6,21 - 6,17 (m, 1H), 5,79 (br d, J=11,1 Hz, 1H), 4,47 (br s, 1H), 4,35 - 4,22 (m, 1H), 4,20 - 3,97 (m, 1H), 3,94 - 3,53 (m, 18H), 3,13 (br s, 1H), 3,00 - 2,91 (m, 2H), 2,89 - 2,59 (m, 3H), 2,44 (d, J=7,9 Hz, 4H), 2,28 - 2,01 (m, 5H), 1,05 (dd, J=3,9, 6,8 Hz, 2H), 0,87 (d, J=6,4 Hz, 2H).	1	1099,65
129	1099,79	1101,79	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,88 - 8,79 (m, 1H), 7,77 - 7,57 (m, 1H), 7,28 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 7,03 - 6,95 (m, 1H), 6,87 - 6,64 (m, 3H), 6,30 - 6,19 (m, 2H), 5,84 - 5,74 (m, 1H), 4,53 - 4,31 (m, 3H), 4,23 - 3,98 (m, 1H), 3,91 - 3,51 (m, 16H), 3,13 (s, 1H), 3,00 - 2,91 (m, 1H), 2,95 (s, 5H), 2,52 - 2,52 (m, 1H), 2,50 - 2,40 (m, 3H), 2,28 - 2,19 (m, 3H), 1,02 (dd, J=2,8, 6,5 Hz, 1H), 0,88 - 0,78 (m, 1H).	1	1099,65
130	1143,82	1145,82	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,84 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,69 (br d, J=8,0 Hz, 1H), 7,38 (dd, J=4,0, 7,6 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,96 (br dd, J=8,8, 15,6 Hz, 2H), 6,84 - 6,73 (m, 2H), 6,69 (t, J=8,8 Hz, 1H), 6,25 (td, J=2,4, 16,8 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,81 - 5,75	1	1143,70

			(m, 1H), 4,56 - 4,39 (m, 4H), 4,20 - 4,13 (m, 1H), 4,05 (br s, 1H), 3,91 - 3,49 (m, 26H), 3,10 (br s, 1H), 2,92 (s, 2H), 2,83 (m, 1H), 2,71 (br t, J=6,8 Hz, 1H), 2,47 - 2,36 (m, 4H), 2,27 - 1,98 (m, 6H), 1,02 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,84 (d, J=6,8 Hz, 3H).		
131	1187,85	1189,85	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,84 (s, 1H), 7,73 (br s, 1H), 7,40 (br d, J=6,8 Hz, 1H), 7,32 - 7,25 (m, 1H), 7,03 - 6,98 (m, 2H), 6,84 - 6,74 (m, 2H), 6,69 (t, J=8,8 Hz, 1H), 6,25 (br d, J=16,8 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,78 (br d, J=10,4 Hz, 1H), 4,57 - 4,43 (m, 5H), 4,16 (m, 2H), 3,88 - 3,49 (m, 30H), 3,11 (br s, 1H), 2,92 (s, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,74 - 2,68 (m, 1H), 2,48 - 2,44 (m, 3H), 2,39 (m, 1H), 2,25 - 2,02 (m, 6H), 1,02 (br d, J=6,4 Hz, 3H), 0,84 (d, J=6,4 Hz, 3H).	1	1187,76
132	1231,89	1233,89	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,85 (s, 1H), 7,74 (br s, 1H), 7,41 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,35 - 7,24 (m, 1H), 7,08 - 6,97 (m, 2H), 6,86 - 6,74 (m, 2H), 6,69 (t, J=8,6 Hz, 1H), 6,32 - 6,18 (m, 2H), 5,78 (br d, J=10,4 Hz, 1H), 4,63 - 4,37 (m, 5H), 4,18 (br d, J=3,7 Hz, 2H), 3,88 - 3,44 (m, 30H), 3,12 (br s, 1H), 2,92 (s, 2H), 2,82 (br t, J=6,4 Hz, 1H), 2,72 (br t, J=6,0 Hz, 1H), 2,51 - 2,43 (m, 3H), 2,42 - 2,33 (m, 1H), 2,27 - 1,99 (m, 5H), 1,02 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,84 (d, J=6,8 Hz, 3H).	1	1231,81
133	820,55	822,55	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (br s, 1H), 10,76 - 9,69 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,87 - 7,65 (m, 2H), 7,48 - 7,39 (m, 1H), 7,38 - 7,05 (m, 3H), 6,85 - 6,72 (m, 2H), 6,06 (s, 2H), 5,11 (dd, J=5,2, 13,0 Hz, 1H), 4,30 (td, J=5,6, 15,0 Hz, 2H), 3,83 - 3,54 (m, 11H), 3,11 (br s, 2H), 2,94 - 2,76 (m, 4H), 2,67 - 2,53 (m, 3H), 2,09 - 1,99 (m, 1H).	1	820,21
134	864,59	866,59	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,17 (s, 1H), 10,57 (br s, 1H), 8,16 - 7,71 (m, 3H), 7,47 (d, J=6,4 Hz, 3H), 7,03 - 6,76 (m, 2H), 6,17 (br s, 2H), 5,17 (dd, J=5,2, 12,8 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,15 (s, 3H), 3,90 - 3,69 (m, 7H), 3,64 (s, 6H), 3,12 - 2,62 (m, 8H), 2,24 - 2,03 (m, 1H).	1	864,26
135	908,62	910,63	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,02 (d, J=4,4 Hz, 2H),	1	908,31

			7,84 - 7,76 (m, 1H), 7,44 - 7,29 (m, 3H), 6,89 - 6,80 (m, 2H), 6,14 (brs, 2H), 5,11 (dd, J=4,4,11,6 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,11 (m, 3H), 3,78 - 3,53 (m, 16H), 3,03 - 2,80 (m, 4H), 2,79 - 2,53 (m, 4H), 2,47 - 2,27 (m, 1H), 2,08 - 1,99 (m, 1H).		
136	952,66	954,66	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,11 (br s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,43 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,39 - 7,28 (m, 2H), 7,27 - 6,98 (m, 1H), 6,87 - 6,73 (m, 2H), 6,07 (s, 2H), 5,12 (dd, J=5,2, 12,8 Hz, 1H), 4,36 - 4,25 (m, 2H), 3,58 (br s, 14H), 3,44 - 3,17 (m, 10H), 3,02 (br s, 1H), 2,96 - 2,80 (m, 3H), 2,72 - 2,53 (m, 4H), 2,10 - 2,01 (m, 1H).	1	952,37
137	996,7	998,7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 10,21 (brs, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,47 - 7,41 (m, 1H), 7,39 - 7,27 (m, 2H), 7,25 - 6,99 (m, 1H), 6,83 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,77 (t, J=8,8 Hz, 1H), 6,08 (s, 2H), 5,12 (dd, J=5,2, 12,8 Hz, 1H), 4,35 - 4,22 (m, 2H), 3,78 - 3,73 (m, 2H), 3,72 - 3,64 (m, 2H), 3,60 - 3,53 (m, 7H), 3,51 - 3,46 (m, 11H), 3,46 - 3,44 (m, 3H), 3,41 - 3,40 (m, 2H), 3,06 - 2,95 (m, 2H), 2,94 - 2,77 (m, 3H), 2,71 - 2,51 (m, 4H), 2,09 - 1,99 (m, 1H).	1	996,42
138	806,56	808,56	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,26 (br s, 1H), 7,81 - 7,56 (m, 2H), 7,42 - 7,27 (m, 1H), 7,04 - 6,92 (m, 1H), 6,79 (br d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,76 - 6,69 (m, 1H), 5,18 - 5,03 (m, 1H), 4,58 (br s, 3H), 4,40 - 4,14 (m, 3H), 3,94 - 3,54 (m, 9H), 3,24 (br s, 2H), 3,05 (s, 2H), 2,96 - 2,85 (m, 2H), 2,81 - 2,67 (m, 2H), 2,51 - 2,29 (m, 1H), 2,20 - 2,00 (m, 1H).	1	806,22
139	850,61	852,61	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,98 (br s, 1H), 10,29 (br s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,74 - 7,64 (m, 1H), 7,63 - 7,51 (m, 1H), 7,36 - 7,26 (m, 1H), 7,26 - 6,92 (m, 3H), 6,86 - 6,73 (m, 2H), 6,09 (br s, 2H), 5,06 (dd, J=5,1, 13,3 Hz, 1H), 4,46 - 4,03 (m, 5H), 3,73 (br d, J=3,1 Hz, 4H), 3,64 - 3,54 (m, 11H), 3,06 - 2,79 (m, 4H), 2,71 - 2,54 (m, 3H), 2,42 - 2,23 (m, 1H), 2,08 - 1,86 (m, 1H).	1	850,28
140	894,64	896,64	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,94 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,68 - 7,67	1	894,33

			(m, 1H), 7,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 7,12 - 6,99 (m, 3H), 6,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,75 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,05 (s, 2H), 5,05 (dd, J = 4,8, 13,2 Hz, 1H), 4,37-4,21 (m, 2H), 4,14 - 4,08 (m, 2H), 3,75 - 3,73 (m, 1H), 3,72 - 3,64 (m, 3H), 3,57 - 3,55 (m, 6H), 3,46 - 3,35 (m, 10H), 3,01 (s, 1H), 2,94 - 2,81 (m, 3H), 2,66 - 2,53 (m, 3H), 2,41 - 2,30 (m, 1H), 1,98 - 1,95 (m, 1H),		
141	938,68	940,68	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,30 - 10,73 (m, 1H), 10,47 (br s, 1H), 8,04 (br s, 1H), 7,92 (br s, 1H), 7,62 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,48 - 7,28 (m, 1H), 7,16 (br d, J=6,0 Hz, 1H), 7,09 - 7,01 (m, 1H), 6,91 - 6,78 (m, 2H), 6,11 (br s, 2H), 5,07 (dd, J=5,2, 13,2 Hz, 1H), 4,39 - 4,24 (m, 2H), 4,17 (br d, J=2,8 Hz, 2H), 4,14 - 3,74 (m, 10H), 3,60 - 3,55 (m, 14H), 2,99 - 2,87 (m, 4H), 2,70 - 2,65 (m, 3H), 2,36 (br d, J=4,2 Hz, 1H), 2,03 - 1,93 (m, 1H).	1	938,38
142	982,72	984,72	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 10,57 - 10,09 (m, 1H), 8,01 (br s, 1H), 7,79 (br s, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,39 (br d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,16 (br s, 1H), 7,08 - 7,02 (m, 1H), 6,91 - 6,76 (m, 2H), 6,11 (br s, 2H), 5,07 (dd, J = 5,2, 13,4 Hz, 1H), 4,43 - 4,22 (m, 2H), 4,21 - 4,15 (m, 2H), 4,13 - 3,58 (m, 10H), 3,51 - 3,42 (m, 18H), 3,04 - 2,82 (m, 4H), 2,74 - 2,68 (m, 3H), 2,41 - 2,36 (m, 1H), 2,03 - 1,95 (m, 1H).	1	982,44
143	819,56	821,56	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 10,59 - 9,88 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,62 - 7,28 (m, 2H), 7,23 - 6,94 (m, 3H), 6,88 - 6,67 (m, 3H), 6,06 (s, 2H), 5,16 - 4,88 (m, 1H), 3,65 - 3,44 (m, 14H), 3,06 - 2,80 (m, 4H), 2,66 - 2,51 (m, 4H), 2,07 - 1,94 (m, 1H).	1	819,22
144	863,6	865,6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 10,51 - 9,98 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,67 (br d, J = 13,2 Hz, 1H), 7,59 - 7,42 (m, 1H), 7,31 (q, J = 7,7 Hz, 1H), 7,19 - 6,92 (m, 3H), 6,86 - 6,73 (m, 2H), 6,64 - 6,48 (m, 1H), 6,05 (s, 2H), 5,03 (dd, J = 5,4, 12,7 Hz, 1H), 3,57 (br d, J = 8,2 Hz, 8H), 3,52 - 3,44 (m, 10H), 3,04 - 2,77 (m, 4H), 2,67 - 2,53 (m,	1	863,28

			4H), 2,00 (br d, J = 10,1 Hz, 1H).		
145	907,64	909,64	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,69 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,56 - 7,52 (m, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 7,10 - 7,01 (m, 3H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,79 - 6,75 (m, 1H), 6,60 - 6,54 (m, 1H), 6,06 (s, 2H), 5,07 - 5,02 (m, 1H), 3,62 - 3,59 (m, 3H), 3,54 - 3,45 (m, 18H), 3,01 - 2,81 (m, 5H), 2,67 - 2,53 (m, 4H), 2,04 - 2,01 (m, 1H),	1	907,33
146	951,68	953,68	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (br s, 1H), 10,71 - 9,68 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,56 (dt, J = 4,0, 7,8 Hz, 1H), 7,32 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 5,4, 8,8 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 1,6, 7,2 Hz, 1H), 6,90 - 6,72 (m, 2H), 6,58 (br d, J = 4,4 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 5,05 (dd, J = 5,2, 12,8 Hz, 1H), 3,70 - 3,57 (m, 8H), 3,51 - 3,42 (m, 18H), 3,06 - 2,76 (m, 4H), 2,74 - 2,52 (m, 4H), 2,09 - 1,97 (m, 1H).	1	951,38
147	995,71	997,72	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 10,76 - 9,47 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,62 - 7,50 (m, 1H), 7,32 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,88 - 6,70 (m, 2H), 6,59 (br t, J = 5,2 Hz, 1H), 6,07 (s, 2H), 5,05 (dd, J = 5,4, 12,8 Hz, 1H), 3,67 - 3,54 (m, 10H), 3,51 - 3,43 (m, 16H), 3,06 - 2,77 (m, 5H), 2,70 - 2,52 (m, 5H), 2,08 - 1,98 (m, 1H).	1	995,44
148	851,36	853,36	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 10,19 (br s, 1H), 7,86 - 7,67 (m, 2H), 7,52 - 7,05 (m, 4H), 6,89 - 6,71 (m, 2H), 6,35 (br d, J=7,2 Hz, 1H), 5,35 (br s, 1H), 5,12 (dd, J=5,4, 12,7 Hz, 1H), 4,46 - 4,20 (m, 2H), 3,81 - 3,42 (m, 13H), 3,18 - 2,99 (m, 2H), 2,95 - 2,58 (m, 5H), 2,12 - 2,02 (m, 1H).	1	851,22
149	895,6	897,6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,64 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,79 - 7,69 (m, 2H), 7,43 - 7,28 (m, 3H), 7,24 - 7,09 (m, 1H), 6,82 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,79 - 6,75 (m, 1H), 6,34 (d, J=6,8 Hz, 1H), 5,41 - 5,29 (m, 1H), 4,12 - 4,08 (m, 1H), 4,28 - 4,23 (m, 2H), 3,90 - 3,48 (m, 16H), 3,46 - 3,45 (m, 2H), 3,03 - 2,82 (m, 4H), 2,61 -	1	895,27

			2,56 (m, 2H), 2,07 - 2,02 (m, 1H),		
150	895,6	897,6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 11,17 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,78 - 7,68 (m, 2H), 7,43 - 7,28 (m, 3H), 7,23 - 7,04 (m, 1H), 6,82 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,78 - 6,74 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,12 - 5,07 (m, 1H), 4,28 - 4,22 (m, 2H), 3,73 - 3,53 (m, 18H), 3,02 - 2,81 (m, 4H), 2,60 - 2,56 (m, 2H), 2,06 - 2,01 (m, 1H),	1	895,27
151	939,64	941,64	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J=4,4 Hz, 1H), 7,41 - 7,40 (m, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 2H), 7,18 - 7,08 (m, 1H), 6,83 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,76 (t, J=8,8 Hz, 1H), 6,35 (d, J=7,2 Hz, 1H), 5,34 - 5,33 (m, 1H), 5,13 - 5,08 (m, 1H), 4,27 - 4,22 (m, 2H), 3,83 - 3,75 (m, 2H), 3,73 - 3,60 (m, 7H), 3,58 - 3,42 (m, 14H), 3,07 - 2,81 (m, 4H), 2,61 - 2,57 (m, 2H), 2,05 - 2,03 (m, 1H),	1	939,32
152	939,64	941,64	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 10,28 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,79 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J=4,0 Hz, 1H), 7,42 - 7,39 (m, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 2H), 7,21 - 7,09 (m, 1H), 6,82 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,76 (t, J=8,8 Hz, 1H), 6,37 (d, J=6,4 Hz, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,12 - 5,08 (m, 1H), 4,27 - 4,21 (m, 2H), 3,77 - 3,75 (m, 4H), 3,71 - 3,65 (m, 5H), 3,58 - 3,5 (m, 13H), 2,92 - 2,81 (m, 4H), 2,61 - 2,60 (m, 2H), 2,07 - 2,01 (m, 2H),	1	939,32
153	983,67	985,67	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,13 (br s, 1H), 10,27 (br s, 1H), 9,42 (s, 1H), 7,81 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,43 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,38 - 7,24 (m, 2H), 7,13 (br s, 1H), 6,86 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,77 (t, J=8,8 Hz, 1H), 6,38 (d, J=7,2 Hz, 1H), 5,35 (br t, J=6,8 Hz, 1H), 5,12 (dd, J=5,2, 12,8 Hz, 1H), 4,35 - 4,21 (m, 2H), 3,90 - 3,40 (m, 27H), 3,05 - 2,79 (m, 4H), 2,59 (br d, J=17,6 Hz, 2H), 2,11 - 1,98 (m, 1H).	1	983,38
154	983,67	985,67	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,37 - 10,97 (m, 1H), 10,27 (br s, 1H), 9,42 (s, 1H), 7,81 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,43 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,39 - 7,25 (m, 2H), 7,11 (br s, 1H), 6,87 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,76 (t, J=8,8 Hz, 1H), 6,36 (br d, J=7,2 Hz, 1H), 5,35 (br t, J=6,8 Hz, 1H), 5,12 (dd, J=5,4, 13,2 Hz, 1H), 4,39 - 4,22 (m, 2H), 4,00 - 3,39 (m,	1	983,38

			27H), 3,05 - 2,78 (m, 4H), 2,59 (br d, J=16,8 Hz, 2H), 2,11 - 1,96 (m, 1H).		
155	1027,71	1029,71	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,11 (br s, 1H), 10,25 (br s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,37 (br s, 1H), 7,82 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38 - 7,27 (m, 2H), 7,18 - 6,97 (m, 1H), 6,83 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,77 (t, J=8,7 Hz, 1H), 6,35 (br d, J=6,7 Hz, 1H), 5,35 (br s, 1H), 5,11 (dd, J=5,3, 12,8 Hz, 1H), 4,29 (br s, 2H), 3,85 - 3,63 (m, 10H), 3,58 - 3,45 (m, 16H), 3,02 (br s, 3H), 2,94 - 2,78 (m, 5H), 2,61 (br s, 2H), 2,07 - 1,99 (m, 1H),	1	1027,43
156	1027,71	1029,71	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,82 - 7,73 (m, 2H), 7,43 - 7,29 (m, 2H), 7,17 - 7,15 (m, 1H), 7,09 (m, 1H), 6,82 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,77 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,17 - 5,09 (m, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,87 - 3,68 (m, 11H), 3,55 - 3,44 (m, 19H), 3,01 - 2,81 (m, 5H), 2,61 - 2,57 (m, 2H), 2,07 - 2,02 (m, 1H),	1	1027,43
157	850,58	852,58	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,73 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,39 - 7,28 (m, 1H), 7,19 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,08 - 6,93 (m, 1H), 6,85 - 6,68 (m, 3H), 6,36 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,05 (dd, J=5,1, 12,7 Hz, 1H), 3,82 - 3,39 (m, 14H), 3,08 - 2,79 (m, 4H), 2,67 - 2,55 (m, 4H), 2,04 - 1,93 (m, 1H),	1	850,23
158	850,58	852,58	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,59 (t, J=7,4 Hz, 1H), 7,33 (q, J=8,1 Hz, 1H), 7,19 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J=7,0 Hz, 1H), 6,86 - 6,67 (m, 3H), 6,34 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 5,08 - 4,98 (m, 1H), 3,85 - 3,37 (m, 15H), 3,07 - 2,97 (m, 2H), 2,91 - 2,79 (m, 2H), 2,65 - 2,52 (m, 4H), 2,06 - 1,94 (m, 1H),	1	850,23
159	894,6	896,61	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (br s, 1H), 10,62 - 10,06 (m, 1H), 8,06 - 7,65 (m, 1H), 7,60 - 7,46 (m, 1H), 7,39 (br d, J=7,6 Hz, 1H), 7,19 - 6,93 (m, 2H), 6,93 - 6,64 (m, 2H), 6,63 - 6,15 (m, 2H), 5,67 - 4,79 (m, 2H), 4,11 (br s, 2H), 3,88 (br s, 3H), 3,72 - 3,53 (m, 8H), 3,45 (br s, 8H), 3,04 - 2,78 (m, 4H), 2,69 - 2,59 (m, 2H), 2,56 (br s, 1H), 2,13 - 1,92 (m, 1H).	1	894,29

160	894,61	896,62	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 10,51 - 10,14 (m, 1H), 8,01 - 7,67 (m, 1H), 7,63 - 7,43 (m, 1H), 7,35 (br s, 1H), 7,18 - 7,04 (m, 1H), 6,99 (br t, J=6,8 Hz, 1H), 6,89 - 6,73 (m, 2H), 6,58 (br s, 1H), 6,38 (br s, 1H), 5,39 - 4,90 (m, 2H), 3,81 (br s, 1H), 3,68 (br s, 4H), 3,56 (br d, J=17,6 Hz, 8H), 3,45 (br d, J=4,9 Hz, 8H), 3,04 - 2,79 (m, 4H), 2,61 (br d, J=6,8 Hz, 2H), 2,55 - 2,53 (m, 1H), 2,10 - 1,91 (m, 1H).	1	894,29
161	938,65	940,65	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,55 - 7,51 (m, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 7,06 - 7,00 (m, 2H), 6,84 - 6,75 (m, 2H), 6,57 - 6,54 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,35 (s, 1H), 5,06 - 5,02 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,76 - 3,64 (m, 4H), 3,62 - 3,59 (m, 2H), 3,53 - 3,46 (m, 10H), 3,42 - 3,41 (m, 8H), 3,00 - 2,81 (m, 4H), 2,60 - 2,56 (m, 2H), 2,03 - 1,98(m, 1H),	1	938,34
162	938,65	940,65	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,54 - 7,50 (m, 1H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 7,05 - 7,00 (m, 2H), 6,83 - 6,75 (m, 2H), 6,57 - 6,54 (m, 1H), 6,34 - 6,32 (d, J=6,8 Hz, 1H), 5,34 (s, 1H), 5,06 - 5,01 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,67 - 3,53 (m, 6H), 3,51 - 3,42 (m, 18H), 2,99 - 2,82 (m, 4H), 2,66 - 2,59 (m, 2H), 2,06 - 2,00(m, 1H),	1	938,34
163	982,68	984,68	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,71 (s, 1H), 11,09 (s, 1H),10,18 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,58 - 7,53 (m, 1H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 7,12 - 7,09 (m, 1H), 7,04 - 7,01 (m, 1H), 6,84 - 6,75 (m, 2H), 6,58 - 6,57 (m, 1H), 6,35 - 6,34 (m, 1H), 5,55 - 5,52 (m, 1H), 5,07 - 5,03 (m, 1H), 3,84-3,78 (m, 2H), 3,72 - 3,64 (m, 5H), 3,63 - 3,42 (m, 22H), 3,01 - 2,81 (m, 4H), 2,64 - 2,58 (m, 2H), 2,03 - 2,00 (m, 1H),	1	982,39
164	982,68	984,68	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,07 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 1H), 7,18 - 6,95 (m, 3H), 6,9 - 6,7 (m, 2H), 6,62 - 6,52 (m, 1H), 6,33 - 6,32 (d, J=4,0 Hz, 1H), 5,37 - 5,31 (m, 1H), 5,08 - 5,00 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,74 - 3,63 (m, 5H), 3,62 - 3,37 (m, 22H), 3,01 - 2,81 (m, 4H), 2,60 - 2,58 (d, J=8,0 Hz, 2H),	1	982,39

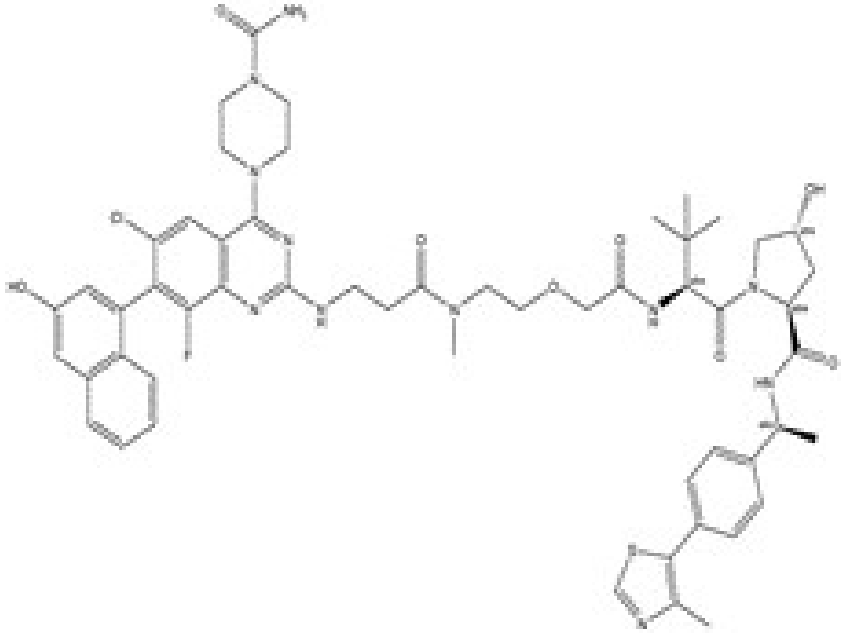
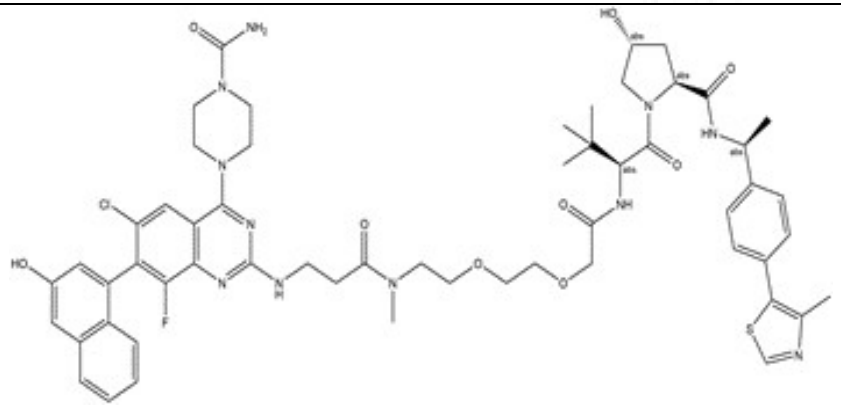
			2,05 - 1,97 (s, 1H),		
165	1026,73	1028,73	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 10,22 (br s, 1H), 7,73 (br s, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 1H), 7,33 (q, J=7,9 Hz, 1H), 7,12 (br dd, J=3,1, 8,6 Hz, 1H), 7,03 (d, J=7,0 Hz, 1H), 6,87 - 6,74 (m, 2H), 6,59 (br s, 1H), 6,38 (br d, J=1,1 Hz, 1H), 5,35 (br s, 1H), 5,05 (dd, J=5,3, 12,7 Hz, 1H), 3,80 (br s, 3H), 3,66 (br d, J=13,1 Hz, 4H), 3,63 - 3,55 (m, 4H), 3,54 - 3,49 (m, 6H), 3,47 (br t, J=3,5 Hz, 14H), 3,33 - 3,16 (m, 2H), 3,03 - 2,82 (m, 4H), 2,61 (br s, 2H), 2,56 (br s, 1H), 2,08 - 1,96 (m, 1H).	1	1026,45
166	1026,72	1028,73	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 10,21 (br s, 1H), 7,72 (br s, 1H), 7,60 - 7,51 (m, 1H), 7,32 (q, J=7,9 Hz, 1H), 7,11 (br dd, J=3,2, 8,6 Hz, 1H), 7,02 (d, J=7,0 Hz, 1H), 6,86 - 6,74 (m, 2H), 6,58 (br s, 1H), 6,37 (br s, 1H), 5,60 - 5,28 (m, 1H), 5,04 (dd, J=5,3, 13,0 Hz, 1H), 3,79 (br s, 3H), 3,65 (br d, J=15,5 Hz, 4H), 3,58 (br s, 4H), 3,50 (br dd, J=5,6, 10,7 Hz, 8H), 3,46 (br t, J=3,7 Hz, 12H), 3,24 (br d, J=7,2 Hz, 2H), 3,02 - 2,80 (m, 4H), 2,60 (br s, 2H), 2,55 (br s, 1H), 2,09 - 1,94 (m, 1H).	1	1026,45
167	763,5	765,5	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,14-1,31 (m, 1H), 2,02-2,08 (m, 1H), 2,58-2,62 (m, 1H), 2,68-2,78 (m, 2H), 2,84-2,93 (m, 1H), 3,73-4,04 (m, 8H), 4,29-4,45 (m, 2H), 5,10-5,14 (m, 1H), 6,66-6,72 (m, 1H), 6,78-6,88 (m, 1H), 7,10-7,52 (m, 7H), 7,81-7,88 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 11,11 (s, 1H),	2	763,18
168	807,54	809,54	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,99-2,07 (m, 1H), 2,51-2,57 (m, 4H), 2,84-2,93 (m, 1H), 3,63 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,71-3,94 (m, 10H), 4,32-4,35 (m, 2H), 5,09-5,14 (m, 1H), 6,56, 6,59 (dos simples, 1H), 6,71-6,78 (m, 1H), 7,10-7,47 (m, 7H), 7,81-7,84 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 11,10 (s, 1H).	2	807,23
169	851,58	851,58	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,37-2,48 (m, 3H), 2,54-2,65 (m, 2H), 2,83-2,93 (m, 1H), 3,54-3,94 (m, 16H), 4,25-4,40 (m, 2H), 5,09-5,13 (m, 1H), 6,53-6,58 (m, 1H), 6,70-6,77 (m, 1H), 7,11-7,46 (m, 7H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,71 (s, 1H),	2	851,29

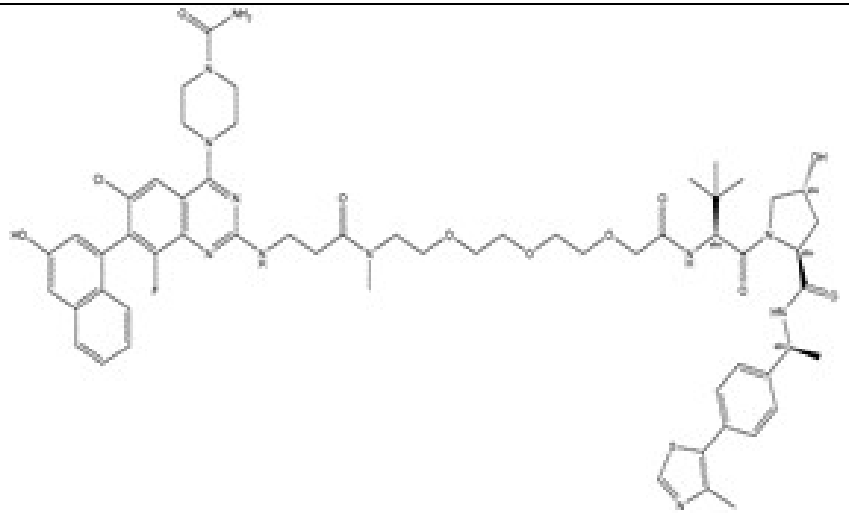
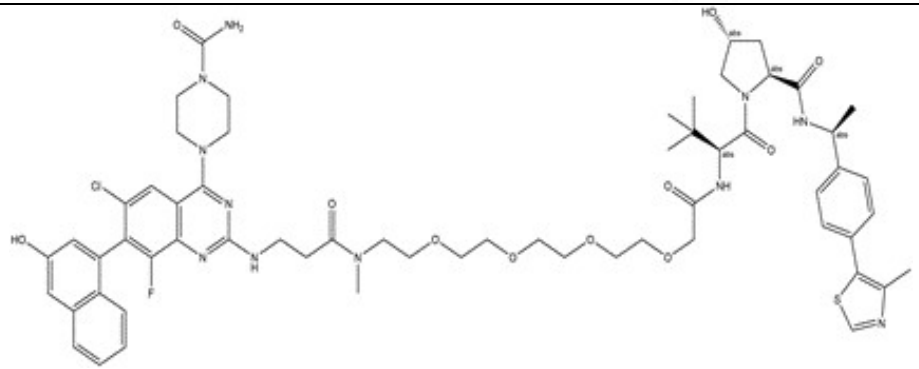
			10,06 (s, 1H), 11,10 (s, 1H),		
170	895,61	897,61	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 2,00-2,07 (m, 1H), 2,41-2,46 (m, 2H), 2,53-2,61 (m, 2H), 2,84-2,93 (m, 1H), 3,46-3,62 (m, 10H), 3,70-4,01 (m, 10H), 4,28-4,36 (m, 2H), 5,09-5,13 (m, 1H), 6,54, 6,58 (dos simples, 1H), 6,69-6,77 (m, 1H), 7,10-7,47 (m, 7H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 11,10 (s, 1H).	2	895,34
171	939,65	941,65	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 1,90-2,14 (m, 2H), 2,40-2,46 (m, 2H), 2,54-2,68 (m, 2H), 2,83-2,92 (m, 1H), 3,49-3,55 (m, 11H), 3,58-3,64 (m, 2H), 3,71-3,87 (m, 6H), 3,89-4,01 (m, 4H), 4,27-4,34 (m, 2H), 5,06-5,15 (m, 1H), 6,56-6,60 (m, 1H), 6,67-6,77 (m, 1H), 7,10 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,16-7,25 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,33-7,38 (m, 1H), 7,41-7,47 (m, 2H), 7,78-7,85 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 11,08 (s, 1H),	2	939,39
172	921,66	923,66	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 11,11 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 7,86 - 7,76 (m, 3H), 7,49 - 7,35 (m, 3H), 7,26 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,22 (d, J=3,5 Hz, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,04 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,78 - 6,69 (m, 1H), 6,61 - 6,55 (m, 1H), 5,11 (dd, J=5,4, 13,0 Hz, 1H), 4,33 (d, J=4,3 Hz, 2H), 3,81 - 3,50 (m, 13H), 3,02 - 2,73 (m, 7H), 2,64 - 2,53 (m, 3H), 2,47 (s, 4H), 2,11 - 1,96 (m, 1H),	2	921,38
173	965,7	967,7	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (s, 2H), 7,83 - 7,81 (m, 1H), 7,77 - 7,75 (m, 2H), 7,43 - 7,42 (m, 2H), 7,35 - 7,34 (m, 1H), 7,27 - 7,26 (m, 2H), 7,25 - 7,20 (m, 2H), 7,06 - 7,05 (m, 1H), 6,88 - 6,84 (m, 1H), 6,57 - 6,54 (m, 1H), 5,11 - 5,05 (m, 1H), 4,34 - 4,33 (m, 1H), 3,92 - 3,88 (m, 7H), 3,74 - 3,73 (m, 5H), 3,68 - 3,66 (m, 5H), 3,09 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,78 - 2,74 (m, 6H), 2,52 - 2,47 (m, 2H), 2,12 - 2,11 (m, 1H),	2	965,43
174	1009,72	1011,73	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 11,12 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,24 - 8,06 (m, 2H), 7,84 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,49 - 7,22 (m, 6 H), 7,13 - 7,05 (m, 1H), 6,81 - 6,69 (m, 1H), 6,56 (d, J=14,8 Hz, 1H), 5,17 - 5,09 (m, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,22 (s, 4H), 3,78 - 3,46 (m, 18H), 2,96 (s, 3H), 2,86 (s, 4H), 2,71 - 2,55 (m, 4H), 2,48 - 2,42 (m, 2H), 2,09 - 2,00 (m, 1H).	2	1009,49

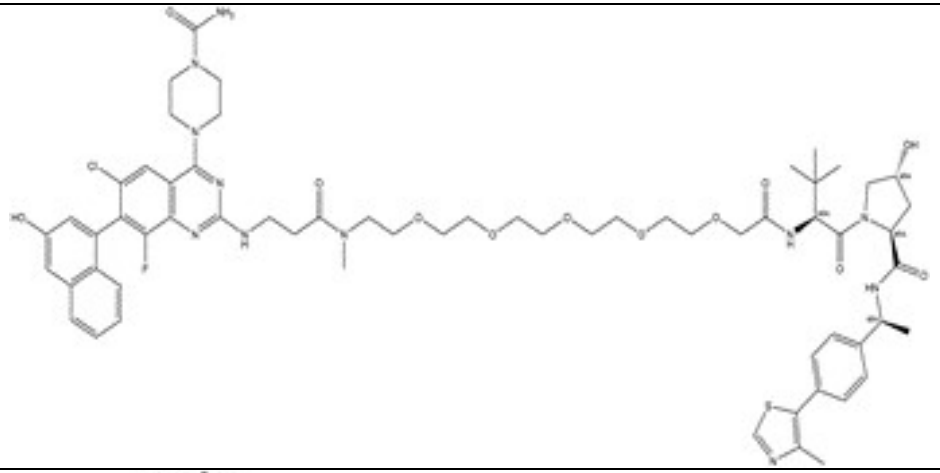
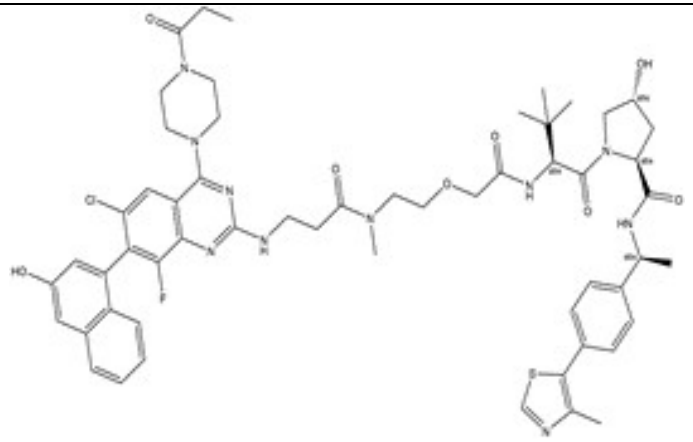
175	1053,76	1055,76	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,12 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 8,10 (s, 2H), 7,84 (d, J=8 Hz, 2H), 7,54 - 7,22 (m, 6H), 7,07 (s, 1H), 6,84 - 6,66 (m, 1H), 6,56 (d, J=14,4 Hz, 1H), 5,18 - 5,06 (m, 1H), 4,39 - 4,03 (m, 6H), 3,80 - 3,39 (m, 22H), 2,96 (s, 3H), 2,86 (s, 4H), 2,72 - 2,57 (m, 4H), 2,47 - 2,38 (m, 2H), 2,11 - 1,98 (m, 1H).	2	1053,54
176	765,52 765,52	767,52 767,52	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,68-1,75 (m, 2H), 1,79-1,84 (m, 2H), 2,01-2,08 (m, 1H), 2,46-2,48 (m, 2H), 2,54-2,62 (m, 2H), 2,84-2,94 (m, 1H), 3,68-3,79 (m, 4H), 3,87-4,00 (m, 4H), 4,22 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 5,10-5,14 (m, 1H), 7,10-7,45 (m, 7H), 7,83 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 11,11 (s, 1H),	2	765,20
177	809,55 809,55	811,56 811,55	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,54-1,62 (m, 4H), 2,01-2,07 (m, 1H), 2,36-2,41 (m, 2H), 2,53-2,61 (m, 2H), 2,83-2,93 (m, 1H), 3,46-3,53 (m, 2H), 3,66-3,77 (m, 6H), 3,85-3,98 (m, 4H), 4,32-4,34 (m, 2H), 5,09-5,13 (m, 1H), 7,10-7,47 (m, 7H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,07 (dos simples, 1H), 8,71 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 11,08 (s, 1H).	2	809,25
178	853,59 853,6	855,59 855,6	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,48-1,61 (m, 4H), 2,00-2,08 (m, 1H), 2,38 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,51-2,69 (m, 2H), 2,83-2,93 (m, 1H), 3,40-3,94 (m, 16H), 4,30-4,35 (m, 2H), 5,09-5,13 (m, 1H), 7,10-7,45 (m, 7H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 11,10 (s, 1H),	2	853,30
179	897,63 897,63	899,63 899,63	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,47-1,62 (m, 4H), 2,01-2,05 (m, 1H), 2,34-2,41 (m, 2H), 2,54-2,67 (m, 2H), 2,84-2,93 (m, 1H), 3,37-3,61 (m, 12H), 3,71-3,95 (m, 8H), 4,28-4,35 (m, 2H), 5,09-5,13 (m, 1H), 7,10-7,45 (m, 7H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 11,10 (s, 1H),	2	897,35
180	941,68 941,66	943,68 943,67	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,50-1,60 (m, 4H), 2,01-2,07 (m, 1H), 2,34-2,42 (m, 2H), 2,54-2,69 (m, 2H), 2,82-2,95 (m, 1H), 3,36-3,42 (m, 2H), 3,44-3,48 (m, 2H), 3,50-3,55 (m, 8H), 3,56-3,62 (m, 2H), 3,65-3,75 (m, 4H), 3,76-3,81 (m, 2H), 3,86-3,98 (m, 4H),4,26-4,34 (m, 2H), 5,06-5,15 (m, 1H), 7,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,18-7,24 (m, 2H),	2	941,41

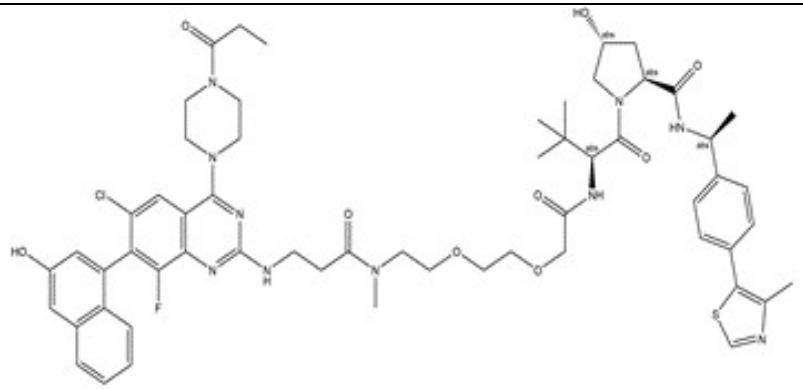
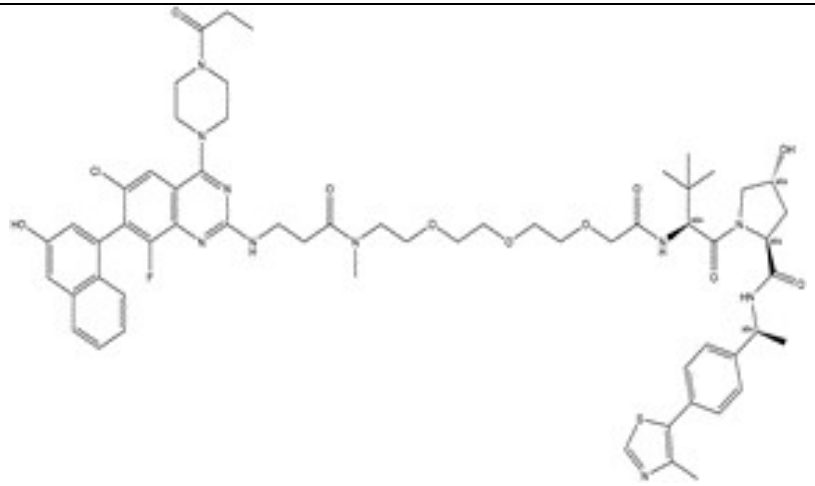
			7,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,34-7,38 (m, 1H), 7,41-7,48 (m, 2H), 7,78-7,84 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 11,10 (s, 1H),		

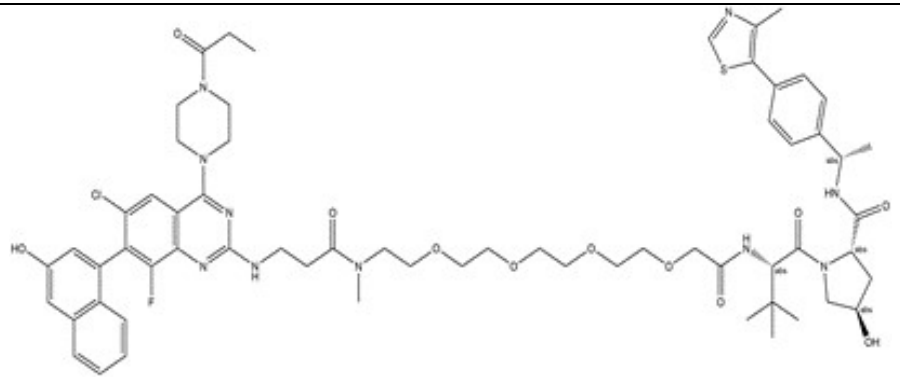
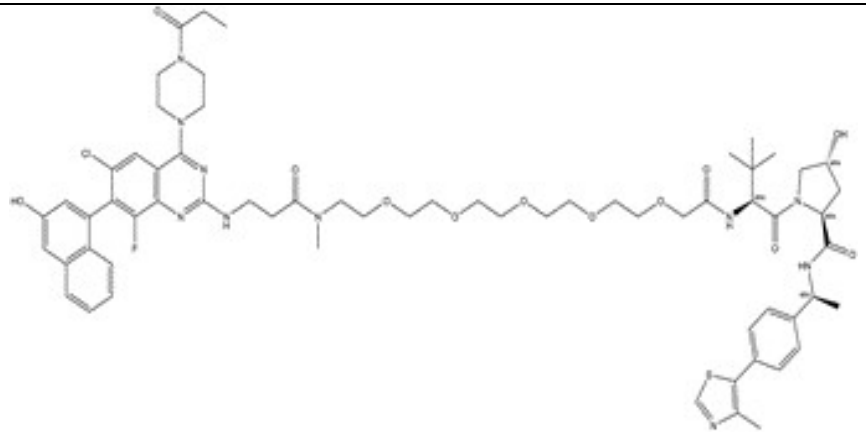
Tabla 8. Compuestos preparados mediante los Esquemas 3-6

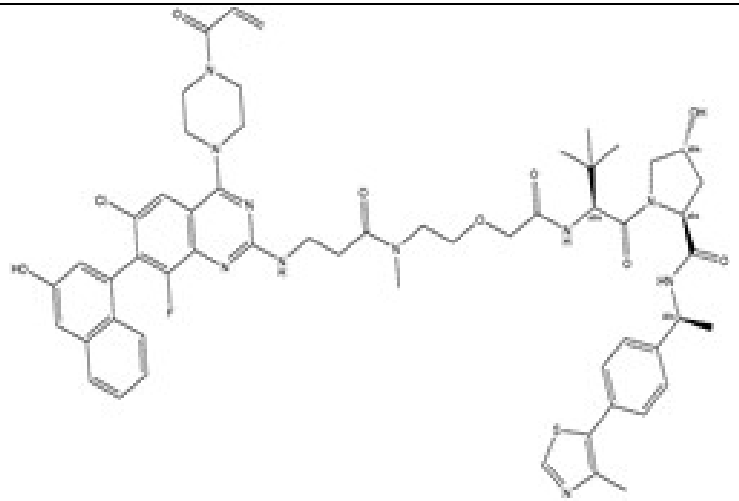
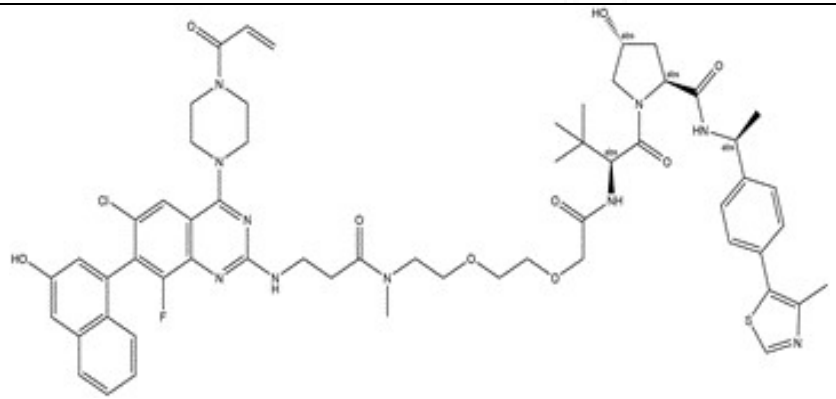
Ej. n.º	Estructura	Nombre del compuesto	Esquema de síntesis
181		4-(6-cloro-8-fluoro-2-((3-((2-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-2-oxoetoxi)etil)(metil)amino)-3-oxopropil)amino)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	3
182		4-(6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-14-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-carbonil)-4,15,15-trimetil-3,12-dioxo-7,10-dioxa-4,13-diazahexadecil)amino)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-	3

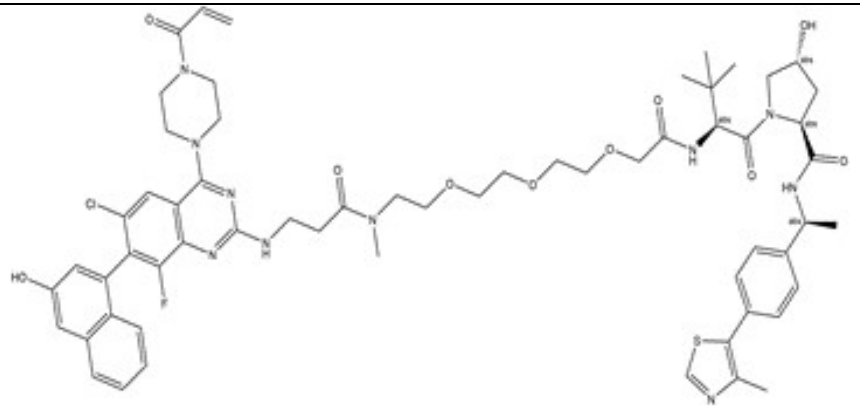
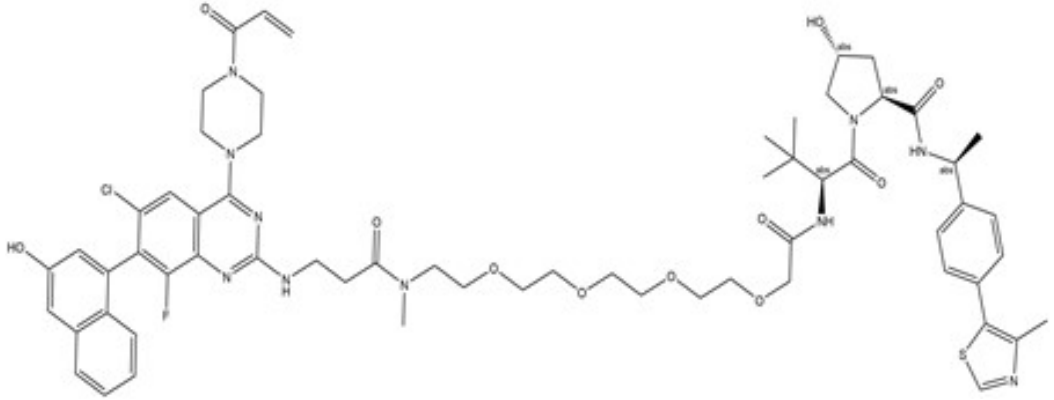
		il)piperazin-1-carboxamida	
183		4-(6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-17-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-carbonil)-4,18,18-trimetil-3,15-dioxo-7,10,13-trioxa-4,16-diazanonadecil)amino)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	3
184		4-(6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-20-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-carbonil)-4,21,21-trimetil-3,18-dioxo-7,10,13,16-tetraoxa-4,19-diazadocosil)amino)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	3

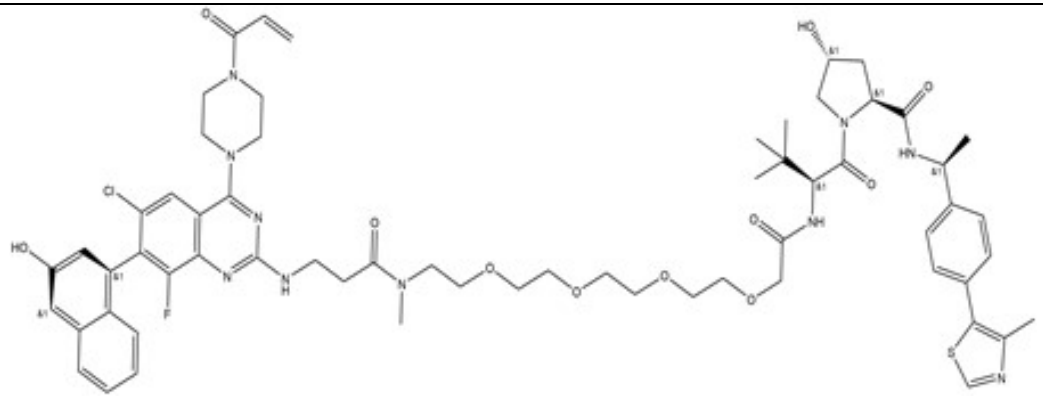
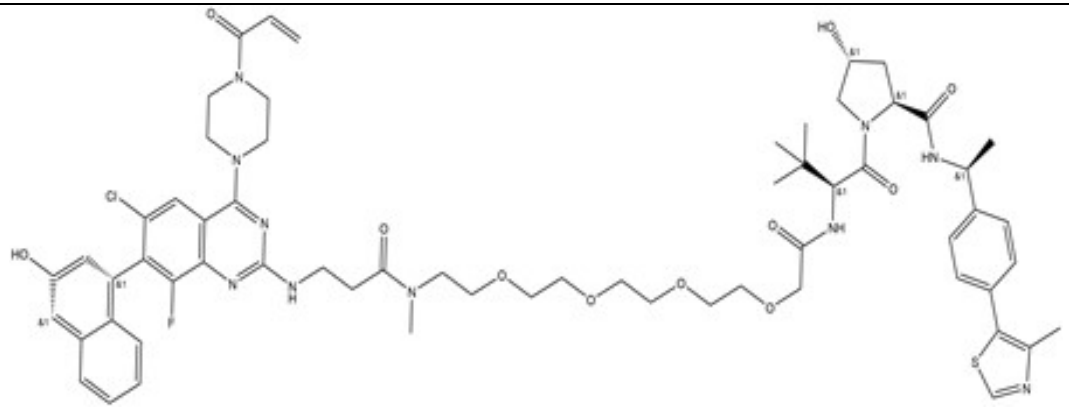
185		4-(6-cloro-8-fluoro-2-(((S)-23-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-carbonil)-4,24,24-trimetil-3,21-dioxo-7,10,13,16,19-pentaoxa-4,22-diazapentacosil)amino)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	3
186		(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(2-(3-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(4-propionilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3

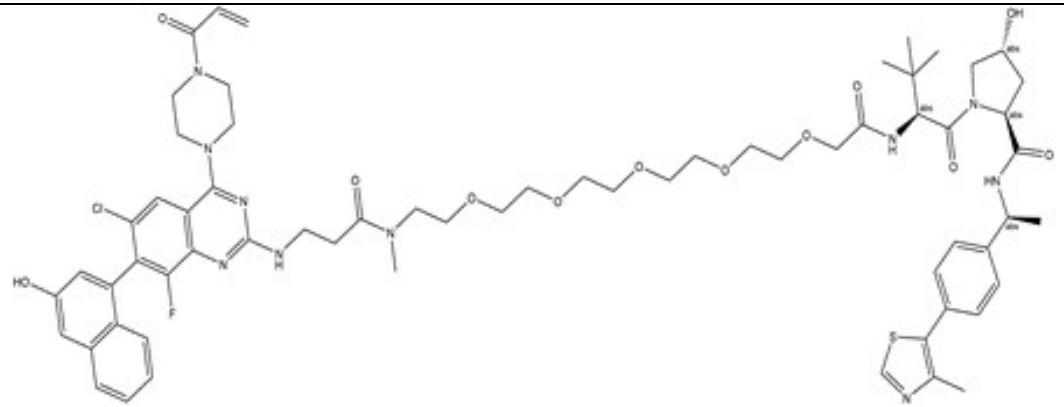
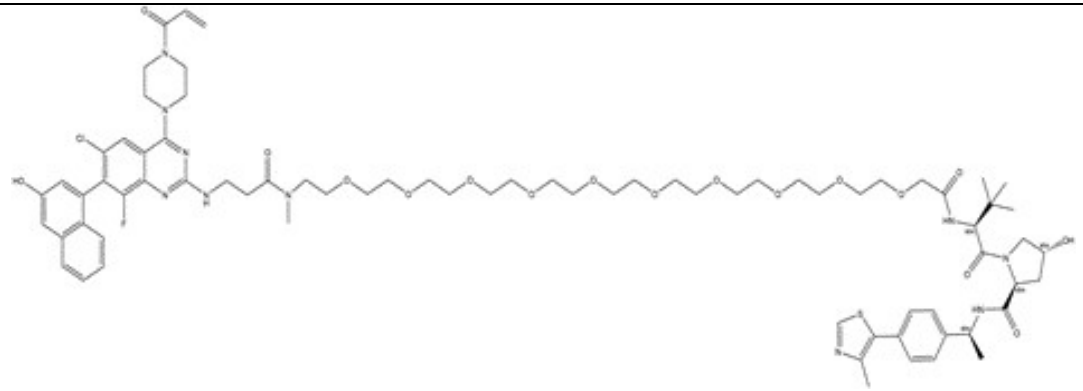
187		(2S,4R)-1-((2S)-2-(terc-butil)-15-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(4-propionilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-12-metil-4,13-dioxo-6,9-dioxa-3,12-diazapentadecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3
188		(2S,4R)-1-((2S)-2-(terc-butil)-18-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(4-propionilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-15-metil-4,16-dioxo-6,9,12-trioxa-3,15-diazaoctadecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3

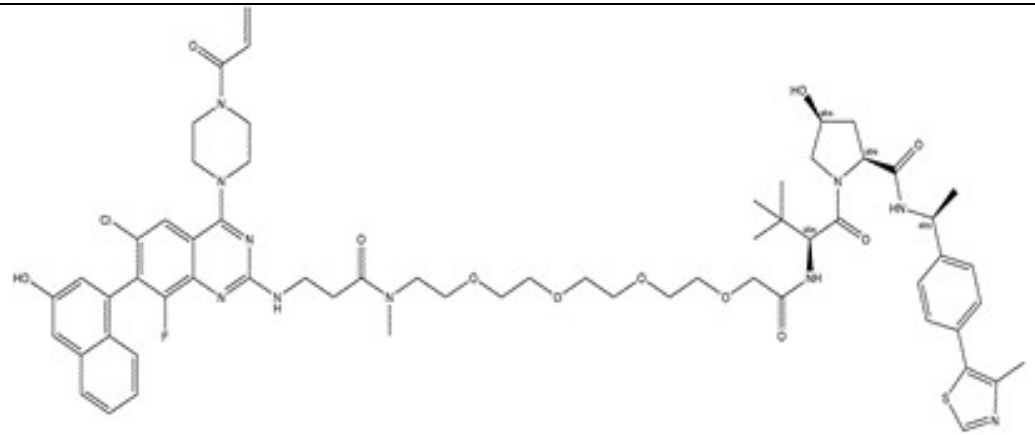
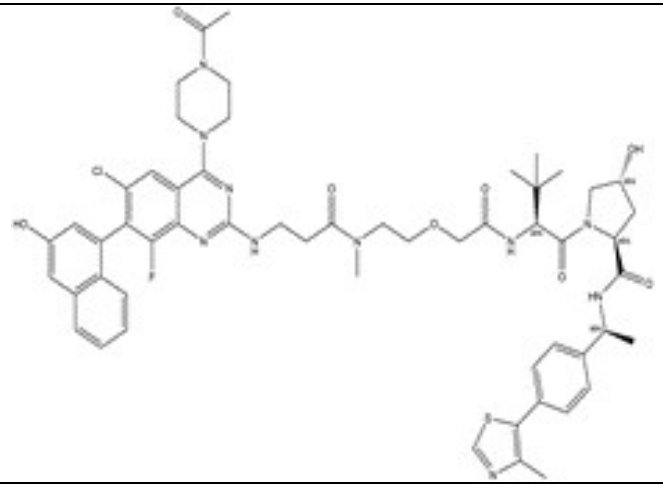
189		(2S,4R)-1-((2S)-2-(terc-butil)-21-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(4-propionilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-18-metil-4,19-dioxo-6,9,12,15-tetraoxa-3,18-diazahenicosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3
190		(2S,4R)-1-((2S)-2-(terc-butil)-24-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(4-propionilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-21-metil-4,22-dioxo-6,9,12,15,18-pentaoxa-3,21-diazatetracosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3

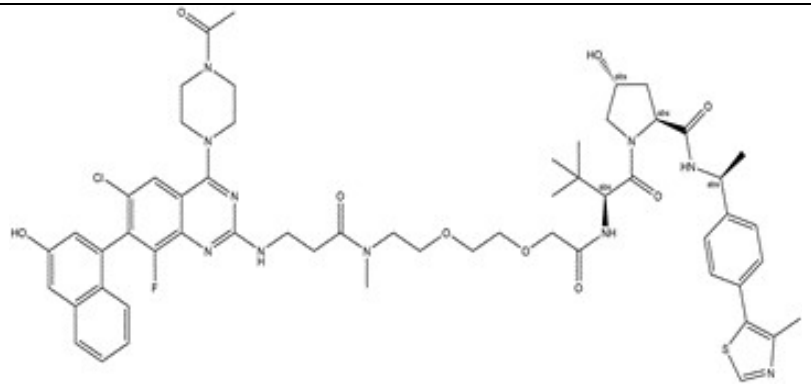
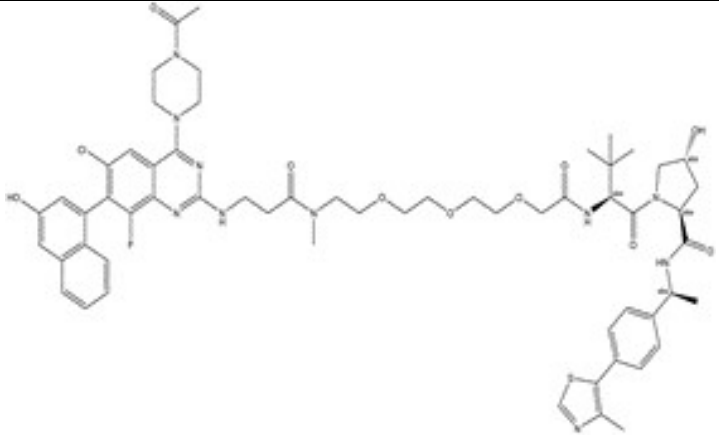
191		(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(2-(3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3
192		(2S,4R)-1-((2S)-15-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-2-(terc-butil)-12-metil-4,13-dioxo-6,9-dioxa-3,12-diazapentadecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3

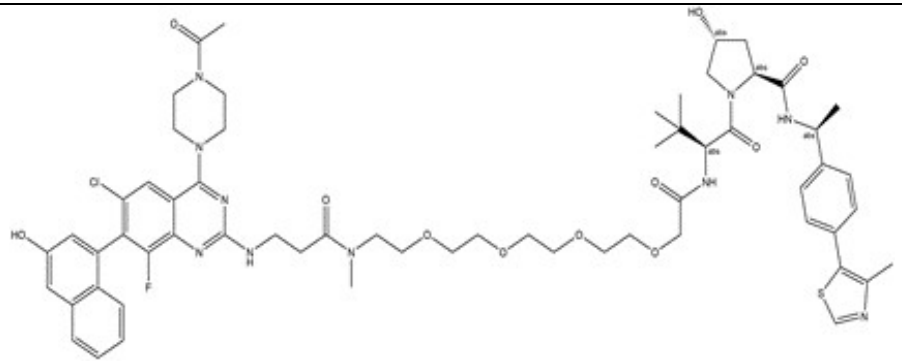
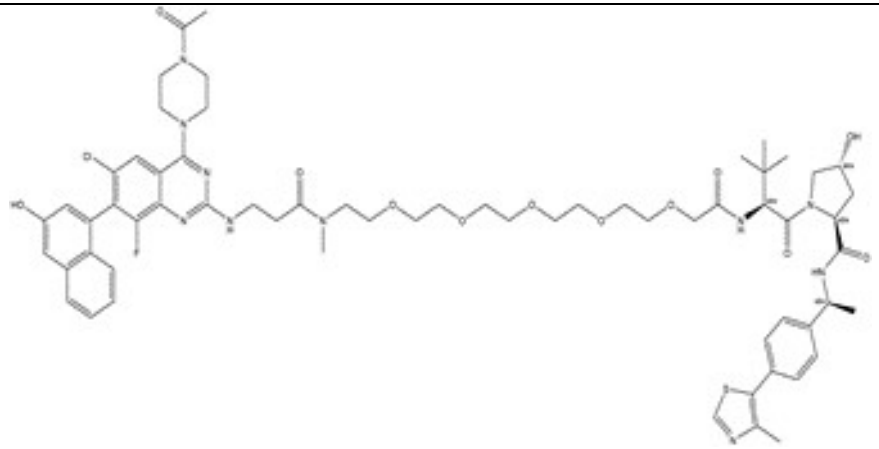
193		(2S,4R)-1-((2S)-18-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-2-(terc-butil)-15-metil-4,16-dioxo-6,9,12-trioxa-3,15-diazaoctadecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3
194		(2S,4R)-1-((2S)-21-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-2-(terc-butil)-18-metil-4,19-dioxo-6,9,12,15-tetraoxa-3,18-diazahenicosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3

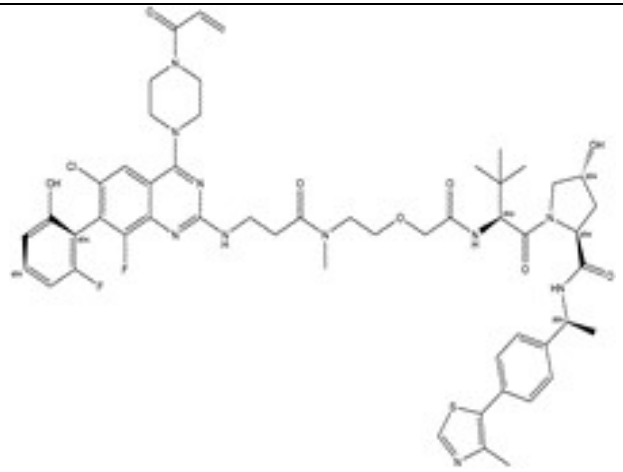
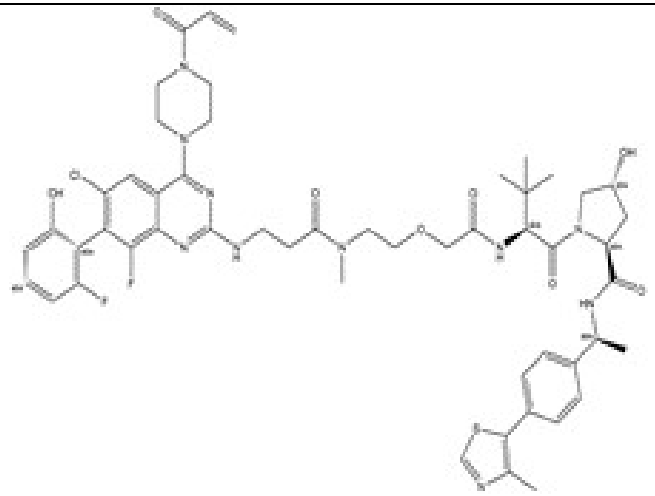
195		(2RS,4SR)-1-((RS)-21-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((RS)-3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-2-(terc-butil)-18-metil-4,19-dioxo-6,9,12,15-tetraoxa-3,18-diazahenicosanoil)-4-hidroxi-N-((RS)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3
196		(2RS,4SR)-1-((RS)-21-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((SR)-3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-2-(terc-butil)-18-metil-4,19-dioxo-6,9,12,15-tetraoxa-3,18-diazahenicosanoil)-4-hidroxi-N-((RS)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3

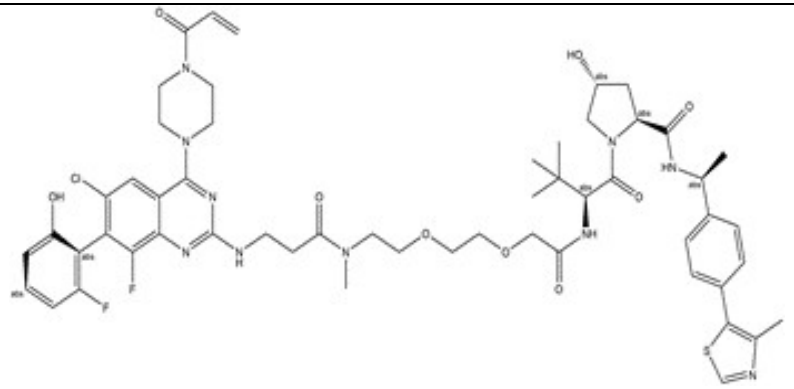
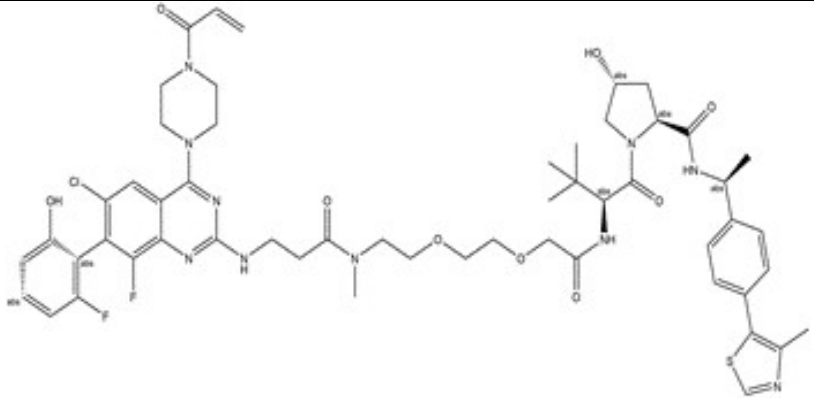
197		(2S,4R)-1-((2S)-24-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-2-(terc-butil)-21-metil-4,22-dioxo-6,9,12,15,18-pentaoxa-3,21-diazatetracosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3
198		(2S,4R)-1-((2S)-39-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-2-(terc-butil)-36-metil-4,37-dioxo-6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-decaoxa-3,36-diazanonatriacontanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3

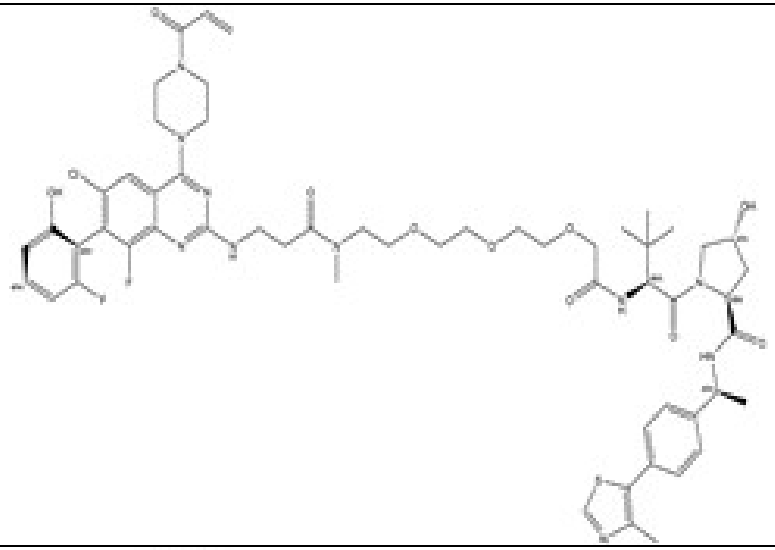
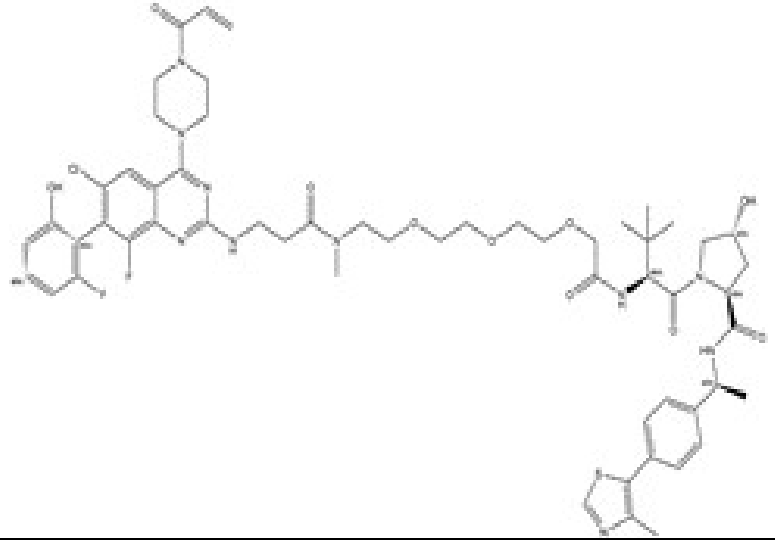
199		(2S,4S)-1-((2S)-21-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-2-(terc-butil)-18-metil-4,19-dioxo-6,9,12,15-tetraoxa-3,18-diazahenicosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3
200		(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(2-(3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3

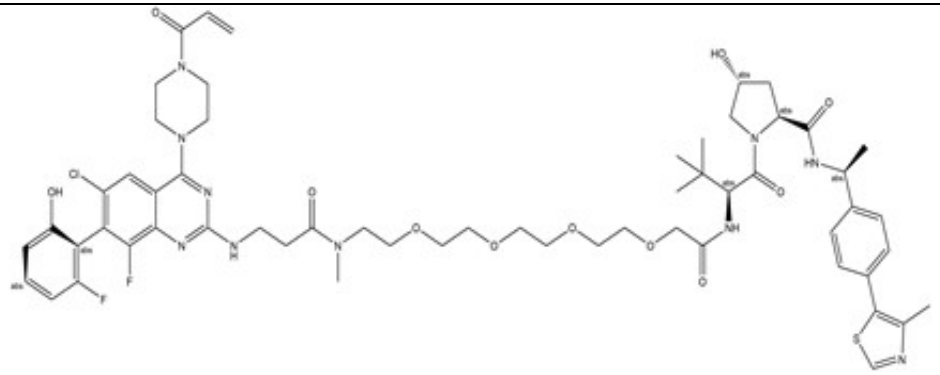
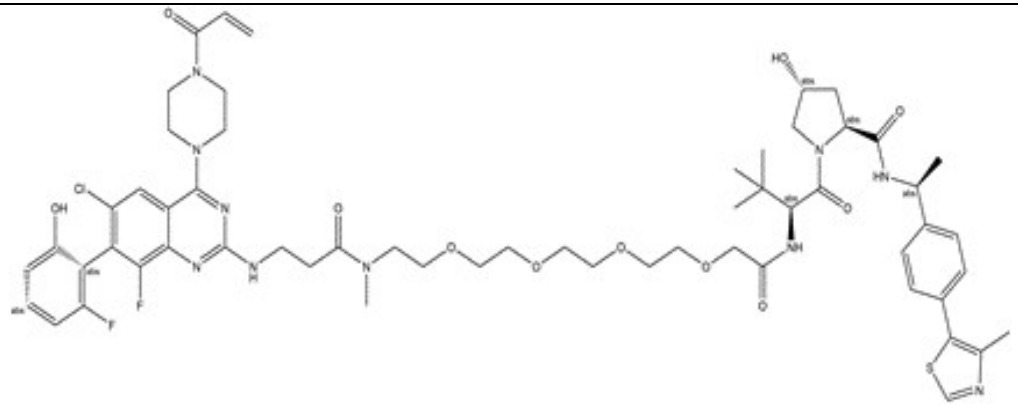
201		(2S,4R)-1-((2S)-15-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-2-(terc-butil)-12-metil-4,13-dioxo-6,9-dioxa-3,12-diazapentadecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3
202		(2S,4R)-1-((2S)-18-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-2-(terc-butil)-15-metil-4,16-dioxo-6,9,12-trioxa-3,15-diazaoctadecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3

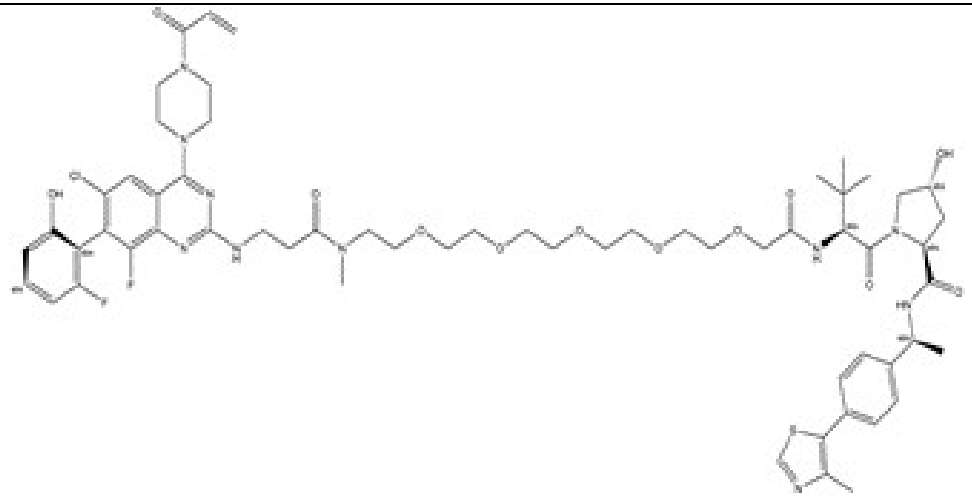
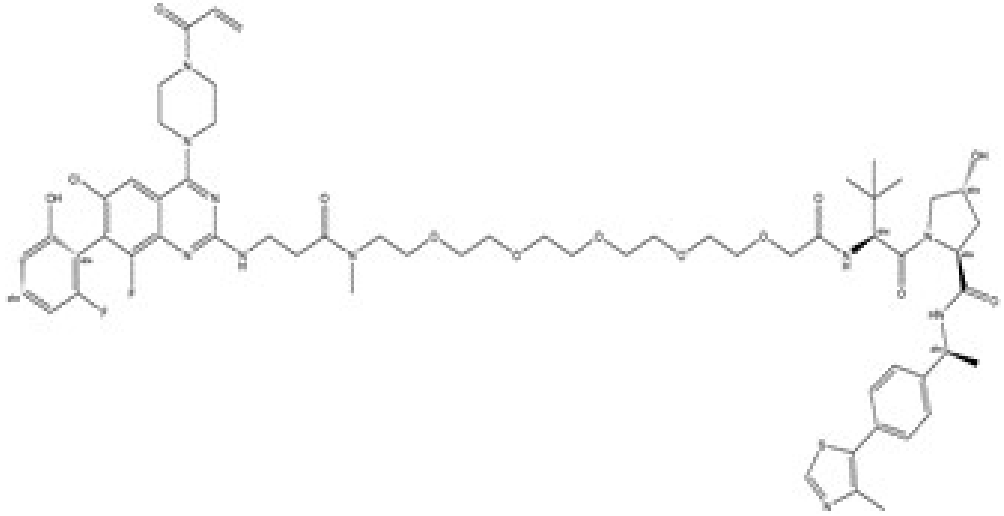
203		(2S,4R)-1-((2S)-21-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-2-(terc-butil)-18-metil-4,19-dioxo-6,9,12,15-tetraoxa-3,18-diazahenicosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3
204		(2S,4R)-1-((2S)-24-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-2-(terc-butil)-21-metil-4,22-dioxo-6,9,12,15,18-pentaoxa-3,21-diazatetracosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3

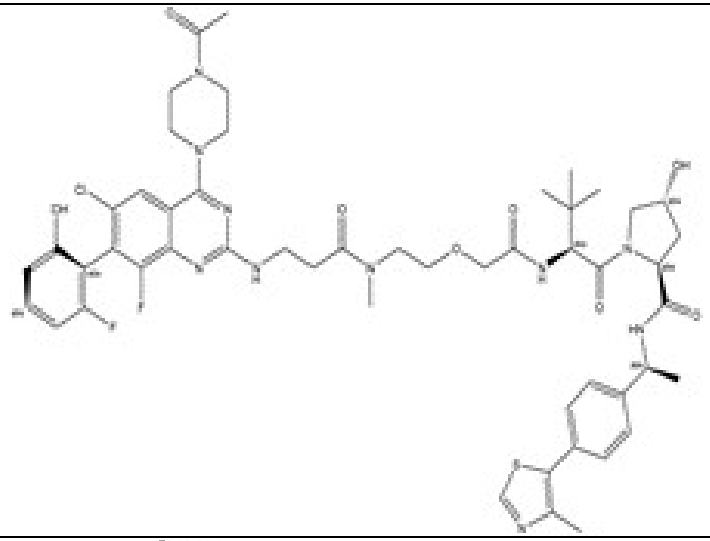
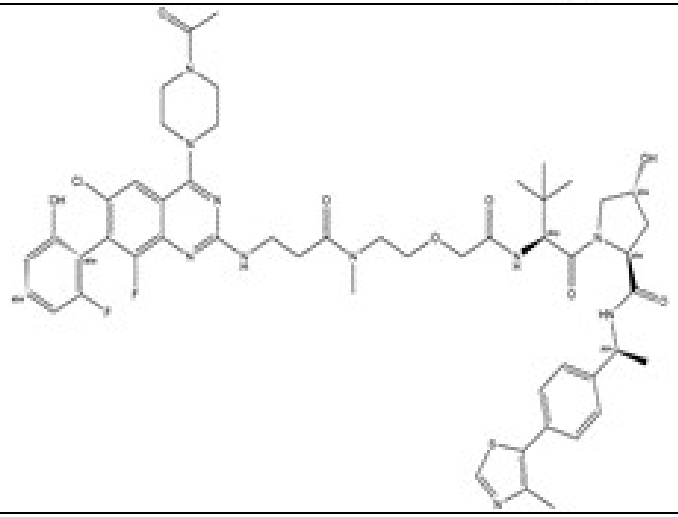
205		(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(3-(((S)-4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3
206		(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(3-(((R)-4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3

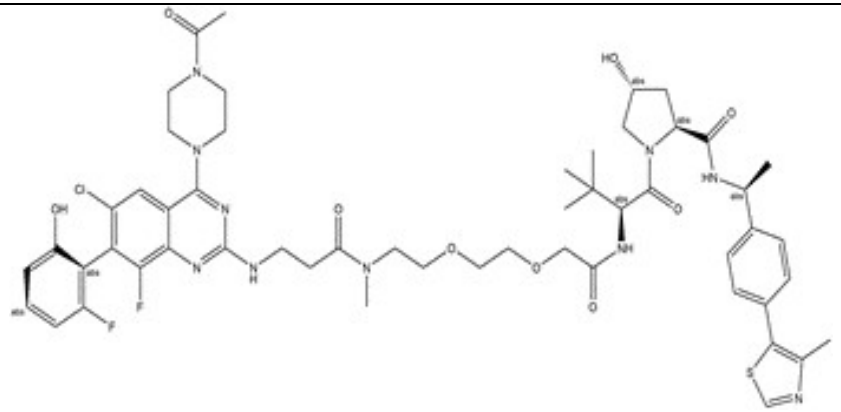
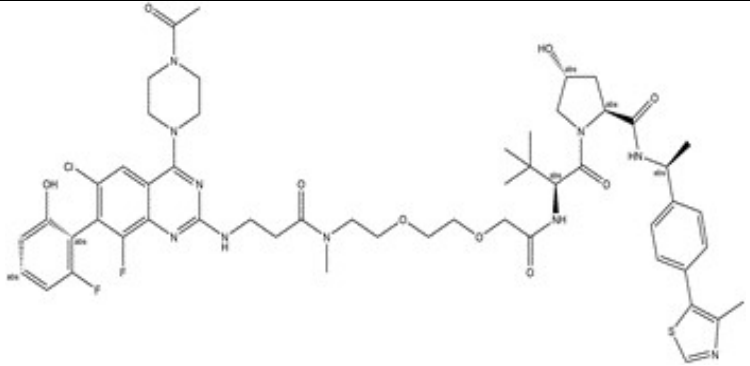
207		(2S,4R)-1-((S)-15-(((S)-4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-2-(terc-butil)-12-metil-4,13-dioxo-6,9-dioxa-3,12-diazapentadecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3
208		(2S,4R)-1-((S)-15-(((R)-4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-2-(terc-butil)-12-metil-4,13-dioxo-6,9-dioxa-3,12-diazapentadecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3

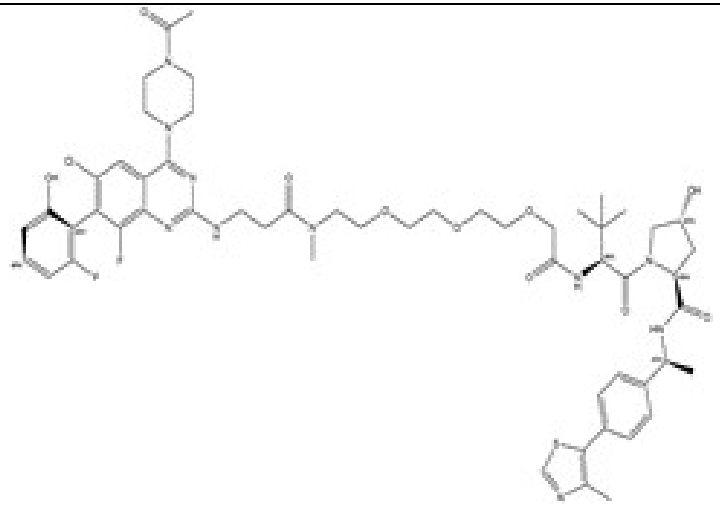
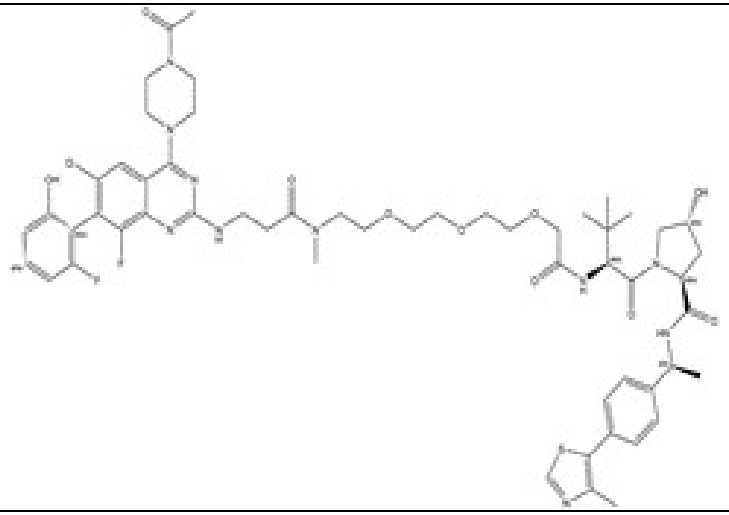
209		(2S,4R)-1-((S)-18-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-2-(terc-butil)-15-metil-4,16-dioxo-6,9,12-trioxa-3,15-diazaoctadecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3
210		(2S,4R)-1-((S)-18-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((R)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-2-(terc-butil)-15-metil-4,16-dioxo-6,9,12-trioxa-3,15-diazaoctadecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3

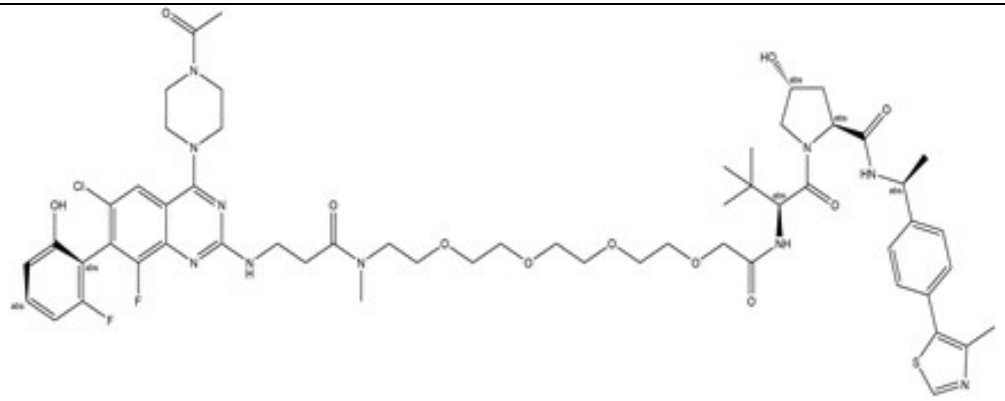
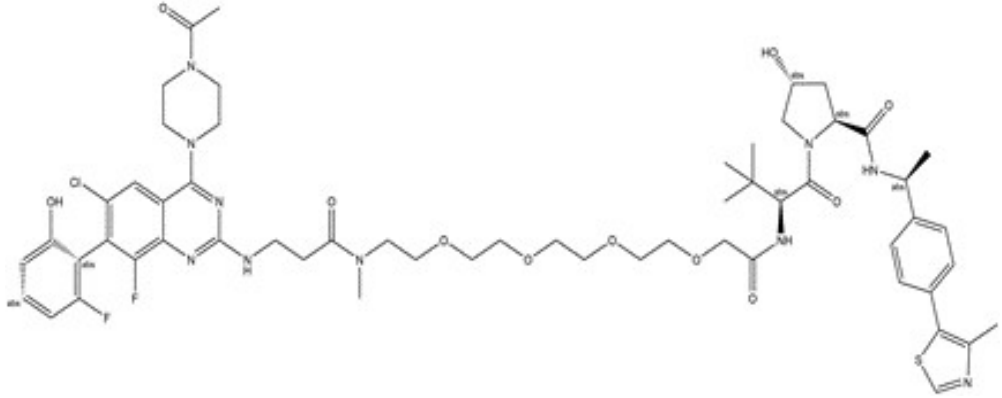
211		(2S,4R)-1-((S)-21-(((S)-4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-2-(terc-butil)-18-metil-4,19-dioxo-6,9,12,15-tetraoxa-3,18-diazahenicosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3
212		(2S,4R)-1-((S)-21-(((R)-4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-2-(terc-butil)-18-metil-4,19-dioxo-6,9,12,15-tetraoxa-3,18-diazahenicosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3

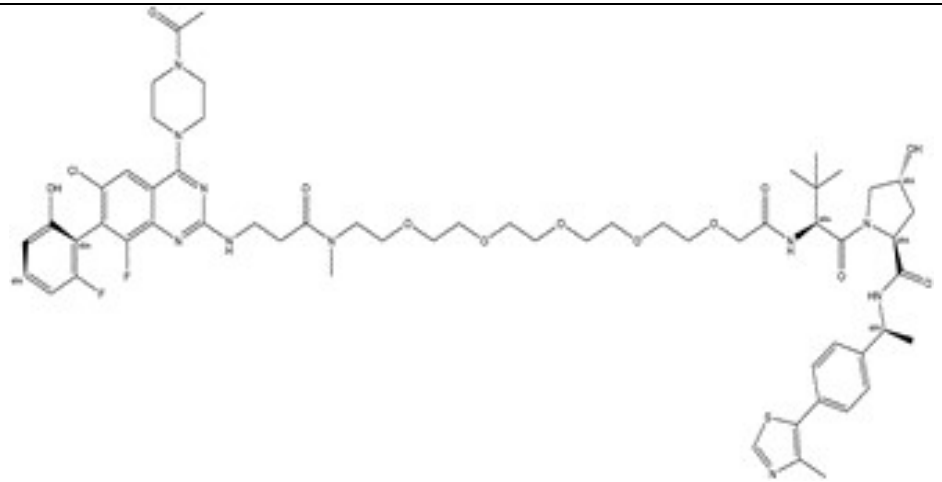
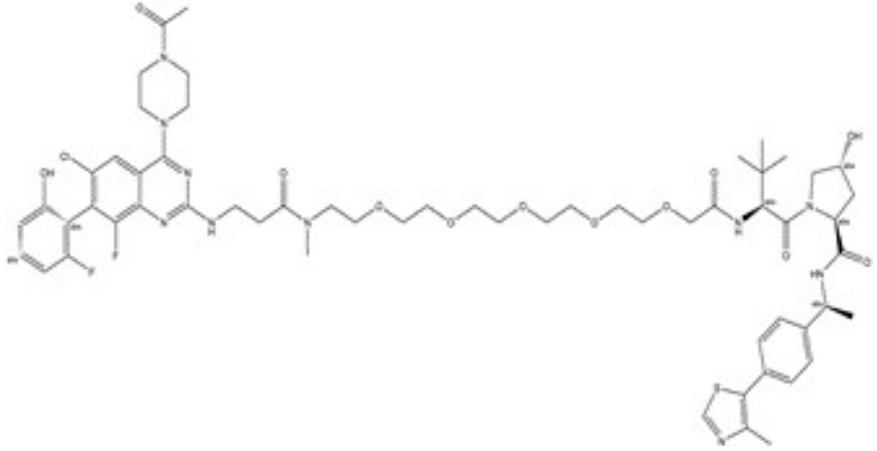
213		(2S,4R)-1-((S)-24-(((S)-4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-2-(terc-butil)-21-metil-4,22-dioxo-6,9,12,15,18-pentaoxa-3,21-diazatetracosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3
214		(2S,4R)-1-((S)-24-(((R)-4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-2-(terc-butil)-21-metil-4,22-dioxo-6,9,12,15,18-pentaoxa-3,21-diazatetracosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3

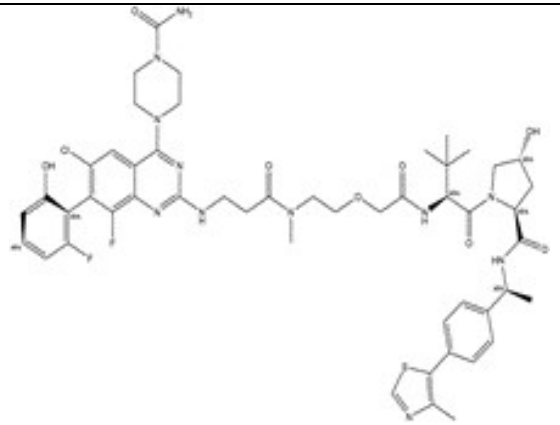
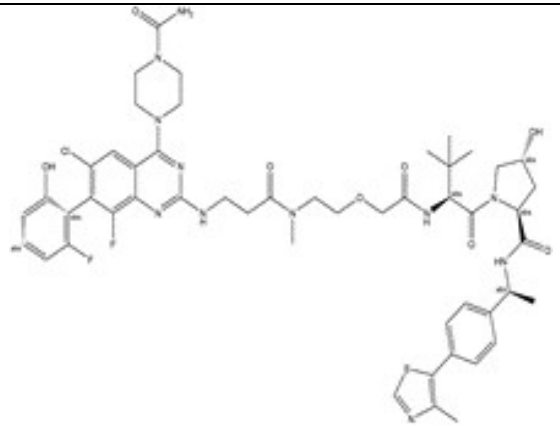
215		(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(3-(((S)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3
216		(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(3-(((R)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3

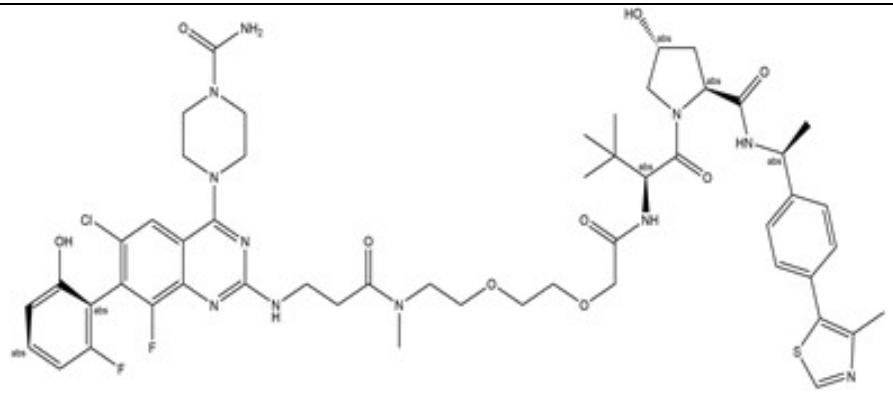
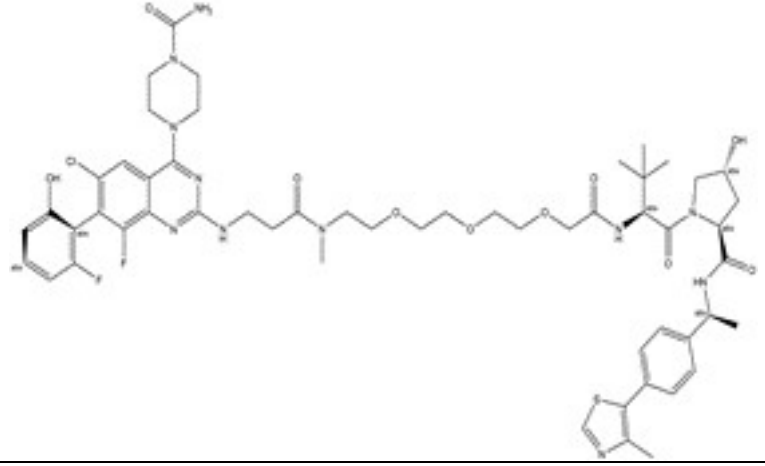
217		(2S,4R)-1-((S)-15-(((S)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-2-(terc-butil)-12-metil-4,13-dioxo-6,9-dioxa-3,12-diazapentadecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3
218		(2S,4R)-1-((S)-15-(((R)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-2-(terc-butil)-12-metil-4,13-dioxo-6,9-dioxa-3,12-diazapentadecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3

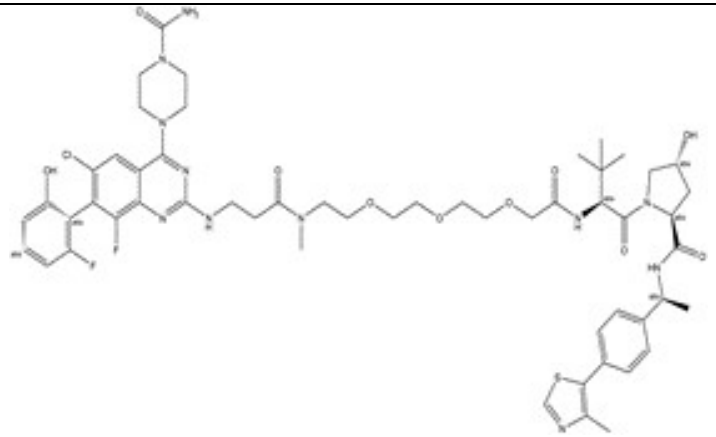
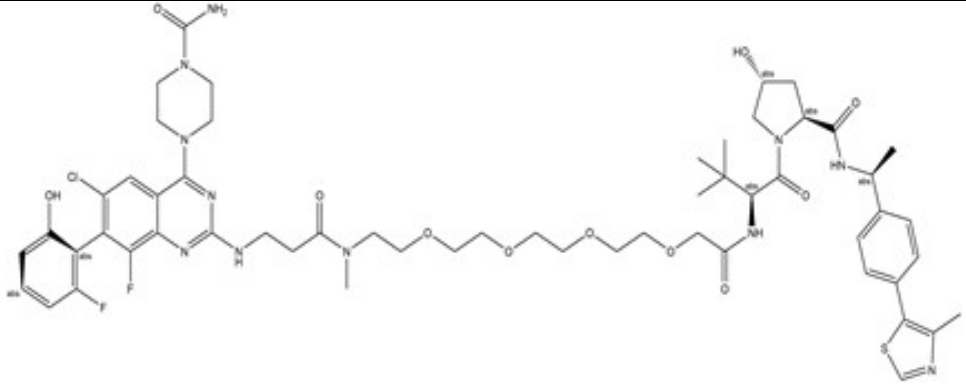
219		(2S,4R)-1-((S)-18-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-2-(terc-butil)-15-metil-4,16-dioxo-6,9,12-trioxa-3,15-diazaoctadecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3
220		(2S,4R)-1-((S)-18-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((R)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-2-(terc-butil)-15-metil-4,16-dioxo-6,9,12-trioxa-3,15-diazaoctadecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3

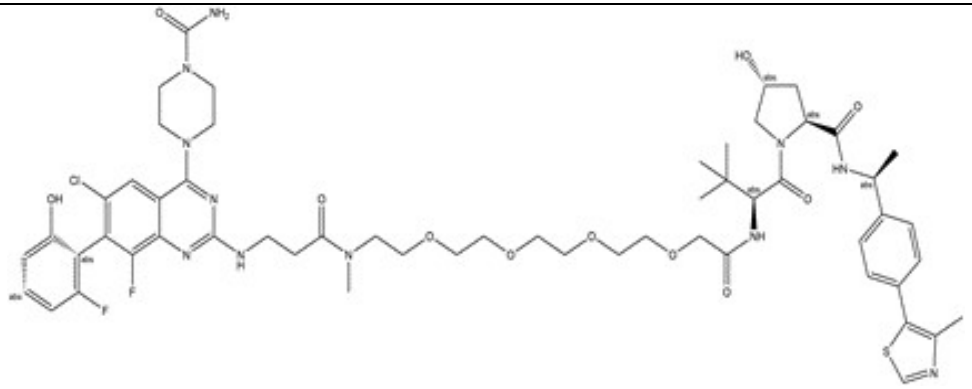
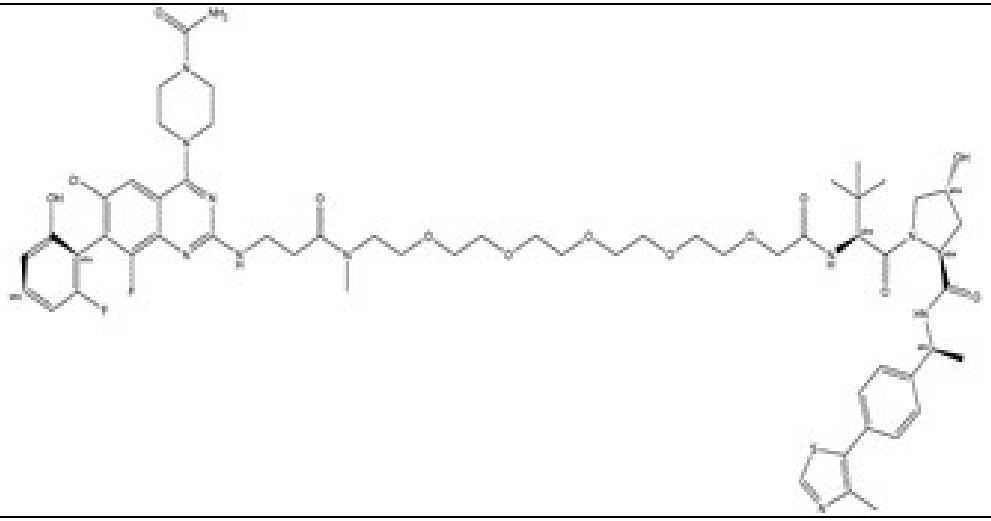
221		(2S,4R)-1-((S)-21-(((S)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-2-(terc-butil)-18-metil-4,19-dioxo-6,9,12,15-tetraoxa-3,18-diazahenicosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3
222		(2S,4R)-1-((S)-21-(((R)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-2-(terc-butil)-18-metil-4,19-dioxo-6,9,12,15-tetraoxa-3,18-diazahenicosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3

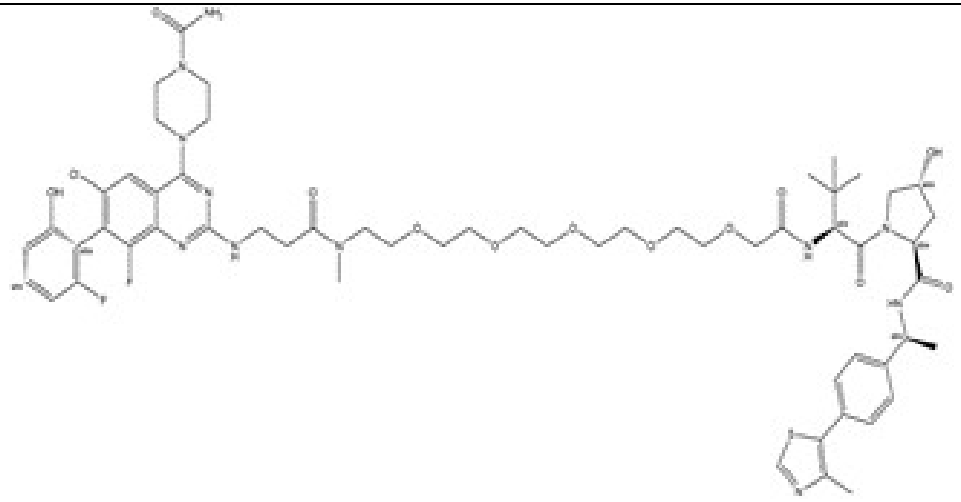
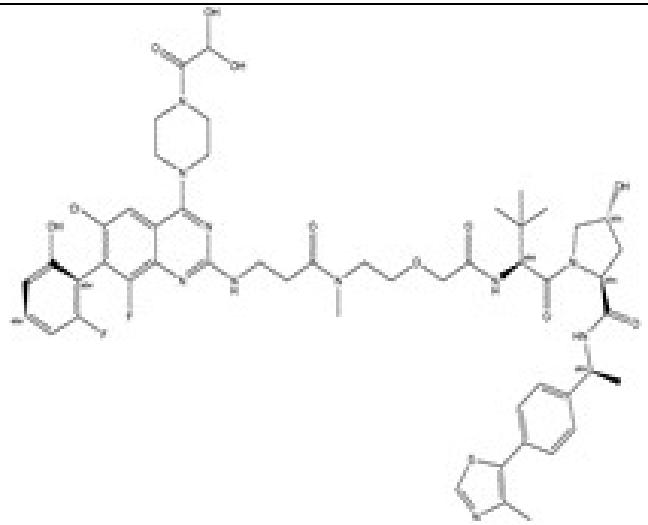
223		(2S,4R)-1-((S)-24-(((S)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-2-(terc-butil)-21-metil-4,22-dioxo-6,9,12,15,18-pentaoxa-3,21-diazatetracosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3
224		(2S,4R)-1-((S)-24-(((R)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-2-(terc-butil)-21-metil-4,22-dioxo-6,9,12,15,18-pentaoxa-3,21-diazatetracosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3

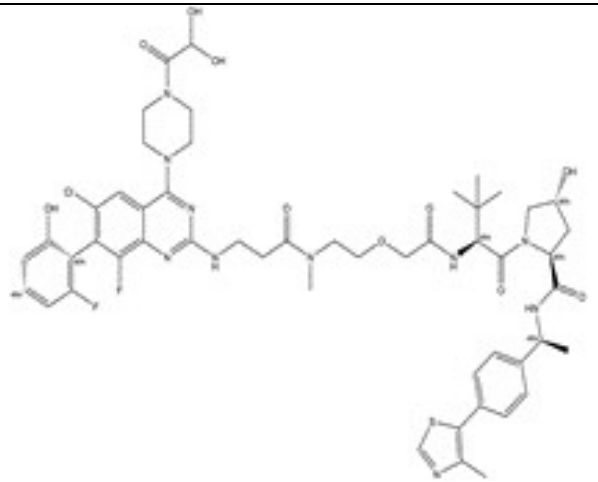
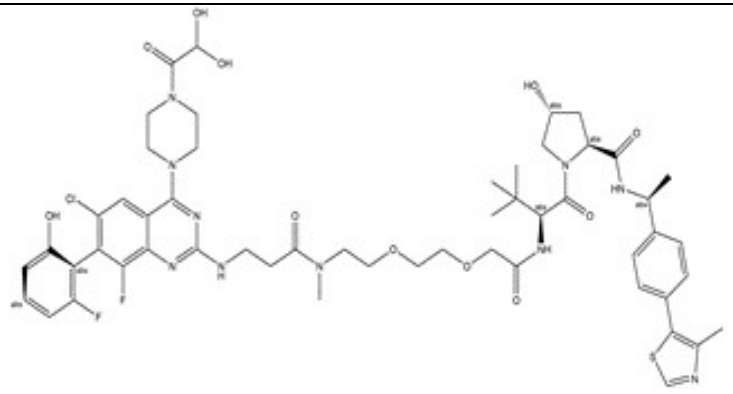
225		4-((S)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-((3-((2-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-2-oxoetoxi)etil)(metil)amino)-3-oxopropil)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	3
226		4-((R)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-((3-((2-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-2-oxoetoxi)etil)(metil)amino)-3-oxopropil)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	3

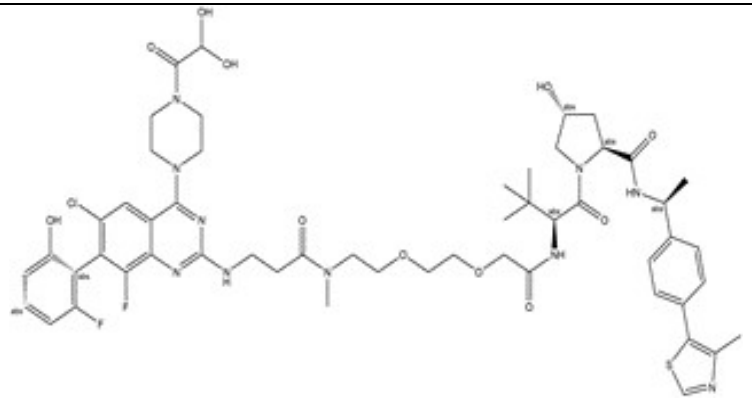
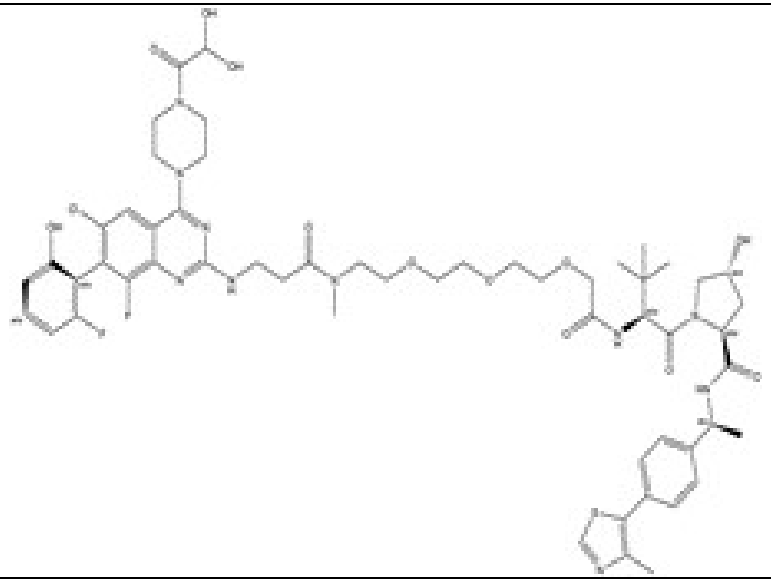
227		4-((S)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(((S)-14-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-carbonil)-4,15,15-trimetil-3,12-dioxo-7,10-dioxa-4,13-diazahexadecil)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	3
228		4-((S)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(((S)-17-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-carbonil)-4,18,18-trimetil-3,15-dioxo-7,10,13-trioxa-4,16-diazanonadecil)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	3

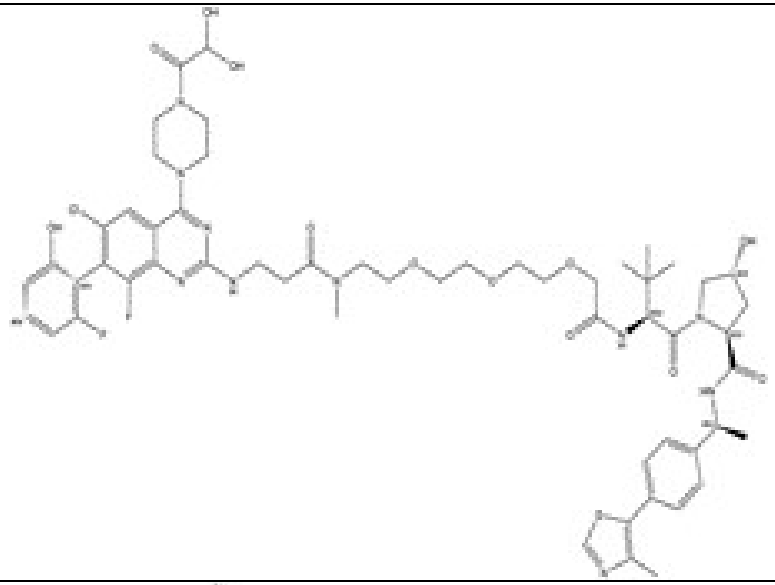
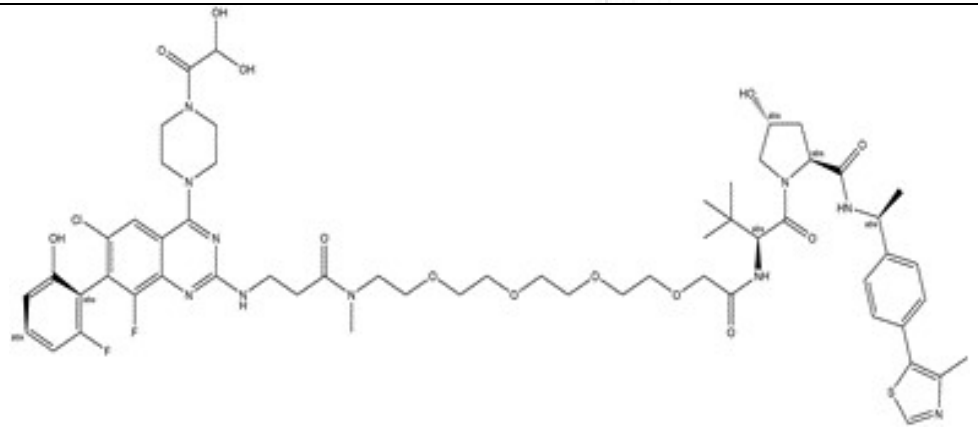
229		4-((R)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(((S)-17-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-carbonil)-4,18,18-trimetil-3,15-dioxo-7,10,13-trioxa-4,16-diazanonadecil)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	3
230		4-((S)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(((S)-20-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-carbonil)-4,21,21-trimetil-3,18-dioxo-7,10,13,16-tetraoxa-4,19-diazadocosil)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	3

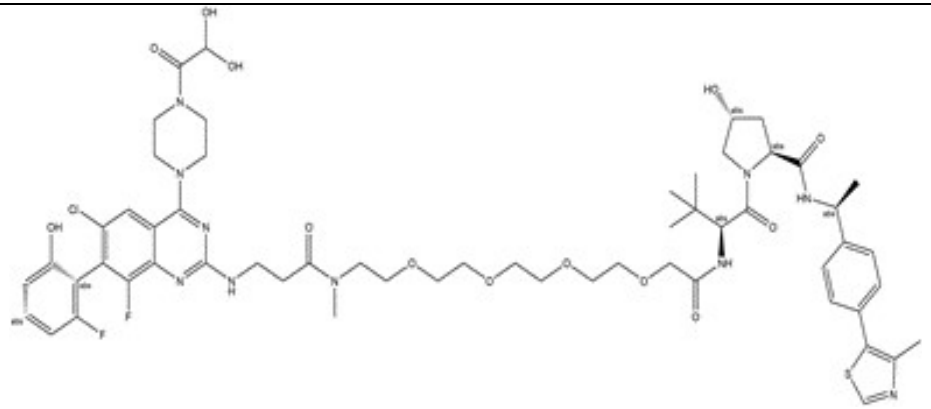
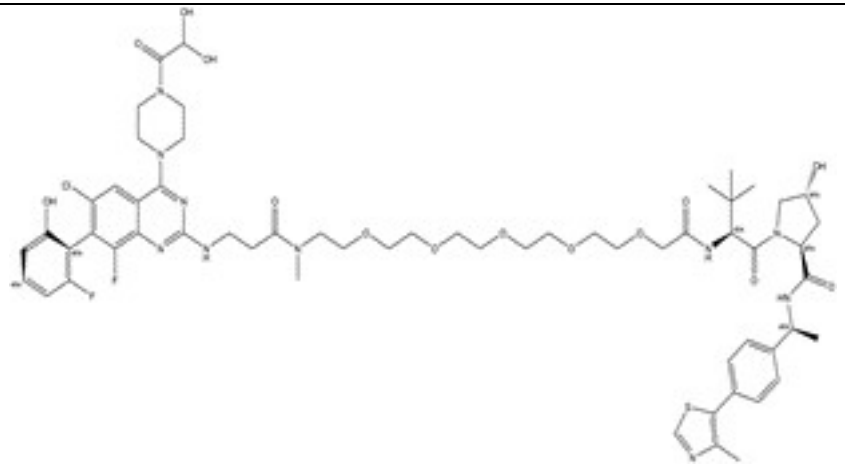
231		4-((R)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(((S)-20-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-carbonil)-4,21,21-trimetil-3,18-dioxo-7,10,13,16-tetraoxa-4,19-diazadocosil)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	3
232		4-((S)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(((S)-23-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-carbonil)-4,24,24-trimetil-3,21-dioxo-7,10,13,16,19-pentaoxa-4,22-diazapentacosil)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	3

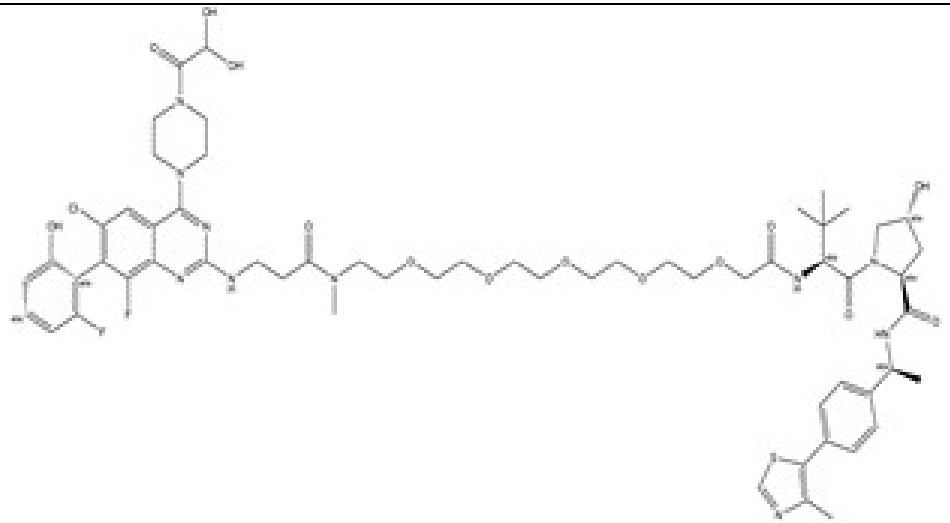
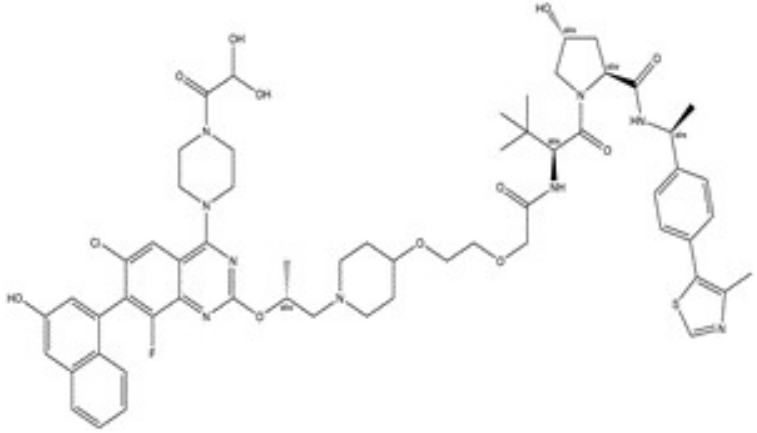
233		4-((R)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-(((S)-23-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-carbonil)-4,24,24-trimetil-3,21-dioxo-7,10,13,16,19-pentaoxa-4,22-diazapentacosil)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	3
234		(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(3-(((S)-6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3

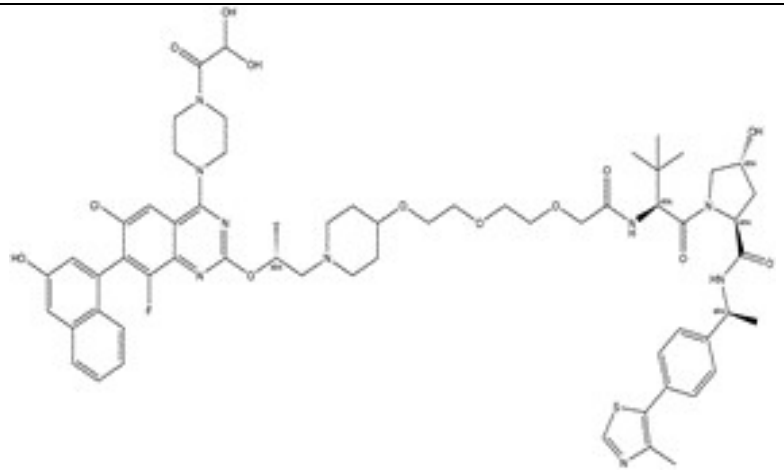
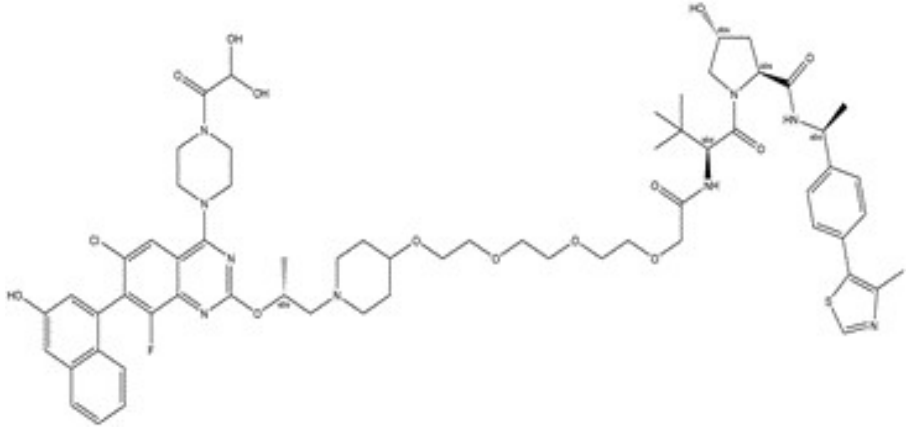
235		(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(3-(((R)-6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3
236		(2S,4R)-1-((S)-2-(terc-butil)-15-(((S)-6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-12-metil-4,13-dioxo-6,9-dioxa-3,12-diazapentadecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3

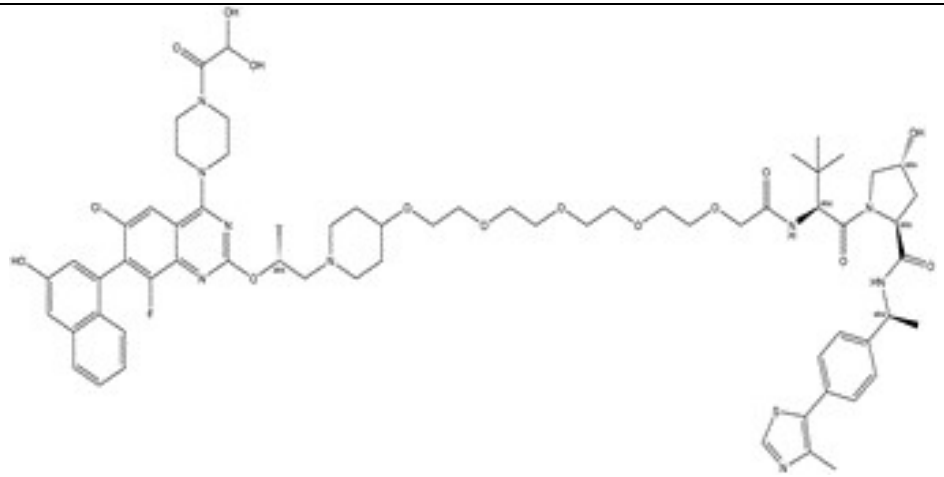
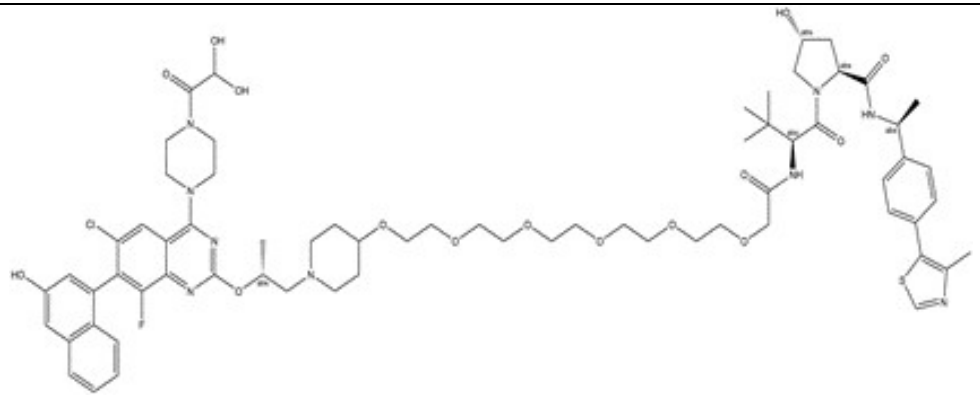
237		(2S,4R)-1-((S)-2-(terc-butil)-15-(((R)-6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-12-metil-4,13-dioxo-6,9-dioxa-3,12-diazapentadecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3
238		(2S,4R)-1-((S)-2-(terc-butil)-18-((6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-15-metil-4,16-dioxo-6,9,12-trioxa-3,15-diazaoctadecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3

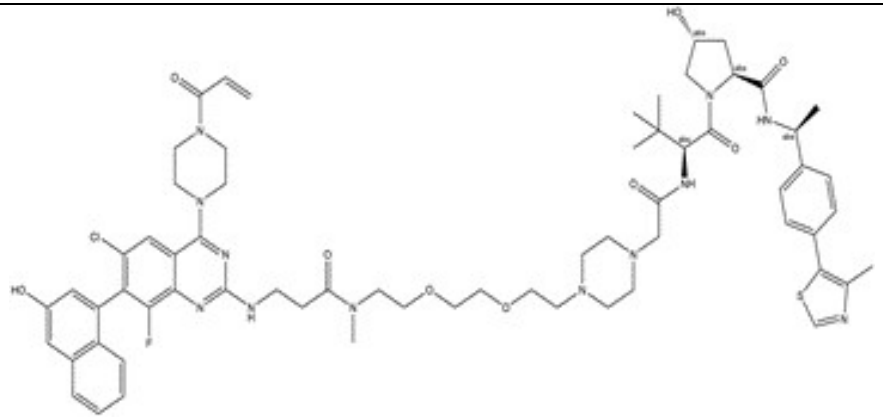
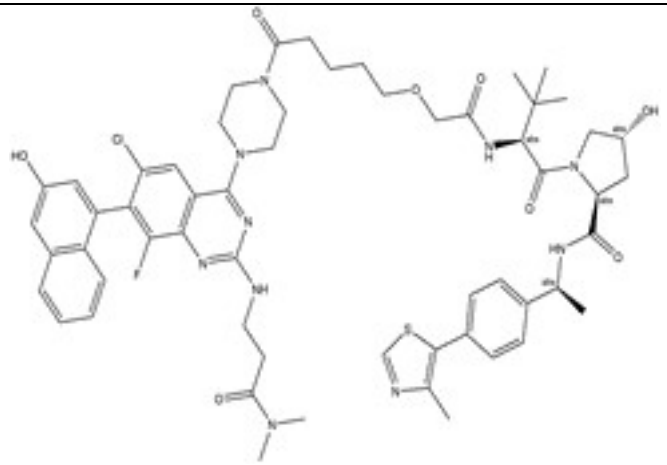
239		(2S,4R)-1-((S)-2-(terc-butil)-18-((6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-((R)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-15-metil-4,16-dioxo-6,9,12-trioxa-3,15-diazaoctadecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3
240		(2S,4R)-1-((S)-2-(terc-butil)-21-(((S)-6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-18-metil-4,19-dioxo-6,9,12,15-tetraoxa-3,18-diazahenicosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3

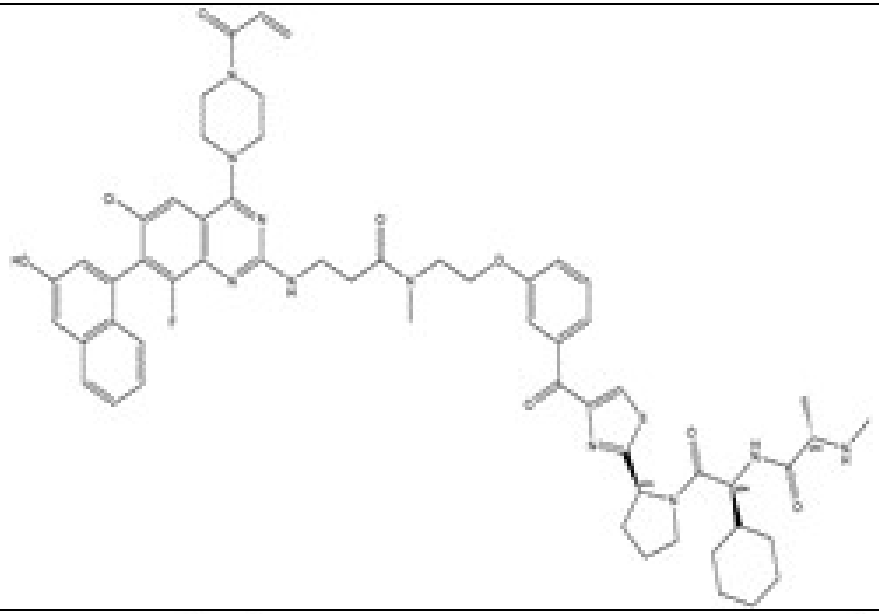
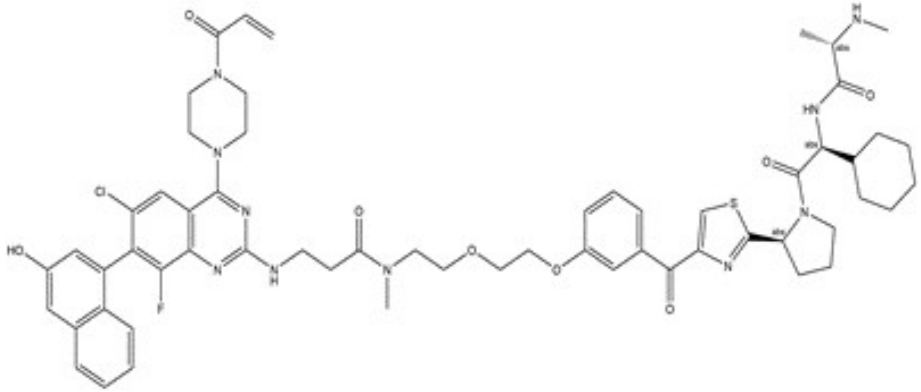
241		(2S,4R)-1-((S)-2-(terc-butil)-21-(((R)-6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-18-metil-4,19-dioxo-6,9,12,15-tetraoxa-3,18-diazahenicosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3
242		(2S,4R)-1-((S)-2-(terc-butil)-24-(((S)-6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-21-metil-4,22-dioxo-6,9,12,15,18-pentaoxa-3,21-diazatetracosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3

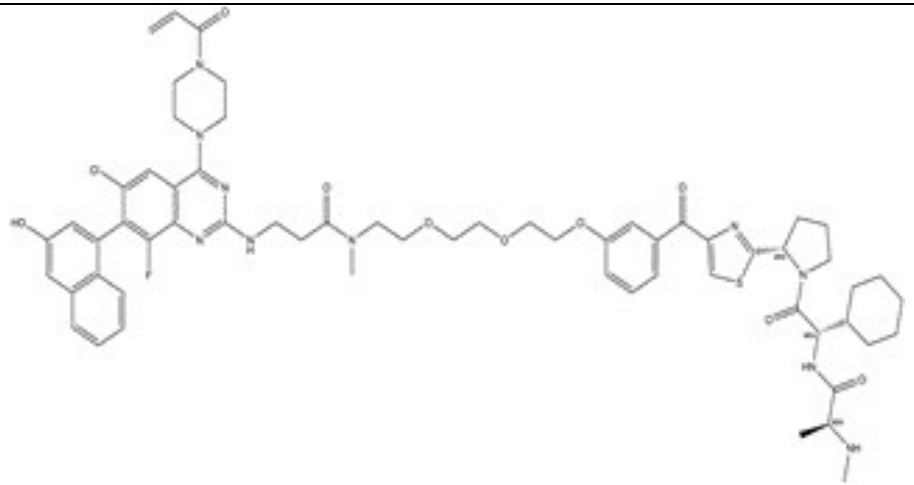
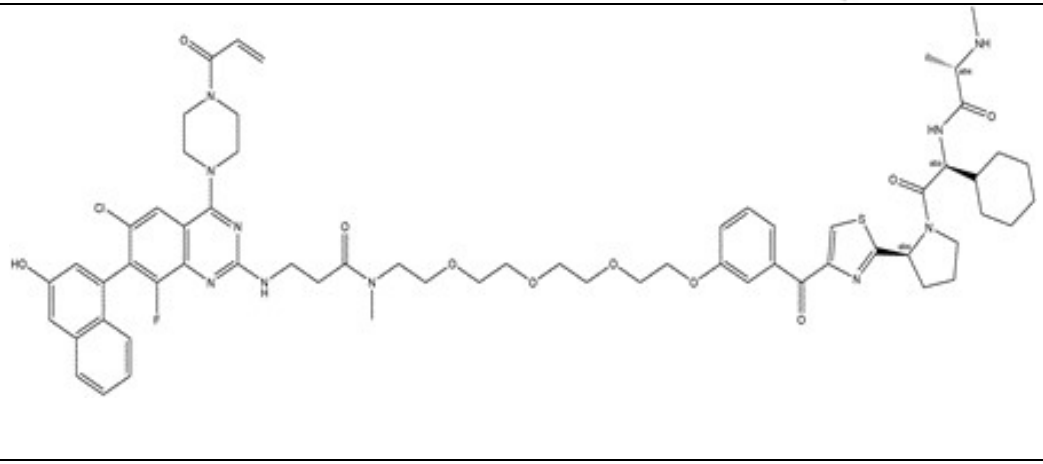
243		(2S,4R)-1-((S)-2-(terc-butil)-24-(((R)-6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-21-metil-4,22-dioxo-6,9,12,15,18-pentaoxa-3,21-diazatetracosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3
244		(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(2-((1-((2R)-2-((6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3

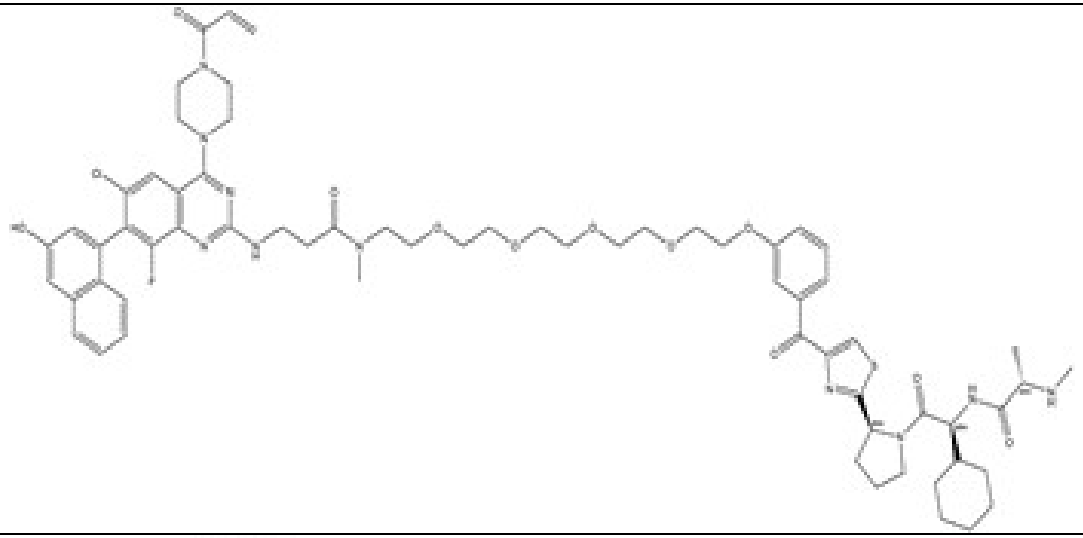
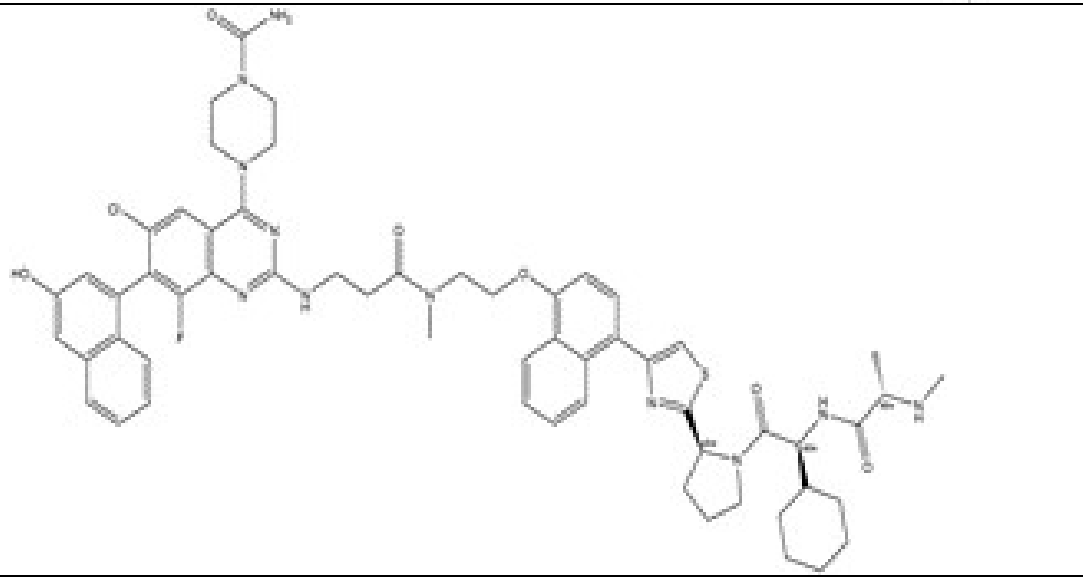
245		(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(2-(2-((1-((2R)-2-((6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3
246		(2S,4R)-1-((2S)-2-(terc-butil)-14-((1-((2R)-2-((6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)-4-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3

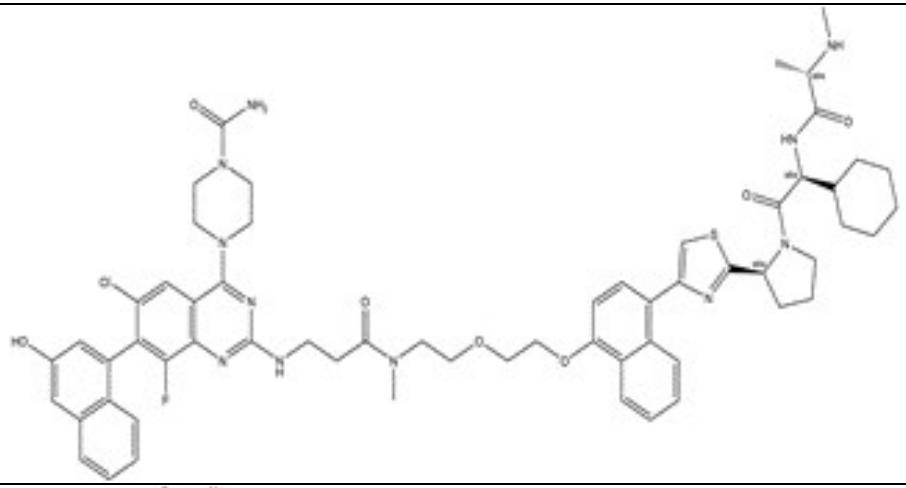
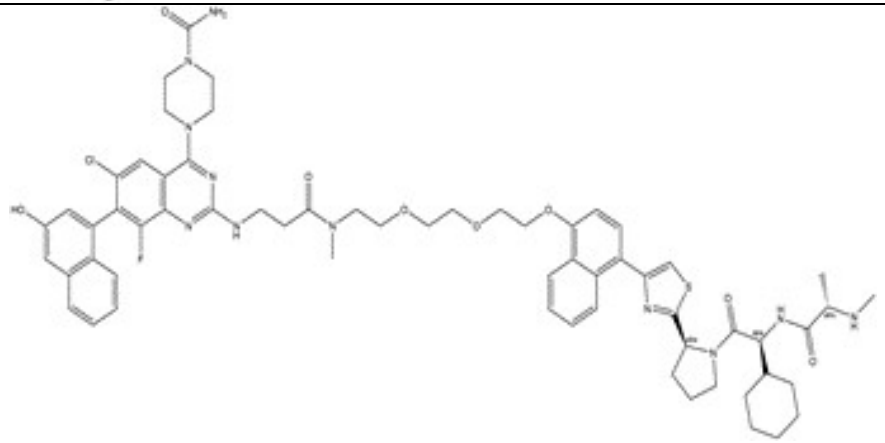
247		(2S,4R)-1-((2S)-2-(terc-butil)-17-((1-((2R)-2-((6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)-4-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaheptadecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3
248		(2S,4R)-1-((2S)-2-(terc-butil)-20-((1-((2R)-2-((6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)-4-oxo-6,9,12,15,18-pentaoxa-3-azaicosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3

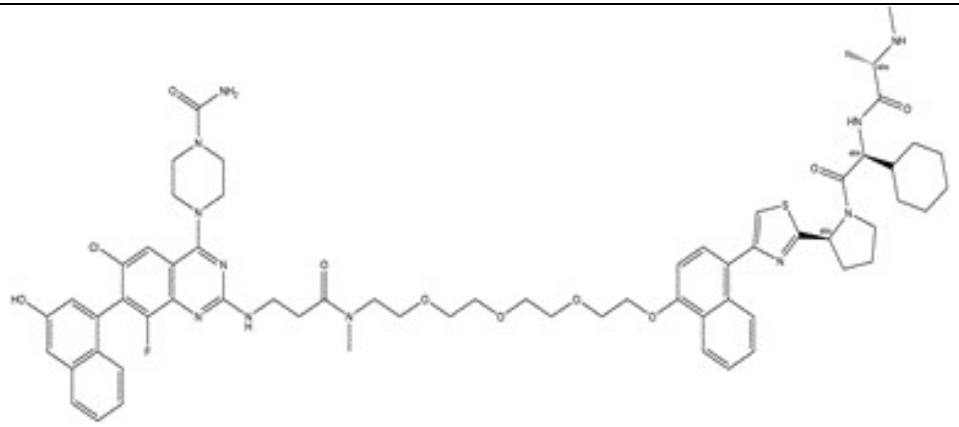
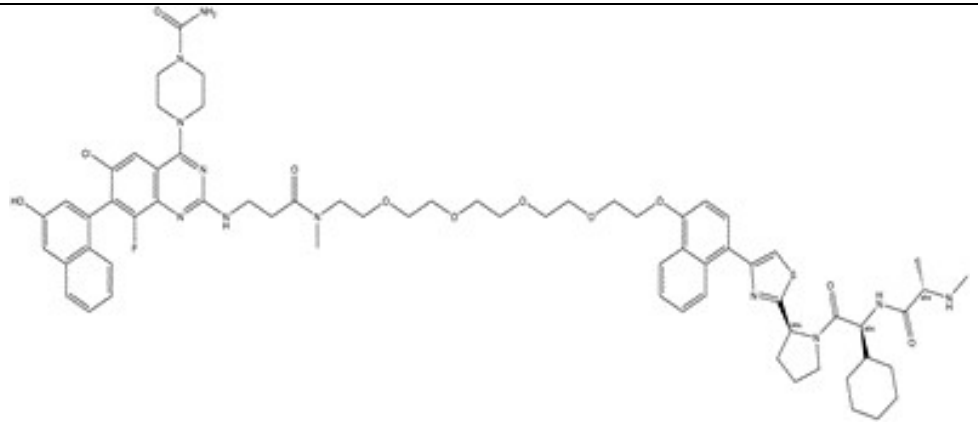
249		(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(4-(2-(2-(2-(3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)etil)piperazin-1-il)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	3
254		(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-((5-(4-(6-cloro-2-((3-(dimetilamino)-3-oxopropil)amino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-5-oxopentil)oxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	4

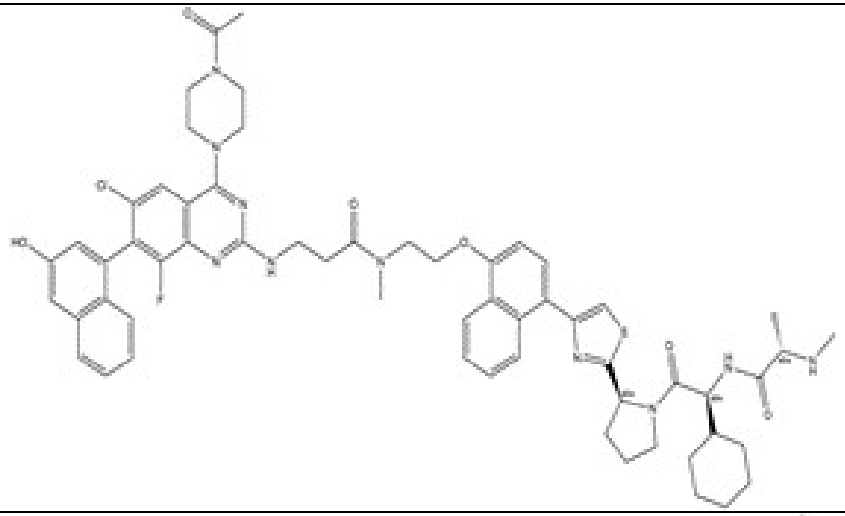
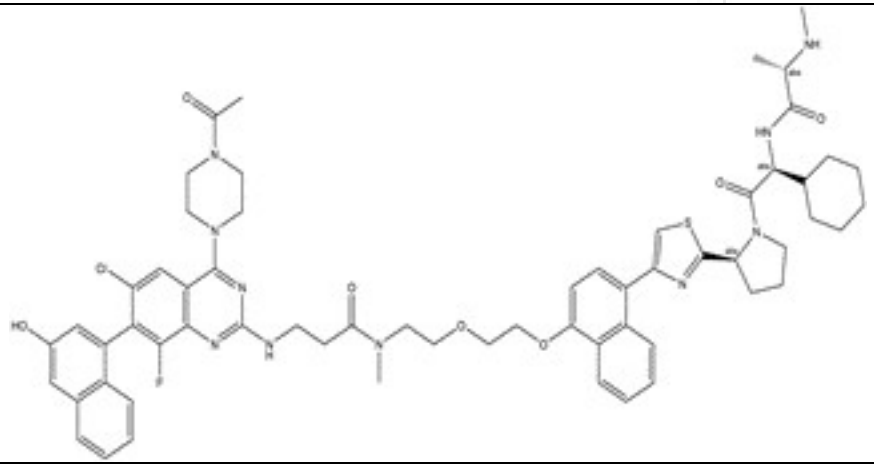
255		3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(3-(2-((S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-carbonil)fenoxi)etil)-N-metilpropanamida	5
256		3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(3-(2-((S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-carbonil)fenoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	5

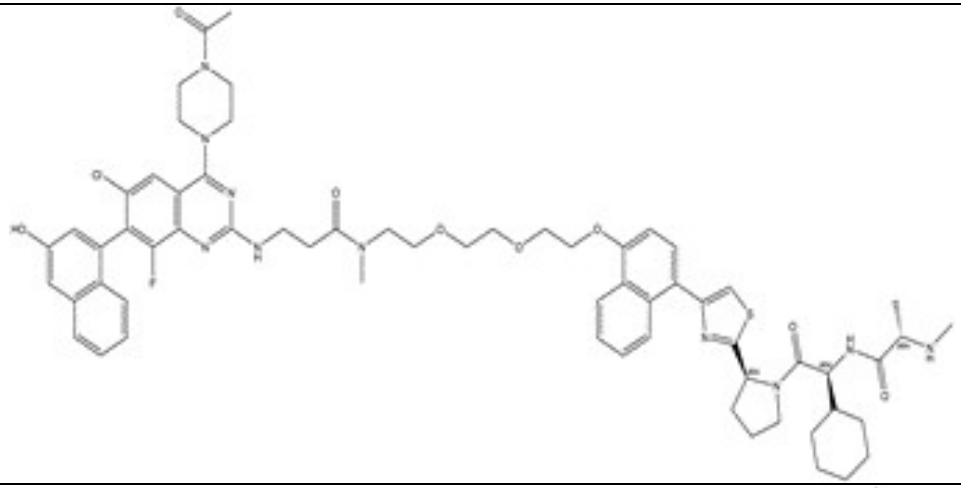
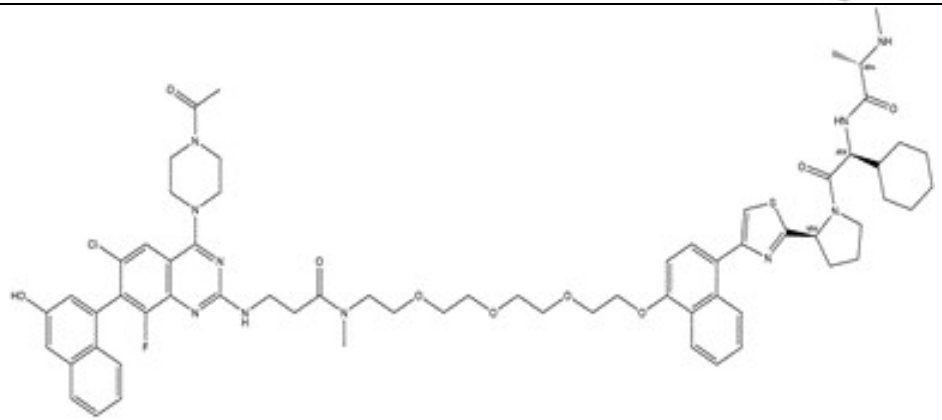
257		3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-(3-(2-((S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-carbonil)fenoxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	5
258		3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-(2-(3-(2-((S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-carbonil)fenoxi)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	5

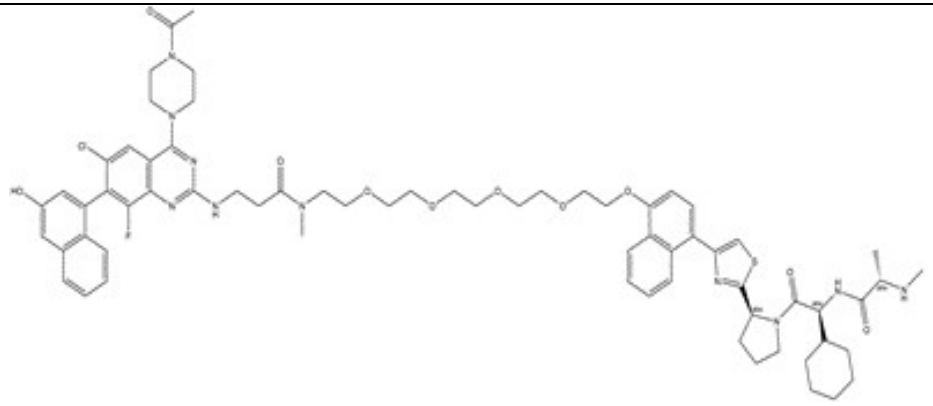
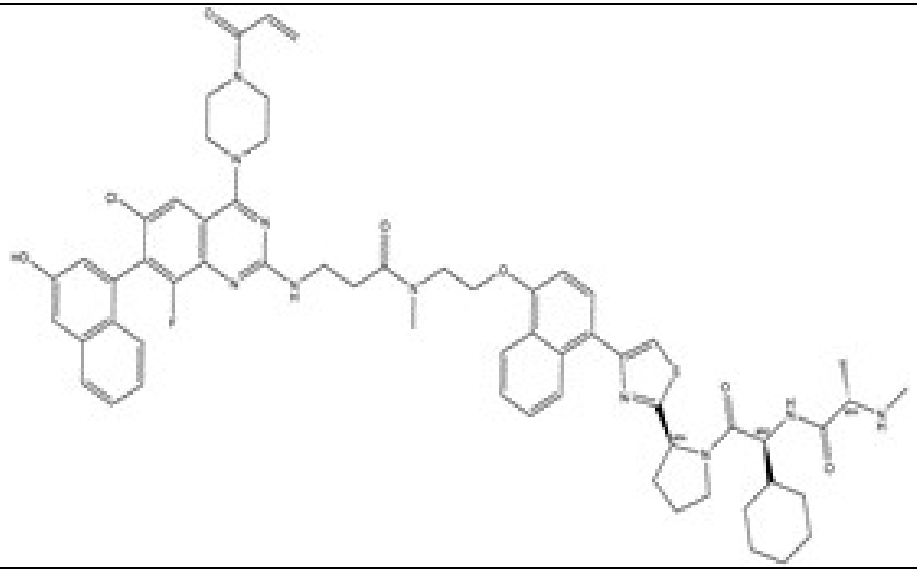
259		3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(14-(3-(2-((S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-carbonil)fenoxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)-N-metilpropanamida	5
260		4-(6-cloro-2-((3-((2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-il)naftalen-1-il)oxi)etil)(metil)amino)-3-oxopropil)amino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	5

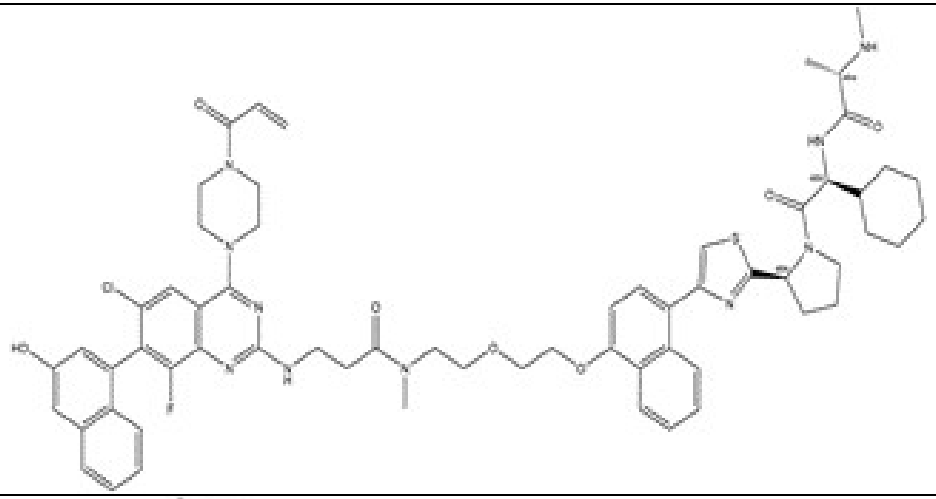
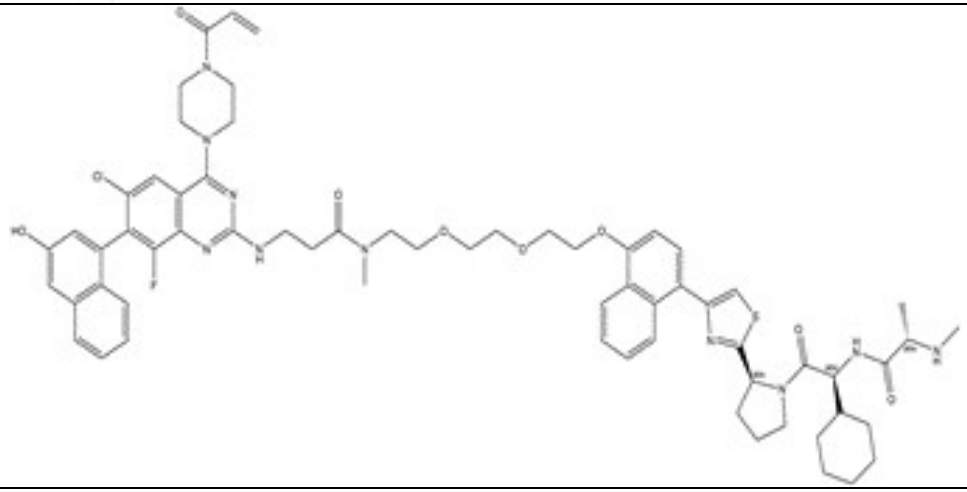
261		4-(6-cloro-2-((3-((2-(2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-il)naftalen-1-il)oxi)etoxi)etil)(metil)amino)-3-oxopropil)amino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	5
262		4-(6-cloro-2-((3-((2-(2-(2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-il)naftalen-1-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)(metil)amino)-3-oxopropil)amino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	5

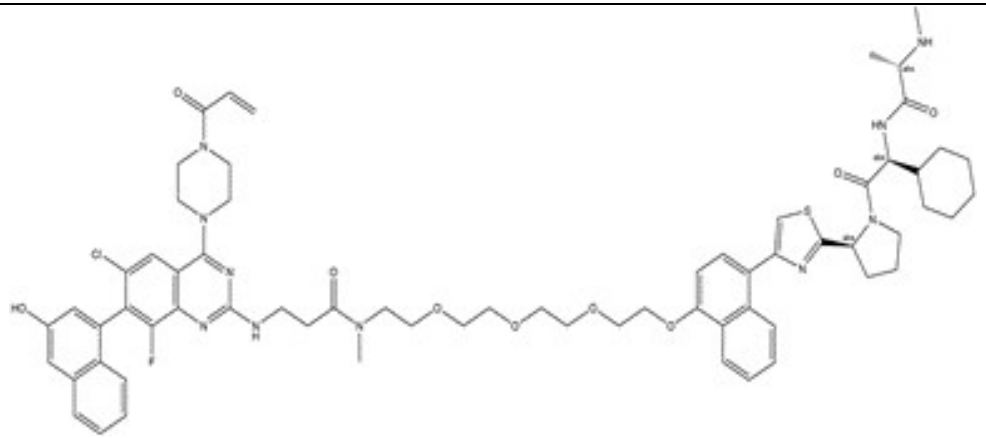
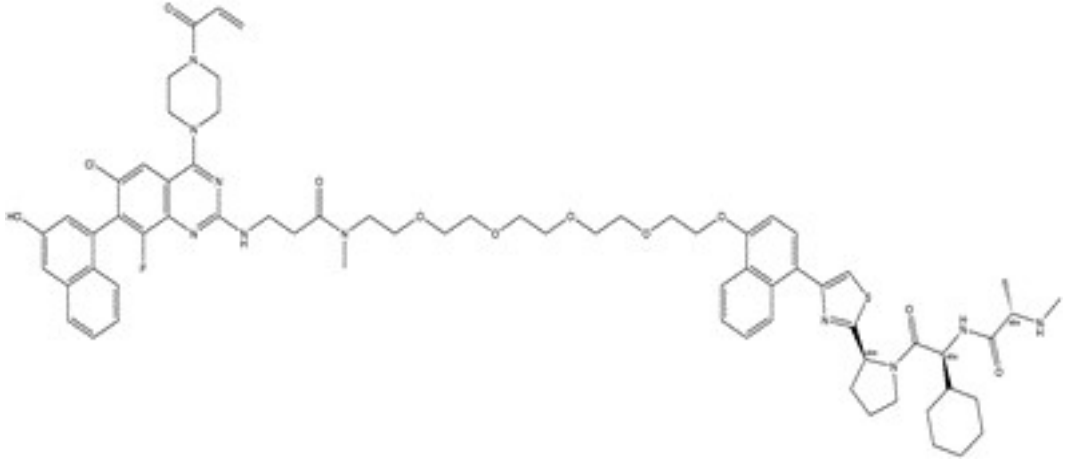
263		4-(6-cloro-2-((1-((4-(2-((S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-il)naftalen-1-il)oxi)-12-metil-13-oxo-3,6,9-trioxa-12-azapentadecan-15-il)amino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	5
264		4-(6-cloro-2-((1-((4-(2-((S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-il)naftalen-1-il)oxi)-15-metil-16-oxo-3,6,9,12-tetraoxa-15-azaoctadecan-18-il)amino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	5

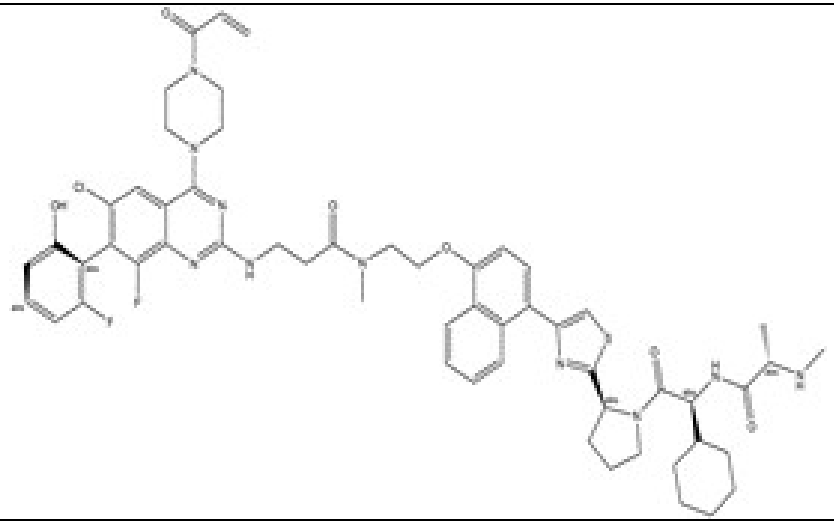
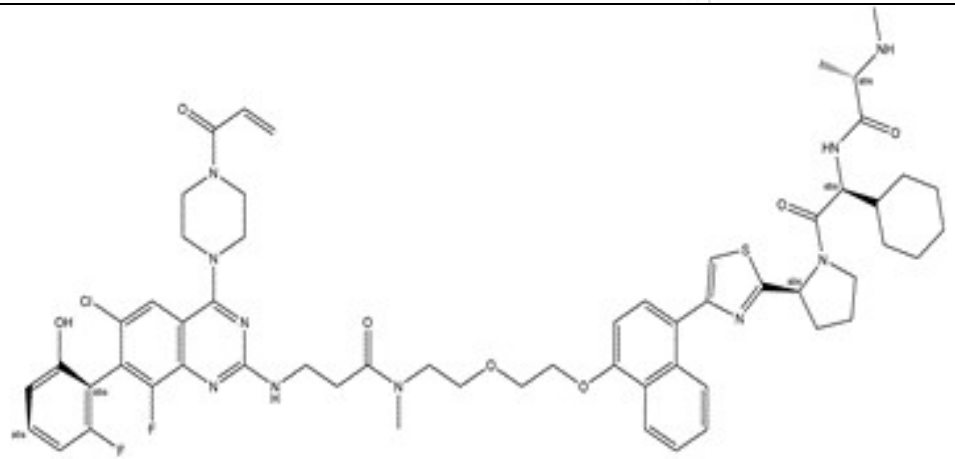
265		3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-il)naftalen-1-il)oxi)etil)-N-metilpropanamida	5
266		3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-il)naftalen-1-il)oxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	5

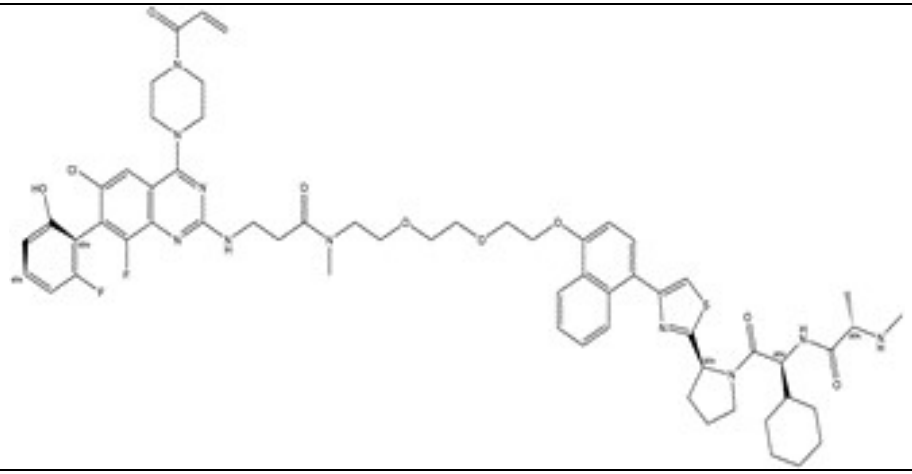
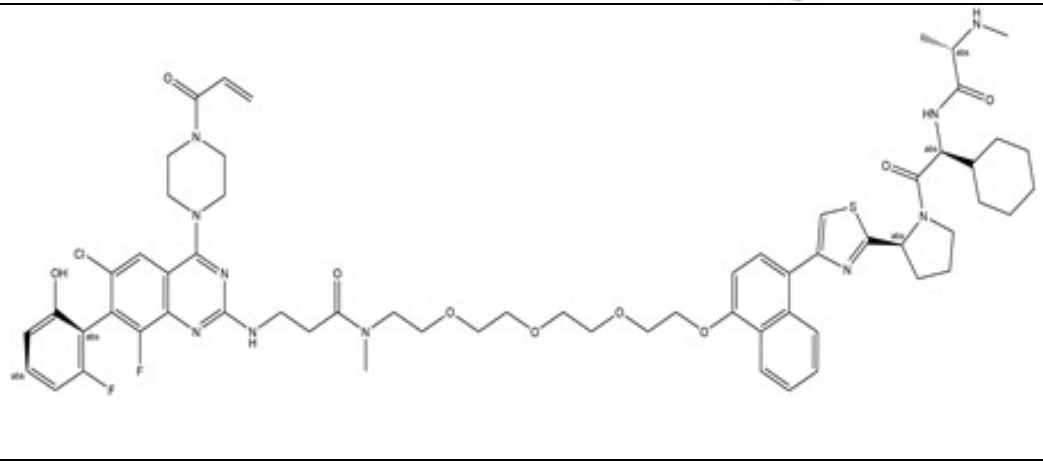
267		3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-il)naftalen-1-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	5
268		3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-(2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-il)naftalen-1-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	5

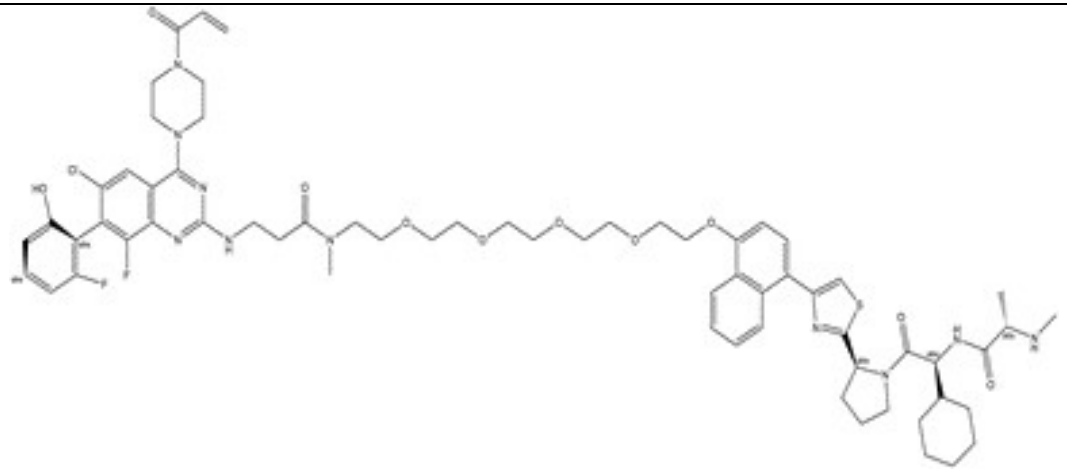
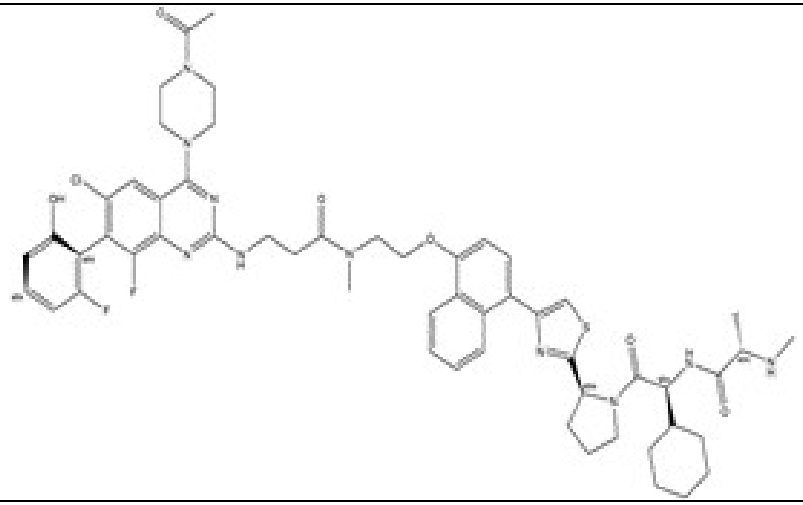
269		3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(14-((4-(2-((S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-il)naftalen-1-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)-N-metilpropanamida	5
270		3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-il)naftalen-1-il)oxi)etil)-N-metilpropanamida	5

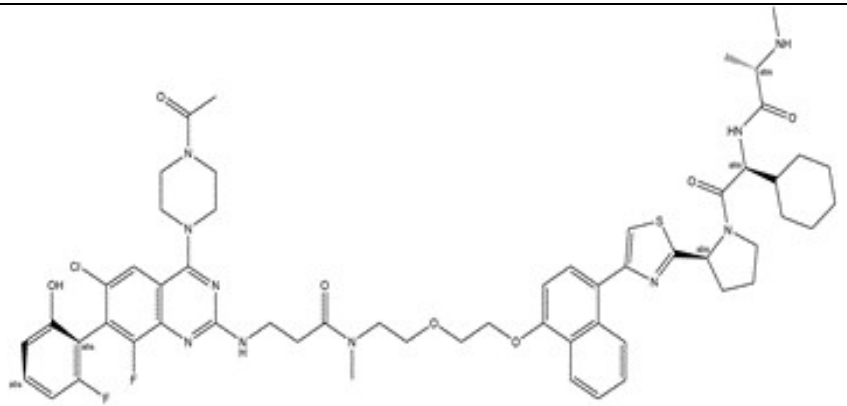
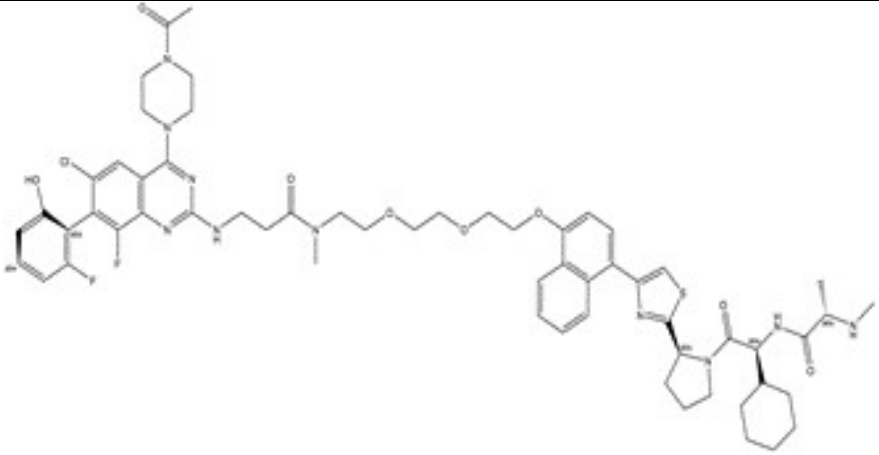
271		3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-il)naftalen-1-il)oxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	5
272		3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-il)naftalen-1-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	5

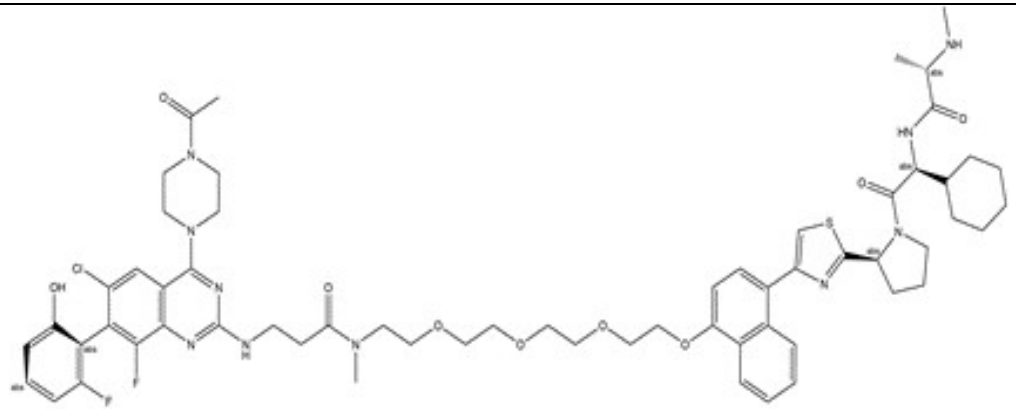
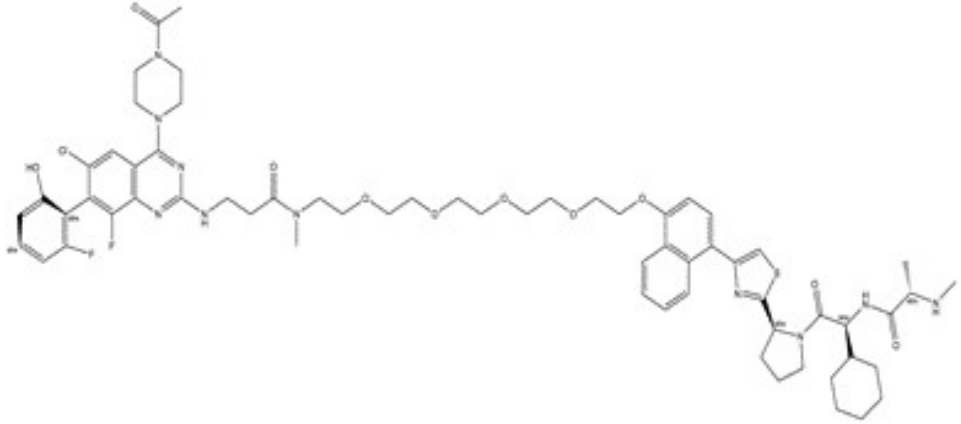
273		3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-(2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-il)naftalen-1-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	5
274		3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(14-((4-(2-((S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-il)naftalen-1-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)-N-metilpropanamida	5

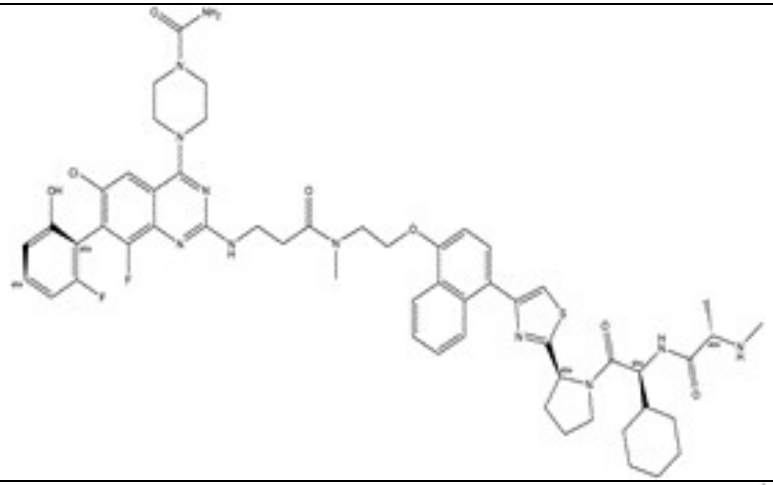
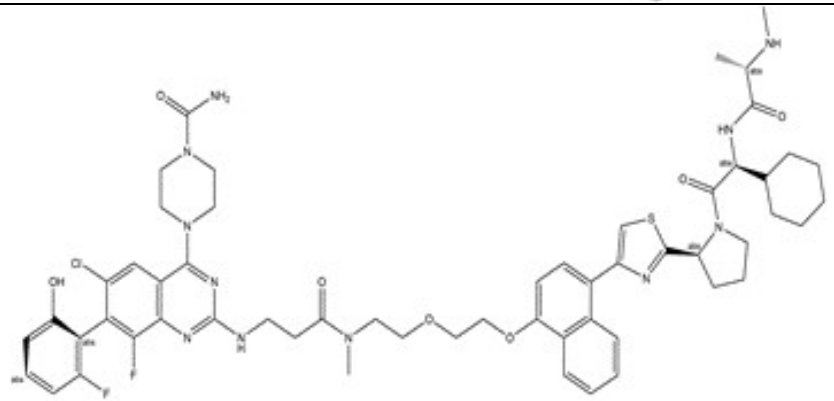
275		3-(((S)-4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-il)naftalen-1-il)oxi)etil)-N-metilpropanamida	5
276		3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-il)naftalen-1-il)oxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	5

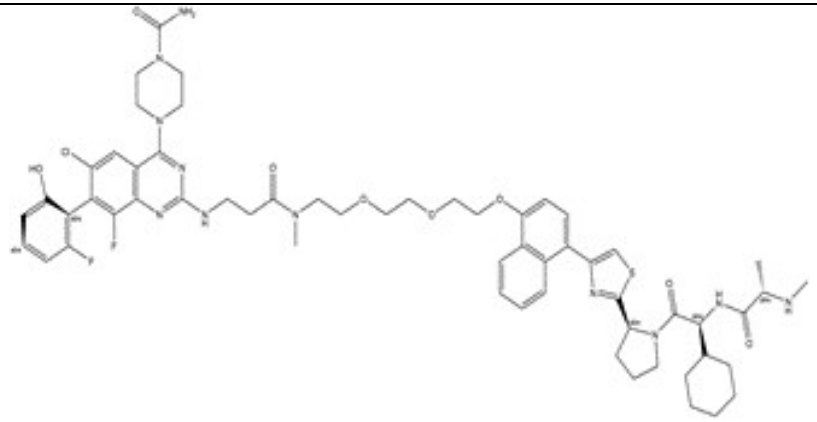
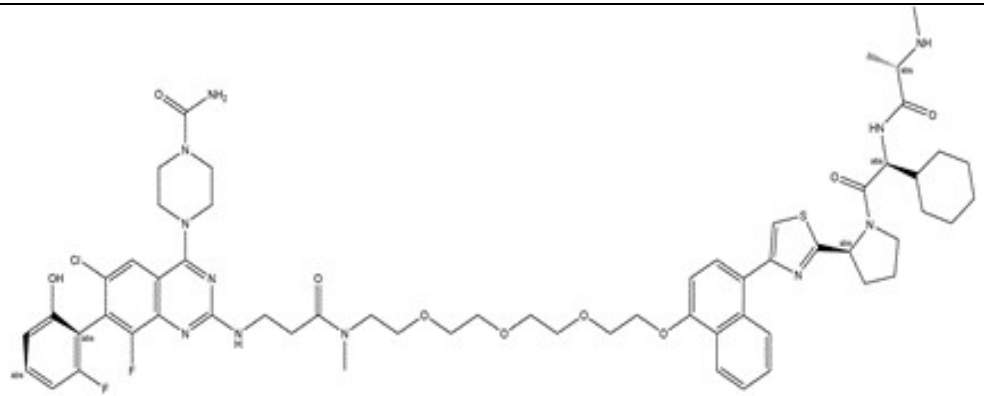
277		3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-il)naftalen-1-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	5
278		3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-(2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-il)naftalen-1-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	5

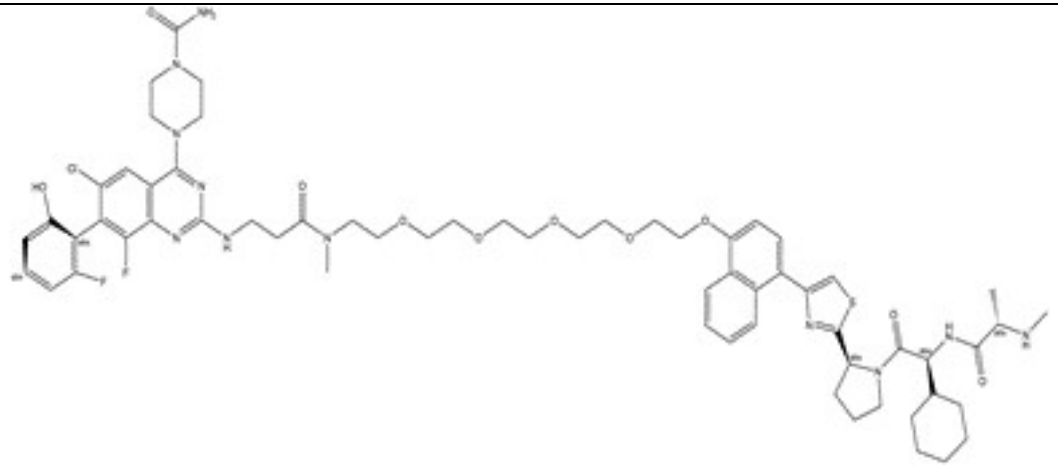
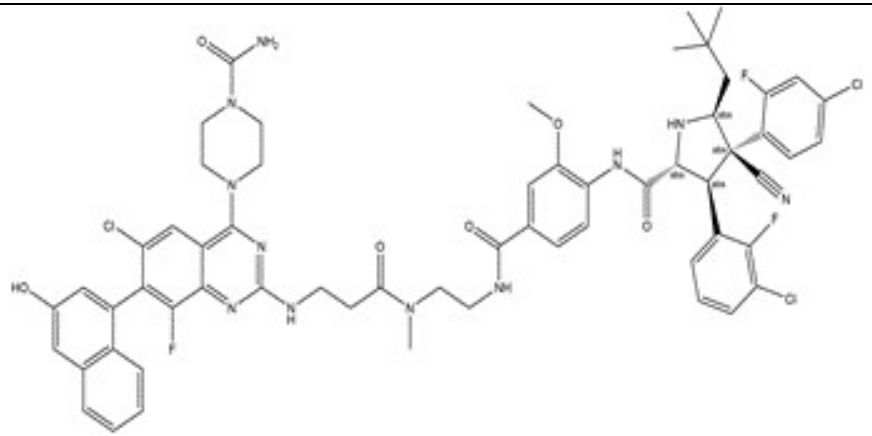
279		3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(14-((4-(2-((S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-il)naftalen-1-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)-N-metilpropanamida	5
280		3-(((S)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-il)naftalen-1-il)oxi)etil)-N-metilpropanamida	5

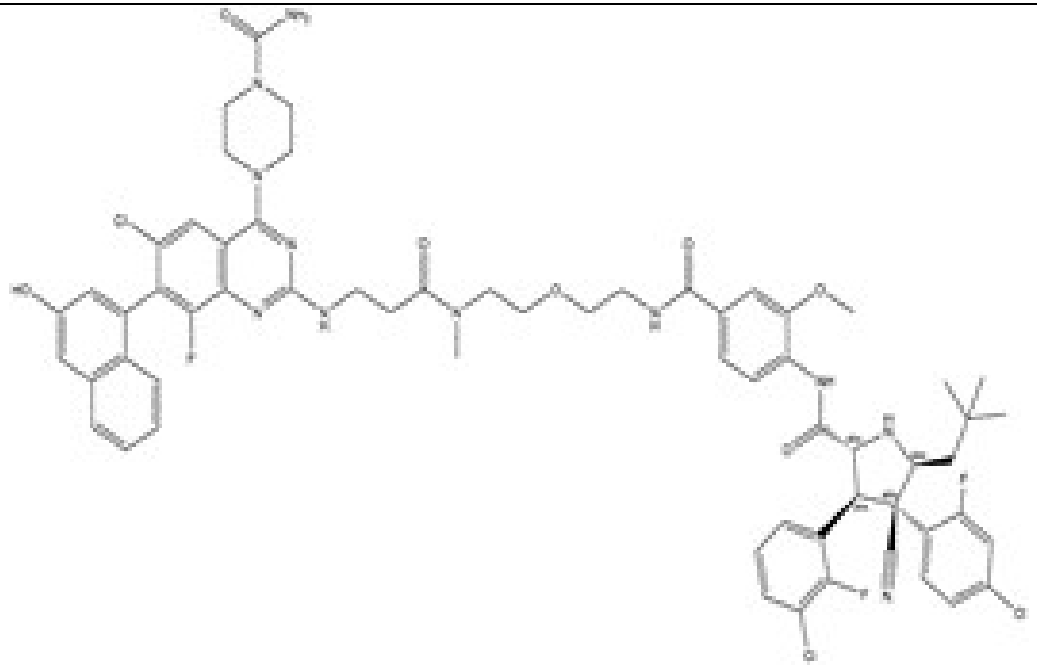
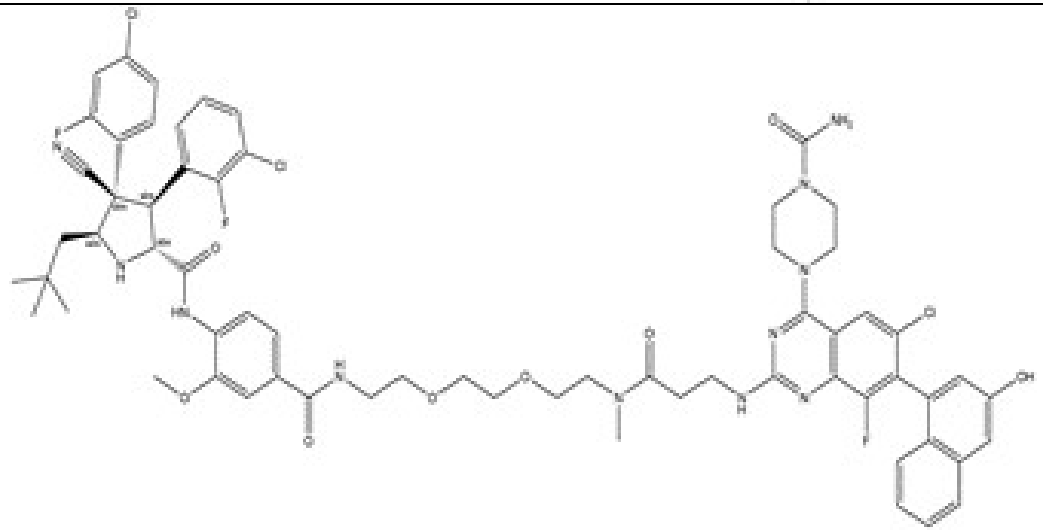
281		3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-il)naftalen-1-il)oxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	5
282		3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-il)naftalen-1-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	5

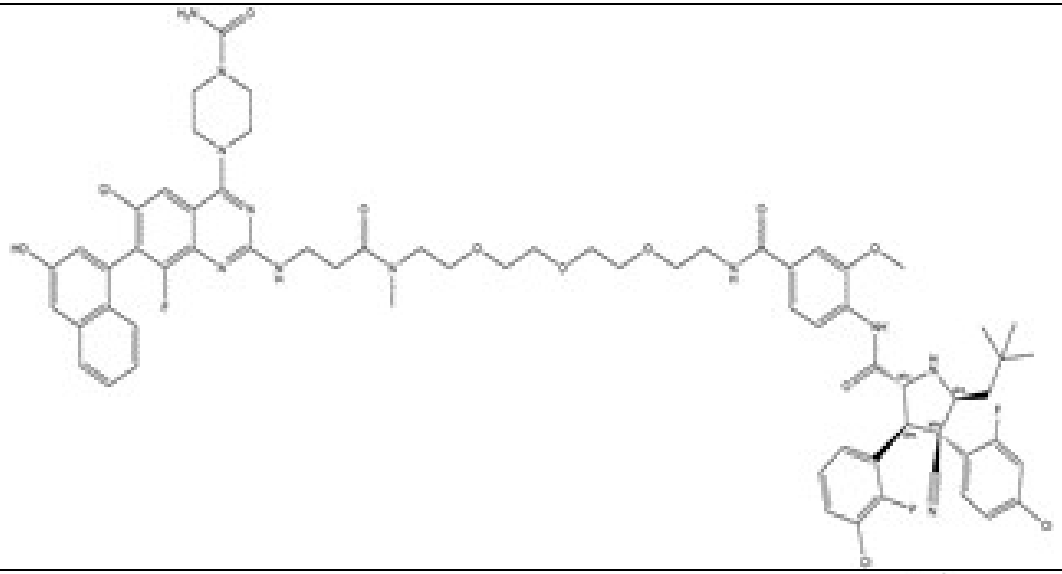
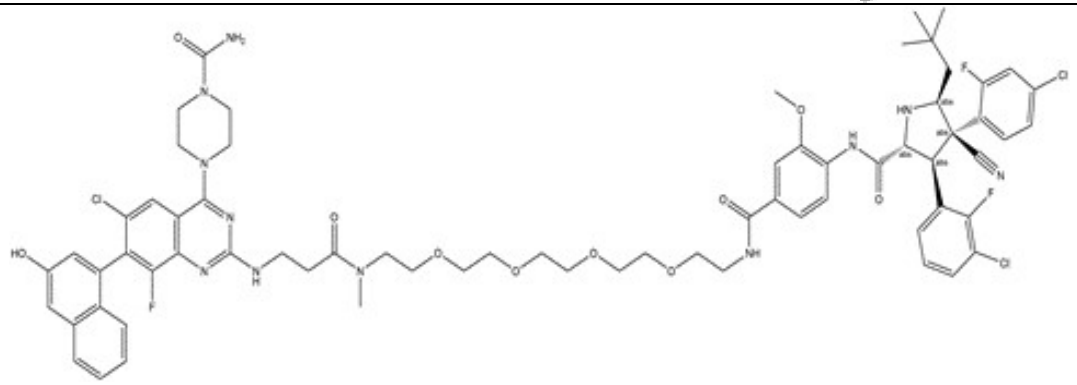
283		3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-(2-(2-(2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-il)naftalen-1-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etil)-N-metilpropanamida	5
284		3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(14-((4-(2-((S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-il)naftalen-1-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)-N-metilpropanamida	5

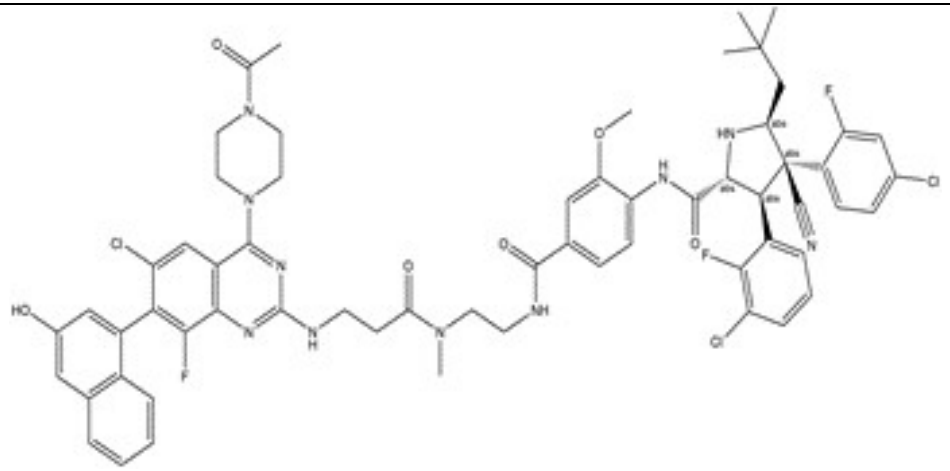
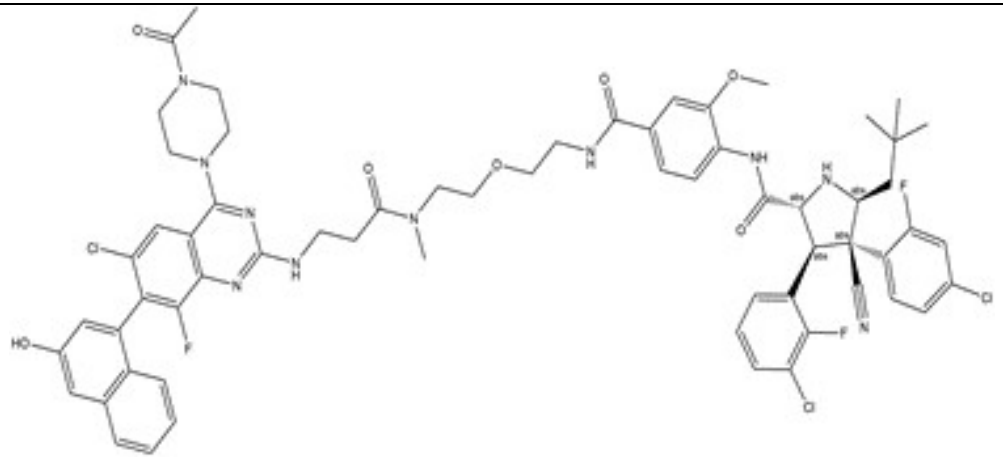
285		4-((S)-6-cloro-2-((3-((2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-il)naftalen-1-il)oxi)etil)(metil)amino)-3-oxopropil)amino)-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	5
286		4-(6-cloro-2-((3-((2-(2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-il)naftalen-1-il)oxi)etoxi)etil)(metil)amino)-3-oxopropil)amino)-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	5

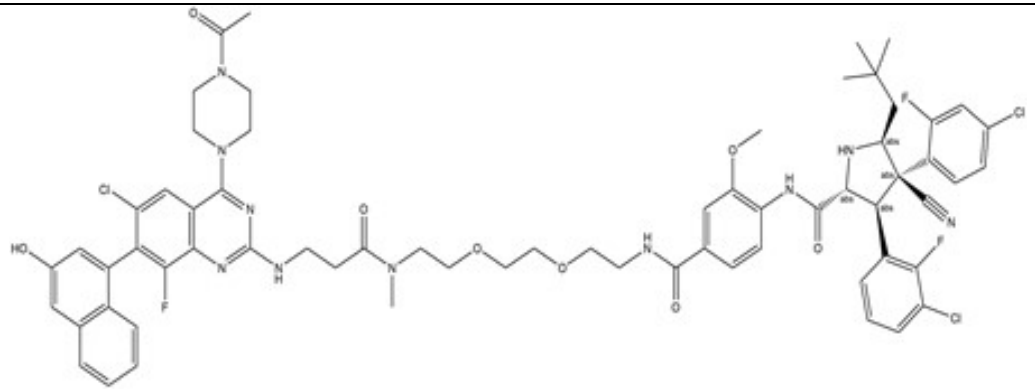
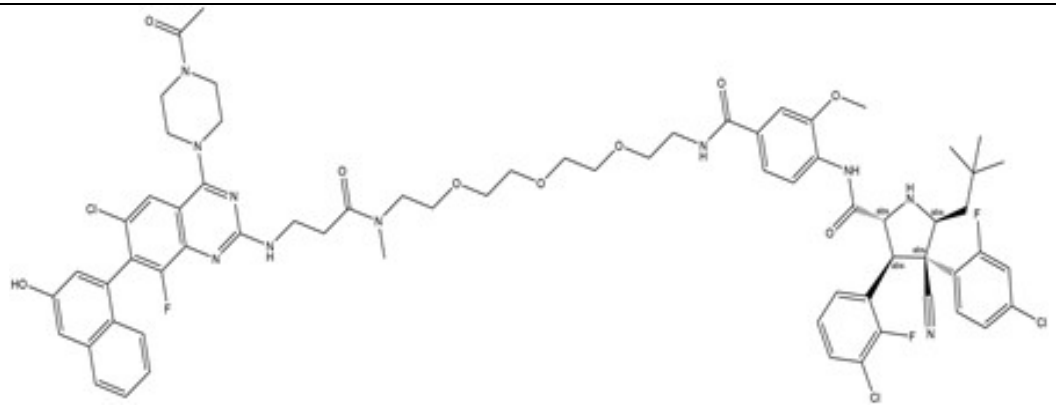
287		4-(6-cloro-2-((3-((2-(2-(2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-il)naftalen-1-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)(metil)amino)-3-oxopropil)amino)-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	5
288		4-(6-cloro-2-((1-((4-(2-((S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-il)naftalen-1-il)oxi)-12-metil-13-oxo-3,6,9-trioxa-12-azapentadecan-15-il)amino)-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	5

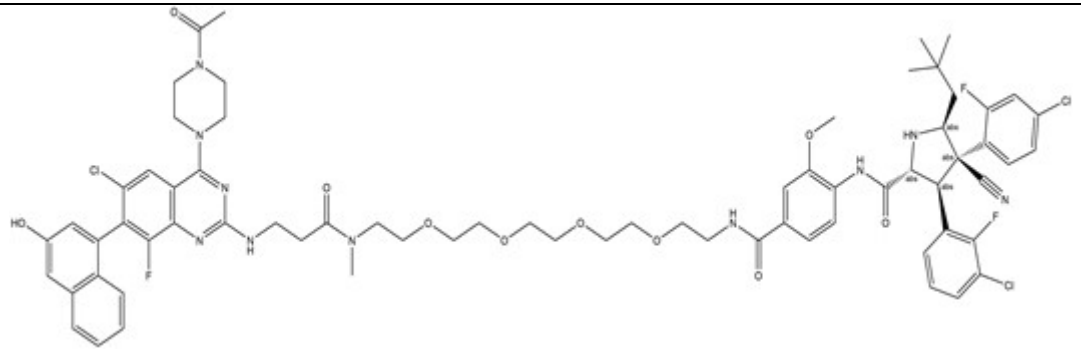
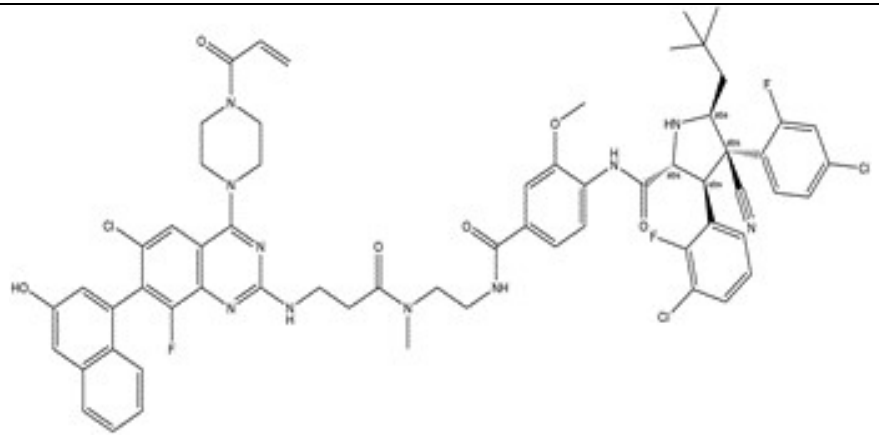
289		4-(6-cloro-2-((1-((4-(2-((S)-1-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetil)pirrolidin-2-il)tiazol-4-il)naftalen-1-il)oxi)-15-metil-16-oxo-3,6,9,12-tetraoxa-15-azaoctadecan-18-il)amino)-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	5
290		4-(6-cloro-2-((3-((2-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzamido)etil)(metil)amino)-3-oxopropil)amino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	6

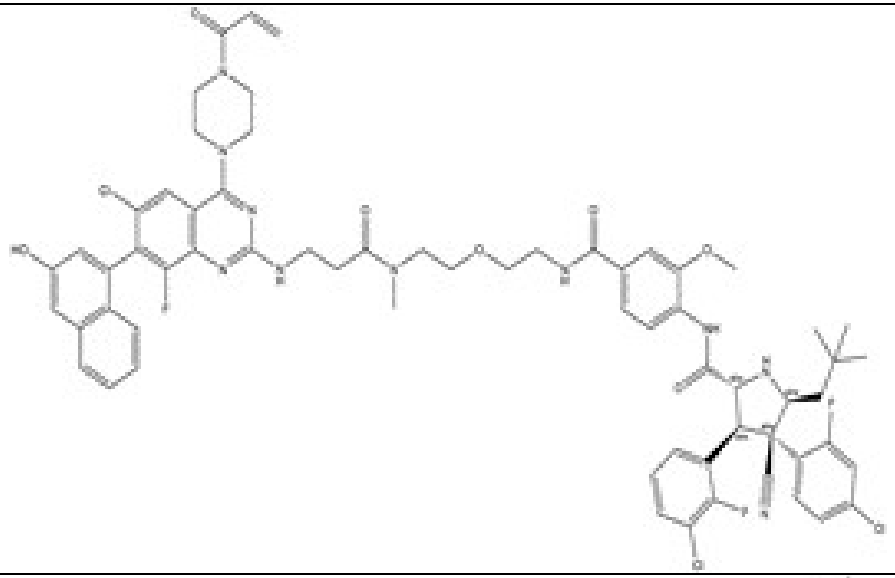
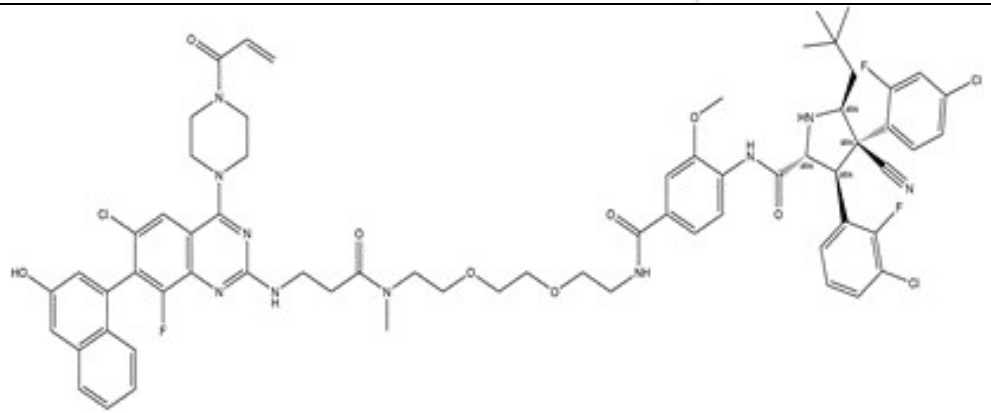
291		4-(6-cloro-2-((3-((2-(2-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzamido)etoxi)etil)(metil)amino)-3-oxopropil)amino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	6
292		4-(6-cloro-2-((1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxifenil)-11-metil-1,12-dioxo-5,8-dioxa-2,11-diazatetradecan-14-il)amino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	6

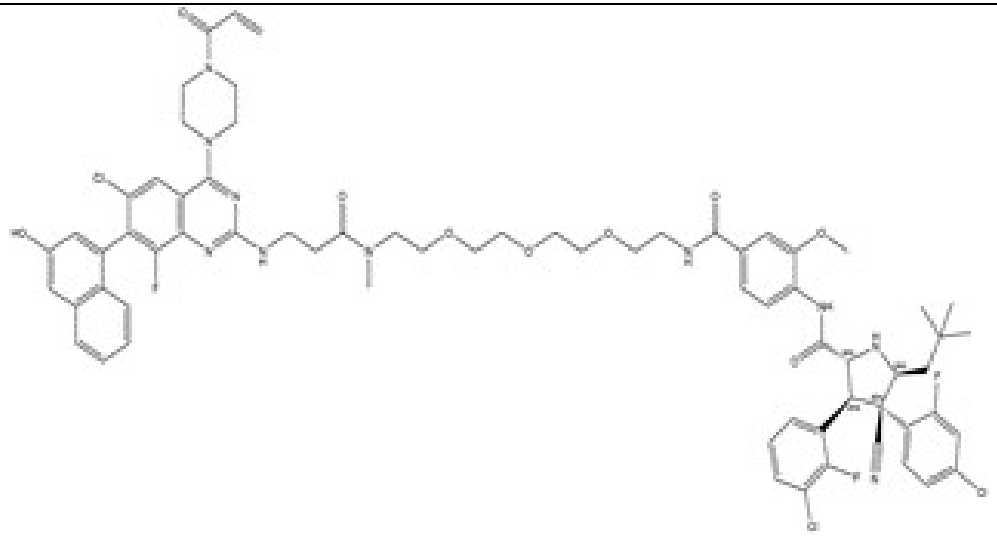
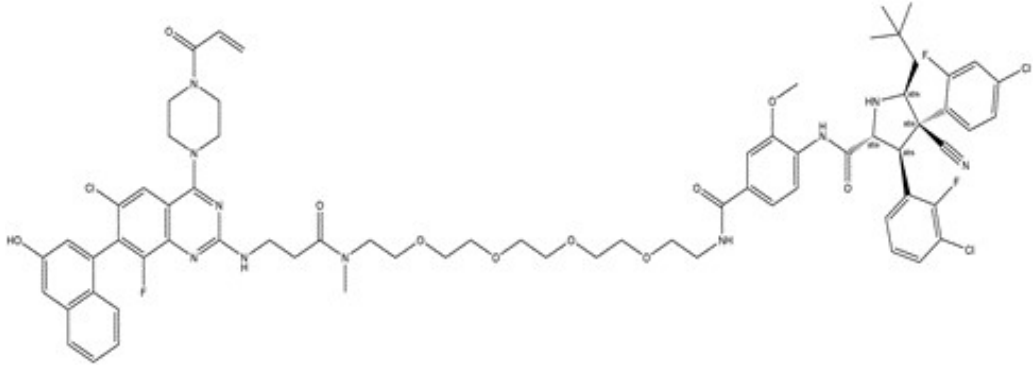
293		4-(6-cloro-2-((1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxifenil)-14-metil-1,15-dioxo-5,8,11-trioxa-2,14-diazaheptadecan-17-il)amino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	6
294		4-(6-cloro-2-((1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxifenil)-17-metil-1,18-dioxo-5,8,11,14-tetraoxa-2,17-diazaicosan-20-il)amino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	6

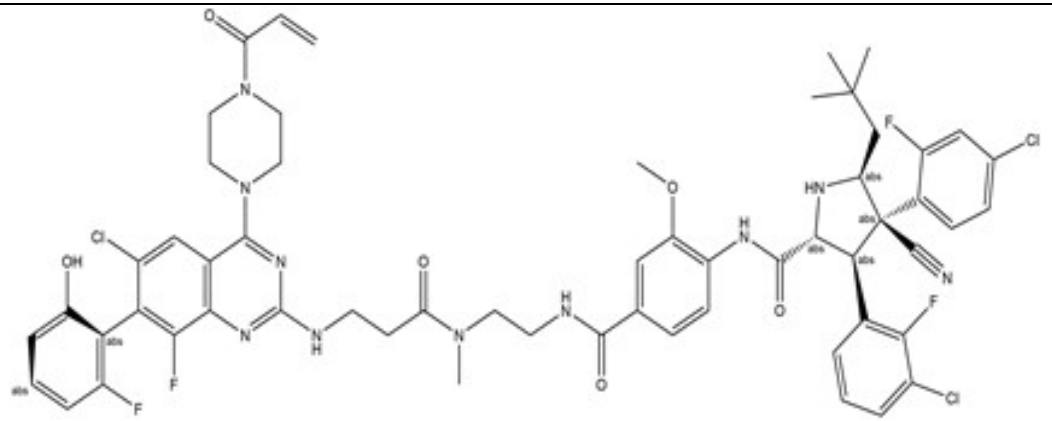
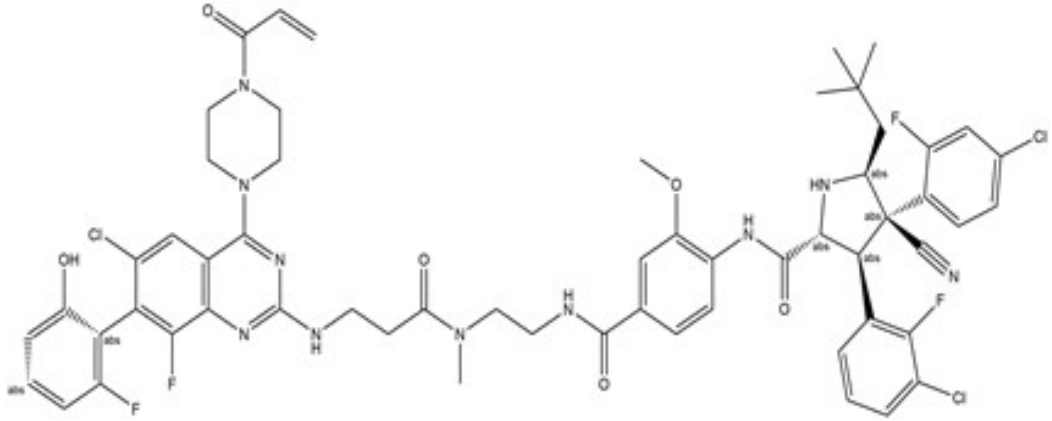
295		(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etil)carbamoil)-2-metoxifenil)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida	6
296		(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(2-(3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etil)carbamoil)-2-metoxifenil)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida	6

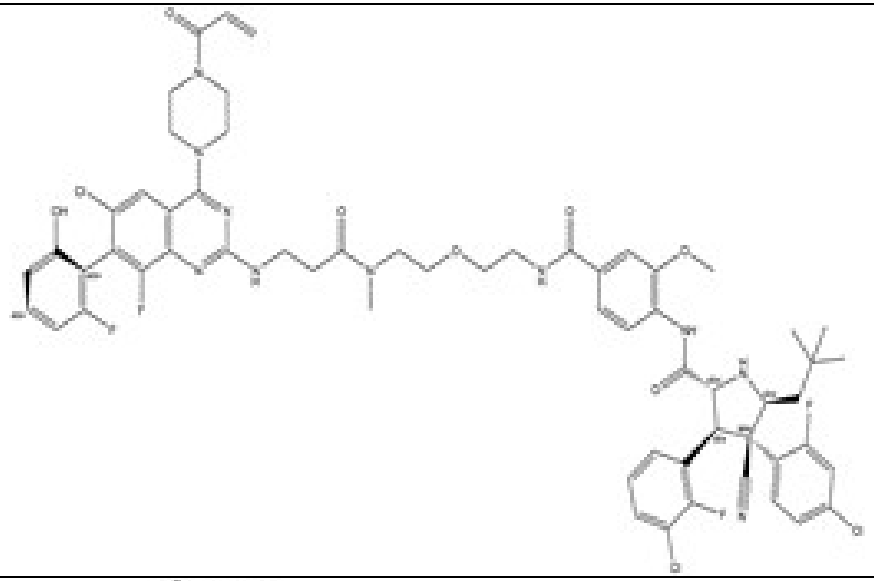
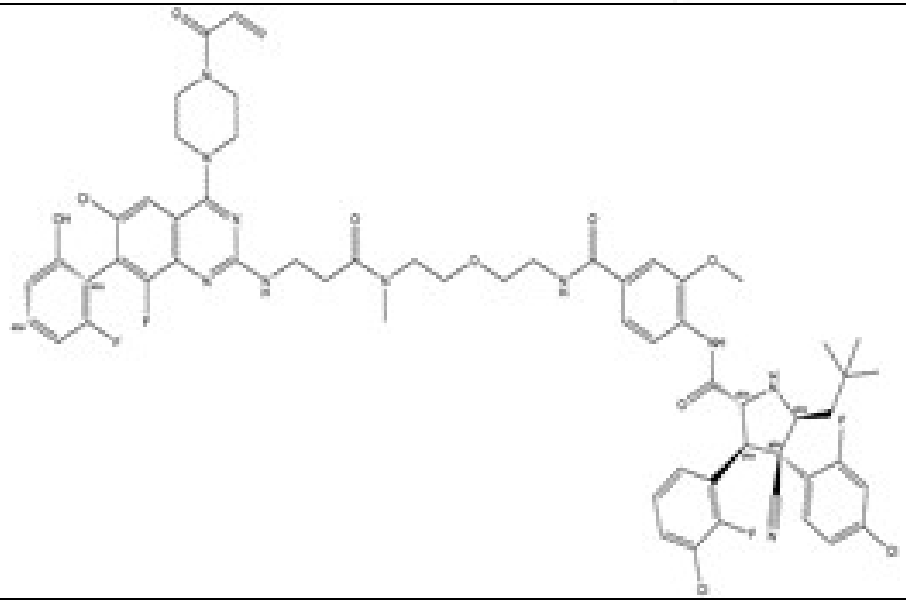
297		(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(2-(2-(3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)etil)carbamoil)-2-metoxifenil)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida	6
298		(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((15-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-12-metil-13-oxo-3,6,9-trioxa-12-azapentadecil)carbamoil)-2-metoxifenil)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida	6

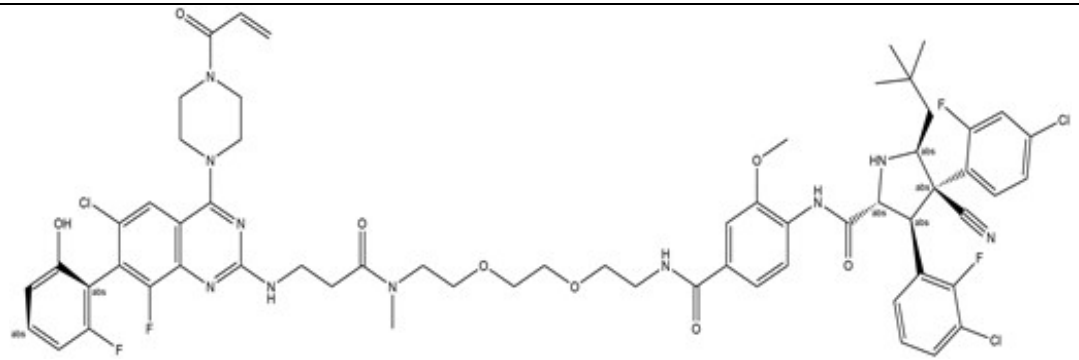
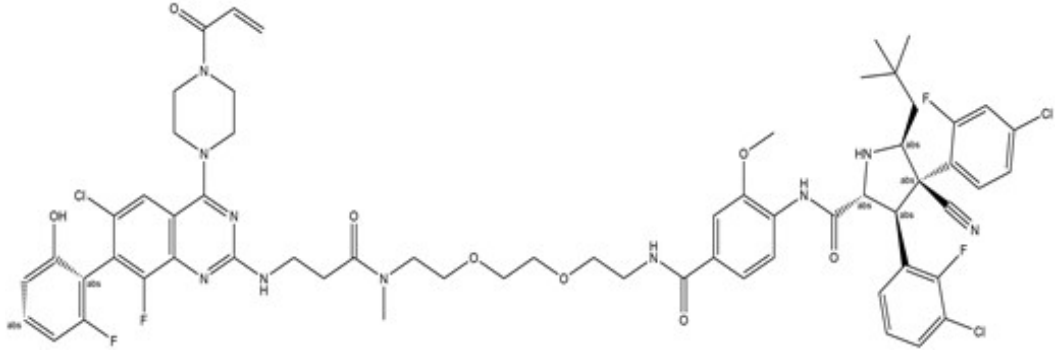
299		(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((18-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-15-metil-16-oxo-3,6,9,12-tetraoxa-15-azaoctadecil)carbamoil)-2-metoxifenil)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida	6
300		(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etil)carbamoil)-2-metoxifenil)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida	6

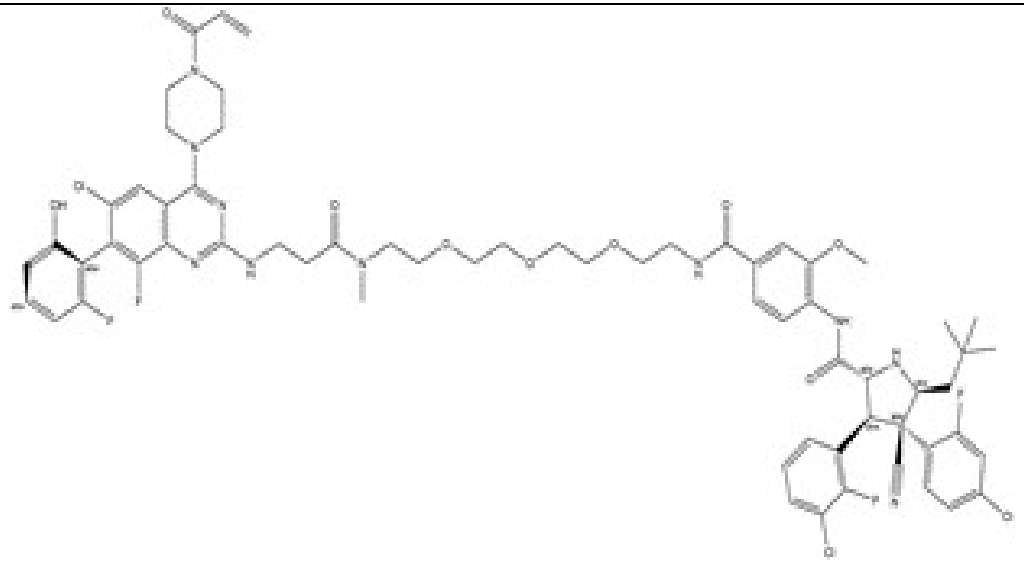
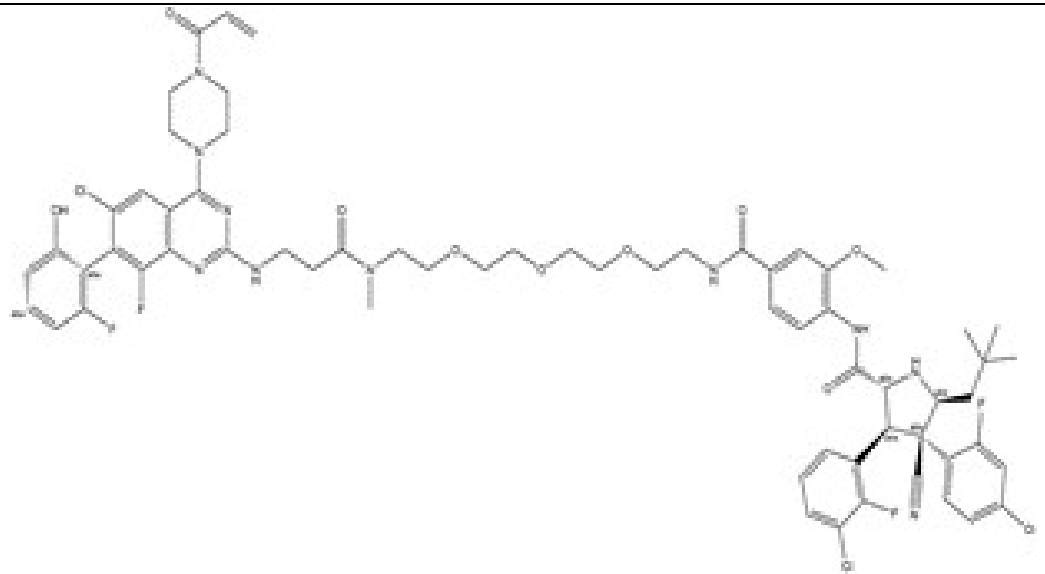
301		(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(2-(3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etil)carbamoil)-2-metoxifenil)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida	6
302		(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(2-(2-(3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)etil)carbamoil)-2-metoxifenil)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida	6

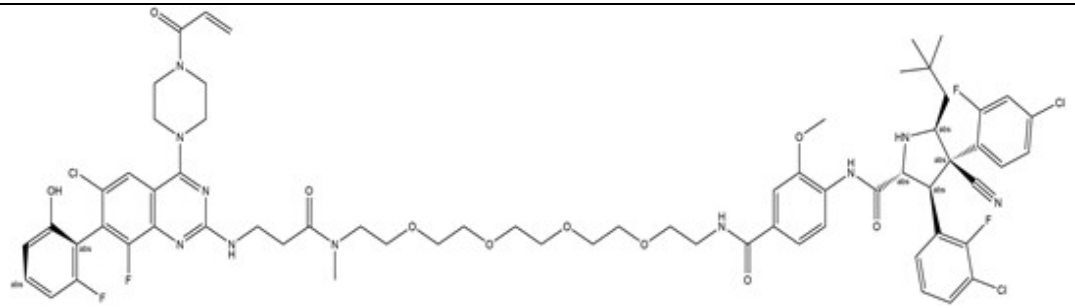
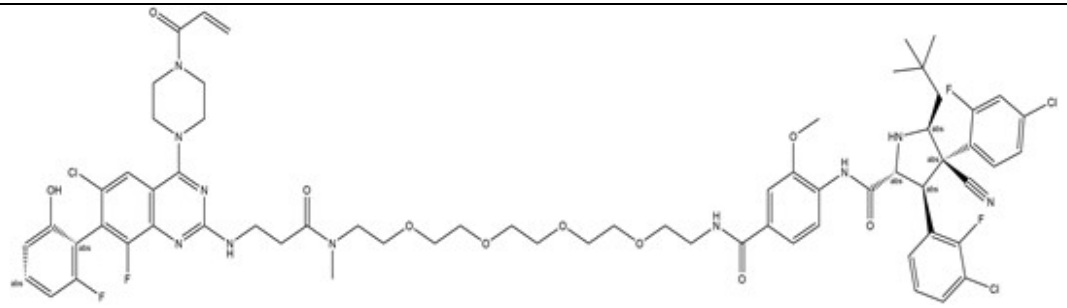
303		(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((15-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-12-metil-13-oxo-3,6,9-trioxa-12-azapentadecil)carbamoil)-2-metoxifenil)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida	6
304		(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((18-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-15-metil-16-oxo-3,6,9,12-tetraoxa-15-azaoctadecil)carbamoil)-2-metoxifenil)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida	6

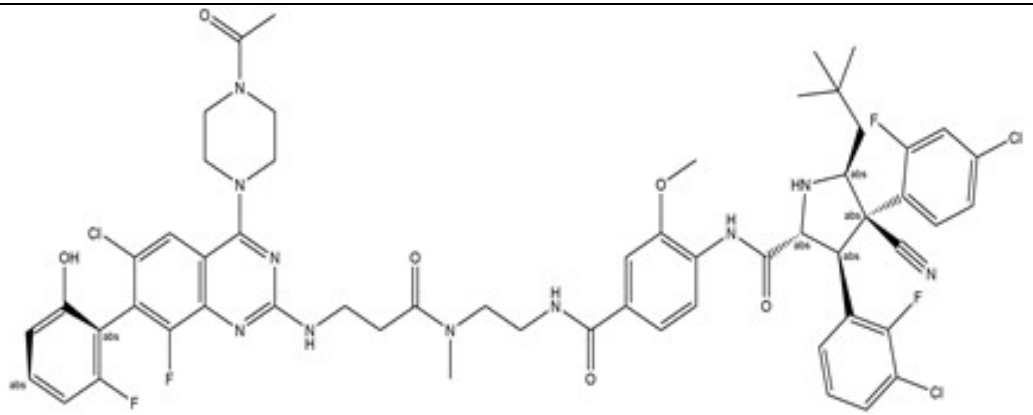
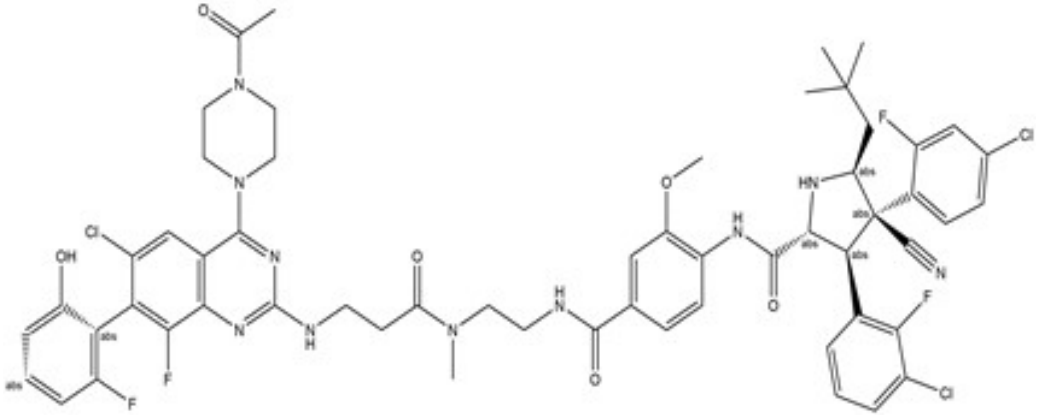
305		(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etil)carbamoil)-2-metoxifenil)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida	6
306		(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((R)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etil)carbamoil)-2-metoxifenil)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida	6

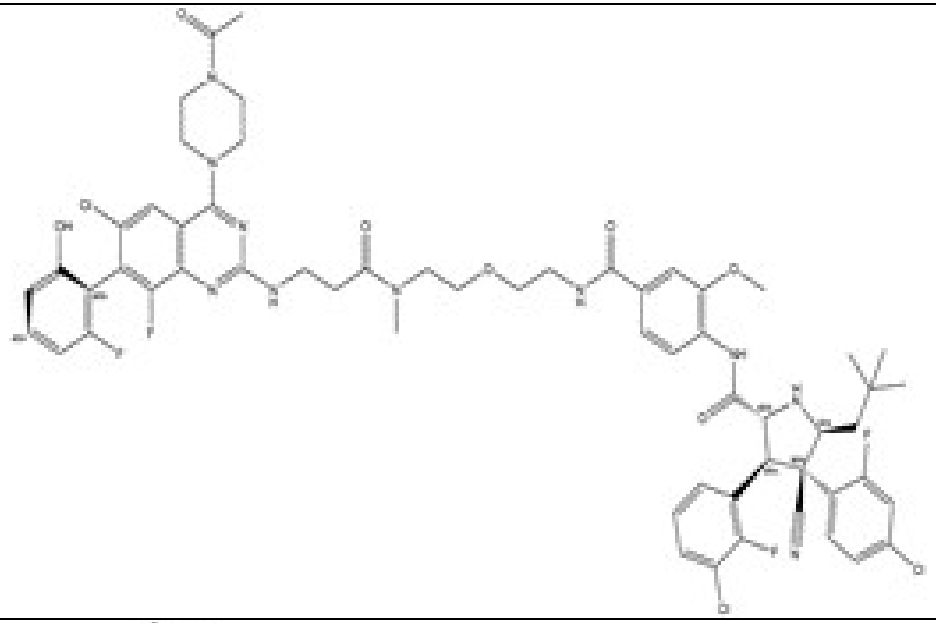
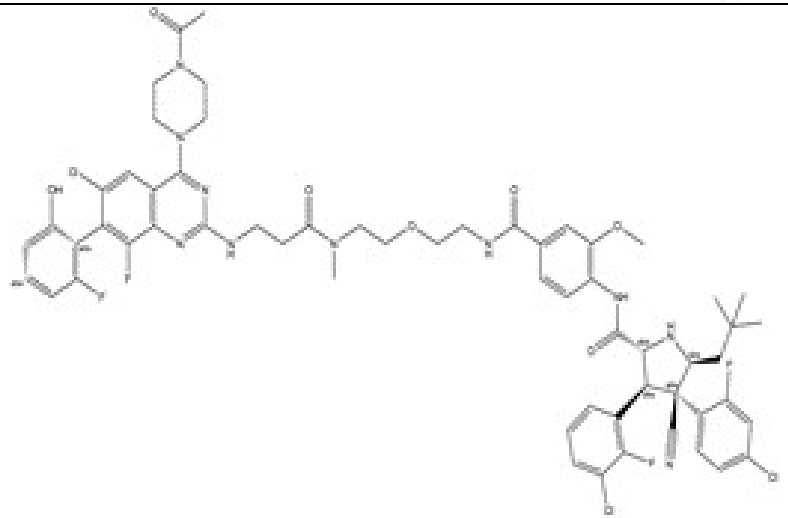
307		(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(2-(3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etil)carbamoil)-2-metoxifenil)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida	6
308		(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(2-(3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((R)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etil)carbamoil)-2-metoxifenil)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida	6

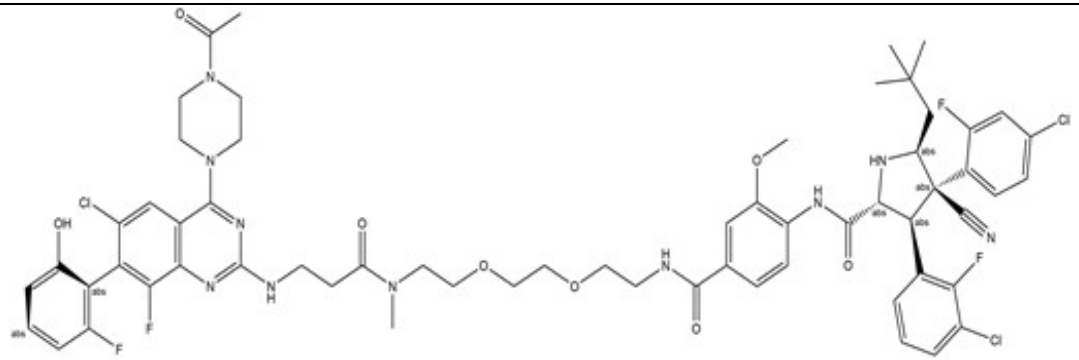
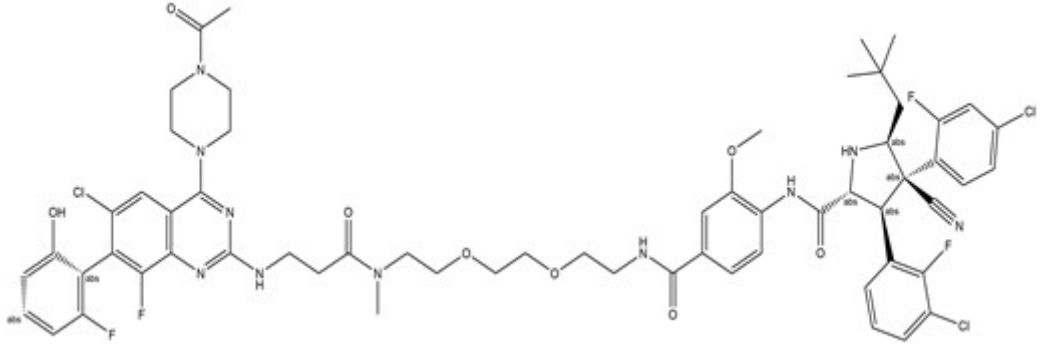
309		(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(2-(2-(3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)etil)carbamoil)-2-metoxifenil)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida	6
310		(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(2-(2-(3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((R)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)etil)carbamoil)-2-metoxifenil)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida	6

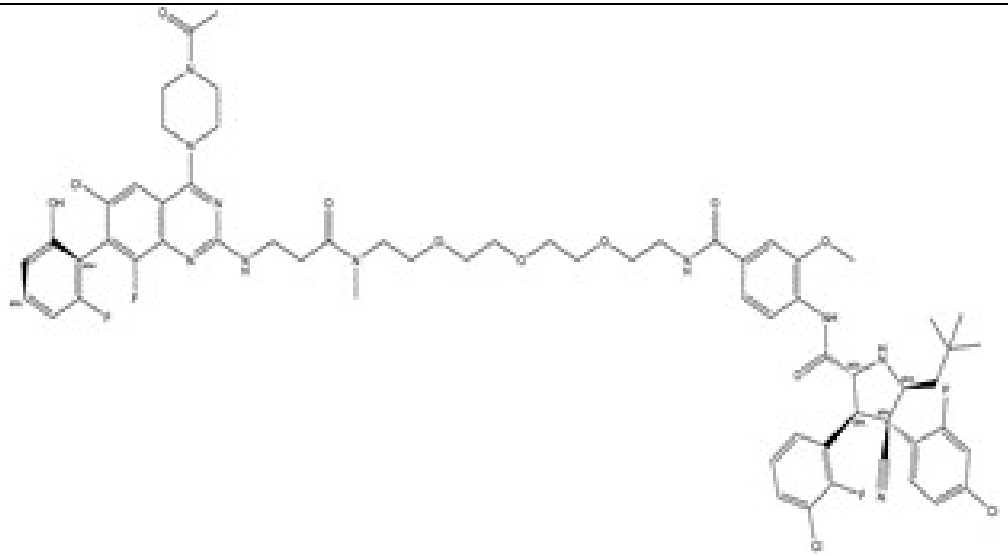
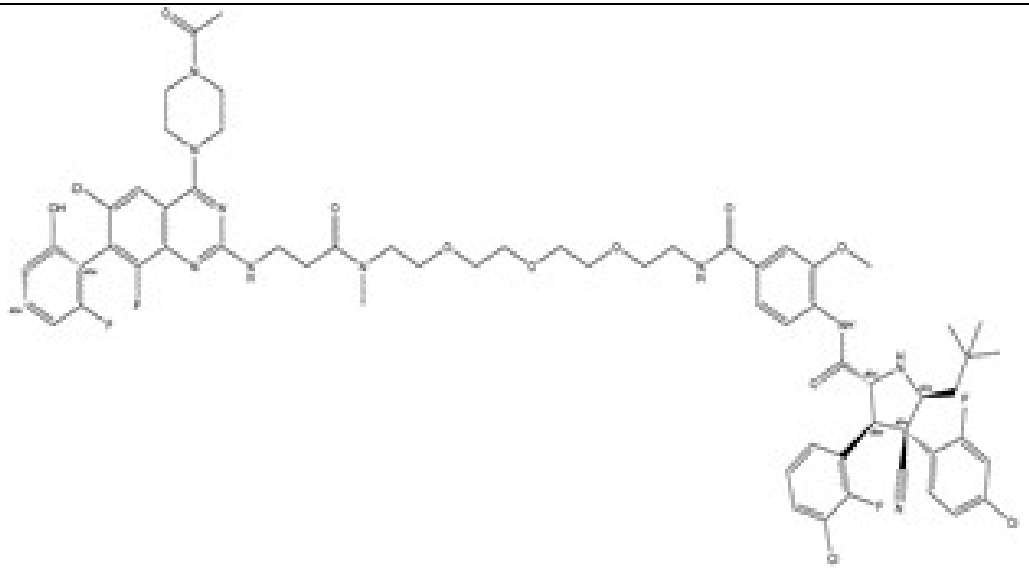
311		(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((15-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-12-metil-13-oxo-3,6,9-trioxa-12-azapentadecil)carbamoil)-2-metoxifenil)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida	6
312		(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((15-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((R)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-12-metil-13-oxo-3,6,9-trioxa-12-azapentadecil)carbamoil)-2-metoxifenil)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida	6

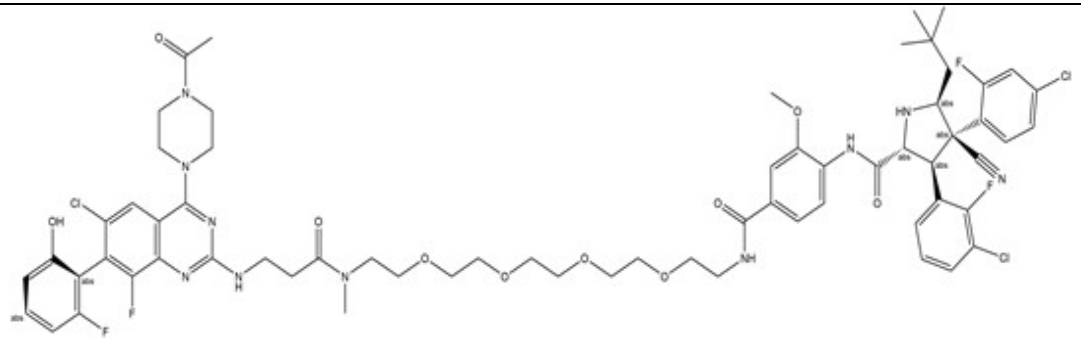
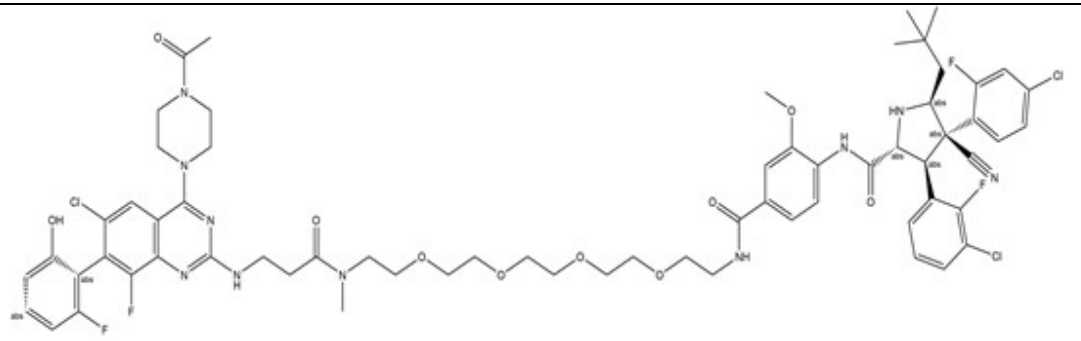
313		(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((18-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-15-metil-16-oxo-3,6,9,12-tetraoxa-15-azaoctadecil)carbamoil)-2-metoxifenil)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida	6
314		(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((18-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((R)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-15-metil-16-oxo-3,6,9,12-tetraoxa-15-azaoctadecil)carbamoil)-2-metoxifenil)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida	6

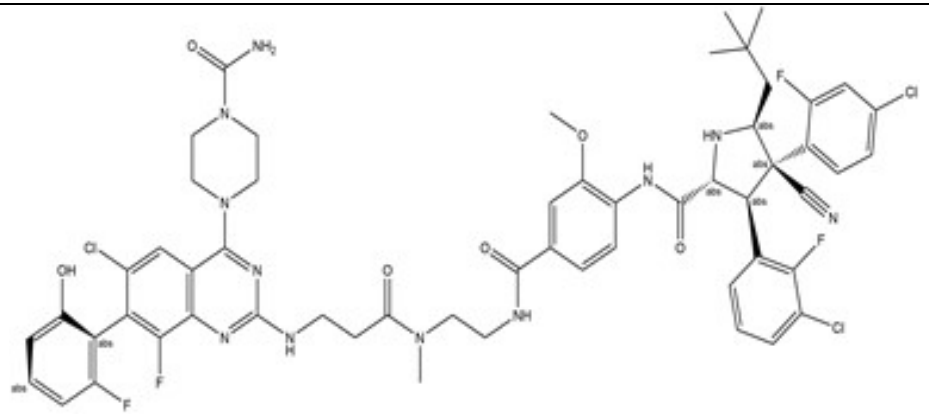
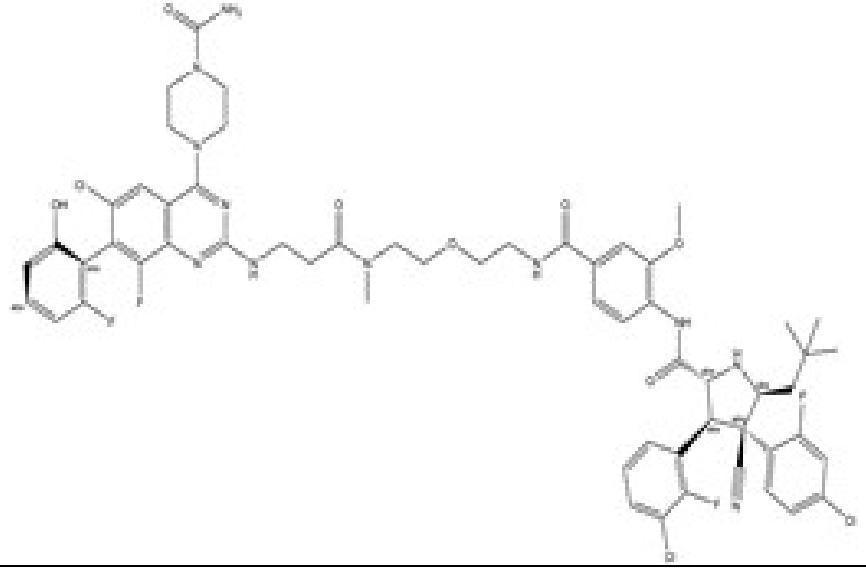
315		(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etil)carbamoil)-2-metoxifenil)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida	6
316		(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((R)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etil)carbamoil)-2-metoxifenil)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida	6

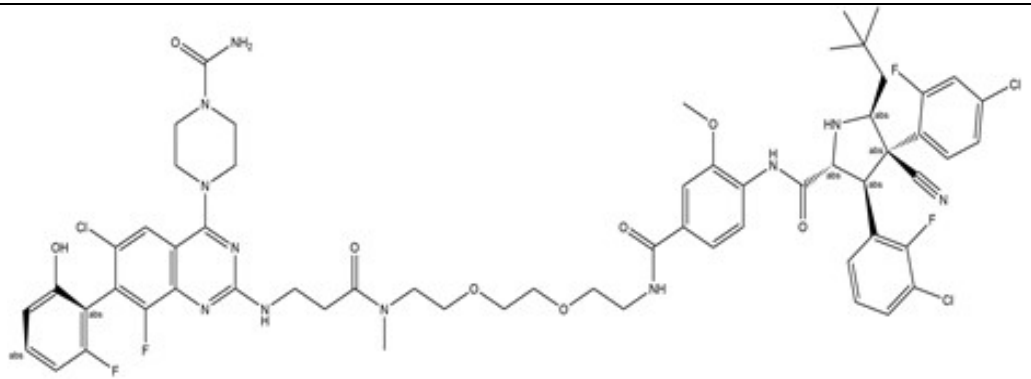
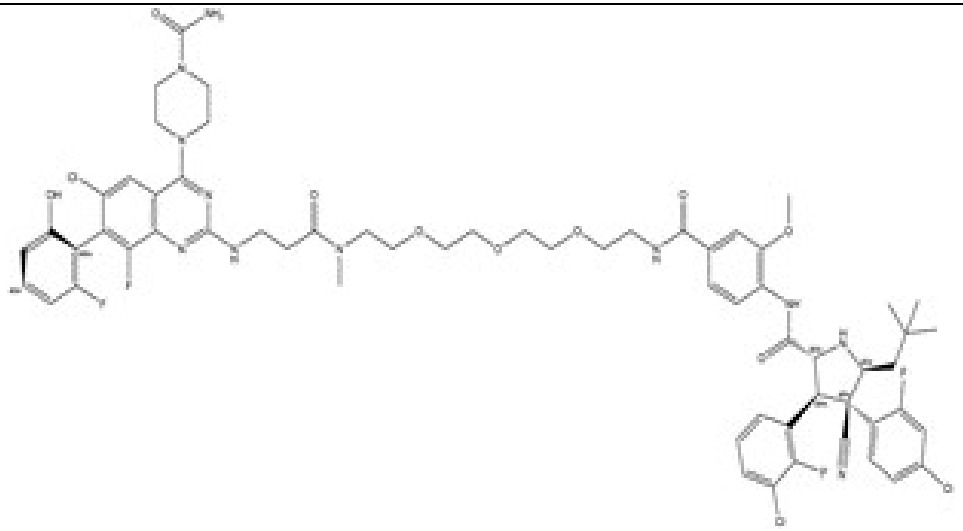
317		(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(2-(3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etil)carbamoil)-2-metoxifenil)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida	6
318		(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(2-(3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((R)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etil)carbamoil)-2-metoxifenil)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida	6

319		(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(2-(2-(3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)etil)carbamoil)-2-metoxifenil)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida	6
320		(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(2-(2-(3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((R)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)etil)carbamoil)-2-metoxifenil)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida	6

321		(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((15-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-12-metil-13-oxo-3,6,9-trioxa-12-azapentadecil)carbamoil)-2-metoxifenil)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida	6
322		(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((15-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((R)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-12-metil-13-oxo-3,6,9-trioxa-12-azapentadecil)carbamoil)-2-metoxifenil)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida	6

323		(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((18-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-15-metil-16-oxo-3,6,9,12-tetraoxa-15-azaoctadecil)carbamoil)-2-metoxifenil)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida	6
324		(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((18-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-((R)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-15-metil-16-oxo-3,6,9,12-tetraoxa-15-azaoctadecil)carbamoil)-2-metoxifenil)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida	6

325		4-(6-cloro-2-((3-((2-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzamido)etil)(metil)amino)-3-oxopropil)amino)-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	6
326		4-(6-cloro-2-((3-((2-(2-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxibenzamido)etoxi)etil)(metil)amino)-3-oxopropil)amino)-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	6

327		4-(6-cloro-2-((1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxifenil)-11-metil-1,12-dioxo-5,8-dioxa-2,11-diazatetradecan-14-il)amino)-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	6
328		4-(6-cloro-2-((1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxifenil)-14-metil-1,15-dioxo-5,8,11-trioxa-2,14-diazaheptadecan-17-il)amino)-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	6

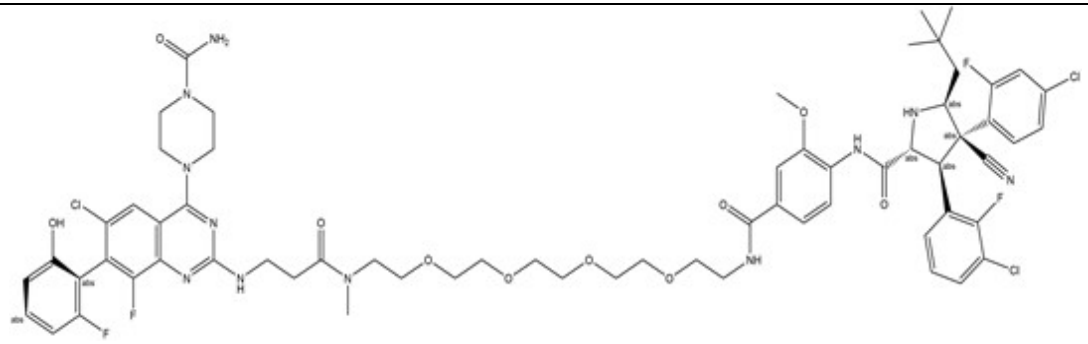
329		4-(6-cloro-2-((1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamido)-3-metoxifenil)-17-metil-1,18-dioxo-5,8,11,14-tetraoxa-2,17-diazaicosan-20-il)amino)-8-fluoro-7-((S)-2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	6

Tabla 9. Datos para los compuestos de la Tabla 8

Ej. n.º	MH+ (1)	MH+ (2)	Transcripción de NMR	Esquema de síntesis	Peso mol.
181	1080,8	1082,8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,89 (s, 9H), 1,33-1,40 (m, 6H), 1,77 (s, 1H) , 1,96-2,07 (m, 1H), 2,45 (s, 3H) , 2,68 (m, 2H), 2,85 (s, 1H), 3,06 (s, 1H), 3,42 (s, 1H) , 3,49-3,65 (m, 12H), 3,73 (s, 1H) , 3,88-3,99 (m, 2H), 4,27 (s, 1H), 4,52 (m, 2H), 4,87 (t, J = 7,0 Hz, 1H) , 5,12 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,09 (s, 2H), 7,01-7,36 (m, 8H), 7,37-7,46 (m, 3H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,41 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 9,97 (s, 1H).	3	1080,68
182	1124,84	1126,84	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,84-0,91 (m, 9H), 1,24 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 4H), 1,74-1,80 (m, 1H), 2,01-2,06 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,61-2,69 (m, 2H), 2,84 (s, 1H), 3,03 (s, 1H), 3,40-3,78 (m, 19H), 3,86-3,94 (m, 2H), 4,21-4,28 (m, 1H), 4,42-4,54 (m, 2H), 4,88-4,91 (m, 1H), 5,13 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,22-7,42 (m, 9H), 7,78-7,80 (m, 2H), 8,41-8,43 (m, 1H), 8,98 (s, 1H), 9,97 (s, 1H).	3	1124,73
183	1168,88	1170,88	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,92 (s, 9H), 1,17-1,26 (m, 3H), 1,31-1,39 (m, 3H), 1,74-1,81 (m, 1H), 1,99-2,07 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,57-2,70 (m, 2H), 2,74-2,92 (m, 2H), 3,01 (s, 1H), 3,39-3,62 (m, 20H), 3,86-3,98 (m, 2H), 4,22-4,34 (m, 1H), 4,42-4,58 (m, 2H), 4,84-4,94 (m, 2H), 5,12 (s, 1H), 6,08 (s, 2H), 7,04-7,43 (m, 11H), 7,73-7,86 (m, 2H), 8,42 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,97 (s, 1H), 9,97 (s, 1H).	3	1168,78
184	1212,91	1214,91	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,924 (s, 9H), 1,32-1,48 (m, 3H), 1,72-1,82 (m, 1H), 1,98-2,10 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,58-2,71 (m, 2H), 2,75-2,84 (m, 2H), 3,00 (s, 2H), 3,38-3,70 (m, 27H), 3,88-3,98 (m, 2H), 4,24-4,30 (m, 1H), 4,44 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,82-4,94 (m, 1H), 5,12 (brs, 1H), 6,09 (s, 2H), 7,00-	3	1212,83

			7,16 (m, 2H), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,32-7,38 (m, 3H), 7,40-7,46 (m, 3H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,43 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,98 (s, 1H), 9,99 (s, 1H).		
185	1256,95	1258,95	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,93 (s, 9H), 1,37 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,74-1,80 (m, 1H), 2,02-2,07 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,62-2,67 (m, 2H), 2,82(m, 1H), 3,01 (s, 1H), 3,17 (s, 1H), 3,36-3,66 (m, 30H), 3,95 (s, 2H), 4,28 (s, 1H), 4,42-4,46 (m, 1H), 4,53-4,55 (m, 1H),4,88-4,92 (m, 1H), 5,12-5,13 (m, 1H), 6,09 (s, 2H), 7,03-7,05 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,22-7,23 (m, 2H), 7,27-7,29 (m, 2H), 7,35-7,37 (m, 3H), 7,42 -7,45 (m, 3H), 7,78-7,80 (m, 2H), 8,42-8,44 (m, 1H), 8,98 (s, 1H), 9,99 (s, 1H).	3	1256,89
186	1093,71	1095,71	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,83 - 8,34 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,84 - 7,73 (m, 2H), 7,41 (br d, J = 8,2 Hz, 3H), 7,37 - 7,19 (m, 7H), 7,16 - 7,00 (m, 2H), 5,12 (br s, 1H), 4,95 - 4,84 (m, 1H), 4,62 - 4,41 (m, 2H), 4,28 (br s, 1H), 3,93 (br s, 3H), 3,74 - 3,53 (m, 10H), 3,07 (s, 2H), 2,86 (s, 2H), 2,79 - 2,64 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,38 (br d, J = 7,4 Hz, 2H), 2,02 (br d, J = 9,5 Hz, 1H), 1,77 (br s, 1H), 1,34 (br t, J = 5,8 Hz, 3H), 1,03 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,89 (br s, 9H).	3	1093,71
187	1137,74	1139,74	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,00 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,46 (br s, 1H), 7,83 - 7,76 (m, 2H), 7,46 - 7,32 (m, 6H), 7,30 - 7,19 (m, 3H), 7,12 - 7,01 (m, 2H), 5,15 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 4,89 (br t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,54 (br d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,44 (br t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (br s, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,69 - 3,47 (m, 20H), 3,03 - 2,76 (m, 3H), 2,74 - 2,58 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,41 - 2,33 (m, 2H), 2,13 - 1,97 (m, 1H), 1,83 - 1,70 (m, 1H), 1,35 (br d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,05 - 0,95 (m, 3H), 0,90 (s, 9H).	3	1137,77
188	1181,8	1183,8	^{1}H NMR, (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,99 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,42 - 8,46 (m, 1H), 7,76 - 7,84 (m, 2H), 7,41 - 7,46 (m, 3H), 7,34 - 7,39 (m, 3H), 7,26 - 7,28 (m, 1H), 7,21 - 7,24 (m, 2H), 7,03 - 7,16 (m, 2H), 5,12 - 5,15 (m, 1H), 4,86 - 4,94 (m, 1H),	3	1181,82

			4,52 - 4,57 (m, 1H), 4,41 - 4,48 (m, 1H), 4,26 - 4,31 (m, 1H), 3,91 - 3,96 (m, 2H), 3,40 - 3,83 (m, 25H), 2,76 - 3,06 (m, 3H), 2,59 - 2,66 (m, 1H), 2,45 - 3,47 (m, 3H), 2,36 - 2,42 (m, 2H), 2,00 - 2,10 (m, 1H), 1,71 - 1,84 (m, 1H), 1,34 - 1,48 (m, 3H), 1,03 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H).		
189	1225,81	1227,81	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,65 - 9,52 (m, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,43 (br d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,86 - 7,71 (m, 2H), 7,48 - 7,33 (m, 6H), 7,29 - 7,00 (m, 5H), 5,33 - 4,97 (m, 1H), 4,89 (br t, J = 7,1 Hz, 1H), 4,53 (br d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,44 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,28 (br s, 1H), 4,00 - 3,86 (m, 2H), 3,69 (br s, 8H), 3,61 - 3,46 (m, 18H), 3,02 - 2,77 (m, 3H), 2,70 - 2,58 (m, 2H), 2,43 - 2,43 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,42 - 2,14 (m, 3H), 2,10 - 1,94 (m, 1H), 1,84 - 1,71 (m, 1H), 1,49 - 1,32 (m, 3H), 1,02 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 0,92 (s, 9H).	3	1225,87
190	1269,8	1271,8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,00 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,44 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,88 - 7,70 (m, 2H), 7,49 - 7,33 (m, 6H), 7,25 (dd, J = 3,2, 19,6 Hz, 3H), 7,17 - 6,99 (m, 2H), 5,13 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,96 - 4,83 (m, 1H), 4,55 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,45 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,33 - 4,21 (m, 1H), 3,98 - 3,89 (m, 2H), 3,70 (br s, 6H), 3,63 - 3,39 (m, 26H), 3,06 - 2,77 (m, 3H), 2,71 - 2,57 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,42 - 2,31 (m, 2H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 1,78 (ddd, J = 4,8, 8,8, 12,9 Hz, 1H), 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,03 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H).	3	1269,93
191	1091,69	1093,69	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,86 - 8,40 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,79 (br d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,47 - 7,38 (m, 3H), 7,34 (br d, J = 8,1 Hz, 3H), 7,29 - 7,17 (m, 4H), 7,15 - 7,01 (m, 2H), 6,85 (dd, J = 10,5, 16,6 Hz, 1H), 6,18 (dd, J = 2,3, 16,7 Hz, 1H), 5,77 - 5,71 (m, 1H), 4,95 - 4,85 (m, 1H), 4,62 - 4,39 (m, 2H), 4,28 (br s, 1H), 3,87 - 3,34 (m, 18H), 3,13 - 2,83 (m, 4H), 2,67 (br dd, J = 1,8, 3,7 Hz, 2H), 2,47 - 2,44 (m, 3H), 2,07 - 1,96 (m, 1H), 1,77 (br s, 1H), 1,37 - 1,30 (m,	3	1091,70

			3H), 0,99 - 0,78 (m, 9H).		
192	1135,71	1137,72	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,45 (br s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,79 (br d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,46 - 7,31 (m, 6H), 7,27 (br d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,22 (br d, J = 2,3 Hz, 2H), 7,13 (br s, 1H), 7,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 10,5, 16,6 Hz, 1H), 6,18 (dd, J = 2,2, 16,8 Hz, 1H), 5,77 - 5,71 (m, 1H), 5,02 - 4,84 (m, 1H), 4,54 (br d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,44 (br t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,28 (br s, 1H), 4,03 - 3,71 (m, 12H), 3,63 - 3,54 (m, 9H), 3,02 - 2,84 (m, 3H), 2,70 - 2,60 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,13 - 2,00 (m, 1H), 1,78 - 1,75 (m, 1H), 1,48 - 1,30 (m, 3H), 0,95 - 0,87 (m, 9H).	3	1135,75
193	1179,75	1181,75	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,11 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,44 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,19 - 7,98 (m, 2H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,50 - 7,30 (m, 8H), 7,29 - 7,20 (m, 2H), 7,09 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 10,8, 16,4 Hz, 1H), 6,21 (br d, J = 18,4 Hz, 1H), 5,78 (br d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,93 - 4,88 (m, 1H), 4,56 (br s, 1H), 4,47 - 4,42 (m, 1H), 4,28 (br s, 2H), 3,98 - 3,71 (m, 10H), 3,62 - 3,49 (m, 14H), 3,04 - 2,86 (m, 3H), 2,75 (br s, 1H), 2,68 (br d, J = 4,0 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,14 - 1,98 (m, 1H), 1,83 - 1,69 (m, 1H), 1,49 - 1,28 (m, 3H), 0,94 (s, 9H).	3	1179,80
194	1223,8	1225,8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,02 (br s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,45 (br d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,84 - 7,76 (m, 2H), 7,49 - 7,33 (m, 6H), 7,28 - 7,10 (m, 4H), 7,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 10,5, 16,7 Hz, 1H), 6,26 - 6,11 (m, 1H), 5,81 - 5,67 (m, 1H), 5,14 (br s, 1H), 4,89 (br t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,43 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,27 (br s, 1H), 3,99 - 3,88 (m, 2H), 3,86 - 3,65 (m, 7H), 3,62 - 3,60 (m, 1H), 3,61 - 3,40 (m, 21H), 3,03 - 2,77 (m, 1H), 3,03 - 2,77 (m, 1H), 3,03 - 2,77 (m, 1H), 2,61 (br s, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,10 - 1,98 (m, 1H), 1,81 - 1,70 (m, 1H), 1,48 - 1,31 (m, 3H), 0,96 - 0,88 (m, 1H), 0,92 (s, 8H).	3	1223,86
195	1223,94	1225,94	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,44 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,22 (s,	3	1223,86

			1H), 7,79 (br d, J = 5,4 Hz, 2H), 7,46 - 7,40 (m, 3H), 7,36 (br d, J = 7,9 Hz, 3H), 7,27 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 7,14 (br s, 1H), 7,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 10,5, 16,6 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,78 - 5,71 (m, 1H), 5,13 (br s, 1H), 4,90 (br t, J = 7,3 Hz, 1H), 4,58 - 4,38 (m, 2H), 4,28 (br s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,86 - 3,64 (m, 8H), 3,63 - 3,47 (m, 20H), 3,01 (s, 2H), 2,82 (br s, 1H), 2,70 - 2,58 (m, 1H), 2,45 (s, 5H), 2,09 - 1,99 (m, 1H), 1,77 (s, 1H), 1,36 (br d, J = 5,9 Hz, 3H), 0,92 (s, 10H).		
196	1223,94	1225,94	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,00 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,43 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,80 (br d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,47 - 7,40 (m, 3H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 7,27 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 7,14 (br s, 1H), 7,04 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 10,5, 16,7 Hz, 1H), 6,18 (dd, J = 2,4, 16,6 Hz, 1H), 5,80 - 5,69 (m, 1H), 5,14 (br s, 1H), 4,90 (br t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,59 - 4,40 (m, 2H), 4,28 (br s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,91 - 3,65 (m, 8H), 3,63 - 3,41 (m, 20H), 3,02 - 2,82 (m, 3H), 2,62 (br s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,09 - 1,99 (m, 1H), 1,77 (s, 1H), 1,37 (br d, J = 5,6 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H).	3	1223,86
197	1267,8	1269,8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,53 - 8,36 (m, 2H), 7,84 - 7,75 (m, 2H), 7,49 - 7,32 (m, 7H), 7,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 6,85 (dd, J = 10,4, 16,4 Hz, 1H), 6,18 (dd, J = 2,0, 16,8 Hz, 1H), 5,77 - 5,72 (m, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,91 (br t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,45 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (br s, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,86 - 3,67 (m, 9H), 3,62 - 3,45 (m, 24H), 3,03 - 2,78 (m, 3H), 2,62 (br s, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,14 - 1,96 (m, 1H), 1,82 - 1,71 (m, 1H), 1,37 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H).	3	1267,91
198	1488,15	1490,15	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,41 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,81 - 7,75 (m, 2H), 7,45 - 7,39 (m, 3H), 7,38 - 7,32 (m, 3H), 7,26 (d, J = 2,3	3	1488,18

			Hz, 1H), 7,21 (d, J = 3,8 Hz, 2H), 7,16 - 7,00 (m, 2H), 6,83 (dd, J = 10,5, 16,7 Hz, 1H), 6,16 (dd, J = 2,3, 16,8 Hz, 1H), 5,76 - 5,70 (m, 1H), 4,94 - 4,85 (m, 1H), 4,54 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,44 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 4,28 (br s, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,86 - 3,69 (m, 8H), 3,63 - 3,52 (m, 14H), 3,50 - 3,44 (m, 32H), 3,01 - 2,80 (m, 3H), 2,62 (br d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 1,77 (ddd, J = 4,5, 8,7, 13,0 Hz, 1H), 1,48 - 1,34 (m, 3H), 0,93 (s, 9H).		
199	1223,93	1225,93	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,01 (br s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,39 (br d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,79 (br d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,46 - 7,32 (m, 6H), 7,28 - 7,07 (m, 4H), 7,03 (s, 1H), 6,84 (dd, J = 10,3, 16,7 Hz, 1H), 6,17 (br d, J = 14,9 Hz, 1H), 5,74 (br d, J = 13,1 Hz, 1H), 5,32 (br s, 1H), 4,91 (br t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,49 (br d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,37 - 4,30 (m, 1H), 4,20 (br s, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,88 - 3,64 (m, 11H), 3,60 - 3,42 (m, 21H), 3,00 (s, 3H), 2,61 (br s, 2H), 1,67 - 1,56 (m, 1H), 1,36 (br d, J = 7,5 Hz, 3H), 0,97 - 0,89 (m, 9H).	3	1223,86
200	1079,81	1081,81	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,41 - 8,32 (m, 1H), 7,85 - 7,75 (m, 2H), 7,50 - 7,04 (m, 11H), 5,11 (s, 1H), 4,97 - 4,81 (m, 1H), 4,59 - 4,36 (m, 2H), 4,34 - 3,90 (m, 4H), 3,80 - 3,48 (m, 11H), 3,10 - 3,01 (m, 2H), 2,91 - 2,81 (m, 2H), 2,76 - 2,63 (m, 3H), 2,46 - 2,40 (m, 3H), 2,37 - 2,28 (m, 1H), 2,12 - 1,95 (m, 4H), 1,84 - 1,71 (m, 1H), 1,43 - 1,24 (m, 3H), 1,03 - 0,78 (m, 9H).	3	1079,69
201	1123,77	1125,77	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,77 - 8,36 (m, 1H), 7,83 - 7,73 (m, 2H), 7,48 - 6,96 (m, 11H), 5,23 - 5,06 (m, 1H), 4,95 - 4,81 (m, 1H), 4,71 - 4,37 (m, 2H), 4,32 - 4,17 (m, 1H), 3,98 - 3,84 (m, 2H), 3,78 - 3,48 (m, 18H), 3,02 (s, 2H), 2,83 (s, 2H), 2,72 - 2,58 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,10 - 2,01 (m, 4H), 1,84 - 1,68 (m, 1H), 1,51 - 1,28 (m, 3H), 0,90 (s, 9H).	3	1123,74
202	1167,88	1169,89	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,78 - 8,39 (m, 1H), 7,84 - 7,74 (m,	3	1167,79

			2H), 7,49 - 7,00 (m, 11H), 4,89 (t, J=6,4 Hz, 1H), 4,71 - 4,49 (m, 1H), 4,44 (t, J=8,0 Hz, 1H), 4,34 - 4,19 (m, 1H), 3,99 - 3,86 (m, 2H), 3,76 - 3,44 (m, 24H), 3,01 (s, 1H), 2,82 (s, 1H), 2,71 - 2,58 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,10 - 1,96 (m, 4H), 1,82 - 1,69 (m, 1H), 1,50 - 1,29 (m, 3H), 0,91 (s, 9H).		
203	1211,9	1213,9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,00 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,76 - 8,38 (m, 1H), 7,86 - 7,75 (m, 2H), 7,48 - 6,99 (m, 11H), 5,13 (d, J=3,2 Hz, 1H), 5,02 - 4,84 (m, 1H), 4,53 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,44 (t, J=8,4 Hz, 1H), 4,35 - 4,17 (m, 1H), 3,99 - 3,89 (m, 2H), 3,78 - 3,40 (m, 27H), 3,04 - 2,96 (m, 1H), 2,85 - 2,78 (m, 1H), 2,71 - 2,56 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,10 - 1,99 (m, 4H), 1,83 - 1,70 (m, 1H), 1,51 - 1,32 (m, 3H), 0,92 (s, 9H).	3	1211,85
204	1255,95	1257,95	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,03 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,77 - 8,31 (m, 1H), 7,86 - 7,72 (m, 2H), 7,49 - 6,97 (m, 11H), 5,22 - 5,11 (m, 1H), 4,89 (t, J=7,2 Hz, 1H), 4,60 - 4,38 (m, 2H), 4,33 - 4,18 (m, 1H), 3,98 - 3,87 (m, 2H), 3,74 - 3,52 (m, 29H), 3,48 - 3,48 (m, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,80 (s, 2H), 2,71 - 2,56 (m, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,06 (s, 4H), 1,84 - 1,69 (m, 1H), 1,49 - 1,31 (m, 3H), 0,92 (s, 9H).	3	1255,90
205	1059,8	1061,8	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 10,19 (br s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,42 (br s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,71 (br s, 1H), 7,47 - 7,00 (m, 7H), 6,87 - 6,74 (m, 3H), 6,16 (dd, J = 2,3, 16,6 Hz, 1H), 5,76 - 5,67 (m, 1H), 5,12 (br s, 1H), 4,94 - 4,82 (m, 1H), 4,57 - 4,36 (m, 2H), 4,28 (br s, 1H), 4,02 - 3,87 (m, 2H), 3,83 - 3,49 (m, 18H), 3,08 (br s, 1H), 2,87 - 2,84 (m, 1H), 2,67 (br d, J = 1,7 Hz, 1H), 2,45 - 2,43 (m, 3H), 2,07 - 1,97 (m, 1H), 1,76 (br d, J = 4,8 Hz, 1H), 1,49 - 1,26 (m, 3H), 0,91 (br d, J = 5,5 Hz, 9H).	3	1059,63
206	1059,8	1061,8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,44 - 9,98 (m, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,73- 8,43 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,71 (br s, 1H), 7,08 (br s, 7H), 6,89 - 6,73 (m, 3H), 6,16 (dd, J =	3	1059,63

			2,4, 16,7 Hz, 1H), 5,80 - 5,63 (m, 1H), 5,24 - 5,08 (m, 1H), 4,88 (br d, J = 3,4 Hz, 1H), 4,63 - 4,40 (m, 2H), 4,27 (br s, 1H), 4,01 - 3,88 (m, 2H), 3,84 - 3,53 (m, 18H), 3,07 (br s, 1H), 2,86 (s, 1H), 2,74 - 2,69 (m, 1H), 2,45 - 2,44 (m, 3H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,83 - 1,72 (m, 1H), 1,45 - 1,30 (m, 3H), 0,91 (br d, J = 3,4 Hz, 9H).		
207	1103,8	1105,8	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,86 - 8,84 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,75 - 7,71 (m, 1H), 7,41 - 7,25 (m, 5H), 6,82 - 6,74 (m, 2H), 6,71 - 6,66 (m, 1H), 6,25 (dd, J = 2,0, 16,8 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,99 - 4,94 (m, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,42 - 4,33 (m, 1H), 4,04 - 3,70 (m, 15H), 3,64 - 3,59 (m, 9H), 3,14 (s, 1H), 2,94 (s, 1H), 2,90 - 2,82 (m, 1H), 2,78 - 2,75 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,21 - 2,16 (m, 1H), 1,98 - 1,91 (m, 1H), 1,54 - 1,47 (m, 3H), 1,01 - 0,98 (m, 9H).	3	1103,68
208	1103,8	1105,8	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,93 - 8,92 (m, 1H), 8,07 - 8,01 (m, 1H), 7,44 - 7,25 (m, 5H), 6,82 - 6,73 (m, 3H), 6,31 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,03 - 4,96 (m, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,59 - 4,55 (m, 1H), 4,41 - 4,22 (m, 5H), 3,96 - 3,80 (m, 9H), 3,73 - 3,48 (m, 10H), 3,15 (s, 1H), 2,98 (s, 1H), 2,89 (s, 1H), 2,79 (s, 1H), 2,48 - 2,46 (m, 3H), 2,23 (s, 1H), 2,00 - 1,92 (m, 1H), 1,57 - 1,48 (m, 3H), 1,02 (s, 9H).	3	1103,68
209	1147,86	1149,86	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (br s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,45 (br d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,50 - 7,02 (m, 7H), 6,94 - 6,60 (m, 3H), 6,17 (dd, J = 2,0, 16,8 Hz, 1H), 5,84 - 5,61 (m, 1H), 5,14 (br s, 1H), 4,98 - 4,82 (m, 1H), 4,59 - 4,40 (m, 2H), 4,35 - 4,21 (m, 1H), 3,98 - 3,87 (m, 2H), 3,79 - 3,46 (m, 24H), 3,06 - 2,82 (m, 3H), 2,72 - 2,57 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 1,77 (ddd, J = 4,4, 8,8, 12,8 Hz, 1H), 1,48 - 1,33 (m, 3H), 0,93 (br d, J = 2,4 Hz, 9H).	3	1147,73
210	1147,86	1149,86	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (br s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,45 (br d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,55 - 6,99 (m, 7H), 6,92 - 6,68 (m, 3H), 6,17 (dd, J = 2,4,	3	1147,73

			16,7 Hz, 1H), 5,79 - 5,63 (m, 1H), 5,14 (br s, 1H), 4,89 (br t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,44 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,28 (br s, 1H), 3,99 - 3,90 (m, 2H), 3,80 - 3,49 (m, 24H), 3,06 - 2,82 (m, 3H), 2,75 - 2,58 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,04 (br d, J = 8,0 Hz, 1H), 1,81 - 1,72 (m, 1H), 1,48 - 1,32 (m, 3H), 0,93 (br d, J = 2,4 Hz, 9H).		
211	1191,89	1193,89	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,87 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,43 - 7,35 (m, 4H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 6,84 - 6,68 (m, 3H), 6,29 - 6,24 (m, 1H), 5,81 - 5,78 (m, 1H), 5,01 - 4,98 (m, 1H), 4,69 - 4,66 (m, 1H), 4,60 - 4,55 (m, 1H), 4,11 - 3,98 (m, 2H), 3,90 - 3,82 (m, 7H), 3,75-3,72 (m, 4H), 3,66 - 3,51 (m, 17H), 3,15 (s, 1H), 2,96 - 2,94 (m, 2H), 2,86 - 2,83 (m, 1H), 2,78 - 2,74 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,23 - 2,17 (m, 1H), 2,01 - 1,92 (m, 1H), 1,56 - 1,48 (m, 3H), 1,03 - 1,02 (m, 9H).	3	1191,79
212	1191,89	1193,89	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,86 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,42 - 7,34 (m, 4H), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 6,84 - 6,74 (m, 2H), 6,71 - 6,67 (m, 1H), 6,26 (dd, J = 1,6, 16,4 Hz, 1H), 5,79 (dd, J = 1,6, 16,4 Hz, 1H), 4,99 - 4,96 (m, 1H), 4,68 - 4,66 (m, 1H), 4,60 - 4,54 (m, 1H), 4,42 - 4,36 (m, 1H), 4,08 - 3,97 (m, 2H), 3,91 - 3,82 (m, 7H), 3,75 - 3,71 (m, 4H), 3,65 - 3,50 (m, 17H), 3,14 (s, 1H), 2,94 (s, 2H), 2,85 - 2,82 (m, 1H), 2,77 - 2,73 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,22 - 2,17 (m, 1H), 2,00 - 1,91 (m, 1H), 1,56 - 1,47 (m, 3H), 1,02 - 1,01 (m, 9H).	3	1191,79
213	1235,93	1237,94	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (br s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,42 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 2H), 7,41 - 7,28 (m, 4H), 7,16 - 6,99 (m, 1H), 6,90 - 6,73 (m, 3H), 6,17 (dd, J = 2,4, 16,8 Hz, 1H), 5,79 - 5,69 (m, 1H), 5,12 (br s, 1H), 4,96 - 4,86 (m, 1H), 4,55 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,45 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,34 - 4,23 (m, 1H), 4,00 - 3,89 (m, 2H), 3,82 - 3,65 (m, 8H), 3,63 - 3,44 (m, 25H), 3,07 - 2,80 (m, 3H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,11 - 1,98 (m, 1H),	3	1235,84

			1,84 - 1,73 (m, 1H), 1,50 - 1,34 (m, 3H), 0,94 (s, 9H).		
214	1235,93	1237,94	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (br s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,43 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,48 - 7,42 (m, 2H), 7,41 - 7,27 (m, 4H), 7,19 - 7,00 (m, 1H), 6,94 - 6,70 (m, 3H), 6,17 (dd, J = 2,0, 16,8 Hz, 1H), 5,78 - 5,66 (m, 1H), 5,12 (br s, 1H), 4,96 - 4,86 (m, 1H), 4,55 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,45 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,32 - 4,22 (m, 1H), 4,00 - 3,89 (m, 2H), 3,83 - 3,64 (m, 8H), 3,63 - 3,44 (m, 25H), 3,08 - 2,77 (m, 3H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,09 - 1,98 (m, 1H), 1,82 - 1,74 (m, 1H), 1,49 - 1,34 (m, 3H), 0,94 (s, 9H).	3	1235,84
215	1047,8	1049,8	^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8,76 (s, 1H), 7,64 - 7,38 (m, 1H), 7,32 - 7,09 (m, 5H), 6,71 - 6,64 (m, 1H), 6,59 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 4,97 - 4,80 (m, 2H), 4,68 - 4,52 (m, 1H), 4,40 - 4,23 (m, 1H), 4,00 - 3,91 (m, 1H), 3,87 (br d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,80 - 3,39 (m, 17H), 3,08 (br s, 1H), 2,87 (s, 2H), 2,73 (br d, J = 6,6 Hz, 1H), 2,38 - 2,29 (m, 3H), 2,11 - 1,84 (m, 5H), 1,46 - 1,34 (m, 3H), 1,02 - 0,87 (m, 9H).	3	1047,62
216	1047,8	1049,8	^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8,86 (s, 1H), 7,80 - 7,50 (m, 1H), 7,45 - 7,11 (m, 5H), 6,81 - 6,62 (m, 2H), 5,05 - 4,89 (m, 2H), 4,77 - 4,62 (m, 1H), 4,46 (br s, 1H), 4,03 (br d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,98 - 3,90 (m, 1H), 3,90 - 3,50 (m, 17H), 3,24 - 3,09 (m, 1H), 3,05 - 2,93 (m, 2H), 2,83 (br d, J = 4,2 Hz, 1H), 2,50 - 2,38 (m, 3H), 2,26 - 1,92 (m, 5H), 1,62 - 1,37 (m, 3H), 0,99 (s, 9H).	3	1047,62
217	1091,8	1093,8	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,87 - 8,85 (m, 1H), 7,70 - 7,67 (m, 1H), 7,39 - 7,27 (m, 5H), 6,78 - 6,75 (m, 1H), 6,72 - 6,67 (m, 1H), 5,01 - 4,95 (m, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,44 - 4,35 (m, 1H), 3,97 - 3,96 (m, 1H), 3,85 - 3,75 (m, 12H), 3,65 - 3,60 (m, 10H), 3,17 (s, 1H), 2,95 (s, 2H), 2,79 - 2,76 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,20 - 2,15 (m, 4H), 2,02 - 1,94 (m, 1H), 1,54 - 1,47 (m, 3H), 1,03 - 1,00 (m, 9H).	3	1091,67
218	1091,8	1093,8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,19 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,44 (d, J = 6,4 Hz,	3	1091,67

			1H), 7,69 (s, 1H), 7,43 - 7,40 (m, 2H), 7,37 - 7,27 (m, 4H),7,17 - 7,05 (m, 1H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,76 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,91 - 4,86 (m, 1H), 4,53 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 4,45 - 4,41 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,94 - 3,89 (m, 2H), 3,75 - 3,50 (m, 21H), 3,02 (s, 1H), 2,94 (s, 1H), 2,66 - 2,61 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,06 - 2,01 (m, 4H), 1,79 - 1,72 (m, 1H), 1,45 - 1,33(m, 3H), 0,91 - 0,90 (m, 9H).		
219	1135,86	1137,86	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,28 (br s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,47 - 7,26 (m, 6H), 7,22 - 6,98 (m, 1H), 6,87 - 6,70 (m, 2H), 5,14 (br s, 1H), 4,90 (br t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,44 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,31 - 4,21 (m, 1H), 3,99 - 3,87 (m, 2H), 3,64 - 3,43 (m, 24H), 3,08 - 2,81 (m, 3H), 2,72 - 2,58 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,09 - 2,01 (m, 4H), 1,82 - 1,70 (m, 1H), 1,48 - 1,34 (m, 3H), 0,93 (br d, J = 2,4 Hz, 9H).	3	1135,72
220	1135,86	1137,86	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (br s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,51 - 7,24 (m, 6H), 7,20 - 6,98 (m, 1H), 6,89 - 6,69 (m, 2H), 5,14 (br s, 1H), 4,90 (br t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,45 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,33 - 4,20 (m, 1H), 3,99 - 3,86 (m, 2H), 3,69 - 3,47 (m, 24H), 3,05 - 2,81 (m, 3H), 2,71 - 2,58 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,12 - 1,95 (m, 4H), 1,82 - 1,70 (m, 1H), 1,48 - 1,32 (m, 3H), 0,93 (br d, J = 2,4 Hz, 9H).	3	1135,72
221	1179,89	1181,89	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,88 - 8,87 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,43 - 7,37 (m, 4H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 6,79 (d, J = 8,4, 1H), 6,71 (t, J = 8,8, 1H), 5,00 - 4,97 (m, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,61 - 4,57 (m, 1H), 4,43 - 4,37 (m, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,83 - 3,72 (m, 10H), 3,66 - 3,52 (m, 18H), 3,15 (s, 1H), 2,95 - 2,94 (m, 2H), 2,86 - 2,83 (m, 1H), 2,78 - 2,75 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,23 - 2,13 (m, 4H), 2,02 - 1,92 (m, 1H), 1,55 - 1,49 (m, 3H), 1,04 - 1,02 (m, 9H).	3	1179,78
222	1179,89	1181,89	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,88 - 8,87 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,43 - 7,37 (m,	3	1179,78

			4H), 7,32 - 7,27 (m, 1H), 6,77 (d, J = 8,0, 1H), 6,73 - 6,68 (m, 1H), 5,00 - 4,97 (m, 1H), 4,69 - 4,67 (m, 1H), 4,61 - 4,57 (m, 1H), 4,43 - 4,37 (m, 1H), 4,11 - 3,98 (m, 2H), 3,83 - 3,72 (m, 10H), 3,66 - 3,52 (m, 18H), 3,15 (s, 1H), 2,95 - 2,94 (m, 2H), 2,86 - 2,83 (m, 1H), 2,78 - 2,74 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,23 - 2,16 (m, 4H), 1,99 - 1,92 (m, 1H), 1,55 - 1,48 (m, 3H), 1,04 - 1,02 (m, 9H).		
223	1223,93	1225,93	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (br s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 3H), 7,34 - 7,26 (m, 1H), 7,18 - 6,99 (m, 1H), 6,88 - 6,69 (m, 2H), 5,14 (br s, 1H), 4,96 - 4,85 (m, 1H), 4,54 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,44 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,34 - 4,24 (m, 1H), 4,00 - 3,90 (m, 2H), 3,69 - 3,43 (m, 32H), 3,08 - 2,79 (m, 4H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,09 - 2,01 (m, 4H), 1,81 - 1,72 (m, 1H), 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H).	3	1223,83
224	1223,93	1225,93	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,40 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 2H), 7,40 - 7,34 (m, 3H), 7,25 (br s, 1H), 7,19 - 6,97 (m, 1H), 6,93 - 6,56 (m, 2H), 5,36 - 5,00 (m, 1H), 4,94 - 4,86 (m, 1H), 4,54 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,44 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,30 - 4,21 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,66 - 3,42 (m, 32H), 3,07 - 2,80 (m, 4H), 2,64 - 2,57 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,08 - 2,00 (m, 4H), 1,83-1,69 (m, 1H), 1,37 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H).	3	1223,83
225	1048,77	1050,77	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,41 (br s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,71 - 7,66 (m, 1H), 7,48 - 7,21 (m, 7H), 7,07 (br s, 1H), 6,84 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,76 (t, J=8,8 Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 4,94 - 4,84 (m, 1H), 4,57 - 4,41 (m, 2H), 4,31 - 4,23 (m, 1H), 4,01 - 3,86 (m, 2H), 3,57 - 3,27 (m, 16H), 3,07 (br s, 2H), 2,86 (s, 2H), 2,66 (d, J=6,4 Hz, 2H), 2,46 - 2,42 (m, 3H), 2,11 - 1,97 (m, 1H), 1,83 - 1,72 (m, 1H), 1,48 - 1,32 (m, 3H), 0,91 (d, J=5,6 Hz, 9H).	3	1048,61
226	1048,77	1050,77	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (br s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,83 - 8,36 (m, 1H),	3	1048,61

			8,19 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,45 - 7,24 (m, 6H), 7,17 - 6,90 (m, 1H), 6,83 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,77 (t, J=8,8 Hz, 1H), 6,09 (s, 2H), 5,14 (br s, 1H), 4,93 - 4,82 (m, 1H), 4,59 - 4,38 (m, 2H), 4,28 (br s, 1H), 4,03 - 3,87 (m, 2H), 3,61 - 3,48 (m, 15H), 3,08 (br s, 2H), 2,86 (s, 2H), 2,76 - 2,60 (m, 2H), 2,46 - 2,41 (m, 3H), 2,11 - 1,96 (m, 1H), 1,84 - 1,71 (m, 1H), 1,49 - 1,29 (m, 3H), 0,90 (s, 9H).		
227	1092,81	1094,81	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,43 (br d, J=7,6 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,45 - 7,29 (m, 6H), 7,22 - 6,99 (m, 1H), 6,89 - 6,73 (m, 2H), 6,07 (s, 2H), 5,13 (s, 1H), 4,90 (t, J=7,2 Hz, 1H), 4,59 - 4,41 (m, 2H), 4,29 (s, 1H), 4,02 - 3,85 (m, 3H), 3,85 - 3,64 (m, 4H), 3,63 - 3,45 (m, 11H), 3,04 (br s, 2H), 2,93 - 2,59 (m, 1H), 2,93 - 2,59 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,45 - 2,39 (m, 1H), 2,35 - 2,32 (m, 1H), 2,14 - 2,00 (m, 1H), 1,83 - 1,71 (m, 1H), 1,36 (d, J=7,2 Hz, 3H), 0,92 (br d, J=5,2 Hz, 9H).	3	1092,66
228	1136,84	1138,84	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,45 (d, J=7,2 Hz, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,50 - 7,37 (m, 7H), 6,89 - 6,80 (m, 2H), 6,12 (brs, 1H), 4,90 - 4,85 (m, 1H), 4,56 - 4,13 (m, 4H), 3,72 - 3,50 (m, 25H), 2,99, 2,88 (s, 3H), 2,70 (d, J=24,8 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,12 - 2,00 (m, 1H), 1,85 - 1,70 (m, 1H), 1,45 - 1,36 (m, 3H), 0,93 (s, 9H).	3	1136,71
229	1136,84	1138,84	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,45 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,11 - 8,05 (m, 2H), 7,45 - 7,35 (m, 7H), 6,90 - 6,80 (m, 2H), 6,11 (brs, 1H), 4,95 - 4,85 (m, 1H), 4,68 - 3,95 (m, 4H), 3,73 - 3,45 (m, 25H), 2,99, 2,88 (s, 3H), 2,70 (d, J=25,6 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,09 - 2,03 (m, 1H), 1,81 - 1,70 (m, 1H), 1,37 (d, J=6,8 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H).	3	1136,71
230	1180,88	1182,88	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,50 (brs, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,44 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,11 - 7,93 (m, 2H), 7,48 - 7,28 (m, 6H), 6,93 - 6,77 (m, 2H), 6,13 (brs, 2H),	3	1180,76

			4,90 (t, J=7,6 Hz, 1H), 4,54 (d, J=9,2 Hz, 1H), 4,43 (t, J=8,0 Hz, 1H), 4,31 - 4,21 (m, 1H), 4,20 - 4,01 (m, 4H), 4,00 - 3,87 (m, 2H), 3,78 - 3,65 (m, 2H), 3,64 - 3,36 (m, 23H), 3,01 - 2,84 (m, 3H), 2,77 - 2,62 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,10 - 1,99 (m, 1H), 1,83 - 1,70 (m, 1H), 1,51 - 1,32 (m, 3H), 0,93 (s, 9H).		
231	1180,88	1182,88	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,49 (brs, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,44 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,95 (brs, 1H), 7,48 - 7,30 (m, 6H), 6,91 - 6,77 (m, 2H), 6,13 (brs, 2H), 4,96 - 4,85 (m, 1H), 4,54 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,43 (t, J=8,4 Hz, 1H), 4,29 - 4,27 (m, 1H), 4,14 - 4,10 (m, 4H), 3,99 - 3,86 (m, 2H), 3,74 - 3,65 (m, 2H), 3,63 - 3,42 (m, 23H), 3,02 - 2,86 (m, 3H), 2,77 - 2,61 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,12 - 1,97 (m, 1H), 1,84 - 1,68 (m, 1H), 1,49 - 1,32 (m, 3H), 0,93 (s, 9H).	3	1180,76
232	1224,91	1226,91	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,94 - 8,86 (m, 1H), 8,68 - 8,26 (m, 1H), 7,83 - 7,60 (m, 1H), 7,54 - 7,27 (m, 5H), 6,78 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,72 (t, J=8,7 Hz, 1H), 5,02 (br d, J=7,0 Hz, 1H), 4,83 - 4,77 (m, 1H), 4,73 - 4,66 (m, 1H), 4,65 - 4,54 (m, 1H), 4,45 (br s, 1H), 4,15 - 3,49 (m, 33H), 3,26 - 2,92 (m, 3H), 2,92 - 2,68 (m, 2H), 2,57 - 2,44 (m, 3H), 2,41 - 1,93 (m, 2H), 1,61 - 1,48 (m, 3H), 1,14 - 0,96 (m, 9H).	3	1224,82
233	1224,91	1226,91	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,94 - 8,85 (m, 1H), 8,63 - 8,25 (m, 1H), 7,77 (br s, 1H), 7,48 - 7,25 (m, 5H), 6,78 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,72 (t, J=8,7 Hz, 1H), 5,13 - 4,98 (m, 1H), 4,82 - 4,76 (m, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,65 - 4,56 (m, 1H), 4,48 - 4,36 (m, 1H), 4,13 - 3,46 (m, 33H), 3,28 - 2,92 (m, 3H), 2,90 - 2,73 (m, 2H), 2,54 - 2,43 (m, 3H), 2,27 - 1,93 (m, 2H), 1,62 - 1,47 (m, 3H), 1,12 - 1,01 (m, 9H).	3	1224,82
234	1079,79	1081,79	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,34 - 10,06 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,42 (br s, 1H), 7,72 (br s, 1H), 7,41 (br d, J=7,6 Hz, 2H), 7,33 (br t, J=8,5 Hz, 4H), 7,08 (br s, 1H), 6,86 - 6,71 (m, 2H), 6,33 (d, J=7,5 Hz, 1H), 5,35 (t, J=7,3 Hz, 1H), 5,12 (br s, 1H), 5,00 - 4,78 (m, 1H), 4,52 (br d, J=9,9 Hz, 1H), 4,47 - 4,38 (m, 1H), 4,28 (br s,	3	1079,62

			1H), 4,01 - 3,88 (m, 2H), 3,79 (br s, 2H), 3,67 (br s, 6H), 3,57 (br s, 10H), 3,13 - 2,80 (m, 3H), 2,66 - 2,56 (m, 1H), 2,46 - 2,44 (m, 3H), 2,10 - 1,95 (m, 1H), 1,76 (br d, J=6,1 Hz, 1H), 1,41 - 1,29 (m, 3H), 0,91 (br d, J=5,3 Hz, 9H).		
235	1079,78	1081,78	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,16 (br s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,79 - 8,25 (m, 1H), 7,73 (br s, 1H), 7,42 (br d, J=8,1 Hz, 2H), 7,34 (br t, J=7,8 Hz, 4H), 7,10 (br s, 1H), 6,89 - 6,72 (m, 2H), 6,34 (d, J=7,5 Hz, 1H), 5,36 (t, J=7,3 Hz, 1H), 5,13 (br s, 1H), 5,02 - 4,85 (m, 1H), 4,55 (br s, 1H), 4,46 (br d, J=8,7 Hz, 1H), 4,29 (br s, 1H), 4,08 - 3,90 (m, 2H), 3,80 (br s, 2H), 3,68 (br s, 6H), 3,64 - 3,41 (m, 10H), 3,12 - 2,84 (m, 3H), 2,75 - 2,69 (m, 1H), 2,47 - 2,45 (m, 3H), 2,10 - 1,97 (m, 1H), 1,77 (br s, 1H), 1,40 - 1,30 (m, 3H), 0,91 (br s, 9H).	3	1079,62
236	1123,82	1125,82	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,11 (s, 1H), 8,98 - 8,96 (m, 1H), 8,49 - 8,36 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,45 - 7,40 (m, 2H), 7,38 - 7,28 (m, 4H), 7,21 - 7,08 (m, 1H), 6,83 - 6,74 (m, 2H), 6,35 (d, J=7,6 Hz, 1H), 5,39 - 5,32 (m, 1H), 5,14 (d, J=3,6 Hz, 1H), 4,90 - 4,86 (m, 1H), 4,54 - 4,53 (m, 1H), 4,45 - 4,41 (m, 1H), 4,27 - 4,22 (m, 1H), 3,94 - 3,90 (m, 2H), 3,84 - 3,77 (m, 2H), 3,71 - 3,64 (m, 6H), 3,60 - 3,49 (m, 12H), 3,03 - 2,82 (m, 4H), 2,63 - 2,60 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,06 - 2,01 (m, 1H), 1,79 - 1,72 (m, 1H), 1,45 - 1,33 (m, 3H), 0,91 - 0,90 (m, 9H).	3	1123,67
237	1123,82	1125,82	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,11 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,45 - 8,37 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,44 - 7,41 (m, 2H), 7,36 - 7,29 (m, 4H), 7,21 - 7,08 (m, 1H), 6,84 - 6,75 (m, 2H), 6,35 (d, J=7,2 Hz, 1H), 5,37 - 5,33 (m, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,91 - 4,87 (m, 1H), 4,54 - 4,52 (m, 1H), 4,46 - 4,42 (m, 1H), 4,28 - 4,21 (m, 1H), 3,95 - 3,91 (m, 2H), 3,85 - 3,77 (m, 2H), 3,76 - 3,63 (m, 6H), 3,62 - 3,50 (m, 12H), 3,03 - 2,83 (m, 4H), 2,62 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,07 - 2,02 (m, 1H), 1,80 - 1,74 (m, 1H), 1,36 - 1,34 (m, 3H), 0,92 - 0,91 (m, 9H).	3	1123,67

238	1167,86	1169,86	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 - 10,02 (m, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,43 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,46 - 7,42 (m, 2H), 7,39 - 7,28 (m, 4H), 7,10 (br s, 1H), 6,85 - 6,73 (m, 2H), 6,34 (d, J=7,1 Hz, 1H), 5,35 (t, J=7,6 Hz, 1H), 5,13 (d, J=3,3 Hz, 1H), 5,01 - 4,81 (m, 1H), 4,54 (d, J=9,3 Hz, 1H), 4,44 (br t, J=8,3 Hz, 1H), 4,28 (br s, 1H), 4,00 - 3,87 (m, 2H), 3,80 (br s, 2H), 3,68 (br s, 6H), 3,60 - 3,43 (m, 18H), 3,05 - 2,81 (m, 3H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,11 - 1,86 (m, 1H), 1,76 (br d, J=4,9 Hz, 1H), 1,36 (br d, J=5,3 Hz, 3H), 0,93 (br d, J=2,2 Hz, 9H).	3	1167,72
239	1167,86	1169,86	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,15 (br s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,42 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 2H), 7,39 - 7,28 (m, 4H), 7,07 (s, 1H), 6,85 - 6,75 (m, 2H), 6,33 (d, J=7,5 Hz, 1H), 5,35 (t, J=7,2 Hz, 1H), 5,12 (d, J=3,5 Hz, 1H), 5,00 - 4,84 (m, 1H), 4,53 (d, J=9,5 Hz, 1H), 4,44 (br t, J=7,9 Hz, 1H), 4,28 (br s, 1H), 3,96 - 3,88 (m, 2H), 3,79 (br s, 2H), 3,76 - 3,63 (m, 6H), 3,62 - 3,42 (m, 18H), 3,07 - 2,77 (m, 3H), 2,65 - 2,58 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,10 - 1,98 (m, 1H), 1,83 - 1,71 (m, 1H), 1,36 (br d, J=5,0 Hz, 3H), 0,92 (br d, J=2,3 Hz, 9H).	3	1167,72
240	1211,89	1213,89	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,87 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,45 - 7,35 (m, 5H), 7,29 (q, J=7,9 Hz, 1H), 6,77 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,70 (t, J=8,8 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 5,03 - 4,97 (m, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,58 (s, 10H), 4,44 (s, 1H), 4,02 (d, J=2,0 Hz, 2H), 3,82 - 3,58 (m, 20H), 3,16 (s, 1H), 2,95 (s, 2H), 2,87 - 2,80 (m, 1H), 2,76 (s, 1H), 2,49 - 2,47 (m, 3H), 2,19 (d, J=7,9 Hz, 1H), 2,01 - 1,93 (m, 1H), 1,54 - 1,48 (m, 3H), 1,06 - 1,02 (m, 9H).	3	1211,77
241	1211,89	1213,89	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,19 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,43 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,44 - 7,40 (m, 2H), 7,38 - 7,28 (m, 4H), 7,17 - 7,05 (m, 1H), 6,85 - 6,75 (m, 2H), 6,35 (d, J=6,5 Hz, 1H), 5,35 (s, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,89 (t, J=7,2 Hz, 1H), 4,53 (d, J=9,5 Hz, 1H), 4,44 (t, J=8,2 Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,97 -	3	1211,77

			3,88 (m, 2H), 3,79 (s, 4H), 3,70 - 3,61 (m, 5H), 3,56 (dd, J=5,3, 9,7 Hz, 7H), 3,52 (s, 5H), 3,49 - 3,43 (m, 10H), 3,02 (s, 1H), 2,83 (s, 1H), 2,62 (s, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,08 - 2,00 (m, 1H), 1,77 (ddd, J=4,5, 8,7, 13,1 Hz, 1H), 1,46 - 1,34 (m, 3H), 0,92 (s, 9H).		
242	1255,91	1257,91	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,17 (br s, 1H), 9,45 - 8,97 (m, 1H), 8,44 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 7,41 - 7,28 (m, 4H), 7,26 - 7,03 (m, 1H), 6,88 - 6,74 (m, 2H), 6,35 (d, J=7,3 Hz, 1H), 5,36 (t, J=7,4 Hz, 1H), 5,13 (d, J=3,5 Hz, 1H), 5,02 - 4,85 (m, 1H), 4,54 (d, J=9,4 Hz, 1H), 4,45 (t, J=8,2 Hz, 1H), 4,28 (br s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,80 (br s, 2H), 3,76 - 3,63 (m, 6H), 3,61 - 3,55 (m, 6H), 3,52 (br d, J=2,7 Hz, 6H), 3,50 - 3,46 (m, 8H), 3,44 (br s, 4H), 3,39 (br s, 2H), 3,08 - 2,81 (m, 3H), 2,63 (br s, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,23 - 1,99 (m, 1H), 1,92 - 1,71 (m, 1H), 1,37 (d, J=6,8 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H).	3	1255,83
243	1255,91	1257,91	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,17 (br s, 1H), 9,51 - 8,95 (m, 1H), 8,82 - 8,40 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,46 - 7,41 (m, 2H), 7,41 - 7,29 (m, 4H), 7,27 - 7,00 (m, 1H), 6,91 - 6,71 (m, 2H), 6,35 (d, J=7,5 Hz, 1H), 5,36 (t, J=7,4 Hz, 1H), 5,13 (d, J=3,2 Hz, 1H), 5,02 - 4,84 (m, 1H), 4,72 - 4,50 (m, 1H), 4,45 (t, J=8,2 Hz, 1H), 4,29 (br s, 1H), 4,01 - 3,87 (m, 2H), 3,80 (br s, 2H), 3,77 - 3,64 (m, 6H), 3,61 - 3,55 (m, 6H), 3,53 (br s, 6H), 3,50 - 3,46 (m, 8H), 3,44 (br s, 4H), 3,39 (br s, 2H), 3,07 - 2,80 (m, 3H), 2,62 (br s, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,22 - 1,99 (m, 1H), 1,78 (ddd, J=4,2, 8,7, 12,9 Hz, 1H), 1,49 - 1,36 (m, 3H), 0,97 - 0,92 (m, 9H).	3	1255,83
244	1168,8	1170,8	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,03 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,42 (br d, J=7,6 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,81 (br d, J=8,0 Hz, 1H), 7,43 (br d, J=6,4 Hz, 3H), 7,38 - 7,27 (m, 4H), 7,22 (br s, 2H), 7,11 - 7,03 (m, 1H), 6,39 (d, J=7,6 Hz, 1H), 5,37 (br t, J=7,6 Hz, 1H), 5,13 (br s, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,53 (br d, J=9,4 Hz,	3	1168,78

			1H), 4,43 (br t, J=8,0 Hz, 1H), 4,28 (br s, 1H), 4,00 - 3,83 (m, 10H), 3,72 (br s, 4H), 3,55 (br d, J=13,2 Hz, 4H), 2,45 (br s, 4H), 2,17 - 2,02 (m, 5H), 1,78 (br s, 3H), 1,39 - 1,28 (m, 8H), 0,91 (br s, 9H).		
245	1212,82	1214,82	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,96 (s, 1H), 8,54 - 8,35 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,80 - 7,78 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,54 - 7,30 (m, 7H), 7,30 - 7,16 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 6,51 - 6,29 (m, 1H), 5,46 - 5,28 (m, 2H), 4,93 - 4,84 (m, 1H), 4,53- 4,51 (d, J=8,0 Hz, 1H), 4,47 - 4,37 (m, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,95 - 3,81 (m, 8H), 3,71 (s, 2H), 3,59 - 3,53 (m, 8H), 3,25 - 3,20 (m, 3H), 2,81 - 2,72 (m, 2H), 2,44 (s, 4H), 2,07 (s, 5H), 1,78 - 1,67 (m, 3H), 1,38 - 1,24 (m, 8H), 0,91 (s, 9H).	3	1212,83
246	1256,87	1258,87	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,04 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,43 - 8,41 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,81 - 7,79 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,58 - 7,26 (m, 7H), 7,24 - 7,14 (m, 2H), 7,09 - 7,01 (m, 1H), 6,43 - 6,30 (m, 1H), 5,52 - 5,03 (m, 2H), 4,95 - 4,80 (m, 1H), 4,71 - 4,34 (m, 2H), 4,27 (s, 1H), 4,00 - 3,78 (m, 8H), 3,75 - 3,66 (m, 2H), 3,63 - 3,49 (m, 12H), 3,23 -3,18 (m, 3H), 2,90 - 2,74 (m, 2H), 2,44 (s, 4H), 2,18 - 1,98 (m, 5H), 1,81 - 1,66 (m, 3H), 1,40 - 1,18 (m, 8H), 0,92 (s, 9H).	3	1256,88
247	1300,89	1302,89	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,05 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,44 - 8,35 (m, 2H), 8,03 - 7,98 (m, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 4H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 3H), 7,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,25 - 7,14 (m, 2H), 7,06 (dd, J = 2,4, 4,8 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,43 - 5,33 (m, 2H), 5,12 (s, 1H), 4,90 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,46 - 4,41 (m, 1H), 4,37 - 4,15 (m, 3H), 3,96 - 3,80 (m, 10H), 3,78 - 3,68 (m, 4H), 3,62 - 3,41 (m, 10H), 2,80 (s, 1H), 2,45 (s, 4H), 2,17 - 1,96 (m, 6H), 1,81 - 1,68 (m, 3H), 1,39 - 1,23 (m, 9H), 0,93 (s, 9H).	3	1300,94
248	1344,94	1346,94	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,42 (br d, J=7,6 Hz, 1H), 8,23 (s,	3	1344,99

			1H), 8,01 (s, 1H), 7,80 (br d, J=8,0 Hz, 1H), 7,43- 7,35 (m, 6H), 7,29 (br s, 1H), 7,19 (m, 2H) , 7,07 (m, 1H), 6,39 (d, J=7,6 Hz, 1H), 5,41-5,37 (m, 2H), 4,90 (s, 1H), 4,53 (br d, J=9,4 Hz, 1H), 4,43 (br t, J=8,0 Hz, 1H), 4,28 (br s, 1H), 3,95 - 3,85 (m, 10H), 3,71 (br s, 4H), 3,58 (m,15H), 2,73 (br s, 4H), 2,61 (m, 2H), 2,45 - 2,36 (m, 4H), 1,99 (m, 5H), 1,74 (br s, 3H), 1,38 - 16 (m, 8H), 0,93 (br s, 9H).		
249	1247,97	1249,98	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,04 - 8,93 (m, 1H), 8,39 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,26 (brs, 1H), 8,16 - 7,96 (m, 2H), 7,83 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,56 - 7,29 (m, 7H), 7,28 - 7,19 (m, 2H), 7,08 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,82 (dd, J=10,4, 16,4 Hz, 1H), 6,20 (d, J=16,4 Hz, 1H), 5,77 (d, J=10,4 Hz, 1H), 4,96 - 4,85 (m, 1H), 4,53 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,42 (t, J=8,0 Hz, 2H), 4,29 (brs, 1H), 4,25 - 4,22 (m, 3H), 3,93 - 3,90 (m, 3H), 3,83 - 3,80 (m, 2H), 3,76 - 3,71 (m, 4H), 3,65 - 3,43 (m, 15H), 3,32 - 3,23 (m, 4H), 3,04 - 2,94 (m, 4H), 2,90 - 2,79 (m, 2H), 2,76 - 2,66 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,11 - 1,96 (m, 1H), 1,89 - 1,72 (m, 1H), 1,49 - 1,34 (m, 3H), 0,97 - 0,91 (m, 9H).	3	3+A83:L83
254	1107,86	1109,86	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,78 - 9,66 (s, 1H), 9,09 - 8,87 (s, 1H), 8,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,80 (br d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,43 (br d, J = 8,0 Hz, 3H), 7,38 - 7,31 (m, 3H), 7,27 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,25 - 7,10 (m, 3H), 7,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,15 (br s, 1H), 4,89 (br t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,46 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,29 (br s, 1H), 3,97 - 3,89 (m, 2H), 3,71 (br s, 5H), 3,59 (br s, 3H), 3,52 (br s, 5H), 2,98 (s, 3H), 2,80 (br s, 3H), 2,61 (br t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,47 - 2,40 (m, 6H), 2,12 - 2,01 (m, 1H), 1,81 - 1,72 (m, 1H), 1,62 (br s, 4H), 1,49 - 1,35 (m, 3H), 0,94 (s, 9H).	4	1107,74
255	1087,82	1089,82	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,93-1,10 (m, 5H), 1,17-1,23 (m, 3H), 1,47-1,70 (m, 6H), 1,94-2,09 (m, 2H), 2,15-2,24 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,62-2,68 (m, 1H), 2,73-2,81 (m, 1H), 2,89 (s, 1H), 3,10 (s, 2H), 3,51-3,77 (m, 15H), 4,07-4,19 (m,	5	1087,71

			2H), 4,42-4,52 (m, 1H), 5,30-5,44 (m, 1H), 5,61-5,76 (m, 1H), 5,82-5,93 (m, 0,5H), 6,06-6,19 (m, 1H), 6,21-6,30 (m, 0,5H), 6,76-6,91 (m, 1H), 7,00-7,06 (m, 1H), 7,12-7,32(m, 5H), 7,36-7,49 (m, 2H), 7,55-7,67 (m, 2H), 7,75-7,82 (m, 2H), 8,20-8,33 (m, 1H), 88,44-,51 (m, 1H), 9,90-10,07 (m, 1H).		
256	1131,86	1133,86	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 0,86 (s, 1H) , 1,04 (d, J = 11,4 Hz, 6H), 1,14-1,28 (m, 5H) 1,62 (d, J = 0,6 Hz, 6H), 2,01 (s, 2H), 2,16 (s, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,57-2,71 (m, 2H), 2,82 (s, 1H), 3,01 (s, 1H), 3,55 (dd, J = 10,0, 9,2 Hz, 8H), 3,64-3,93 (m, 11H), 4,13 (d, J = 0,6 Hz, 2H), 4,48 (s, 1H), 5,31-5,44 (m, 1H), 5,67-5,80 (m, 1H), 6,84 (dd, J = 16,0, 10,4 Hz, 1H), 7,15-7,31 (m, 4H), 7,35-7,47 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 11,3, 4,0 Hz, 2H), 7,78 (dd, J = 9,2, 3,7 Hz, 2H), 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 9,93-10,12 (m, 1H).	5	1131,76
257	1175,9	1177,91	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 0,86 (s, 1H) , 1,06 (s, 6H), 1,16-1,28 (m, 5H), 1,62 (d, J = 1,2 Hz, 6H), 2,01 (s, 2H), 2,19 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,63 (d, J = 25,4 Hz, 2H), 2,80 (s, 1H), 2,99 (s, 1H), 3,38-3,60 (m, 11H), 3,61-3,91 (m, 12H), 4,12 (dd, J = 1,4, 0,8 Hz, 2H), 4,47 (s, 1H), 5,32- 5,43 (m, 1H), 5,73 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,76-6,89 (m, 1H), 7,05 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,18-7,29 (m, 4H), 7,42 (s, 2H), 7,58-7,66 (m, 2H), 7,78 (s, 2H), 8,38 – 8,26 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 10,01 (s, 1H).	5	1175,82
258	1219,93	1221,93	^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,02-1,17 (m, 8H), 1,30-1,35 (m, 3H), 1,53-1,68 (m, 6H), 1,98-2,06 (m, 2H), 2,20-2,24 (m, 2H), 2,33-2,44 (m, 4H), 2,59-2,68 (m, 2H), 2,80 (s, 1H), 3,00 (s, 1H), 3,44-3,55 (m, 13H), 3,72-3,81 (m, 11H), 4,12 (s, 2H), 4,45-4,49 (m, 1H), 5,37-5,40 (m, 1H), 5,71-5,75 (m, 1H), 5,86-6,28(m, 2H), 6,80-6,87 (m, 1H), 7,05-7,27 (m, 6H), 7,40-7,45 (m, 2H), 7,61-7,68 (m, 2H), 7,78-7,80 (m, 2H), 8,48-8,49 (m, 1H), 8,60-8,62 (m, 1H), 10,00 (m, 1H).	5	1219,87

259	1263,97	1265,97	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0,93-1,10 (m, 4H), 1,49 (d, J = 6,4 Hz, 3H) 1,56-1,72 (m, 6H), 2,00-2,12 (m, 3H), 2,22-2,24 (m, 1H), 2,29-2,35 (m, 2H), 2,49 (s, 1H), 2,60 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 2,64-2,67 (m, 1H), 2,74-2,77 (m, 2H), 2,92-2,93 (m, 2H), 3,03 (s, 1H), 3,49-3,64 (m, 15H), 3,69-3,74 (m, 3H), 3,79-3,88 (m, 12H), 4,12-4,15 (m, 2H), 4,60 (s, 1H), 5,55-5,59 (m, 1H), 5,75-5,78 (m, 1H), 6,33-6,38 (m, 1H), 6,56-6,63 (m, 3H), 7,12-7,18 (m, 3H), 7,30-7,37 (m, 4H), 7,63-7,71 (m, 4H), 8,04 (s, 1H).	5	1263,92
260	1098,84	1100,84	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,79-1,07 (m, 5H), 1,11-1,13 (m, 3H), 1,23 (m, 2H), 1,54-1,71 (m, 7H), 2,01-2,07 (m, 2H), 2,20-2,22 (m, 3H), 2,25-2,33 (m, 1H), 2,67-2,69 (m, 1H), 2,84-2,87 (m, 1H), 2,97-3,02 (m, 2H), 3,19 (s, 1H), 3,51-3,55 (m, 4H), 3,57-3,70 (m, 6H), 3,80-3,83 (m, 3H), 3,90-3,99 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,50-4,54 (m, 1H), 5,42-5,45 (m, 1H), 6,07 (m, 2H), 7,00-7,04 (m, 2H), 7,13-7,30 (m, 4H), 7,39-7,59 (m, 4H), 7,66-7,68 (m, 1H), 7,76-7,81 (m, 2H), 7,92-7,94 (m, 1H), 8,08-8,25 (m, 2H), 9,96 (s, 1H).	5	1098,74
261	1142,88	1144,88	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) 1,40 – 1,06 (m, 12H) , 1,83 – 1,50 (m, 6H), 2,35 – 1,90 (m, 6H) 3,04 – 2,63 (m, 5H), 3,94 – 3,58 (m, 14H), 4,09 (d, J = 43,3 Hz, 3H), 4,42 – 4,26 (m, 2H), 4,50 (s, 1H), 5,44 (s, 1H), 6,26 (d, J = 70,9 Hz, 2H), 7,34 – 6,99 (m, 4H), 7,58 – 7,44 (m, 3H), 7,70 (s, 6H), 8,95 – 8,71 (m, 2H), 9,32 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 12,13 – 12,78 (m, 2H).	5	1142,79
262	1186,92	1188,92	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ1,11 (d, J = 7,2 Hz, 3H) 1,23 (s, 4H), 1,53 – 1,70 (m, 8H), 2,01 – 2,07 (m, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,66 (d, J = 32 Hz, 2H), 2,79 (s, 2H), 2,98 (s, 2H), 3,70 – 3,42 (m, 19H), 3,92 – 3,76 (m, 4H), 4,25 (d, J = 23,2 Hz, 2H), 4,52 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 5,46 – 5,40 (m, 1H), 6,07 (s, 2H), 7,04-7,24 (m, 7H), 7,40 (s, 1H), 7,58 – 7,49 (m, 3H), 7,67 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,76 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 7,91	5	1186,84

			(d, J = 8,7 Hz, 1H),8,23 (d, J = 6,4 Hz, 2H).		
263	1230,95	1232,95	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,10 (s, 6H), 1,31 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,54-1,78 (m, 6H), 1,99-2,12 (m, 2H), 2,19-2,28 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,55-2,67 (m, 2H), 2,78 (s, 1H), 2,98 (s, 1H), 3,36-3,92 (m, 29H), 4,28 (s, 2H), 4,48-4,54 (m, 1H), 5,40-5,48 (m, 1H), 6,08 (s, 2H), 6,96-7,02 (m, 1H), 7,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,27 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,39-7,45 (m, 1H), 7,49-7,58 (m, 3H), 7,69-7,71 (m, 1H), 7,75-7,81 (m, 2H), 8,21-8,26 (m, 2H), 8,54-8,61 (m, 1H), 9,99 (s, 1H).	5	1230,90
264	1274,99	1276,99	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,97-1,10 (m, 4H), 1,17-1,19 (m, 2H), 1,34-1,36 (m, 3H), 1,51-1,72 (m, 6H), 2,50 (s, 3H), 2,55-2,60 (m, 1H), 2,66-2,69 (m, 1H), 2,77 (s, 1H), 2,94 (s, 1H), 3,25 (s, 1H), 3,34-3,67 (m, 30H), 3,83-3,87 (m, 3H), 4,18-4,20 (m, 2H), 4,48-4,50 (m, 2H), 5,39-5,42 (m, 1H), 6,77-6,80 (m, 1H), 6,92-6,93 (m, 1H), 7,05-7,09 (m, 1H), 7,14-7,15 (m, 2H), 7,27-7,39 (m, 5H), 7,62-7,64 (m, 2H), 7,97-8,00 (m, 1H), 8,19-8,22 (m, 1H).	5	1274,95
265	1097,84	1099,84	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,69 - 8,52 (m, 1H), 7,78 (t, J=8,4 Hz, 3H), 7,68 - 7,40 (m, 4H), 7,38 - 7,15 (m, 4H), 7,14 - 6,95 (m, 2H), 5,61 - 5,49 (m, 1H), 4,61 (br d, J=6,0 Hz, 1H), 4,52 - 4,34 (m, 2H), 4,31 - 4,06 (m, 4H), 4,05 - 3,63 (m, 9H), 3,14 (s, 1H), 2,87 (br s, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,48 - 2,05 (m, 6H), 1,93 - 1,60 (m, 6H), 1,51 (br d, J=6,7 Hz, 3H), 1,39 - 1,04 (m, 6H).	5	1097,75
266	1141,88	1143,88	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,39 - 8,20 (m, 1H), 8,06 - 7,91 (m, 1H), 7,89 - 7,73 (m, 2H), 7,65 (br d, J=7,9 Hz, 1H), 7,60 - 7,37 (m, 4H), 7,35 - 7,29 (m, 1H), 7,23 (br s, 2H), 7,09 - 6,92 (m, 2H), 5,57 (br d, J=7,5 Hz, 1H), 4,71 - 4,51 (m, 1H), 4,43 - 4,18 (m, 3H), 4,15 - 3,91 (m, 8H), 3,88 - 3,57 (m, 8H), 3,14 (br s, 1H), 3,07 - 2,85 (m, 3H), 2,67 (d, J=2,2 Hz, 3H), 2,58 - 2,35 (m, 1H), 2,34 - 2,05 (m, 6H), 1,94 - 1,58 (m, 6H), 1,56 - 1,43 (m, 3H), 1,33 - 1,05 (m, 5H).	5	1141,80

267	1185,91	1187,92	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (br d, J=7,9 Hz, 1H), 8,08 - 7,84 (m, 2H), 7,81 - 7,71 (m, 1H), 7,67 (d, J=3,3 Hz, 1H), 7,61 - 7,40 (m, 4H), 7,31 (s, 1H), 7,23 (br d, J=5,1 Hz, 2H), 7,06 (br s, 1H), 7,01 - 6,91 (m, 1H), 5,57 (br s, 1H), 4,61 (br d, J=6,7 Hz, 1H), 4,34 (br s, 2H), 4,27 - 4,06 (m, 4H), 4,05 - 3,90 (m, 5H), 3,89 - 3,51 (m, 14H), 3,09 (br s, 1H), 2,99 - 2,85 (m, 3H), 2,75 (br s, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,58 - 2,37 (m, 1H), 2,25 (br s, 2H), 2,20 - 2,11 (m, 4H), 1,93 - 1,62 (m, 6H), 1,50 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,38 - 1,34 (m, 1H), 1,34 - 1,08 (m, 5H), 0,00 - 0,00 (m, 1H).	5	1185,86
268	1229,95	1231,95	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 - 8,21 (m, 1H), 8,11 - 7,93 (m, 1H), 7,88 - 7,75 (m, 2H), 7,68 - 7,59 (m, 1H), 7,68 - 7,53 (m, 1H), 7,52 - 7,40 (m, 3H), 7,34 - 7,29 (m, 1H), 7,24 (br s, 2H), 7,08 (br s, 1H), 7,01 - 6,88 (m, 1H), 5,55 (br s, 1H), 4,62 (br d, J=6,7 Hz, 1H), 4,34 (br s, 2H), 4,25 - 3,89 (m, 9H), 3,82 (br d, J=2,9 Hz, 7H), 3,71 (br d, J=3,8 Hz, 2H), 3,67 - 3,47 (m, 8H), 3,08 (br s, 1H), 3,00 - 2,84 (m, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,43 (br s, 1H), 2,33 - 2,21 (m, 2H), 2,19 - 2,12 (m, 4H), 1,96 - 1,59 (m, 6H), 1,51 (dd, J=1,6, 6,8 Hz, 3H), 1,43 - 1,03 (m, 6H).	5	1229,91
269	1273,98	1275,99	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40 - 8,20 (m, 1H), 8,08 - 7,95 (m, 1H), 7,88 (br d, J=7,1 Hz, 1H), 7,82 - 7,69 (m, 2H), 7,67 - 7,41 (m, 4H), 7,32 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,23 (br d, J=4,3 Hz, 2H), 7,08 (br s, 1H), 7,03 - 6,87 (m, 1H), 5,59 (br s, 1H), 4,63 (br d, J=6,6 Hz, 1H), 4,34 (br s, 2H), 4,29 - 4,09 (m, 3H), 4,08 - 3,92 (m, 5H), 3,90 - 3,68 (m, 9H), 3,67 - 3,42 (m, 11H), 3,10 (s, 1H), 3,00 - 2,85 (m, 3H), 2,78 (br s, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,59 - 2,41 (m, 1H), 2,27 (br s, 2H), 2,22 - 2,10 (m, 4H), 1,96 - 1,62 (m, 6H), 1,51 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,41 - 1,06 (m, 5H).	5	1273,96
270	1109,84	1111,84	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,15 (m, 2H), 7,85 (m, 1H), 7,70 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,43 (m, 4H), 7,29 (m, 4H), 7,06 (m, 2H), 6,71 (m, 1H), 6,29 (d, J=16,4 Hz, 1H), 5,80 (d, J=10,8 Hz, 1H), 5,5 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,45 (m, 2H), 4,25 (m, 2H),	5	1109,76

			4,10 (m, 2H),3,96-3,75 (m, 12H), 3,62-3,55 (m, 4H), 3,3 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,30-2,05 (m, 5H), 1,85-1,75 (m, 3H), 1,75-1,55 (m, 4H), 1,49 (m, 3H), 1,33 (m, 3H), 1,25-1,16 (m, 5H).		
271	1153,87	1155,87	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,33 - 8,15 (m, 1H), 8,06 (br s, 1H), 7,74 (br d, J=8,1 Hz, 1H), 7,50 - 7,34 (m, 5H), 7,25 (br s, 2H), 7,19 - 7,12 (m, 1H), 7,03 (br d, J=8,7 Hz, 1H), 6,90 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,81 - 6,68 (m, 1H), 6,25 (br d, J=16,5 Hz, 1H), 5,78 (br d, J=10,4 Hz, 1H), 5,54 - 5,48 (m, 1H), 4,35 - 4,14 (m, 2H), 4,03 - 3,51 (m, 18H), 3,10 (s, 1H), 2,96 (br s, 1H), 2,87 (br t, J=6,9 Hz, 1H), 2,66 - 2,53 (m, 4H), 2,30 - 2,27 (m, 1H), 2,42 - 2,01 (m, 4H), 1,82 (br s, 3H), 1,68 - 1,52 (m, 3H), 1,44 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,29 - 0,97 (m, 6H).	5	1153,81
272	1197,91	1199,91	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (br s, 1H), 8,11 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,87 (br d, J=15,9 Hz, 1H), 7,79 (br d, J=8,2 Hz, 1H), 7,55 - 7,40 (m, 5H), 7,32 (s, 1H), 7,28 - 7,20 (m, 2H), 7,07 (br s, 1H), 6,95 - 6,86 (m, 1H), 6,84 - 6,70 (m, 1H), 6,32 (br d, J=16,5 Hz, 1H), 5,84 (br d, J=10,9 Hz, 1H), 5,53 (br s, 1H), 4,62 (br d, J=6,2 Hz, 1H), 4,32 (br s, 2H), 4,24 - 3,56 (m, 25H), 3,11 (s, 1H), 2,97 (s, 2H), 2,89 (br s, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,47 - 2,07 (m, 4H), 1,89 - 1,61 (m, 6H), 1,51 (dd, J=1,8, 7,0 Hz, 3H), 1,39 - 1,03 (m, 6H).	5	1197,87
273	1241,95	1243,95	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (br d, J=10,4 Hz, 1H), 8,30 (br s, 1H), 8,15 - 8,02 (m, 1H), 8,15 - 8,02 (m, 1H), 7,74 (br d, J=8,2 Hz, 2H), 7,55 - 7,34 (m, 5H), 7,31 - 7,13 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 6,91 - 6,67 (m, 2H), 6,24 (br d, J=17,0 Hz, 1H), 5,78 (br dd, J=4,9, 11,5 Hz, 1H), 5,51 (br d, J=8,7 Hz, 1H), 4,26 (br s, 2H), 4,06 - 3,41 (m, 28H), 3,03 (s, 1H), 2,93 - 2,72 (m, 3H), 2,63 (br t, J=6,6 Hz, 1H), 2,56 - 2,48 (m, 3H), 2,38 (s, 1H), 2,27 (br d, J=11,4 Hz, 2H), 2,11 (br s, 1H), 1,82 (br s, 3H), 1,71 - 1,55 (m, 3H), 1,39 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,28 - 0,97 (m, 6H).	5	1241,92

274	1285,98	1287,98	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 - 8,27 (m, 1H), 8,13 - 8,05 (m, 1H), 7,82 - 7,71 (m, 2H), 7,51 - 7,44 (m, 4H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 7,40 (t, J=7,3 Hz, 1H), 7,26 (br d, J=2,3 Hz, 2H), 7,21 - 7,16 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,94 - 6,86 (m, 1H), 6,77 (ddd, J=6,6, 10,5, 17,0 Hz, 1H), 6,26 (br d, J=16,8 Hz, 1H), 5,79 (br d, J=10,5 Hz, 1H), 5,54 - 5,46 (m, 1H), 4,30 (br s, 2H), 4,04 - 3,42 (m, 31H), 4,04 - 3,42 (m, 1H), 3,05 (s, 1H), 2,88 (s, 2H), 2,79 (br t, J=6,8 Hz, 1H), 2,72 - 2,61 (m, 4H), 2,43 - 2,03 (m, 5H), 1,90 - 1,57 (m, 7H), 1,49 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,35 - 1,03 (m, 7H), 1,35 - 1,03 (m, 1H).	5	1285,97
275	1077,81	1079,81	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,30 - 8,01 (m, 2H), 7,94 (br d, J=8,0 Hz, 1H), 7,86 - 7,58 (m, 1H), 7,54 - 7,33 (m, 4H), 7,24 - 6,91 (m, 2H), 6,84 - 6,66 (m, 3H), 6,29 (br d, J=16,8 Hz, 1H), 5,81 (br d, J=10,8 Hz, 1H), 5,54 (br d, J=8,4 Hz, 1H), 4,62 (br d, J=6,7 Hz, 1H), 4,48 (br s, 1H), 4,38 (br s, 1H), 4,19 (br s, 1H), 4,10 - 3,69 (m, 15H), 3,14 (s, 2H), 2,95 (br s, 1H), 2,84 (br s, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,58 - 2,01 (m, 5H), 1,91 - 1,59 (m, 7H), 1,51 (d, J=7,2 Hz, 3H), 1,37 - 1,10 (m, 6H).	5	1077,69
276	1121,84	1123,84	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,21 (br s, 1H), 8,15 - 7,89 (m, 1H), 7,83 - 7,59 (m, 1H), 7,49 - 7,26 (m, 5H), 6,89 - 6,71 (m, 4H), 6,31 (br d, J=14,4 Hz, 1H), 5,82 (br s, 1H), 5,51 (br s, 1H), 4,61 (br s, 1H), 4,28 (br s, 2H), 4,07 - 3,55 (m, 21H), 3,09 - 2,81 (m, 4H), 2,68 (br s, 3H), 2,59 - 2,02 (m, 5H), 1,92 - 1,58 (m, 7H), 1,50 (br s, 3H), 1,38 - 1,08 (m, 6H).	5	1121,74
277	1165,88	1167,88	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (br d, J=7,3 Hz, 1H), 8,14 - 8,01 (m, 1H), 7,85 - 7,63 (m, 1H), 7,52 - 7,32 (m, 5H), 6,91 - 6,66 (m, 4H), 6,30 (br d, J=16,4 Hz, 1H), 5,83 (br d, J=10,3 Hz, 1H), 5,51 (br d, J=7,2 Hz, 1H), 4,67 - 4,58 (m, 1H), 4,28 (br s, 2H), 4,16 - 3,51 (m, 26H), 3,16 - 3,03 (m, 1H), 2,97 (s, 2H), 2,86 (br s, 1H), 2,75 - 2,65 (m, 3H), 2,46 - 2,07 (m, 4H), 1,95 - 1,61 (m, 6H), 1,51 (d, J=7,0 Hz, 3H),	5	1165,80

			1,31 - 1,06 (m, 5H).		
278	1209,92	1211,92	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 - 8,15 (m, 1H), 8,08 (br s, 1H), 7,78 - 7,56 (m, 1H), 7,53 - 7,32 (m, 5H), 6,93 - 6,65 (m, 1H), 6,30 (br d, J=16,5 Hz, 1H), 5,82 (br d, J=11,9 Hz, 1H), 5,50 (br d, J=4,3 Hz, 1H), 4,69 - 4,58 (m, 1H), 4,43 - 4,15 (m, 2H), 4,12 - 3,52 (m, 27H), 3,06 (s, 1H), 3,00 - 2,80 (m, 3H), 2,73 - 2,66 (m, 3H), 2,49 - 2,02 (m, 4H), 1,97 - 1,61 (m, 6H), 1,51 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,31 - 1,08 (m, 3H), 1,38 - 1,07 (m, 1H), 1,07 - 1,04 (m, 1H).	5	1209,85
279	1253,95	1255,95	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (br s, 1H), 8,13 (br d, J=8,2 Hz, 1H), 7,83 - 7,59 (m, 1H), 7,53 - 7,29 (m, 5H), 6,90 - 6,66 (m, 1H), 6,29 (br d, J=16,6 Hz, 1H), 5,82 (br d, J=10,1 Hz, 1H), 5,51 (br s, 1H), 4,62 (br d, J=7,1 Hz, 1H), 4,40 - 4,19 (m, 2H), 4,14 - 3,70 (m, 19H), 3,68 - 3,35 (m, 12H), 3,08 (s, 1H), 2,98 - 2,83 (m, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,45 - 2,05 (m, 4H), 1,92 - 1,60 (m, 6H), 1,55 - 1,47 (m, 3H), 1,39 - 1,03 (m, 5H).	5	1253,90
280	1065,8	1067,8	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,30 - 7,82 (m, 3H), 7,62 - 7,35 (m, 4H), 7,25 - 7,13 (m, 1H), 7,10 - 6,90 (m, 1H), 6,85 - 6,72 (m, 2H), 5,67 - 5,48 (m, 1H), 4,62 (br d, J=6,8 Hz, 1H), 4,47 (br d, J=4,4 Hz, 1H), 4,38 (br s, 1H), 4,17 (br s, 1H), 4,07 - 3,85 (m, 9H), 3,82 - 3,69 (m, 4H), 3,63 (br d, J=4,8 Hz, 2H), 3,14 (s, 2H), 2,95 (br s, 1H), 2,85 (br d, J=7,5 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,45 - 2,34 (m, 1H), 2,33 - 2,04 (m, 7H), 1,90 - 1,61 (m, 7H), 1,50 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,36 - 1,11 (m, 6H).	5	1065,68
281	1109,84	1111,84	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,34 - 8,18 (m, 1H), 8,16 - 7,91 (m, 1H), 7,82 - 7,61 (m, 1H), 7,50 - 7,27 (m, 5H), 6,86 - 6,74 (m, 3H), 5,59 - 5,47 (m, 1H), 4,66 - 4,59 (m, 1H), 4,28 (br s, 2H), 4,08 - 3,58 (m, 21H), 3,06 (s, 2H), 3,01 - 2,91 (m, 1H), 2,87 (br s, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,50 - 2,06 (m, 8H), 1,92 - 1,61 (m, 7H), 1,50 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,34 - 1,10 (m, 6H).	5	1109,73

282	1153,88	1155,88	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) d 8,11 - 8,04 (m, 1H), 7,82 - 7,65 (m, 1H), 7,56 - 7,53 (m, 1H), 7,52 - 7,31 (m, 6H), 6,93 - 6,70 (m, 1H), 5,52 (br d, J=8,1 Hz, 1H), 4,63 (d, J=6,7 Hz, 1H), 4,29 (br s, 2H), 4,15 - 3,51 (m, 26H), 3,14 - 3,06 (m, 1H), 2,96 (s, 2H), 2,86 (br s, 1H), 2,74 - 2,64 (m, 4H), 2,48 - 2,03 (m, 8H), 1,37 - 1,06 (m, 6H).	5	1153,79
283	1197,91	1198,91	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 - 8,15 (m, 1H), 8,07 (br s, 1H), 7,78 - 7,56 (m, 1H), 7,52 - 7,28 (m, 6H), 6,91 - 6,67 (m, 3H), 5,51 (br d, J=8,6 Hz, 1H), 4,68 - 4,55 (m, 1H), 4,38 - 4,16 (m, 2H), 4,12 - 3,52 (m, 27H), 3,05 (s, 1H), 3,00 - 2,82 (m, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,46 - 2,05 (m, 7H), 1,94 - 1,59 (m, 6H), 1,50 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,35 - 1,08 (m, 5H).	5	1197,84
284	1241,95	1243,95	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,10 - 8,03 (m, 1H), 7,80 - 7,64 (m, 1H), 7,55 - 7,52 (m, 1H), 7,50 - 7,29 (m, 6H), 6,93 - 6,70 (m, 1H), 5,51 (br d, J=8,1 Hz, 1H), 4,62 (d, J=6,7 Hz, 1H), 4,28 (br s, 2H), 4,15 - 3,48 (m, 26H), 3,13 - 3,06 (m, 1H), 2,96 (s, 2H), 2,88 (br s, 1H), 2,74 - 2,63 (m, 4H), 2,47 - 2,03 (m, 8H), 1,35 - 1,04 (m, 6H).	5	1241,89
285	1066,8	1068,8	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,32 - 8,05 (m, 1H), 8,06 - 7,81 (m, 2H), 7,63 - 7,50 (m, 1H), 7,49 - 7,34 (m, 3H), 7,26 - 7,12 (m, 1H), 7,10 - 6,90 (m, 1H), 6,86 - 6,71 (m, 2H), 5,60 - 5,49 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 4,48 (br s, 1H), 4,38 (br s, 1H), 4,22 - 3,45 (m, 17H), 3,14 (s, 2H), 2,94 (m, 1H), 2,84 (br s, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,47 - 2,09 (m, 4H), 1,93 - 1,59 (m, 7H), 1,50 (d, J=7,2 Hz, 3H), 1,38 - 1,12 (m, 6H).	5	1066,67
286	1110,84	1112,84	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,34 - 8,19 (m, 1H), 8,17 - 7,89 (m, 1H), 7,80 - 7,60 (m, 1H), 7,50 - 7,27 (m, 5H), 6,88 - 6,72 (m, 3H), 5,59 - 5,50 (m, 1H), 4,62 (br d, J=6,8 Hz, 1H), 4,28 (br s, 2H), 4,10 - 3,55 (m, 21H), 3,06 (s, 2H), 3,02 - 2,92 (m, 1H), 2,91 - 2,78 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,51 - 2,37 (m, 1H), 2,35 - 2,21 (m, 2H),	5	1110,72

			2,15 (br s, 1H), 1,95 - 1,62 (m, 7H), 1,51 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,39 - 1,05 (m, 6H).		
287	1154,87	1156,87	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,27 (br d, J=8,0 Hz, 1H), 8,09 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,81 - 7,67 (m, 1H), 7,50 - 7,37 (m, 5H), 6,88 - 6,76 (m, 3H), 5,55 (br d, J=8,0 Hz, 1H), 4,65 (d, J=6,8 Hz, 1H), 4,31 (br s, 2H), 4,06 - 3,58 (m, 25H), 2,99 (s, 2H), 2,89 (br s, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,47 (br s, 1H), 2,29 (br d, J=6,4 Hz, 2H), 2,17 (br s, 1H), 1,96 - 1,62 (m, 7H), 1,53 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,37 - 1,10 (m, 6H).	5	1154,77
288	1198,91	1200,91	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,29 - 8,05 (m, 2H), 7,78 - 7,55 (m, 1H), 7,49 - 7,36 (m, 5H), 6,91 - 6,67 (m, 3H), 5,54 (br d, J=6,4 Hz, 1H), 4,63 (d, J=6,8 Hz, 1H), 4,43 - 4,18 (m, 1H), 4,08 - 3,54 (m, 28H), 3,06 (s, 1H), 2,97 (s, 2H), 2,90 - 2,82 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,48 - 2,11 (m, 4H), 1,93 - 1,65 (m, 6H), 1,51 (d, J=7,2 Hz, 3H), 1,33 - 1,04 (m, 6H).	5	1198,83
289	1242,95	1244,95	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,28 - 8,07 (m, 2H), 7,83 - 7,57 (m, 1H), 7,49 - 7,33 (m, 5H), 6,88 - 6,67 (m, 3H), 5,54 (br d, J=7,8 Hz, 1H), 4,69 - 4,59 (m, 1H), 4,27 (br d, J=17,4 Hz, 2H), 4,05 - 3,40 (m, 32H), 3,16 - 3,03 (m, 1H), 3,00 - 2,82 (m, 4H), 2,68 (s, 3H), 2,47 - 2,12 (m, 4H), 1,88 - 1,60 (m, 6H), 1,55 - 1,47 (m, 3H), 1,39 - 1,05 (m, 6H).	5	1242,88
290	1192,77	1194,77	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,96 (s, 9H) ,1,28 (s, 1H),1,62 (m, 1H), 2,64 (m, 2H)2,85 (s, 1H), 2H) , 3,03 (s, 2H), 3,74 – 3,37 (m, 14H) , 3,96 – 3,84 (m, 4H) ,4,35 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 6,07 (s, 2H) , 7,03 (m, 1H) , 7,59 – 7,22 (m, 11H), 7,77 (m, 3H) , 8,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,51 (m, 2H) , 9,97 (s, 1H) ,10,38 (s, 1H).	6	1193,55
291	1236,8	1238,8	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 0,96 (s, 9H) , 1,24 (s, 2H), 1,69 – 1,61 (m, 1H) , 2,61–2,67 m, 2H), 2,81 (s, 2H) , 3,00 (s, 2H), 3,70 – 3,40 (m, 16H) , 3,89 –3,97 m, 4H), 4,36 (s, 1H) , 4,59 (s, 2H), 6,09 (s, 2H) , 7,05 (s, 1H), 7,22 – 7,59 (m, 12H) , 7,71 – 7,80 (m, 3H), 8,29 (d, J = 8,4 Hz, 2H) , 8,46 (s, 1H), 9,99 (s, 1H) ,10,39 (s, 1H).	6	1237,60

292	1280,84	1282,84	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,96 (s, 9H), 1,18-1,32 (m, 4H), 1,58-1,68 (m, 1H), 2,56-2,68 (m, 2H), 2,78-2,83 (m, 1H), 2,98 (s, 1H), 3,38-3,66 (m, 20H), 3,88-3,98 (m, 4H), 4,32-4,43 (m, 1H), 4,56-4,65 (m, 2H), 6,08 (s, 2H), 7,02-7,07 (m, 1H), 7,20-7,28 (m, 3H), 7,30-7,62 (m, 9H), 7,70-7,83 (m, 3H), 8,31 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,40-8,51(m, 1H), 9,95-10,05 (m, 1H),10,39 (s, 1H).	6	1281,65
293	1324,88	1326,88	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,97 (s, 9H), 1,61-1,67 (m, 1H), 2,62-2,68 (m, 2H), 2,80-2,87 (m, 2H), 2,99 (s, 1H), 3,40-3,64 (m, 27H), 3,91-3,98 (m, 4H), 4,34-4,39 (m, 1H), 4,55-4,59 (m, 2H), 6,09 (s, 2H), 7,05 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,21-7,59 (m, 11H), 7,71-7,81 (m, 3H), 8,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,44-8,48 (m, 1H), 9,98 (s, 1H), 10,40 (s, 1H).	6	1325,71
294	1368,91	1370,91	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,97 (s, 9H), 1,37-1,40 (m, 1H), 1,62-1,68 (m, 1H), 2,52-2,53 (m, 1H), 2,60-2,68 (m, 2H), 2,81 (s, 1H), 3,00 (s, 1H), 3,37-3,64 (m, 30H), 3,92-3,98 (m, 4H), 4,34-4,39 (m, 1H), 4,57-4,60 (m, 2H), 6,09 (s, 2H), 7,05-7,05 (m, 1H), 7,22-7,24 (m, 2H), 7,27-7,28 (m, 1H), 7,33-7,60 (m, 9H), 7,72-7,81 (m, 3H), 8,31-8,33 (m, 1H), 8,46-8,49 (m, 1H), 9,99 (s, 1H), 10,41 (s,1H).	6	1369,76
295	1191,78	1193,78	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,45 - 10,30 (m, 1H), 10,27 - 9,76 (m, 1H), 8,64 - 8,39 (m, 1H), 8,32 - 8,20 (m, 1H), 7,84 - 7,66 (m, 3H), 7,61 - 7,46 (m, 3H), 7,45 - 7,16 (m, 8H), 7,06 - 7,00 (m, 1H), 4,66 - 4,51 (m, 2H), 4,35 (br s, 1H), 4,00 - 3,59 (m, 12H), 3,58 - 3,41 (m, 6H), 3,07 - 2,81 (m, 3H), 2,65 - 2,55 (m, 2H), 2,10 - 1,98 (m, 3H), 1,72 - 1,57 (m, 1H), 1,29 - 1,22 (m, 1H), 0,96 (d, J = 2,4 Hz, 9H).	6	1192,56
296	1235,82	1237,82	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,39 (br s, 1H), 10,02 (br s, 1H), 8,50 - 8,35 (m, 1H), 8,29 (br d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,81 - 7,70 (m, 3H), 7,61 - 7,50 (m, 3H), 7,50 - 7,32 (m, 5H), 7,29 - 7,17 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 4,65 - 4,53 (m, 2H), 4,37 (br s, 1H), 3,99 - 3,88 (m, 4H), 3,66 (br s, 6H), 3,50 (br s, 8H), 3,44 - 3,39 (m, 5H), 3,01 -	6	1236,61

			2,79 (m, 3H), 2,60 (br s, 2H), 2,04 (d, J = 5,0 Hz, 3H), 1,69 - 1,58 (m, 1H), 1,26 (br d, J = 13,6 Hz, 1H), 0,96 (s, 9H).		
297	1279,85	1281,85	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,37 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,45 - 8,42 (m, 1H), 8,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,78 - 7,69 (m, 3H), 7,57 - 7,50 (m, 3H), 7,47 - 7,45 (m, 1H), 7,41 - 7,39 (m, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 3H), 7,25 - 7,24 (m, 1H), 7,21 - 7,20 (m, 2H), 7,02 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,57 - 4,54 (m, 2H), 4,34 (s, 1H), 3,96 - 3,88 (m, 4H), 3,68 - 3,62 (m, 6H), 3,51 - 3,41 (m, 17H), 2,96 - 2,77 (m, 3H), 2,58 - 2,57 (m, 2H), 2,04 (d, J = 3,2 Hz, 3H), 1,65 - 1,59 (m, 1H), 1,26 - 1,23 (m, 1H), 0,95 (s, 9H).	6	1280,67
298	1323,89	1325,89	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,40 (s, 1H), 9,99 (br s, 1H), 8,46 (br s, 1H), 8,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,85 - 7,68 (m, 3H), 7,61 - 7,31 (m, 8H), 7,29 - 7,19 (m, 3H), 7,14 - 7,01 (m, 1H), 4,60 (br s, 2H), 4,36 (br s, 1H), 4,03 - 3,88 (m, 4H), 3,68 (br s, 8H), 3,60 - 3,38 (m, 20H), 3,03 - 2,74 (m, 3H), 2,64 - 2,56 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,64 (br dd, J = 9,6, 13,6 Hz, 1H), 1,27 (br d, J = 13,6 Hz, 1H), 0,97 (s, 9H).	6	1324,72
299	1367,92	1369,92	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,41 (s, 1H), 10,29 - 9,94 (m, 1H), 8,49 (br s, 1H), 8,38 (br s, 1H), 7,84 - 7,70 (m, 3H), 7,63 - 7,46 (m, 4H), 7,45 - 7,33 (m, 4H), 7,30 - 7,18 (m, 3H), 7,04 (s, 1H), 4,68 - 4,53 (m, 2H), 4,38 (br s, 1H), 4,01 - 3,87 (m, 4H), 3,68 (br s, 6H), 3,55 - 3,39 (m, 25H), 3,01 - 2,80 (m, 3H), 2,61 (br s, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,70 - 1,58 (m, 1H), 1,27 (br d, J = 14,2 Hz, 1H), 0,97 (s, 9H).	6	1368,77
300	1203,78	1205,78	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,45 - 10,30 (m, 1H), 9,98 (br s, 1H), 8,64 - 8,38 (m, 1H), 8,33 - 8,18 (m, 1H), 7,85 - 7,68 (m, 3H), 7,60 - 7,45 (m, 3H), 7,44 - 7,30 (m, 5H), 7,28 - 7,19 (m, 3H), 7,08 - 6,99 (m, 1H), 6,91 - 6,73 (m, 1H), 6,23 - 6,10 (m, 1H), 5,77 - 5,67 (m, 1H), 4,62 - 4,54 (m, 2H), 4,43 - 4,30 (m, 1H), 3,99 - 3,58 (m, 13H), 3,57 - 3,41 (m, 6H), 3,06 - 2,83 (m, 3H), 2,65 - 2,56 (m, 2H), 1,69 - 1,57 (m, 1H), 1,26 (br d, J = 14,0 Hz, 1H), 0,95 (d, J = 2,0 Hz, 9H).	6	1204,57

301	1247,82	1249,82	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,38 (s, 1H), 8,53 - 8,24 (m, 2H), 7,83 - 7,69 (m, 3H), 7,60 - 7,31 (m, 8H), 7,24 (br d, J = 17,6 Hz, 3H), 7,04 (s, 1H), 6,88 - 6,76 (m, 1H), 6,16 (br d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,72 (br d, J = 10,0 Hz, 1H), 4,64 - 4,54 (m, 2H), 4,35 (br s, 1H), 4,01 - 3,64 (m, 12H), 3,50 (br d, J = 5,4 Hz, 12H), 3,06 - 2,78 (m, 3H), 2,60 (br s, 2H), 1,64 (br dd, J = 10,0, 13,5 Hz, 1H), 1,26 (br d, J = 14,2 Hz, 1H), 0,96 (s, 9H).	6	1248,62
302	1291,85	1293,85	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,39 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,45 - 8,42 (m, 1H), 8,30 - 8,29 (m, 2H), 7,79 - 7,77 (m, 2H), 7,74 - 7,71 (m, 1H), 7,58 - 7,48 (m, 5H), 7,41 - 7,34 (m, 4H), 7,26 (s, 1H), 7,25 - 7,21 (m, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,86 - 6,80 (m, 1H), 6,18 - 6,14 (m, 1H), 5,73-5,71 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,27 - 4,41 (m, 1H), 3,97 - 3,90 (m, 4H), 3,80 - 3,71 (m, 10H), 3,52 - 3,45 (m, 12H), 2,98 - 2,79 (m, 3H), 2,62 - 2,60 (m, 1H), 1,66 - 1,60 (m, 1H), 1,28 - 1,24 (m, 1H), 0,96 (s, 9H).	6	1292,68
303	1335,89	1337,89	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,40 (s, 1H), 8,46 (br s, 1H), 8,39 - 8,23 (m, 2H), 7,85 - 7,77 (m, 2H), 7,73 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,61 - 7,32 (m, 8H), 7,29 - 7,18 (m, 3H), 7,14 - 7,02 (m, 1H), 6,89 - 6,78 (m, 1H), 6,17 (br d, J = 17,6 Hz, 1H), 5,74 (br d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,60 (br s, 2H), 4,47 - 4,27 (m, 1H), 3,97 (br d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,86 - 3,67 (m, 8H), 3,60 - 3,41 (m, 20H), 3,01 - 2,78 (m, 3H), 2,62 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 1,64 (br dd, J = 10,0, 14,4 Hz, 1H), 1,27 (br d, J = 13,2 Hz, 1H), 0,97 (s, 9H).	6	1336,73
304	1379,92	1381,92	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,40 (s, 1H), 10,05 (br s, 1H), 8,51 - 8,43 (m, 1H), 8,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,82 - 7,77 (m, 2H), 7,73 (br t, J = 6,7 Hz, 1H), 7,62 - 7,54 (m, 2H), 7,53 - 7,46 (m, 1H), 7,45 - 7,31 (m, 4H), 7,28 - 7,17 (m, 3H), 7,13 - 7,01 (m, 1H), 6,83 (dd, J = 10,5, 16,6 Hz, 1H), 6,17 (dd, J = 2,2, 16,8 Hz, 1H), 5,78 - 5,69 (m, 1H), 4,65 - 4,53 (m, 2H), 4,35 (br s, 1H), 4,02 - 3,87 (m, 4H), 3,85 -	6	1380,78

			3,67 (m, 8H), 3,56 - 3,38 (m, 24H), 3,03 - 2,77 (m, 3H), 2,62 (br d, J = 7,8 Hz, 2H), 1,64 (br dd, J = 10,0, 14,5 Hz, 1H), 1,33 - 1,19 (m, 1H), 0,97 (s, 9H).		
305	1171,74	1173,74	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,48 - 10,34 (m, 1H), 10,16 (br s, 1H), 8,63 - 8,43 (m, 1H), 8,34 - 8,24 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79 - 7,69 (m, 2H), 7,61 - 7,26 (m, 8H), 6,93 - 6,68 (m, 3H), 6,22 - 6,09 (m, 1H), 5,77 - 5,65 (m, 1H), 4,64 - 4,53 (m, 2H), 4,36 (br s, 1H), 4,00 - 3,49 (m, 18H), 3,07 - 2,84 (m, 3H), 2,69 - 2,56 (m, 2H), 1,69 - 1,57 (m, 1H), 1,29 - 1,23 (m, 1H), 0,96 (d, J = 4,4 Hz, 9H).	6	1172,50
306	1171,74	1173,74	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,44 - 10,35 (m, 1H), 10,20 (br s, 1H), 8,62 - 8,41 (m, 1H), 8,33 - 8,25 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,77 - 7,69 (m, 2H), 7,62 - 7,26 (m, 8H), 6,88 - 6,71 (m, 3H), 6,23 - 6,10 (m, 1H), 5,76 - 5,66 (m, 1H), 4,63 - 4,54 (m, 2H), 4,43 - 4,30 (m, 1H), 3,99 - 3,58 (m, 14H), 3,58 - 3,48 (m, 4H), 3,09 - 2,82 (m, 3H), 2,67 - 2,56 (m, 2H), 1,70 - 1,58 (m, 1H), 1,31 - 1,23 (m, 1H), 0,96 (d, J = 2,4 Hz, 9H).	6	1172,50
307	1215,78	1217,78	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,40 (s, 1H), 10,37 - 10,22 (m, 1H), 8,49 - 8,35 (m, 1H), 8,30 (dd, J = 2,2, 8,3 Hz, 1H), 7,78 - 7,67 (m, 2H), 7,61 - 7,51 (m, 3H), 7,50 - 7,43 (m, 1H), 7,42 - 7,27 (m, 4H), 7,06 (br s, 1H), 6,88 - 6,72 (m, 3H), 6,15 (br d, J = 16,9 Hz, 1H), 5,76 - 5,67 (m, 1H), 4,63 - 4,52 (m, 2H), 4,36 (br s, 1H), 4,01 - 3,86 (m, 4H), 3,85 - 3,62 (m, 9H), 3,59 - 3,48 (m, 8H), 3,04 - 2,81 (m, 3H), 2,71 - 2,55 (m, 2H), 1,64 (br dd, J = 10,0, 13,9 Hz, 1H), 1,26 (br d, J = 13,6 Hz, 1H), 0,96 (s, 9H).	6	1216,55
308	1215,78	1217,78	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,40 (s, 1H), 10,37 - 10,16 (m, 1H), 8,51 - 8,39 (m, 1H), 8,37 - 8,27 (m, 1H), 7,77 - 7,69 (m, 2H), 7,61 - 7,44 (m, 4H), 7,43 - 7,28 (m, 4H), 7,26 - 6,98 (m, 1H), 6,87 - 6,74 (m, 3H), 6,16 (br d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,72 (dd, J = 2,8, 13,0 Hz, 1H), 4,66 - 4,54 (m, 2H), 4,36 (br s, 1H), 4,01 - 3,88 (m, 4H),	6	1216,55

			3,86 - 3,61 (m, 9H), 3,59 - 3,48 (m, 8H), 3,03 - 2,80 (m, 3H), 2,70 - 2,58 (m, 2H), 1,65 (br dd, J = 9,9, 14,1 Hz, 1H), 1,31 - 1,21 (m, 1H), 0,97 (s, 9H).		
309	1259,81	1261,81	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,50 - 10,39 (m, 2H), 8,48 - 8,44 (m, 1H), 8,32 - 8,29 (m, 1H), 8,15 - 8,02 (m, 2H), 7,74 - 7,71 (m, 1H), 7,58 - 7,45 (m, 4H), 7,39 - 7,33 (m, 4H), 6,88 - 6,73 (m, 3H), 6,20 - 6,15 (m, 1H), 5,75 - 5,72 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,96 - 3,87 (m, 18H), 3,49 - 3,37 (m, 6H), 2,96 - 2,84 (m, 3H), 2,72 - 2,65 (m, 2H), 1,67 - 1,61 (m, 1H), 1,28 - 1,22 (m, 1H), 0,96 (s, 9H).	6	1260,61
310	1259,81	1261,81	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,51 - 10,40 (m, 2H), 8,47 - 8,45 (m, 1H), 8,32 - 8,29 (m, 1H), 8,12-8,03 (m, 2H), 7,75 - 7,71 (m, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 4H), 7,41 - 7,33 (m, 4H), 6,88 - 6,68 (m, 3H), 6,20 - 6,16 (m, 1H), 5,75 - 5,72 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,17 (s, 3H), 3,93 - 3,73 (m, 18H), 3,45 - 3,37 (m, 6H), 2,96 - 2,85 (m, 3H), 2,72 - 2,64 (m, 2H), 1,67 - 1,61 (m, 1H), 1,28 - 1,25 (m, 1H), 0,97 (s, 9H).	6	1260,61
311	1303,85	1305,85	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,41 (s, 1H), 10,26 (br s, 1H), 8,48 (br d, J=3,2 Hz, 1H), 8,32 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,78 - 7,69 (m, 2H), 7,64 - 7,45 (m, 4H), 7,44 - 7,25 (m, 4H), 7,07 (br s, 1H), 6,92 - 6,70 (m, 3H), 6,16 (br d, J=16,4 Hz, 1H), 5,73 (br d, J=10,4 Hz, 1H), 4,70 - 4,52 (m, 2H), 4,37 (br s, 1H), 4,03 - 3,87 (m, 4H), 3,84 - 3,66 (m, 8H), 3,54 - 3,43 (m, 17H), 3,03 - 2,78 (m, 3H), 2,72 - 2,57 (m, 2H), 1,76 - 1,55 (m, 1H), 1,27 (br d, J=13,6 Hz, 1H), 0,98 (s, 9H).	6	1304,66
312	1303,85	1305,85	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,41 (s, 1H), 10,35 (br s, 1H), 8,47 (br d, J=2,8 Hz, 1H), 8,32 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,77 - 7,71 (m, 2H), 7,61 - 7,46 (m, 4H), 7,43 - 7,28 (m, 4H), 7,03 (s, 1H), 6,88 - 6,73 (m, 3H), 6,17 (br d, J=16,4 Hz, 1H), 5,73 (br d, J=10,4 Hz, 1H), 4,63 - 4,56 (m, 2H), 4,37 (br s, 1H), 4,01 - 3,89 (m, 4H), 3,84 - 3,63 (m, 8H), 3,54 - 3,41 (m, 17H), 3,05 - 2,75 (m, 3H), 2,72 - 2,57 (m, 2H), 1,65 (br dd, J=10,4, 13,6 Hz, 1H), 1,27 (br d, J=13,6 Hz, 1H), 0,98 (s, 9H).	6	1304,66

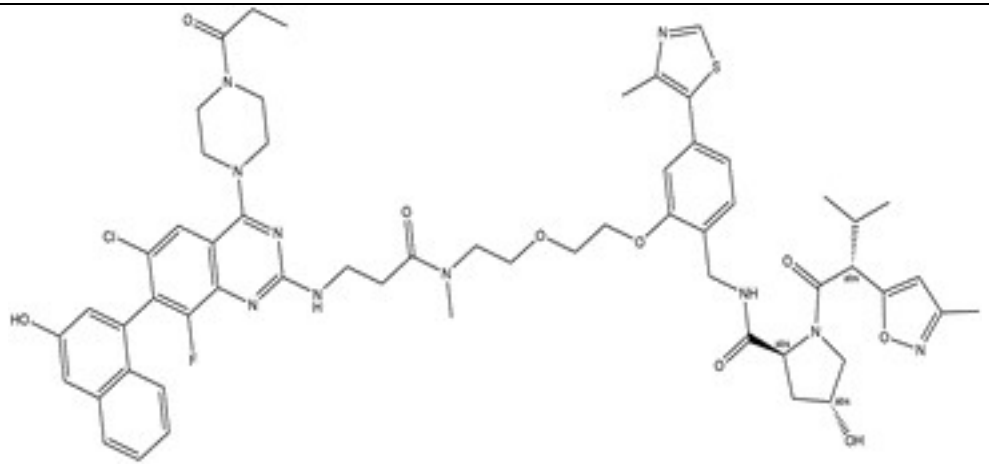
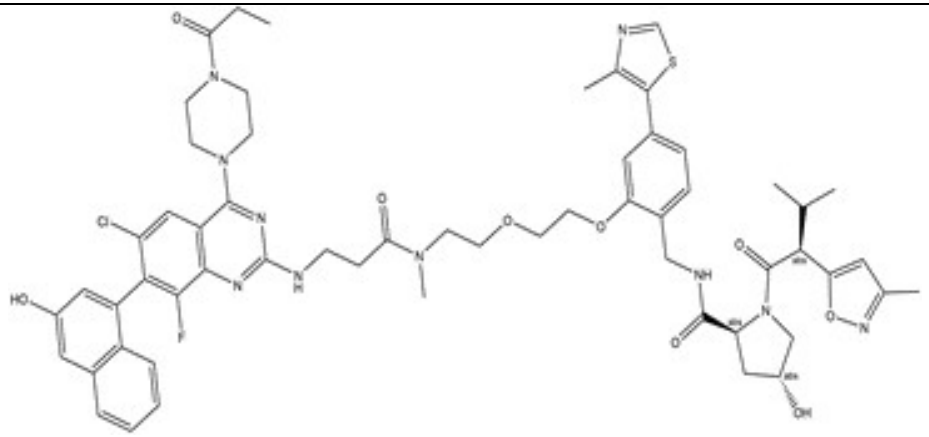
313	1347,88	1349,88	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,41 (s, 1H), 8,54 - 8,43 (m, 1H), 8,39 - 8,27 (m, 2H), 7,81 - 7,68 (m, 2H), 7,63 - 7,55 (m, 2H), 7,54 - 7,45 (m, 2H), 7,43 - 7,26 (m, 4H), 6,90 - 6,72 (m, 3H), 6,17 (dd, J=2,4, 16,8 Hz, 1H), 5,73 (d, J=12,8 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,01 - 3,88 (m, 4H), 3,85 - 3,62 (m, 9H), 3,53 - 3,39 (m, 23H), 3,02 (s, 2H), 2,82 (s, 2H), 1,70 - 1,59 (m, 1H), 1,27 (d, J=13,6 Hz, 1H), 0,98 (s, 9H).	6	1348,71
314	1347,89	1349,89	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,40 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,31 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,77 - 7,69 (m, 2H), 7,61 - 7,54 (m, 2H), 7,54 - 7,42 (m, 3H), 7,40 - 7,27 (m, 4H), 6,90 - 6,71 (m, 3H), 6,21 - 6,11 (m, 1H), 5,72 (d, J=12,4 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,00 - 3,92 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,86 - 3,58 (m, 16H), 3,57 - 3,39 (m, 15H), 3,01 (s, 2H), 2,81 (s, 2H), 2,07 (s, 1H), 1,69 - 1,58 (m, 1H), 1,26 (d, J=13,6 Hz, 2H), 0,97 (s, 9H).	6	1348,71
315	1159,75	1161,75	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,48 (br s, 1H), 10,39 (br d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,70 - 8,45 (m, 1H), 8,36 - 8,24 (m, 1H), 8,05 - 7,85 (m, 2H), 7,74 (br t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,62 - 7,48 (m, 3H), 7,47 - 7,30 (m, 5H), 6,96 - 6,73 (m, 2H), 4,65 - 4,52 (m, 2H), 4,46 - 4,28 (m, 1H), 4,23 - 3,80 (m, 9H), 3,77 - 3,60 (m, 9H), 3,09 - 2,84 (m, 3H), 2,75 - 2,60 (m, 2H), 2,10 - 1,98 (m, 3H), 1,72 - 1,58 (m, 1H), 1,33 - 1,21 (m, 1H), 0,97 (d, J = 3,6 Hz, 9H).	6	1160,49
316	1159,75	1161,75	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,49 (br s, 1H), 10,43 - 10,35 (m, 1H), 8,69 - 8,44 (m, 1H), 8,36 - 8,23 (m, 1H), 8,07 - 7,87 (m, 2H), 7,78-7,68 (m, 1H), 7,63 - 7,31 (m, 8H), 6,96 - 6,74 (m, 2H), 4,65 - 4,53 (m, 2H), 4,44-4,32 (m, 1H), 4,21 - 3,88 (m, 5H), 3,83 - 3,71 (m, 13H), 3,08 - 2,86 (m, 3H), 2,80 - 2,60 (m, 2H), 2,08 - 2,02 (m, 3H), 1,71 - 1,59 (m, 1H), 1,32 - 1,22 (m, 1H), 1,07 - 0,87 (m, 9H).	6	1160,49
317	1203,78	1205,78	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,40 (s, 1H), 10,29 (br s, 1H), 8,51 - 8,38 (m, 1H), 8,32 (br d, J=8,4 Hz, 1H), 7,79 - 7,69 (m, 2H), 7,62 - 7,44 (m, 4H), 7,43 - 7,28	6	1204,54

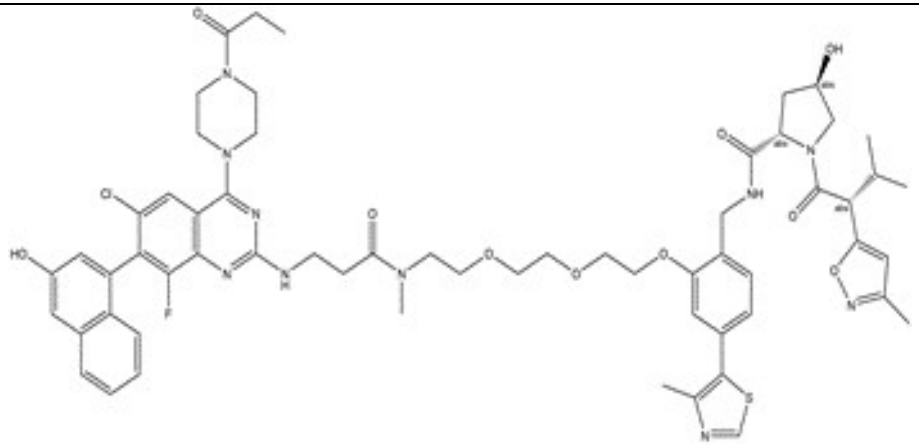
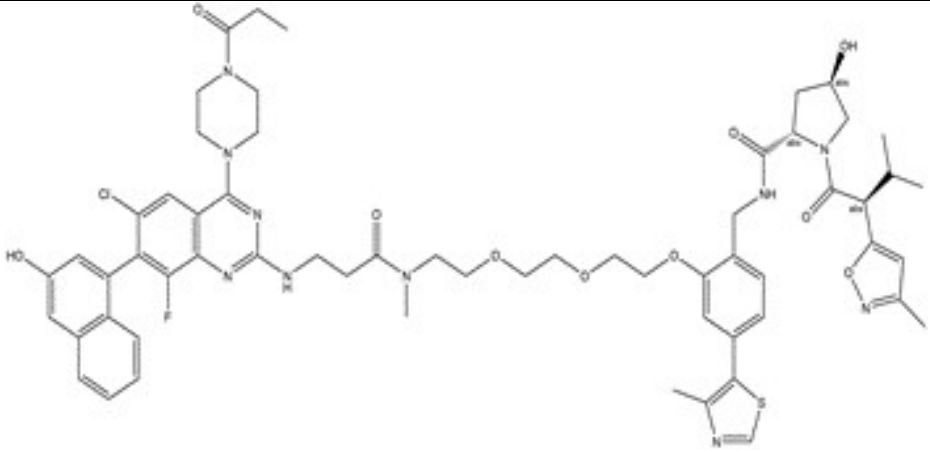
			(m, 4H), 7,05 (br s, 1H), 6,88 - 6,72 (m, 2H), 4,67 - 4,52 (m, 2H), 4,36 (br s, 1H), 4,01 - 3,87 (m, 4H), 3,58 - 3,46 (m, 17H), 3,06 - 2,80 (m, 3H), 2,72 - 2,57 (m, 2H), 2,09 - 1,97 (m, 3H), 1,65 (br dd, J=10,2, 14,2 Hz, 1H), 1,31 - 1,21 (m, 1H), 0,97 (s, 9H).		
318	1203,78	1205,78	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,40 (s, 1H), 10,28 (br s, 1H), 8,53 - 8,36 (m, 1H), 8,31 (dd, J=2,0, 8,5 Hz, 1H), 7,79 - 7,67 (m, 2H), 7,61 - 7,43 (m, 4H), 7,43 - 7,28 (m, 4H), 7,06 (br s, 1H), 6,87 - 6,74 (m, 2H), 4,66 - 4,53 (m, 2H), 4,36 (br s, 1H), 4,00 - 3,89 (m, 4H), 3,65 (br s, 8H), 3,56 - 3,40 (m, 9H), 3,04 - 2,82 (m, 3H), 2,71 - 2,55 (m, 2H), 2,04 (d, J=4,2 Hz, 3H), 1,65 (br dd, J=10,4, 14,2 Hz, 1H), 1,27 (br d, J=13,7 Hz, 1H), 0,97 (s, 9H).	6	1204,54
319	1247,81	1249,81	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,49-10,39 (m, 2H), 8,48-8,44 (m, 1H), 8,31 (dd, J=2,0, 8,4 Hz, 1H), 8,02-8,01 (m, 2H), 7,74-7,71 (m, 1H), 7,58-7,45 (m, 4H), 7,38-7,33 (m, 4H), 6,88-6,79 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,16-4,12 (m, 3H), 3,96-3,90 (m, 7H), 3,55-3,37 (m, 17H), 2,96-2,84 (m, 3H), 2,71-2,65 (m, 2H), 2,04-2,03 (m, 3H), 1,67-1,61 (m, 1H), 1,28-1,24 (m, 1H), 0,96 (s, 9H).	6	1248,60
320	1247,81	1249,81	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,50 - 10,39 (m, 2H), 8,47 - 8,45 (m, 1H), 8,31 (dd, J=2,0, 8,4 Hz, 1H), 8,02 - 8,00 (m, 2H), 7,74 - 7,71 (m, 1H), 7,58 - 7,46 (m, 4H), 7,40 - 7,32 (m, 4H), 6,88 - 6,79 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,16 - 4,12 (m, 3H), 3,93 - 3,90 (m, 7H), 3,54 - 3,37 (m, 17H), 2,96 - 2,84 (m, 3H), 2,71 - 2,65 (m, 2H), 2,04 - 2,03 (m, 3H), 1,67 - 1,61 (m, 1H), 1,28 - 1,24 (m, 1H), 0,96 (s, 9H).	6	1248,60
321	1291,84	1293,84	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,41 (s, 1H), 10,27 (br s, 1H), 8,47 (br d, J=3,2 Hz, 1H), 8,32 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,78 - 7,69 (m, 2H), 7,61 - 7,46 (m, 4H), 7,44 - 7,23 (m, 4H), 7,05 (br s, 1H), 6,87 - 6,71 (m, 2H), 4,63 - 4,55 (m, 2H), 4,37 (br s, 1H), 4,00 - 3,89 (m, 4H), 3,66 (br s, 8H), 3,52 - 3,41 (m, 17H), 3,03 - 2,80 (m, 3H),	6	1292,65

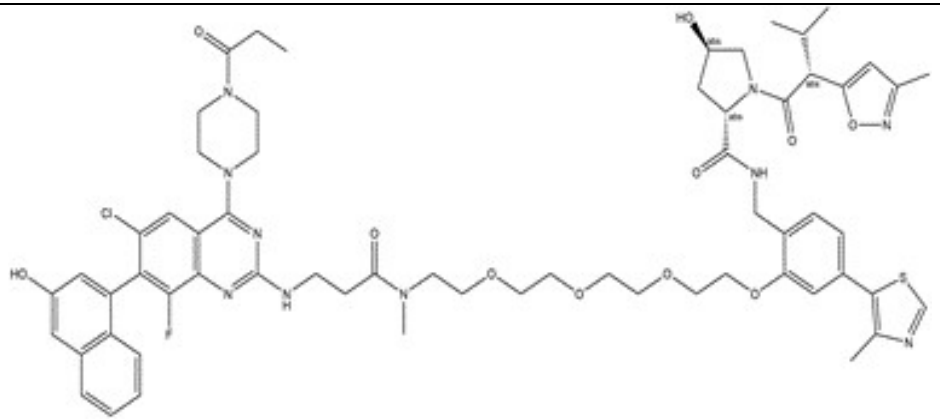
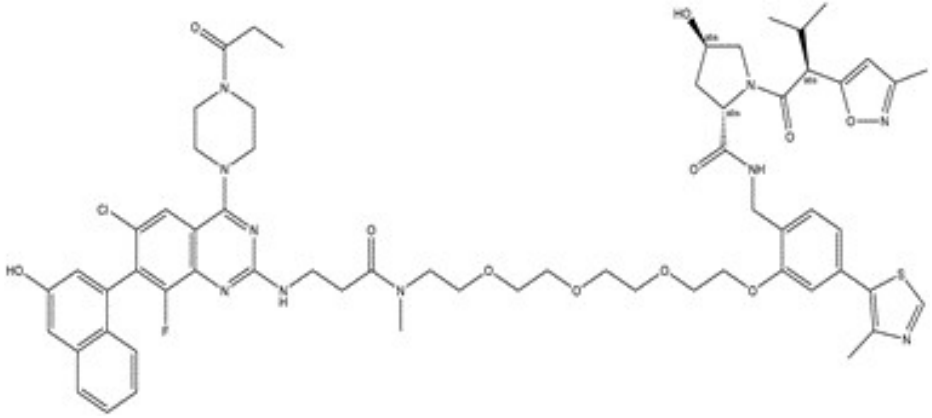
			2,70 - 2,56 (m, 2H), 2,05 (d, J=1,2 Hz, 3H), 1,65 (br dd, J=9,6, 14,2 Hz, 1H), 1,27 (br d, J=13,6 Hz, 1H), 0,98 (s, 9H).		
322	1291,85	1293,85	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,41 (s, 1H), 10,26 (br s, 1H), 8,47 (br d, J=3,2 Hz, 1H), 8,32 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,81 - 7,67 (m, 2H), 7,63 - 7,46 (m, 4H), 7,44 - 7,27 (m, 4H), 7,05 (br s, 1H), 6,87 - 6,74 (m, 2H), 4,60 (br s, 2H), 4,37 (br s, 1H), 4,03 - 3,89 (m, 4H), 3,66 (br s, 8H), 3,52 - 3,38 (m, 17H), 3,05 - 2,79 (m, 3H), 2,70 - 2,56 (m, 2H), 2,05 (d, J=1,2 Hz, 3H), 1,65 (br dd, J=9,6, 14,2 Hz, 1H), 1,27 (br d, J=13,6 Hz, 1H), 0,98 (s, 9H).	6	1292,65
323	1335,89	1337,89	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,41 (s, 1H), 8,49 (t, J=5,6 Hz, 1H), 8,39 - 8,24 (m, 2H), 7,79 - 7,66 (m, 2H), 7,62 - 7,45 (m, 4H), 7,42 - 7,25 (m, 4H), 7,06 (s, 1H), 6,88 - 6,70 (m, 2H), 4,64 - 4,53 (m, 2H), 4,37 (s, 1H), 4,03 - 3,84 (m, 4H), 3,65 (s, 5H), 3,57 - 3,42 (m, 27H), 3,01 (s, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,67 - 2,57 (m, 1H), 2,14 - 1,97 (m, 3H), 1,64 (dd, J=9,6, 14,0 Hz, 1H), 1,26 (d, J=14,0 Hz, 1H), 0,97 (s, 9H).	6	1336,70
324	1335,89	1337,89	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,40 (s, 1H), 8,47 (t, J=5,6 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,31 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,82 - 7,66 (m, 2H), 7,64 - 7,52 (m, 3H), 7,44 - 7,26 (m, 4H), 7,25 - 7,18 (m, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,92 - 6,66 (m, 2H), 4,74 - 4,50 (m, 2H), 4,36 (s, 1H), 4,04 - 3,85 (m, 4H), 3,65 (s, 8H), 3,53 - 3,41 (m, 24H), 3,01 (s, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,69 - 2,59 (m, 1H), 2,06 (d, J=11,6 Hz, 3H), 1,64 (dd, J=9,6, 14,0 Hz, 1H), 1,32 - 1,19 (m, 1H), 1,10 - 0,86 (m, 9H).	6	1336,70
325	1160,74	1162,74	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,50 - 10,31 (m, 1H), 10,21 (br s, 1H), 8,65 - 8,45 (m, 1H), 8,36 - 8,20 (m, 1H), 7,80 - 7,68 (m, 2H), 7,40 (br s, 8H), 7,28 - 6,87 (m, 1H), 6,85 - 6,75 (m, 2H), 6,09 (br s, 2H), 4,60 (br s, 2H), 4,38 (br s, 1H), 4,00 - 3,80 (m, 4H), 3,50 (br s, 14H), 3,07 - 2,85 (m, 3H), 2,62 (br s, 2H), 1,71 - 1,56 (m, 1H), 1,26 (br d, J=13,8 Hz, 1H), 0,96 (d, J=5,6 Hz, 9H).	6	1161,48

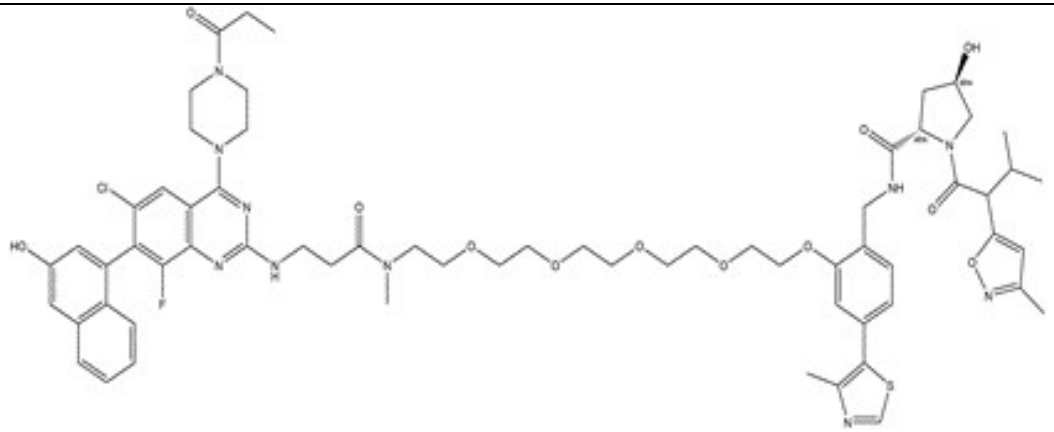
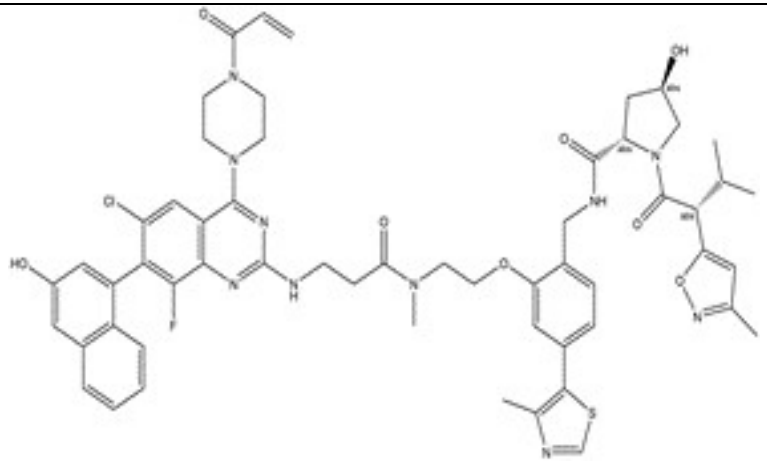
326	1204,78	1206,78	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,40 (s, 1H), 8,54 - 8,39 (m, 1H), 8,30 (dd, J=2,2, 8,4 Hz, 1H), 7,80 - 7,67 (m, 2H), 7,62 - 7,42 (m, 4H), 7,41 - 7,26 (m, 4H), 7,24 - 7,01 (m, 1H), 6,83 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,76 (dt, J=2,6, 8,7 Hz, 1H), 6,09 (s, 2H), 4,55 (br s, 2H), 4,37 (br s, 1H), 3,99 - 3,87 (m, 4H), 3,72 - 3,47 (m, 18H), 3,04 - 2,80 (m, 3H), 2,72 - 2,56 (m, 2H), 1,77 - 1,52 (m, 1H), 1,28 - 1,22 (m, 1H), 1,02 - 0,84 (m, 9H).	6	1205,53
327	1248,81	1250,81	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,41 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 8,48 - 8,45 (m, 1H), 8,31 - 8,29 (m, 1H), 7,72 - 7,68 (m, 2H), 7,58 - 7,53 (m, 4H), 7,48 - 7,34 (m, 4H), 7,05 (s, 1H), 6,83 - 6,76 (m, 2H), 6,07 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,36 (s, 1H), 3,97 - 3,90 (m, 4H), 3,63,-3,44 (m, 22H), 2,99 - 2,79 (m, 3H), 2,59 - 2,52 (m, 2H), 1,66 - 1,60 (m, 1H), 1,27 - 1,23 (m, 1H), 0,96 (s, 9H).	6	1249,58
328	1292,85	1294,85	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,41 (s, 1H), 10,19 (br s, 1H), 8,47 (br d, J=2,8 Hz, 1H), 8,32 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,82 - 7,67 (m, 2H), 7,64 - 7,45 (m, 4H), 7,43 - 7,25 (m, 4H), 7,21 - 6,96 (m, 1H), 6,89 - 6,73 (m, 2H), 6,07 (s, 2H), 4,60 (br s, 2H), 4,37 (br s, 1H), 4,01 - 3,85 (m, 4H), 3,55 - 3,40 (m, 26H), 3,02 - 2,79 (m, 3H), 2,63 (br d, J=18,8 Hz, 2H), 1,65 (br dd, J=10,0, 13,6 Hz, 1H), 1,27 (br d, J=13,6 Hz, 1H), 0,98 (s, 9H).	6	1293,64
329	1336,88	1338,88	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,41 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,48 (t, J=5,6 Hz, 1H), 8,32 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,80 - 7,66 (m, 2H), 7,63 - 7,45 (m, 4H), 7,43 - 7,24 (m, 4H), 7,07 (br s, 1H), 6,87 - 6,72 (m, 2H), 6,07 (s, 2H), 4,60 (br s, 2H), 4,37 (br s, 1H), 4,01 - 3,84 (m, 4H), 3,66 - 3,38 (m, 30H), 3,11 - 2,78 (m, 3H), 2,63 (br d, J=8,8 Hz, 2H), 1,65 (dd, J=9,6, 13,6 Hz, 1H), 1,27 (br d, J=14,4 Hz, 1H), 0,98 (s, 9H).	6	1337,69

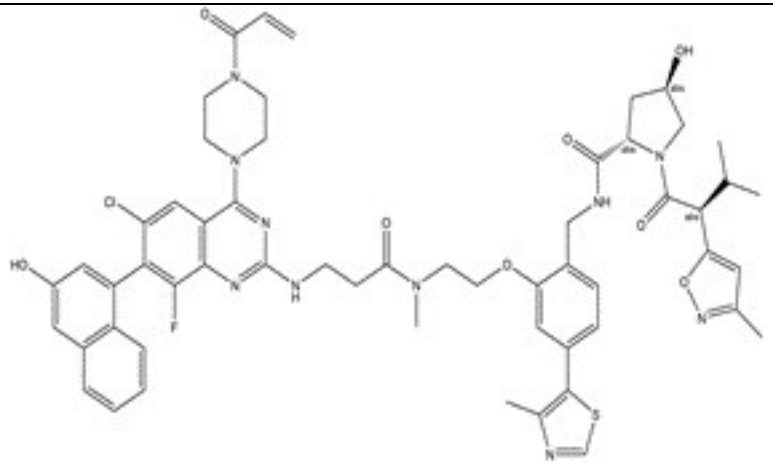
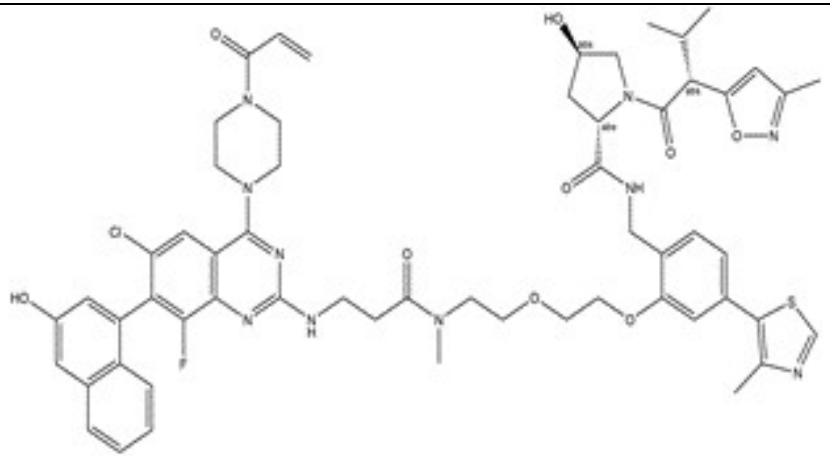
Tabla 10. Compuestos preparados mediante los Esquemas 7-16

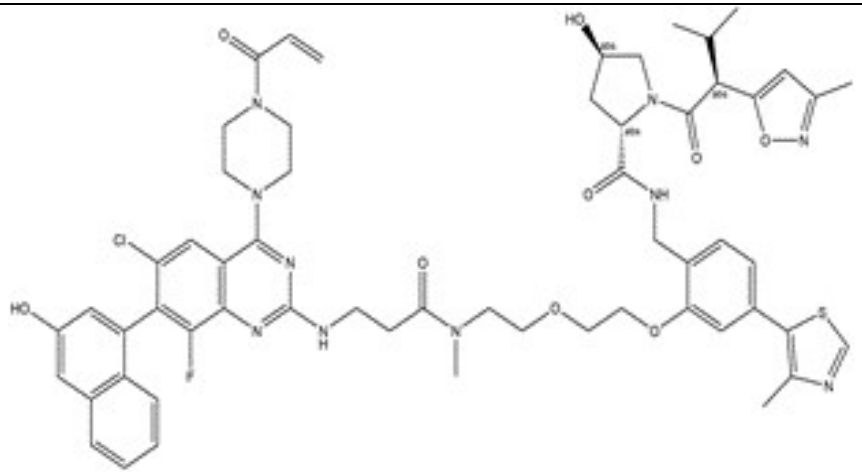
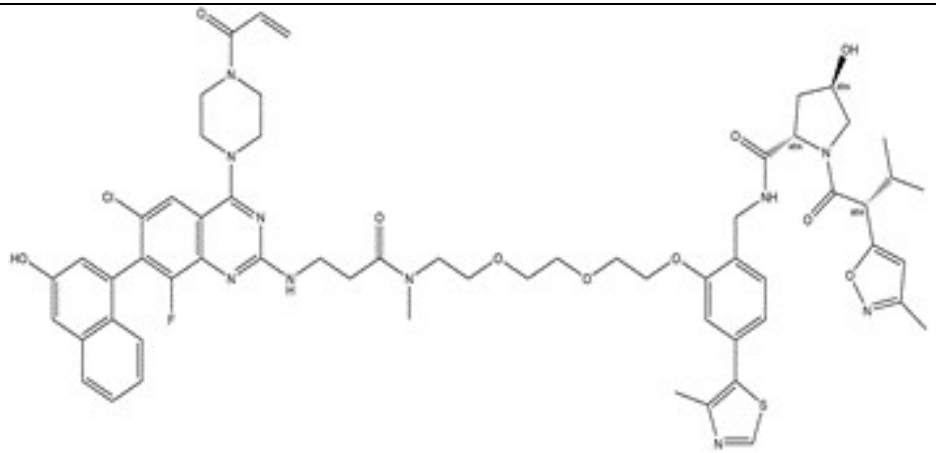
Ej. n.º	Estructura	Nombre del compuesto	Esquema de síntesis
330		(2S,4R)-N-(2-(2-(2-(3-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(4-propionilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	7
331		(2S,4R)-N-(2-(2-(2-(3-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(4-propionilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	7

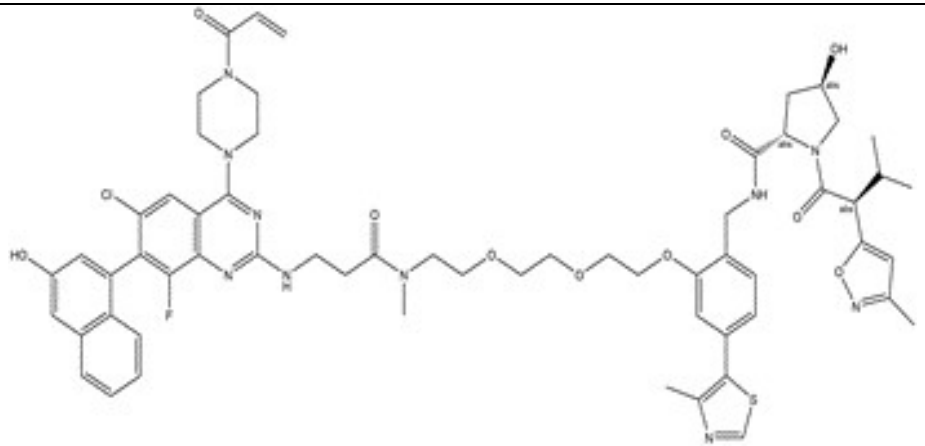
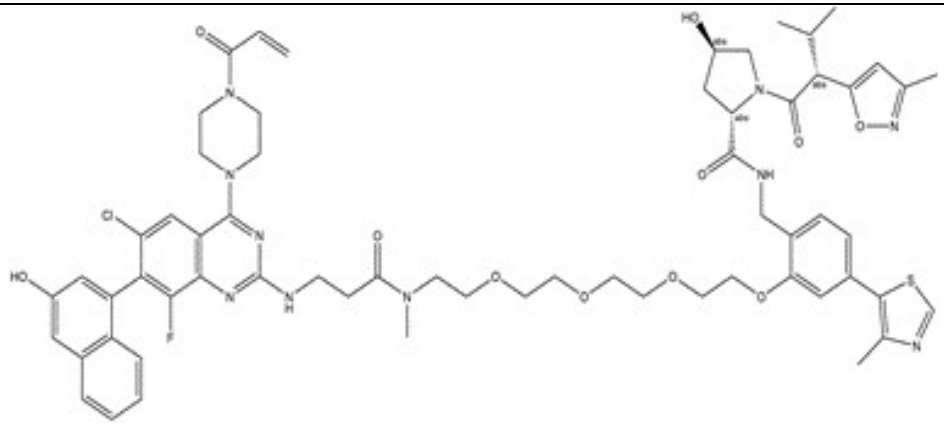
332		(2S,4R)-N-(2-(2-(2-(2-(3-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(4-propionilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	7
333		(2S,4R)-N-(2-(2-(2-(2-(3-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(4-propionilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	7

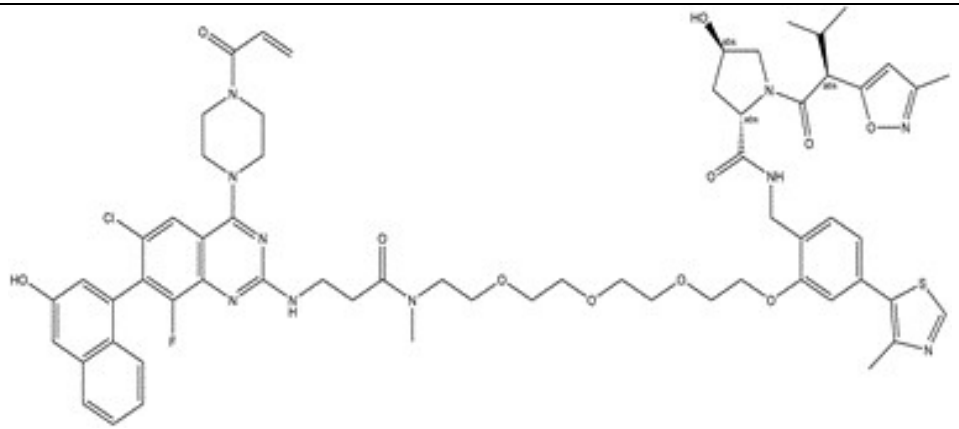
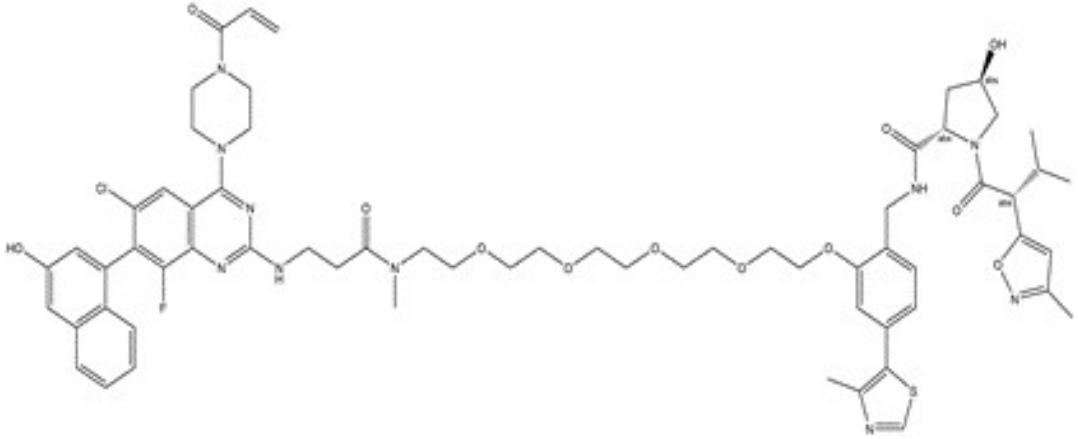
334		(2S,4R)-N-(2-((15-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(4-propionilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-12-metil-13-oxo-3,6,9-trioxa-12-azapentadecil)oxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	7
335		(2S,4R)-N-(2-((15-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(4-propionilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-12-metil-13-oxo-3,6,9-trioxa-12-azapentadecil)oxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	7

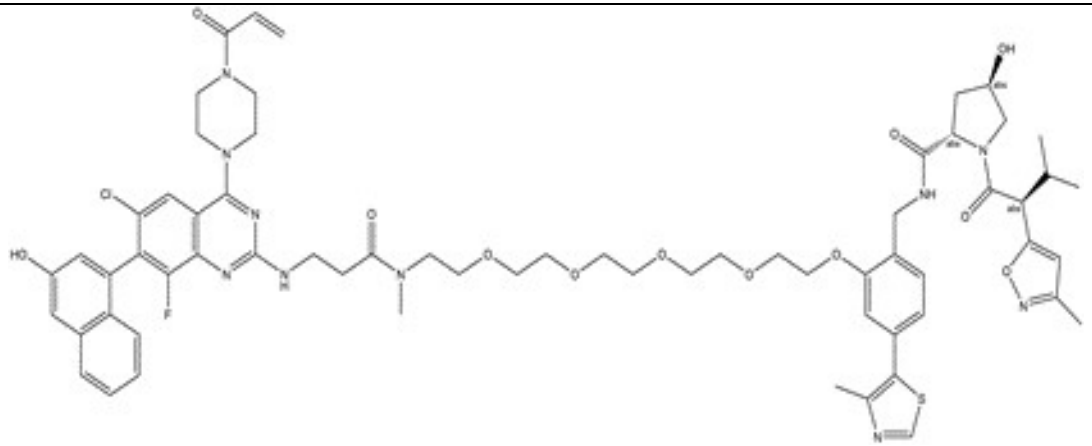
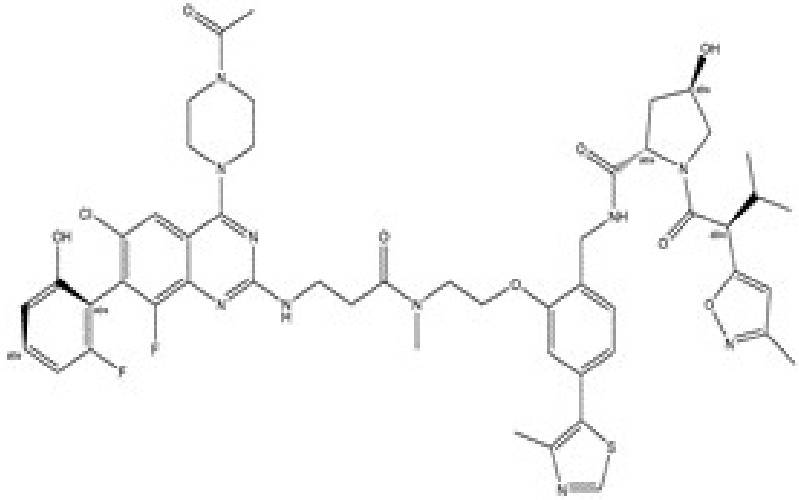
336		(2S,4R)-N-(2-((18-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(4-propionilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-15-metil-16-oxo-3,6,9,12-tetraoxa-15-azaoctadecil)oxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-(3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	7
337		(2S,4R)-N-(2-(2-(3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	7

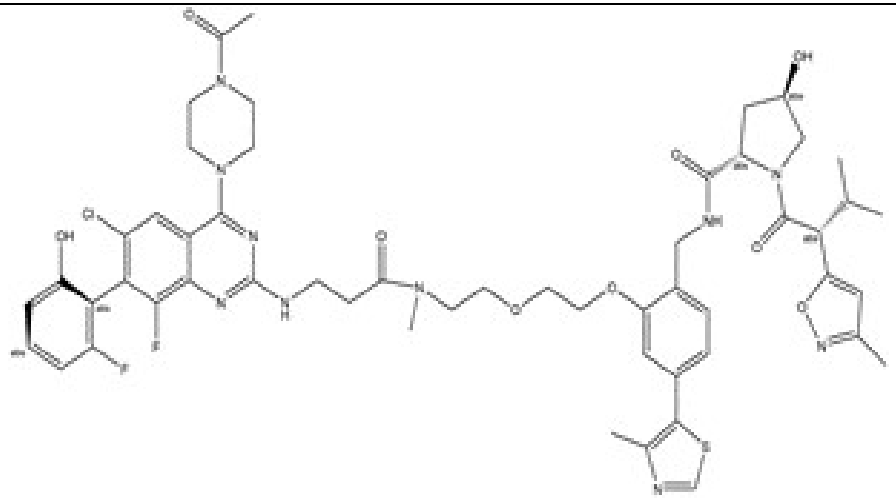
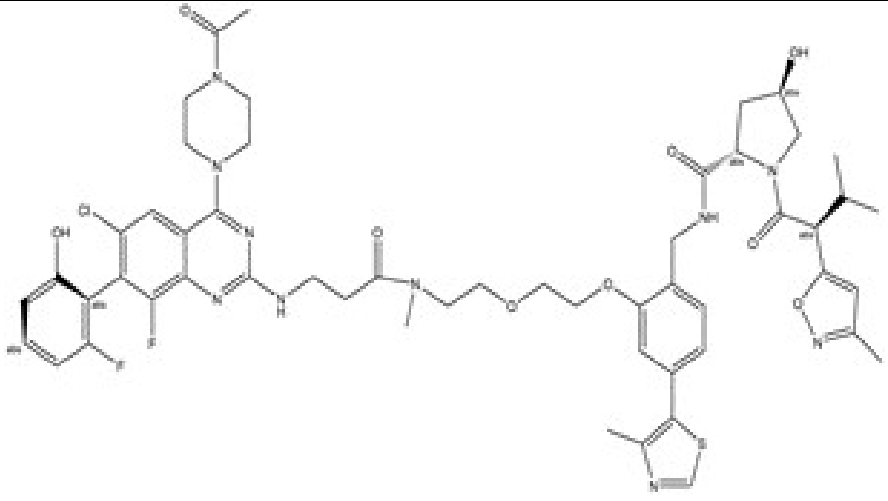
338		(2S,4R)-N-(2-(2-(3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	7
339		(2S,4R)-N-(2-(2-(2-(3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	7

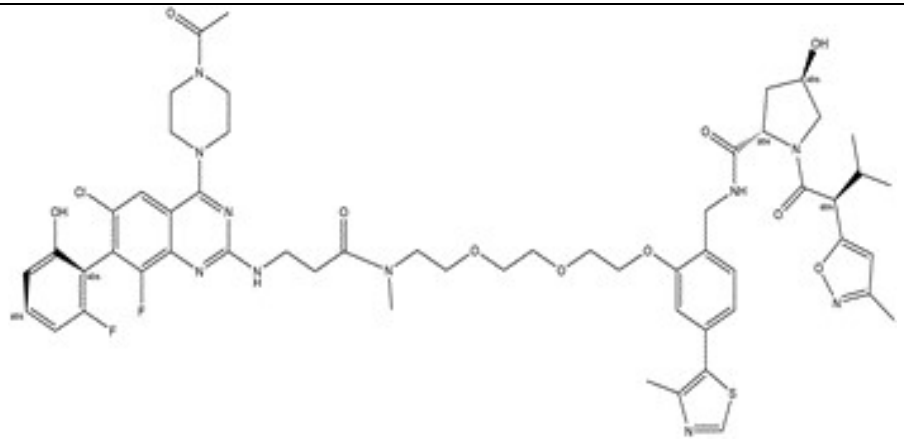
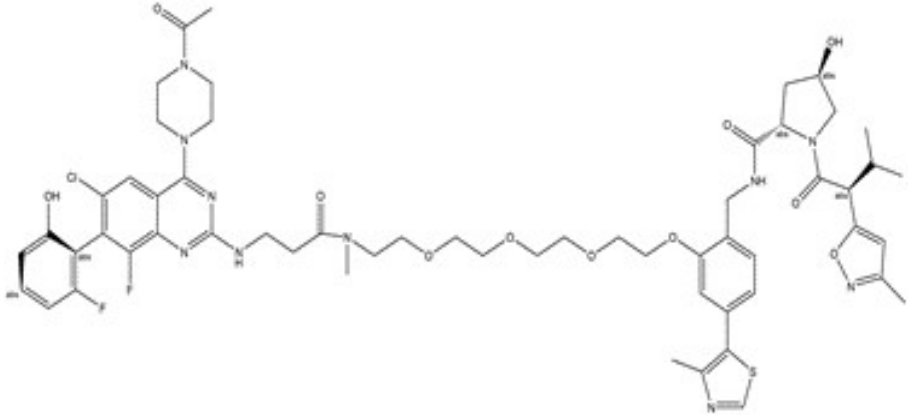
340		(2S,4R)-N-(2-(2-(2-(3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	7
341		(2S,4R)-N-(2-(2-(2-(2-(3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	7

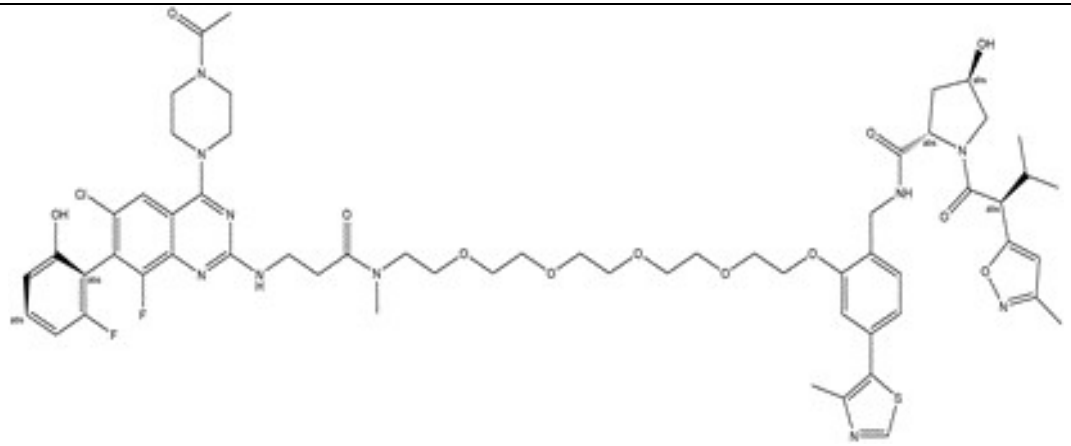
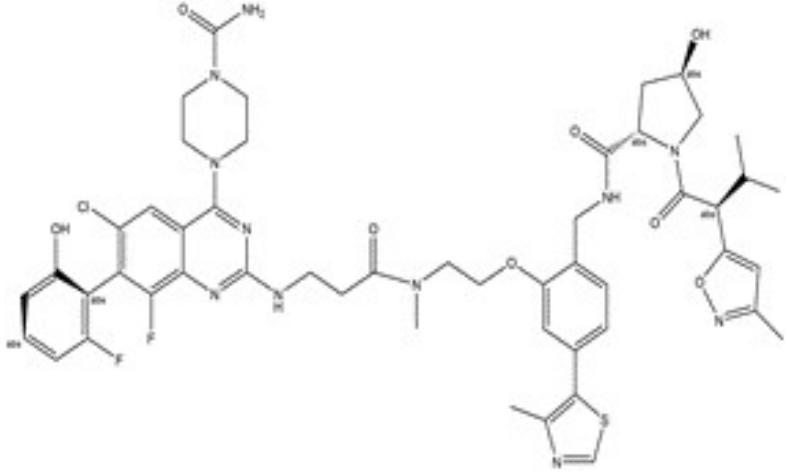
342		(2S,4R)-N-(2-(2-(2-(2-(3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	7
343		(2S,4R)-N-(2-((15-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-12-metil-13-oxo-3,6,9-trioxa-12-azapentadecil)oxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	7

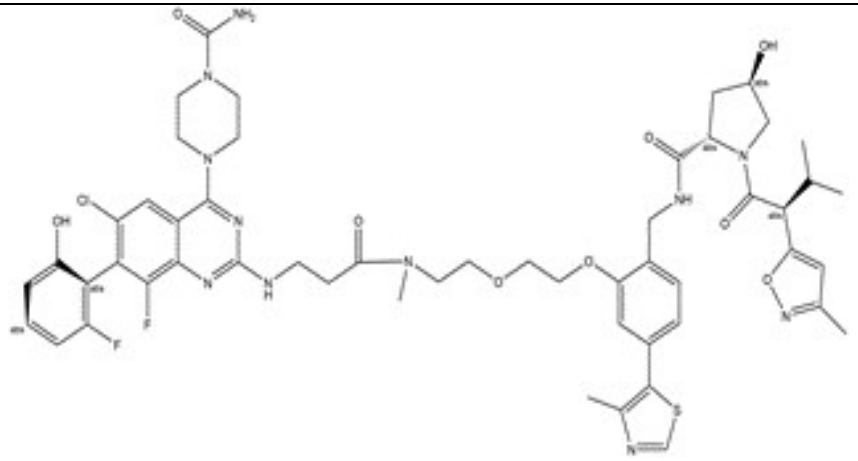
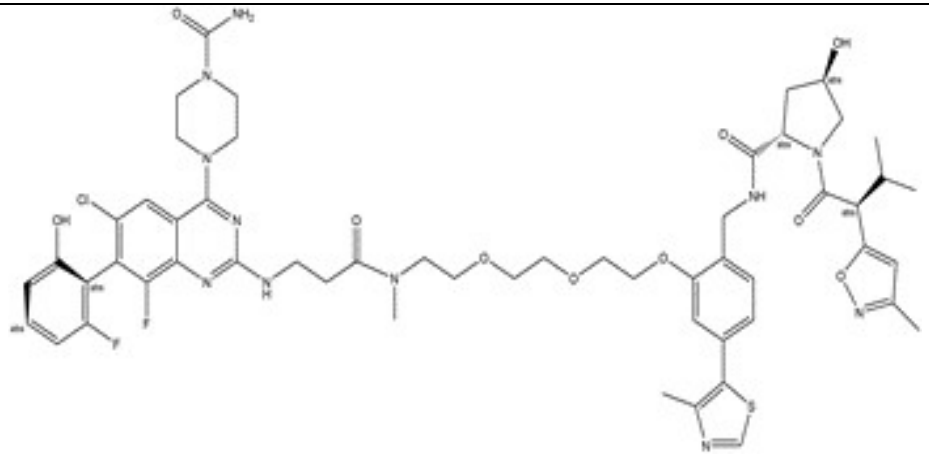
344		(2S,4R)-N-(2-((15-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-12-metil-13-oxo-3,6,9-trioxa-12-azapentadecil)oxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	7
345		(2S,4R)-N-(2-((18-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-15-metil-16-oxo-3,6,9,12-tetraoxa-15-azaoctadecil)oxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	7

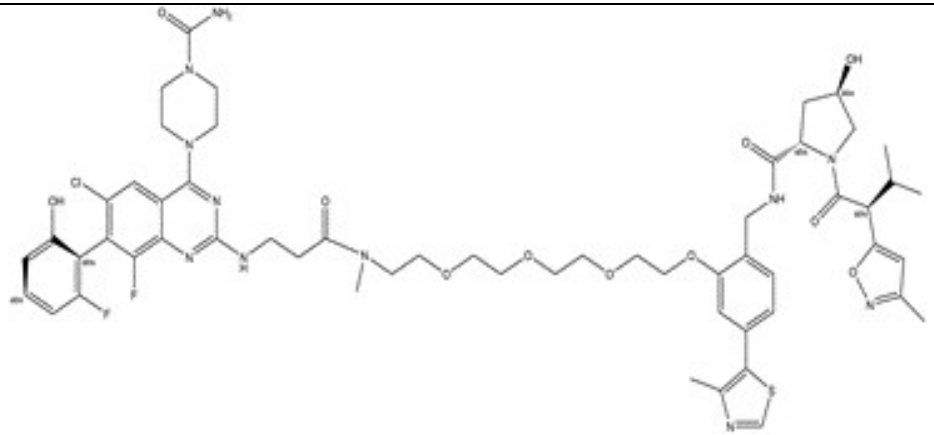
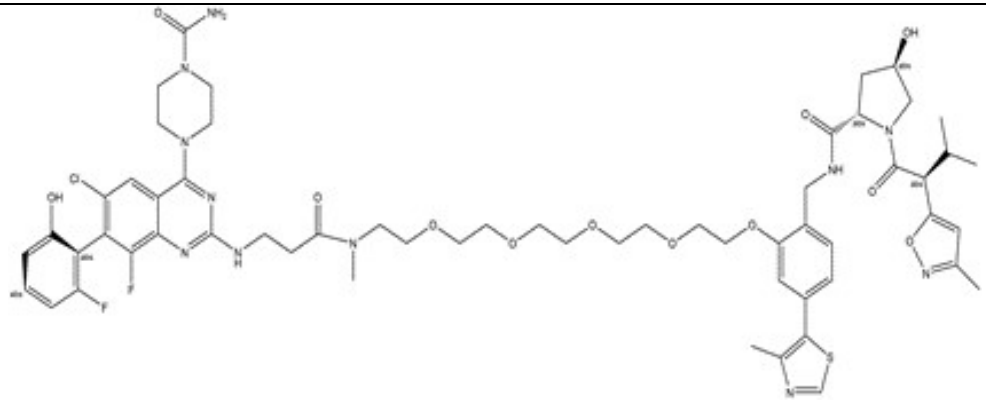
346		(2S,4R)-N-(2-((18-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-15-metil-16-oxo-3,6,9,12-tetraoxa-15-azaoctadecil)oxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	7
347		(2S,4R)-N-(2-(2-(3-(((S)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	7

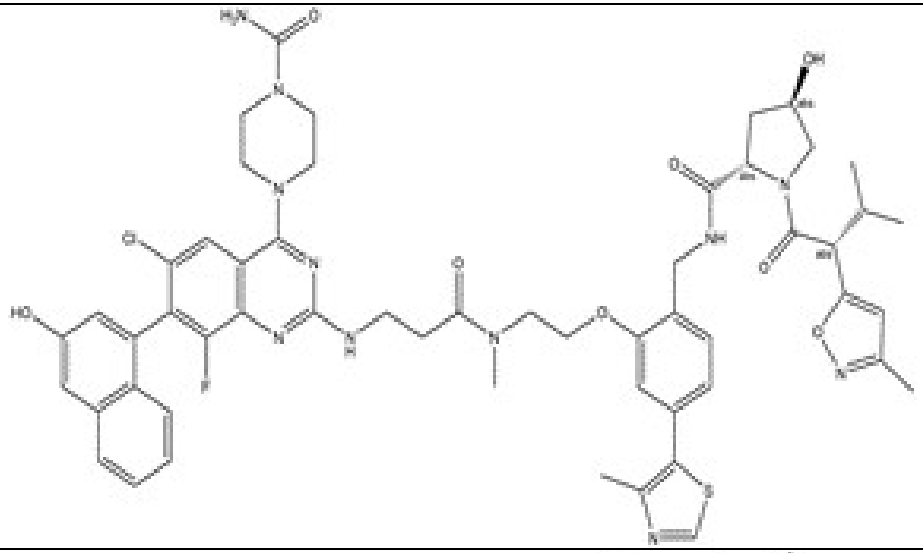
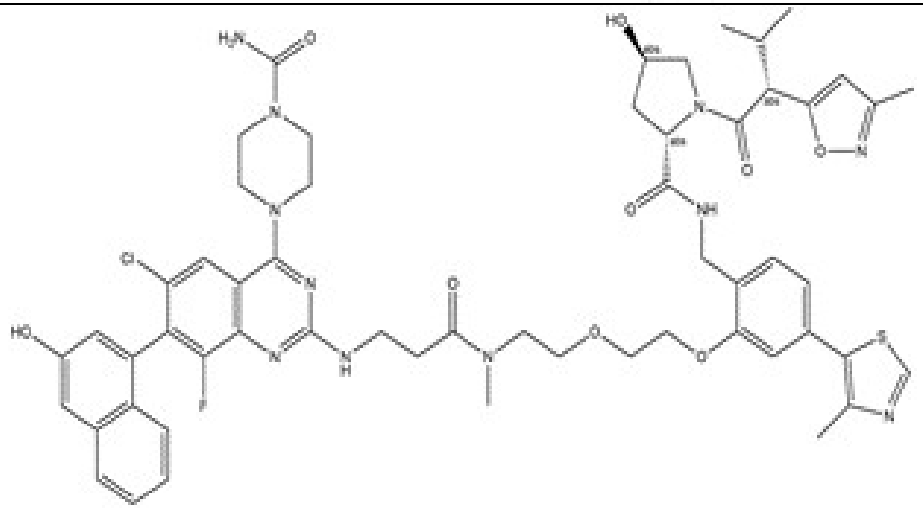
348		(2S,4R)-N-(2-(2-(2-(3-(((S)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	7
349		(2S,4R)-N-(2-(2-(2-(3-(((S)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	7

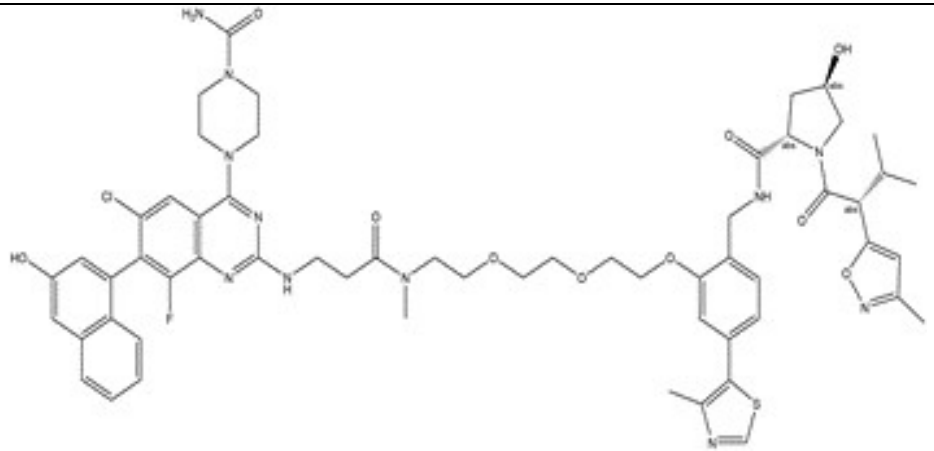
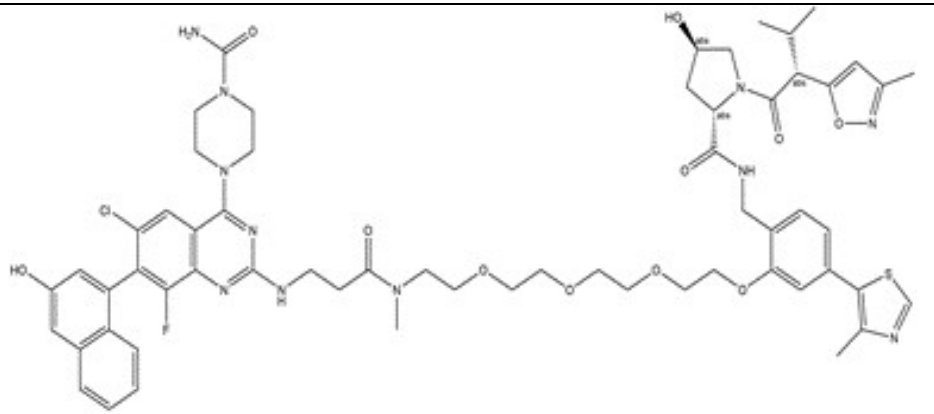
350		(2S,4R)-N-(2-(2-(2-(2-(3-(((S)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	7
351		(2S,4R)-N-(2-((15-(((S)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-12-metil-13-oxo-3,6,9-trioxa-12-azapentadecil)oxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	7

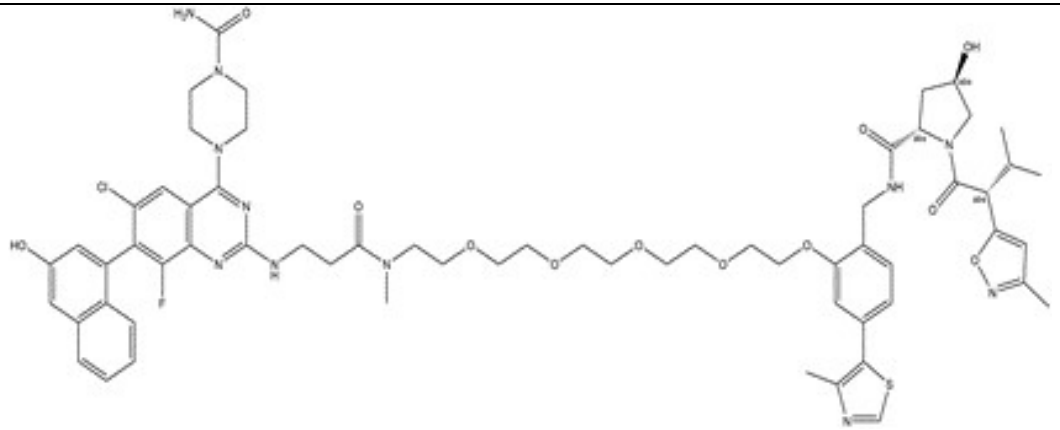
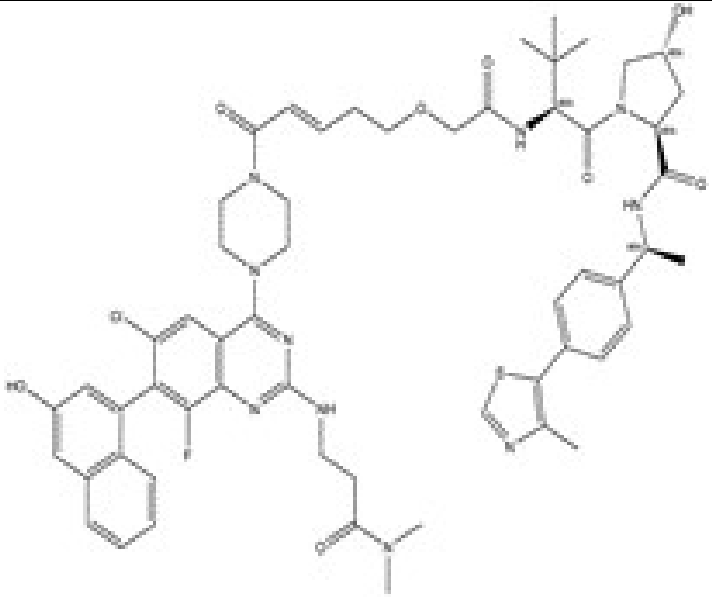
352		(2S,4R)-N-(2-((18-(((S)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-15-metil-16-oxo-3,6,9,12-tetraoxa-15-azaoctadecil)oxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	7
353		4-((S)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-((3-((2-(2-(((2S,4R)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamido)metil)-5-(4-metiltiazol-5-il)fenoxi)etil)(metil)amino)-3-oxopropil)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	7

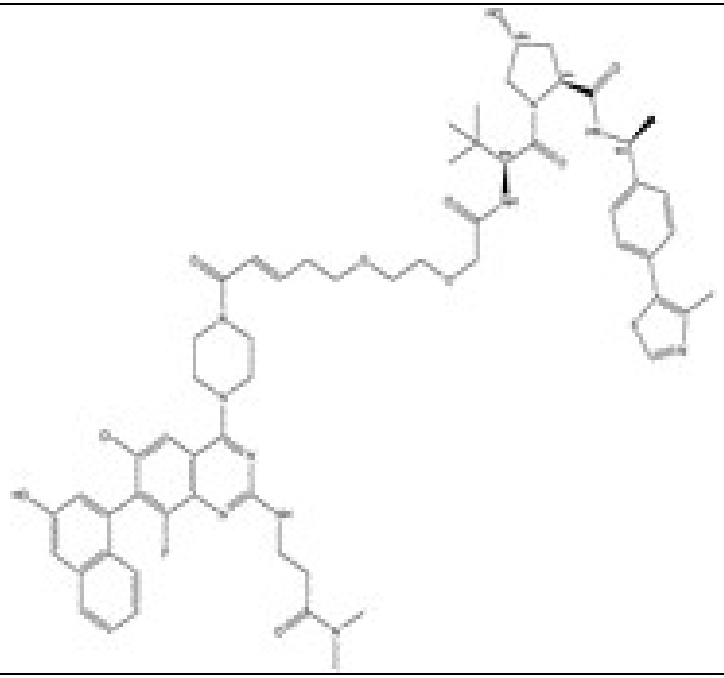
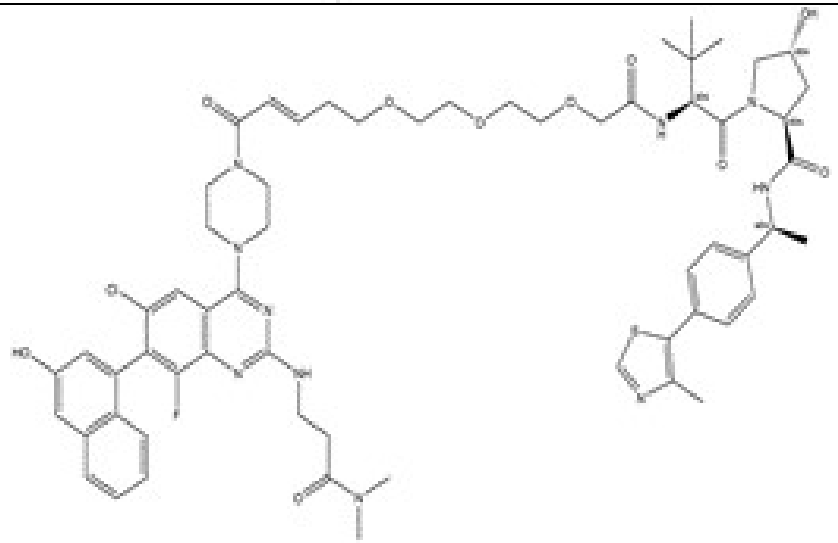
354		4-((S)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-((3-((2-(2-(2-(((2S,4R)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamido)metil)-5-(4-metiltiazol-5-il)fenoxi)etoxi)etil)(metil)amino)-3-oxopropil)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	7
355		4-((S)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-((3-((2-(2-(2-(2-(((2S,4R)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamido)metil)-5-(4-metiltiazol-5-il)fenoxi)etoxi)etoxi)etil)(metil)amino)-3-oxopropil)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	7

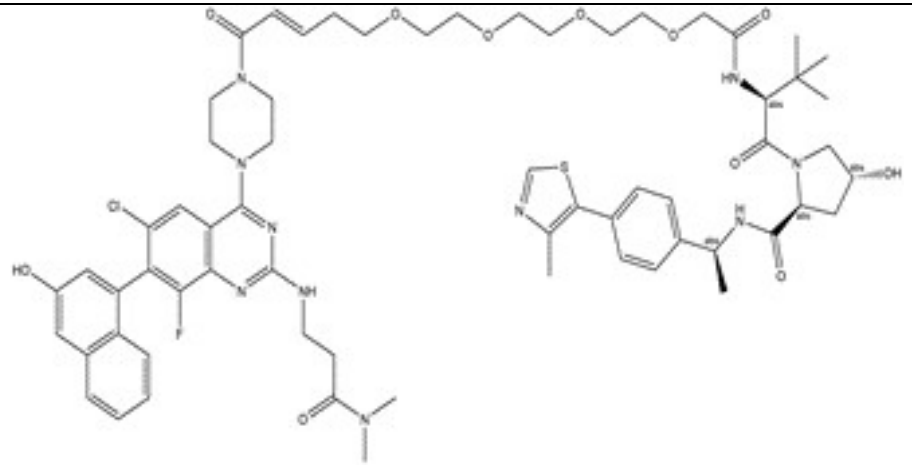
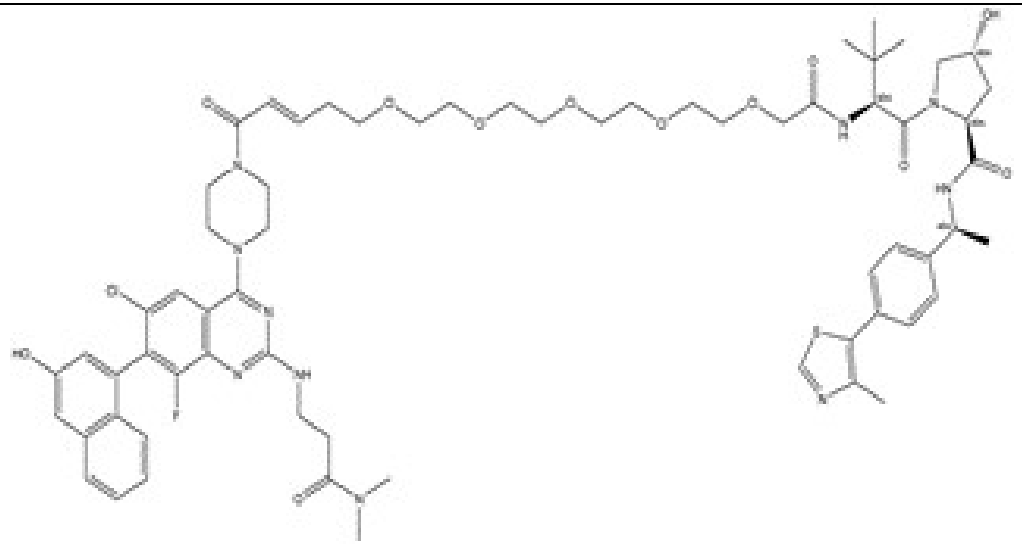
356		4-((S)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-((1-(2-(((2S,4R)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamido)metil)-5-(4-metiltiazol-5-il)fenoxi)-12-metil-13-oxo-3,6,9-trioxa-12-azapentadecan-15-il)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	7
357		4-((S)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-((1-(2-(((2S,4R)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamido)metil)-5-(4-metiltiazol-5-il)fenoxi)-15-metil-16-oxo-3,6,9,12-tetraoxa-15-azaoctadecan-18-il)amino)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	7

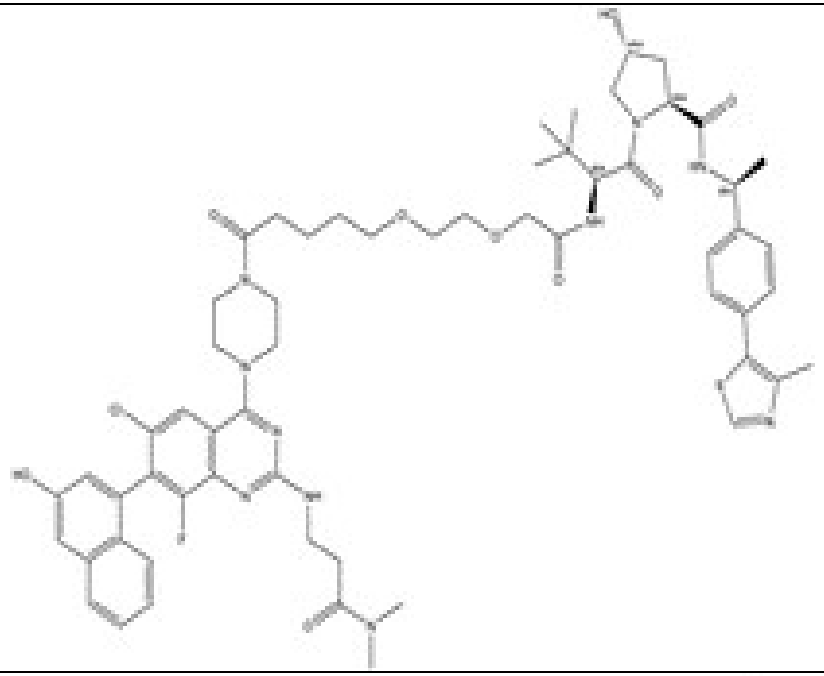
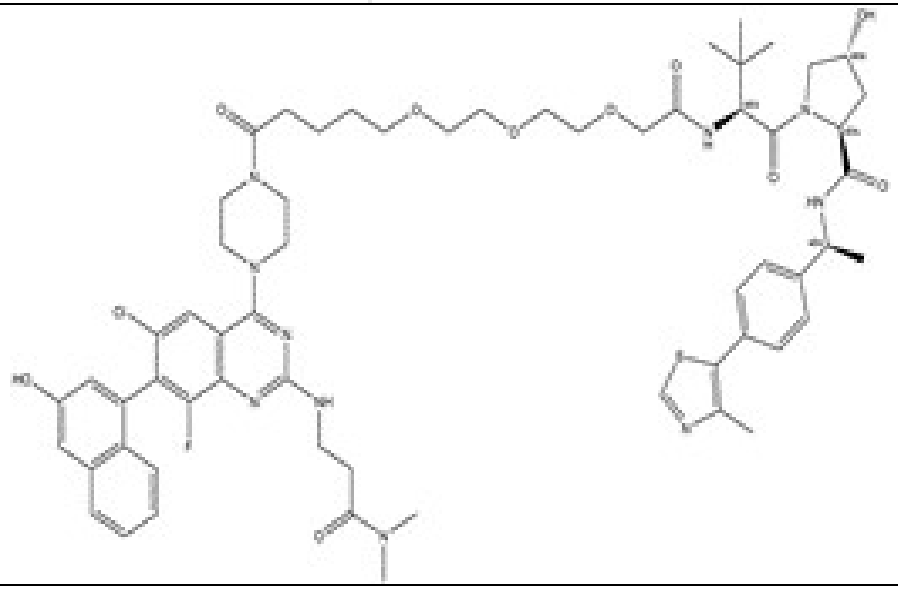
358		4-(6-cloro-8-fluoro-2-((3-((2-(2-(((2S,4R)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamido)metil)-5-(4-metiltiazol-5-il)fenoxi)etil)(metil)amino)-3-oxopropil)amino)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	7
359		4-(6-cloro-8-fluoro-2-((3-((2-(2-(2-(((2S,4R)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamido)metil)-5-(4-metiltiazol-5-il)fenoxi)etoxi)etil)(metil)amino)-3-oxopropil)amino)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	7

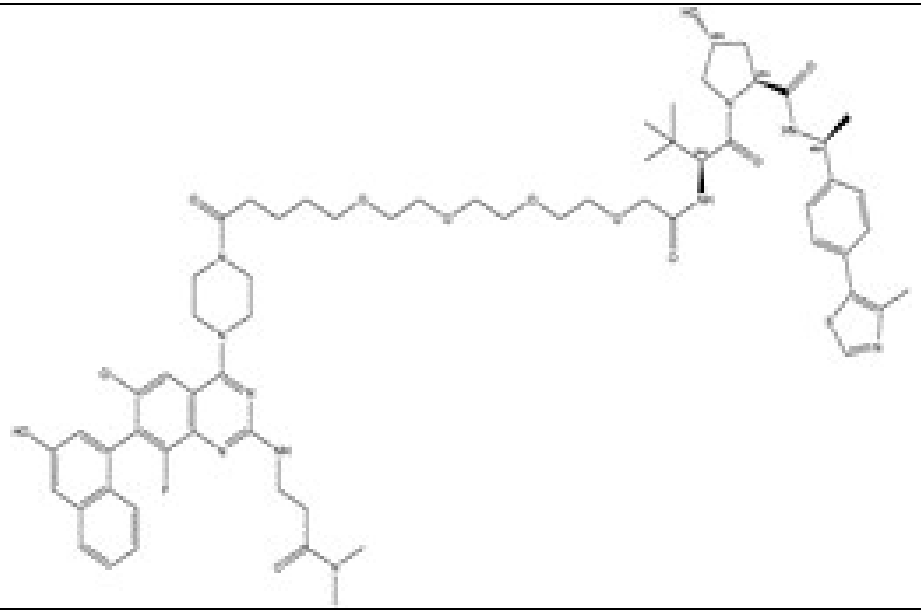
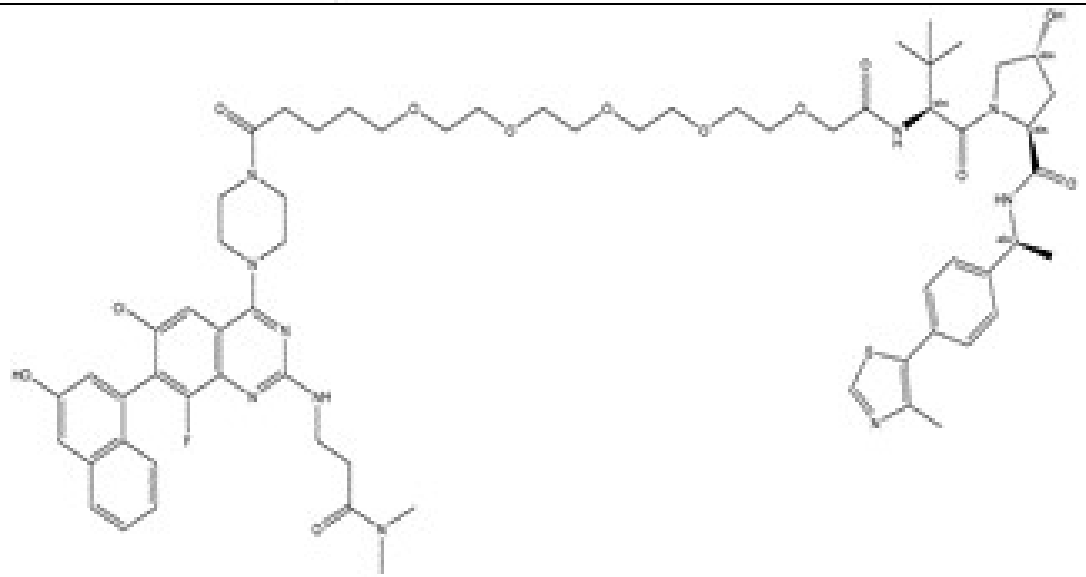
360		4-(6-cloro-8-fluoro-2-((3-((2-(2-(2-(2-(((2S,4R)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamido)metil)-5-(4-metiltiazol-5-il)fenoxi)etoxi)etoxi)etil)(metil)amino)-3-oxopropil)amino)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	7
361		4-(6-cloro-8-fluoro-2-((1-(2-(((2S,4R)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamido)metil)-5-(4-metiltiazol-5-il)fenoxi)-12-metil-13-oxo-3,6,9-trioxa-12-azapentadecan-15-il)amino)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	7

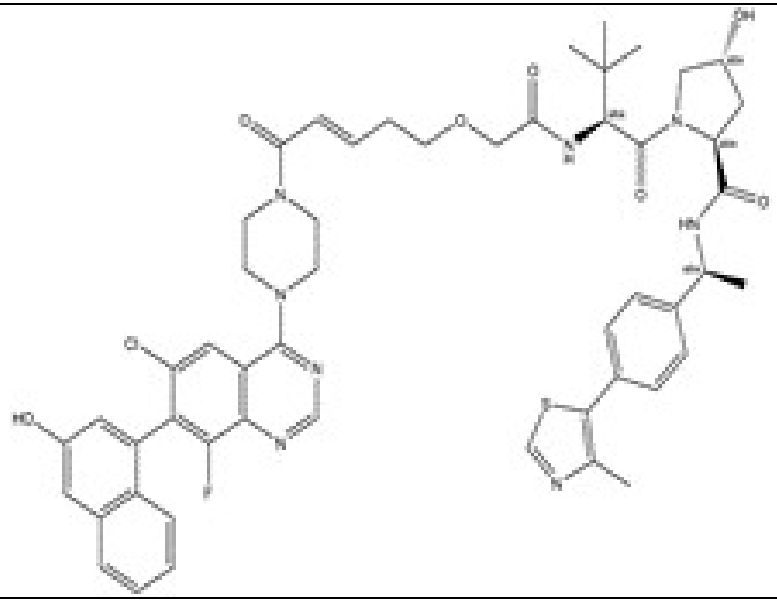
362		4-(6-cloro-8-fluoro-2-((1-(2-(((2S,4R)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamido)metil)-5-(4-metiltiazol-5-il)fenoxi)-15-metil-16-oxo-3,6,9,12-tetraoxa-15-azaoctadecan-18-il)amino)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-carboxamida	7
363		(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(((E)-5-(4-(6-cloro-2-((3-(dimetilamino)-3-oxopropil)amino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-5-oxopent-3-en-1-il)oxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	8

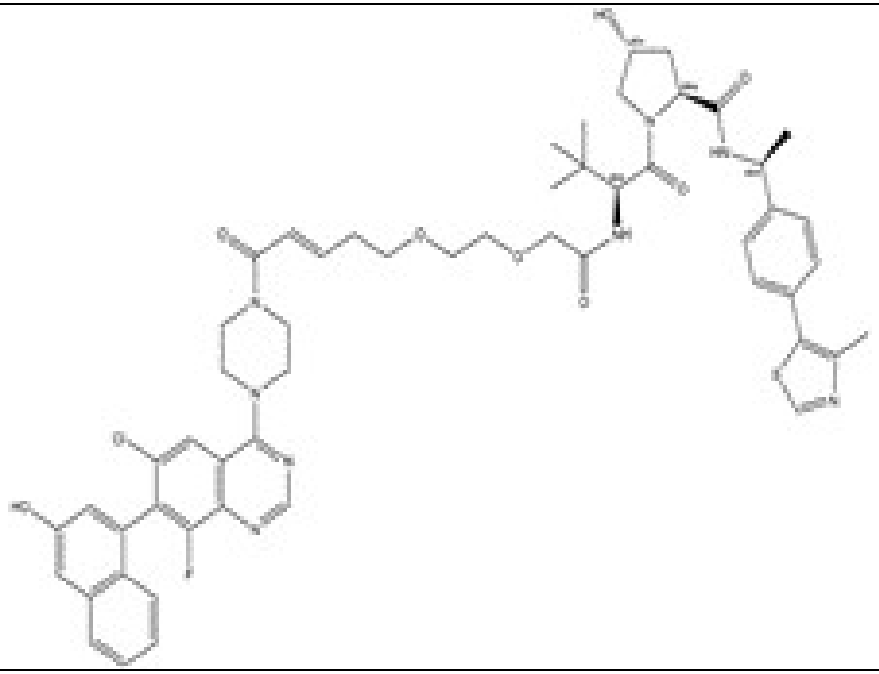
364		(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(2-(((E)-5-(4-(6-cloro-2-((3-(dimetilamino)-3-oxopropil)amino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-5-oxopent-3-en-1-il)oxi)etoxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	8
365		(2S,4R)-1-((2S,E)-2-(terc-butil)-17-(4-(6-cloro-2-((3-(dimetilamino)-3-oxopropil)amino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4,17-dioxo-6,9,12-trioxa-3-azaheptadec-15-enoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	8

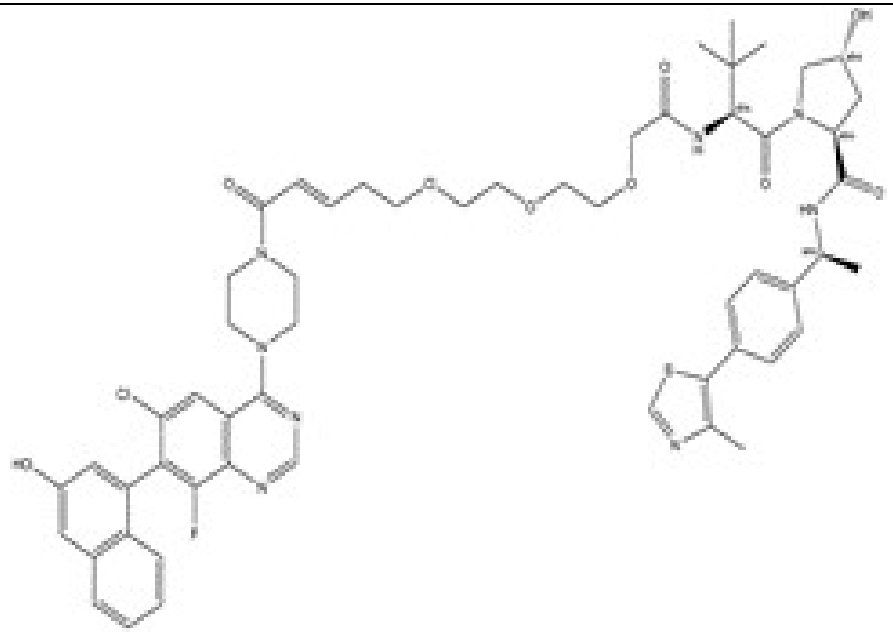
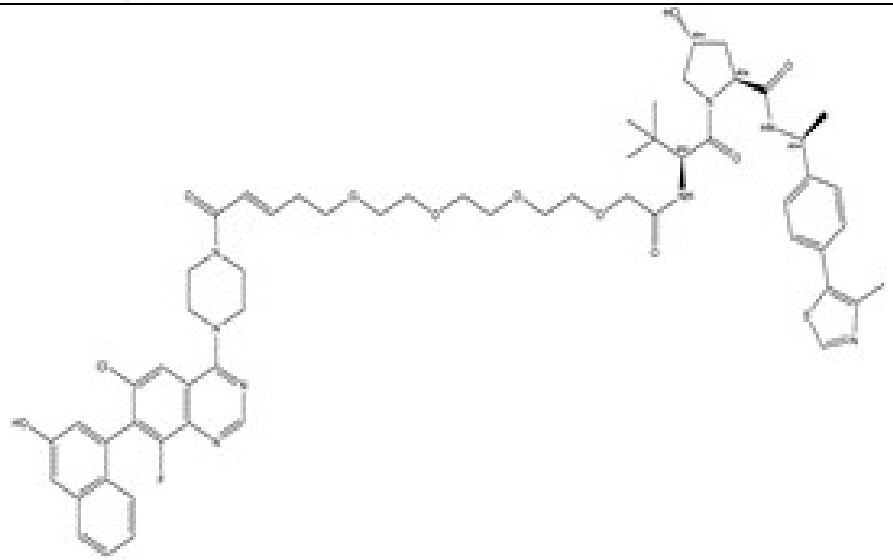
366		(2S,4R)-1-((2S,E)-2-(terc-butil)-20-(4-(6-cloro-2-((3-(dimetilamino)-3-oxopropil)amino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4,20-dioxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaicos-18-enoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	8
367		(2S,4R)-1-((2S,E)-2-(terc-butil)-23-(4-(6-cloro-2-((3-(dimetilamino)-3-oxopropil)amino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4,23-dioxo-6,9,12,15,18-pentaoxa-3-azatricos-21-enoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	8

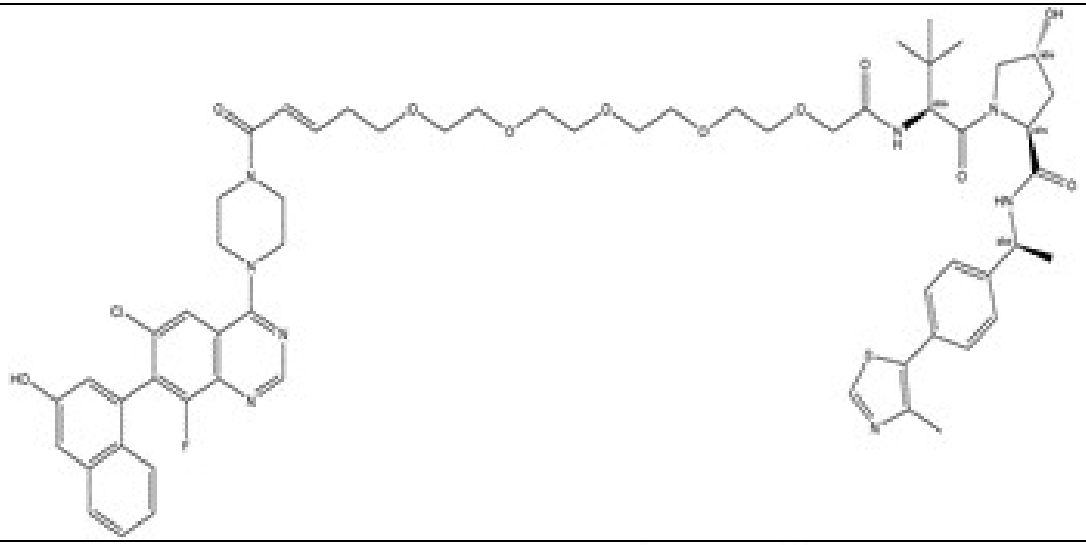
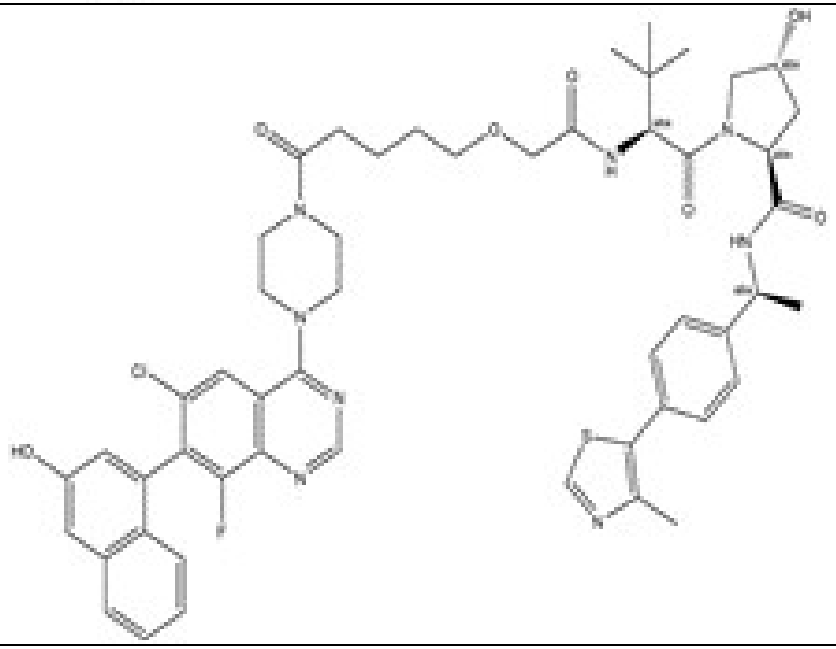
368		(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(2-((5-(4-(6-cloro-2-((3-(dimetilamino)-3-oxopropil)amino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-5-oxopentil)oxi)etoxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	8
369		(2S,4R)-1-((2S)-2-(terc-butil)-17-(4-(6-cloro-2-((3-(dimetilamino)-3-oxopropil)amino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4,17-dioxo-6,9,12-trioxa-3-azaheptadecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	8

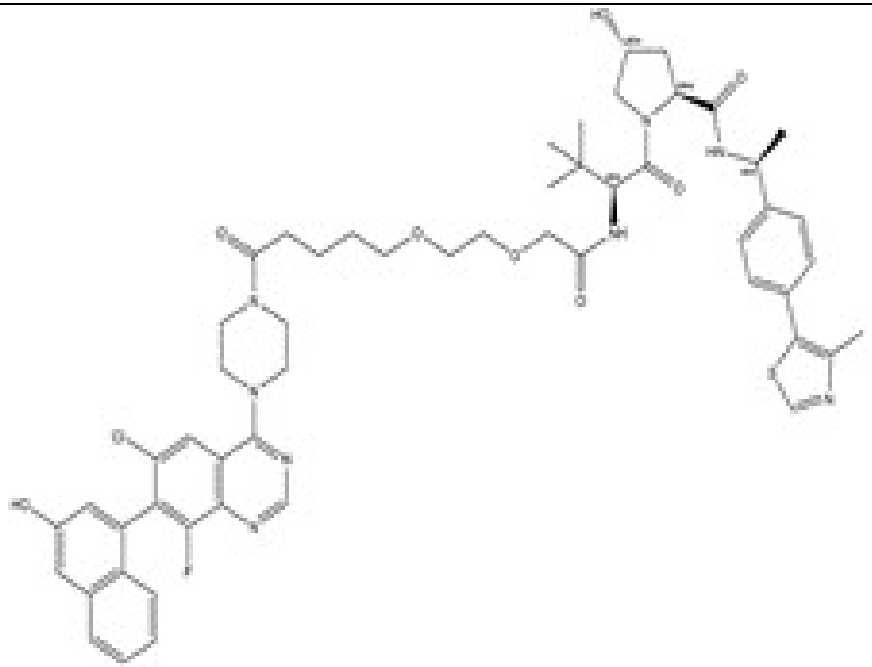
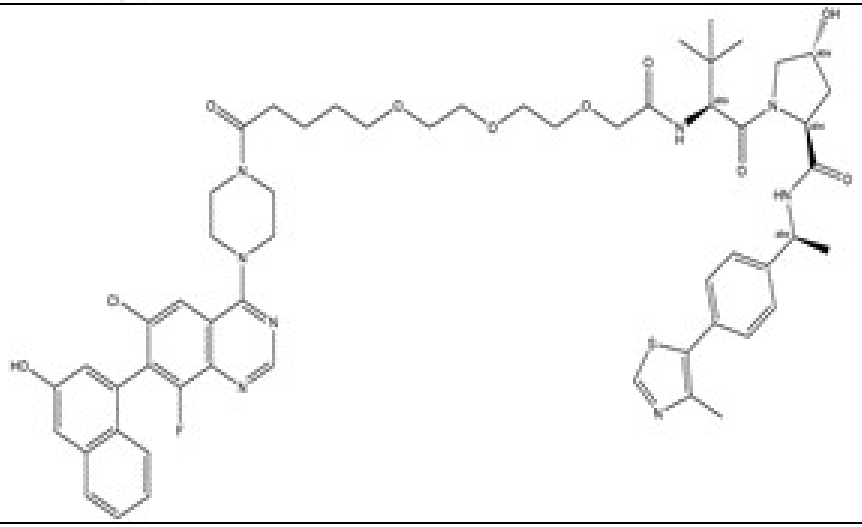
370		(2S,4R)-1-((2S)-2-(terc-butil)-20-(4-(6-cloro-2-((3-(dimetilamino)-3-oxopropil)amino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4,20-dioxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaicosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	8
371		(2S,4R)-1-((2S)-2-(terc-butil)-23-(4-(6-cloro-2-((3-(dimetilamino)-3-oxopropil)amino)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4,23-dioxo-6,9,12,15,18-pentaoxa-3-azatricosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	8

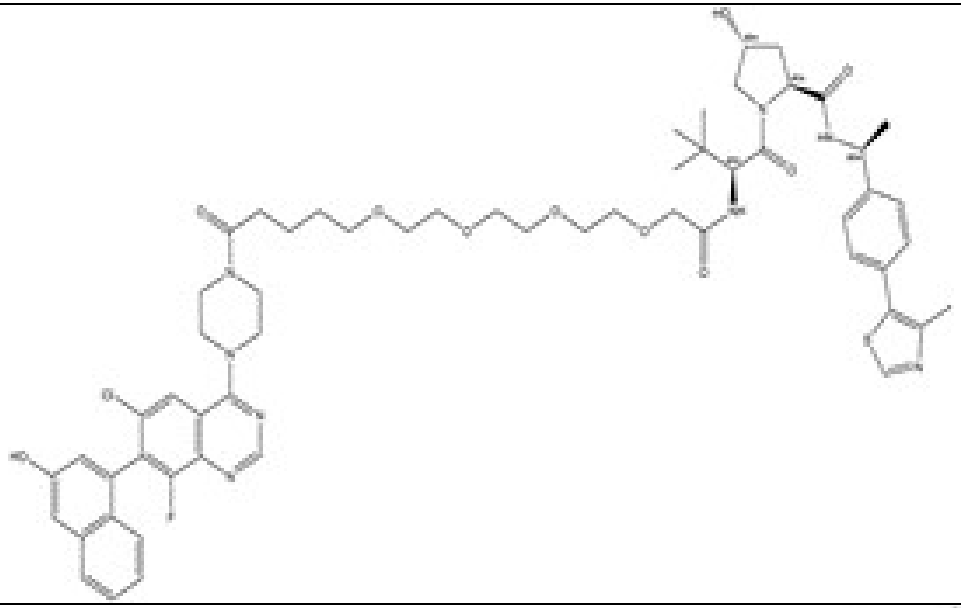
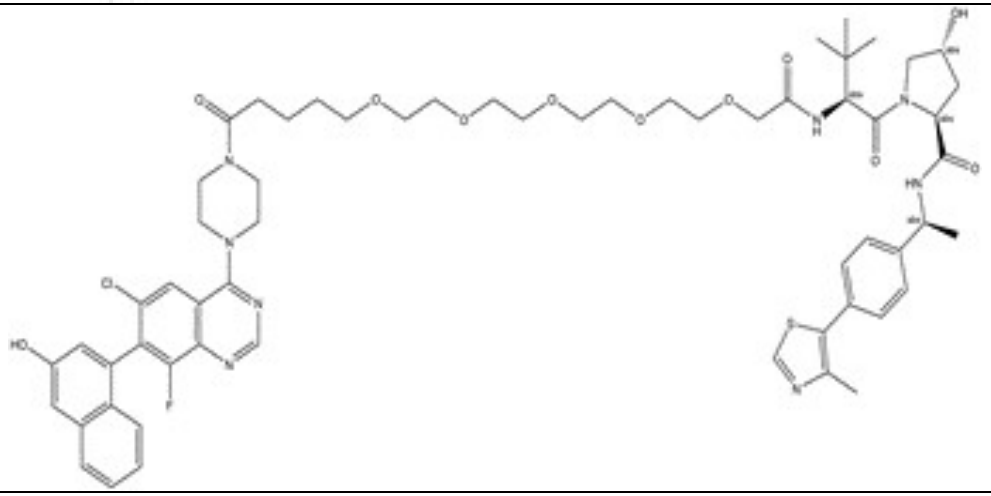
372		(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(((E)-5-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-5-oxopent-3-en-1-il)oxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	8

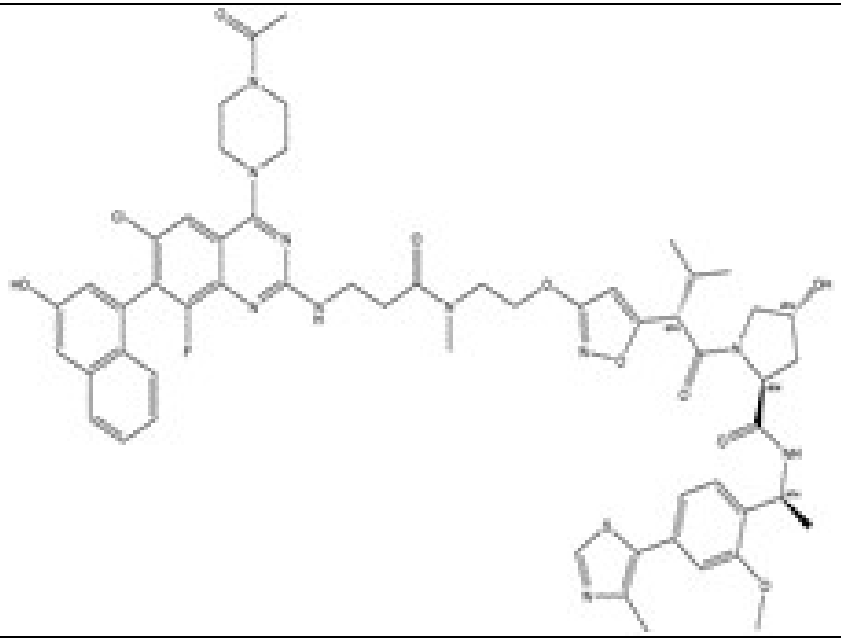
373		(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(2-(((E)-5-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-5-oxopent-3-en-1-il)oxi)etoxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	8

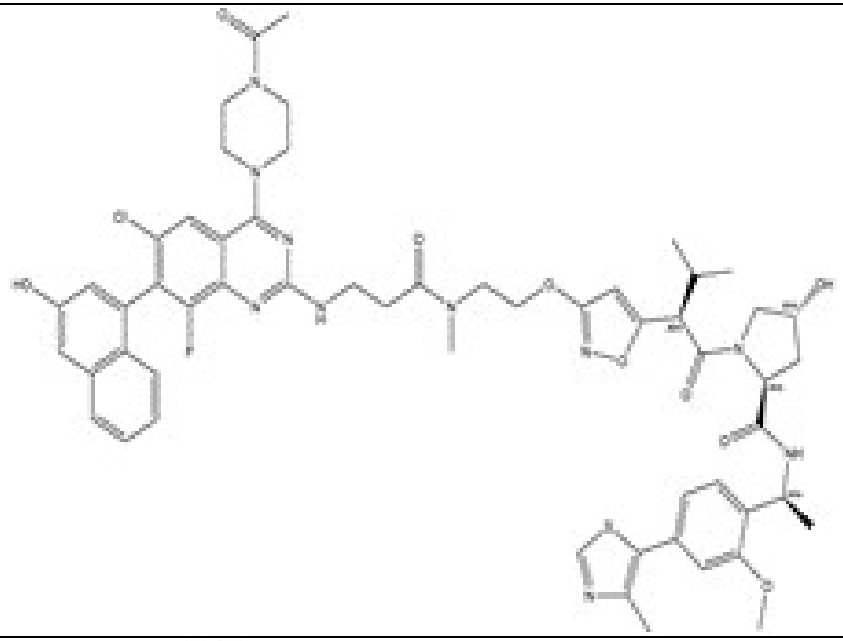
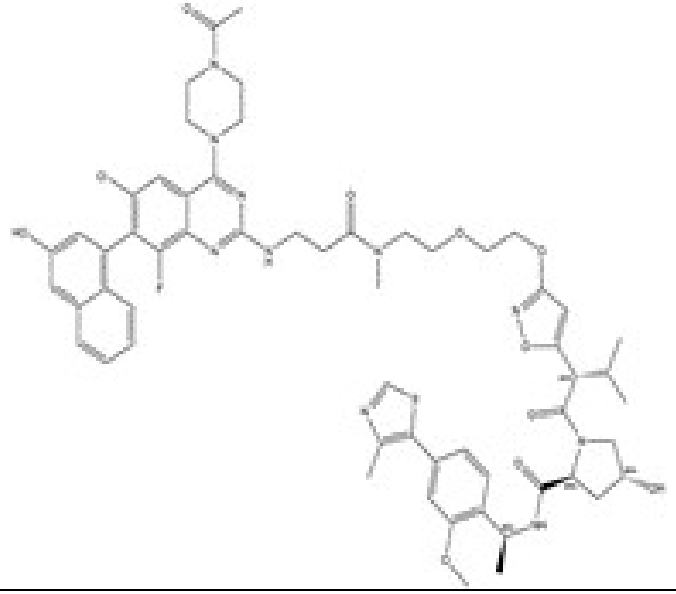
374		(2S,4R)-1-((2S,E)-2-(terc-butil)-17-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4,17-dioxo-6,9,12-trioxa-3-azaheptadec-15-enoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	8
375		(2S,4R)-1-((2S,E)-2-(terc-butil)-20-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4,20-dioxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaicos-18-enoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	8

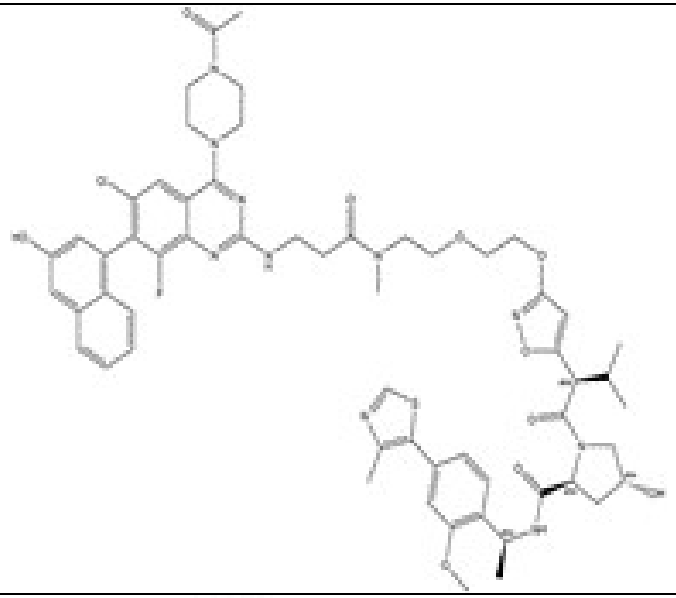
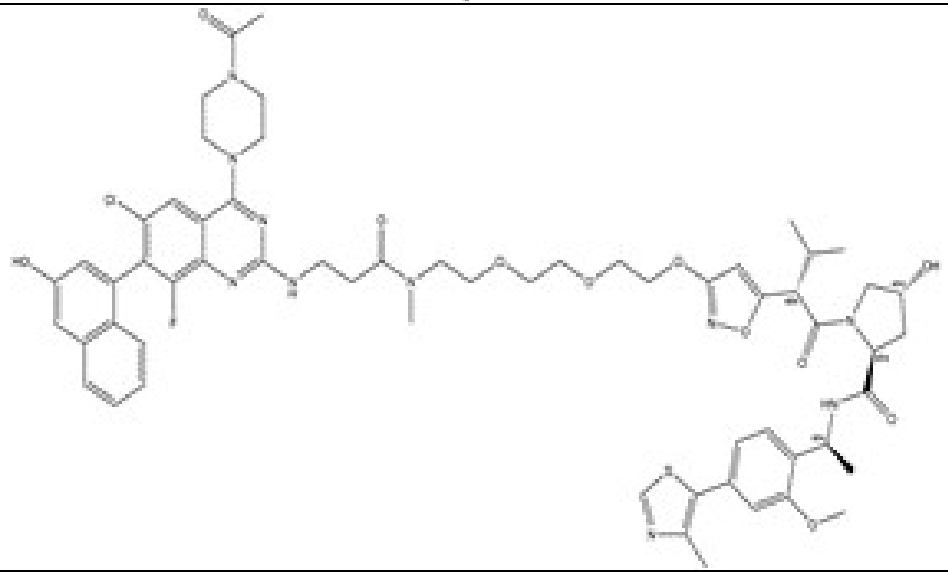
376		(2S,4R)-1-((2S,E)-2-(terc-butil)-23-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4,23-dioxo-6,9,12,15,18-pentaoxa-3-azatricos-21-enoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	8
377		(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-((5-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-5-oxopentil)oxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	8

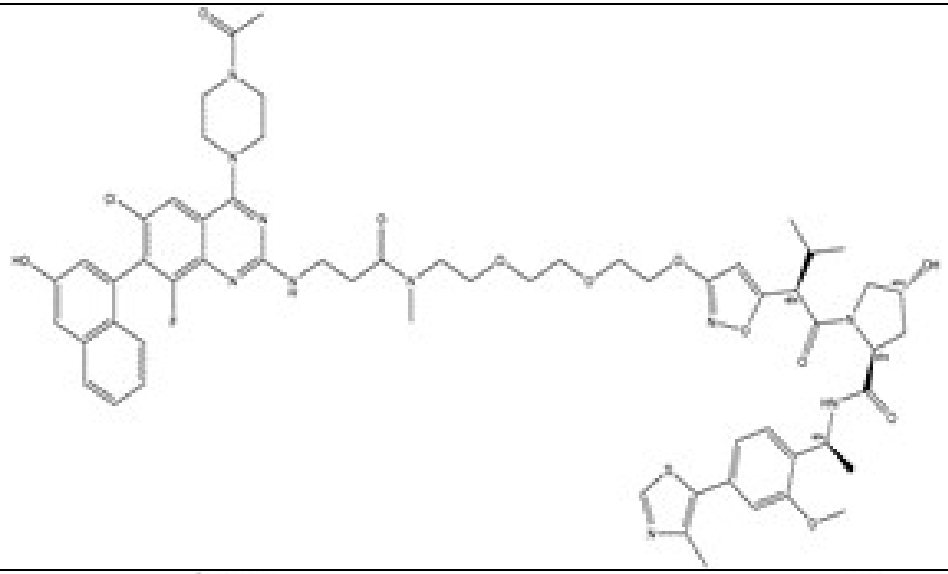
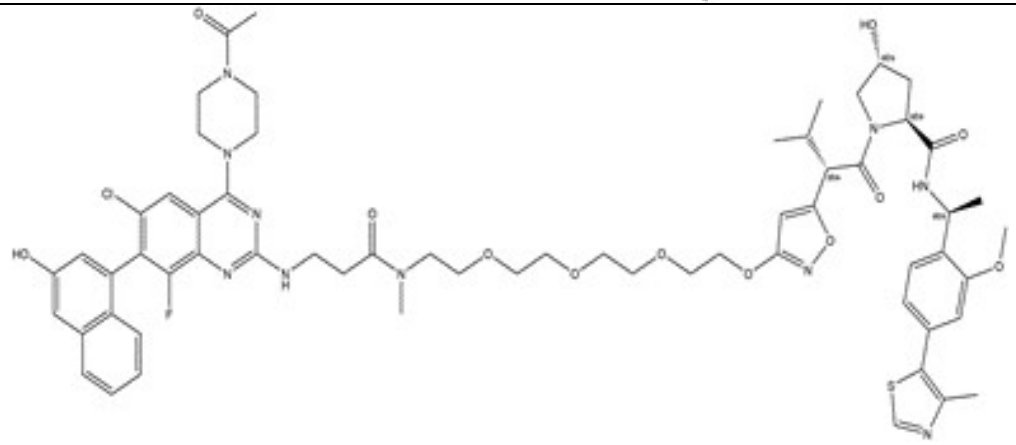
378		(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(2-((5-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-5-oxopentil)oxi)etoxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	8
379		(2S,4R)-1-((2S)-2-(terc-butil)-17-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4,17-dioxo-6,9,12-trioxa-3-azaheptadecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	8

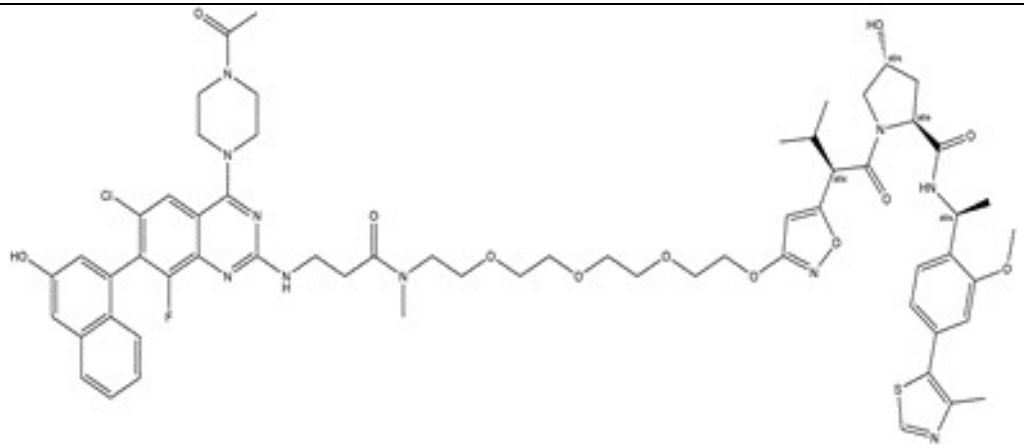
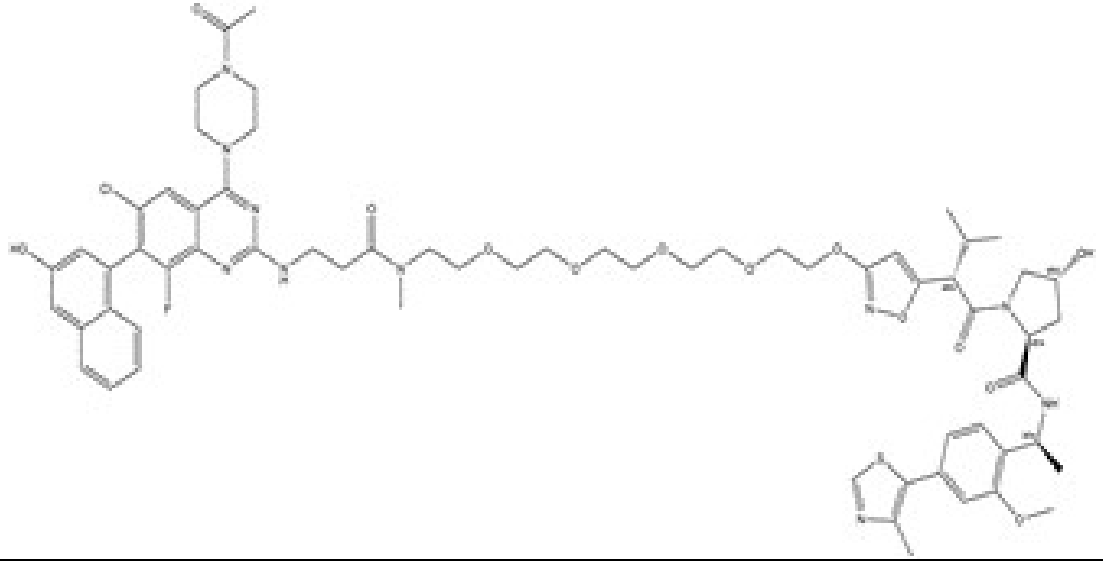
380		(2S,4R)-1-((2S)-2-(terc-butil)-20-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4,20-dioxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaicosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	8
381		(2S,4R)-1-((2S)-2-(terc-butil)-23-(4-(6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-4-il)piperazin-1-il)-4,23-dioxo-6,9,12,15,18-pentaoxa-3-azatricosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	8

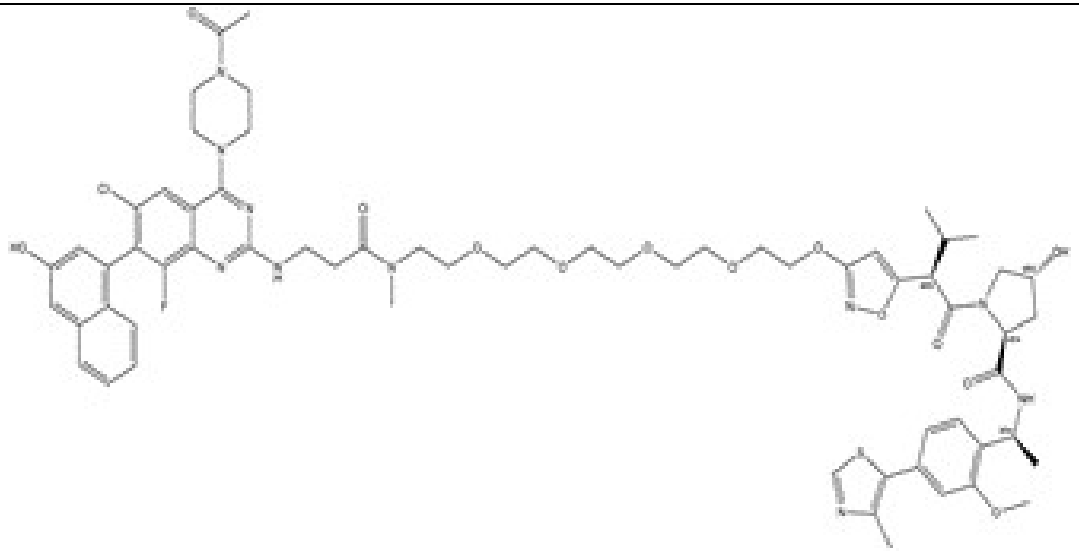
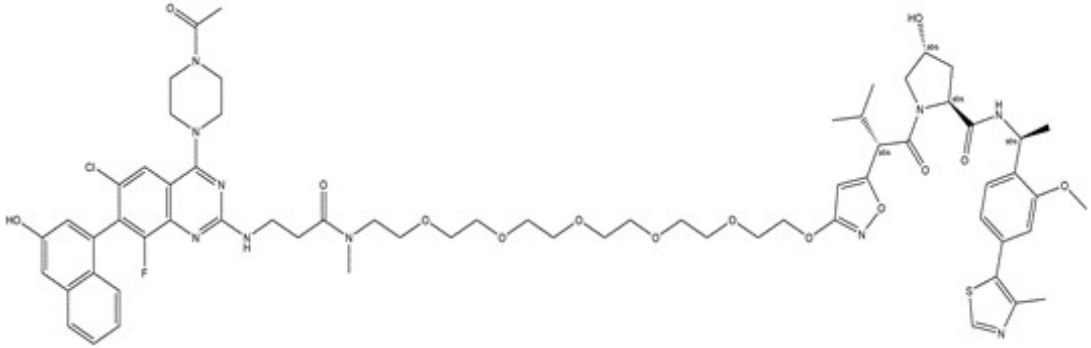
382		(2S,4R)-1-((2S)-2-(3-(2-(3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(2-metoxi-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	9

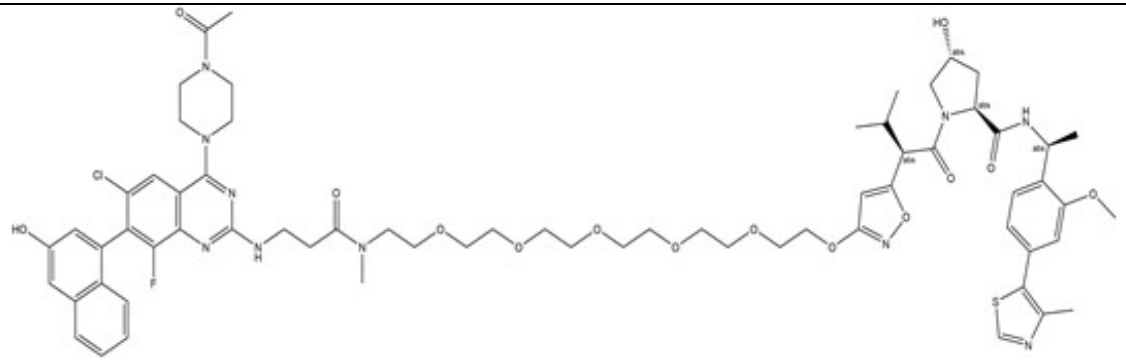
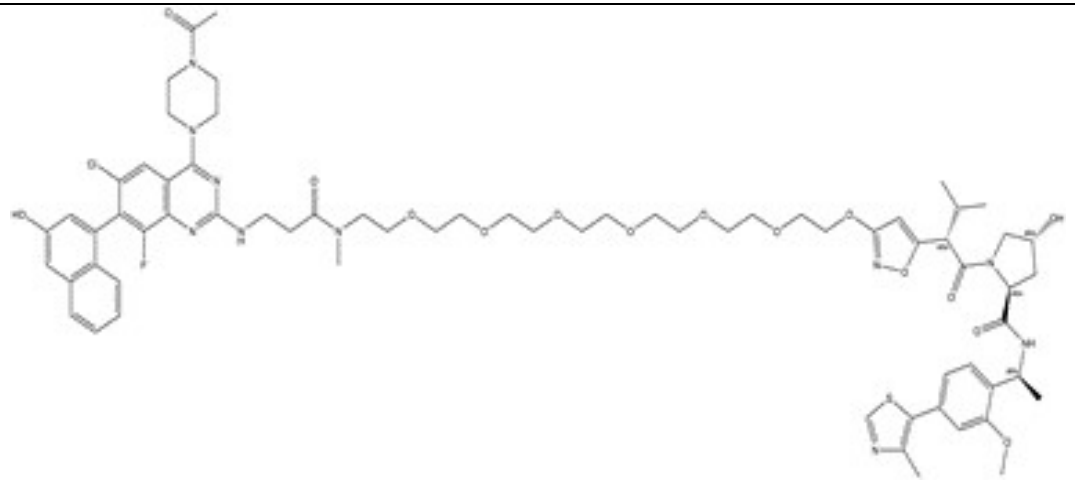
383		(2S,4R)-1-((2R)-2-(3-(2-(3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(2-metoxi-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	9
384		(2S,4R)-1-((2S)-2-(3-(2-(2-(3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(2-metoxi-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	9

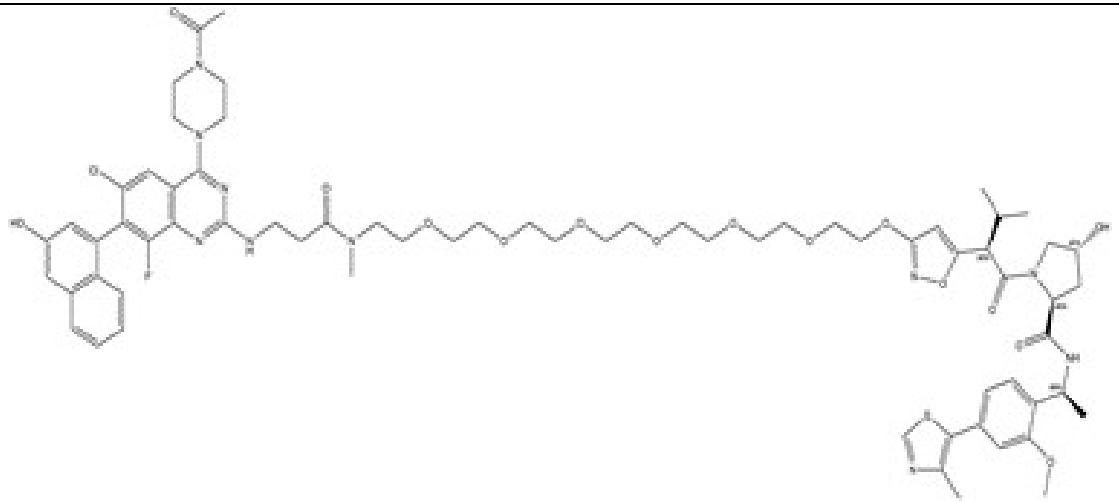
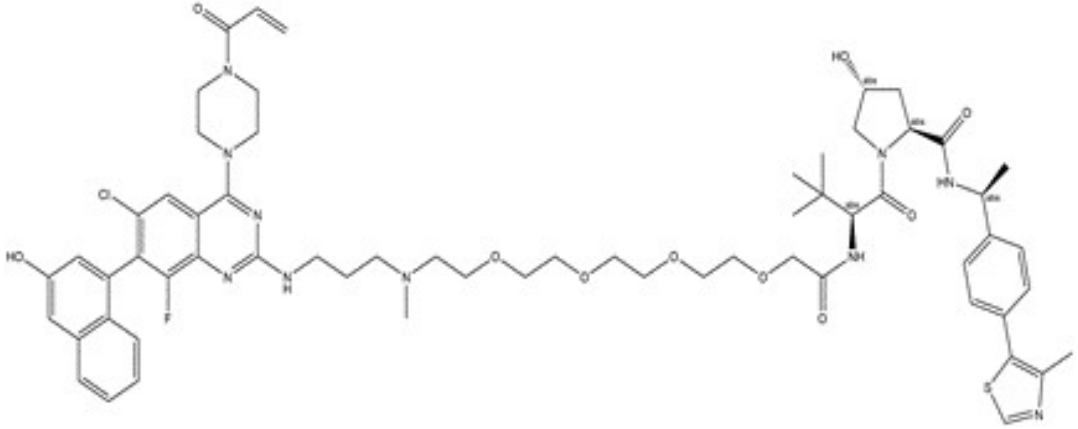
385		(2S,4R)-1-((2R)-2-(3-(2-(2-(3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(2-metoxi-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	9
386		(2S,4R)-1-((2S)-2-(3-(2-(2-(2-(3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)etoxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(2-metoxi-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	9

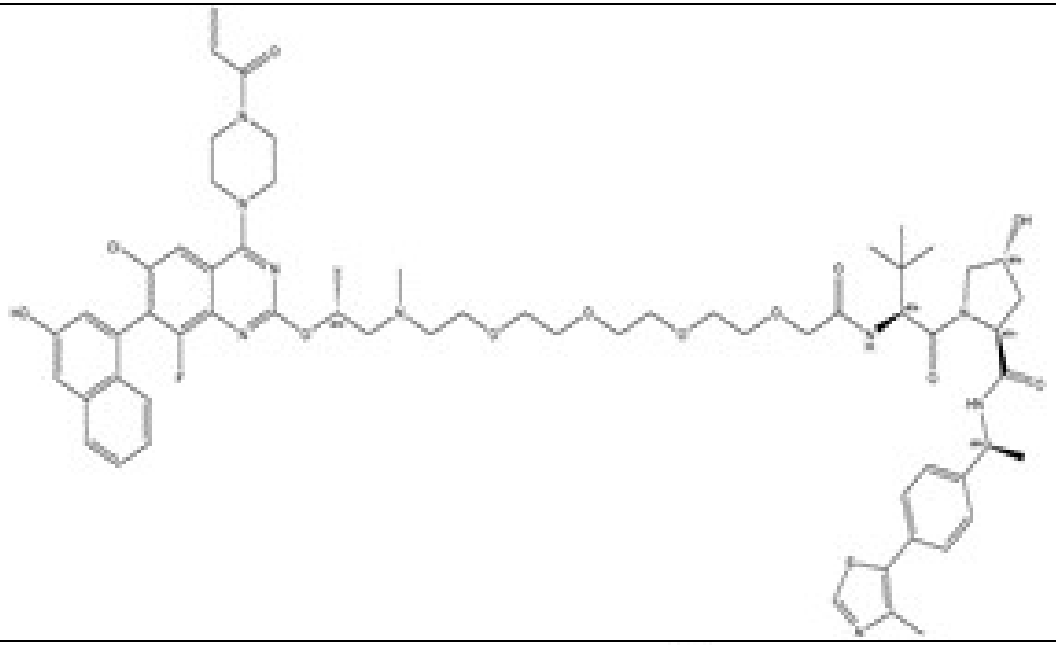
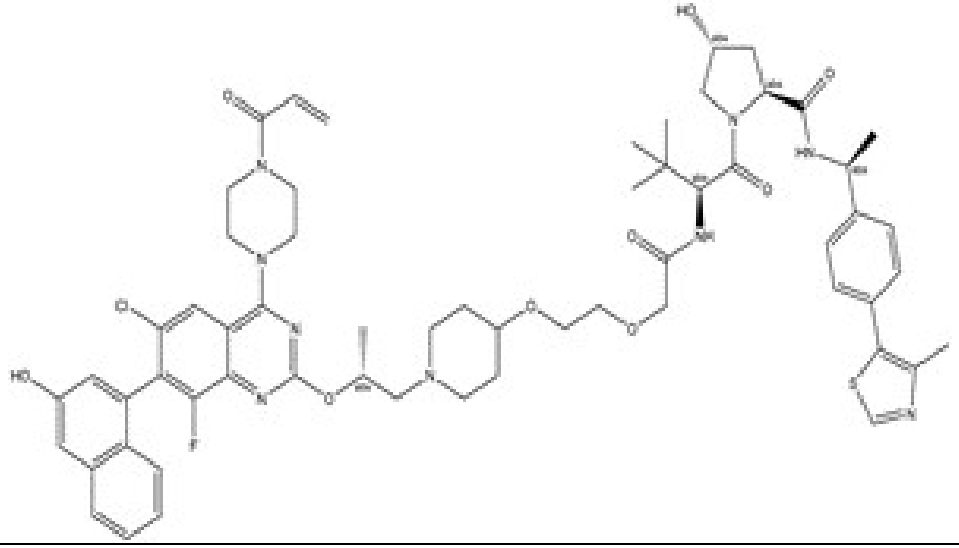
387		(2S,4R)-1-((2R)-2-(3-(2-(2-(2-(3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)etoxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(2-metoxi-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	9
388		(2S,4R)-1-((2S)-2-(3-((15-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-12-metil-13-oxo-3,6,9-trioxa-12-azapentadecil)oxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(2-metoxi-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	9

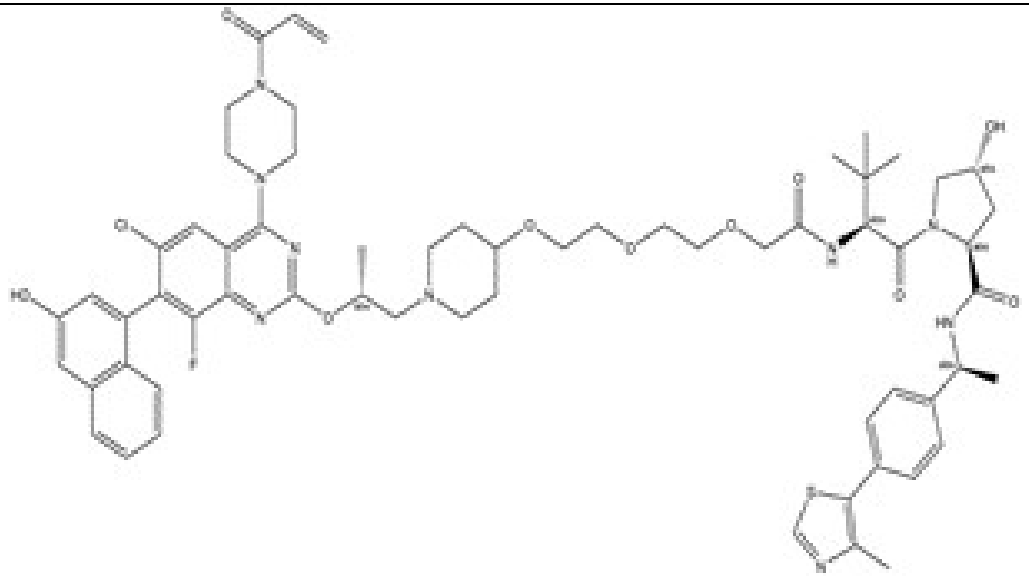
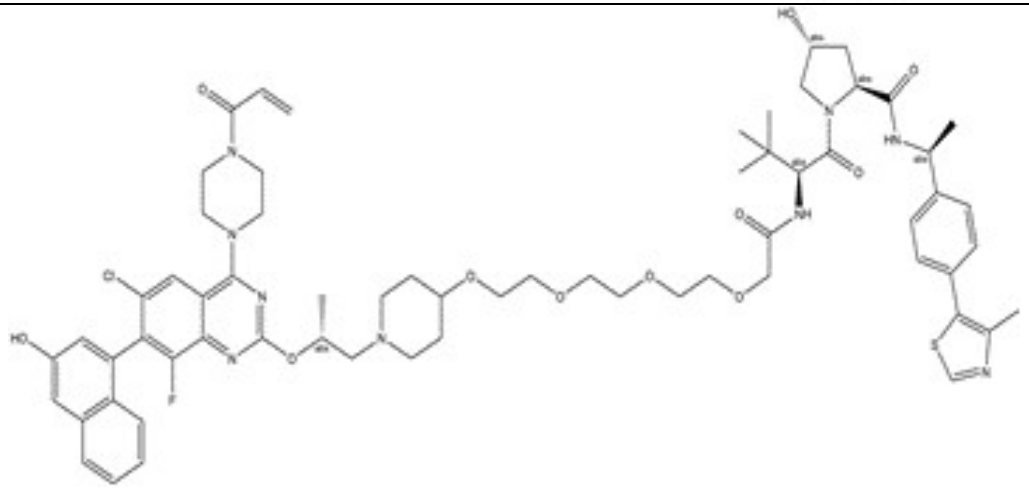
389		(2S,4R)-1-((2R)-2-(3-((15-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-12-metil-13-oxo-3,6,9-trioxa-12-azapentadecil)oxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(2-metoxi-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	9
390		(2S,4R)-1-((2S)-2-(3-((18-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-15-metil-16-oxo-3,6,9,12-tetraoxa-15-azaoctadecil)oxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(2-metoxi-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	9

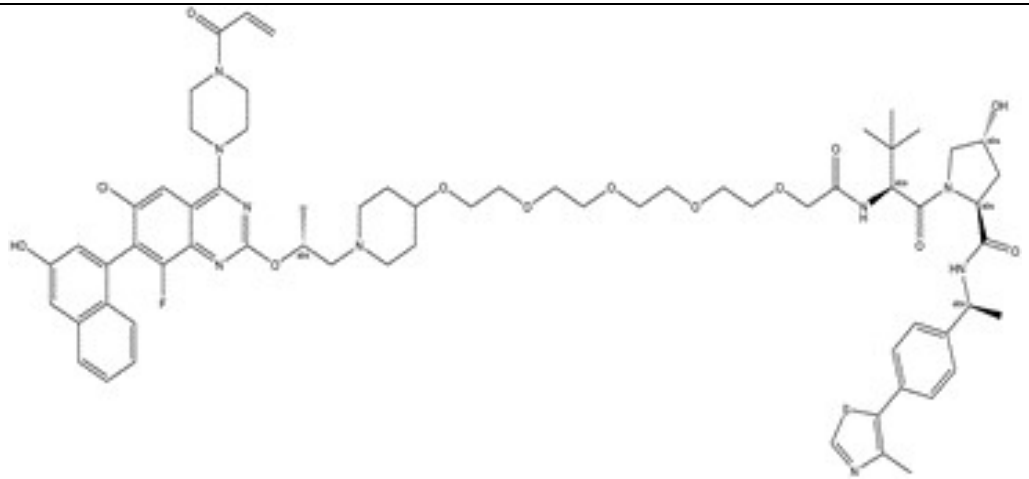
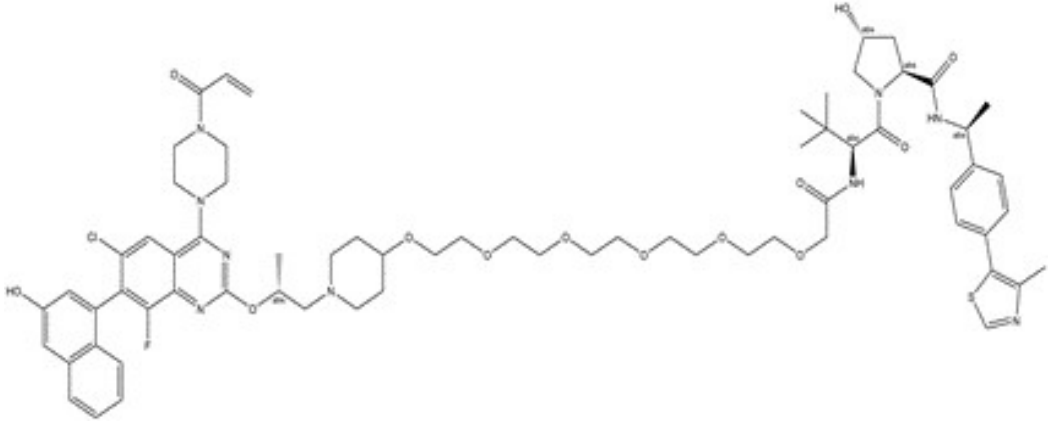
391		(2S,4R)-1-((2R)-2-(3-((18-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-15-metil-16-oxo-3,6,9,12-tetraoxa-15-azaoctadecil)oxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(2-metoxi-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	9
392		(2S,4R)-1-((2S)-2-(3-((21-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-18-metil-19-oxo-3,6,9,12,15-pentaoxa-18-azahenicosil)oxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(2-metoxi-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	9

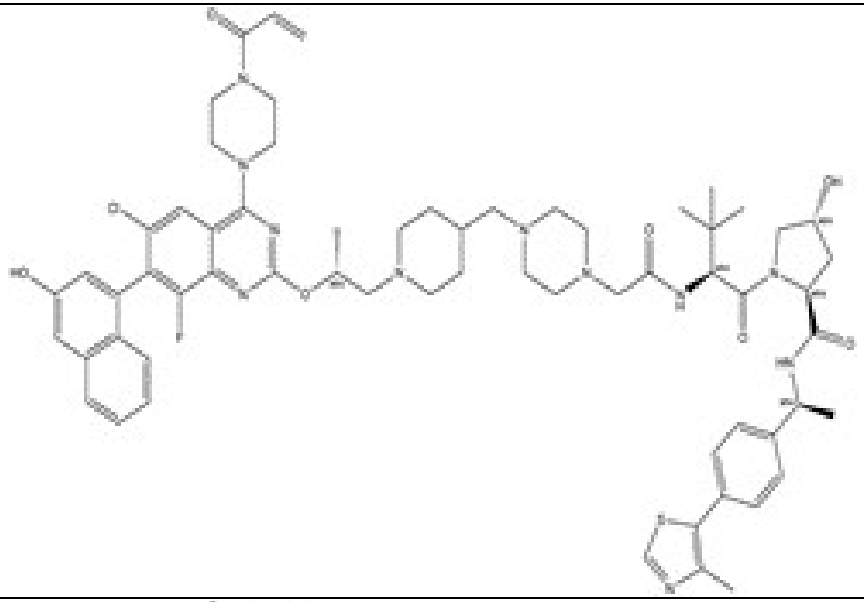
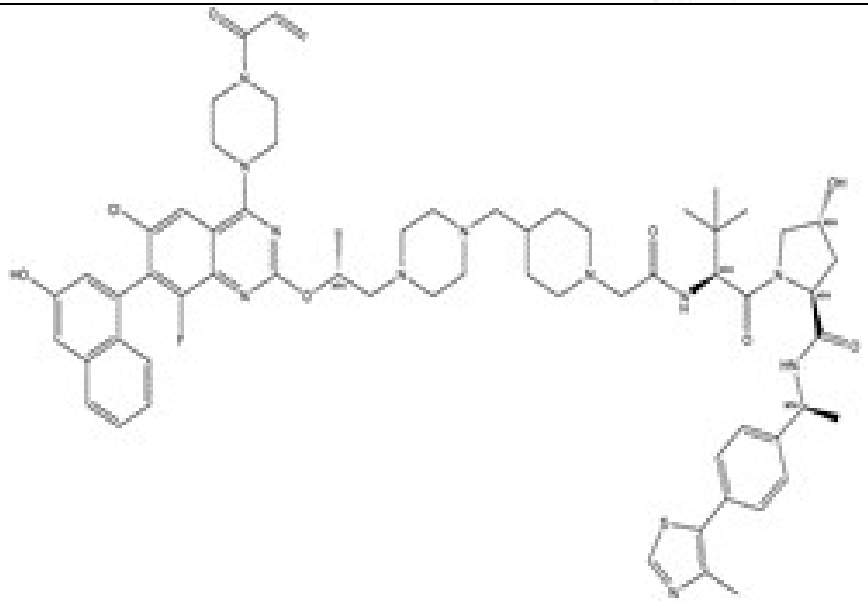
393		(2S,4R)-1-((2R)-2-(3-((21-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-18-metil-19-oxo-3,6,9,12,15-pentaoxa-18-azahenicosil)oxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(2-metoxi-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	9
394		(2S,4R)-1-((2S)-2-(3-((24-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-21-metil-22-oxo-3,6,9,12,15,18-hexaoxa-21-azatetracosil)oxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(2-metoxi-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	9

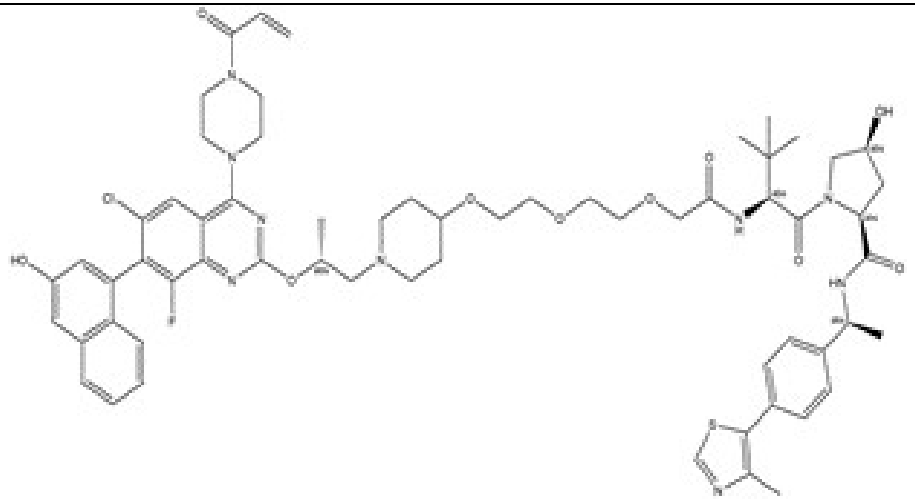
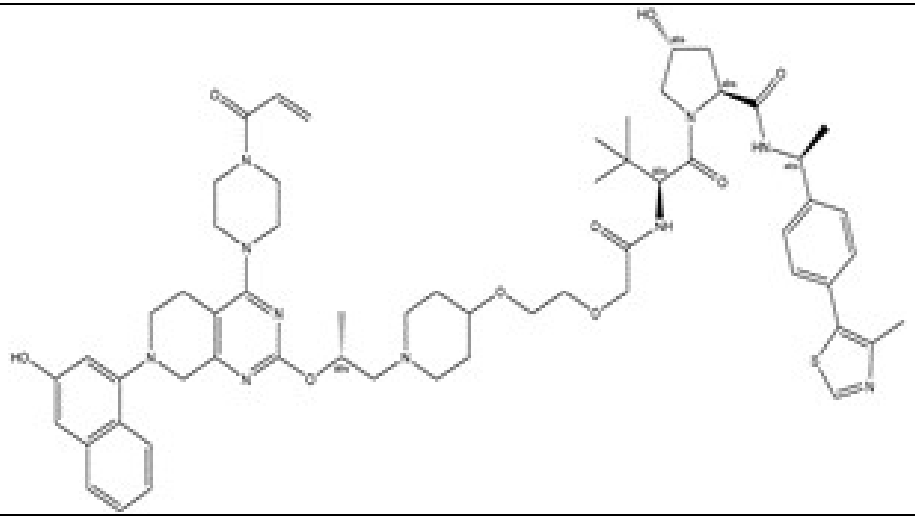
395		(2S,4R)-1-((2R)-2-(3-((24-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-21-metil-22-oxo-3,6,9,12,15,18-hexaoxa-21-azatetracosil)oxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(2-metoxi-4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	9
396		(2S,4R)-1-((2S)-21-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-2-(terc-butil)-18-metil-4-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3,18-diazahenicosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	10

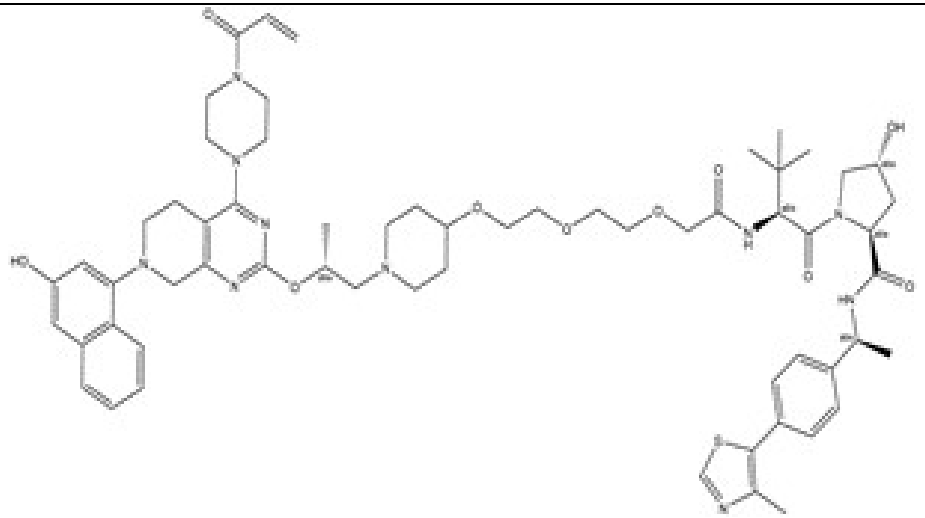
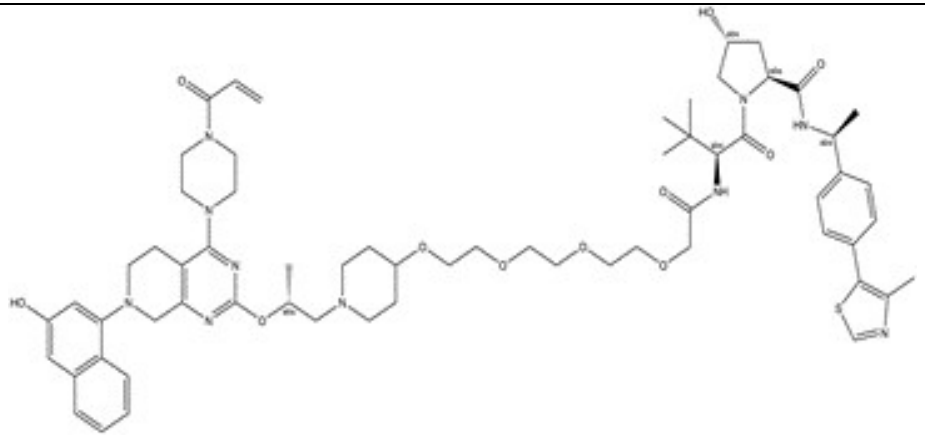
397		(2S,4R)-1-((2S,20R)-20-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)-2-(terc-butil)-18-metil-4-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3,18-diazahenicosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	11
398		(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(2-((1-((2R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	11

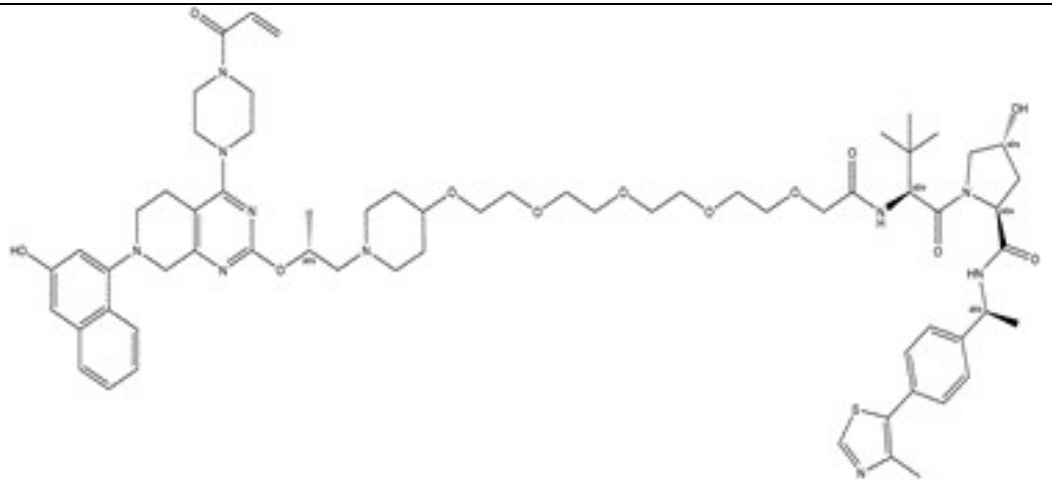
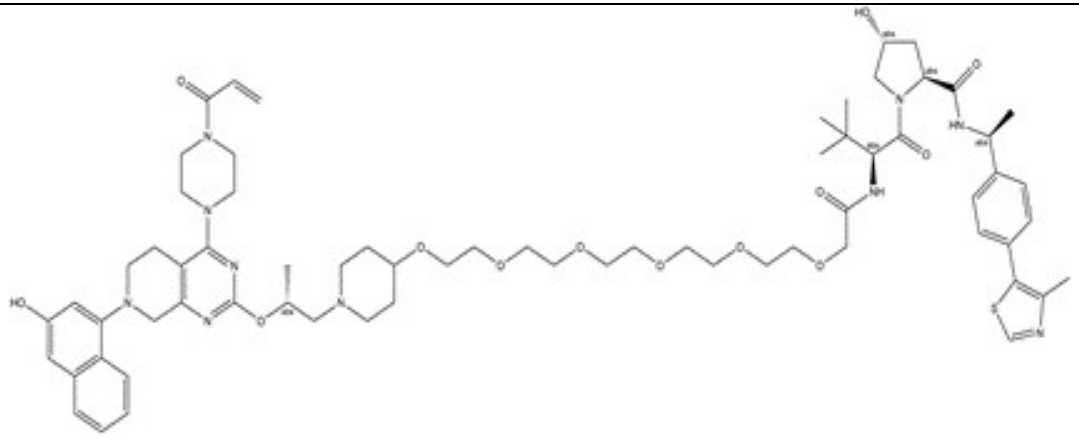
399		(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(2-(2-((1-((2R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	11
400		(2S,4R)-1-((2S)-14-((1-((2R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)-2-(terc-butil)-4-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	11

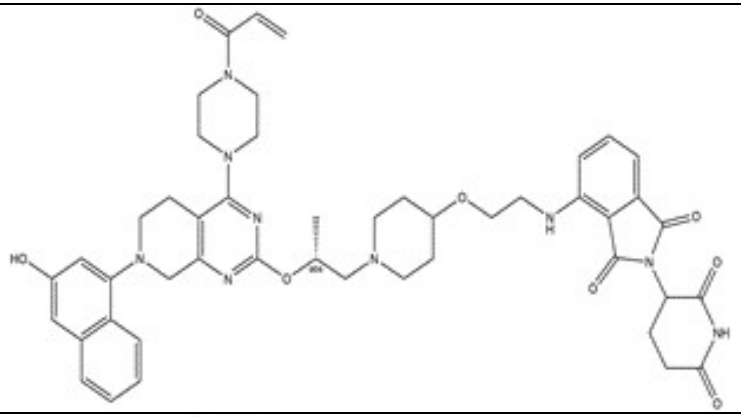
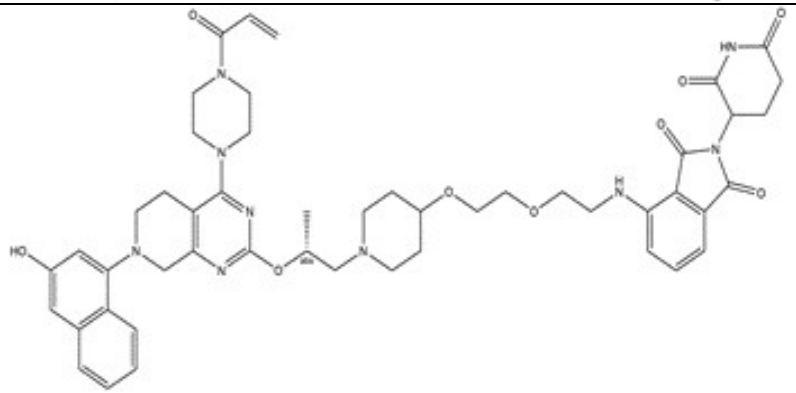
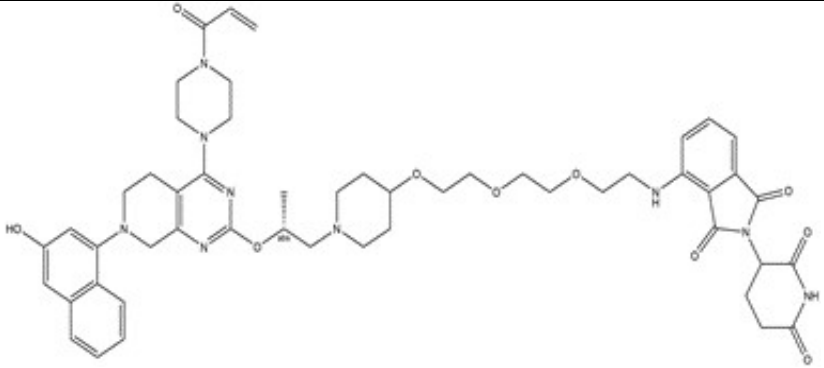
401		(2S,4R)-1-((2S)-17-((1-((2R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)-2-(terc-butil)-4-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaheptadecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	11
402		(2S,4R)-1-((2S)-20-((1-((2R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)-2-(terc-butil)-4-oxo-6,9,12,15,18-pentaoxa-3-azaicosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	11

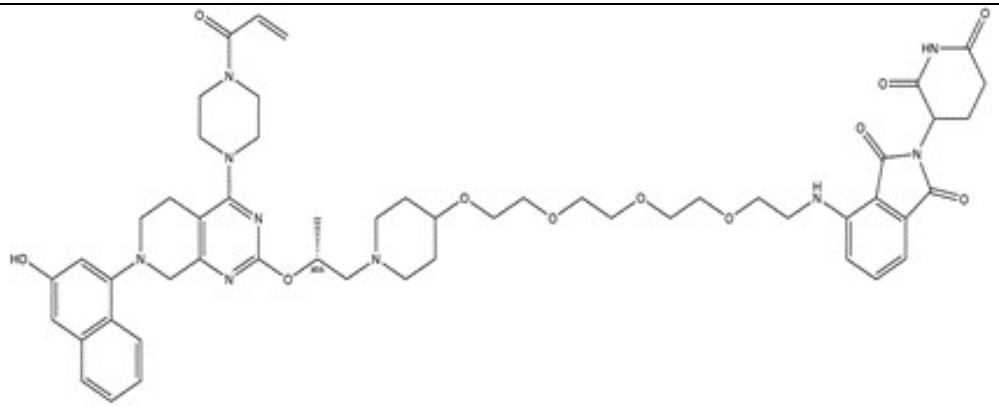
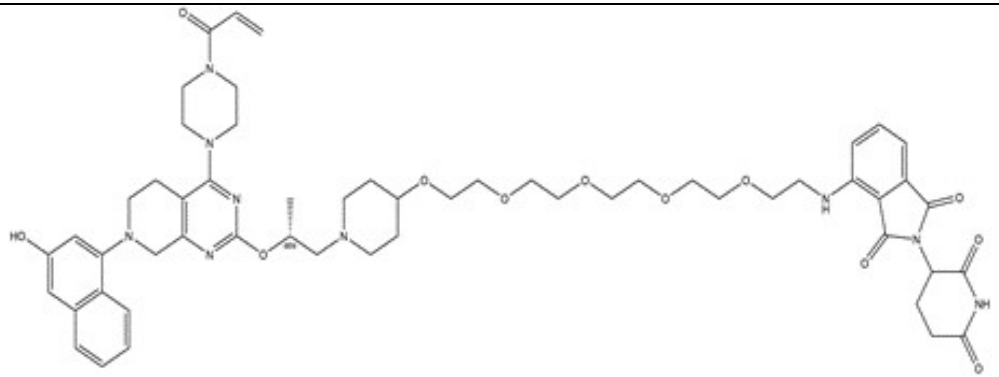
403		(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(4-((1-((2R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	11
404		(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(4-((4-((2R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	11

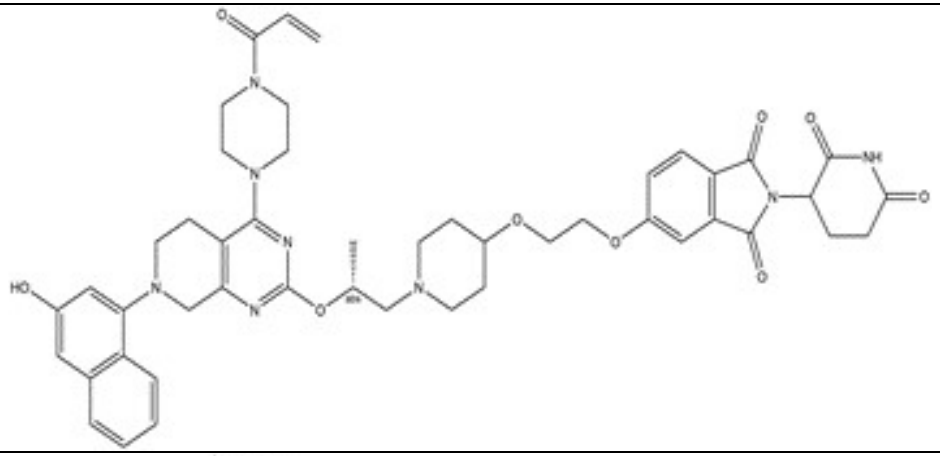
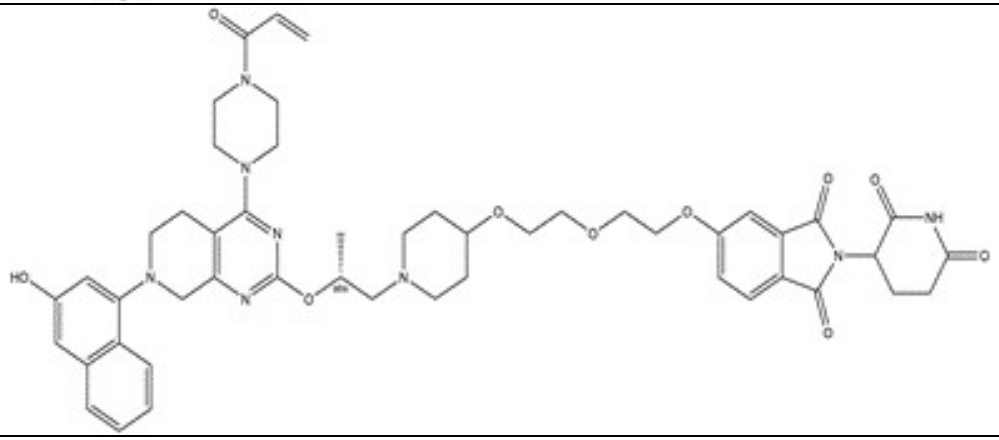
405		(2S,4S)-1-((2S)-2-(2-(2-(2-((1-((2R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	11
406		(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	11

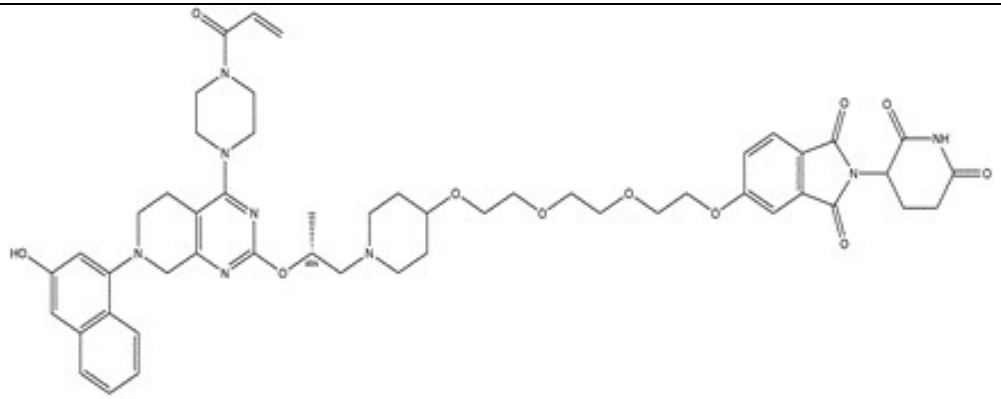
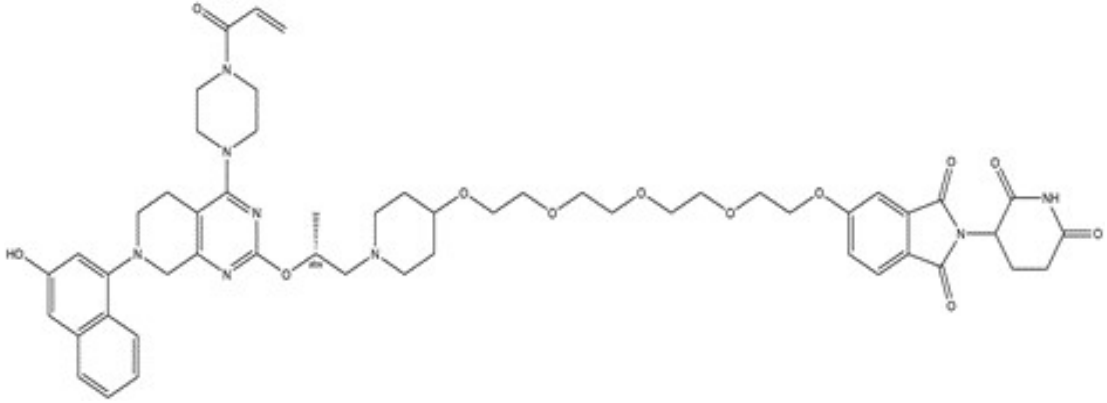
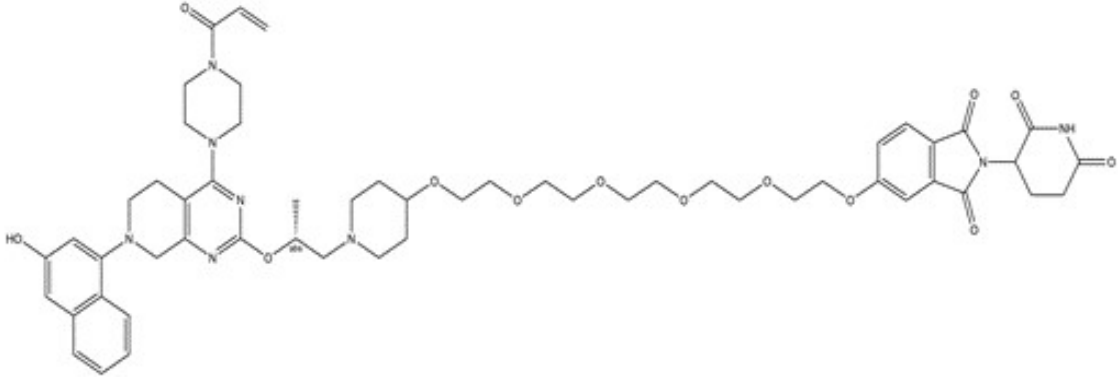
407		(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	11
408		(2S,4R)-1-((S)-14-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)-2-(terc-butil)-4-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	11

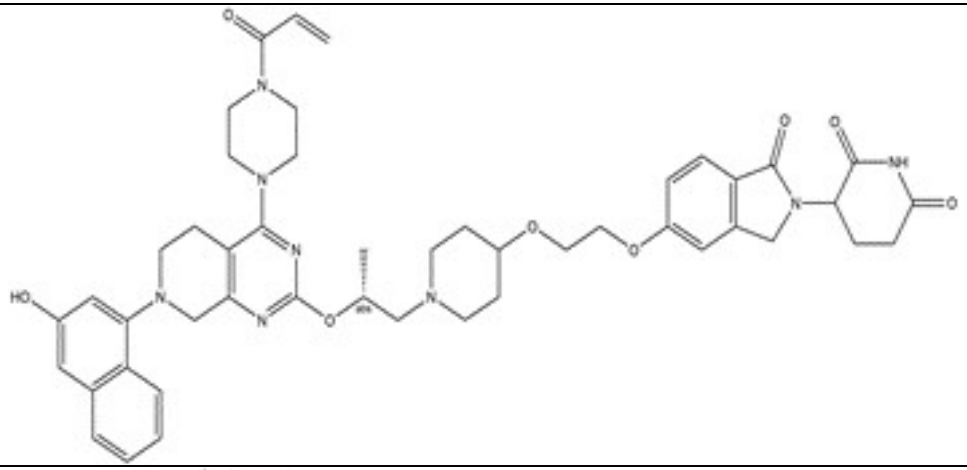
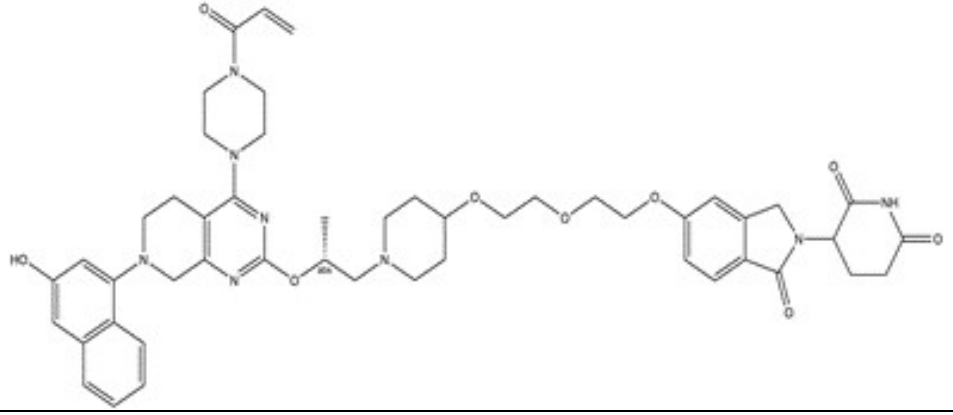
409		(2S,4R)-1-((S)-17-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)-2-(terc-butil)-4-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaheptadecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	11
410		(2S,4R)-1-((S)-20-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)-2-(terc-butil)-4-oxo-6,9,12,15,18-pentaoxa-3-azaicosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	11

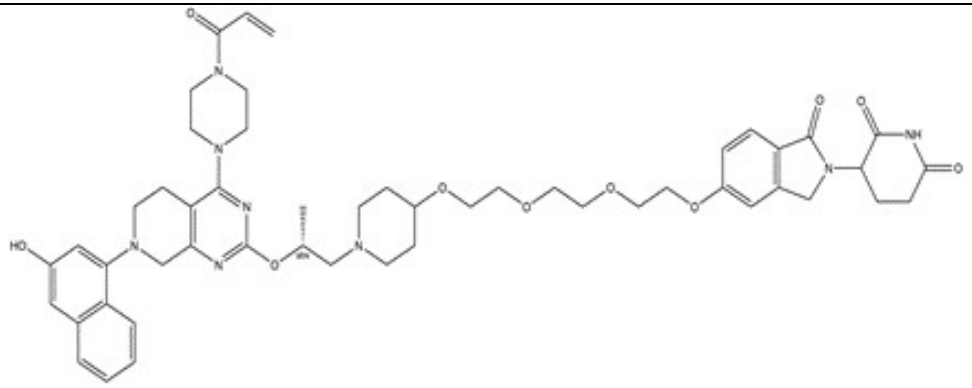
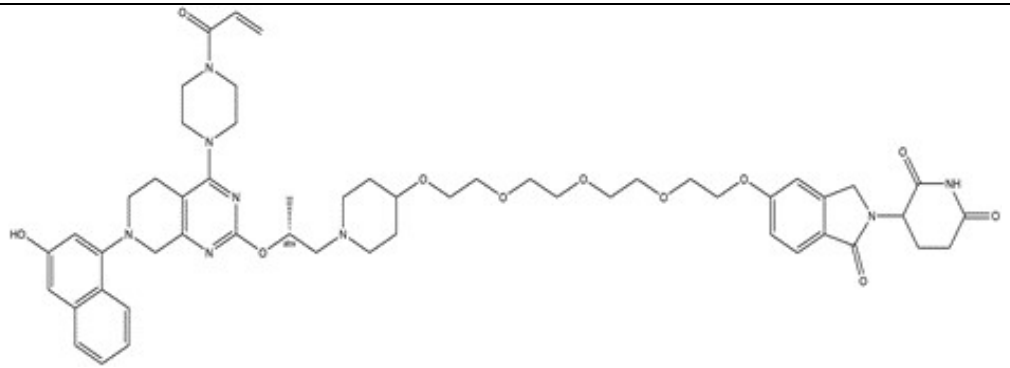
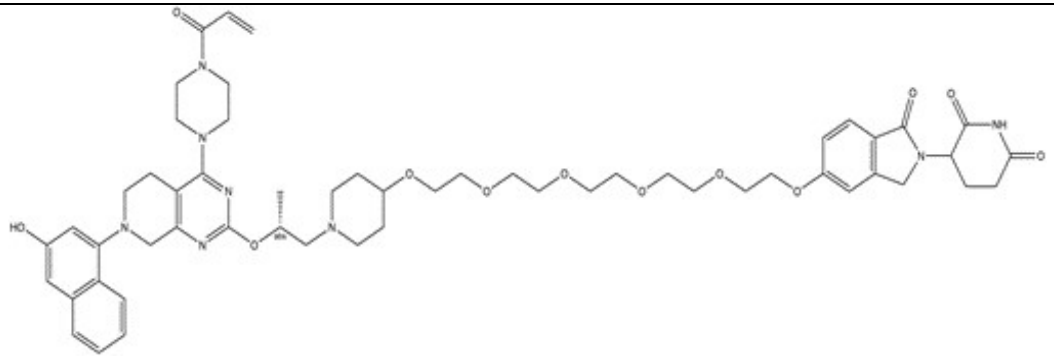
411		4-((2-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etil)amino)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona	12
412		4-((2-(2-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etil)amino)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona	12
413		4-((2-(2-(2-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)amino)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona	12

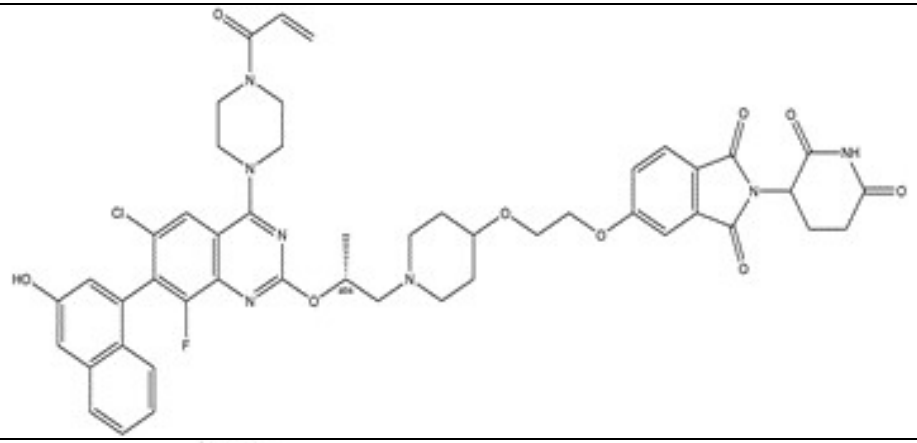
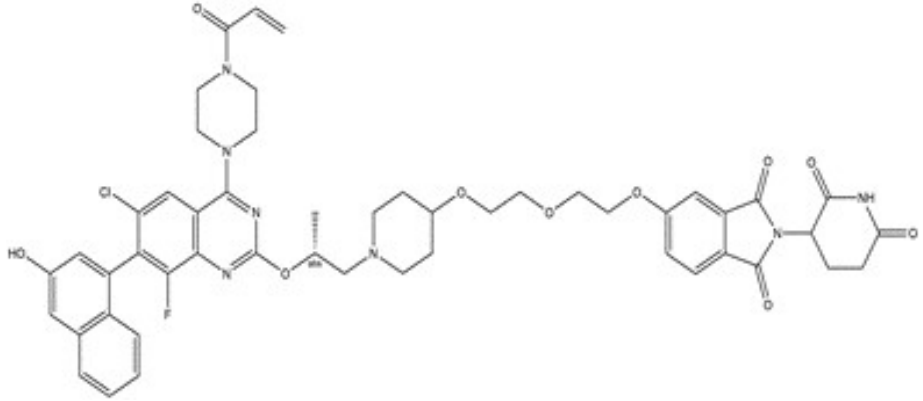
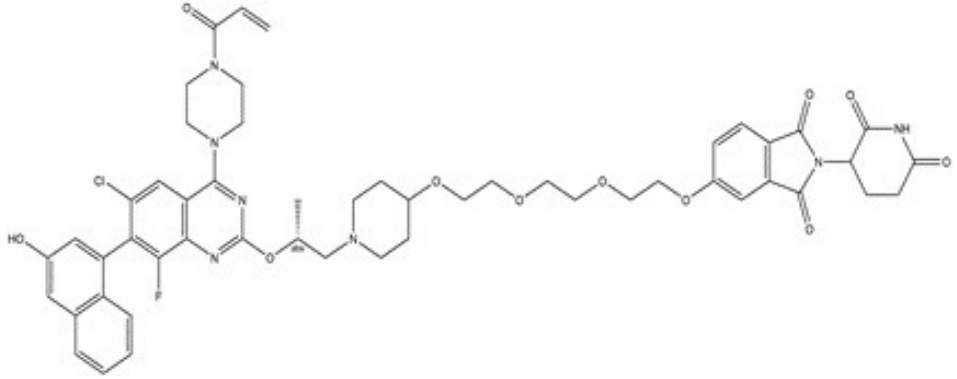
414		4-((2-(2-(2-(2-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etil)amino)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona	12
415		4-((14-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)amino)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona	12

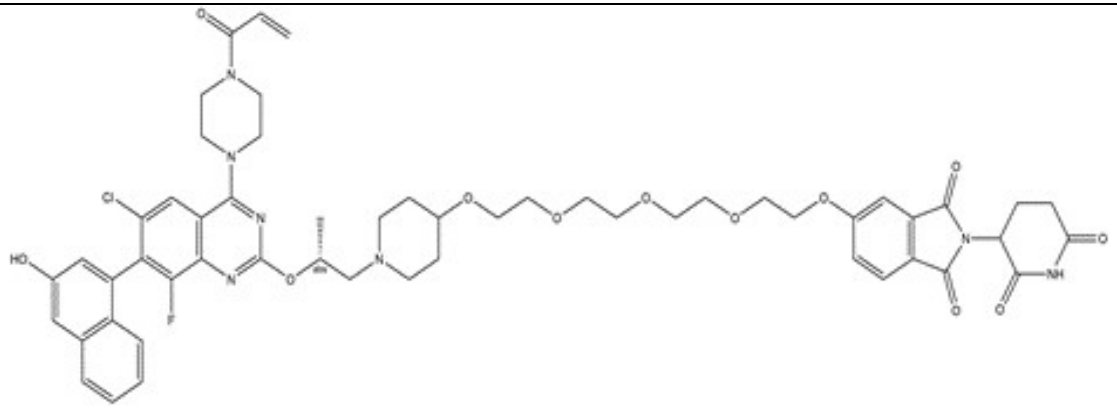
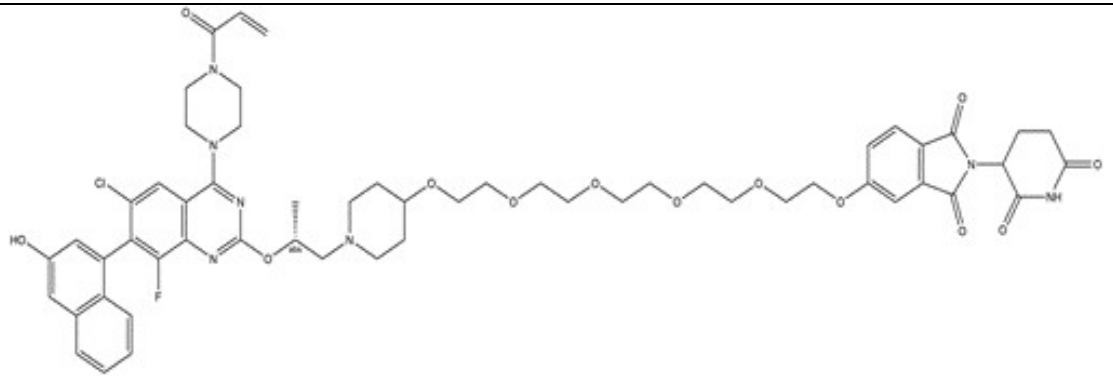
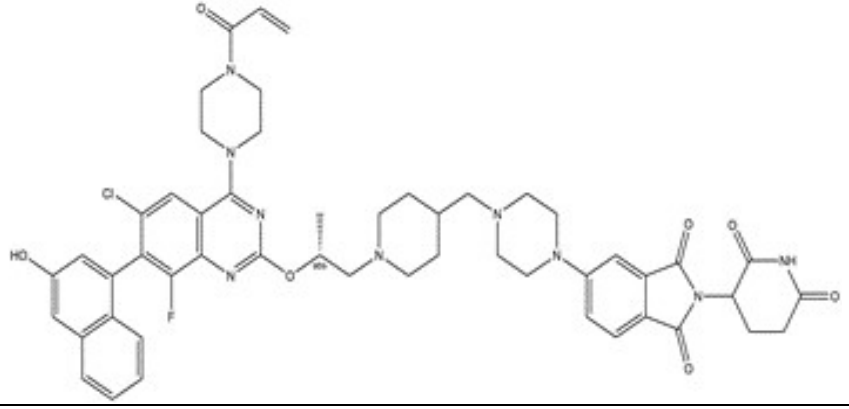
416		5-(2-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona	12
417		5-(2-(2-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona	12

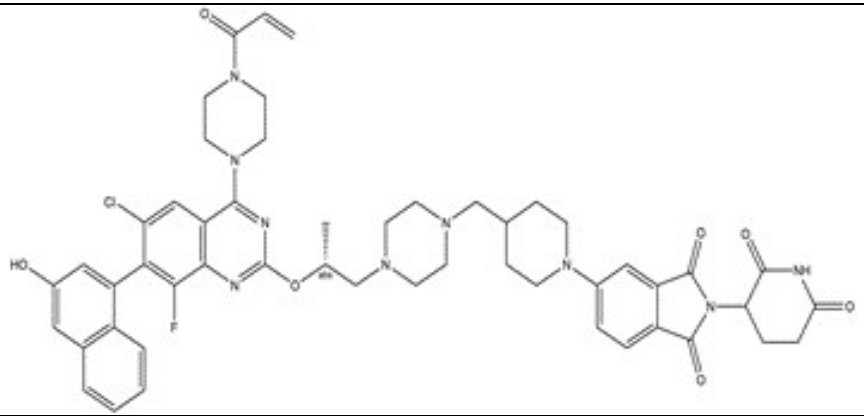
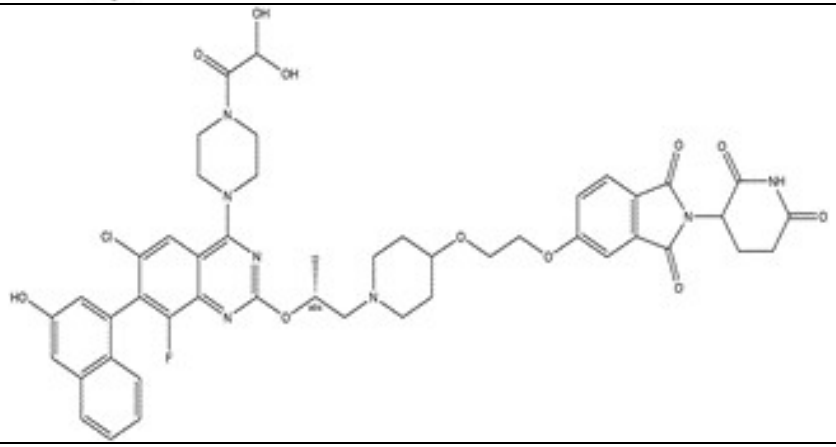
418		5-(2-(2-(2-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona	12
419		5-(2-(2-(2-(2-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona	12
420		5-((14-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona	12

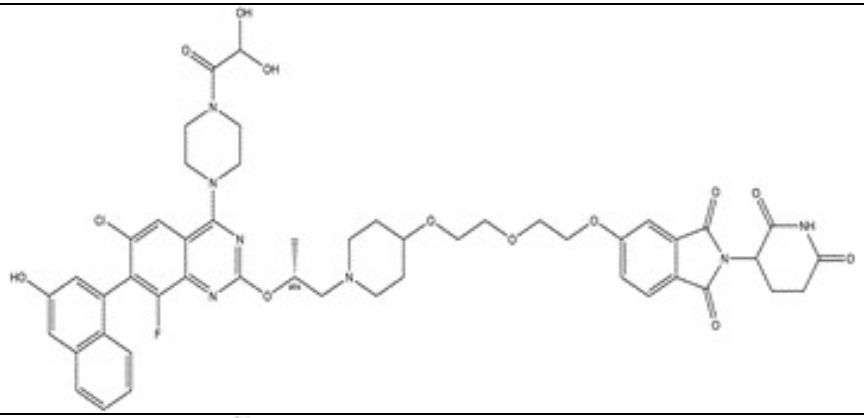
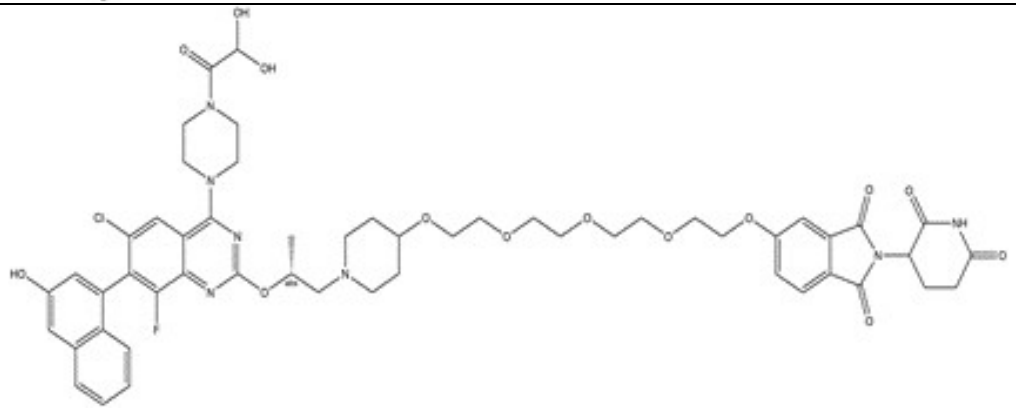
421		3-(5-(2-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona	12
422		3-(5-(2-(2-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona	12

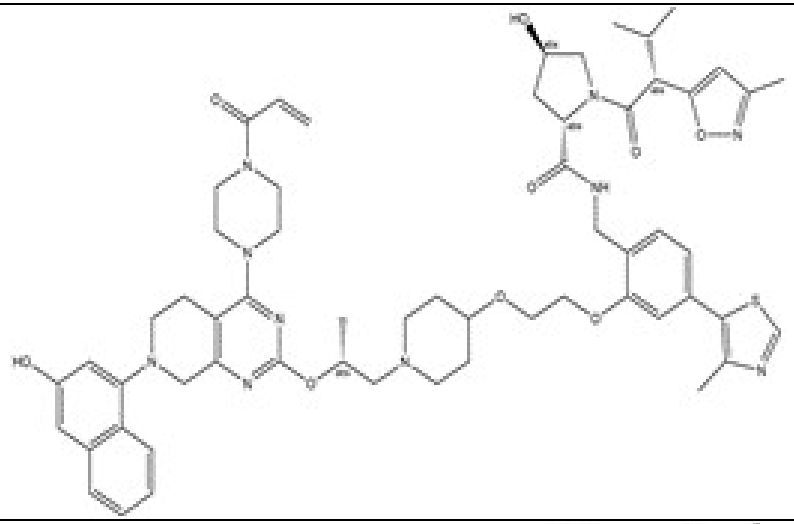
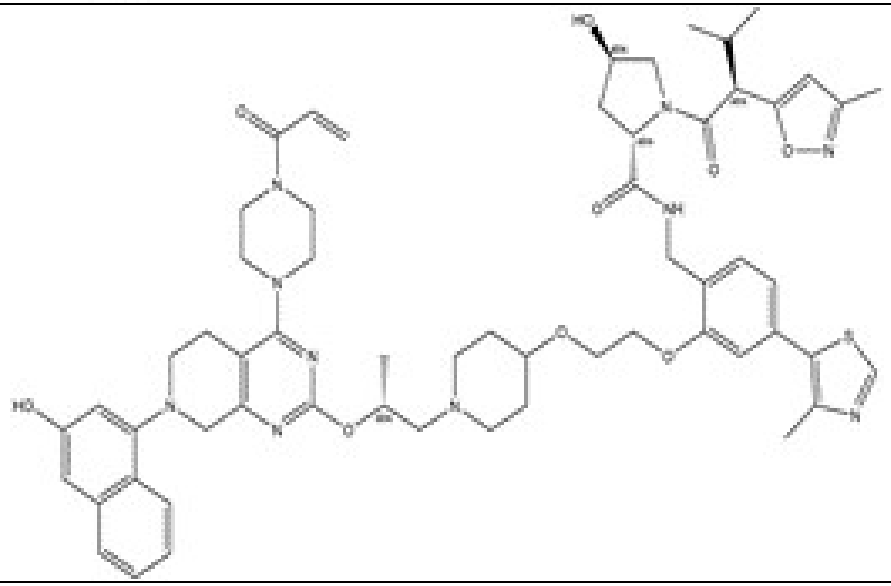
423		3-(5-(2-(2-(2-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona	12
424		3-(5-(2-(2-(2-(2-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona	12
425		3-(5-((14-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona	12

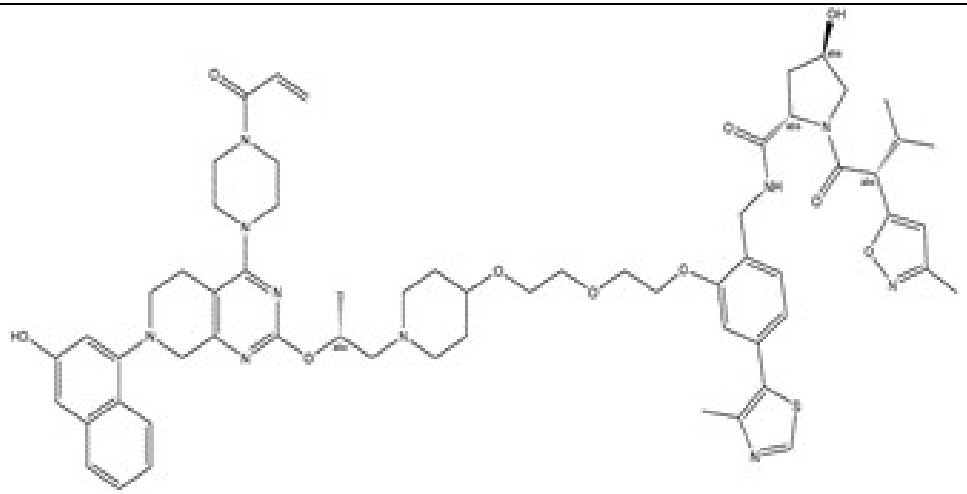
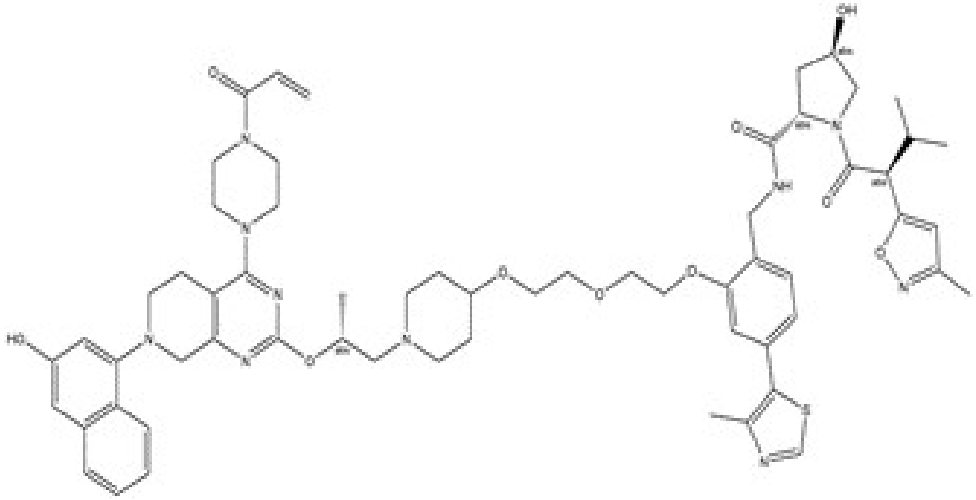
426		5-(2-((1-((2R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona	12
427		5-(2-(2-((1-((2R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona	12
428		5-(2-(2-(2-((1-((2R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona	12

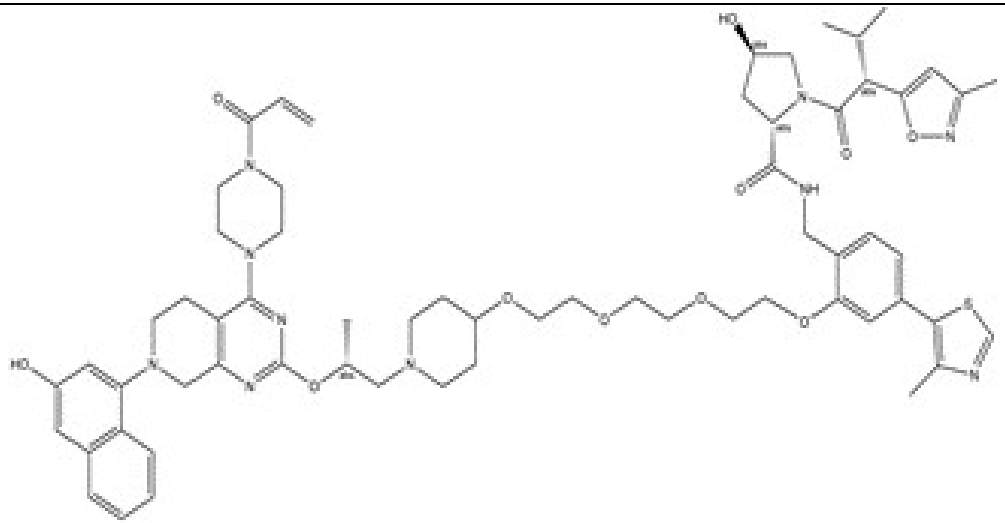
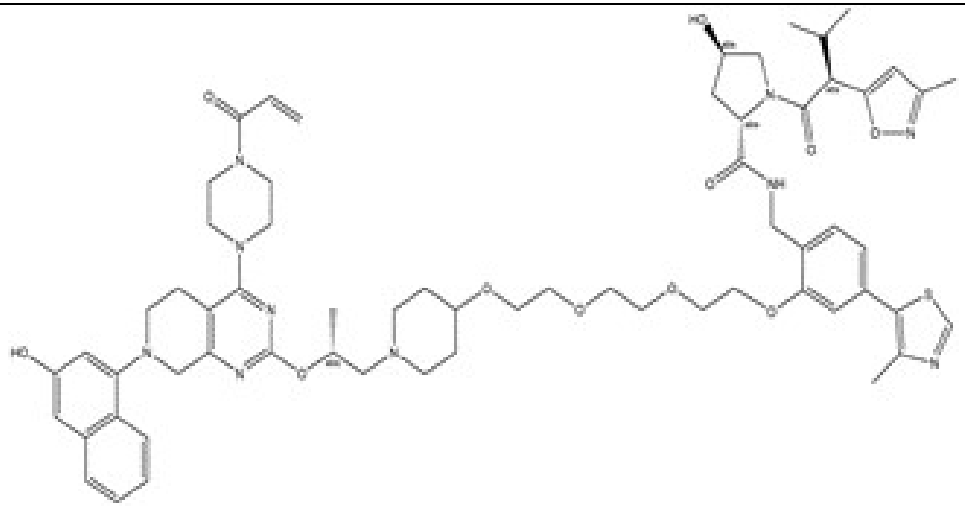
429		5-(2-(2-(2-(2-((1-((2R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona	12
430		5-((14-((1-((2R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona	12
431		5-(4-((1-((2R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona	12

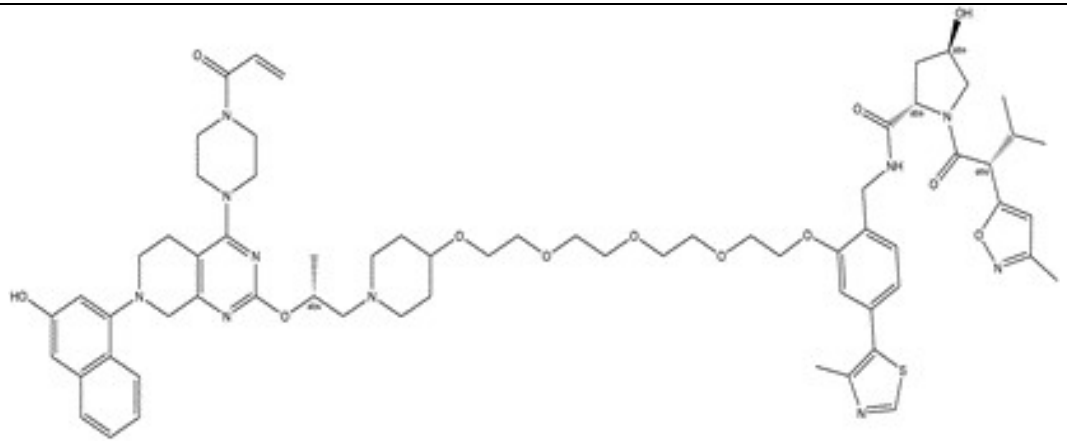
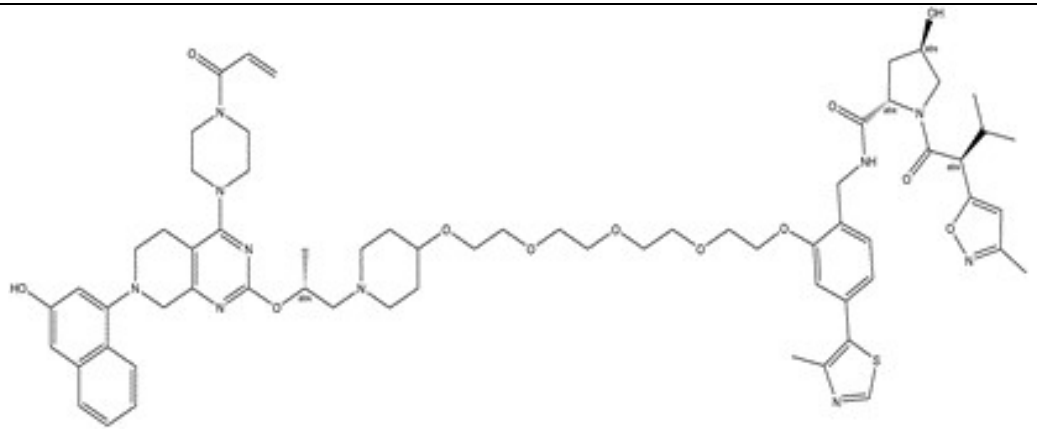
432		5-(4-((4-((2R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona	12
433		5-(2-((1-((2R)-2-((6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona	12

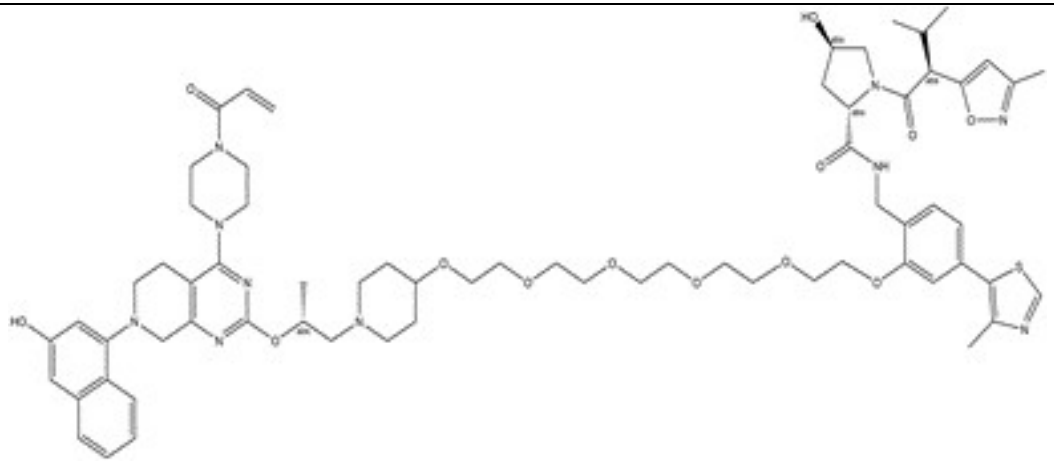
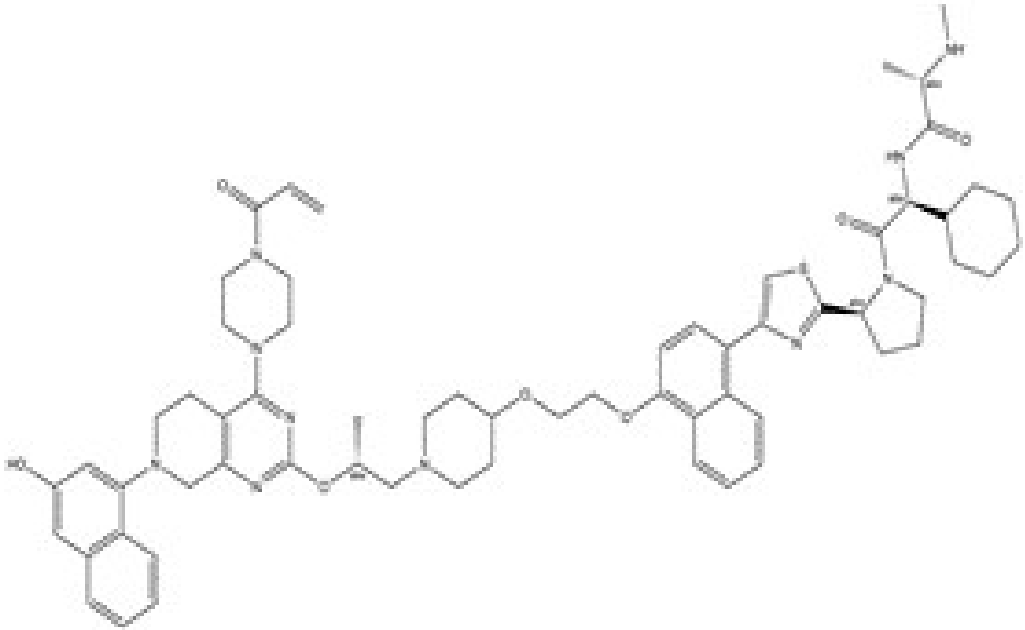
434		5-(2-(2-((1-((2R)-2-((6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona	12
435		5-(2-(2-(2-(2-((1-((2R)-2-((6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona	12

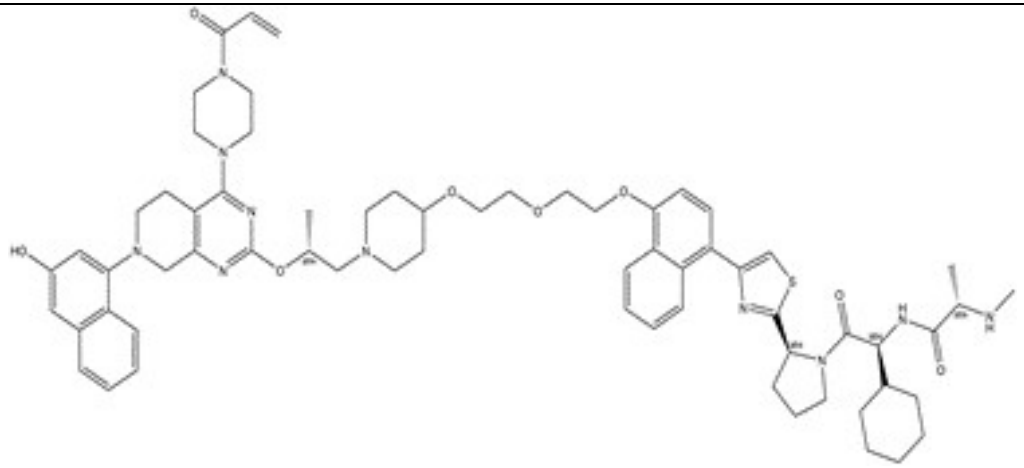
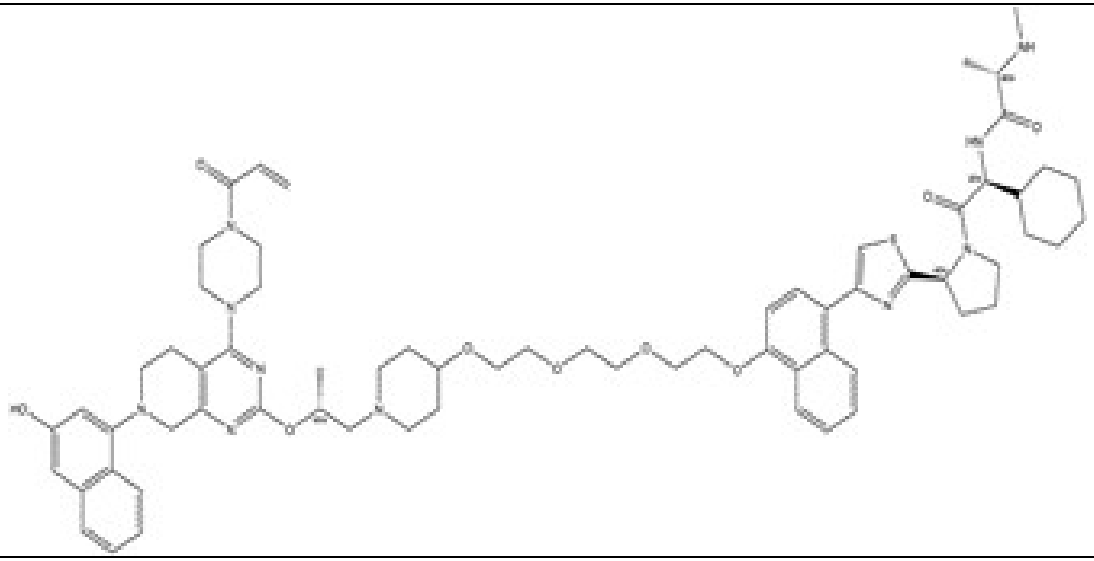
436		(2S,4R)-N-(2-(2-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	13
437		(2S,4R)-N-(2-(2-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	13

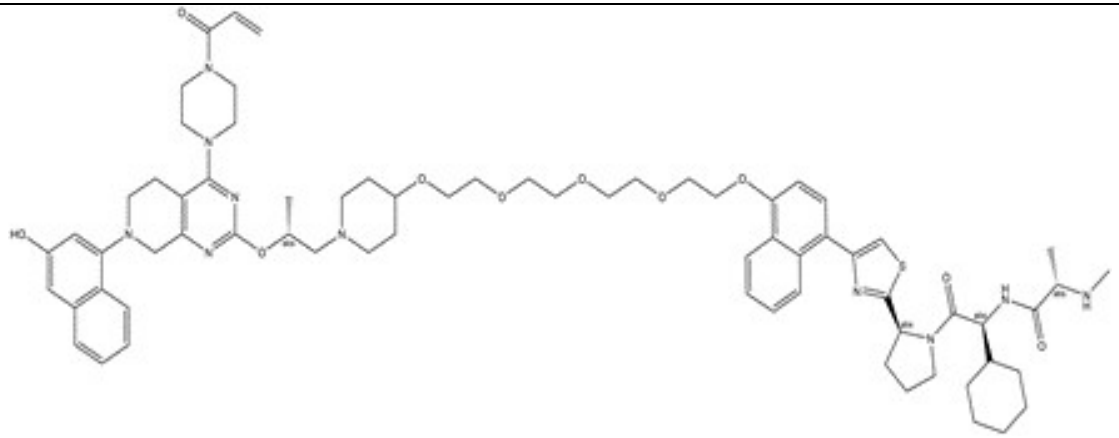
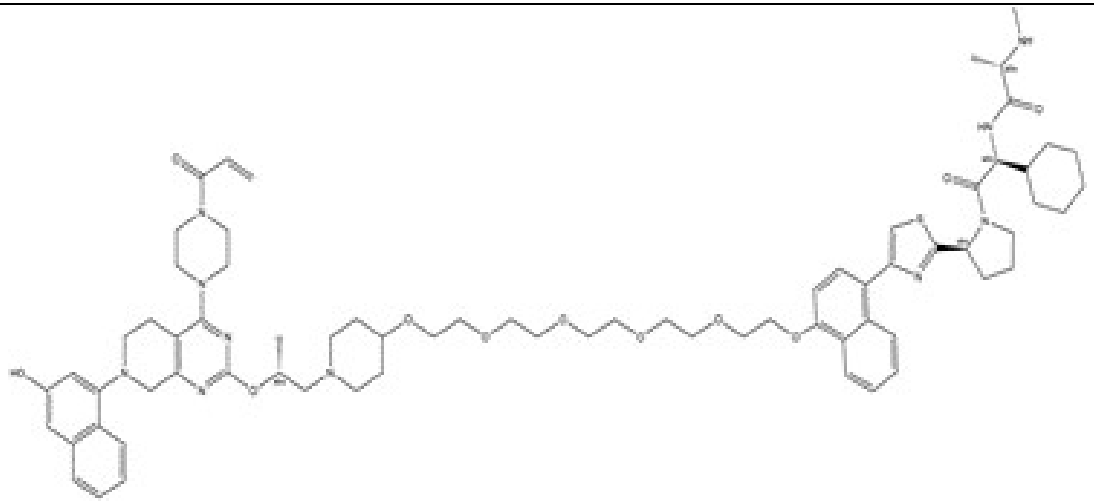
438		(2S,4R)-N-(2-(2-(2-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	13
439		(2S,4R)-N-(2-(2-(2-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	13

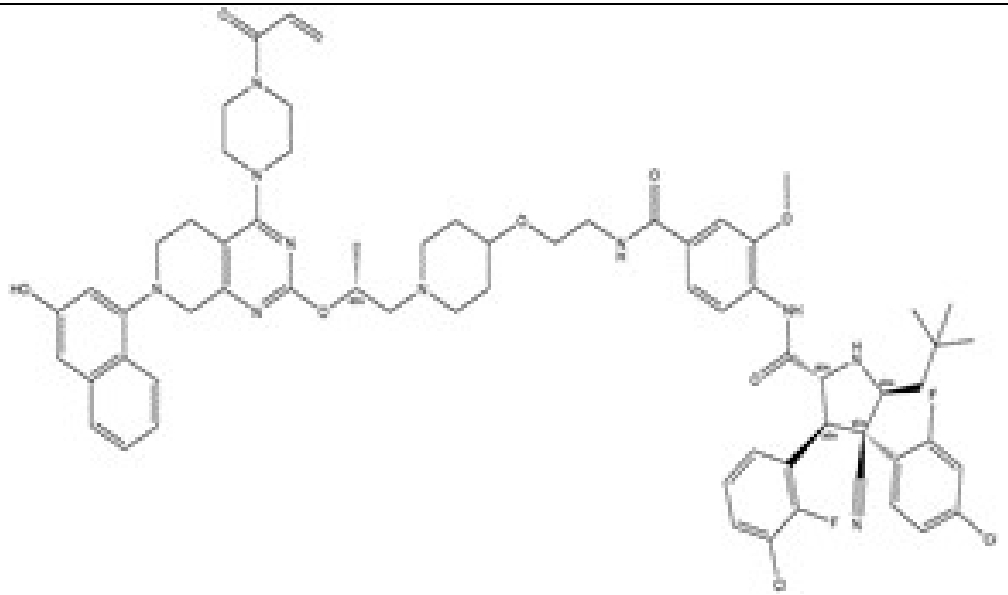
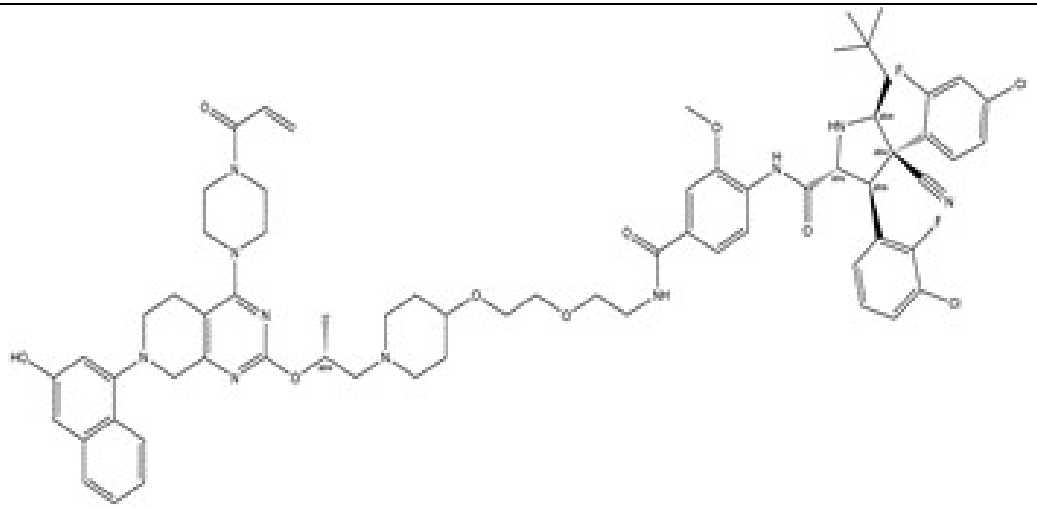
440		(2S,4R)-N-(2-(2-(2-(2-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	13
441		(2S,4R)-N-(2-(2-(2-(2-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	13

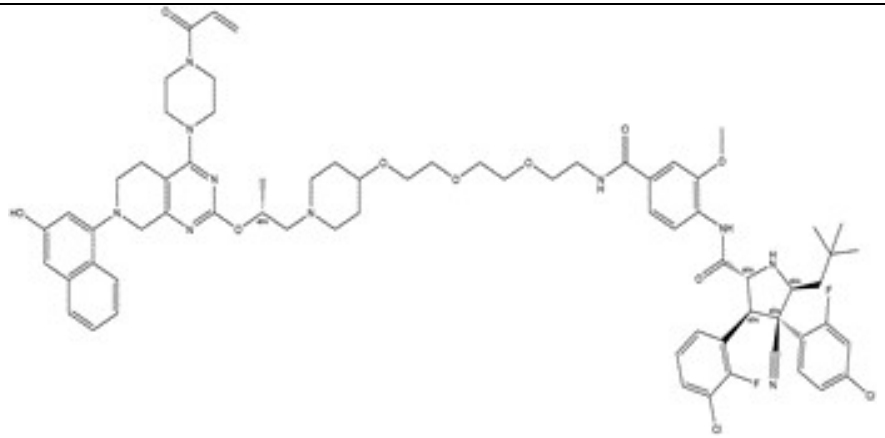
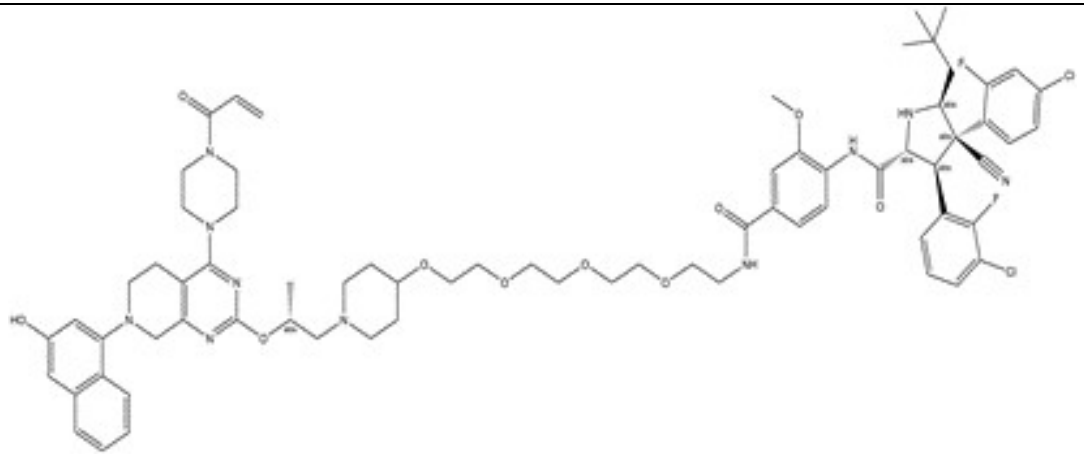
442		(2S,4R)-N-(2-(2-(2-(2-(2-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	13
443		(2S,4R)-N-(2-(2-(2-(2-(2-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	13

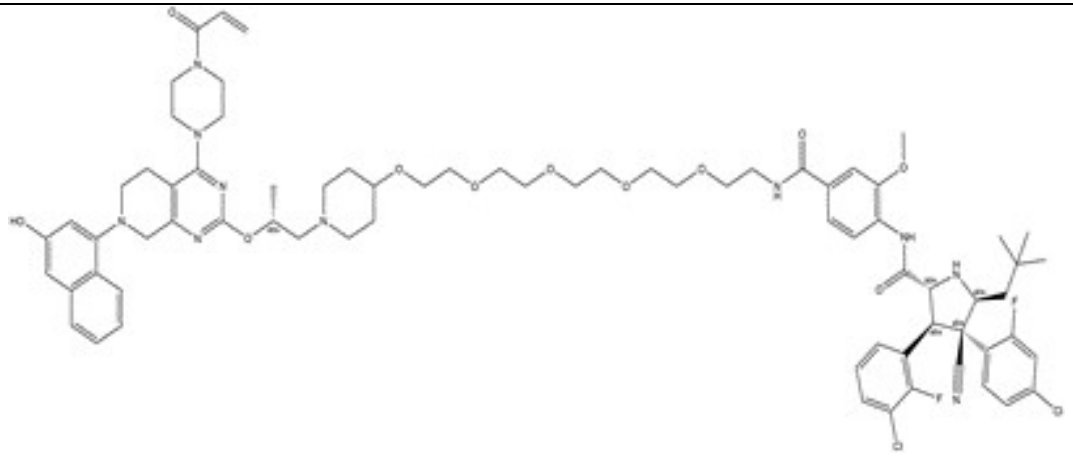
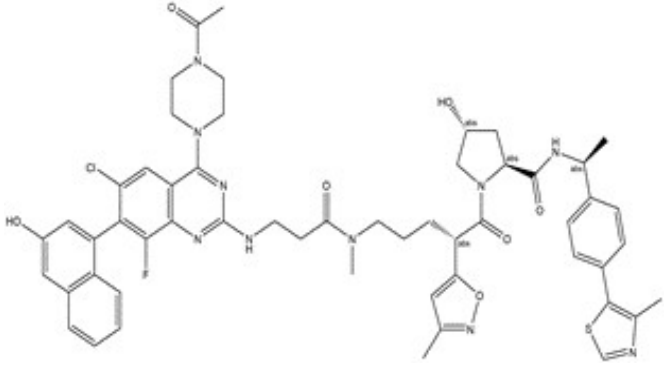
444		(2S,4R)-N-(2-((14-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	13
445		(S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-(4-(2-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)naftalen-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida	14

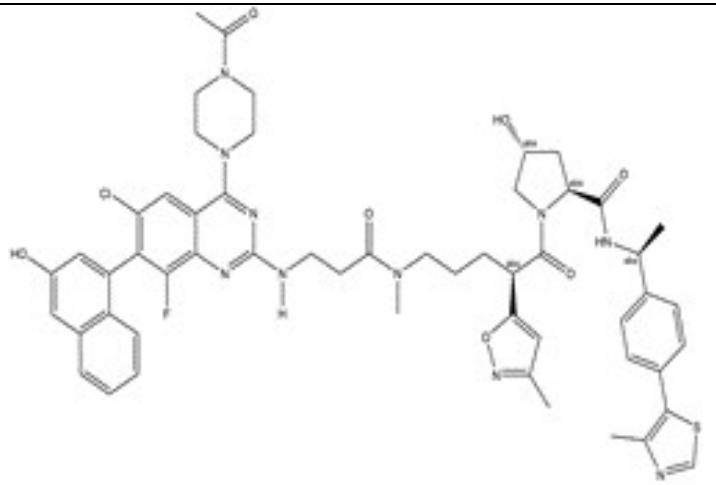
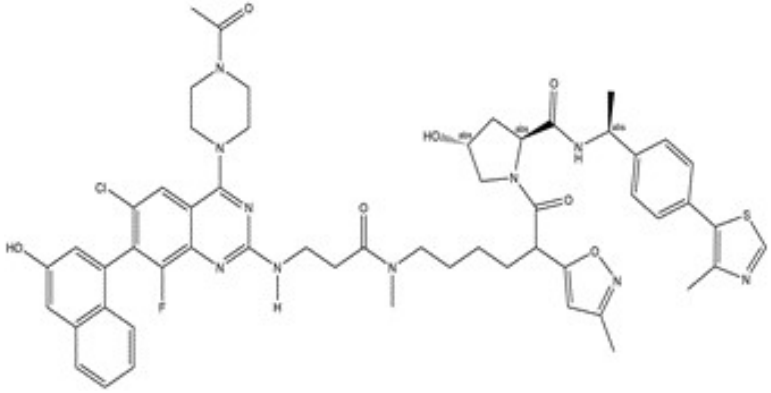
446		(S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-(4-(2-(2-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)naftalen-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida	14
447		(S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-(4-(2-(2-(2-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)naftalen-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida	14

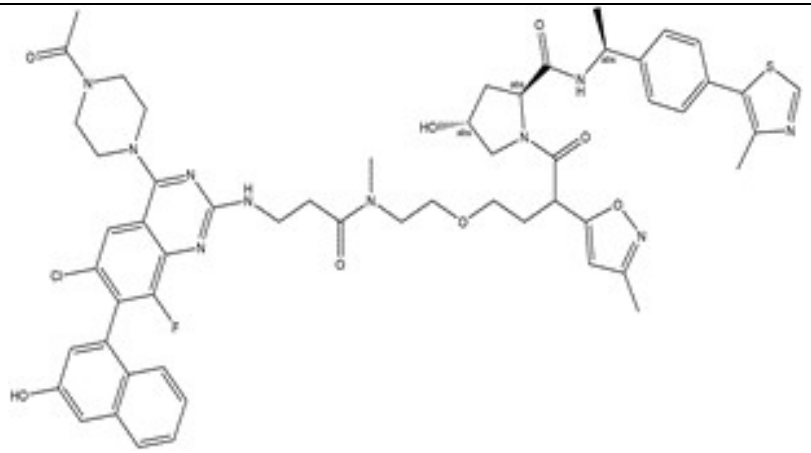
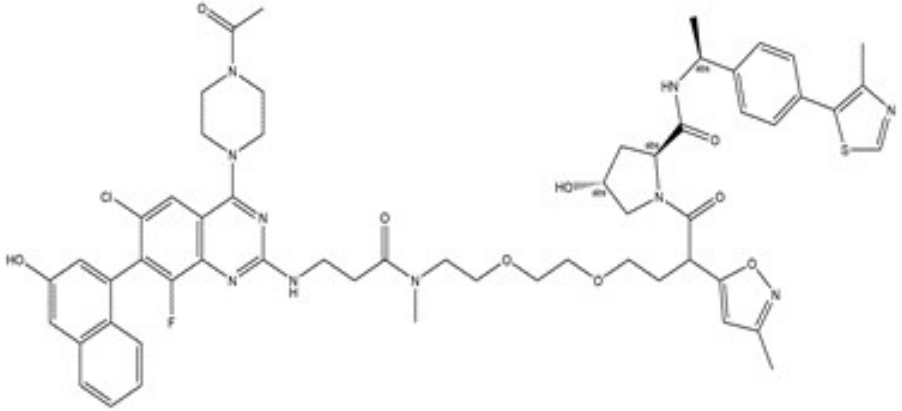
448		(S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-(4-(2-(2-(2-(2-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)naftalen-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida	14
449		(S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-(4-((14-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)naftalen-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida	14

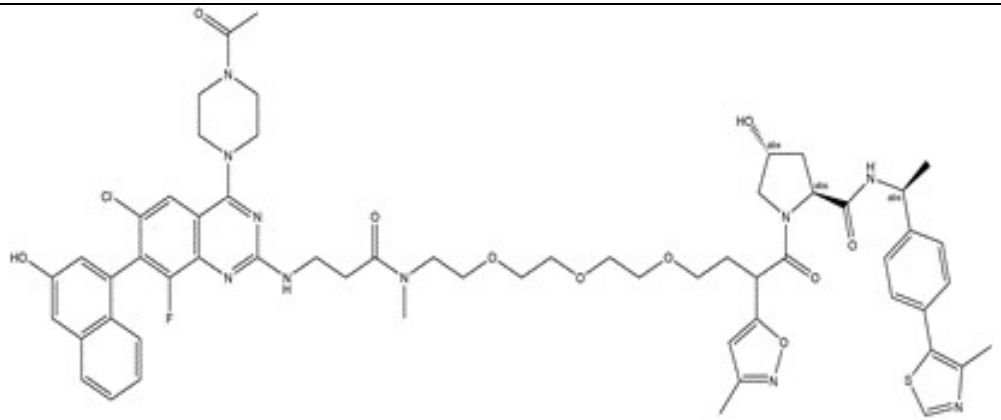
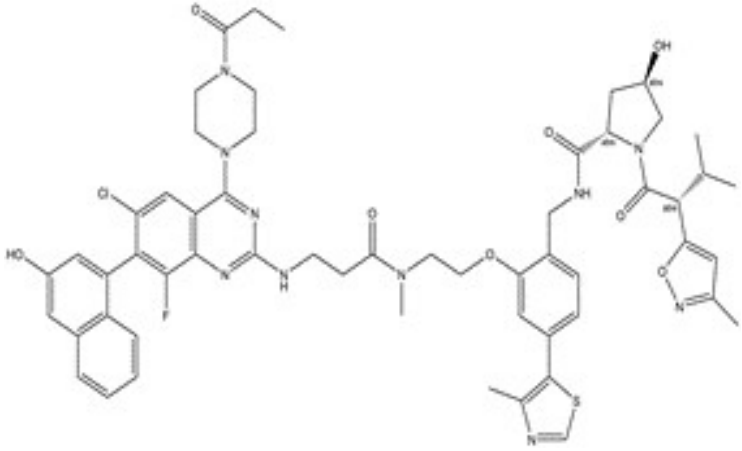
450		(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etil)carbamoil)-2-metoxifenil)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida	15
451		(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(2-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etil)carbamoil)-2-metoxifenil)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida	15

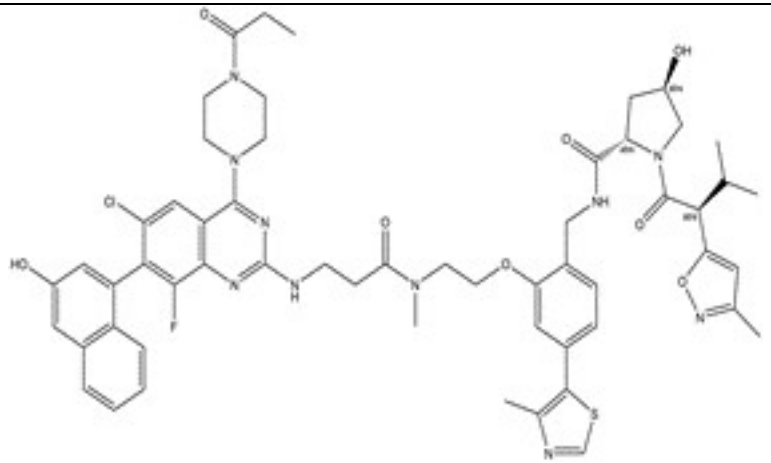
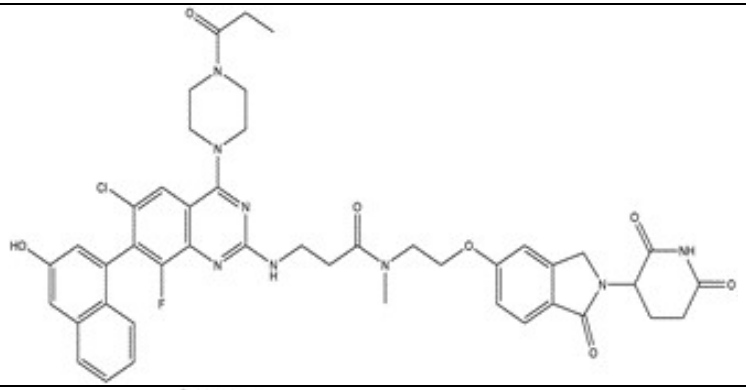
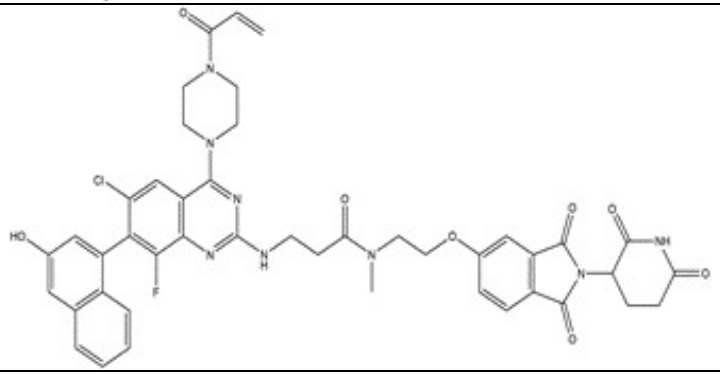
452		(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(2-(2-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)carbamoil)-2-metoxifenil)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida	15
453		(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(2-(2-(2-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etil)carbamoil)-2-metoxifenil)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida	15

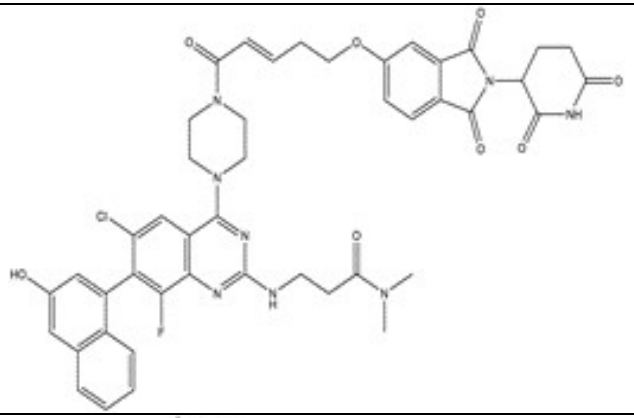
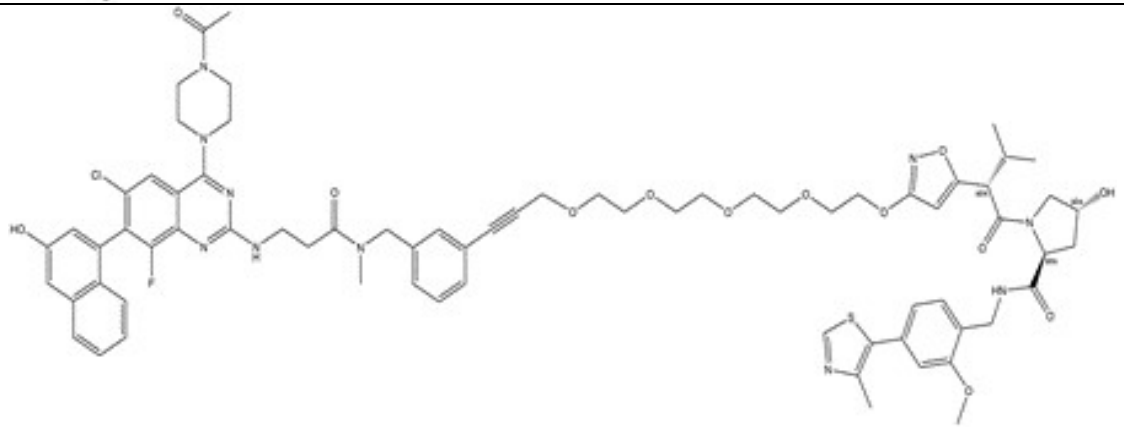
454		(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((14-((1-((R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)carbamoil)-2-metoxifenil)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida	15
458		(2S,4R)-1-((2S)-5-(3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)-2-(3-metilisoxazol-5-il)pentanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	Personalizado

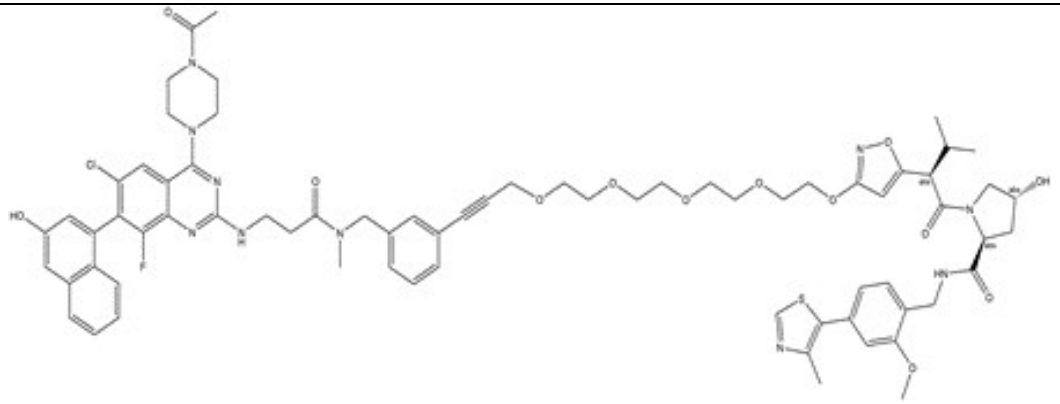
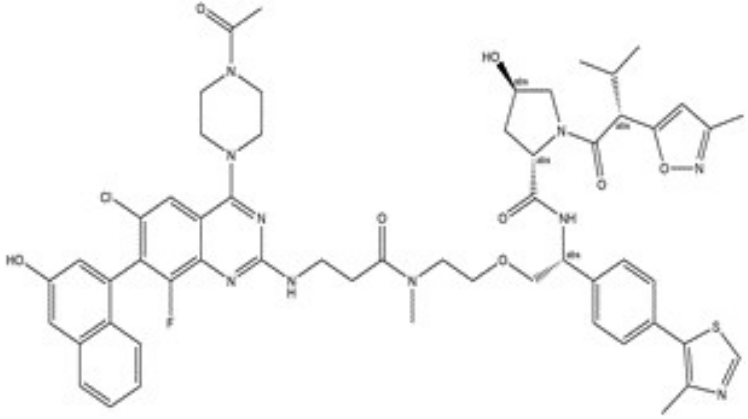
459		(2S,4R)-1-((2R)-5-(3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)-2-(3-metilisoxazol-5-il)pentanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	Personalizado
460		(2S,4R)-1-(6-(3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)-2-(3-metilisoxazol-5-il)hexanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	Personalizado

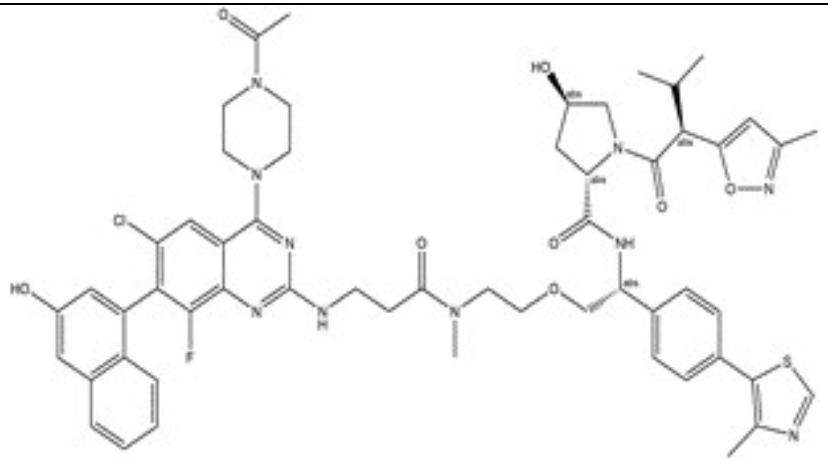
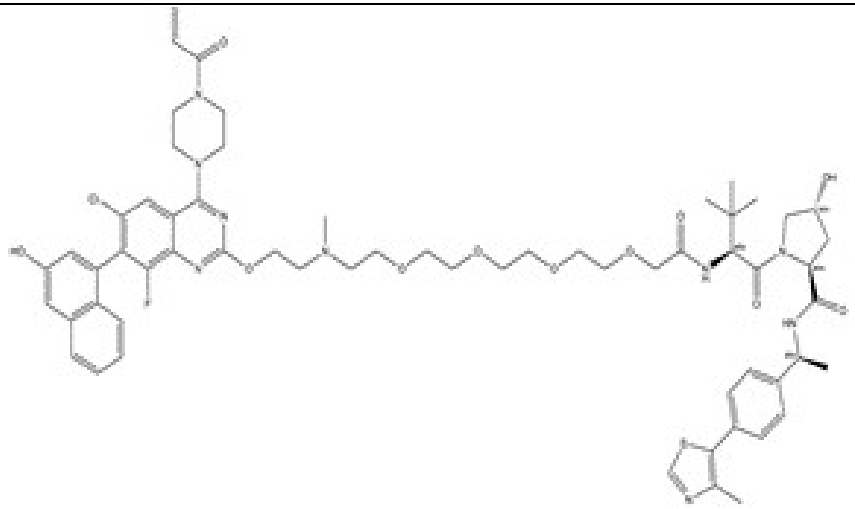
461		(2S,4R)-1-(4-(2-(3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	Personalizado
462		(2S,4R)-1-(4-(2-(2-(3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	Personalizado

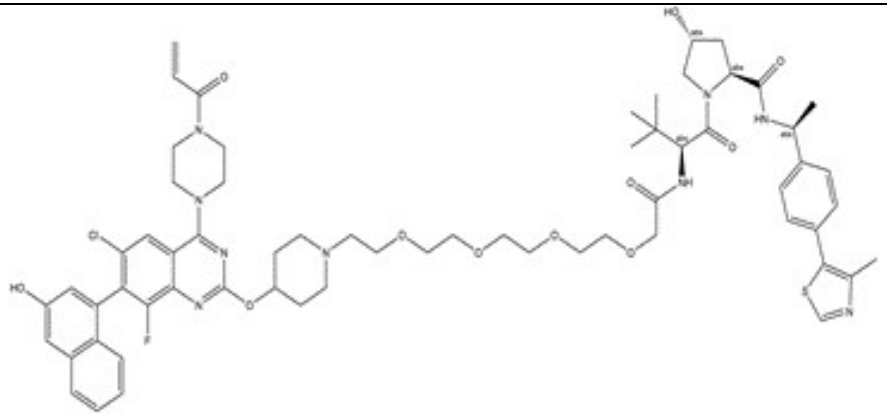
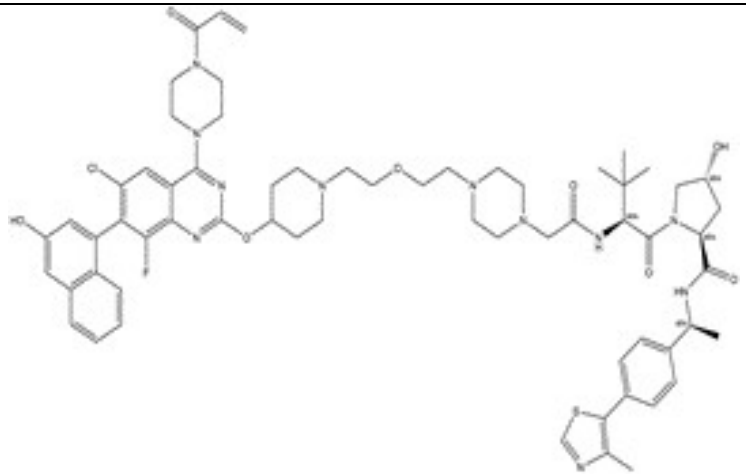
463		(2S,4R)-1-(1-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-4-metil-16-(3-metilisoxazol-5-il)-3-oxo-7,10,13-trioxa-4-azaheptadecan-17-oil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	Personalizado
464		(2S,4R)-N-(2-(2-(3-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(4-propionilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	Personalizado

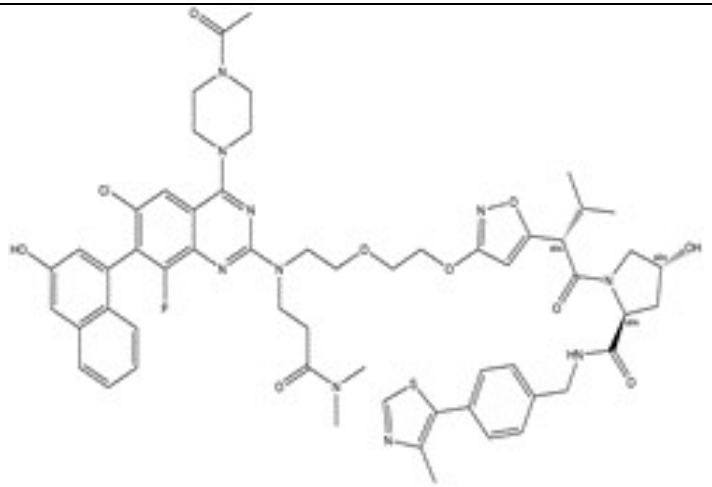
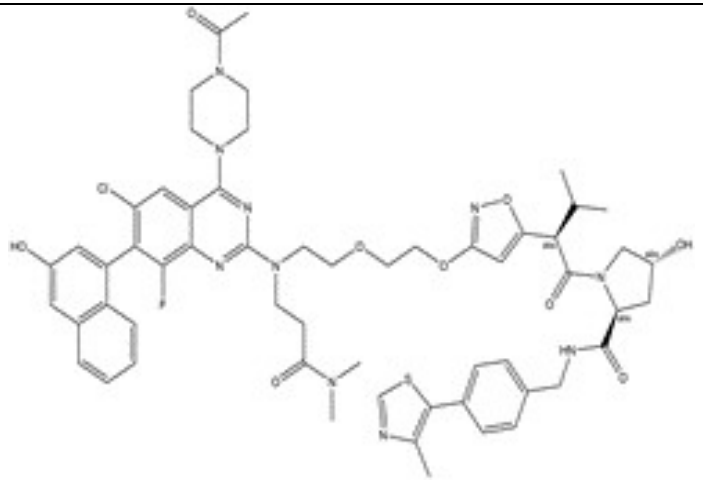
465		(2S,4R)-N-(2-(2-(3-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(4-propionilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	Personalizado
466		3-((6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)-4-(4-propionilpiperazin-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)etil)-N-metilpropanamida	Personalizado
467		3-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etil)-N-metilpropanamida	Personalizado

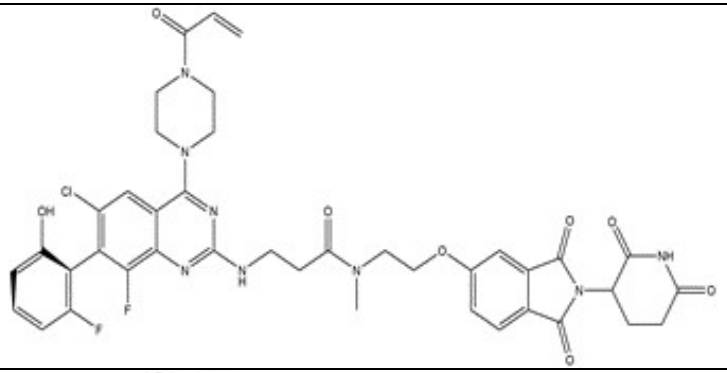
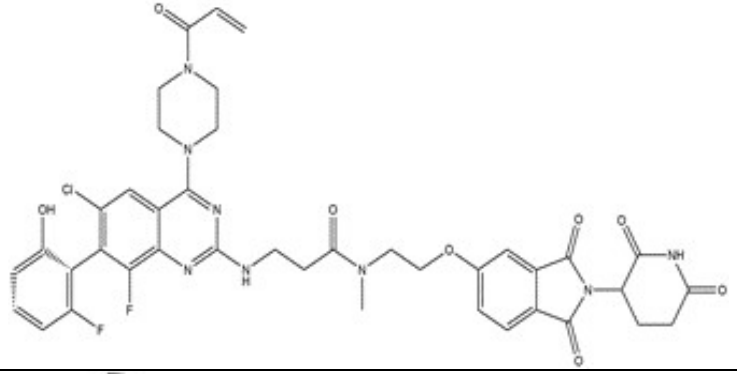
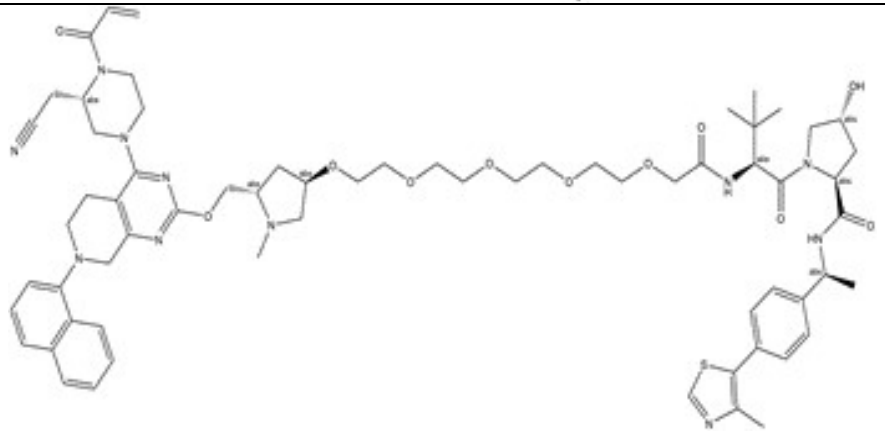
468		(E)-3-((6-cloro-4-(4-(5-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)pent-2-enoil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N,N-dimetilpropanamida	Personalizado
469		(2S,4R)-1-((2S)-2-(3-((15-(3-((3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)metil)fenil)-3,6,9,12-tetraoxapentadec-14-in-1-il)oxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutanoil)-4-hidroxi-N-(2-metoxi-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidin-2-carboxamida	Personalizado

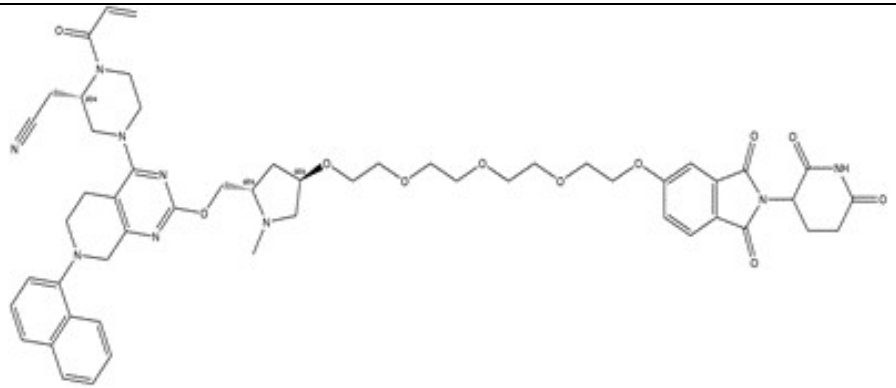
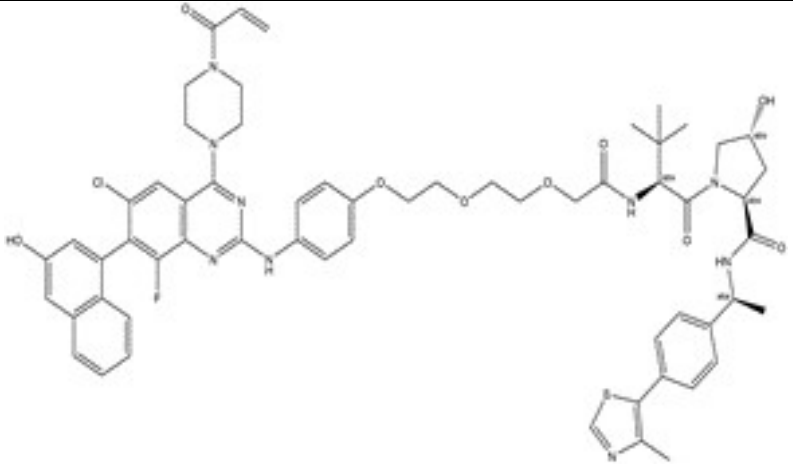
470		(2S,4R)-1-((2R)-2-(3-((15-(3-((3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)metil)fenil)-3,6,9,12-tetraoxapentadec-14-in-1-il)oxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutanoil)-4-hidroxi-N-(2-metoxi-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidin-2-carboxamida	Personalizado
471		(2S,4R)-N-((1R)-2-(2-(3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	Personalizado

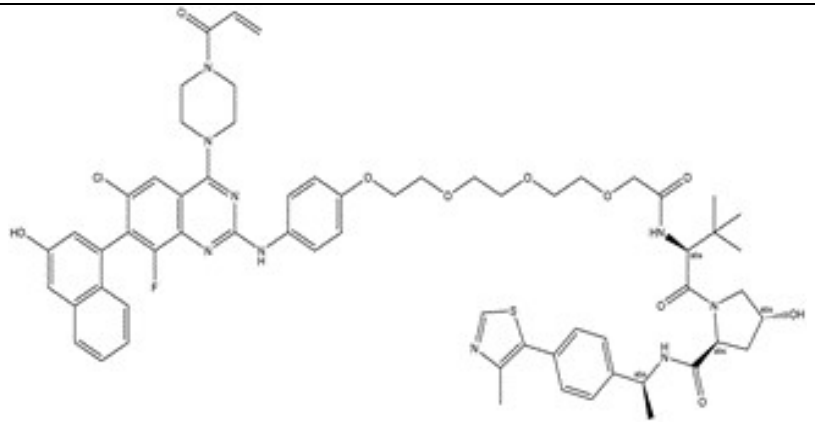
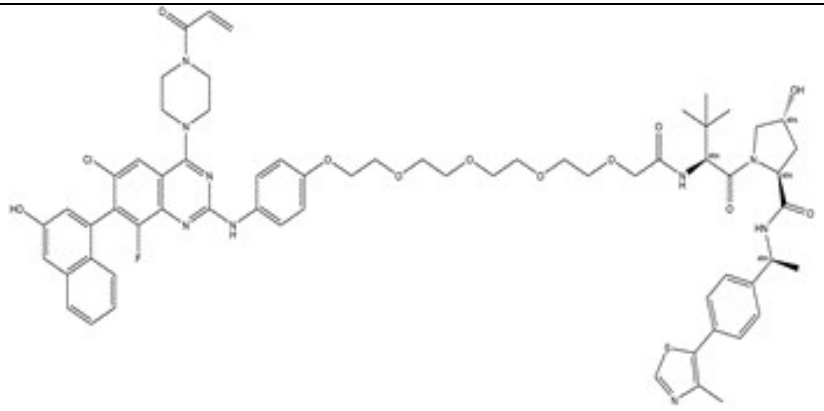
472		(2S,4R)-N-((1R)-2-(2-(3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	Personalizado
473		(2S,4R)-1-((2S)-20-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)-2-(terc-butil)-18-metil-4-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3,18-diazaicosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	Personalizado

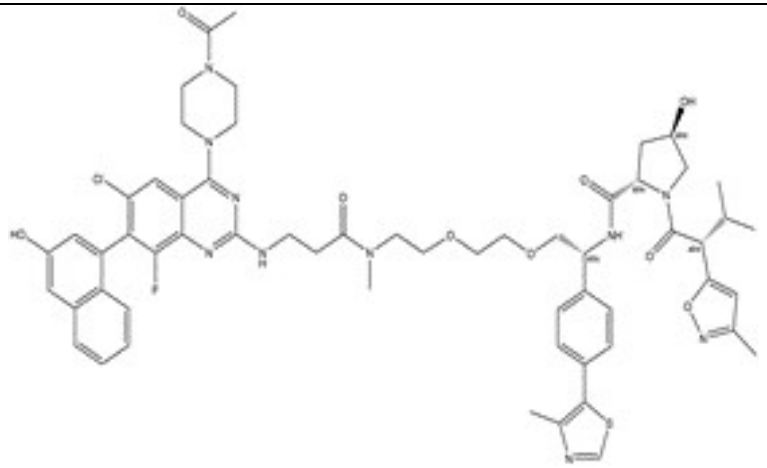
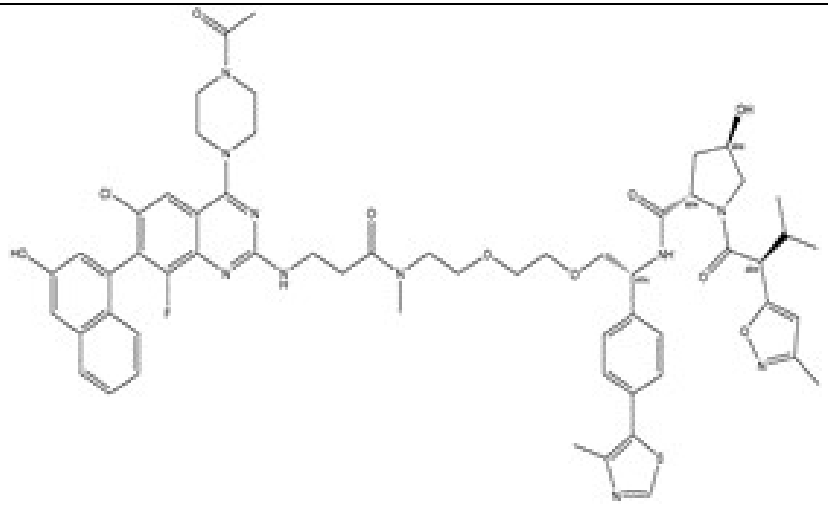
474		(2S,4R)-1-((2S)-17-(4-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)piperidin-1-il)-2-(terc-butil)-4-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaheptadecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	Personalizado
475		(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(4-(2-(2-(4-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)piperidin-1-il)etoxi)etil)piperazin-1-il)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	Personalizado

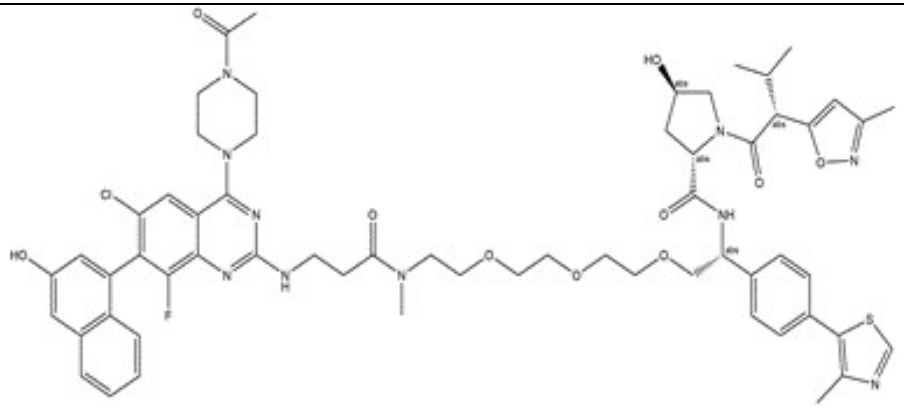
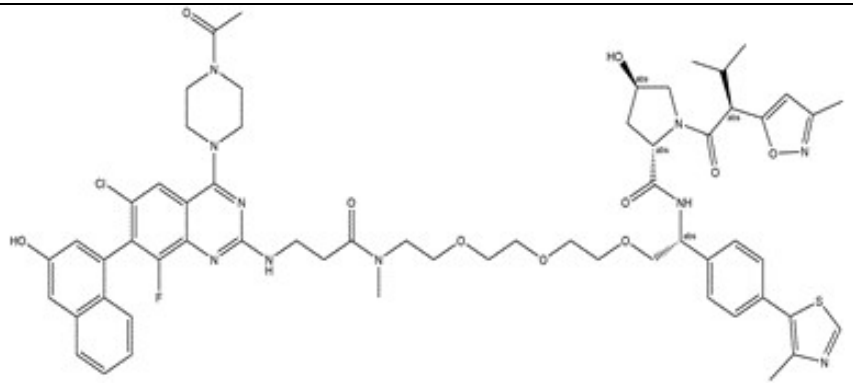
476		(2S,4R)-1-((2S)-2-(3-(2-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)(3-(dimetilamino)-3-oxopropil)amino)etoxi)etoxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutanoil)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidin-2-carboxamida	Personalizado
477		(2S,4R)-1-((2R)-2-(3-(2-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)(3-(dimetilamino)-3-oxopropil)amino)etoxi)etoxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutanoil)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidin-2-carboxamida	Personalizado

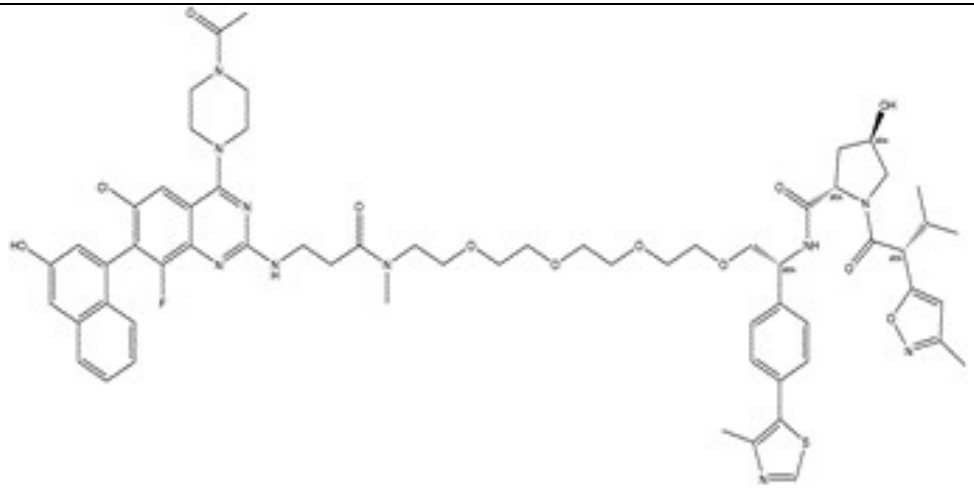
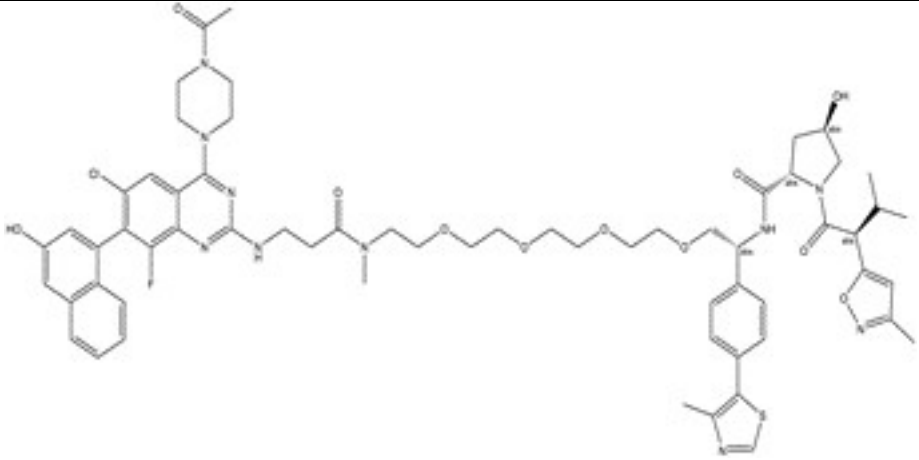
478		3-(((S)-4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etil)-N-metilpropanamida	Personalizado
479		3-(((R)-4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)quinazolin-2-il)amino)-N-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etil)-N-metilpropanamida	Personalizado
480		(2S,4R)-1-((S)-17-(((3R,5S)-5-(((4-((S)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)-2-(terc-butil)-4-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaheptadecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-	Personalizado

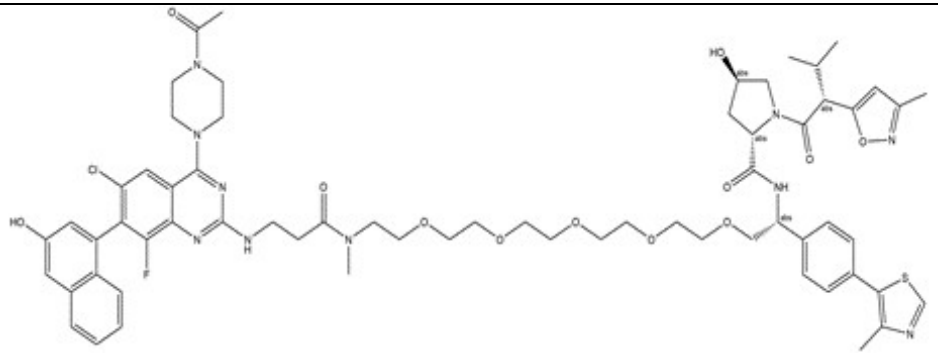
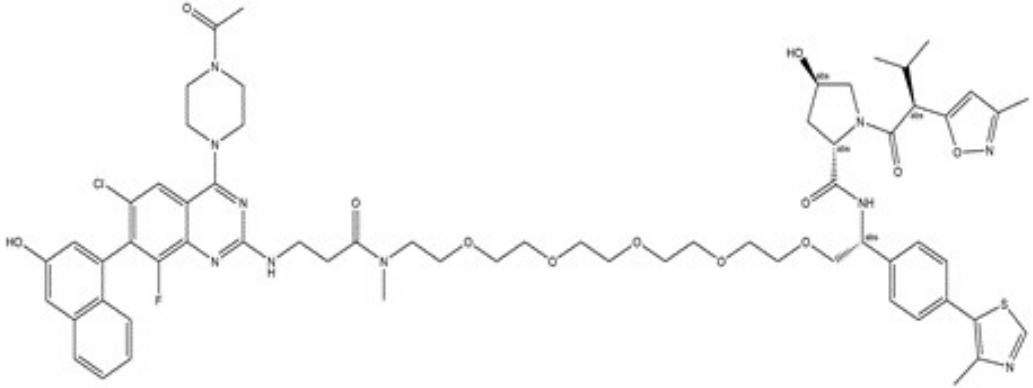
		il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	
481		2-((2S)-1-acriloil-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo	Personalizado
482		(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(2-(2-(4-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)fenoxi)etoxi)etoxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	Personalizado 1

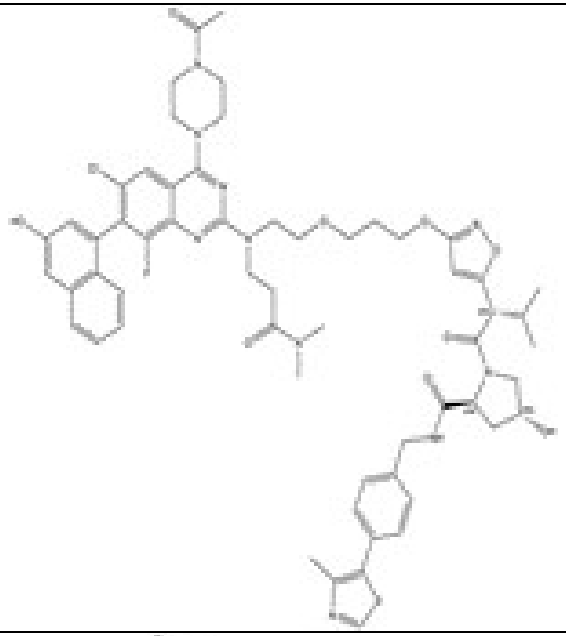
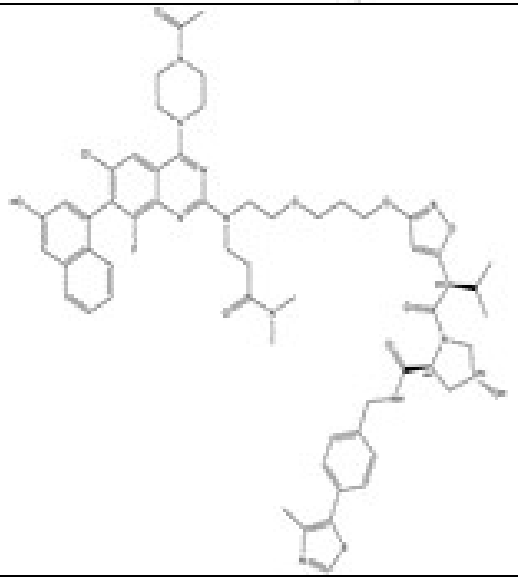
483		(2S,4R)-1-((2S)-14-(4-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)fenoxi)-2-(terc-butil)-4-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	Personalizado 1
484		(2S,4R)-1-((2S)-17-(4-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)fenoxi)-2-(terc-butil)-4-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3-azaheptadecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	Personalizado 1

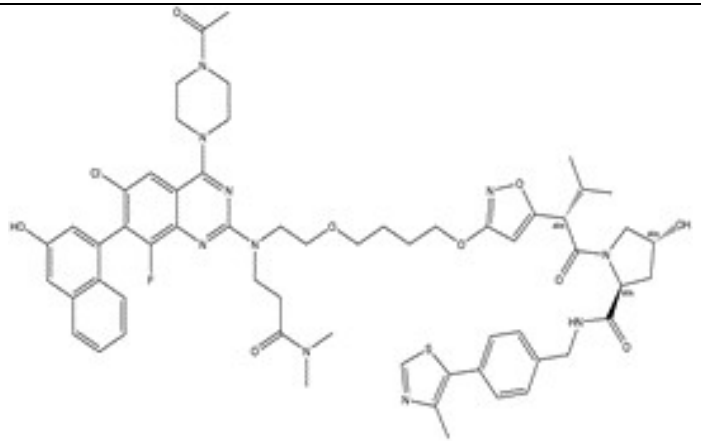
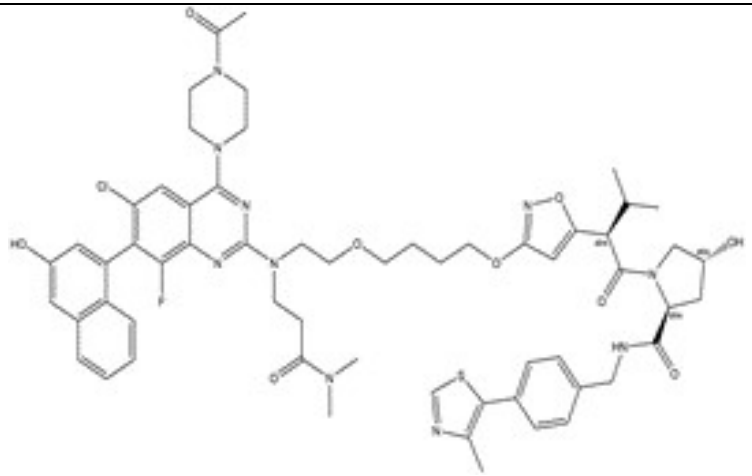
485		(2S,4R)-N-((1R)-2-(2-(2-(3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	Personalizado 2
486		(2S,4R)-N-((1R)-2-(2-(2-(3-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-N-metilpropanamido)etoxi)etoxi)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	Personalizado 2

487		(2S,4R)-N-((1R)-15-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-12-metil-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)-13-oxo-3,6,9-trioxa-12-azapentadecil)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	Personalizado 2
488		(2S,4R)-N-((1R)-15-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-12-metil-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)-13-oxo-3,6,9-trioxa-12-azapentadecil)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	Personalizado 2

489		(2S,4R)-N-((1R)-18-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-15-metil-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)-16-oxo-3,6,9,12-tetraoxa-15-azaoctadecil)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	Personalizado 2
490		(2S,4R)-N-((1R)-18-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-15-metil-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)-16-oxo-3,6,9,12-tetraoxa-15-azaoctadecil)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	Personalizado 2

491		(2S,4R)-N-((1R)-21-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-18-metil-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)-19-oxo-3,6,9,12,15-pentaoxa-18-azahenicosil)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	Personalizado 2
492		(2S,4R)-N-((1R)-21-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)amino)-18-metil-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)-19-oxo-3,6,9,12,15-pentaoxa-18-azahenicosil)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	Personalizado 2

493		(2S,4R)-1-((2S)-2-(3-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)(3-(dimetilamino)-3-oxopropil)amino)etoxi)propoxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutanoil)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidin-2-carboxamida	Personalizado 3
494		(2S,4R)-1-((2R)-2-(3-(3-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)(3-(dimetilamino)-3-oxopropil)amino)etoxi)propoxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutanoil)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidin-2-carboxamida	Personalizado 3

495		(2S,4R)-1-((2S)-2-(3-(4-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)(3-(dimetilamino)-3-oxopropil)amino)etoxi)butoxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutanoil)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidin-2-carboxamida	Personalizado 3
496		(2S,4R)-1-((2R)-2-(3-(4-(2-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)(3-(dimetilamino)-3-oxopropil)amino)etoxi)butoxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutanoil)-4-hidroxi-N-(4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)pirrolidin-2-carboxamida	Personalizado 3

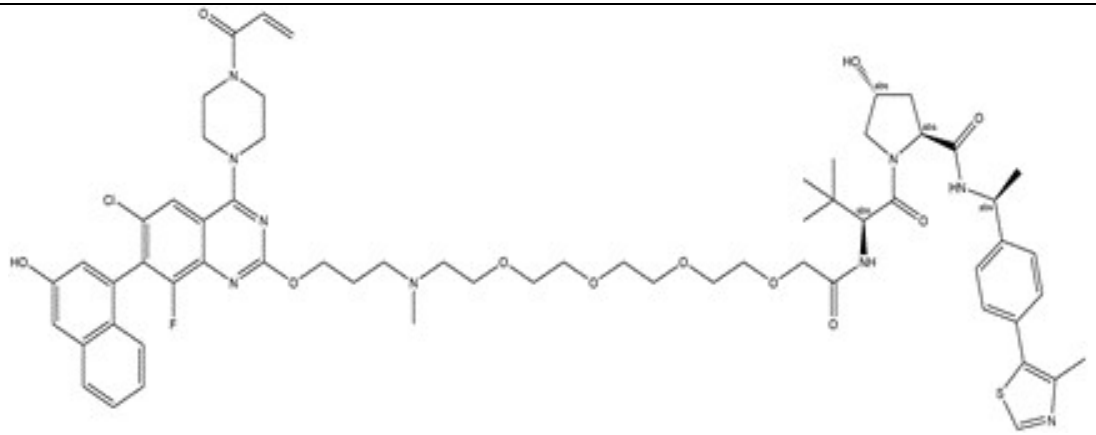
497		(2S,4R)-1-((2S)-21-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)-2-(terc-butil)-18-metil-4-oxo-6,9,12,15-tetraoxa-3,18-diazahenicosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	Personalizado

Tabla 11. Datos para los compuestos de la Tabla 10

Ej. n.º	MH+ (1)	MH+ (2)	Transcripción de NMR	Esquema de síntesis	Peso mol.
330	1133,71	1135,71	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8,84 (br d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,81 - 7,72 (m, 2H), 7,41 - 7,13 (m, 5H), 7,09 - 6,85 (m, 3H), 6,20 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,62 (br d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,42 - 4,34 (m, 2H), 4,24 - 4,09 (m, 2H), 3,98 - 3,49 (m, 20H), 3,15 - 3,10 (m, 1H), 3,01 - 2,70 (m, 4H), 2,51 - 2,36 (m, 6H), 2,24 - 2,15 (m, 4H), 2,13 - 2,02 (m, 1H), 1,21 - 1,13 (m, 3H), 1,08 - 0,98 (m, 3H), 0,88 - 0,82 (m, 3H).	7	1133,74
331	1133,71	1135,71	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8,85 (br d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,82 - 7,75 (m, 2H), 7,44 - 7,23 (m, 5H), 7,08 - 6,94 (m, 3H), 6,24 - 6,18 (m, 1H), 4,61 (br s, 1H), 4,47 - 4,39 (m, 2H), 4,18 - 4,10 (m, 2H), 3,98 - 3,59 (m, 20H), 3,28 - 3,08 (m, 1H), 2,98 - 2,73 (m, 4H), 2,53 - 2,36 (m, 6H), 2,31 - 2,22 (m, 4H), 2,18 - 2,06 (m, 1H), 1,22 - 1,14 (m, 3H), 1,09 - 0,97 (m, 3H), 0,96 - 0,78 (m, 3H).	7	1133,74
332	1177,75	1179,75	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,97 (br s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,49 - 8,21 (m, 1H), 7,84 - 7,72 (m, 2H), 7,45 - 7,38 (m, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 4H), 7,05 - 6,94 (m, 3H), 6,23 - 6,18 (m, 1H), 4,49 - 4,05 (m, 7H), 3,80 - 3,42 (m, 20H), 3,03 - 2,75 (m, 3H), 2,65 - 2,56 (m, 1H), 2,45 - 2,43 (m, 3H), 2,39 - 2,35 (m, 2H), 2,30 - 2,22 (m, 2H), 2,20 - 2,14 (m, 2H), 2,13 - 2,10 (m, 1H), 2,06 - 1,97 (m, 1H), 1,94 - 1,87 (m, 1H), 1,75 (s, 1H), 1,04 - 0,98 (m, 3H), 0,97 - 0,90 (m, 3H), 0,81 - 0,73 (m, 3H), 0,68 (s, 1H).	7	1177,79
333	1177,75	1179,75	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,11 (br s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,42 - 8,26 (m, 1H), 7,81 - 7,75 (m, 2H), 7,46 - 7,39 (m, 1H), 7,37 - 7,07 (m, 5H), 7,06	7	1177,79

			- 6,95 (m, 3H), 6,27 - 5,74 (m, 1H), 4,60 - 3,99 (m, 7H), 3,88 - 3,43 (m, 18H), 3,43 - 3,39 (m, 2H), 3,03 - 2,78 (m, 3H), 2,65 - 2,56 (m, 2H), 2,46 - 2,41 (m, 4H), 2,40 - 2,35 (m, 2H), 2,30 - 2,23 (m, 1H), 2,21 - 2,18 (m, 2H), 2,14 - 2,11 (m, 1H), 2,08 - 1,97 (m, 1H), 1,96 - 1,84 (m, 1H), 1,05 - 0,99 (m, 3H), 0,98 - 0,90 (m, 3H), 0,82 - 0,73 (m, 3H), 0,73 - 0,51 (m, 1H).		
334	1221,76	1223,76	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,84 (s, 1H), 8,35 (br s, 1H), 7,80 (br s, 1H), 7,72 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,43 - 7,30 (m, 2H), 7,28 - 7,22 (m, 2H), 7,20 - 7,13 (m, 1H), 7,06 - 6,93 (m, 3H), 6,21 - 6,04 (m, 1H), 4,59 (br t, J = 7,8 Hz, 1H), 4,49 - 4,32 (m, 3H), 4,26 - 4,08 (m, 2H), 3,84 - 3,49 (m, 26H), 3,19 - 3,05 (m, 2H), 2,95 - 2,87 (m, 2H), 2,82 (br t, J = 6,7 Hz, 1H), 2,71 (br t, J = 6,6 Hz, 1H), 2,52 - 2,42 (m, 5H), 2,37 (br dd, J = 6,6, 15,5 Hz, 1H), 2,25 - 2,15 (m, 4H), 2,08 - 1,93 (m, 1H), 1,15 (dt, J = 2,9, 7,5 Hz, 3H), 1,04 (d, J = 6,6 Hz, 2,5 H), 0,86 (d, J = 6,8 Hz, 2,5 H), 0,69 (br d, J = 6,2 Hz, 0,5 H), 0,49 (br d, J = 7,0 Hz, 0,5 H).	7	1221,84
335	1221,76	1223,76	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,84 (s, 1H), 7,79 (br s, 1H), 7,73 (br d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,40 (br d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,28 - 7,22 (m, 2H), 7,18 (br d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,04 - 6,96 (m, 3H), 6,20 (s, 1H), 4,56 - 4,37 (m, 4H), 4,15 (br s, 2H), 3,91 - 3,71 (m, 11H), 3,64 - 3,43 (m, 15H), 3,11 (br s, 2H), 2,97 - 2,89 (m, 2H), 2,87 - 2,80 (m, 1H), 2,72 (br d, J = 7,0 Hz, 1H), 2,53 - 2,40 (m, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,16 (s, 1H), 2,03 (br d, J = 8,9 Hz, 1H), 1,21 - 1,18 (m, 1H), 1,15 (dt, J = 3,1, 7,4 Hz, 2H), 1,02 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,83 (d, J = 6,6 Hz, 3H).	7	1221,84
336	1265,79	1267,8	^{1}H NMR (METANOL-d_4) δ 8,86 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,45 - 7,33 (m, 2H), 7,30 - 7,24 (m, 2H), 7,23 - 7,14 (m, 1H), 7,05 -	7	1265,89

			6,97 (m, 3H), 6,24 - 6,16 (m, 1H), 4,54 - 4,40 (m, 4H), 4,18 (br s, 2H), 3,93 - 3,72 (m, 14H), 3,66 - 3,51 (m, 16H), 3,13 - 2,91 (m, 3H), 2,84 (br t, J = 6,8 Hz, 1H), 2,75 (br t, J = 6,8 Hz, 1H), 2,52 - 2,46 (m, 5H), 2,43 - 2,35 (m, 1H), 2,28 - 2,18 (m, 5H), 2,12 - 2,02 (m, 1H), 1,17 (dt, J = 1,6, 7,2 Hz, 3H), 1,07 - 1,02 (m, 3H), 0,87 (dd, J = 6,8, 12,0 Hz, 3H).		
337	1087,79	1089,8	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,93 - 8,81 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,86 - 7,69 (m, 2H), 7,45 - 7,08 (m, 6H), 7,05 - 6,92 (m, 2H), 6,84 (dd, J = 10,7, 16,6 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 6,18 - 6,06 (m, 1H), 5,82 (dd, J = 2,1, 10,5 Hz, 1H), 4,17 - 4,09 (m, 1H), 4,69 - 3,97 (m, 5H), 3,95 - 3,61 (m, 16H), 3,17 - 3,00 (m, 2H), 2,90 (s, 1H), 2,51 - 2,37 (m, 4H), 2,24 - 1,87 (m, 6H), 1,09 - 1,02 (m, 2,5H), 0,92 - 0,84 (m, 2,5H), 0,64 - 0,61(m, 0,5H), 0,42 - 0,35 (m, 0,5H).	7	1087,67
338	1087,8 1087,79	189,8 1089,8	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,96 - 8,85 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,87 - 7,64 (m, 2H), 7,48 - 7,09 (m, 6H), 7,06 - 6,93 (m, 2H), 6,83 (dd, J = 10,8, 16,5 Hz, 1H), 6,36 - 6,18 (m, 2H), 5,88 - 5,78 (m, 1H), 4,67 - 4,05 (m, 5H), 3,99 - 3,70 (m, 14H), 3,66 - 3,48 (m, 2H), 3,43 - 3,35 (m, 2H), 3,07 - 2,84 (m, 2H), 2,54 - 2,35 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,21 - 1,92 (m, 3H), 1,08 - 0,96 (m, 3H), 0,92 - 0,78 (m, 3H).	7	1087,67
339	1131,69	1133,69	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,98 (br s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,30 - 8,21 (m, 1H), 7,79 (br d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,52 - 7,34 (m, 1H), 7,32 - 6,94 (m, 8H), 6,89 - 6,79 (m, 1H), 6,24 - 6,14 (m, 2H), 5,74 (br d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,11 (br s, 1H), 4,55 - 4,15 (m, 6H), 3,93 - 3,76 (m, 11H), 3,66 - 3,49 (m, 6H), 3,03 - 2,70 (m, 4H), 2,65 - 2,55 (m, 4H), 2,47 - 2,39 (m, 3H), 2,30 - 2,03 (m, 1H), 2,15 - 2,12 (m, 2H), 2,07 - 2,00 (m, 1H), 1,91 (br dd, J = 5,1,	7	1131,72

			7,6 Hz, 1H), 0,97 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 0,80 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 0,68 (br d, J = 6,5 Hz, 1H), 0,56 (br d, J = 6,4 Hz, 1H).		
340	1131,69	1133,69	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,01 (br s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,33 (br s, 1H), 7,79 (br d, J = 6,0 Hz, 2H), 7,46 - 7,38 (m, 1H), 7,34 (br d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29 - 7,17 (m, 4H), 7,11 - 6,95 (m, 3H), 6,84 (br dd, J = 10,5, 16,7 Hz, 1H), 6,24 - 6,14 (m, 2H), 5,74 (br d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,08 (br s, 1H), 4,48 - 4,12 (m, 6H), 3,88 - 3,72 (m, 12H), 3,60 - 3,50 (m, 5H), 3,22 - 2,83 (m, 4H), 2,71 - 2,57 (m, 3H), 2,47 - 2,41 (m, 3H), 2,30 - 2,27 (m, 1H), 2,25 - 2,19 (m, 2H), 2,15 - 2,09 (m, 1H), 2,07 - 1,99 (m, 1H), 1,97 - 1,84 (m, 1H), 0,99 - 0,88 (m, 3H), 0,81 - 0,72 (m, 3H).	7	1131,72
341	1175,7	1177,7	^{1}H NMR (400 Hz, DMSO-d_6) δ 10,07 (br s, 1H), 8,96 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,33 - 8,20 (m, 1H), 8,14 - 7,99 (m, 1H), 7,96 - 7,69 (m, 2H), 7,50 - 7,40 (m, 1 H), 7,33 - 7,20 (m, 4H), 7,09 - 6,95 (m, 3H), 6,87 - 6,73 (m, 1H), 6,24 - 6,13 (m, 2H), 5,80 - 5,71 (m, 1H), 5,35 - 4,77 (m, 1H), 4,49 - 4,43 (m, 1H), 4,40 - 4,09 (m, 10H), 3,65 - 3,36 (m, 16H), 3,02 - 2,81 (m, 3H), 2,75 - 2,69 (m, 1H), 2,46 - 2,44 (m, 4H), 2,31 - 2,21 (m, 2H), 2,19 (s, 1H), 2,15 - 2,02 (m, 4H), 1,95 - 1,85 (m, 1H), 0,96 (d, J = 6,8 Hz, 2,5H), 0,80 (d, J = 6,8 Hz, 2,5H), 0,69 (d, J = 6,8 Hz, 0,5H), 0,57 (br d, J = 6,8 Hz, 0,5H).	7	1175,77
342	1175,72	1177,72	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,00 (br s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,37 - 8,28 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,83 - 7,75 (m, 2H), 7,45 - 7,38 (m, 1H), 7,37 - 7,31 (m, 1H), 7,28 - 7,25 (m, 1H), 7,23 - 7,18 (m, 2H), 7,13 - 6,96 (m, 4H), 6,89 - 6,76 (m, 1H), 6,25 - 6,11 (m, 2H), 5,78 - 5,69 (m, 1H), 5,20 - 4,98 (m, 1H), 4,43 - 4,30 (m, 2H), 4,28 - 4,22 (m, 2H), 4,19 - 4,06 (m, 2H), 3,87 -	7	1175,77

			3,42 (m, 18H), 3,41 - 3,38 (m, 2H), 3,02 - 2,76 (m, 3H), 2,63 - 2,57 (m, 1H), 2,46 - 2,40 (m, 5H), 2,29 - 2,22 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,14 - 1,99 (m, 2H), 1,96 - 1,87 (m, 1H), 0,98 - 0,90 (m, 3H), 0,79 - 0,72 (m, 3H).		
343	1219,75	1221,75	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,19 - 9,90 (m, 1H), 9,00 - 8,71 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,26 (br s, 1H), 7,85 - 7,74 (m, 2H), 7,42 (br s, 1H), 7,32 - 7,20 (m, 4H), 7,08 - 6,94 (m, 3H), 6,88 - 6,78 (m, 1H), 6,25 - 6,12 (m, 2H), 5,73 (br d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,20 - 4,88 (m, 1H), 4,53 - 4,10 (m, 8H), 3,86 - 3,66 (m, 10H), 3,61 - 3,43 (m, 17H), 3,08 - 2,76 (m, 3H), 2,26 (br d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,14 - 2,09 (m, 1H), 1,95 - 1,85 (m, 1H), 1,06 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 0,97 (br d, J = 6,7 Hz, 2,5H), 0,80 (br d, J = 6,7 Hz, 2,5H), 0,68 (br d, J = 6,8 Hz, 0,5H), 0,56 (br d, J = 6,7 Hz, 0,5H).	7	1219,83
344	1219,75	1221,75	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,13 - 9,86 (m, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,39 - 8,27 (m, 2H), 7,83 - 7,76 (m, 2H), 7,45 - 7,32 (m, 2H), 7,24 (br d, J = 18,1 Hz, 3H), 7,14 - 6,96 (m, 4H), 6,89 - 6,78 (m, 1H), 6,26 - 6,10 (m, 2H), 5,73 (br d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,09 (br s, 1H), 4,45 - 4,11 (m, 7H), 3,74 (br d, J = 10,1 Hz, 10H), 3,61 - 3,41 (m, 17H), 3,01 - 2,77 (m, 3H), 2,27 (br s, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,13 - 1,99 (m, 3H), 1,93 (br d, J = 8,3 Hz, 1H), 0,93 (br d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,76 (br d, J = 6,2 Hz, 3H).	7	1219,83
345	1263,79	1265,79	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,48 - 8,20 (m, 1H), 7,88 - 7,73 (m, 2H), 7,43 (br d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,35 - 6,92 (m, 8H), 6,84 (dd, J = 10,8, 16,3 Hz, 1H), 6,30 - 6,04 (m, 2H), 5,74 (br d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,54 - 4,11 (m, 6H), 3,90 - 3,66 (m, 10H), 3,62 - 3,44 (m, 18H), 3,02 - 2,75 (m, 3H), 2,71 - 2,56 (m, 3H), 2,48 - 2,43 (m, 4H), 2,36 - 2,22 (m, 2H), 2,20 (s, 1H), 2,13 (s, 2H), 2,10 - 2,02 (m, 1H), 1,98 - 1,87 (m, 1H), 0,97 (d, J = 6,8	7	1263,88

			Hz, 2,5H), 0,81 (d, J = 6,8 Hz, 2,5H), 0,69 (d, J = 6,8 Hz, 0,5H), 0,57 (d, J = 6,4 Hz, 0,5H).		
346	1263,79	1265,79	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8,97 (s, 1H), 8,47 - 8,23 (m, 2H), 7,87 - 7,71 (m, 2H), 7,47 - 7,39 (m, 1H), 7,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31 - 7,15 (m, 4H), 7,06 - 6,98 (m, 3H), 6,84 (dd, J = 10,8, 16,2 Hz, 1H), 6,32 - 6,06 (m, 2H), 5,74 (br d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,43 - 4,15 (m, 6H), 3,88 - 3,69 (m, 11H), 3,63 - 3,45 (m, 17H), 3,01 - 2,79 (m, 3H), 2,72 - 2,57 (m, 3H), 2,47 - 2,42 (m, 4H), 2,36 - 2,23 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,15 - 2,01 (m, 2H), 1,98 - 1,88 (m, 1H), 0,98 - 0,89 (m, 3H), 0,77 (br d, J = 6,8 Hz, 3H).	7	1263,88
347	1043,74	1045,74	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-*d*$_4$) δ 8,90 - 8,79 (m, 1H), 7,74 - 7,56 (m, 1H), 7,38 - 7,24 (m, 2H), 7,02 - 6,87 (m, 2H), 6,82 - 6,65 (m, 2H), 6,24 - 6,17 (m, 1H), 4,58 - 4,08 (m, 7H), 3,96 - 3,47 (m, 15H), 3,04 (s, 1H), 2,92 - 2,76 (m, 1H), 2,48 - 2,36 (m, 4H), 2,24 - 2,00 (m, 8H), 1,04 - 0,96 (m, 3H), 0,88 - 0,79 (m, 3H).	7	1043,59
348	1087,78	1089,78	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,90 - 8,79 (m, 1H), 7,77 - 7,50 (m, 1H), 7,29 (br dd, J=7,0, 13,3 Hz, 2H), 7,00 - 6,92 (m, 1H), 6,86 - 6,64 (m, 3H), 6,19 (d, J=2,2 Hz, 1H), 4,50 - 4,28 (m, 3H), 4,18 - 4,00 (m, 2H), 3,89 - 3,83 (m, 1H), 3,80 - 3,62 (m, 18H), 3,12 (s, 2H), 2,97 - 2,92 (m, 2H), 2,88 - 2,65 (m, 4H), 2,48 - 2,33 (m, 5H), 2,21 (s, 1H), 2,19 - 2,12 (m, 7H), 2,19 - 2,12 (m, 1H), 1,04 (dd, J=3,5, 6,7 Hz, 1H), 0,86 (d, J=6,6 Hz, 1H).	7	1087,64
349	1087,78	1089,78	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,84 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,77 - 7,54 (m, 1H), 7,29 (br d, J=4,5 Hz, 2H), 7,03 - 6,96 (m, 1H), 6,94 - 6,81 (m, 1H), 6,80 - 6,80 (m, 1H), 6,75 - 6,74 (m, 1H), 6,80 - 6,65 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 4,48 - 4,34 (m, 2H), 4,21 - 4,02 (m, 2H), 3,94 - 3,84 (m, 2H), 3,12 (s, 1H), 2,95	7	1087,64

			(s, 2H), 2,88 - 2,63 (m, 3H), 2,48 - 2,42 (m, 3H), 2,27 - 2,11 (m, 6H), 1,02 (dd, J=2,5, 6,3 Hz, 1H), 0,89 - 0,77 (m, 1H).		
350	1131,82	1133,82	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-*d*$_4$) δ 8,84 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,38 (dd, J=4,0, 7,6 Hz, 1H), 7,31 - 7,24 (m, 1H), 6,97 (br dd, J=8,8, 17,6 Hz, 2H), 6,75 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,69 (t, J=8,8 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,57 - 4,38 (m, 4H), 4,16 (m, 1H), 4,05 (br s, 1H), 3,94 - 3,44 (m, 26H), 3,10 (br s, 1H), 2,92 (s, 2H), 2,83 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,48 - 2,35 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,19 - 1,98 (m, 6H), 1,02 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,84 (d, J=6,4 Hz, 3H).	7	1131,69
351	1175,85	1177,85	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-*d*$_4$) δ 8,84 (s, 1H), 7,70 (br s, 1H), 7,40 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,32 - 7,24 (m, 1H), 7,03 - 6,97 (m, 2H), 6,76 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,69 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,22 - 5,93 (m, 1H), 4,59 - 4,36 (m, 5H), 4,21 - 4,12 (m, 2H), 3,91 - 3,46 (m, 30H), 3,11 (br s, 1H), 2,92 (s, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,48 - 2,44 (m, 3H), 2,39 (m, 1H), 2,25 - 2,01 (m, 9H), 1,02 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,84 (d, J=6,8 Hz, 3H).	7	1175,74
352	1219,88	1221,88	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-*d*$_4$) δ 8,85 (s, 1H), 7,74 (br s, 1H), 7,41 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,36 - 7,24 (m, 1H), 7,06 - 6,98 (m, 2H), 6,76 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,70 (t, J=8,8 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,57 - 4,40 (m, 4H), 4,19 (br s, 2H), 3,88 - 3,48 (m, 30H), 3,12 (br s, 1H), 2,92 (s, 2H), 2,82 (br t, J=6,8 Hz, 1H), 2,73 (br t, J=6,8 Hz, 1H), 2,51 - 2,44 (m, 3H), 2,43 - 2,33 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,20 - 1,98 (m, 6H), 1,02 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,84 (d, J=6,4 Hz, 3H).	7	1219,80
353	1044,74	1046,74	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-*d*$_4$) δ 8,88 - 8,80 (m, 1H), 7,72 - 7,58 (m, 1H), 7,40 - 7,25 (m, 2H), 7,02 - 6,65 (m, 4H), 6,22 - 6,18 (m, 1H), 4,55 -	7	1044,57

			4,12 (m, 6H), 4,03 - 3,51 (m, 15H), 3,04 (s, 1H), 2,92 - 2,77 (m, 1H), 2,48 - 2,34 (m, 4H), 2,25 - 2,03 (m, 5H), 1,04 - 0,96 (m, 3H), 0,87 - 0,79 (m, 3H).		
354	1088,78	1090,78	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,83 (d, J=2,8 Hz, 1H), 7,76 - 7,55 (m, 1H), 7,41 - 7,24 (m, 2H), 7,03 - 6,96 (m, 1H), 6,84 (br s, 1H), 6,80 - 6,65 (m, 2H), 6,21 (d, J=1,2 Hz, 1H), 4,58 - 4,31 (m, 4H), 4,15 (br s, 1H), 4,08 (br s, 1H), 3,92 - 3,54 (m, 20H), 3,12 (s, 1H), 2,95 (s, 2H), 2,89 - 2,66 (m, 2H), 2,47 - 2,36 (m, 4H), 2,25 - 2,03 (m, 5H), 1,03 (br d, J=5,2 Hz, 3H), 0,84 (dd, J=2,8, 6,8 Hz, 3H).	7	1088,63
355	1132,81	1134,81	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,83 (d, J=2,0Hz, 1H), 7,66 (br d, J=8,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, J=4,4, 7,6 Hz, 1H), 7,28 (q, J=7,2 Hz, 1H), 7,03 - 6,91 (m, 2H), 6,75 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,68 (t, J=8,8 Hz, 1H), 6,24 - 5,96 (m, 1H), 4,55 - 4,40 (m, 4H), 4,20 - 4,12 (m, 1H), 4,05 (br s, 1H), 3,92 - 3,47 (m, 24H), 3,10 (br s, 1H), 2,92 (s, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,47 - 2,34 (m, 4H), 2,25 - 2,00 (m, 5H), 1,03 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,84 (d, J=6,8 Hz, 3H).	7	1132,68
356	1176,85	1178,85	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,83 (s, 1H), 7,69 (br s, 1H), 7,40 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,28 (q, J=8,0 Hz, 1H), 7,03 - 6,97 (m, 2H), 6,76 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,68 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,23 - 5,93 (m, 1H), 4,56 - 4,36 (m, 4H), 4,16 (br s, 2H), 3,90 - 3,48 (m, 28H), 3,10 (br s, 1H), 2,91 (s, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,48 - 2,33 (m, 4H), 2,26 - 1,97 (m, 5H), 1,02 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,84 (d, J=6,8 Hz, 3H).	7	1176,73
357	1220,88	1222,89	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,85 (s, 1H), 7,73 (br s, 1H), 7,41 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,35 - 7,23 (m, 1H), 7,05 - 6,95 (m, 2H), 6,76 (d, J=8,4 Hz,	7	1220,79

			1H), 6,69 (t, J=8,8 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,56 - 4,38 (m, 4H), 4,18 (br d, J=4,0 Hz, 2H), 3,91 - 3,48 (m, 31H), 3,11 (br s, 1H), 2,92 (s, 2H), 2,82 (t, J=6,8 Hz, 1H), 2,73 (br t, J=6,4 Hz, 1H), 2,51 - 2,34 (m, 4H), 2,26 - 2,00 (m, 5H), 1,03 (d, J=6,8 Hz, 3H), 0,84 (d, J=6,8 Hz, 3H).		
358	1076,78	1078,78	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,96 (s, 1H), 8,28 (brs, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,84 - 7,70 (m, 2H), 7,49 - 7,09 (m, 6H), 7,08 - 6,87 (m, 3H), 6,24 - 6,02 (m, 3H), 4,54 - 4,03 (m, 7H), 3,95 - 3,50 (m, 4H), 3,29 - 3,17 (m, 4H), 3,14 - 3,01 (m, 3H), 2,91 - 2,58 (m, 6H), 2,46 - 1,95 (m, 11H), 1,93 - 1,80 (m, 1H), 0,99 - 0,44 (m, 6H).	7	1076,64
359	1120,81	1122,81	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,96 - 8,86 (m, 1H), 8,15 - 7,81 (m, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 1H), 7,35 - 7,16 (m, 4H), 7,13 - 6,61 (m, 3H), 6,23 - 6,06 (m, 1H), 4,72 - 4,12 (m, 10H), 3,90 - 3,51 (m, 15H), 3,18 - 3,03 (m, 1H), 3,00 - 2,93 (m, 2H), 2,92 - 2,63 (m, 2H), 2,49 - 2,03 (m, 9H), 1,10 - 0,72 (m, 6H).	7	1120,70
360	1164,85	1166,86	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (d, J=3,6 Hz, 1H), 8,32 (t, J=5,6 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,05 - 7,95 (m, 1H), 7,82 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,47 - 7,45 (m, 1H), 7,34 - 7,24 (m, 4H), 7,09 (s, 1H), 7,03 - 6,96 (m, 2H), 6,22 - 6,10 (m, 3H), 4,51 - 4,10 (m, 12H), 3,86 - 3,60 (m, 13H), 2,97 (s, 2H), 2,85 (s, 2H), 2,78 - 2,65 (m, 3H), 2,46 - 2,44 (m, 4H), 2,31 - 2,25 (m, 1H), 2,20 (s, 1H), 2,15 - 1,98 (m, 4H), 1,93 - 1,87 (m, 1H), 0,96,0,68 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,79,0,57 (d, J=6,8 Hz, 3H).	7	1164,75
361	1208,89	1210,89	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,32 (t, J=5,6 Hz, 1H), 8,17 - 7,90 (m, 2H), 7,82 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,52 - 7,41 (m, 1H), 7,37 - 7,16 (m, 4H), 7,12 - 6,92 (m, 3H), 6,39 - 5,77 (m, 3H), 4,50 - 4,08 (m, 11H), 3,86 -	7	1208,80

			3,72 (m, 8H), 3,53 - 3,47 (m, 13H), 3,09 - 2,82 (m, 4H), 2,74 - 2,63 (m, 2H), 2,48 - 2,40 (m, 4H), 2,36 - 2,01 (m, 5H), 1,96 - 1,83 (m, 1H), 1,04 - 0,44 (m, 6H).		
362	1252,91	1254,91	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,02 - 8,79 (m, 1H), 8,18 - 7,99 (m, 1H), 7,76 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,47 - 7,26 (m, 3H), 7,26 - 7,16 (m, 2H), 7,13 - 6,90 (m, 3H), 6,25 - 6,02 (m, 1H), 4,66 - 4,09 (m, 10H), 4,05 - 3,43 (m, 27H), 3,20 - 2,72 (m, 5H), 2,54 - 1,99 (m, 9H), 1,11 - 0,47 (m, 6H).	7	1252,86
363	1105,85	1107,85	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + D_2O) δ 9,03 - 8,85 (m, 1H), 8,45 (br d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,30 (br s, 1H), 7,89 - 7,72 (m, 2H), 7,46 - 7,15 (m, 9H), 7,02 (br s, 1H), 6,83 - 6,51 (m, 1H), 4,93 - 4,69 (m, 1H), 4,52 (br d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,42 (br t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,27 (br s, 1H), 3,97 - 3,89 (m, 2H), 3,69 - 3,46 (m, 8H), 3,26 (s, 1H), 2,94 (br s, 3H), 2,77 (br s, 3H), 2,59 (br t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,44 - 2,37 (m, 4H), 2,13 - 2,00 (m, 1H), 1,76 (br d, J = 13,2 Hz, 1H), 1,49 - 1,22 (m, 3H), 0,84 (br s, 9H).	8	1105,73
364	1149,87	1151,88	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 9,00 - 8,85 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,67 (br d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,44 (s, 5H), 7,32 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,25 (br s, 2H), 7,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,00 - 6,91 (m, 1H), 6,65 - 6,54 (m, 1H), 5,06 - 4,95 (m, 4H), 4,74 - 4,68 (m, 1H), 4,62 - 4,52 (m, 1H), 4,45 (br s, 1H), 4,36 (br s, 3H), 4,08 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 4,04 - 3,82 (m, 6H), 3,79 - 3,67 (m, 6H), 3,07 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,81 (br s, 2H), 2,71 - 2,56 (m, 2H), 2,52 - 2,43 (m, 3H), 2,27 - 2,18 (m, 1H), 2,06 - 1,93 (m, 1H), 1,60 - 1,50 (m, 3H), 1,09 - 1,06 (m, 9H).	8	1149,78
365	1193,91	1195,92	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,96 (s, 1H), 8,41 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,79 - 7,78 (m, 2H), 7,43 - 7,41 (m, 7H), 7,37 - 7,35 (m, 1H),	8	1193,83

			7,26 - 7,22 (m, 2H), 7,20 - 7,15 (m, 1H), 7,04 - 7,03 (m, 1H), 6,75 - 6,71 (m, 1H), 6,59 - 6,53 (m, 1H), 4,92 - 4,88 (m, 1H), 4,56 - 4,54 (m, 1H), 4,44 - 4,40 (m, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,79 - 3,59 (m, 7H), 3,58 - 3,54 (m, 15H), 2,97 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,60 - 2,58 (m, 2H), 2,46 - 2,44 (m, 5H), 2,04 - 2,02 (m, 1H), 1,77 - 1,75 (m, 1H), 1,38 - 1,36 (m, 3H), 0,94 (s, 9H).		
366	1237,95	1239,95	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,03 (brs, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,45 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,81 - 7,76 (m, 2H), 7,45 - 7,33 (m, 6H), 7,30 - 7,10 (m, 4H), 7,05 (d, J=1,2 Hz, 1H), 6,76 - 6,69 (m, 1H), 6,58 (d, J=14,8 Hz, 1H), 5,15 (d, J=3,2 Hz, 1H), 4,93 - 4,89 (m, 1H), 4,55 (d, J=9,2 Hz, 1H), 4,45 (t, J=8,4 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,85 - 3,50 (m, 25H), 2,98 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,61 (t, J=6,4 Hz, 2H), 2,48 - 2,40 (m, 5H), 2,08 - 2,03 (m, 1H), 1,81 - 1,74 (m, 1H), 1,38 (d, J=6,8 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H).	8	1237,88
367	1281,98	1283,88	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,43 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,34 (brs, 1H), 7,80 (d, J=4,2 Hz, 2H), 7,47 - 7,35 (m, 6H), 7,27 (s, 1H), 7,23 (brs, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,73 (td, J=7,0, 14,4 Hz, 1H), 6,64 - 6,54 (m, 1H), 4,91 (t, J=7,2 Hz, 1H), 4,55 (d, J=9,4 Hz, 1H), 4,45 (t, J=8,0 Hz, 1H), 4,29 (brs, 1H), 4,00 - 3,91 (m, 2H), 3,85 - 3,53 (m, 33H), 2,98 (s, 3H), 2,80 (brs, 3H), 2,65 - 2,59 (m, 2H), 2,46 (s, 5H), 2,11 - 2,01 (m, 1H), 1,83 - 1,74 (m, 1H), 1,38 (d, J=6,8 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H).	8	1281,94
368	1151,89	1153,89	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,96 - 8,81 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,68 (br d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 5H), 7,39 - 7,28 (m, 1H), 7,25 (br s, 2H), 7,07 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,09 - 4,95 (m, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,71 (br d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,63 - 4,55 (m, 1H), 4,33	8	1151,79

			(br s, 4H), 4,13 - 4,01 (m, 2H), 3,98 - 3,82 (m, 6H), 3,78 - 3,72 (m, 3H), 3,70 - 3,65 (m, 2H), 3,60 (br t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,37 (s, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,81 (br s, 2H), 2,60 - 2,45 (m, 5H), 2,32 - 2,14 (m, 1H), 2,12 - 1,93 (m, 1H), 1,83 - 1,68 (m, 4H), 1,64 - 1,43 (m, 3H), 1,18 - 1,02 (m, 9H).		
369	1195,93	1197,93	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 9,99 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 - 7,55 (m, 4H), 7,53 - 7,51 (m, 1H), 7,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,03 - 5,02 (s, 1H), 4,60 - 4,56 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,35 - 4,32 (m, 4H), 4,10 - 4,01 (m, 2H), 3,90 - 3,84 (m, 7H), 3,76-3,59 (m, 10H), 3,56 - 3,49 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,83 - 2,80 (m, 1H), 2,61 - 2,60 (m, 3H), 2,55 - 2,51 (m, 2H), 2,24 - 2,19 (m, 1H), 1,97 - 1,91 (m, 1H), 1,76 - 1,66 (m, 4H), 1,58 - 1,51 (m, 3H), 1,05 (s, 9H).	8	1195,85
370	1239,87	1241,87	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,43 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,46 - 7,33 (m, 6H), 7,27 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J=4,0 Hz, 2H), 7,18 - 7,08 (m, 1H), 7,05 (d, J=2,4 Hz, 1H), 4,95 - 4,89 (m, 1H), 4,55 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,46 (t, J=8,0 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,62 - 3,40 (m, 24H), 2,98 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,62 (t, J=6,8 Hz, 2H), 2,46 - 2,34 (m, 7H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 1,82 - 1,75 (m, 1H), 1,60 - 1,50 (m, 4H), 1,38 (d, J=6,8 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H).	8	1239,90
371	1283,9	1285,9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,45 - 8,40 (m, 1H), 7,83 - 7,78 (m, 2H), 7,44 (d, J=7,6 Hz, 3H), 7,38 (d, J=8,4 Hz, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,23 (d, J=3,6 Hz, 2H), 7,05 (s, 1H), 5,13 (brs, 1H), 4,91 (t, J=7,2 Hz, 1H), 4,55 (d, J=9,2 Hz, 1H), 4,45 (t, J=8,4 Hz, 1H), 4,29 (brs, 1H), 3,98 - 3,92	8	1283,95

			(m, 2H), 3,75 - 3,47 (m, 31H), 2,98 (s, 3H), 2,80 (brs, 3H), 2,70 - 2,59 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,42 - 2,34 (m, 3H), 2,10 - 2,01 (m, 1H), 1,78 (brs, 1H), 1,56 (brs, 4H), 1,38 (d, J=6,8 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H).		
372	991,73	993,73	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,77 - 8,68 (m, 1H), 8,45 - 8,29 (m, 1H), 8,15 - 8,04 (m, 1H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (br d, J = 7,2 Hz, 3H), 7,40 - 7,28 (m, 4H), 7,21 (br s, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,83 - 6,71 (m, 1H), 6,68 - 6,58 (m, 1H), 5,29 - 4,80 (m, 2H), 4,55 (br d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,46 (br t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,33 - 4,20 (m, 1H), 4,17 - 3,70 (m, 12H), 3,68 - 3,54 (m, 5H), 2,45 (s, 3H), 2,12 - 1,96 (m, 1H), 1,84 - 1,71 (m, 1H), 1,54 - 1,27 (m, 3H), 0,95 (s, 9H).	8	991,58
373	1035,77	1037,77	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,91 (s, 1H), 8,77 - 8,73 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 5H), 7,31 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,22 (br s, 2H), 7,08 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,98 - 6,88 (m, 1H), 6,63 - 6,52 (m, 1H), 4,99 (br d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,57 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 4,45 - 4,31 (m, 5H), 4,10 - 3,81 (m, 7H), 3,79 - 3,63 (m, 7H), 2,64 - 2,55 (m, 5H), 2,26 - 1,86 (m, 2H), 1,58 - 1,45 (m, 3H), 1,08 - 0,95 (m, 9H).	8	1035,63
374	1079,8	1081,8	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8,84 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,08 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 - 7,38 (m, 5H), 7,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 6,90 - 6,86 (m, 1H), 6,58 - 6,54 (m, 1H), 5,02 - 4,98 (m, 1H), 4,56 - 4,54 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,05 - 4,03 (m, 6H), 3,89 - 3,71 (m, 5H), 3,69 - 3,64 (m, 12H), 2,56 - 2,51 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,18 - 2,16 (m, 1H), 1,99 - 1,95 (m, 1H), 1,50 - 1,46 (m, 3H), 1,04 (s, 9H).	8	1079,68

375	1123,75	1125,76	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,43 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,47 - 7,30 (m, 7H), 7,25 - 7,20 (m, 2H), 7,10 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,79 - 6,71 (m, 1H), 6,58 (d, J=15,2 Hz, 1H), 4,95 - 4,85 (m, 1H), 4,55 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,46 (t, J=8,0 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,97 - 3,75 (m, 11H), 3,63 - 3,50 (m, 17H), 2,45 (s, 3H), 2,08 - 2,02 (m, 1H), 1,82 - 1,75 (m, 1H), 1,38 (d, J=6,8 Hz, 3H), 0,95 (s, 9H).	8	1123,74
376	1167,88	1169,88	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,13 (brs, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,50 - 8,39 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,48 - 7,29 (m, 8H), 7,25 - 7,19 (m, 2H), 7,10 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,79 - 6,69 (m, 1H), 6,62 - 6,53 (m, 1H), 5,17 (brs, 1H), 4,90 (t, J=6,8 Hz, 1H), 4,54 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,44 (t, J=8,0 Hz, 1H), 4,28 (brs, 1H), 4,02 - 3,71 (m, 10H), 3,67 - 3,49 (m, 19H), 2,45 (s, 6H), 2,11 - 2,00 (m, 1H), 1,82 - 1,71 (m, 1H), 1,37 (d, J=6,8 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H).	8	1167,79
377	993,75	995,75	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,77 - 8,68 (m, 1H), 8,46 - 8,37 (m, 1H), 8,11 - 8,04 (m, 1H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 3H), 7,38 - 7,30 (m, 4H), 7,22 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,26 - 4,81 (m, 2H), 4,56 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,50 - 4,43 (m, 1H), 4,29 (br s, 1H), 4,01 - 3,86 (m, 6H), 3,78 - 3,68 (m, 4H), 3,64 - 3,49 (m, 5H), 2,45 (s, 5H), 2,12 - 1,99 (m, 1H), 1,78 (ddd, J = 4,4, 8,4, 13,2 Hz, 1H), 1,62 (br s, 4H), 1,49 - 1,34 (m, 3H), 0,95 (s, 9H).	8	993,59
378	1037,78	1039,78	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,94 - 8,88 (m, 1H), 8,77 - 8,72 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,48 - 7,38 (m, 5H), 7,35 - 7,28 (m, 1H), 7,22 (br s, 2H), 7,10 - 7,04 (m, 1H),	8	1037,65

			5,05 - 4,94 (m, 1H), 4,69 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,55 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,40 (br d, J = 14,2 Hz, 4H), 4,06 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 3,90 (br s, 4H), 3,79 - 3,69 (m, 4H), 3,67 - 3,62 (m, 2H), 3,62 - 3,53 (m, 2H), 2,58 - 2,41 (m, 5H), 2,20 - 2,18 (m, 1H), 2,04 - 1,89 (m, 1H), 1,81 - 1,66 (m, 4H), 1,58 - 1,45 (m, 3H), 1,08 - 1,02 (m, 9H).		
379	1081,82	1083,82	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8,84 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 - 7,38 (m, 5H), 7,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,20-7,18 (m, 1H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,04 - 4,98 (m, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,58 - 4,55 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,05 - 4,04 (m, 6H), 3,81 - 3,75 (m, 5H), 3,71 - 3,66 (m, 7H), 3,63 - 3,62 (m, 2H), 3,53 - 3,49 (m, 2H), 2,51 - 2,48 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,25 - 2,15 (m, 1H), 1,96 - 1,91 (m, 1H), 1,73 - 1,66 (m, 4H), 1,64 - 1,49 (m, 3H), 1,04 - 1,02 (m, 9H).	8	1081,70
380	1125,77	1127,77	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 10,09 (brs, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,45 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,46 - 7,30 (m, 7H), 7,25 - 7,19 (m, 2H), 7,11 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,14 (d, J=2,8 Hz, 1H), 4,95 - 4,86 (m, 1H), 4,55 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,45 (t, J=8,0 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,00 - 3,85 (m, 6H), 3,77 - 3,65 (m, 4H), 3,64 - 3,45 (m, 14H), 3,42 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,40 (t, J=6,8 Hz, 2H), 2,09 - 2,02 (m, 1H), 1,81 - 1,74 (m, 1H), 1,62 - 1,50 (m, 4H), 1,38 (d, J=6,8 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H).	8	1125,75
381	1169,9	1171,9	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8,97 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,44 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,47 - 7,35 (m, 6H), 7,31 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,21 (brs, 2H), 7,11 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,91 (t, J=7,2 Hz, 1H), 4,55 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,45 (t, J=8,0 Hz, 1H), 4,29 (brs, 1H), 3,99 -	8	1169,81

			3,87 (m, 6H), 3,72 (brs, 4H), 3,64 - 3,50 (m, 22H), 2,45 (s, 5H), 2,10 - 2,02 (m, 1H), 1,72 - 1,80 (m, 1H), 1,56 (brs, 4H), 1,38 (d, J=7,2 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H).		
382	1105,8	1107,8	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,02 - 8,93 (m, 1H), 8,32 - 8,23 (m, 1H), 7,83 - 7,72 (m, 2H), 7,46 - 7,38 (m, 1H), 7,36 - 6,94 (m, 9H), 6,18 - 6,02 (m, 1H), 5,26 - 4,93 (m, 2H), 4,56 - 4,40 (m, 1H), 4,25 (br s, 3H), 4,08 - 3,49 (m, 19H), 3,09 - 2,98 (m, 2H), 2,70 - 2,61 (m, 2H), 2,25 - 1,86 (m, 7H), 1,83 - 1,69 (m, 1H), 1,38 - 1,22 (m, 3H), 1,01 - 0,66 (m, 7H).	9	1105,68
383	1105,8	1107,8	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,37 (d, J=6,4 Hz, 1H), 7,84 - 7,73 (m, 2H), 7,45 - 6,95 (m, 10H), 6,13 - 5,99 (m, 1H), 5,22 - 5,08 (m, 1H), 4,39 (t, J=7,6 Hz, 1H), 4,27 (s, 3H), 3,89 - 3,50 (m, 19H), 3,05 (s, 2H), 2,66 (d, J=14,8 Hz, 2H), 2,28 - 1,98 (m, 7H), 1,78 (s, 1H), 1,37 - 1,25 (m, 3H), 0,98 - 0,70 (m, 7H).	9	1105,68
384	1149,84	1151,84	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,02 (s, 1H), 9,06 - 8,92 (m, 1H), 8,37 - 8,23 (m, 1H), 7,86 - 7,72 (m, 2H), 7,49 - 6,95 (m, 10H), 6,15 - 6,01 (m, 1H), 5,25 - 5,05 (m, 2H), 4,59 - 4,40 (m, 1H), 4,23 (d, J=13,6 Hz, 3H), 3,88 - 3,53 (m, 19H), 3,03 - 2,93 (m, 2H), 2,80 (s, 2H), 2,59 (s, 2H), 1,90 (s, 1H), 2,32 - 1,82 (m, 7H), 1,77 (d, J=8,2 Hz, 1H), 1,26 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,02 - 0,68 (m, 7H).	9	1149,73
385	1149,84	1151,84	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,00 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,43 - 8,31 (m, 1H), 7,87 - 7,74 (m, 2H), 7,51 - 6,94 (m, 9H), 6,17 - 5,97 (m, 1H), 5,21 - 5,00 (m, 2H), 4,39 (t, J=8,2 Hz, 1H), 4,25 (d, J=16,4 Hz, 3H), 3,92 - 3,43 (m, 19H), 3,07 - 2,78 (m, 4H), 2,62 (s, 2H), 2,29 - 1,96 (m, 8H), 1,84 - 1,68 (m, 1H), 1,41 - 1,24 (m, 3H), 1,00 - 0,74 (m, 7H).	9	1149,73

386	1193,87	1195,87	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,01 - 8,96 (m, 1H), 8,29 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,81 - 7,73 (m, 2H), 7,41 (br s, 1H), 7,28 - 6,96 (m, 9H), 6,08 (d, J=5,2 Hz, 1H), 5,12 (t, J=7,2 Hz, 1H), 4,46 - 4,09 (m, 4H), 3,90 - 3,80 (m, 4H), 3,78 - 3,61 (m, 12H), 3,50 (d, J=18,8 Hz, 10H), 3,04 - 2,96 (m, 2H), 2,80 (br s, 2H), 2,25 (d, J=6,4 Hz, 2H), 2,10 - 1,96 (m, 5H), 1,78 (d, J=6,8 Hz, 1H), 1,38 (d, J=6,8 Hz, 1H), 1,26 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,00 - 0,72 (m, 8H).	9	1193,79
387	1193,87	1195,87	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 9,01 - 8,96 (m, 1H), 8,29 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,81 - 7,73 (m, 2H), 7,41 (br s, 1H), 7,28 - 6,96 (m, 9H), 6,08 (d, J=5,2 Hz, 1H), 5,12 (t, J=7,2 Hz, 1H), 4,46 - 4,09 (m, 4H), 3,90 - 3,80 (m, 4H), 3,78 - 3,61 (m, 12H), 3,50 (d, J=18,8 Hz, 10H), 3,04 - 2,96 (m, 2H), 2,80 (br s, 2H), 2,25 (d, J=6,4 Hz, 2H), 2,10 - 1,96 (m, 5H), 1,78 (d, J=6,8 Hz, 1H), 1,38 (d, J=6,8 Hz, 1H), 1,26 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,00 - 0,72 (m, 8H).	9	1193,79
388	1237,91	1239,91	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,00 (s, 1H), 9,03 - 8,80 (m, 1H), 8,29 (d, J=6,8 Hz, 1H), 7,85 - 7,70 (m, 2H), 7,49 - 6,93 (m, 10H), 6,22 - 6,04 (m, 1H), 5,30 - 4,92 (m, 2H), 4,59 - 4,38 (m, 1H), 4,22 (d, J=18,4 Hz, 3H), 3,91 - 3,43 (m, 29H), 3,05 - 2,87 (m, 2H), 2,85 - 2,71 (m, 2H), 2,68 - 2,58 (m, 2H), 2,25 (s, 2H), 2,12 - 1,87 (m, 4H), 1,76 (s, 1H), 1,55 - 1,17 (m, 4H), 1,01 - 0,70 (m, 7H).	9	1237,84
389	1237,91	1239,91	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,99 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,37 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,84 - 7,74 (m, 2H), 7,54 - 6,93 (m, 10H), 6,08 (s, 1H), 5,25 - 4,99 (m, 2H), 4,39 (t, J=7,8 Hz, 1H), 4,30 - 4,18 (m, 3H), 3,88 - 3,46 (m, 29H), 2,81 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,71 - 2,57 (m, 2H), 2,22 (s, 2H), 2,06 (s, 4H), 1,78 (d, J=5,6 Hz, 1H), 1,43 - 1,12 (m, 4H), 1,00 - 0,69 (m, 7H).	9	1237,84
390	1281,94	1283,94	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,05 - 8,94 (m, 1H), 8,29 (d, J=8,0 Hz,	9	1281,89

			1H), 7,83 - 7,73 (m, 2H), 7,50 - 6,95 (m, 10H), 6,18 - 6,07 (m, 1H), 5,35 - 5,03 (m, 2H), 4,45 (t, J=7,8 Hz, 1H), 4,23 (d, J=12,6 Hz, 3H), 3,88 - 3,45 (m, 31H), 3,00 (s, 2H), 2,81 (s, 2H), 2,62 (d, J=7,2 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,32 - 2,20 (m, 1H), 2,13 - 1,73 (m, 5H), 1,41 - 1,24 (m, 3H), 1,00 - 0,74 (m, 7H).		
391	1281,94	1283,94	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,37 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,85 - 7,75 (m, 2H), 7,47 - 7,00 (m, 10H), 6,13 - 5,89 (m, 1H), 5,15 (t, J=7,2 Hz, 2H), 4,40 (t, J=7,8 Hz, 1H), 4,30 - 4,21 (m, 3H), 3,93 - 3,47 (m, 31H), 3,01 (s, 2H), 2,82 (s, 2H), 2,63 (d, J=8,2 Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,29 - 2,18 (m, 1H), 2,11 - 1,73 (m, 4H), 1,41 - 1,27 (m, 3H), 1,01 - 0,76 (m, 7H).	9	1281,89
392	1325,97	1327,97	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,03 - 8,92 (m, 1H), 8,26 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,88 - 7,71 (m, 2H), 7,49 - 6,91 (m, 11H), 6,15 - 6,03 (m, 1H), 5,28 - 5,06 (m, 1H), 4,63 - 4,37 (m, 1H), 4,31 - 4,14 (m, 4H), 3,88 - 3,82 (m, 3H), 3,69 - 3,45 (m, 24H), 3,19 - 3,13 (m, 1H), 3,04 - 2,92 (m, 3H), 2,80 (s, 2H), 2,69 - 2,57 (m, 2H), 2,29 - 2,02 (m, 9H), 1,86 - 1,73 (m, 1H), 1,39 - 1,26 (m, 4H), 0,97 - 0,81 (m, 8H).	9	1325,95
393	1325,98	1327,98	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,35 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,88 - 7,74 (m, 2H), 7,48 - 7,00 (m, 10H), 6,10 (s, 1H), 5,21 - 5,12 (m, 1H), 4,41 (t, J=7,8 Hz, 1H), 4,32 - 4,17 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 3,70 - 3,48 (m, 25H), 3,07 - 2,91 (m, 3H), 2,82 (s, 2H), 2,70 - 2,59 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,35 - 1,96 (m, 8H), 1,79 (ddd, J=5,0, 7,6, 12,6 Hz, 1H), 1,53 - 1,23 (m, 4H), 1,09 - 0,74 (m, 5H).	9	1325,95
394	1370,01	1372,02	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10,06 (br s, 1 H) 8,95 - 9,02 (m, 1 H) 8,23 - 8,40 (m, 1 H) 7,76 - 7,84 (m, 2 H) 7,43 (m, 1 H) 6,98 - 7,36 (m, 8 H) 6,08 - 6,18	9	1370,00

			(m, 1 H) 4,90 - 5,27 (m, 2 H) 4,39 - 4,57 (m, 1 H) 4,17 - 4,29 (m, 3 H) 3,81 - 3,91 (m, 4 H) 3,62 - 3,78 (m, 11 H) 3,43 - 3,59 (m, 30 H) 3,01 (s, 2 H) 2,81 (br s, 2 H) 1,87 - 2,30 (m, 6 H) 1,70 - 1,85 (m, 1 H) 1,23 - 1,41 (m, 3 H) 0,96 (d, J=6,40 Hz, 2 H) 0,72 - 0,86 (m, 4 H).		
395	1370,01	1372,02	^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 8,97 - 9,02 (m, 1 H) 8,34 - 8,42 (m, 1 H) 7,75 - 7,80 (m, 2 H) 7,03 (d, J=6,8 Hz, 10 H) 6,07 - 6,13 (m, 1 H) 5,10 - 5,20 (m, 1 H) 4,35 - 4,44 (m, 1 H) 4,21 - 4,31 (m, 3 H) 3,84 - 3,88 (m, 3 H) 3,43 - 3,74 (m, 42 H) 2,77 - 3,03 (m, 4 H) 1,98 - 2,29 (m, 6 H) 1,72 - 1,83 (m, 1 H) 1,26 - 1,40 (m, 3 H) 0,91 - 1,01 (m, 3 H) 0,74 - 0,84 (m, 3 H).	9	1370,00
396	1209,95	1211,95	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,58 (brs, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,82 - 8,56 (m, 1H), 8,41 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,08 (brs, 1H), 7,82 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,59 - 7,18 (m, 9H), 7,07 (s, 1H), 6,82 (dd, J=11,2, 16,4 Hz, 1H), 6,20 (d, J=16,4 Hz, 1H), 5,77 (d, J=11,2 Hz, 1H), 4,96 - 4,85 (m, 2H), 4,54 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,43 (t, J=8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,24 - 4,07 (m, 3H), 3,97 - 3,66 (m, 9H), 3,63 - 3,09 (m, 20H), 2,81 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,21 - 1,91 (m, 3H), 1,90 - 1,70 (m, 1H), 1,50 - 1,31 (m, 3H), 0,93 (s, 9H).	10	1209,87
397	1210,93	1212,93	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,42 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,46 - 7,40 (m, 4H), 7,35 (d, J=8,1 Hz, 3H), 7,28 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,21 (br d, J=3,9 Hz, 2H), 7,07 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,82 (dd, J=10,5, 16,7 Hz, 1H), 6,18 (dd, J=2,3, 16,7 Hz, 1H), 5,79 - 5,69 (m, 1H), 5,33 (q, J=6,1 Hz, 1H), 5,14 (br s, 1H), 4,95 - 4,84 (m, 1H), 4,53 (d, J=9,7 Hz, 1H), 4,43 (t, J=8,3 Hz, 1H), 4,28 (br s, 1H), 3,96 - 3,72 (m, 11H), 3,62 - 3,47 (m, 16H), 2,74 - 2,66 (m, 1H), 2,60-2,55 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,26 - 2,25 (m, 3H), 2,02 (br d, J=7,6 Hz, 1H),	11	1210,86

			1,77 (ddd, J=4,7, 8,5, 12,9 Hz, 1H), 1,36 (d, J=7,1 Hz, 3H), 1,30 (d, J=6,1 Hz, 3H), 0,92 (s, 9H).		
398	1148,88	1150,88	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,13 - 9,89 (m, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,41 (br d, J=7,1 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,80 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,42 (br d, J=7,0 Hz, 3H), 7,39 - 7,26 (m, 4H), 7,21 (br d, J=8,3 Hz, 2H), 7,06 (br d, J=5,4 Hz, 1H), 6,83 (dd, J=10,6, 16,9 Hz, 1H), 6,18 (br d, J=16,9 Hz, 1H), 5,74 (br d, J=10,6 Hz, 1H), 5,38 (br s, 1H), 5,12 (br s, 1H), 4,88 (br d, J=6,1 Hz, 1H), 4,52 (d, J=9,9 Hz, 1H), 4,43 (t, J=8,5 Hz, 1H), 4,27 (br s, 1H), 3,92 (br d, J=8,4 Hz, 6H), 3,85 (br s, 2H), 3,78 (br s, 2H), 3,54 (br d, J=14,1 Hz, 6H), 3,46 - 3,40 (m, 3H), 2,77 (br s, 2H), 2,61 (br s, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,39 (br s, 1H), 2,15 (br s, 2H), 2,02 (br d, J=8,6 Hz, 1H), 1,77 (br s, 3H), 1,35 (br d, J=6,5 Hz, 3H), 1,30 (br d, J=6,1 Hz, 3H), 0,90 (br s, 9H).	11	1148,79
399	1192,68 1192,82	1194,82	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,06 (br d, J=11,9 Hz, 1H), 9,26 (br s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,40 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,48 - 7,33 (m, 6H), 7,30 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,27 - 7,15 (m, 2H), 7,06 (dd, J=2,3, 9,0 Hz, 1H), 6,83 (dd, J=10,6, 16,6 Hz, 1H), 6,19 (dd, J=2,2, 16,6 Hz, 1H), 5,80 - 5,72 (m, 1H), 5,64 (br s, 1H), 4,89 (br s, 1H), 4,54 (br d, J=9,8 Hz, 1H), 4,42 (br t, J=8,0 Hz, 1H), 4,28 (br s, 1H), 3,96 (br d, J=7,3 Hz, 6H), 3,93 - 3,90 (m, 4H), 3,86 (br s, 5H), 3,81 (br s, 6H), 3,62 - 3,51 (m, 10H), 3,43 - 3,29 (m, 1H), 3,17 (br s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,12 - 1,86 (m, 3H), 1,77 (br s, 1H), 1,47 - 1,33 (m, 6H), 0,92 (s, 9H),	11	1192,84
400	1236,95	1238,95	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,06 (br s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,75 - 8,34 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,48 - 7,39 (m,	11	1236,90

			3H), 7,39 - 7,31 (m, 3H), 7,28 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,23 - 7,12 (m, 2H), 7,06 (dd, J=2,4, 5,5 Hz, 1H), 6,83 (dd, J=10,6, 16,7 Hz, 1H), 6,18 (dd, J=2,3, 16,7 Hz, 1H), 5,79 - 5,68 (m, 1H), 5,39 (dt, J=6,2, 11,9 Hz, 1H), 5,13 (br s, 1H), 4,89 (quin, J=7,0 Hz, 1H), 4,53 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,47 - 4,38 (m, 1H), 4,32 - 4,20 (m, 1H), 3,97 - 3,88 (m, 6H), 3,85 (br s, 2H), 3,77 (br s, 2H), 3,59 - 3,54 (m, 6H), 3,52 (br d, J=2,3 Hz, 4H), 3,46 (br d, J=3,9 Hz, 6H), 3,23 (br d, J=4,4 Hz, 1H), 2,86 - 2,71 (m, 2H), 2,65 - 2,59 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,42 - 2,34 (m, 1H), 2,22 - 1,97 (m, 3H), 1,83 - 1,64 (m, 3H), 1,48 - 1,34 (m, 3H), 1,30 (dd, J=1,8, 6,3 Hz, 3H), 0,92 (s, 9H).		
401	1280,99	1282,99	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,43 - 9,68 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,42 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,81 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,43 (br d, J=8,2 Hz, 3H), 7,36 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,29-7,15 (m, 3H), 7,06 (dd, J=2,4, 5,0 Hz, 1H), 6,83 (dd, J=10,1, 16,8 Hz, 1H), 6,22 - 6,15 (m, 1H), 5,74 (br d, J=12,5 Hz, 1H), 5,38 (br dd, J=5,6, 12,5 Hz, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,90 (br t, J=6,9 Hz, 1H), 4,54 (d, J=9,7 Hz, 1H), 4,47 - 4,39 (m, 1H), 4,28 (br s, 1H), 3,98 - 3,89 (m, 6H), 3,85 (br s, 2H), 3,78 (br s, 2H), 3,57 (br d, J=9,0 Hz, 6H), 3,52 (br s, 4H), 3,49 (d, J=2,3 Hz, 5H), 3,46 (br d, J=3,7 Hz, 6H), 2,79 (br d, J=16,3 Hz, 2H), 2,60 (br s, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,37 (br d, J=13,3 Hz, 1H), 2,13 (br s, 2H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,83 - 1,65 (m, 3H), 1,36 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,30 (br d, J=5,1 Hz, 3H), 0,93 (s, 9H).	11	1280,95
402	1325,02	1327,02	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,44 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,81 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,48 - 7,41 (m, 3H), 7,40 - 7,32 (m, 3H), 7,29 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,27 - 7,14 (m, 2H), 7,07 (dd, J=2,4, 5,1 Hz, 1H), 6,84 (dd, J=10,4, 16,7 Hz, 1H), 6,19 (dd, J=2,3, 16,6 Hz, 1H),	11	1325,00

			5,79 - 5,72 (m, 1H), 5,39 (qd, J=6,3, 12,3 Hz, 1H), 4,90 (quin, J=7,0 Hz, 1H), 4,54 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,44 (t, J=8,2 Hz, 1H), 4,32 - 4,22 (m, 1H), 4,02 - 3,89 (m, 6H), 3,86 (br s, 2H), 3,78 (br s, 2H), 3,64 - 3,59 (m, 4H), 3,56 (br d, J=5,9 Hz, 4H), 3,54 - 3,52 (m, 6H), 3,50 - 3,48 (m, 10H), 3,22 (br dd, J=4,3, 8,6 Hz, 1H), 2,88 - 2,70 (m, 2H), 2,66 - 2,58 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,42 - 2,35 (m, 1H), 2,19 - 2,00 (m, 3H), 1,84 - 1,64 (m, 3H), 1,37 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,30 (dd, J=1,9, 6,3 Hz, 3H), 0,99 - 0,89 (m, 9H).		
403	1186,71	1188,72	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,96 (s, 1H), 8,44 - 8,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,28 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,80 - 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 - 7,66 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 3H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 7,28 - 7,27 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,26 - 7,15 (m, 2H), 7,10 - 7,03 (m, 1H), 6,88 - 6,77 (m, 1H), 6,22 - 6,13 (m, 1H), 5,78 - 5,71 (m, 1H), 5,45 - 5,36 (m, 1H), 4,92 - 4,81 (m, 1H), 4,50 - 4,32 (m, 3H), 4,26 (s, 1H), 3,99 - 3,69 (m, 14H), 3,11 - 2,79 (m, 5H), 2,44 (s, 7H), 2,11 - 1,85 (m, 6H), 1,79 - 1,69 (m, 1H), 1,59 - 1,49 (m, 2H), 1,41 - 1,26 (m, 7H), 0,90 (s, 12H).	11	1186,89
404	1186,87	1188,87	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,45 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,25 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,2 Hz, 3H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 2H), 7,06 (dd, J = 2,3, 8,5 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 10,5, 16,7 Hz, 1H), 6,18 (dd, J =2,1, 16,6 Hz, 1H), 5,79 - 5,72 (m, 1H), 5,45 - 5,38 (m, 1H), 4,88 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,51 - 4,39 (m, 2H), 4,27 (s, 1H), 3,95 - 3,73 (m, 8H), 2,99 (d, J =14,9 Hz, 1H), 2,87 - 2,71 (m, 4H), 2,69 - 2,58 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,40 (s, 2H), 2,21 (s, 4H), 2,08 - 2,02 (m, 6H), 1,79 - 1,58 (m, 4H), 1,45 - 1,29 (m, 8H), 1,07 (s, 2H), 0,92 (s, 9H).	11	1186,89

405	1192,85	1194,85	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,3 - 9,83 (m, 1 H), 8,99 - 8,95 (m, 1 H), 8,38 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 8,35 - 8,29 (m, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,85 - 7,73 (m, 1 H), 7,46 - 7,41 (m, 3 H), 7,39- 7,33 (m, 3 H), 7,30 - 7,26(m, 1 H), 7,24 - 7,16 (m, 2 H), 7,08 - 7,04 (m, 1 H), 6,87 - 6,78 (m, 1 H), 6,22 - 6,14 (m, 1 H), 5,77 - 5,71 (m, 1 H), 5,47 - 5,25 (m, 2 H), 4,95 - 4,85 (m, 1 H), 4,53 - 4,44 (m, 1 H), 4,42 - 4,29 (m, 1 H), 4,25 - 4,12 (m, 1 H), 3,96 - 3,87 (m, 6 H), 3,86 - 3,82 (m, 2 H), 3,77 (br s, 2 H), 3,61 - 3,51 (m, 6 H), 3,51 - 3,45 (m, 6 H), 3,21 (br d, J=4,0 Hz, 1 H), 2,83 - 2,71 (m, 2 H), 2,61 (ddd, J=12,4, 6,8, 2,8 Hz, 1 H), 2,44 (s, 3 H), 2,41 - 2,35 (m, 1 H), 2,20 - 2,02 (m, 2 H), 1,82 - 1,67 (m, 2 H), 1,62 (dt, J=12,4, 6,4 Hz, 1 H), 1,36 (d, J=6,8 Hz, 3 H), 1,30 (dd, J=6,0, 1,6 Hz, 3 H), 1,24 (br s, 1 H), 0,96 - 0,88 (m, 9 H).	11	1192,84
406	1101,94		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 (s, 1H), 7,94 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,32 - 7,20 (m, 7H), 6,82 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,49 (dd, J=10,8, 16,8 Hz, 1H), 6,26 (d, J=16,8 Hz, 1H), 5,68 (d, J=10,4 Hz, 1H), 5,31 - 5,21 (m, 1H), 5,04 - 4,95 (m, 1H), 4,66 (t, J=8,0 Hz, 1H), 4,53 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,14 - 3,92 (m, 5H), 3,70 - 3,30 (m, 14H), 3,27 - 3,12 (m, 2H), 2,90 - 2,75 (m, 2H), 2,72 - 2,60 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,40 - 2,30 (m, 2H), 2,28 - 2,10 (m, 2H), 2,06 - 2,00 (m, 1H), 1,60 - 1,42 (m, 3H), 1,40 - 1,33 (m, 4H), 1,25 (d, J=6,4 Hz, 3H), 1,04 (s, 2H), 0,97 (s, 9H).	11	1101,38
407	1145,97		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 (s, 1H), 7,95 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,34 - 7,21 (m, 7H), 6,83 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,50 (dd, J=10,4, 16,8 Hz, 1H), 6,26 (dd, J=2,0, 16,8 Hz,	11	1145,43

			1H), 5,68 (dd, J=1,6, 10,4 Hz, 1H), 5,31 - 5,21 (m, 1H), 5,03 - 4,96 (m, 1H), 4,68 (t, J=7,6 Hz, 1H), 4,53 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,15 - 3,93 (m, 5H), 3,72 - 3,37 (m, 18H), 3,30 - 3,18 (m, 2H), 2,92 - 2,80 (m, 2H), 2,71 - 2,62 (m, 2H), 2,50 - 2,34 (m, 5H), 2,27 - 2,14 (m, 2H), 2,05 - 1,89 (m, 3H), 1,58 - 1,45 (m, 4H), 1,40 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,26 (d, J=6,0 Hz, 3H), 0,98 (s, 9H).		
408	1190,02		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 (s, 1H), 7,93 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,54 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,33 - 7,20 (m, 7H), 6,81 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,49 (dd, J=10,8, 16,8 Hz, 1H), 6,26 (d, J=16,8 Hz, 1H), 5,68 (d, J=10,4 Hz, 1H), 5,31 - 5,21 (m, 1H), 5,04 - 4,95 (m, 1H), 4,68 (t, J=8,0 Hz, 1H), 4,53 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,07 (s, 2H), 4,00 - 3,90 (m, 3H), 3,72 - 3,48 (m, 18H), 3,45 - 3,32 (m, 4H), 3,33 - 3,15 (m, 2H), 2,90 - 2,78 (m, 2H), 2,74 - 2,60 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,41 - 2,33 (m, 2H), 2,30 - 2,15 (m, 2H), 2,07 - 1,88 (m, 4H), 1,60 - 1,45 (m, 3H), 1,40 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,26 (d, J=6,0 Hz, 3H), 0,99 (s, 9H).	11	1189,48
409	1234,04		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,69 (s, 1H), 8,03 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,43 - 7,30 (m, 7H), 6,91 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,60 (dd, J=10,4, 16,8 Hz, 1H), 6,36 (d, J=18,0 Hz, 1H), 5,76 (d, J=11,6 Hz, 1H), 5,41 - 5,30 (m, 1H), 5,12 - 5,07 (m, 1H), 4,76 (t, J=7,6 Hz, 1H), 4,62 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,17 (s, 2H), 4,10 - 3,98 (m, 3H), 3,80 - 3,40 (m, 26H), 3,38 - 3,25 (m, 2H), 2,97 - 2,87 (m, 2H), 2,85 - 2,70 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,48 - 2,40 (m, 2H), 2,34 - 2,10 (m, 7H), 1,66 - 1,54 (m, 2H), 1,49 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,35 (d, J=6,0 Hz, 3H), 1,07 (s, 9H).	11	1233,54
410	1278,09		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 (s, 1H), 7,94 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,55 (d,	11	1277,59

			J=7,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,34 - 7,21 (m, 7H), 6,82 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,51 (dd, J=10,8, 16,8 Hz, 1H), 6,26 (d, J=16,8 Hz, 1H), 5,68 (d, J=10,8 Hz, 1H), 5,35 - 5,22 (m, 1H), 5,04 - 4,98 (m, 1H), 4,68 (t, J=8,0 Hz, 1H), 4,53 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 4,01 - 3,89 (m, 3H), 3,75 - 3,35 (m, 30H), 3,30 - 3,15 (m, 2H), 2,88 - 2,78 (m, 2H), 2,75 - 2,65 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,41 - 2,33 (m, 2H), 2,27 - 2,15 (m, 2H), 2,08 - 2,00 (m, 1H), 1,96 - 1,86 (m, 3H), 1,56 - 1,44 (m, 3H), 1,40 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,26 (d, J=6,0 Hz, 3H), 0,99 (s, 9H).		
411	872,53		^{1}H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 11,08 (br s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,00 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 1H), 7,38 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,26 (t, J=7,1 Hz, 1H), 7,13 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,02 (d, J=7,1 Hz, 1H), 6,90 - 6,73 (m, 3H), 6,60 (t, J=5,6 Hz, 1H), 6,15 (dd, J=2,3, 16,7 Hz, 1H), 5,80 - 5,65 (m, 1H), 5,25 - 5,14 (m, 1H), 5,05 (dd, J=5,3, 12,9 Hz, 1H), 4,05 (br s, 2H), 3,70 (br s, 2H), 3,67 (br s, 2H), 3,59 (br t, J=5,3 Hz, 4H), 3,50 (br s, 8H), 2,93 - 2,82 (m, 2H), 2,72 (br s, 2H), 2,58 (br d, J=2,7 Hz, 1H), 2,54 (br s, 2H), 2,35 (br d, J=5,6 Hz, 1H), 2,14 (br s, 2H), 2,06 - 1,94 (m, 1H), 1,76 (br s, 2H), 1,40 (br d, J=5,4 Hz, 2H), 1,24 (d, J=6,1 Hz, 3H).	12	872,00
412	916,75		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 9,68 - 9,20 (m, 1H), 7,99 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,41 - 7,31 (m, 2H), 7,26 (t, J=7,3 Hz, 1H), 6,87 - 6,74 (m, 3H), 6,18 - 6,11 (m, 1H), 5,73 (d, J=12,8 Hz, 1H), 5,43 (s, 1H), 5,10 (dd, J=5,6, 13,0 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,82 - 3,53 (m, 13H), 3,30 - 2,89 (m, 14H), 2,60 (s, 4H), 2,15 - 1,84 (m, 3H), 1,30 (s, 3H).	12	916,05

413	960,81		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,01 - 7,98 (d, J=12 Hz, 1H), 7,66 - 7,64 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,57 - 7,53 (m, 1H), 7,40 - 7,36 (m, 1H), 7,28 - 7,24 (m, 1H), 7,12 - 7,10 (d, J=8,0 Hz, 1H),7,03 - 7,01 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,86 - 6,75 (m, 3H), 6,61 - 6,54 (m, 1H), 6,16 - 6,12 (m, 1H), 5,74 - 5,69 (m, 1H), 5,22 - 5,15 (m, 1H), 5,07 - 5,00 (m, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,70 - 3,66 (d, J=16,0 Hz, 4H), 3,62 - 3,57 (m, 3H), 3,54 - 3,49 (m, 8H), 3,45 (s, 4H),2,93 - 2,82 (m, 4H), 2,71 - 2,65 (m, 3H), 2,63 - 2,55 (m, 4H), 2,33 - 2,32 (m, 1H), 2,11 - 1,95 (m, 4H), 1,75 - 1,72 (d, J=12,0 Hz, 2H), 1,35 - 1,27 (m, 2H), 1,24 - 1,22 (d, J=8,0 Hz, 3H).	12	960,10
414	1004,84		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (br s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,01 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,60 - 7,53 (m, 1H), 7,39 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,27 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,03 (d, J=7,2 Hz, 1H), 6,88 - 6,74 (m, 3H), 6,60 (br t, J=5,6 Hz, 1H), 6,15 (dd, J=2,4, 16,8 Hz, 1H), 5,78 - 5,67 (m, 1H), 5,28 - 5,15 (m, 1H), 5,05 (dd, J=5,4, 12,8 Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,75 - 3,64 (m, 1H), 3,68 (br s, 4H), 3,64 - 3,50 (m, 18H), 2,94 - 2,82 (m, 2H), 2,74 (br s, 2H), 2,63 - 2,54 (m, 2H), 2,38 - 2,34 (m, 1H), 2,18 - 1,99 (m, 9H), 1,77 (br d, J=6,0 Hz, 2H), 1,33 (br s, 2H), 1,25 (d, J=6,0 Hz, 3H).	12	1004,16
415	1048,66		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,00 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 1H), 7,38 (t, J=7,3 Hz, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 7,12 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,03 (d, J=7,0 Hz, 1H), 6,87 - 6,76 (m, 3H), 6,59 (t, J=5,7 Hz, 1H), 6,15 (dd, J=2,3, 16,6 Hz, 1H), 5,75 - 5,69 (m, 1H), 5,24 - 5,16 (m, 1H), 5,04 (dd, J=5,3, 12,9 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,69 (d, J=13,8 Hz, 5H), 3,62 - 3,58 (m, 3H), 3,56 - 3,46 (m,	12	1048,21

			24H), 3,27 - 3,20 (m, 1H), 2,92 - 2,70 (m, 5H), 2,62 - 2,54 (m, 2H), 2,35 (d, J=5,6 Hz, 1H), 2,14 - 2,00 (m, 3H), 1,76 (d, J=9,8 Hz, 2H), 1,38 - 1,23 (m, 5H).		
416	873,72		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,11 (br s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,01 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,82 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,42 - 7,33 (m, 2H), 7,27 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,89 - 6,76 (m, 3H), 6,16 (dd, J=2,1, 16,6 Hz, 1H), 5,77 - 5,69 (m, 1H), 5,28 - 5,17 (m, 1H), 5,12 (dd, J=5,5, 12,8 Hz, 1H), 4,29 (br s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,76 (br s, 2H), 3,72 (br s, 2H), 3,68 (br s, 2H), 3,51 (br s, 7H), 2,98 - 2,82 (m, 4H), 2,74 (br d, J=5,5 Hz, 2H), 2,65 - 2,57 (m, 2H), 2,37 (br d, J=4,5 Hz, 1H), 2,14 (br s, 2H), 2,08 - 2,01 (m, 1H), 1,80 (br s, 2H), 1,40 (br s, 2H), 1,26 (d, J=6,1 Hz, 3H).	12	872,98
417	916,57		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,01 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,56 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,38 (t, J=7,3 Hz, 1H), 7,30 - 7,20 (m, 1H), 7,13 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J=7,2 Hz, 1H), 6,86 - 6,77 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 6,15 (d, J=16,1 Hz, 1H), 5,72 (d, J=12,8 Hz, 1H), 5,19 (d, J=6,8 Hz, 1H), 5,04 (dd, J=5,3, 13,3 Hz, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,76 - 3,58 (m, 7H), 3,57 - 3,40 (m, 15H), 2,87 (s, 2H), 2,72 (s, 1H), 2,59 (s, 2H), 2,10 (s, 4H), 1,76 (s, 2H), 1,34 (s, 2H), 1,24 (d, J=6,2 Hz, 3H).	12	917,03
418	961,79		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,01 (d, J=4 Hz, 1H), 7,82 (d, J=4 Hz, 1H), 7,67 (d, J=4 Hz, 1H), 7,47 - 7,25 (m, 3H), 6,92 - 6,69 (m, 3H), 6,2 - 6,12 (m, 1H), 5,77 - 5,67 (m, 1H), 5,27 - 5,16 (m, 1H), 5,16 - 5,08 (m, 1H), 4,35 - 4,25 (m, 2H), 4,06 (s, 2H),	12	961,09

			3,81 - 3,76 (m, 2H), 3,69 (d, J=12 Hz, 4H), 3,60 - 3,57 (m, 2H), 3,57 - 3,46 (m, 16H), 3,28 - 3,21 (m, 1H), 2,97 - 2,87 (m, 2H), 2,83 - 2,70 (m, 2H), 2,64 - 2,54 (m, 2H), 2,33 - 2,24 (m, 1H), 2,18 - 2,01 (m, 2H), 1,77 (d, J=12 Hz, 2H), 1,42 - 1,30 (m, 2H), 1,25 (d, J=4 Hz, 3H).		
419	1005,83		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 8,19 (s, 2H), 8,01 (br d, J=8,4 Hz, 1H), 7,83 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,54 - 7,33 (m, 3H), 7,31 - 7,23 (m, 1H), 6,93 - 6,72 (m, 3H), 6,16 (dd, J=2,4, 16,8 Hz, 1H), 5,77 - 5,71 (m, 1H), 5,27 - 5,18 (m, 1H), 5,12 (dd, J=5,2, 13,2 Hz, 1H), 4,37 - 4,23 (m, 2H), 4,10 - 4,01 (m, 2H), 3,86 - 3,54 (m, 26H), 3,07 - 2,82 (m, 4H), 2,76 (br d, J=13,6 Hz, 2H), 2,64 - 2,55 (m, 2H), 2,43 - 2,31 (m, 1H), 2,14 (br s, 2H), 2,09 - 1,98 (m, 1H), 1,78 (br d, J=9,6 Hz, 2H), 1,35 (br s, 2H), 1,26 (d, J=6,0 Hz, 3H).	12	1005,14
420	1049,65		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,01 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,42 - 7,35 (m, 2H), 7,28 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,88 - 6,81 (m, 2H), 6,77 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,15 (m, 1H), 5,76 - 5,70 (m, 1H), 5,24 - 5,18 (m, 1H), 5,15 - 5,10 (m, 1H), 4,31 - 4,28 (m, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,81 - 3,51 (m, 30H), 2,95 - 2,83 (m, 4H), 2,81 - 2,68 (m, 4H), 2,16 - 2,03 (m, 3H), 1,76 (s, 2H), 1,35 (s, 2H), 1,25 (d, J=6,0 Hz, 3H).	12	1049,19
421	859,54		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 10,37 - 9,58 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,00 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,62 - 7,56 (m, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,30 - 7,23 (m, 1H), 7,16 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,08 - 6,99 (m, 1H), 6,88 - 6,79 (m, 2H), 6,76 (d, J=2,0 Hz, 1H), 6,15 (dd, J=2,3, 16,7 Hz, 1H), 5,84 - 5,61 (m, 1H), 5,25 - 5,17 (m, 1H), 5,06 (dd,	12	859,00

			J=5,1, 13,3 Hz, 1H), 4,39 - 4,04 (m, 8H), 3,75 - 3,66 (m, 4H), 3,50 (br d, J=5,9 Hz, 2H), 3,27 - 3,24 (m, 2H), 2,95 - 2,83 (m, 4H), 2,83 - 2,69 (m, 5H), 2,40 - 2,35 (m, 1H), 2,18 - 2,09 (m, 2H), 2,07 (s, 2H), 2,02 - 1,93 (m, 1H), 1,81 (br d, J=9,8 Hz, 2H), 1,46 - 1,32 (m, 2H), 1,25 (br d, J=6,1 Hz, 3H).		
422	903,78		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,97 (s, 1H), 9,70 (br s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,01 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,71 - 7,57 (m, 2H), 7,39 (t, J=7,1 Hz, 1H), 7,27 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,04 (dd, J=2,1, 8,4 Hz, 1H), 6,88 - 6,70 (m, 3H), 6,15 (dd, J=2,2, 16,7 Hz, 1H), 5,80 - 5,64 (m, 1H), 5,29 - 5,16 (m, 1H), 5,06 (dd, J=5,0, 13,3 Hz, 1H), 4,41 - 4,34 (m, 1H), 4,29 - 4,22 (m, 1H), 4,19 - 4,13 (m, 2H), 4,08 - 4,00 (m, 2H), 3,82 - 3,61 (m, 10H), 3,32 - 3,28 (m, 8H), 2,95 - 2,85 (m, 2H), 2,73 (br d, J=15,5 Hz, 2H), 2,60 (br d, J=2,1 Hz, 2H), 2,16 - 2,07 (m, 2H), 2,01 - 1,93 (m, 1H), 1,77 (br d, J=10,0 Hz, 2H), 1,35 (br d, J=4,0 Hz, 2H), 1,25 (br d, J=6,3 Hz, 3H).	12	903,05
423	947,82		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 8,29 (s, 2H), 8,00 (d, J=12 Hz, 1H), 7,73 - 7,49 (m, 2H), 7,40 - 7,38 (m, 1H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,07 - 6,98 (m, 1H), 6,90 - 6,73 (m, 3H), 6,14 (d, J=56 Hz, 1H), 5,71 (d, J=48 Hz, 1H), 5,27 - 5,14 (m, 1H), 5,07 - 5,01 (m, 1H), 4,31 - 4,15 (m, 4H), 4,11 - 4,01 (m, 10H), 3,16 - 3,10 (m, 10H), 3,03 - 2,84 (m, 9H), 2,17 - 2,06 (m, 3H), 2,02 - 1,90 (m, 2H), 1,82 - 1,68 (m, 3H), 1,34 - 1,31 (m, 2H), 1,24 - 1,22 (d, J=8,0 Hz, 3H).	12	947,10
424	991,65		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,03 (s, 1H), 10,54 - 9,22 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,06 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,77 - 7,64 (m, 2H), 7,48 - 7,40 (m, 1H),	12	991,16

			7,37 - 7,28 (m, 1H), 7,22 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,10 (dd, J=2,0, 8,4 Hz, 1H), 6,94 - 6,81 (m, 3H), 6,21 (dd, J=2,4, 16,4 Hz, 1H), 5,85 - 5,69 (m, 1H), 5,26 (sxt, J=6,0 Hz, 1H), 5,13 (dd, J=5,2, 13,2 Hz, 1H), 4,47 - 4,27 (m, 2H), 4,25 - 4,19 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,86 - 3,70 (m, 8H), 3,67 - 3,57 (m, 10H), 3,30 (br s, 1H), 3,30 (br d, J=8,8 Hz, 4H), 3,01 - 2,89 (m, 3H), 2,86 - 2,75 (m, 2H), 2,67 - 2,58 (m, 3H), 2,47 - 2,39 (m, 2H), 2,23 - 2,11 (m, 2H), 2,08 - 1,97 (m, 1H), 1,87 - 1,75 (m, 2H), 1,46 - 1,35 (m, 2H), 1,30 (d, J=6,4 Hz, 3H).		
425	1035,67		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,98 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,33 - 7,22 (m, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,91 - 6,72 (m, 3H), 6,15 (m, 1H), 5,80 - 5,68 (m, 1H), 5,21 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,07 (m, 1H), 4,43 - 4,23 (m, 2H), 4,20 - 4,13 (m, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,79 - 3,55 (m, 12H), 3,53 - 3,48 (m, 18H), 2,94 - 2,65 (m, 6H), 2,41 - 2,31 (m, 2H), 2,18 - 1,92 (m, 4H), 1,77 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,34 (s, 2H), 1,25 (d, J = 6,0 Hz, 3H).	12	1035,21
426	920,45	922,45	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 8,29 (br s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,80 (br d, J=8,4 Hz, 2H), 7,43 (br s, 2H), 7,33 (br d, J=8,3 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,25 - 7,17 (m, 2H), 7,06 (d, J=2,6 Hz, 1H), 6,83 (dd, J=10,5, 16,6 Hz, 1H), 6,23 - 6,11 (m, 1H), 5,75 (br d, J=12,3 Hz, 1H), 5,37 (br d, J=5,7 Hz, 1H), 5,10 (dd, J=5,6, 12,6 Hz, 1H), 4,26 (br s, 2H), 3,92 (br s, 4H), 3,85 (br s, 2H), 3,75 (br d, J=16,0 Hz, 6H), 2,98 - 2,83 (m, 1H), 2,76 (br s, 2H), 2,60 (br s, 2H), 2,38 (br s, 1H), 2,20 - 1,99 (m, 4H), 1,75 (br s, 2H), 1,30 (br d, J=6,1 Hz, 3H), 1,23 (br s, 1H).	12	920,39
427	964,48	966,49	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,12 (s, 1H), 8,34 - 8,31 (m, 1H), 8,01	12	964,45

			(s, 1H), 7,81 (dd, J=1,9, 8,3 Hz, 2H), 7,46 - 7,41 (m, 2H), 7,37 - 7,18 (m, 4H), 7,07 (dd, J=2,3, 5,4 Hz, 1H), 6,84 (dd, J=10,4, 16,7 Hz, 1H), 6,24 - 6,13 (m, 1H), 5,78 - 5,71 (m, 1H), 5,44 - 5,31 (m, 1H), 5,11 (dd, J=5,4, 12,8 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,97 - 3,69 (m, 12H), 3,57 - 3,48 (m, 2H), 3,22 (d, J=8,6 Hz, 2H), 2,92 - 2,80 (m, 1H), 2,64 - 2,56 (m, 4H), 2,47 - 2,36 (m, 1H), 2,14 - 1,99 (m, 3H), 1,71 (s, 2H), 1,34 - 1,20 (m, 5H).		
428	1008,51	1010,52	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,31 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,80 - 7,78 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,47 - 7,40 (m, 2H), 7,36 - 7,30 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,23 - 7,20 (m, 1H), 7,08 - 7,04 (m, 1H), 6,88 - 6,77 (m, 1H), 6,25 - 6,13(m, 1H), 5,83 - 5,67 (m, 2H), 5,43 - 5,31 (m, 1H), 5,13 - 5,06 (m, 1H), 4,29 - 4,24 (m, 2H), 3,94 - 3,72 (m, 12H), 3,58 - 3,52 (m, 7H), 3,24 - 3,13 (m, 2H), 2,94 - 2,71 (m, 3H), 2,64 - 2,55 (m, 2H), 2,41 - 2,34 (m, 1H), 2,21 - 1,91 (m, 4H), 1,78 - 1,62 (m, 2H), 1,30 - 1,27 (m, 3H), 1,24 - 1,17 (m, 1H).	12	1008,50
429	1052,55	1054,55	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,11 (br s, 1H), 10,55 - 9,72 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,89 - 7,72 (m, 2H), 7,55 - 7,40 (m, 2H), 7,35 (dd, J=2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,26 - 7,16 (m, 2H), 7,07 (dd, J=2,4, 5,2 Hz, 1H), 6,83 (dd, J=10,4, 16,8 Hz, 1H), 6,18 (dd, J=2,0, 16,4 Hz, 1H), 5,79 - 5,72 (m, 1H), 5,45 - 5,33 (m, 1H), 5,11 (dd, J=5,4, 12,8 Hz, 1H), 4,33 - 4,25 (m, 2H), 3,95 - 3,76 (m, 8H), 3,59 - 3,51 (m, 12H), 2,61 (br s, 8H), 2,17 - 2,00 (m, 3H), 1,71 (br s, 3H), 1,38 - 1,21 (m, 6H).	12	1052,55
430	1096,73	1098,73	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 10,03 (br s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,81 (dd, J=3,6, 8,0 Hz, 2H), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 7,38 - 7,32 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,26 - 7,16 (m, 2H), 7,06 (dd, J=2,4, 5,2 Hz,	12	1096,60

			1H), 6,83 (dd, J=10,4, 16,8 Hz, 1H), 6,18 (dd, J=1,6, 16,8 Hz, 1H), 5,81 - 5,68 (m, 1H), 5,38 (br dd, J=5,6, 12,4 Hz, 1H), 5,11 (dd, J=5,4, 13,6 Hz, 1H), 4,29 (br s, 2H), 3,91 (br s, 4H), 3,85 (br s, 2H), 3,77 (br s, 4H), 3,56 (br d, J=5,2 Hz, 2H), 3,51 (br d, J=2,8 Hz, 3H), 3,47 (br t, J=3,2 Hz, 8H), 3,44 (br d, J=3,6 Hz, 4H), 3,21 (br s, 1H), 2,97 - 2,78 (m, 1H), 2,60 (br s, 4H), 2,37 (br s, 1H), 2,23 - 1,91 (m, 4H), 1,70 (br s, 2H), 1,30 (br d, J=5,6 Hz, 3H), 1,14 (s, 1H).		
431	958,52	960,52	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,80 - 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,67 - 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 1H), 7,29 - 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,26 - 7,15 (m, 3H), 7,08 - 7,01 (m, 1H), 6,90 - 6,72 (m, 1H), 6,21 - 6,11 (m, 1H), 5,80 - 5,67 (m, 1H), 5,44 (s, 1H), 5,13 - 4,98 (m, 1H), 4,00 - 3,69 (m, 7H), 3,26 - 3,14 (m, 6H), 3,10 - 2,79 (m, 2H), 2,77 - 2,69 (m, 1H), 2,63 - 2,58 (m, 1H), 2,57 - 2,53 (m, 2H), 2,41 (s, 4H), 2,25 - 1,92 (m, 5H), 1,68 - 1,39 (m, 3H), 1,31 - 1,30 (d, J = 4,0 Hz, 3H), 1,10 - 0,83 (m, 2H).	12	958,49
432	958,66	960,66	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (br s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,81 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 2H), 7,25 - 7,17 (m, 3H), 7,08 (dd, J=2,4, 6,0 Hz, 1H), 6,84 (dd, J=10,4, 16,8 Hz, 1H), 6,19 (dd, J=2,4, 16,8 Hz, 1H), 5,80 - 5,72 (m, 1H), 5,42 (td, J=6,0, 12,4 Hz, 1H), 5,06 (dd, J=5,4, 12,8 Hz, 1H), 4,00 (br d, J=12,4 Hz, 9H), 3,39 - 3,31 (m, 1H), 3,04 - 2,81 (m, 4H), 2,69 - 2,56 (m, 2H), 2,43 (br d, J=14,8 Hz, 4H), 2,37 - 2,23 (m, 4H), 2,09 (br s, 2H), 2,05 - 1,95 (m, 1H), 1,74 (br d, J=14,4 Hz, 3H), 1,32 (br d, J=5,4 Hz, 3H), 1,27 - 1,02 (m, 4H).	12	958,49

433	940,58	942,58	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 10,03 (br s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,81 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,49 - 7,38 (m, 2H), 7,37 - 7,27 (m, 2H), 7,26 - 7,16 (m, 2H), 7,10 - 7,05 (m, 1H), 6,38 (br s, 1H), 5,45 (dd, J=5,2, 10,0 Hz, 1H), 5,37 (br s, 1H), 5,11 (dd, J=5,2, 12,8 Hz, 1H), 4,28 (br s, 2H), 4,04 - 3,68 (m, 8H), 3,03 - 2,77 (m, 5H), 2,71 - 2,53 (m, 3H), 2,47 - 2,22 (m, 3H), 2,10 - 2,00 (m, 1H), 1,89 - 1,74 (m, 2H), 1,44 (br s, 2H), 1,33 (d, J=5,6 Hz, 3H).	12	940,38
434	984,61	986,61	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,46 - 7,38 (m, 2H), 7,34 - 7,30 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,23 - 7,14 (m, 2H), 7,05 (dd, J = 2,4, 5,8 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,42 - 5,34 (m, 1H), 5,09 (dd, J = 5,4, 12,8 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,92 - 3,80 (m, 5H), 3,78 - 3,69 (m, 4H), 3,54 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 3,48 (dd, J = 5,1, 10,9 Hz, 4H), 2,93 - 2,81 (m, 3H), 2,63 - 2,51 (m, 5H), 2,23 (s, 2H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 1,73 (s, 2H), 1,37 - 1,24 (m, 5H).	12	984,43
435	1072,68	1074,68	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,18 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,86 - 7,73 (m, 2H), 7,46 - 7,41 (m, 2H), 7,34 (dd, J = 2,0, 8,1 Hz, 1H), 7,30 - 7,14 (m, 3H), 7,12 - 7,03 (m, 1H), 6,37 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,43 - 5,30 (m, 2H), 5,11 (dd, J = 5,6, 12,9 Hz, 1H), 4,31 - 4,25 (m, 2H), 3,87 (d, J = 13,5 Hz, 7H), 3,73 (d, J = 19,3 Hz, 7H), 3,56 (dd, J = 2,9, 5,6 Hz, 10H), 2,93 - 2,79 (m, 5H), 2,18 - 1,96 (m, 4H), 1,70 (s, 2H), 1,34 - 1,23 (m, 1H), 1,32 - 1,23 (m, 5H).	12	1072,54
436	1097,68		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,66 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,00 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J=6,6 Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,04 - 6,95 (m, 2H), 6,87 - 6,76 (m, 3H), 6,21 - 6,12 (m, 2H),	13	1097,35

			5,72 (d, J=12,3 Hz, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,35 - 4,04 (m, 8H), 3,85 - 3,63 (m, 8H), 3,51 (s, 14H), 2,90 - 2,73 (m, 2H), 2,27 - 2,09 (m, 9H), 2,04 - 1,77 (m, 5H), 1,40 (s, 2H), 1,25 (d, J=6,1 Hz, 3H), 0,96 (d, J=6,6 Hz, 2H), 0,79 (d, J=6,6 Hz, 2H), 0,69 (d, J=6,2 Hz, 1H), 0,57 (d, J=6,7 Hz, 1H).		
437	1097,69		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,68 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,37 - 8,26 (m, 1H), 8,00 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,39 - 7,33 (m, 1H), 7,26 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,07 - 6,96 (m, 2H), 6,87 - 6,73 (m, 3H), 6,22 - 6,09 (m, 2H), 5,75 - 5,68 (m, 1H), 5,24 - 5,09 (m, 1H), 4,42 - 3,90 (m, 8H), 3,80 - 3,57 (m, 8H), 3,55 - 3,36 (m, 14H), 2,89 (s, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,33 - 2,10 (m, 8H), 2,06 - 1,75 (m, 5H), 1,41 (s, 2H), 1,25 (d, J=6,1 Hz, 3H), 0,92 (d, J=6,6 Hz, 3H), 0,78 - 0,71 (m, 3H).	13	1097,35
438	1141,71		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,71 (s, 1H), 9,10 - 8,90 (m, 1H), 8,32 - 8,25 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,99 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,44 - 7,34 (m, 1H), 7,31 - 7,21 (m, 2H), 7,11 - 6,93 (m, 2H), 6,89 - 6,73 (m, 3H), 6,27 - 6,09 (m, 2H), 5,77 - 5,67 (m, 1H), 5,23 - 5,14 (m, 1H), 4,52 - 4,10 (m, 7H), 4,09 - 4,00 (m, 2H), 3,93 - 3,55 (m, 20H), 3,28 - 3,20 (m, 4H), 2,93 - 2,83 (m, 2H), 2,46 - 2,41 (m, 3H), 2,28 - 2,16 (m, 2H), 2,15 - 2,00 (m, 5H), 1,96 - 1,83 (m, 1H), 1,81 - 1,62 (m, 2H), 1,39 - 1,27 (m, 2H), 1,26 - 1,15 (m, 3H), 0,97 - 0,51 (m, 6H).	13	1141,40
439	1141,71		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,70 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,40 - 8,30 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,98 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,43 - 7,31 (m, 2H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 7,04 - 6,95 (m, 2H), 6,85 - 6,74 (m, 3H), 6,23 - 6,10 (m, 2H), 5,75 - 5,68 (m, 1H), 5,23 - 5,10 (m, 2H), 4,42 - 4,33 (m, 2H), 4,28 - 4,23 (m, 2H), 4,20 - 4,11 (m, 3H), 4,06 - 4,02 (m, 2H), 3,78	13	1141,40

			- 3,62 (m, 18H), 3,25 - 3,20 (m, 4H), 2,91 - 2,85 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,28 - 2,22 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,11 - 1,99 (m, 4H), 1,95 - 1,86 (m, 1H), 1,80 - 1,70 (m, 2H), 1,36 - 1,27 (m, 2H), 1,23 (d, J=6,0 Hz, 3H), 0,91 (d, J=6,0 Hz, 3H), 0,76 - 0,72 (m, 3H).		
440	1185,97		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,17 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,97 - 8,18 (m, 1H), 7,99 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,37 - 7,27 (m ,1H), 7,25 - 7,23 (m, 2H), 7,02 - 7,01 (m, 2H), 6,85 - 6,76(m, 3H), 6,71 - 6,32 (m, 1H), 6,20 - 6,12 (m, 2H), 5,72 (d, J=12,4 Hz, 1H), 5,21 - 5,12 (m, 1H), 4,45 - 4,42 (m, 1H), 4,35 - 4,32 (m, 1H), 4,29 - 4,15 (m, 4H), 4,02-4,12 (m, 2H), 3,82 - 3,75 (m, 4H), 3,59 - 3,57 (m, 6H), 3,56 - 3,51 (m, 12H), 3,23 - 3,15 (m, 1H), 2,92 - 2,83 (m, 2H), 2,65 - 2,75 (s, 2H), 2,62 - 2,59 (m, 1H), 2,45 - 2,43 (m, 3H), 2,33 - 2,24 (m, 1H), 2,21-2,19 (m, 1H), 2,18 - 1,98 (m, 7H), 1,92 - 1,81 (m, 1H), 1,72 - 1,64 (m, 2H), 1,32 - 1,25 (m, 2 H), 1,23 - 1,22 (m, 3H), 0,96 - 0,55 (m, 6H).	13	1185,45
441	1185,97		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,61 (s, 1H), 8,92 - 8,82 (m, 1H), 8,56 - 8,24 (m, 1H), 8,17 (d, J=4,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J=8,0 Hz ,1H), 7,56 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,33 - 7,23 (m, 2H), 7,19 - 7,15 (m, 1H), 6,97 - 6,87 (m, 2H), 6,77 - 6,65 (m, 3H), 6,12 (s, 1H), 6,08 - 6,02 (m, 1H), 5,67 - 5,58 (m, 1H), 5,17 - 5,05 (m, 1H), 4,34 - 4,23 (m, 2H), 4,22 - 4,13 (m, 2H), 4,11 - 4,04 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,72 - 3,64 (m, 4H), 3,64 - 3,53 (m, 6H), 3,52 - 3,47 (m, 4H), 3,47 - 3,41 (m, 10H), 3,17 - 3,11 (m, 1H), 2,79 (s, 2H), 2,69 - 2,61 (m, 2H), 2,37 - 2,35 (m, 3H), 2,23 - 2,13 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,05 - 1,87 (m, 4H), 1,85 - 1,78 (m, 1H), 1,70 - 1,57 (m, 2H), 1,27 - 1,18 (m, 2H), 1,14 (d, J=4,0 Hz, 3H), 0,89 - 0,80 (m, 3H), 0,73 - 0,63 (m, 3H).	13	1185,45

442	1229,78		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,93 - 9,46 (m, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,29 (t, J=6,0 Hz, 1H), 8,01 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,39 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,30 - 7,23 (m, 2H), 7,08 - 6,96 (m, 2H), 6,87 - 6,77 (m, 3H), 6,23 - 6,11 (m, 2H), 5,75 - 5,70 (m, 1H), 5,24 - 5,17 (m, 1H), 4,55 - 4,13 (m, 7H), 4,06 (s, 2H), 3,78 - 3,55 (m, 17H), 3,27 (br d, J=9,7 Hz, 8H), 2,90 (br s, 2H), 2,76 (br d, J=12,0 Hz, 2H), 2,57 (br d, J=6,8 Hz, 5H), 2,38 - 2,25 (m, 3H), 2,23 - 2,10 (m, 6H), 1,91 (ddd, J=5,2, 7,6, 12,6 Hz, 1H), 1,75 (br s, 2H), 1,34 (br d, J=4,4 Hz, 2H), 1,25 (d, J=6,0 Hz, 3H), 0,97 (d, J=6,8 Hz, 2H), 0,80 (d, J=6,8 Hz, 2H), 0,69 (d, J=6,8 Hz, 1H), 0,57 (d, J=6,8 Hz, 1H).	13	1229,51
443	1229,78		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,73 (br s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,36 (t, J=5,6 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,01 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,43 - 7,33 (m, 2H), 7,27 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,08 - 6,97 (m, 2H), 6,88 - 6,75 (m, 3H), 6,23 (s, 1H), 6,15 (dd, J=2,4, 16,8 Hz, 1H), 5,76 - 5,69 (m, 1H), 5,24 - 5,14 (m, 1H), 4,43 - 4,33 (m, 2H), 4,26 (br d, J=5,4 Hz, 2H), 4,22 - 4,15 (m, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,81 - 3,59 (m, 13H), 3,54 (br dd, J=3,6, 6,0 Hz, 5H), 3,33 - 3,28 (m, 6H), 2,90 (br s, 2H), 2,74 (br s, 2H), 2,49 - 2,43 (m, 6H), 2,38 - 2,24 (m, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,15 - 1,99 (m, 4H), 1,93 (ddd, J=4,8, 8,0, 12,8 Hz, 1H), 1,75 (br s, 2H), 1,41 - 1,29 (m, 2H), 1,25 (d, J=6,0 Hz, 3H), 0,97 - 0,89 (m, 3H), 0,81 - 0,73 (m, 3H).	13	1229,51
444	1273,81	1275,81	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,00 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,41 - 7,26 (m, 3H), 7,04 - 6,97 (m, 2H), 6,86 - 6,76 (m, 3H), 6,22 - 6,10 (m, 2H), 5,75 - 5,69 (m, 1H), 5,22 - 5,17 (m, 1H), 4,40 - 4,17 (m, 7H), 4,05 (s, 2H), 3,78 - 3,59 (m, 13H), 3,54 -	13	1273,56

			3,47 (m, 19H), 3,23 (d, J=9,2 Hz, 1H), 2,87 - 2,65 (m, 5H), 2,44 (s, 3H), 2,36 - 2,24 (m, 4H), 2,14 - 2,02 (m, 4H), 1,96 - 1,88 (m, 1H), 1,74 (s, 2H), 1,33 (s, 2H), 1,24 (d, J=6,2 Hz, 3H), 0,93 (d, J=6,6 Hz, 3H), 0,76 (d, J=6,7 Hz, 3H).		
445	1119,74		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 - 8,18 (m, 3H), 8,00 (br d, J=8,2 Hz, 1H), 7,95 (br d, J=8,9 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,66 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,59 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 2H), 7,38 (t, J=7,3 Hz, 1H), 7,26 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,87 - 6,76 (m, 3H), 6,14 (dd, J=2,1, 16,7 Hz, 1H), 5,76 - 5,68 (m, 1H), 5,43 (dd, J=2,8, 7,9 Hz, 1H), 5,28 - 5,17 (m, 1H), 4,55 - 4,49 (m, 1H), 4,30 (br s, 2H), 4,06 (br s, 2H), 3,89 (br s, 2H), 3,81 (br t, J=6,5 Hz, 2H), 3,67 (br s, 6H), 3,51 (br s, 2H), 3,05 - 2,99 (m, 2H), 2,89 (br s, 1H), 2,78 (br s, 4H), 2,60 - 2,55 (m, 4H), 2,38 (br d, J=6,0 Hz, 1H), 2,26 (br d, J=8,7 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (br s, 2H), 2,09 (s, 1H), 2,03 (br s, 2H), 1,84 (br s, 2H), 1,70 (br s, 2H), 1,56 (br s, 2H), 1,44 (br s, 2H), 1,26 (br d, J=6,1 Hz, 3H), 1,13 (br d, J=6,8 Hz, 3H), 1,07 (br s, 2H), 1,02 (br d, J=6,8 Hz, 1H), 0,96 (br d, J=12,3 Hz, 1H).	14	1119,44
446	1163,77		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,33 (s, 1H), 8,28 - 8,21 (m, 2H), 8,04 - 7,90 (m, 2H), 7,71 - 7,63 (m, 2H), 7,60 - 7,48 (m, 3H), 7,38 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,86 - 6,75 (m, 3H), 6,14 (dd, J = 2,4, 16,7 Hz, 1H), 5,71 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,24 - 5,14 (m, 1H), 4,57 - 4,48 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,80 (t, J =7,1 Hz, 2H), 3,71 - 3,63 (m, 6H), 3,56 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 2,99 (q, J = 7,1 Hz, 3H), 2,88 (s, 2H), 2,75 - 2,65 (m, 3H), 2,35 - 2,14 (m, 10H), 2,12 - 2,02 (m, 4H), 1,81 - 1,53 (m, 10H), 1,36 (s,	14	1163,49

			2H), 1,23 (d, J =6,1 Hz, 3H), 1,13 - 1,02 (m, 7H).		
447	1207,96		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,29 - 8,20 (m, 4H), 8,07- 7,96 (m, 2H), 7,71 - 7,62 (m, 2H), 7,59 - 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 - 7,49 (m, 2H), 7,42 - 7,35 (m, 1H), 7,30 - 7,20 (m, 1H), 7,03 - 7,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,88 - 6,74 (m, 3H), 6,19 - 6,10 (m, 1H), 5,75 - 5,68 (m, 1H), 5,48 - 5,39 (m, 1H), 5,23 - 5,11 (m, 1H), 4,55 - 4,47 (m, 1H), 4,34 - 4,27 (m, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,93 - 3,88 (m, 2H), 3,82 - 3,77 (m, 2H), 3,73 - 3,62 (m, 8H), 3,58 - 3,55 (m, 3H), 3,26 - 3,17 (m, 6H), 3,14 - 3,05 (m, 2H), 2,92 - 2,83 (m, 2H), 2,79 - 2,68 (m, 2H), 2,31 - 2,24 (m, 2H), 2,23 - 2,17 (m, 4H), 2,14 - 1,99 (m, 5H), 1,88 - 1,47 (m, 10H), 1,39 - 1,28 (m, 2H), 1,23 - 1,21 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 1,16 - 0,94 (m, 9H).	14	1207,55
448	1251,84		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,31 - 9,18 (m, 1H), 8,27 - 8,23 (m, 2H), 8,22 (s, 3H), 8,09 - 7,93 (m, 2H), 7,71 - 7,64 (m, 2H), 7,60 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 2H), 7,39 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,30 - 7,23 (m, 1H), 7,03 (d, J=8,0 Hz, 1H), 6,89 - 6,75 (m, 3H), 6,15 (dd, J=2,4, 16,8 Hz, 1H), 5,77 - 5,69 (m, 1H), 5,43 (dd, J=2,8, 8,0 Hz, 1H), 5,24 - 5,14 (m, 1H), 4,55 - 4,48 (m, 1H), 4,34 - 4,28 (m, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,93 - 3,89 (m, 2H), 3,81 (br t, J=6,8 Hz, 2H), 3,67 (br dd, J=3,6, 5,6 Hz, 8H), 3,54 - 3,49 (m, 14H), 2,90 (br s, 4H), 2,27 - 2,19 (m, 6H), 2,13 - 2,01 (m, 4H), 1,79 - 1,53 (m, 11H), 1,32 (br s, 3H), 1,23 (d, J=6,0 Hz, 3H), 1,14 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,10 - 0,94 (m, 5H).	14	1251,60
449	1295,87		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,28 - 8,22 (m, 3H), 8,08 - 7,96 (m, 2H), 7,71 - 7,64 (m, 2H), 7,61 - 7,56 (m, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 1H), 7,31 - 7,22 (m, 1H), 7,03 - 7,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,90 - 6,73	14	1295,65

			(m, 3H), 6,20 - 6,10 (m, 1H), 5,76 - 5,69 (m, 1H), 5,46 - 5,39 (m, 1H), 5,25 - 5,15 (m, 1H), 4,56 - 4,48 (m, 1H), 4,35 - 4,27 (m, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,93 - 3,87 (m, 2H), 3,84 - 3,77 (m, 2H), 3,74 - 3,60 (m, 8H), 3,60 - 3,51 (m, 9H), 3,29 - 3,16 (m, 6H), 3,14 - 3,05 (m, 2H), 2,94 - 2,83 (m, 2H), 2,78 - 2,63 (m, 3H), 2,37 - 2,29 (m, 2H), 2,27 - 2,17 (m, 5H), 2,14 - 1,99 (m, 5H), 1,87 - 1,47 (m, 10H), 1,38 - 1,28 (m, 2H), 1,23 - 1,22 (d, J = 4,0 Hz, 3H), 1,17 - 0,92 (m, 9H).		
450	1213,67	1215,67	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,40 (s, 1H), 9,66 (br s, 1H), 8,47 (br t, J=5,2 Hz, 1H), 8,31 (d, J=8,3 Hz, 1H), 8,08 - 7,96 (m, 1H), 7,73 (br t, J=6,6 Hz, 1H), 7,66 (br d, J=8,2 Hz, 1H), 7,62 - 7,56 (m, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 2H), 7,47 (br d, J=9,7 Hz, 1H), 7,42 - 7,38 (m, 1H), 7,36 (br d, J=3,3 Hz, 1H), 7,35 - 7,32 (m, 1H), 7,30 - 7,22 (m, 1H), 6,86 - 6,82 (m, 1H), 6,80 - 6,75 (m, 1H), 6,15 (dd, J=2,1, 16,6 Hz, 1H), 5,75 - 5,69 (m, 1H), 5,25 - 5,15 (m, 1H), 4,61 - 4,55 (m, 2H), 4,37 (br s, 1H), 4,05 (br s, 2H), 3,96 (br d, J=10,6 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,68 (br d, J=12,1 Hz, 3H), 3,50 (br s, 10H), 2,88 (br s, 2H), 2,76 (br s, 2H), 2,58 - 2,54 (m, 2H), 2,11 (br s, 2H), 1,78 (br d, J=9,0 Hz, 2H), 1,64 (br dd, J=9,7, 13,9 Hz, 1H), 1,45 - 1,26 (m, 3H), 1,24 (br d, J=6,1 Hz, 3H), 0,97 (s, 9H).	15	1214,25
451	1257,7	1259,7	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,40 (s, 1H), 9,66 (br s, 1H), 8,51 - 8,43 (m, 1H), 8,31 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,72 (br d, J=7,1 Hz, 1H), 7,66 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,59 - 7,48 (m, 4H), 7,42 - 7,31 (m, 4H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 6,88 - 6,73 (m, 3H), 6,15 (br d, J=18,6 Hz, 1H), 5,72 (br d, J=13,0 Hz, 1H), 5,23 - 5,14 (m, 1H), 4,61 - 4,54 (m, 2H), 4,36 (br s, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,98 - 3,87 (m, 5H), 3,66 (br s, 4H), 3,55 - 3,47 (m,	15	1258,30

			10H), 3,40 (br d, J=6,2 Hz, 3H), 3,28 - 3,25 (m, 2H), 2,89 (br s, 2H), 2,72 (br s, 2H), 2,08 (br d, J=9,4 Hz, 2H), 1,74 (br s, 2H), 1,69 - 1,57 (m, 1H), 1,40 - 1,26 (m, 3H), 1,23 (br d, J=6,2 Hz, 3H), 0,97 (s, 9H).		
452	1301,73	1303,74	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,40 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 8,56 - 8,42 (m, 1H), 8,31 (d, J=8 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,00 (d, J=8 Hz, 1H), 7,75 - 7,69 (m, 1H), 7,65 (d, J=8 Hz, 1H), 7,59 - 7,46 (m, 4H), 7,41 - 7,31 (m, 4H), 7,29 - 7,23 (m, 1H), 6,90 - 6,74 (m, 3H), 6,54 (s, 1H), 6,19 - 6,12 (m, 1H), 5,76 - 5,68 (m, 1H), 5,24 - 5,14 (m, 1H), 4,62 - 4,55 (m, 2H), 4,41 - 4,32 (m, 1H), 4,12 - 3,89 (m, 6H), 3,75 - 3,63 (m, 4H), 3,53 - 3,44 (m, 19H), 2,94 - 2,85 (m, 2H), 2,84 - 2,69 (m, 2H), 2,15 - 2,04 (m, 3H), 1,79 - 1,58 (m, 4H), 1,37 - 1,29 (m, 2H), 1,23 (d, J=8,0 Hz, 3H), 0,96 (s, 9H).	15	1302,36
453	1345,76	1347,77	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,41 (s, 1H), 9,68 (br s, 1H), 8,49 (t, J=5,6 Hz, 1H), 8,32 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,73 (t, J=6,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,62 - 7,46 (m, 4H), 7,42 - 7,32 (m, 4H), 7,27 (ddd, J=1,2, 6,8, 8,4 Hz, 1H), 6,88 - 6,75 (m, 3H), 6,15 (dd, J=2,4, 16,8 Hz, 1H), 5,75 - 5,69 (m, 1H), 5,21 (sxt, J=6,0 Hz, 1H), 4,62 - 4,54 (m, 2H), 4,38 (br dd, J=8,0, 11,6 Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,97 (br d, J=10,8 Hz, 1H), 3,69 (br d, J=12,4 Hz, 4H), 3,55 - 3,44 (m, 21H), 2,90 (br s, 2H), 2,74 (br t, J=12,4 Hz, 2H), 2,56 - 2,52 (m, 8H), 2,15 - 2,05 (m, 2H), 1,81 - 1,72 (m, 2H), 1,64 (br dd, J=10,0, 14,4 Hz, 1H), 1,40 - 1,29 (m, 2H), 1,25 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,97 (s, 9H).	15	1346,41
454	1389,8		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,39 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,49 - 8,47 (m, 1H), 8,32 - 8,30 (m, 1H), 8,01 - 7,98 (m, 1H), 7,72 - 7,64 (m, 1H), 7,68 - 7,64 (m, 1H), 7,58 - 7,48 (m, 4H), 7,38 - 7,34 (m, 4H), 7,21 - 7,19 (m,	15	1390,46

			1H), 6,85 - 6,76 (m, 3H), 6,17 - 6,16 (m, 1H), 5,73 - 5,72 (m, 1H), 5,19 - 5,15 (m, 1H), 4,58 - 4,57 (m, 2H), 4,35 - 4,25 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,94-3,91 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,69 - 3,66 (m, 4H), 2,94 - 2,85 (m, 2H), 2,84 - 2,69 (m, 2H), 2,15 - 2,04 (m, 3H), 1,79 - 1,58 (m, 4H), 1,37 - 1,29 (m, 2H), 1,23 (d, J=8,0 Hz, 3H), 0,96 (s, 9H).		
458	1045,77	1047,77	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 - 8,93 (m, 1H), 8,48 - 8,32 (m, 1H), 8,26 (br s, 1H), 7,85 - 7,69 (m, 2H), 7,47 - 7,08 (m, 10H), 7,04 (br s, 1H), 6,27 - 6,00 (m, 1H), 5,04 - 4,75 (m, 1H), 4,55 - 4,34 (m, 1H), 4,27 (br s, 1H), 4,09 (br s, 1H), 3,66 (br s, 7H), 2,96 - 2,86 (m, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,68 - 2,57 (m, 2H), 2,45 - 2,36 (m, 4H), 2,16 (br s, 3H), 2,05 (br s, 4H), 1,90 - 1,58 (m, 4H), 1,50 (br s, 2H), 1,32 (br d, J=6,2 Hz, 3H).	Personalizado	1045,63
459	1045,77	1047,77	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,88 - 8,84 (m, 1H), 7,84 - 7,76 (m, 1H), 7,75 - 7,69 (m, 1H), 7,43 - 7,28 (m, 5H), 7,24 (br s, 2H), 7,20 - 7,11 (m, 1H), 7,06 - 6,98 (m, 1H), 6,25 - 6,15 (m, 1H), 5,05 - 4,91 (m, 1H), 4,66 - 4,52 (m, 1H), 4,46 - 4,28 (m, 1H), 4,23 - 3,96 (m, 1H), 3,62 - 3,54 (m, 1H), 3,49 - 3,33 (m, 4H), 3,05 (s, 2H), 2,88 (s, 1H), 2,76 (br d, J=5,6 Hz, 2H), 2,49 - 2,40 (m, 3H), 2,08 - 1,74 (m, 4H), 1,60 (br d, J=7,3 Hz, 3H), 1,46 (br t, J=7,0 Hz, 3H), 1,37 (s, 1H), 1,35 - 1,20 (m, 6H), 0,93 - 0,78 (m, 3H).	Personalizado	1045,63
460	1059,78	1061,78	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,92 (br d, J=5,6 Hz, 1H), 8,21 - 8,03 (m, 1H), 7,77 (br d, J=8,1 Hz, 1H), 7,48 - 7,33 (m, 5H), 7,29 (s, 1H), 7,22 (br s, 2H), 7,05 (br s, 1H), 6,30 - 6,11 (m, 1H), 5,00 (br d, J=7,1 Hz, 1H), 4,72 - 4,21 (m, 7H), 3,89 (br s, 7H), 3,65 - 3,46 (m, 2H), 3,02 (br d, J=3,2 Hz, 2H), 2,92 (s, 1H), 2,80 (br s, 2H), 2,47 (br d, J=3,2 Hz, 3H), 2,23 -	Personalizado	1059,66

			1,87 (m, 10H), 1,53 - 1,41 (m, 3H).		
461	1075,79	1077,79	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-*d*$_4$) δ 8,91 (d, J=3,3 Hz, 1H), 8,10 (br d, J=8,4 Hz, 1H), 7,77 (br d, J=7,8 Hz, 1H), 7,50 - 7,28 (m, 6H), 7,23 (br d, J=4,5 Hz, 2H), 7,12 - 6,99 (m, 1H), 6,29 - 6,08 (m, 1H), 5,08 - 4,90 (m, 1H), 4,34 (br d, J=16,6 Hz, 4H), 3,93 - 3,76 (m, 6H), 3,71 - 3,38 (m, 7H), 3,11 - 3,05 (m, 1H), 2,98 (br d, J=6,4 Hz, 2H), 2,88 - 2,65 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,32 - 1,88 (m, 10H), 1,54 - 1,37 (m, 3H).	Personalizado	1075,66
462	1119,82	1121,82	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-*d*$_4$) δ 8,90 - 8,75 (m, 1H), 7,82 - 7,65 (m, 2H), 7,45 - 7,29 (m, 5H), 7,23 (br s, 2H), 7,18 - 7,09 (m, 1H), 7,03 (br s, 1H), 6,27 - 6,04 (m, 1H), 5,03 - 4,93 (m, 1H), 4,61 - 4,52 (m, 1H), 4,48 - 4,16 (m, 2H), 3,84 - 3,41 (m, 21H), 3,31 (br d, J=1,5 Hz, 2H), 3,07 (br d, J=9,5 Hz, 1H), 2,99 - 2,65 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,25 - 1,91 (m, 10H), 1,46 (br d, J=6,5 Hz, 3H), 1,38 - 1,19 (m, 2H), 0,88 (br d, J=9,2 Hz, 1H).	Personalizado	1119,71
463	1163,85	1165,85	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-*d*$_4$) δ 8,90 - 8,83 (m, 1H), 7,78 - 7,70 (m, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 5H), 7,23 (br s, 2H), 7,20 - 7,11 (m, 1H), 7,03 (br s, 1H), 6,23 - 6,13 (m, 1H), 5,00 (td, J=7,0, 18,7 Hz, 1H), 4,61 - 4,54 (m, 1H), 4,48 - 4,27 (m, 2H), 3,75 (br d, J=16,5 Hz, 8H), 3,58 - 3,51 (m, 8H), 3,10 (br d, J=7,6 Hz, 1H), 2,91 (br d, J=7,0 Hz, 2H), 2,83 - 2,70 (m, 2H), 2,65 (s, 1H), 2,45 (d, J=2,4 Hz, 3H), 2,24 - 2,10 (m, 10H), 1,47 (br dd, J=3,1, 6,5 Hz, 3H), 1,28 (s, 1H), 0,88 (br d, J=8,9 Hz, 1H).	Personalizado	1163,76
464	1089,5	1091,5	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-*d*$_4$) δ 8,88 - 8,81 (m, 1H), 7,79 - 7,69 (m, 2H), 7,43 - 7,35 (m, 1H), 7,32 - 7,09 (m, 4H), 7,03 - 6,86 (m, 3H), 6,21 - 6,07 (m, 1H), 4,63 - 4,11 (m, 6H), 4,09 - 3,55 (m, 16H), 3,26 - 3,22 (m, 1H), 3,04 - 2,84 (m, 2H), 2,51 - 2,33 (m, 6H), 2,24 - 1,92 (m, 6H), 1,19 -	Personalizado	1089,68

			1,12 (m, 3H), 1,07 - 0,94 (m, 3H), 0,90 - 0,75 (m, 3H).		
465	1089,5	1091,5	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-*d*$_4$) δ 8,91 - 8,81 (m, 1H), 7,80 - 7,60 (m, 2H), 7,45 - 6,72 (m, 8H), 6,24 - 6,05 (m, 1H), 4,61 - 4,04 (m, 7H), 4,01 - 3,52 (m, 14H), 3,29 - 3,19 (m, 2H), 3,06 - 2,85 (m, 2H), 2,52 - 2,35 (m, 6H), 2,27 - 1,92 (m, 6H), 1,21 - 1,10 (m, 3H), 1,09 - 0,93 (m, 3H), 0,92 - 0,77 (m, 3H).	Personalizado	1089,68
466	851,38	853,38	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 10,95 (br s, 1H), 8,18 (br s, 1H), 7,84 - 7,74 (m, 2H), 7,65 - 7,48 (m, 1H), 7,47 - 7,36 (m, 1H), 7,33 - 6,86 (m, 7H), 5,06 (br dd, J = 5,1, 13,3 Hz, 1H), 4,41 - 4,08 (m, 4H), 3,97 - 3,47 (m, 12H), 3,11 - 2,86 (m, 4H), 2,77 (br t, J = 6,9 Hz, 1H), 2,65 - 2,55 (m, 2H), 2,42 - 2,24 (m, 3H), 1,97 (br dd, J = 4,8, 10,3 Hz, 1H), 1,10 - 0,93 (m, 3H).	Personalizado	851,33
467	863,46		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 11,11 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,81 (s, 3H), 7,45 - 7,22 (m, 6H), 7,06 (s, 1H), 6,82 - 6,78 (m, 1H), 6,18 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,10 (dd, J = 4,8, 13,2 Hz, 1H), 4,36 - 4,16 (m, 5H), 3,80 - 3,65 (m, 6H), 3,62 - 3,55 (m, 4H), 3,08 (s, 3H), 2,93 - 2,88 (m, 2H), 2,83 (s, 1H), 2,61 - 2,56 (m, 1H), 2,07 - 2,01 (m, 1H).	Personalizado	863,30
468	877,62	879,63	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 11,11 (br s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,87 - 7,77 (m, 3H), 7,48 - 7,48 (m, 1H), 7,45 - 7,35 (m, 2H), 7,28 - 7,09 (m, 4H), 7,04 (s, 1H), 6,86 - 6,75 (m, 1H), 6,73 - 6,62 (m, 1H), 5,12 (dd, J = 5,1, 12,8 Hz, 1H), 4,35 (br t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,92 - 3,64 (m, 7H), 3,52 - 3,48 (m, 3H),, 2,97 (br s, 3H), 2,89 (br s, 1H), 2,79 (br s, 3H), 2,73 (br d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,65 - 2,54 (m, 4H), 2,10 - 1,99 (m, 1H).	Personalizado	877,33

469	1367,97	1369,97	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 0,57 (d, J=6,72 Hz, 1 H) 0,73 (d, J=6,72 Hz, 1 H) 0,90 (dd, J=6,60, 1,83 Hz, 2 H) 1,05 (d, J=6,72 Hz, 2 H) 2,02 - 2,37 (m, 5 H) 2,50 (d, J=1,71 Hz, 3 H) 2,77 - 3,11 (m, 5 H) 3,56 - 3,96 (m, 29 H) 4,13 - 4,73 (m, 11 H) 5,86 - 6,03 (m, 1 H) 6,95 - 7,49 (m, 12 H) 7,71 - 7,87 (m, 2 H) 8,87 (d, J=1,47 Hz, 1 H).	Personalizado	1367,99
470	1367,97	1369,97	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 0,87 (br d, J=6,72 Hz, 3 H) 1,03 (br d, J=6,24 Hz, 3 H) 2,03 - 2,42 (m, 5 H) 2,05 - 2,47 (m, 1 H) 2,45 - 2,57 (m, 3 H) 2,87 (br d, J=15,04 Hz, 2 H) 3,00 - 3,19 (m, 3 H) 3,53 - 4,02 (m, 26 H) 4,02 - 4,86 (m, 16 H) 5,62 - 6,08 (m, 1 H) 6,95 - 7,39 (m, 10 H) 7,41 - 7,52 (m, 2 H) 7,76 - 7,85 (m, 1 H) 8,12 - 8,26 (m, 1 H) 8,89 - 8,94 (m, 1 H).	Personalizado	1367,99
471	1089,79	1091,79	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,48 - 7,42 (m, 2H), 7,38 (dd, J = 2,3, 8,3 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,26 - 7,18 (m, 2H), 7,10 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 5,3, 12,9 Hz, 1H), 4,36 - 4,30 (m, 2H), 3,92 (s, 4H), 3,78 - 3,67 (m, 6H), 3,50 (s, 2H), 2,93 - 2,82 (m, 1H), 2,62 - 2,54 (m, 2H), 2,39 (s, 2H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,58 (s, 4H).	Personalizado	1089,68
472	1089,8	1091,8	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8,36-8,78 (m, 1H), 7,77-7,72 (m, 2H), 7,39-7,02 (m, 9H), 6,20-6,14 (m, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,75-4,48 (m, 2H), 4,56 - 4,39 (m, 1H), 3,84-3,58 (m, 18H), 3,70 - 2,87 (m, 3H), 2,80 - 2,58 (m, 2H), 2,43 - 2,37 (m, 4H), 2,22 - 2,17 (m, 7H), 1,94 - 1,93 (m, 1H), 1,04 - 0,92 (m, 3H), 0,87 - 0,77 (m, 3H).	Personalizado	1089,68
473	1196,9	1198,9	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,01 - 8,89 (m, 1H), 8,17 - 8,05 (m, 1H), 7,76 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,58 - 7,38 (m, 5H), 7,28 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,25 -	Personalizado	1196,83

			7,16 (m, 2H), 7,05 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,89 - 6,73 (m, 1H), 6,36 - 6,23 (m, 1H), 5,86 - 5,75 (m, 1H), 5,04 - 4,94 (m, 1H), 4,82 - 4,75 (m, 1H), 4,69 - 4,63 (m, 1H), 4,58 - 4,51 (m, 1H), 4,46 - 4,31 (m, 1H), 4,16 - 4,06 (m, 4H), 4,05 - 3,99 (m, 2H), 3,98 - 3,89 (m, 4H), 3,88 - 3,80 (m, 3H), 3,80 - 3,39 (m, 18H), 3,11 - 2,99 (m, 3H), 2,51 - 2,42 (m, 3H), 2,40 - 2,13 (m, 1H), 2,03 - 1,90 (m, 1H), 1,60 - 1,43 (m, 3H), 1,07 - 0,96 (m, 9H).		
474	1222,92	1224,92	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,56 (brs, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,42 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,81 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,51 - 6,99 (m, 10H), 6,83 (dd, J=10,4, 16,4 Hz, 1H), 6,25 - 6,10 (m, 1H), 5,83 - 5,69 (m, 1H), 5,44 - 5,13 (m, 1H), 4,97 - 4,80 (m, 1H), 4,53 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,42 (t, J=8,4 Hz, 1H), 4,32 - 4,20 (m, 1H), 4,07 - 3,70 (m, 10H), 3,59 - 3,53 (m, 16H), 3,35 - 3,05 (m, 6H), 3,02 - 2,86 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,38 - 2,32 (m, 1H), 2,24 - 2,10 (m, 2H), 2,09 - 1,88 (m, 2H), 1,82 - 1,70 (m, 1H), 1,49 - 1,32 (m, 3H), 0,92 (s, 9H).	Personalizado	1222,87
475	1202,88	1204,88	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,74 - 8,38 (m, 1H), 8,27 (s, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,74 - 7,49 (m, 1H), 7,46 - 7,39 (m, 3H), 7,38 - 7,32 (m, 2H), 7,28 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,25 - 7,16 (m, 2H), 7,06 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,83 (dd, J=10,5, 16,6 Hz, 1H), 6,18 (dd, J=2,3, 16,7 Hz, 1H), 5,78 - 5,70 (m, 1H), 5,03 (td, J=4,4, 8,3 Hz, 1H), 4,88 (quin, J=7,0 Hz, 1H), 4,53 - 4,33 (m, 2H), 4,30 - 4,20 (m, 1H), 3,92 (br d, J=2,5 Hz, 4H), 3,85 (br s, 2H), 3,77 (br s, 2H), 3,60 - 3,55 (m, 4H), 3,49 (br s, 10H), 3,02 (br d, J=16,1 Hz, 1H), 2,91 - 2,83 (m, 2H), 2,78 (br s, 2H), 2,47 (br s, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,30 - 2,22 (m, 2H), 2,10 - 1,95 (m, 3H), 1,80 - 1,62 (m, 1H), 1,80 - 1,62 (m, 2H), 1,48 - 1,33 (m, 3H), 0,90 (s, 8H).	Personalizado	1202,89

476	1119,81	1121,81	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 0,90 (br s, 3 H) 1,01 - 1,11 (m, 4 H) 2,19 (s, 4 H) 2,46 (d, J=1,83 Hz, 3 H) 2,88 - 3,08 (m, 9 H) 3,69 - 3,97 (m, 18 H) 4,27 - 4,65 (m, 8 H) 6,00 (br s, 1 H) 7,11 (br s, 1 H) 7,26 - 7,49 (m, 10 H) 7,79 (d, J=9,29 Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,88 (d, J=2,45 Hz, 1 H).	Personalizado	1119,71
477	1119,81	1121,81	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 0,86 (br d, J=6,60 Hz, 3 H) 1,03 (dd, J=6,60, 1,96 Hz, 3 H) 1,01 - 1,05 (m, 1 H) 2,19 (s, 4 H) 2,42 - 2,50 (m, 4 H) 2,88 - 3,10 (m, 10 H) 3,72 - 4,03 (m, 16 H) 4,20 - 4,56 (m, 13 H) 5,99 (br s, 1 H) 7,07 - 7,52 (m, 12 H) 7,79 (d, J=8,44 Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 8,90 (s, 1 H).	Personalizado	1119,71
478	831,56	833,56	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 7,83 - 7,54 (m, 2H), 7,39 - 7,04 (m, 3H), 6,83 - 6,64 (m, 3H), 6,35 - 6,17 (m, 1H), 5,86 - 5,72 (m, 1H), 5,08 (br dd, J=5,2, 12,8 Hz, 1H), 4,24 (br s, 2H), 4,07 - 3,54 (m, 12H), 3,22 (br s, 1H), 3,05 - 2,64 (m, 7H), 2,16 - 2,04 (m, 1H).	Personalizado	831,23
479	831,56	833,56	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 7,72 (br d, J=8,7 Hz, 2H), 7,37 - 7,06 (m, 3H), 6,86 - 6,64 (m, 3H), 6,25 (dd, J=5,2, 15,2 Hz, 1H), 5,79 (br dd, J=4,8, 12,0 Hz, 1H), 5,09 (br d, J=13,2 Hz, 1H), 4,25 (br s, 2H), 4,00 - 3,58 (m, 12H), 3,02 (s, 2H), 2,94 - 2,79 (m, 3H), 2,77 - 2,62 (m, 3H), 2,11 (br s, 1H).	Personalizado	831,23
480	1228,95		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,41 (br d, J=7,8 Hz, 1H), 8,23 - 8,14 (m, 1H), 7,97 - 7,88 (m, 1H), 7,64 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 2H), 7,49 - 7,41 (m, 3H), 7,36 (br d, J=8,1 Hz, 3H), 7,22 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,87 (br s, 1H), 6,19 (br d, J=16,1 Hz, 1H), 5,81 - 5,74 (m, 1H), 5,00 - 4,85 (m, 2H), 4,54 (d, J=9,5 Hz, 1H), 4,48 - 4,36 (m, 2H), 4,33 - 4,21 (m, 3H), 4,19 - 4,08 (m, 4H), 4,07 - 3,97 (m, 4H), 3,95 (s, 2H), 3,58	Personalizado	1228,52

			(br d, J=8,6 Hz, 6H), 3,54 (s, 4H), 3,51 (s, 3H), 3,50 - 3,43 (m, 4H), 3,19 (br d, J=13,8 Hz, 3H), 3,10 - 2,84 (m, 4H), 2,78 - 2,68 (m, 2H), 2,45 (br s, 2H), 2,45 - 2,44 (m, 1H), 2,17 (br dd, J=5,9, 9,4 Hz, 2H), 2,01 (br s, 2H), 1,90 - 1,81 (m, 2H), 1,76 (br d, J=4,5 Hz, 1H), 1,48 - 1,32 (m, 3H), 0,93 (s, 9H).		
481	1000,73		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,71 (br s, 1H), 8,23 - 8,14 (m, 1H), 7,96 - 7,89 (m, 1H), 7,82 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,64 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 2H), 7,49 - 7,43 (m, 2H), 7,36 (dd, J=2,2, 8,3 Hz, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 1H), 6,87 (br s, 1H), 6,20 (br d, J=16,5 Hz, 1H), 5,78 (br d, J=12,2 Hz, 1H), 5,12 (dd, J=5,4, 12,8 Hz, 1H), 5,05 - 4,70 (m, 1H), 4,48 - 4,24 (m, 3H), 4,22 - 3,93 (m, 7H), 3,83 - 3,75 (m, 2H), 3,63 - 3,53 (m, 5H), 3,53 - 3,42 (m, 8H), 3,30 - 3,13 (m, 4H), 3,13 - 2,78 (m, 6H), 2,76 - 2,67 (m, 1H), 2,56 (br d, J=9,4 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,17 (dd, J=6,1, 9,5 Hz, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,93 - 1,74 (m, 2H).	Personalizado	1000,12
482	1142,84	1144,84	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,53 (s, 1 H) 8,97 (s, 1 H) 8,46 - 8,23 (m, 2 H) 7,87 (s, 1 H) 7,80 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,83 - 7,69 (m, 1 H) 7,61 - 7,13 (m, 8 H) 7,56 - 7,10 (m, 2 H) 7,07 (d, J=2,4 Hz, 1 H) 6,95 - 6,78 (m, 3 H) 6,18 (d, J=16,8 Hz, 1 H) 5,74 (d, J=10,4Hz, 1 H) 4,99 - 4,78 (m, 1 H) 4,60 - 4,40 (m, 2 H) 4,28 (s, 1 H) 4,08 (s, 2 H) 4,00 - 3,91 (m, 2 H) 3,89 - 3,71 (m, 10 H) 3,65 (s, 4 H) 3,59 - 3,53 (m, 2 H) 2,44 (s, 3 H) 2,10 - 1,95 (m, 1 H) 1,80 - 1,65 (m, 1 H) 1,33 (d, J=6,8 Hz, 3 H) 1,24 (s, 1 H) 0,93 (s, 9 H).	Personalizado 1	1142,74
483	1186,87	1188,87	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,53 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,41 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,32 - 8,25 (m, 1H), 7,92 - 7,68 (m, 4H), 7,49 - 7,31 (m, 6H), 7,30 - 7,19 (m, 3H), 7,08 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,92 - 6,78 (m, 3H), 6,24 - 6,10 (m,	Personalizado 1	1186,80

			1H), 5,80 - 5,70 (m, 1H), 4,95 - 4,81 (m, 1H), 4,54 (d, J=9,6 Hz, 1H), 4,44 (t, J=8,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,04 (t, J=3,6 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,88 - 3,69 (m, 9H), 3,66 - 3,51 (m, 11H), 2,44 (s, 3H), 2,10 - 1,98 (m, 1H), 1,82 - 1,71 (m, 1H), 1,44 - 1,27 (m, 3H), 0,93 (s, 9H).		
484	1230,91	1232,91	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 + D_2O) δ 9,53 (br s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,41 (br d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,92 - 7,69 (m, 4H), 7,48 - 7,40 (m, 3H), 7,39 - 7,32 (m, 3H), 7,30 - 7,21 (m, 3H), 7,08 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,92 - 6,81 (m, 3H), 6,19 (dd, J = 2,0, 16,4 Hz, 1H), 5,80 - 5,70 (m, 1H), 5,27 - 4,80 (m, 2H), 4,54 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,45 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 4,28 (br s, 1H), 4,04 (br d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,86 (br s, 8H), 3,76 - 3,68 (m, 3H), 3,63 - 3,53 (m, 14H), 2,45 (s, 3H), 2,11 - 1,98 (m, 1H), 1,84 - 1,72 (m, 1H), 1,37 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H).	Personalizado 1	1230,85
485	1133,84	1135,84	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,92 - 8,82 (m, 1H), 8,33 (br s, 1H), 7,84 (br s, 1H), 7,75 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 5H), 7,31 - 7,13 (m, 3H), 7,04 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,27 - 6,19 (m, 1H), 5,16 - 5,06 (m, 1H), 4,60 (br t, J=8,2 Hz, 2H), 4,44 (br s, 1H), 3,90 - 3,71 (m, 12H), 3,66 - 3,42 (m, 18H), 3,19 - 2,90 (m, 3H), 2,90 - 2,73 (m, 2H), 2,51 (s, 1H), 2,52 - 2,32 (m, 4H), 2,25 (d, J=2,2 Hz, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,02 - 1,92 (m, 1H), 1,11 - 1,03 (m, 3H), 0,90 - 0,83 (m, 3H).	Personalizado 2	1133,74
486	1133,84	1135,84	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,06 (br s, 1H), 8,96 (d, J=3,3 Hz, 1H), 8,41 (br d, J=8,1 Hz, 1H), 7,82 - 7,73 (m, 2H), 7,49 - 7,31 (m, 5H), 7,26 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,21 (br s, 2H), 7,04 (d, J=2,2 Hz, 2H), 6,24 - 6,07 (m, 1H), 5,28 - 4,89 (m, 2H), 4,83 - 4,35 (m, 1H), 4,26 (br s, 1H), 3,81 - 3,58 (m, 11H), 3,55 - 3,39 (m, 12H), 3,00 - 2,73 (m, 3H), 2,66 - 2,54 (m, 2H),	Personalizado 2	1133,74

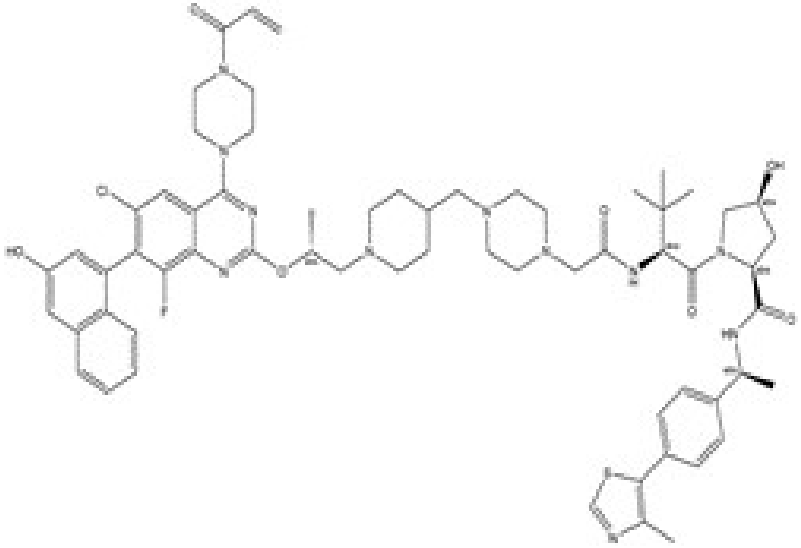
			2,46 - 2,41 (m, 3H), 2,28 - 2,14 (m, 4H), 2,05 (d, J=2,7 Hz, 4H), 1,93 - 1,70 (m, 1H), 0,95 (br d, J=6,4 Hz, 3H), 0,80 - 0,70 (m, 3H).		
487	1177,87	1179,87	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,90 - 8,79 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,72 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,41 - 7,29 (m, 5H), 7,25 - 7,11 (m, 3H), 7,03 - 6,98 (m, 1H), 6,22 - 6,16 (m, 1H), 5,06 - 4,97 (m, 1H), 4,71 - 4,55 (m, 3H), 4,45 - 4,29 (m, 1H), 3,81 (br dd, J=8,7, 19,6 Hz, 12H), 3,62 - 3,48 (m, 12H), 3,14 - 3,07 (m, 2H), 2,91 (br s, 4H), 2,48 - 2,33 (m, 4H), 2,24 - 2,14 (m, 7H), 1,99 - 1,86 (m, 1H), 1,06 - 0,91 (m, 3H), 0,87 - 0,74 (m, 3H).	Personalizado 2	1177,79
488	1177,87	1179,87	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 8,84 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,80 (br s, 1H), 7,73 (br d, J=8,6 Hz, 1H), 7,42 - 7,33 (m, 5H), 7,25 - 7,13 (m, 3H), 7,03 - 6,98 (m, 1H), 6,21 - 6,18 (m, 1H), 5,06 (br s, 1H), 4,69 - 4,52 (m, 3H), 4,44 - 4,33 (m, 1H), 3,84 - 3,71 (m, 12H), 3,62 - 3,49 (m, 12H), 3,16 - 3,07 (m, 2H), 2,94 - 2,70 (m, 4H), 2,45 - 2,37 (m, 4H), 2,23 - 2,14 (m, 7H), 2,01 - 1,88 (m, 1H), 1,04 (d, J=6,5 Hz, 3H), 0,84 (br d, J=6,8 Hz, 3H).	Personalizado 2	1177,79
489	1221,91	1223,91	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8,89 - 8,83 (m, 1H), 8,43 (br s, 1H), 7,81 (br s, 1H), 7,73 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,46 - 7,32 (m, 5H), 7,24 (d, J=2,1 Hz, 2H), 7,18 (br t, J=7,2 Hz, 1H), 7,02 (q, J=2,4 Hz, 1H), 6,25 - 6,19 (m, 1H), 5,18 - 5,00 (m, 1H), 4,67 - 4,60 (m, 2H), 4,45 - 4,32 (m, 1H), 3,86 - 3,68 (m, 12H), 3,64 - 3,44 (m, 18H), 3,13 - 2,90 (m, 3H), 2,86 - 2,80 (m, 1H), 2,75 (br t, J=6,9 Hz, 1H), 2,50 - 2,35 (m, 4H), 2,26 - 2,14 (m, 7H), 1,95 (br s, 1H), 1,06 - 0,91 (m, 3H), 0,89 - 0,75 (m, 3H).	Personalizado 2	1221,84
490	1221,92	1223,92	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8,92 - 8,82 (m, 1H), 8,33 (br s, 1H), 7,84 (br s, 1H), 7,75 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 5H), 7,31 - 7,13 (m, 3H), 7,04 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,27 - 6,19 (m, 1H), 5,16 - 5,06 (m, 1H), 4,60 (br t,	Personalizado 2	1221,84

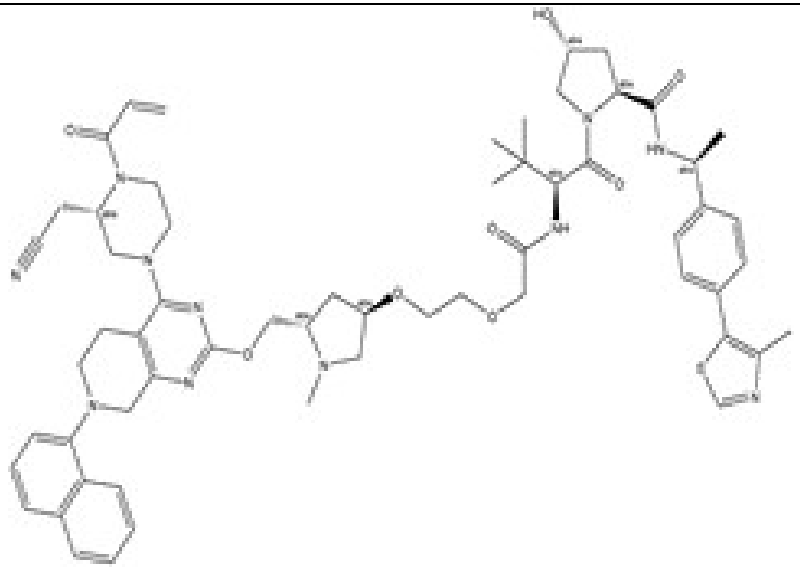
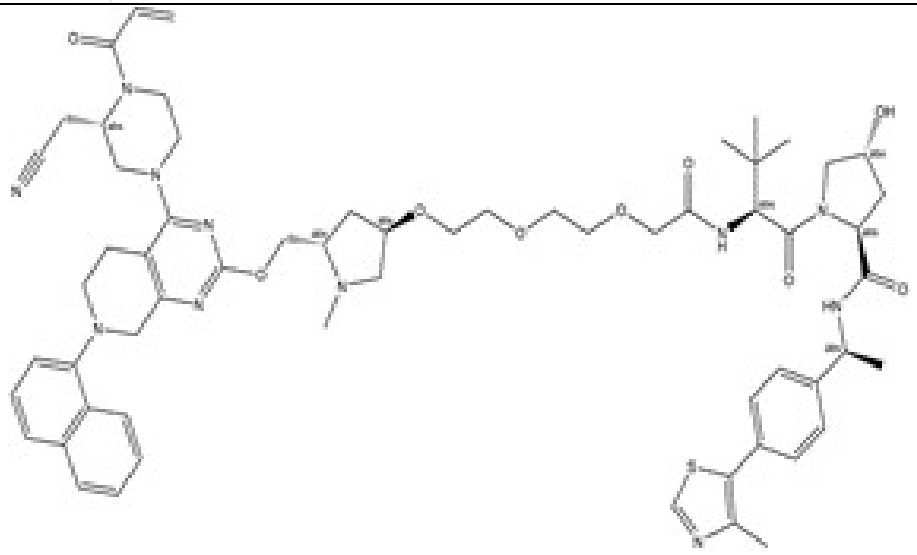
			J=8,2 Hz, 2H), 4,44 (br s, 1H), 3,90 - 3,71 (m, 12H), 3,66 - 3,42 (m, 18H), 3,19 - 2,90 (m, 3H), 2,90 - 2,73 (m, 2H), 2,51 (s, 1H), 2,52 - 2,32 (m, 4H), 2,25 (d, J=2,2 Hz, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,02 - 1,92 (m, 1H), 1,11 - 1,03 (m, 3H), 0,90 - 0,83 (m, 3H).		
491	1265,94	1267,94	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-*d*$_4$) δ 8,92 - 8,82 (m, 1H), 8,33 (br s, 1H), 7,84 (br s, 1H), 7,75 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,48 - 7,36 (m, 5H), 7,24 (br d, J=2,3 Hz, 2H), 7,19 (br d, J=6,0 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,25 - 6,18 (m, 1H), 5,16 - 5,06 (m, 1H), 4,60 (br t, J=8,2 Hz, 2H), 4,44 (br s, 1H), 3,90 - 3,71 (m, 12H), 3,66 - 3,42 (m, 22H), 3,19 - 2,90 (m, 3H), 2,90 - 2,73 (m, 1H), 2,51 (s, 1H), 2,52 - 2,32 (m, 4H), 2,25 (d, J=2,2 Hz, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,02 - 1,92 (m, 1H), 1,11 - 1,03 (m, 3H), 0,90 - 0,83 (m, 3H).	Personalizado 2	1265,89
492	1265,95	1267,95	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-*d*$_4$) δ 8,85 (s, 1H), 8,46 (br s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,73 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,46 - 7,35 (m, 5H), 7,24 (br d, J=2,3 Hz, 2H), 7,19 (br d, J=6,0 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,25 - 6,18 (m, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,62 - 4,54 (m, 2H), 4,46 - 4,34 (m, 1H), 3,89 - 3,72 (m, 12H), 3,65 - 3,41 (m, 22H), 3,15 - 2,90 (m, 3H), 2,83 (br t, J=7,0 Hz, 1H), 2,75 (br t, J=6,8 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,42 - 2,31 (m, 1H), 2,29 - 2,08 (m, 7H), 2,04 - 1,90 (m, 1H), 1,05 (d, J=6,6 Hz, 3H), 0,89 - 0,81 (m, 3H).	Personalizado 2	1265,89
493	1133,85	1135,85	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-*d*$_4$) δ 0,61 (dd, J=6,6, 2,4 Hz, 1 H), 0,77 (dd, J=6,6, 2,4 Hz, 1 H), 0,88 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 1,03 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 1,86 - 2,01 (m, 2 H), 2,03 - 2,11 (m, 1 H), 2,17 (s, 3 H), 2,19 - 2,27 (m, 1 H), 2,28 - 2,39 (m, 1 H), 2,42 - 2,47 (m, 3 H), 2,76 - 2,91 (m, 5 H), 3,02 - 3,18 (m, 3 H), 3,52 - 3,59 (m, 2 H), 3,65 - 4,01 (m, 16 H), 4,15 (br d, J=4,8 Hz, 1 H), 4,36 - 4,42 (m, 2 H), 4,54 - 4,64 (m, 4 H), 5,83 - 5,99 (m, 1 H),	Personalizado 3	1133,74

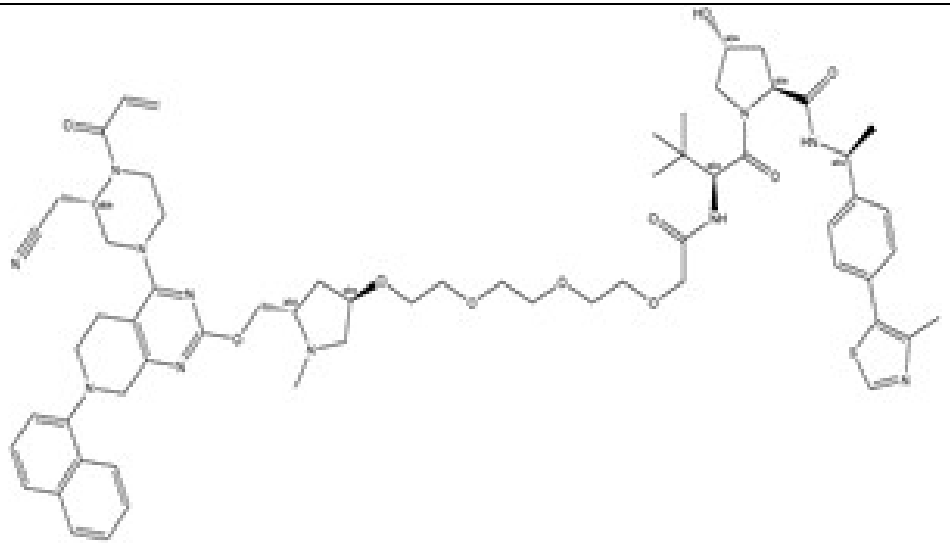
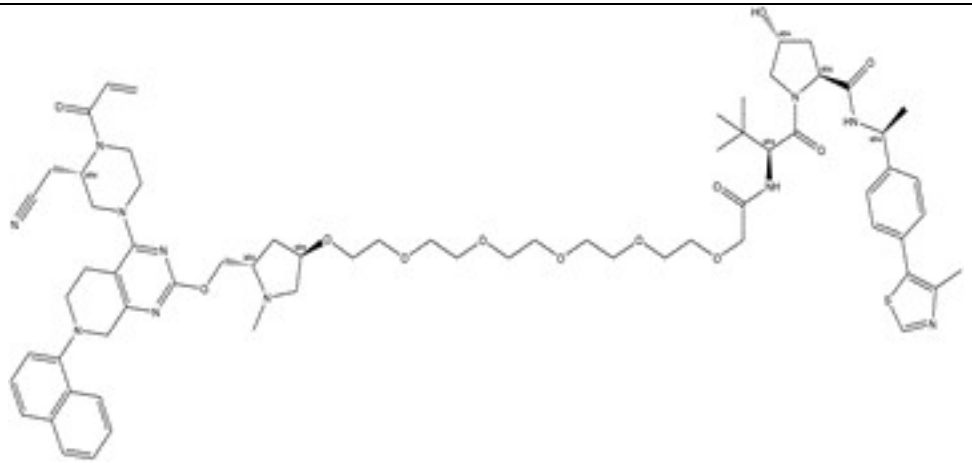
			7,02 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,14 - 7,21 (m, 1 H), 7,22 - 7,28 (m, 2 H), 7,32 - 7,50 (m, 5 H), 7,71 - 7,82 (m, 2 H), 8,81 - 8,87 (m, 1 H).		
494	1133,83	1135,83	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 0,82 - 0,88 (m, 3 H), 1,02 (dd, J=6,0, 2,02 Hz, 3 H), 1,92 - 2,04 (m, 2 H), 2,05 - 2,13 (m, 1 H), 2,17 (s, 3 H), 2,19 - 2,27 (m, 1 H), 2,29 - 2,41 (m, 1 H), 2,41 - 2,49 (m, 3 H), 2,75 - 2,95 (m, 5 H), 3,01 - 3,21 (m, 3 H), 3,60 - 3,64 (m, 2 H), 3,65 - 4,06 (m, 16 H), 4,22 (br d, J=5,2 Hz, 1 H), 4,38 - 4,45 (m, 1 H), 4,46 - 4,54 (m, 2 H), 4,58 (s, 4 H), 5,96 (s, 1 H), 6,98 - 7,07 (m, 1 H), 7,14 - 7,22 (m, 1 H), 7,22 - 7,30 (m, 2 H), 7,34 - 7,49 (m, 5 H), 7,74 (d, J=8,0 Hz, 1 H), 7,78 - 7,84 (m, 1 H), 8,80 - 8,90 (m, 1 H).	Personalizado 3	1133,74
495	1147,85	1149,85	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 0,57 - 0,65 (m, 1 H), 0,76 (d, J=6,4 Hz, 1 H), 0,85 - 0,92 (m, 2 H), 1,03 (d, J=6,4 Hz, 2 H), 1,54 - 1,79 (m, 4 H), 2,01 - 2,10 (m, 1 H), 2,14 (s, 3 H), 2,19 - 2,27 (m, 1 H), 2,27 - 2,38 (m, 1 H), 2,40 - 2,47 (m, 3 H), 2,76 - 2,93 (m, 5 H), 2,99 - 3,16 (m, 3 H), 3,42 - 3,49 (m, 2 H), 3,63 - 3,81 (m, 12 H,) 3,84 - 4,15 (m, 6 H), 4,34 - 4,42 (m, 2 H), 4,47 (br s, 1 H), 4,54 - 4,69 (m, 2 H), 5,84 - 5,98 (m, 1 H), 6,97 - 7,05 (m, 1 H), 7,10 - 7,19 (m, 1 H), 7,23 (br d, J=2,4 Hz, 2 H), 7,30 - 7,40 (m, 4 H), 7,41 - 7,50 (m, 1 H), 7,72 (d, J=8,4 Hz, 1 H), 7,75 - 7,80 (m, 1 H), 8,79 - 8,89 (m, 1 H).	Personalizado 3	1147,76
496	1147,86	1149,86	^{1}H NMR (400 MHz, METANOL-d_4) δ 0,82 - 0,90 (m, 3 H), 1,02 (br d, J=6,0 Hz, 3 H), 1,58 - 1,87 (m, 4 H), 1,99 - 2,13 (m, 1 H), 2,17 (s, 3 H), 2,19 - 2,27 (m, 1 H), 2,30 - 2,41 (m, 1 H), 2,42 (br d, J=1,2 Hz, 3 H), 2,72 - 2,97 (m, 5 H), 3,07 - 3,16 (m, 2 H), 3,47 - 3,55 (m, 2 H), 3,59 - 3,86 (m, 12 H), 3,87 - 4,20 (m, 6 H), 4,45 - 4,49 (m, 1 H), 4,57 - 4,60 (m, 5 H), 5,86	Personalizado 3	1147,76

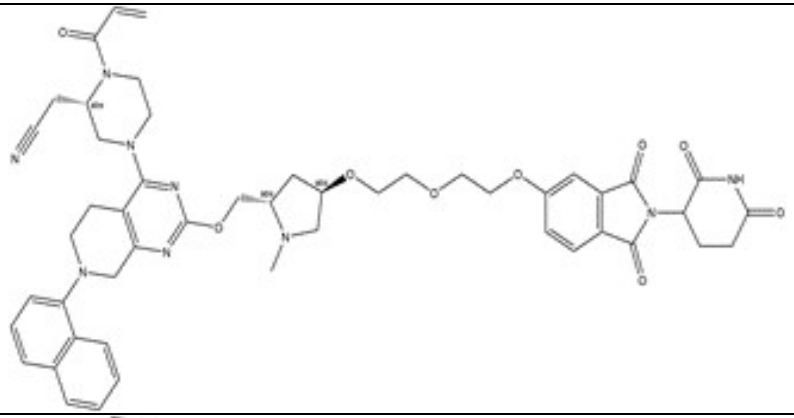
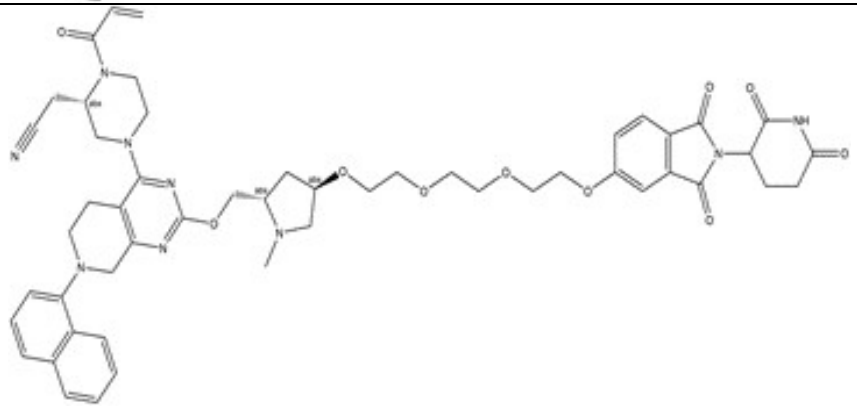
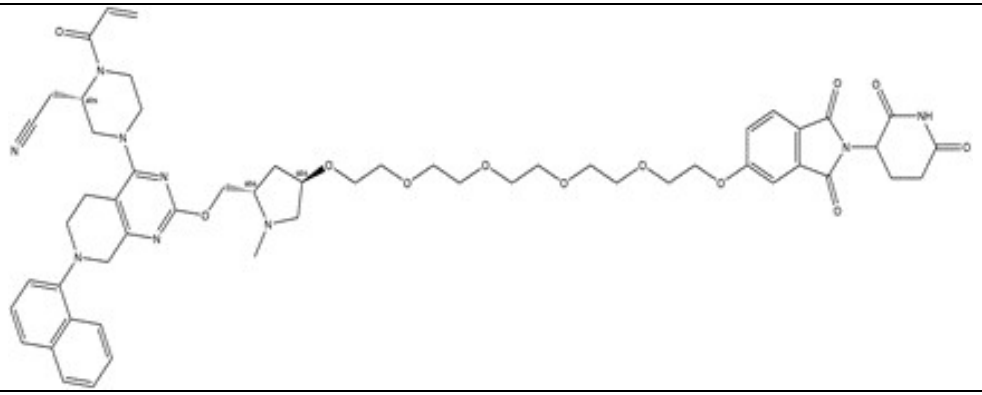
			- 6,09 (m, 1 H), 6,95 - 7,07 (m, 1 H), 7,11 - 7,22 (m, 1 H), 7,23 - 7,32 (m, 2 H), 7,34 - 7,51 (m, 5 H), 7,73 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,78 - 7,84 (m, 1 H), 8,81 - 8,90 (m, 1 H).		
497	1210,9388	1212,9395	^{1}H NMR (400Hz, Metanol-d_4) δ ppm 8,83 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,73 (d, *J*=8 Hz, 1H), 7,38 (m, 5H), 7,24-7,14 (m, 3H), 7,02 (s, 1H), 6,78 (dd, *J*=16, 12 Hz, 1H), 6,25 (d, *J*=12 Hz, 1H), 5,78 (d, *J*=12 Hz, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,45-4,40 (m, 4H), 4,00-3,80 (m, 8H), 3,65-3,54 (m, 14H), 2,76-2,63 (m, 5H), 2,44 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,20-1,87 (m, 3H), 1,47 (d, *J*=8 Hz, 3H), 1,00 (s, 9H).	Personalizado	1210,86

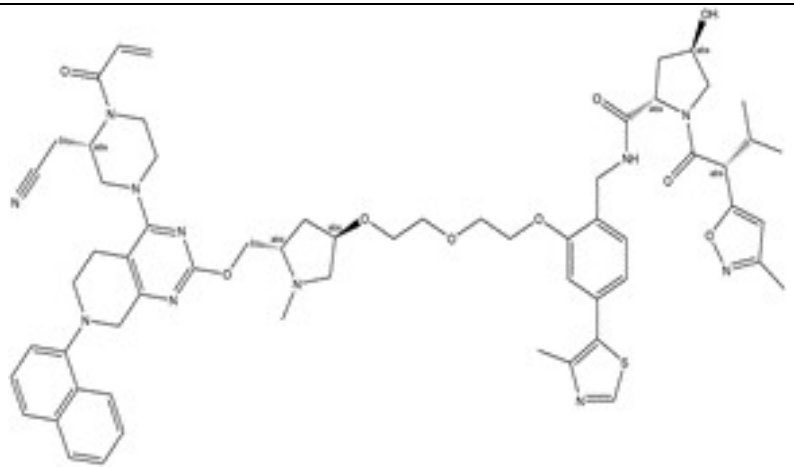
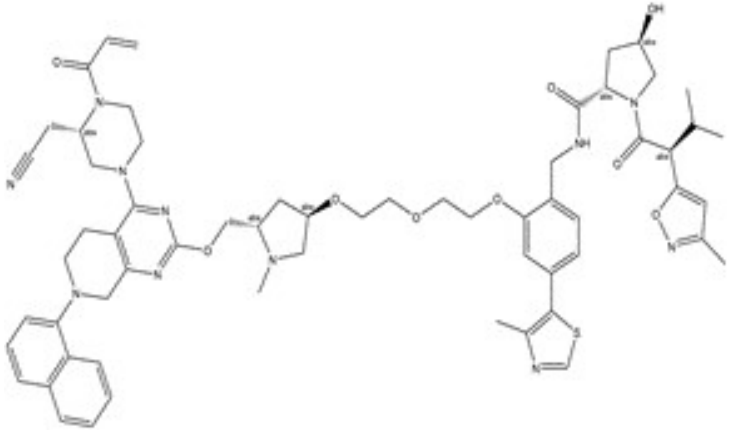
Tabla 12. Compuestos preparados mediante los Esquemas 17-24

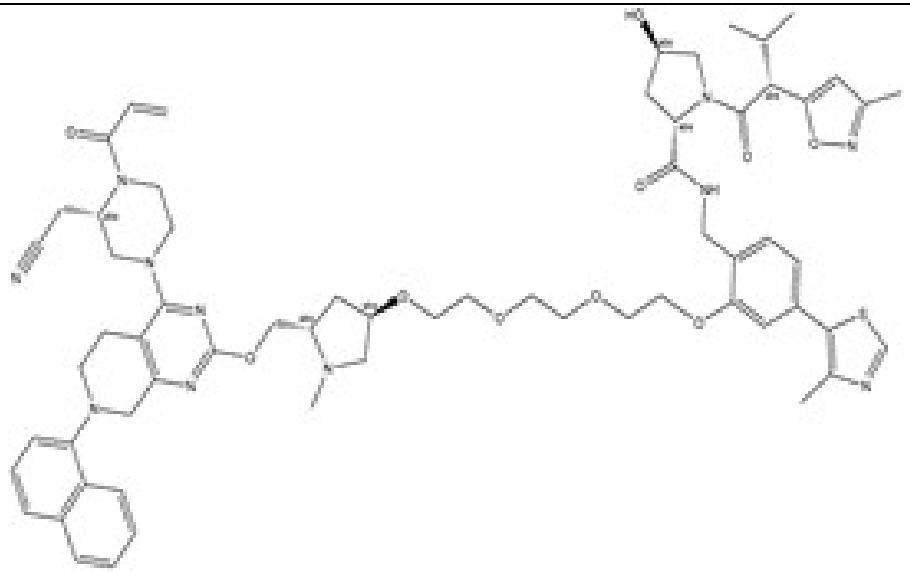
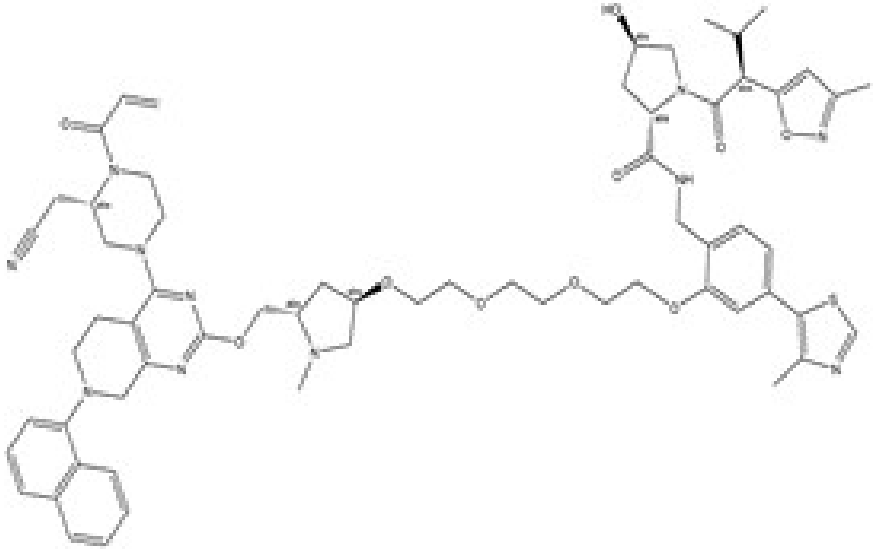
Ej. n.º	Estructura	Nombre del compuesto	Esquema de síntesis
498		(2S,4S)-1-((2S)-2-(2-(4-((1-((2R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	11

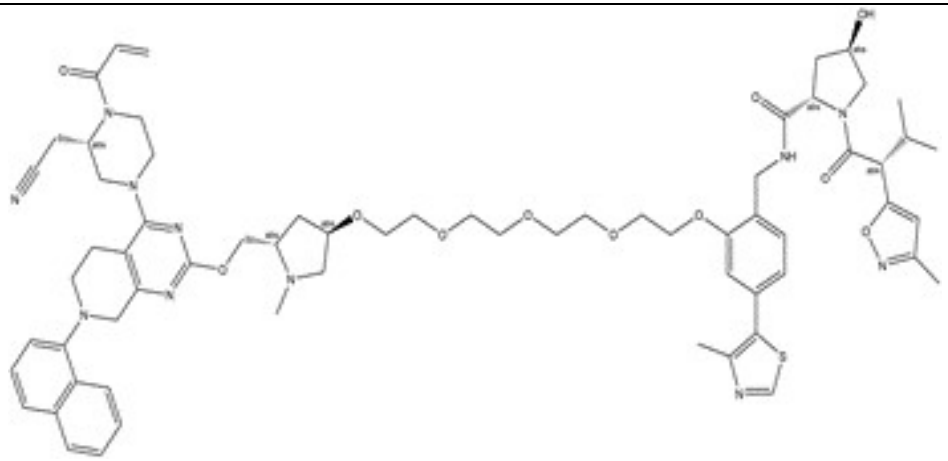
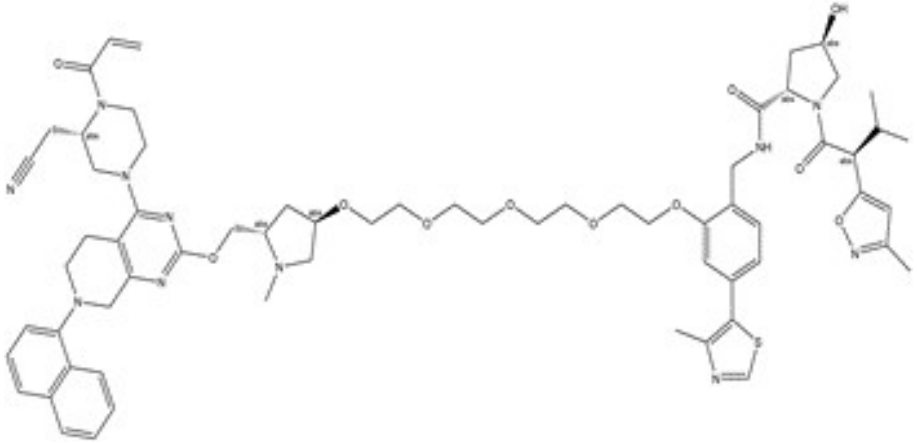
499		(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(((3R,5S)-5-(((4-((S)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)etoxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	17
500		(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-(((3R,5S)-5-(((4-((S)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)etoxi)etoxi)acetamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	17

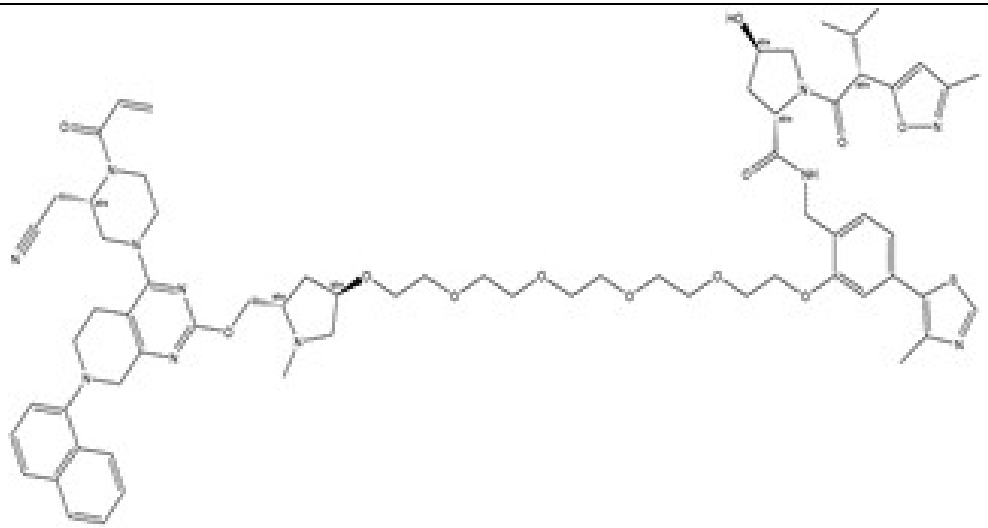
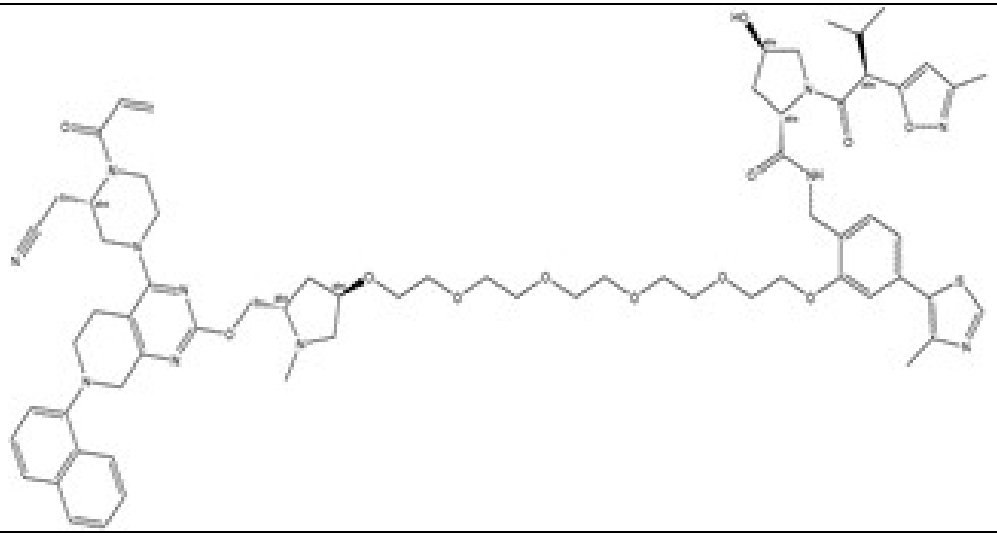
501		(2S,4R)-1-((S)-14-(((3R,5S)-5-(((4-((S)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)-2-(terc-butil)-4-oxo-6,9,12-trioxa-3-azatetradecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	17
502		(2S,4R)-1-((S)-20-(((3R,5S)-5-(((4-((S)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)-2-(terc-butil)-4-oxo-6,9,12,15-pentaoxa-3-azaicosanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	17

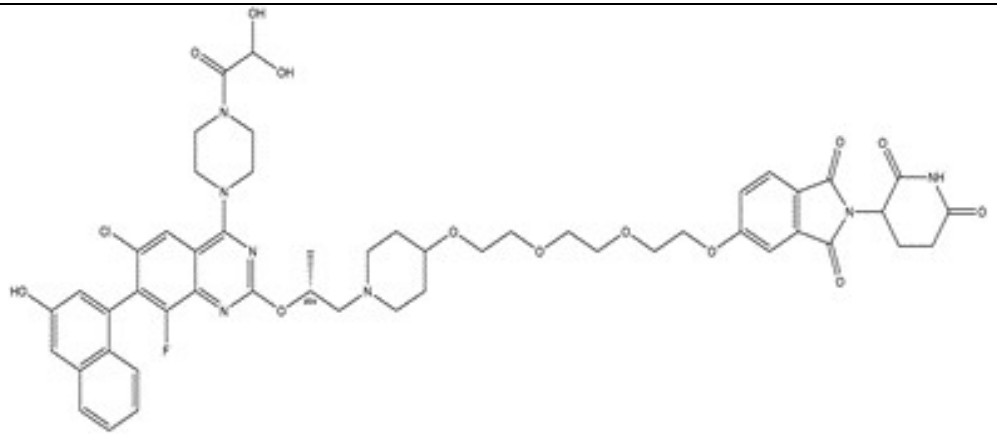
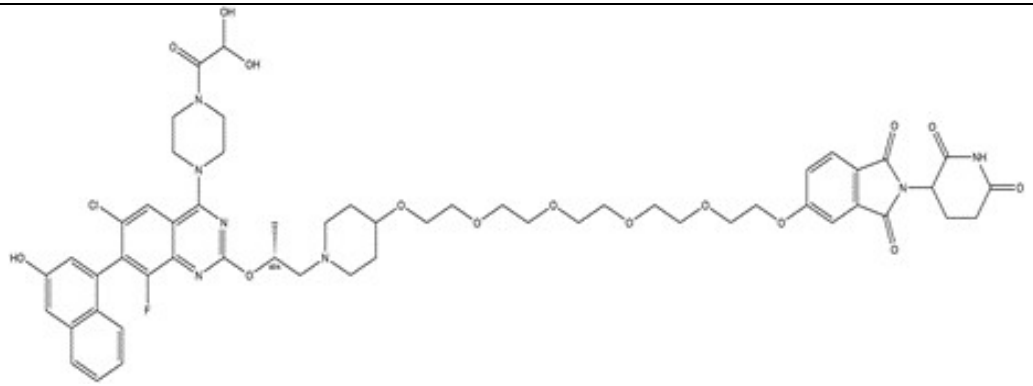
503		2-((2S)-1-acriloil-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo	18
504		2-((2S)-1-acriloil-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo	18
505		2-((2S)-1-acriloil-4-(2-(((2S,4R)-4-((14-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-	18

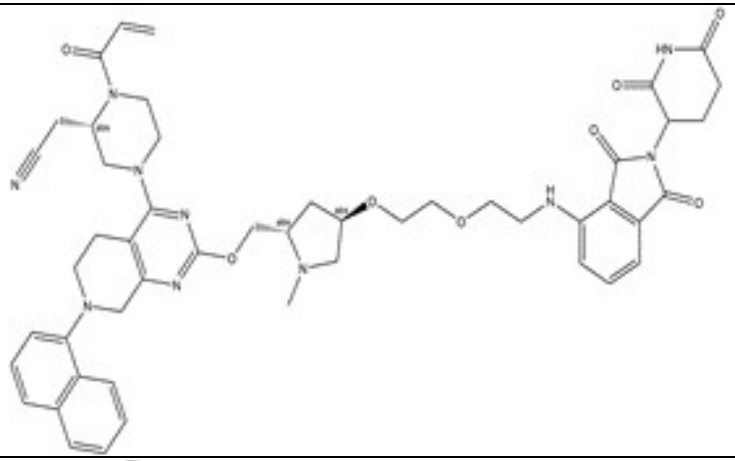
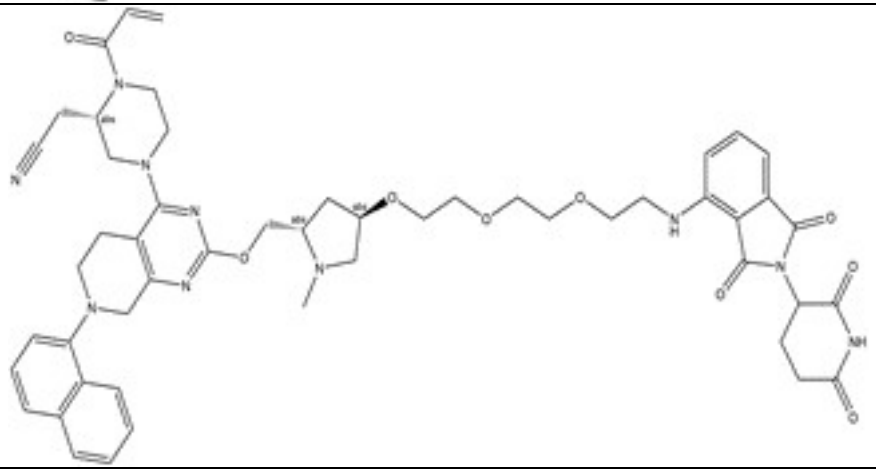
		4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo	
506		(2S,4R)-N-(2-(2-(2-(((3R,5S)-5-(((4-((S)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]-pirimidin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)etoxi)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	19
507		(2S,4R)-N-(2-(2-(2-(((3R,5S)-5-(((4-((S)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]-pirimidin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)etoxi)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-	19

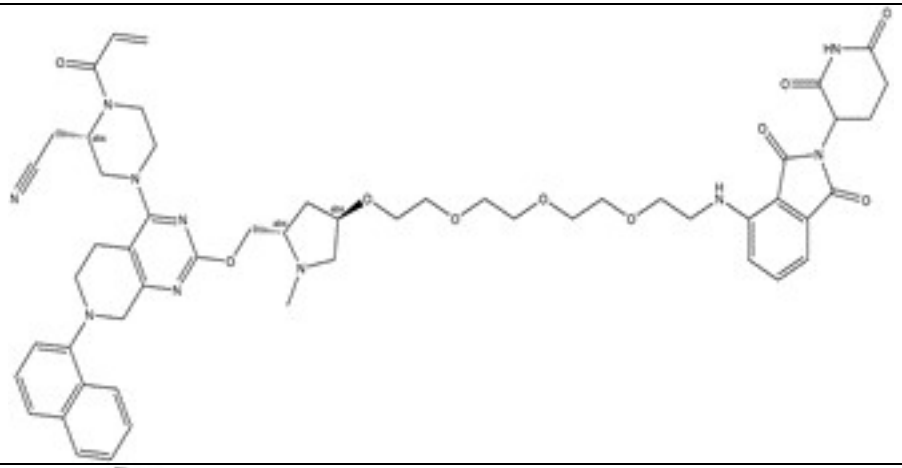
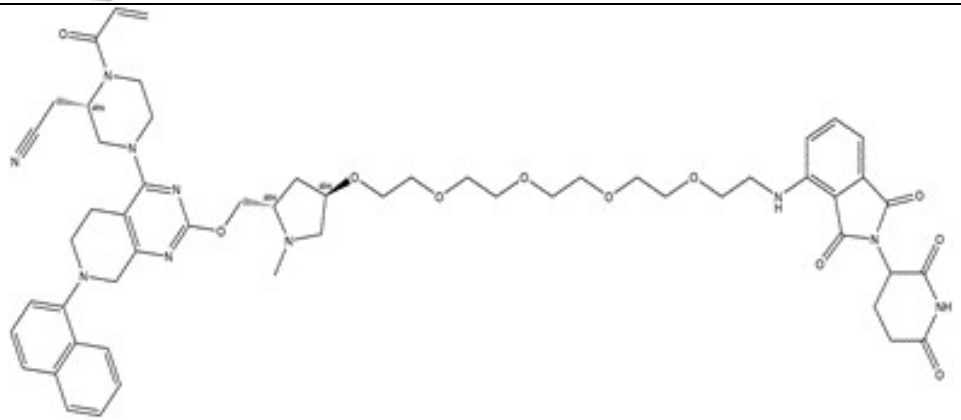
		carboxamida	
508		(2S,4R)-N-(2-(2-(2-(2-(((3R,5S)-5-(((4-((S)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]-pirimidin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	19
509		(2S,4R)-N-(2-(2-(2-(2-(((3R,5S)-5-(((4-((S)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]-pirimidin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-	19

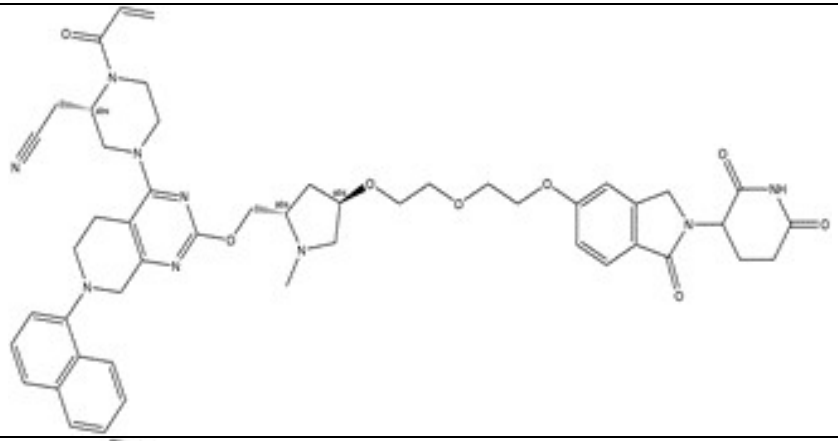
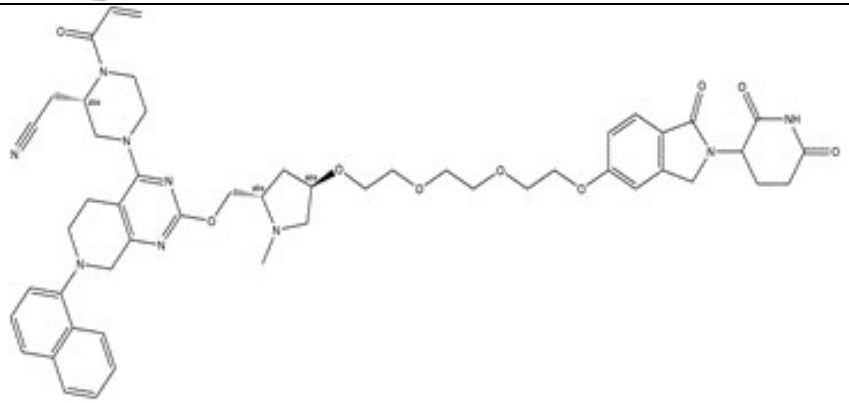
		carboxamida	
510		(2S,4R)-N-(2-(2-(2-(2-(2-(((3R,5S)-5-(((4-((S)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]-pirimidin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	19
511		(2S,4R)-N-(2-(2-(2-(2-(2-(((3R,5S)-5-(((4-((S)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]-pirimidin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-	19

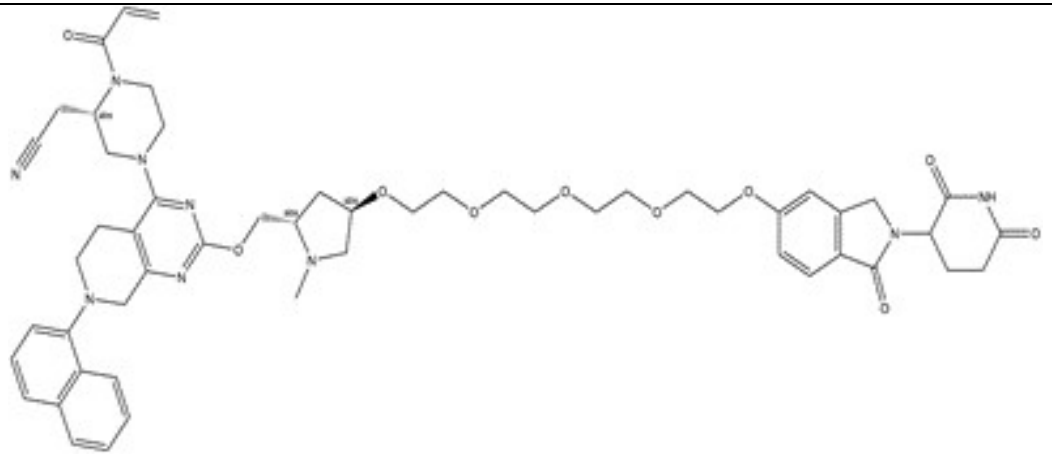
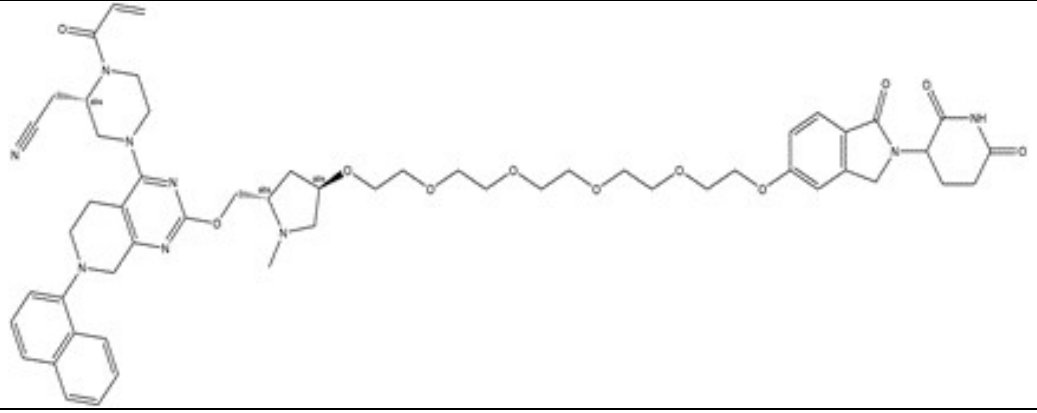
		carboxamida	
512		(2S,4R)-N-(2-((14-(((3R,5S)-5-(((4-((S)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]-pirimidin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	19
513		(2S,4R)-N-(2-((14-(((3R,5S)-5-(((4-((S)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]-pirimidin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)-4-(4-metiltiazol-5-il)bencil)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-	19

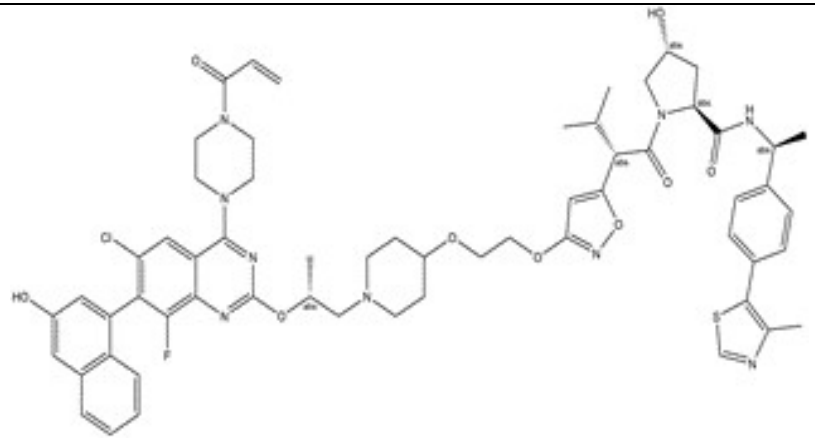
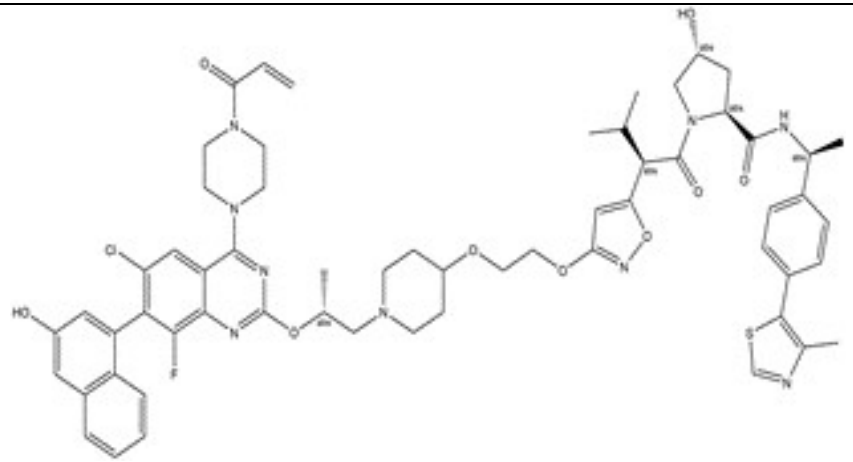
		metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamida	
514		5-(2-(2-(2-((1-((2R)-2-((6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona	12
515		5-((14-((1-((2R)-2-((6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona	12

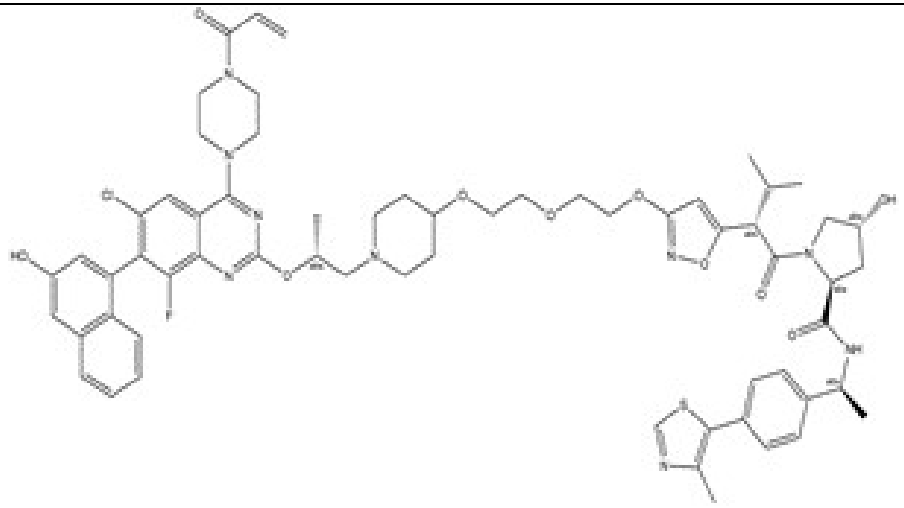
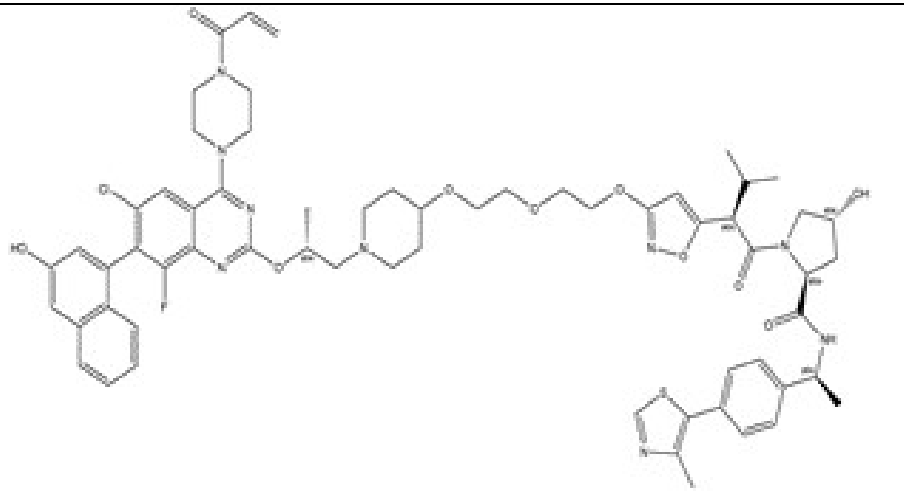
516		2-((2S)-1-acriloil-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo	20
517		2-((2S)-1-acriloil-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo	20

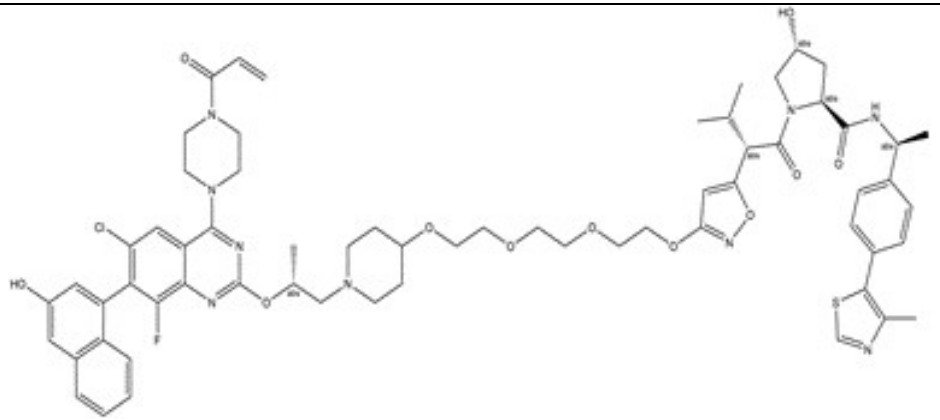
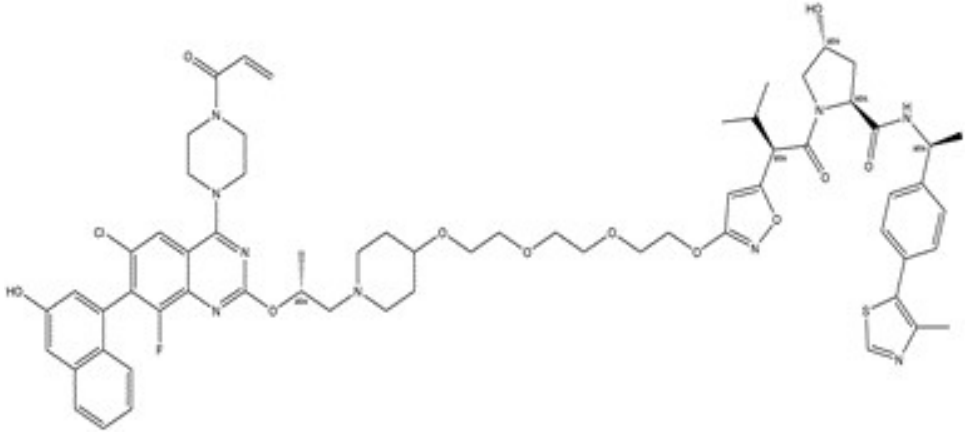
518		2-((2S)-1-acriloil-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo	20
519		2-((2S)-1-acriloil-4-(2-(((2S,4R)-4-((14-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo	20

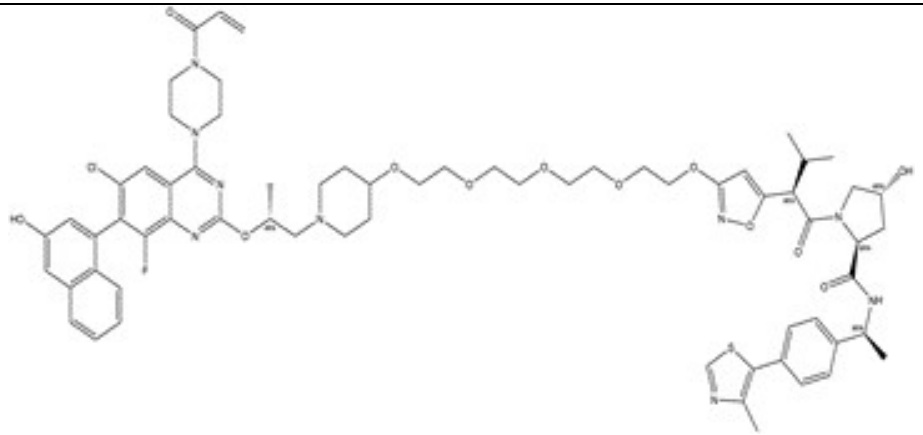
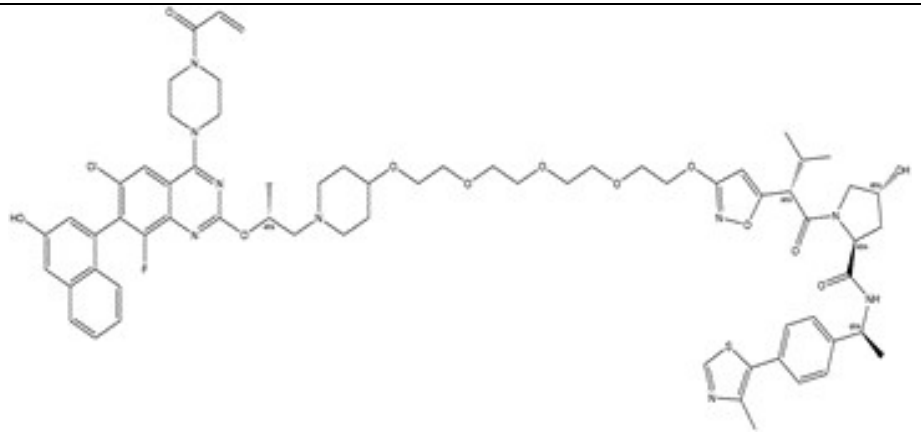
520		2-((2S)-1-acriloil-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo	21
521		2-((2S)-1-acriloil-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo	21

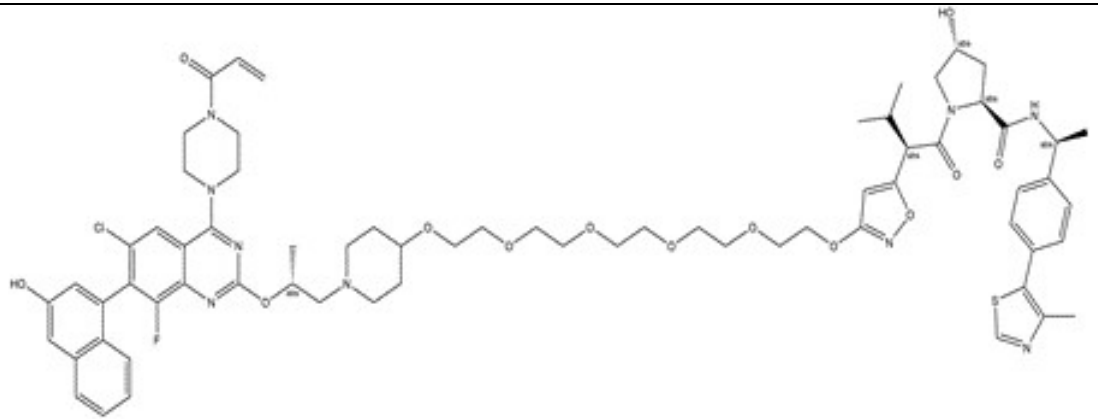
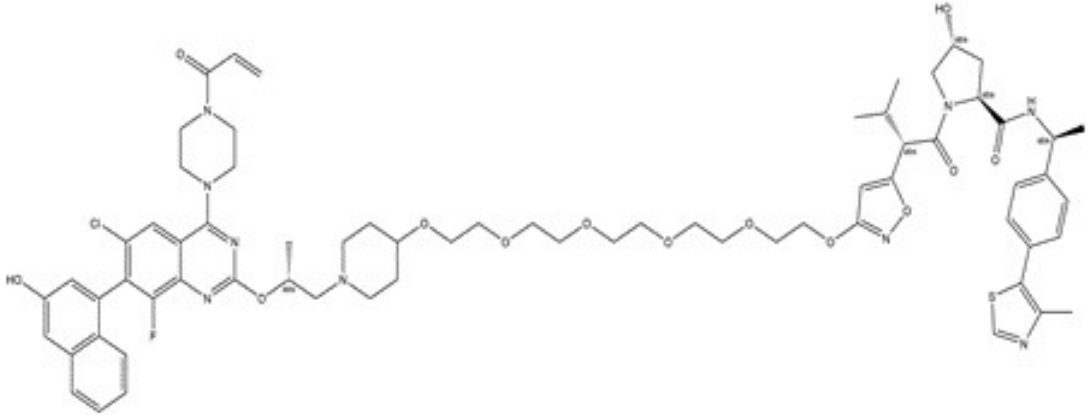
522		2-((2S)-1-acriloil-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo	21
523		2-((2S)-1-acriloil-4-(2-(((2S,4R)-4-((14-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-2-il)acetonitrilo	21

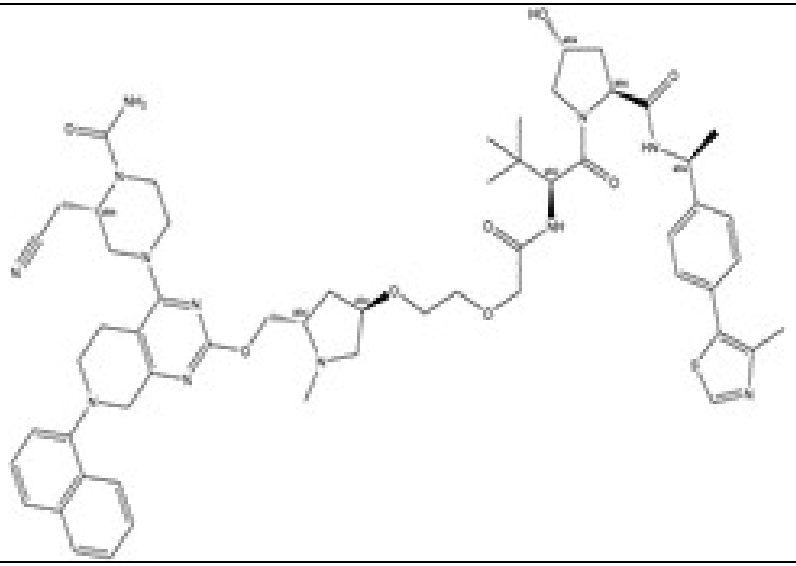
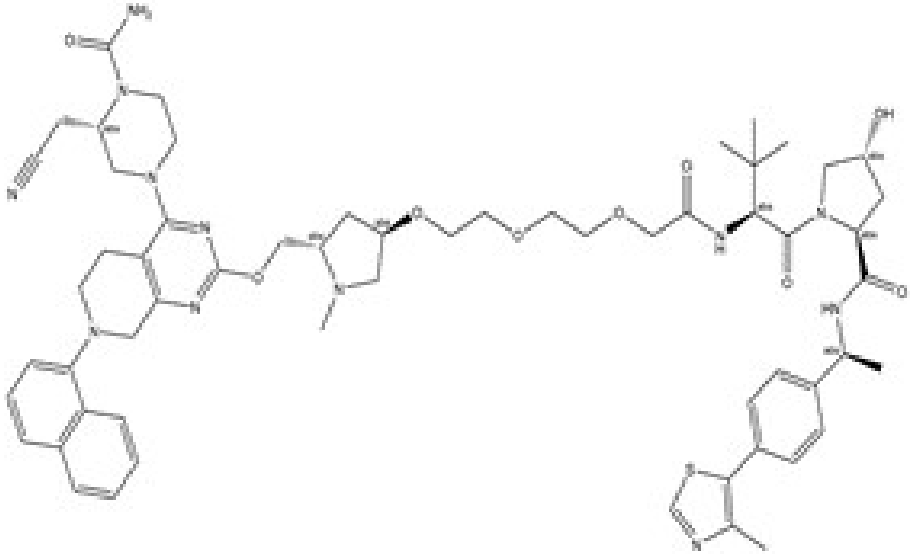
524		(2S,4R)-1-((2S)-2-(3-(2-((1-((2R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	9
525		(2S,4R)-1-((2R)-2-(3-(2-((1-((2R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	9

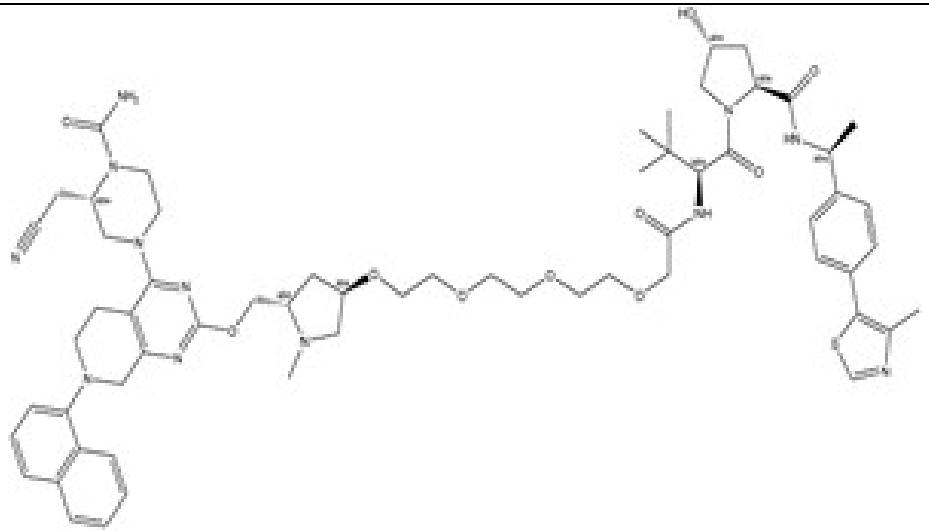
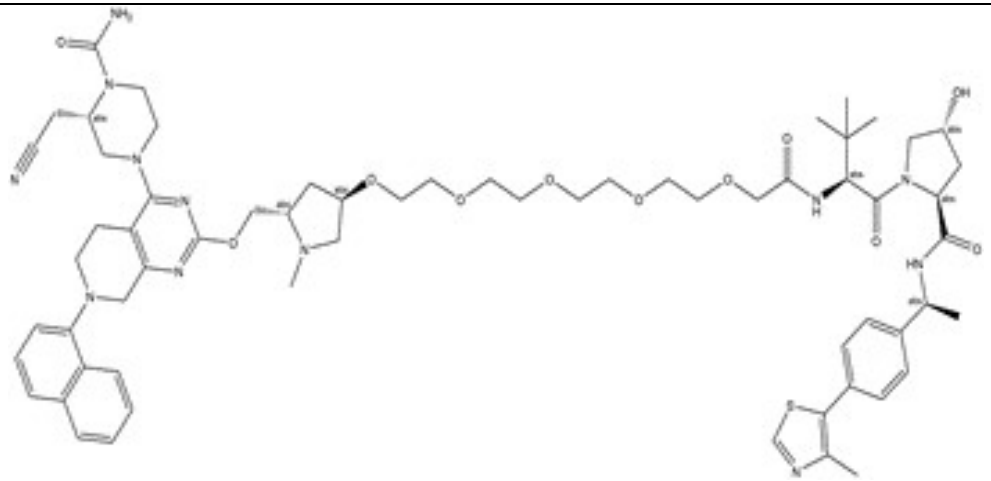
526		(2S,4R)-1-((2S)-2-(3-(2-(2-((1-((2R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	9
527		(2S,4R)-1-((2R)-2-(3-(2-(2-((1-((2R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	9

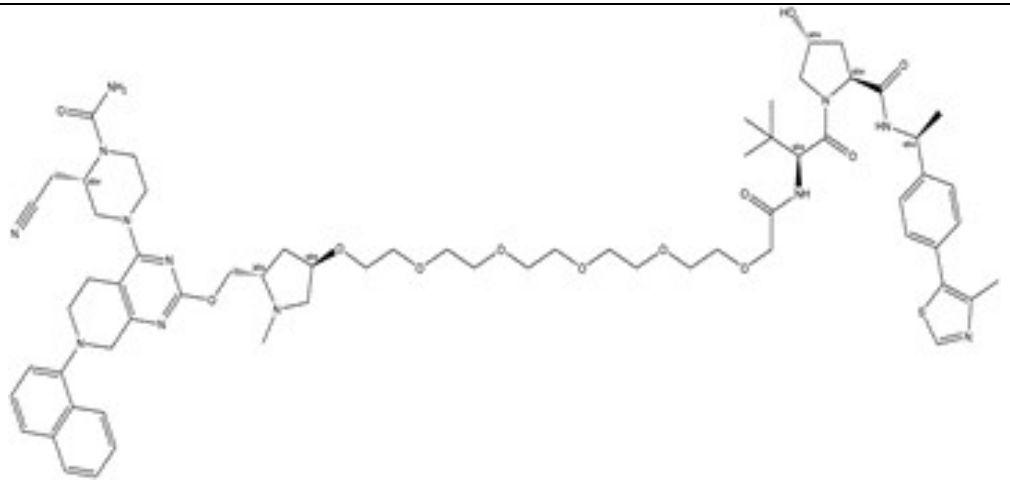
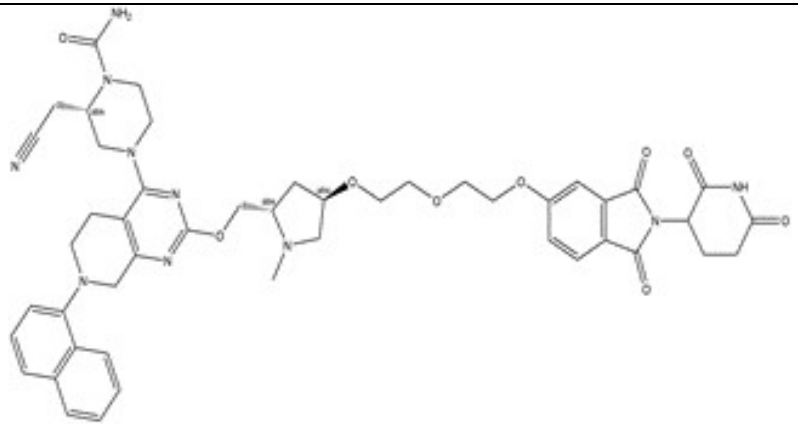
528		(2S,4R)-1-((2S)-2-(3-(2-(2-(2-((1-((2R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	9
529		(2S,4R)-1-((2R)-2-(3-(2-(2-(2-((1-((2R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	9

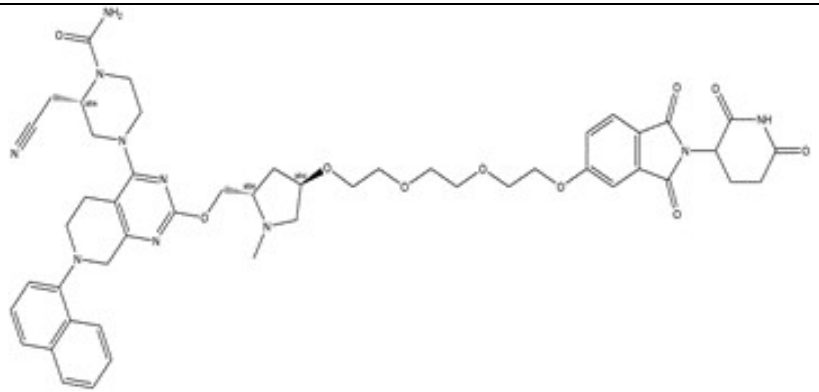
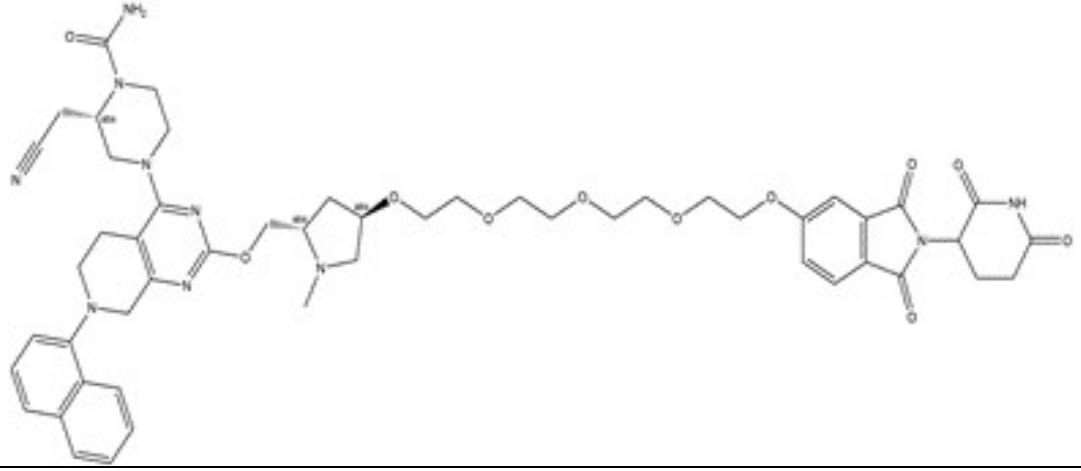
530		(2S,4R)-1-((2R)-2-(3-(2-(2-(2-(2-((1-((2R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	9
531		(2S,4R)-1-((2S)-2-(3-(2-(2-(2-(2-((1-((2R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	9

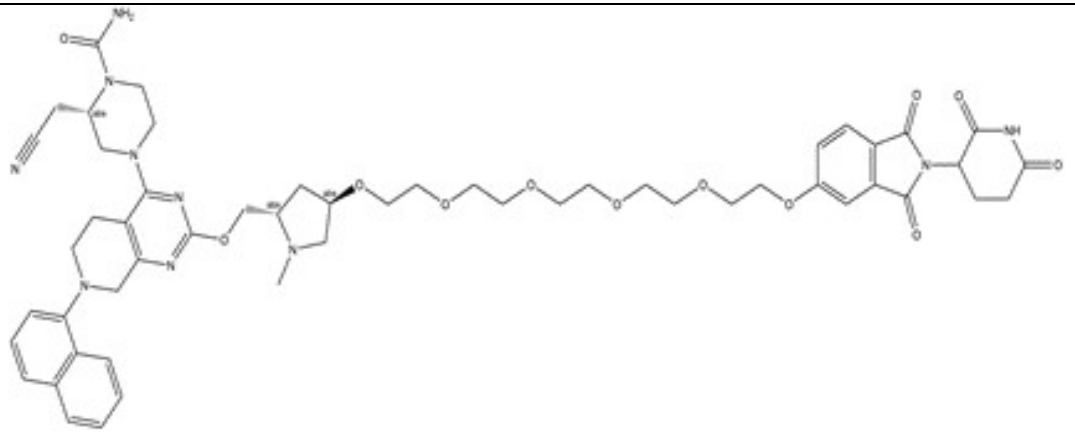
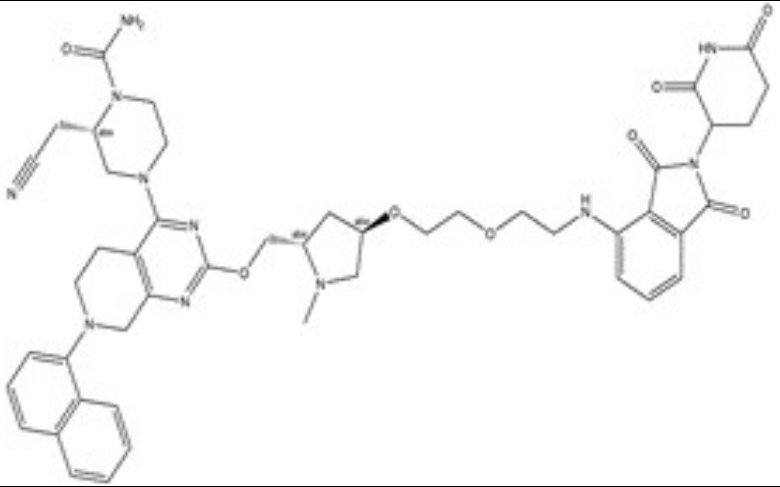
532		(2S,4R)-1-((2R)-2-(3-((14-((1-((2R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	9
533		(2S,4R)-1-((2S)-2-(3-((14-((1-((2R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)isoxazol-5-il)-3-metilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)pirrolidin-2-carboxamida	9

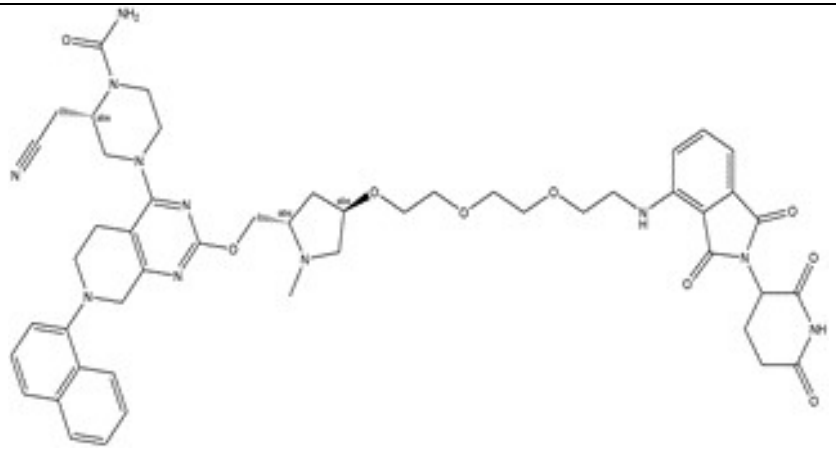
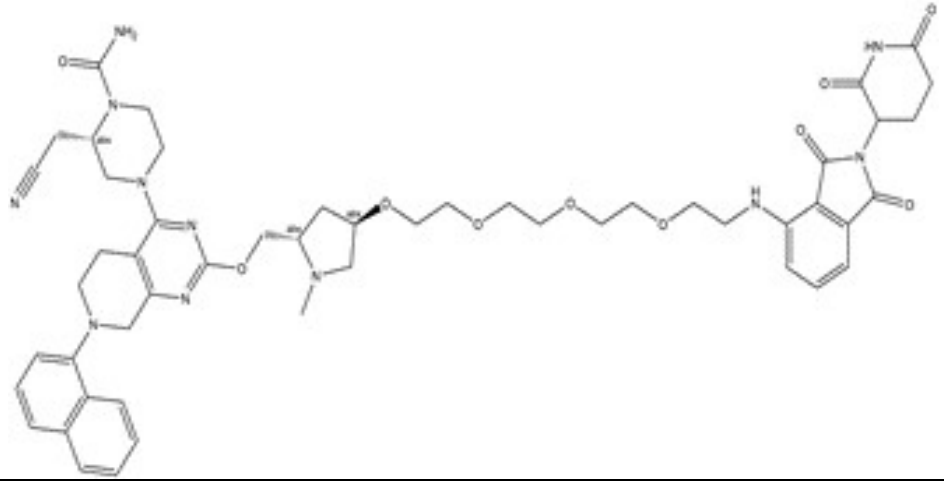
534		(S)-2-(cianometil)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3,dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-2-oxoetoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]-pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxamida	17
535		(S)-2-(cianometil)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-il)-3,3,dimetil-1-oxobutan-2-il)amino)-2-oxoetoxi)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]-pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxamida	17

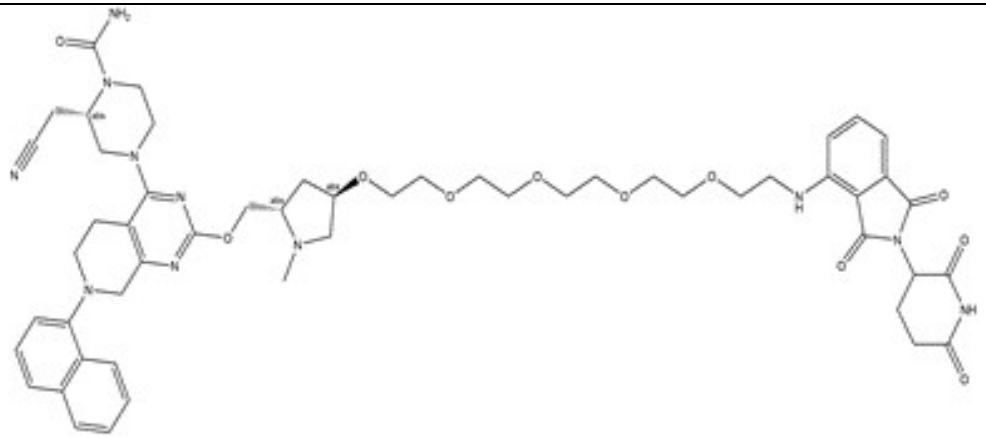
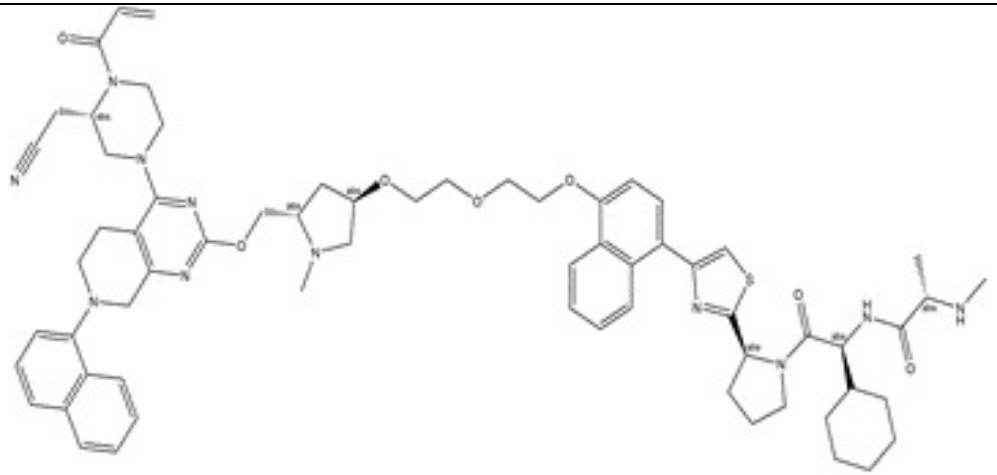
536		(S)-2-(cianometil)-4-(2-(((2S,4R)-4-(((S)-13-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-carbonil)-14,14,dimetil-11-oxo-3,6,9-trioxa-12-azapentadecil)oxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]-pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxamida	17
537		(S)-2-(cianometil)-4-(2-(((2S,4R)-4-(((S)-16-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-carbonil)-17,17,dimetil-14-oxo-3,6,9,12-tetraoxa-15-azaoctadecil)oxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]-pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxamida	17

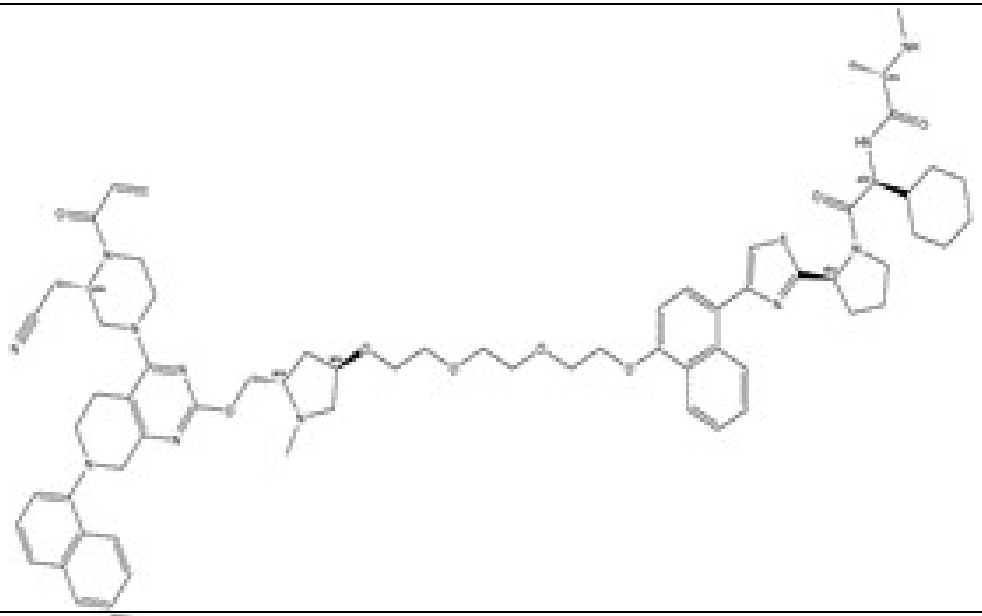
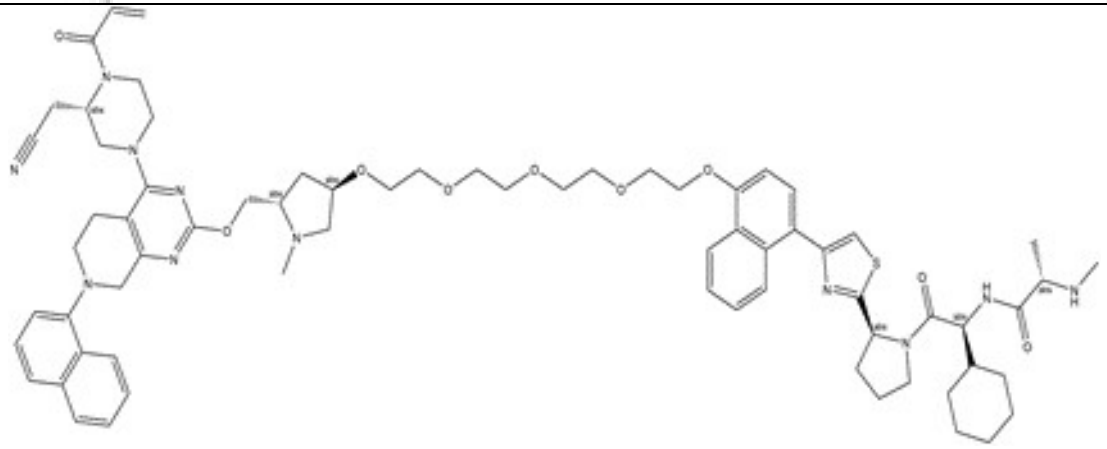
538		(S)-2-(cianometil)-4-(2-(((2S,4R)-4-(((S)-19-((2S,4R)-4-hidroxi-2-(((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-il)fenil)etil)carbamoil)pirrolidin-1-carbonil)-20,20-dimetil-17-oxo-3,6,9,12,15-pentaoxa-18-azahenicosil)oxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxamida	17
539		(2S)-2-(cianometil)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxamida	18

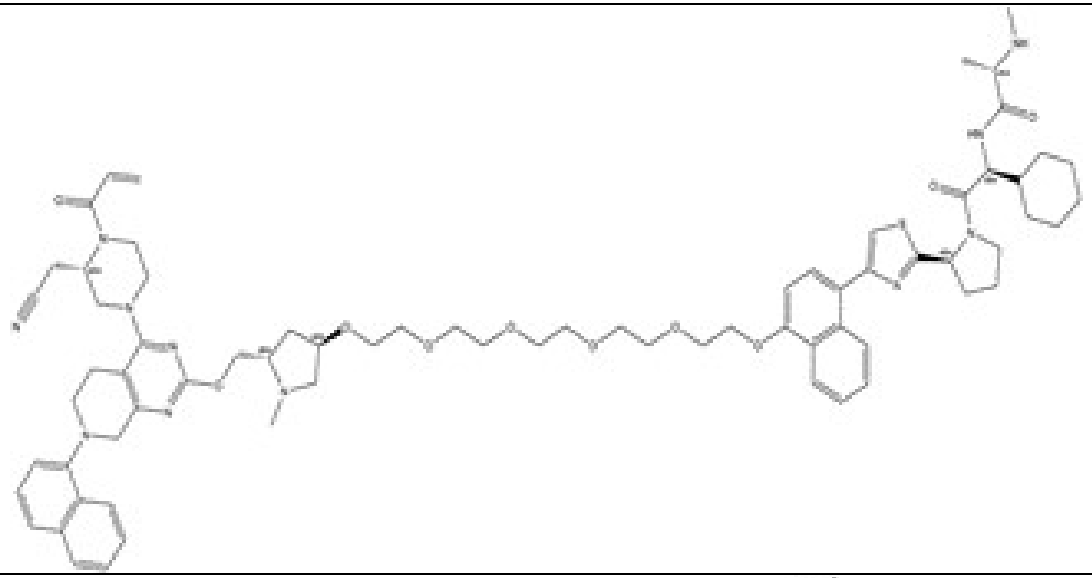
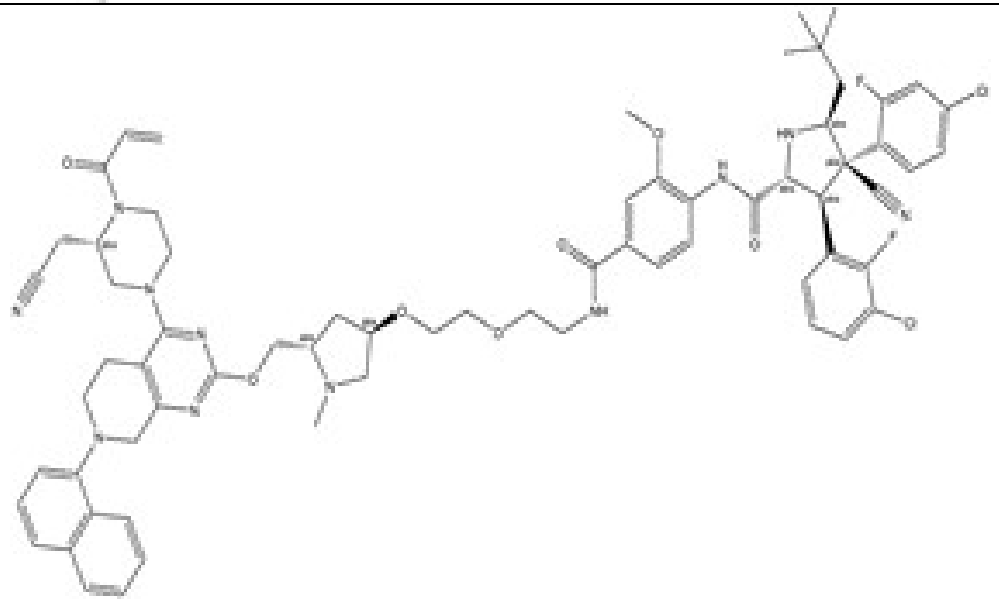
540		(2S)-2-(cianometil)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxamida	18
541		(2S)-2-(cianometil)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxamida	18

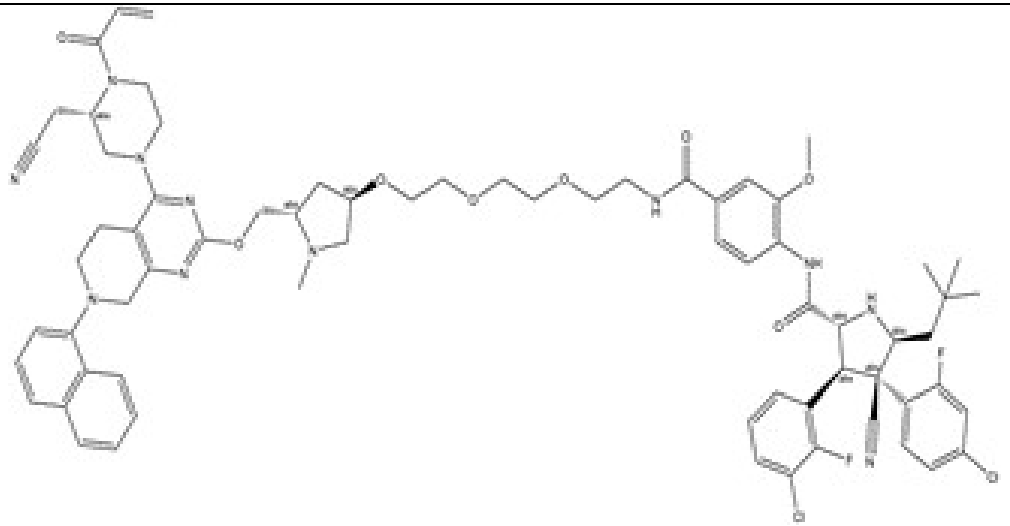
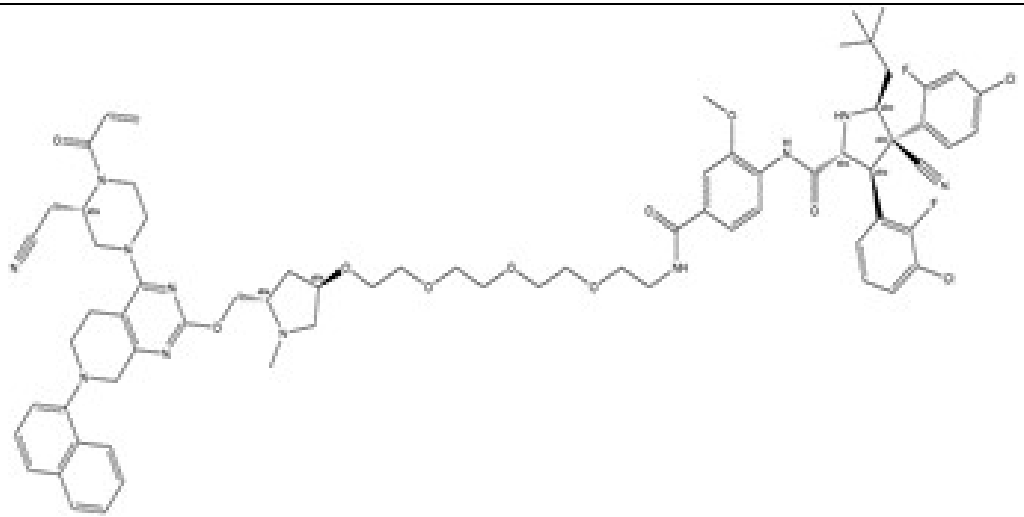
542		(2S)-2-(cianometil)-4-(2-(((2S,4R)-4-((14-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxamida	18
543		(2S)-2-(cianometil)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxamida	20

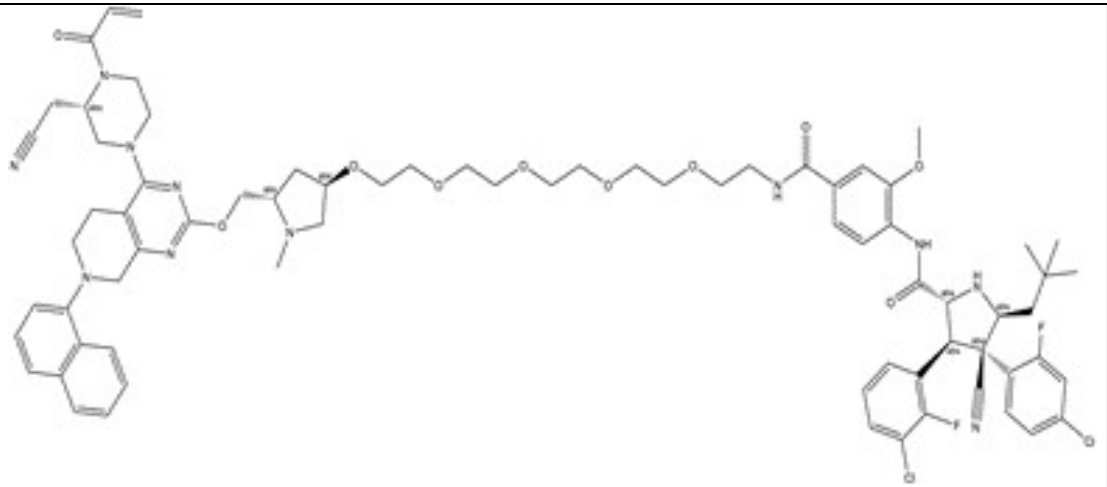
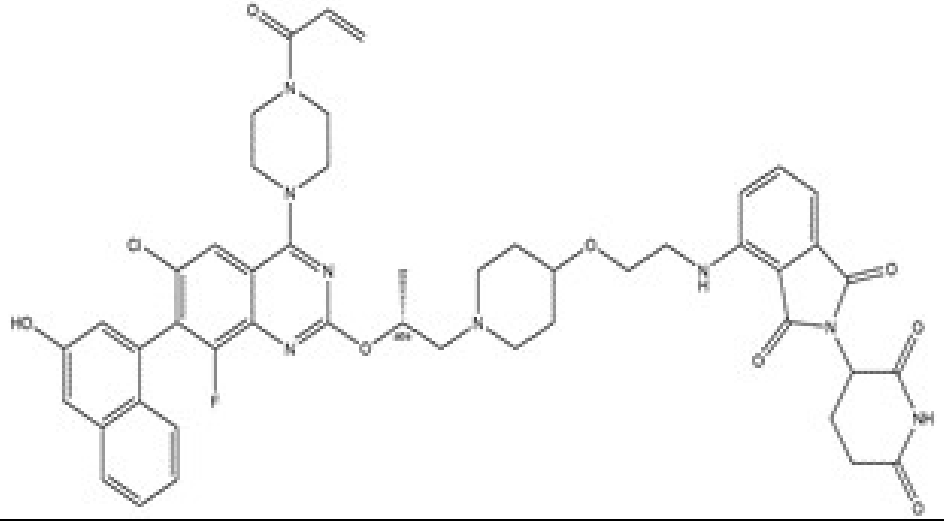
544		(2S)-2-(cianometil)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxamida	20
545		(2S)-2-(cianometil)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxamida	20

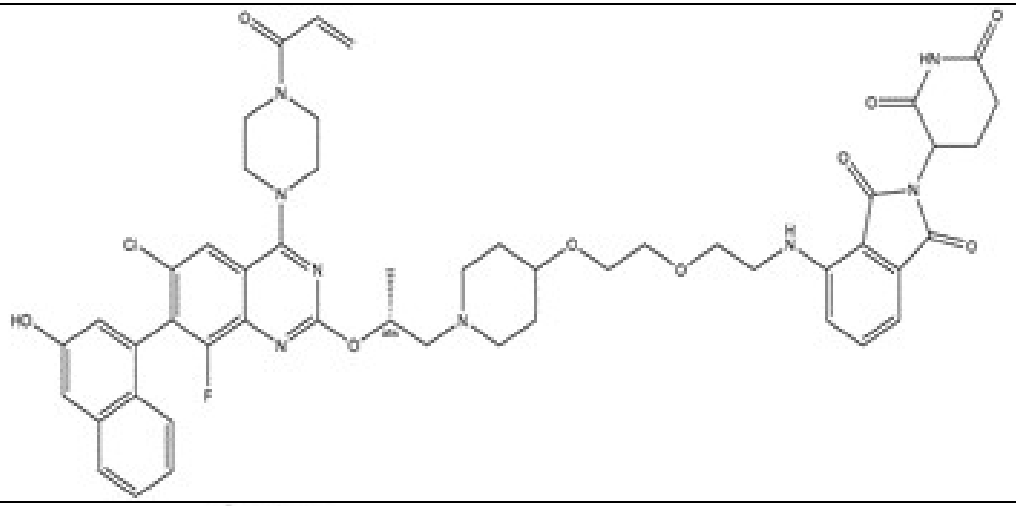
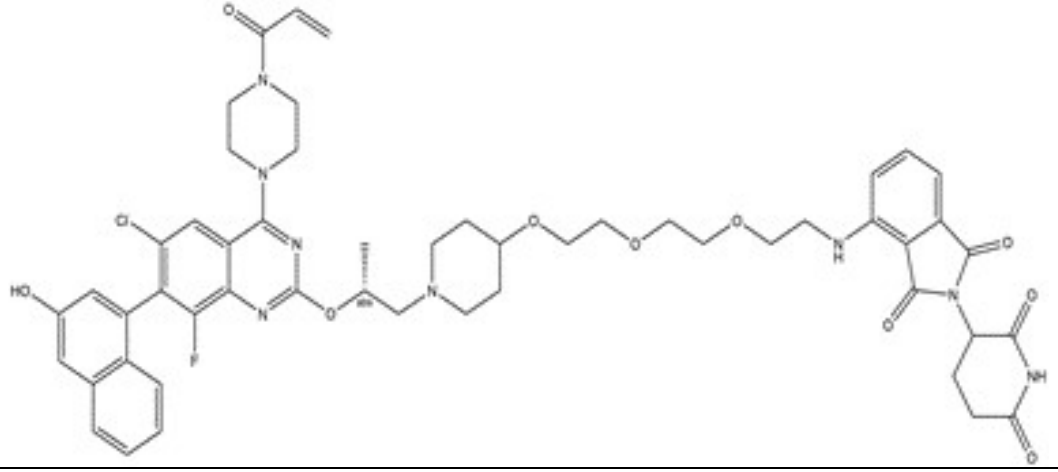
546		(2S)-2-(cianometil)-4-(2-(((2S,4R)-4-((14-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-4-il)amino)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxamida	20
547		(S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-(4-(2-(2-(((3R,5S)-5-(((4-((S)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)etoxi)etoxi)naftalen-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida	22

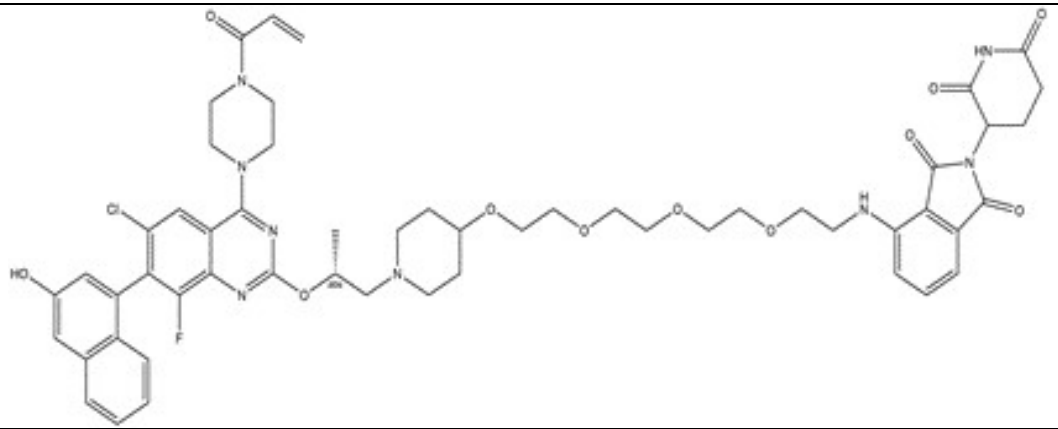
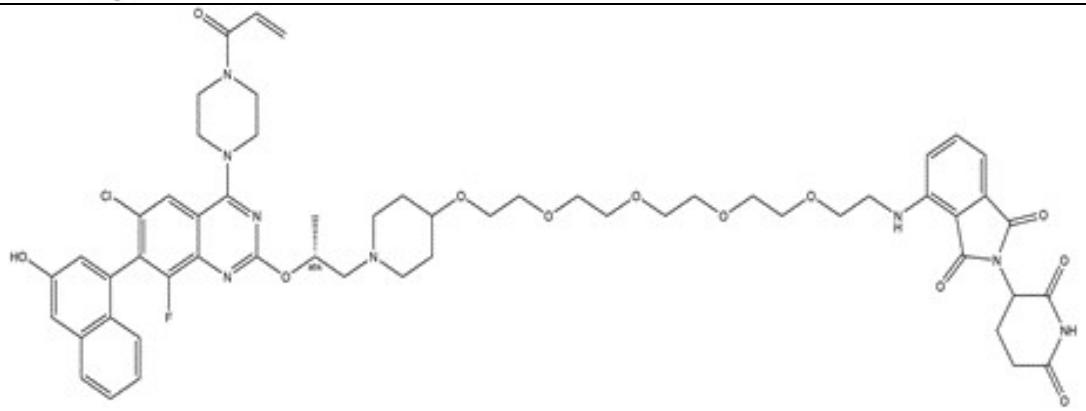
548		(S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-(4-(2-(2-(2-(((3R,5S)-5-(((4-((S)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)naftalen-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida	22
549		(S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-(4-(2-(2-(2-(2-(((3R,5S)-5-(((4-((S)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)naftalen-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida	22

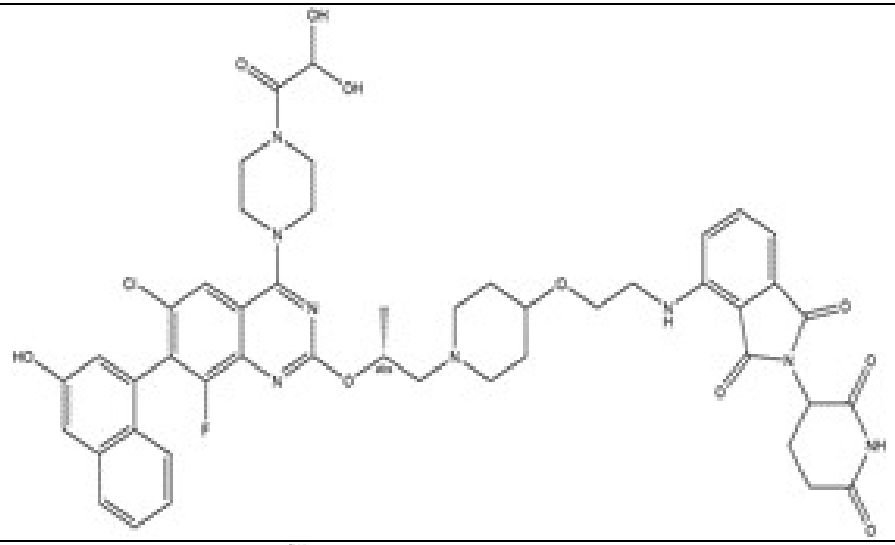
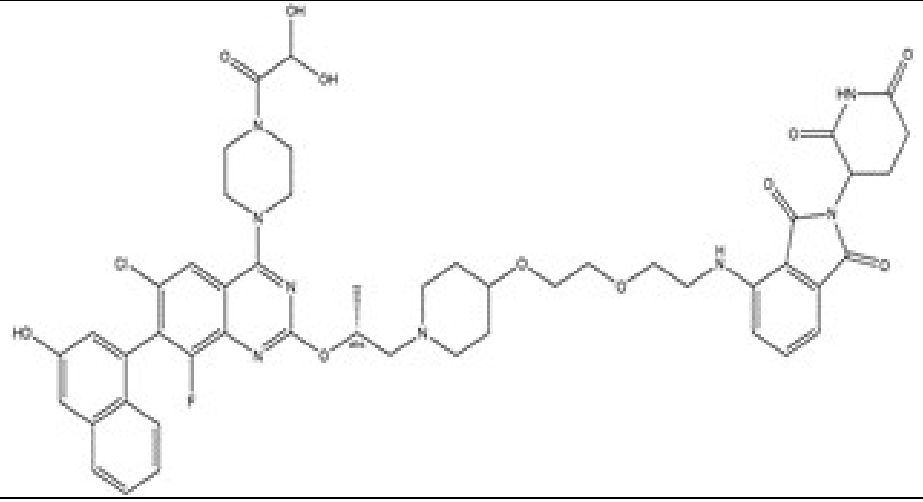
550		(S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-(4-((14-(((3R,5S)-5-(((4-((S)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)naftalen-1-il)tiazol-2-il)pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxoetil)-2-(metilamino)propanamida	22
551		(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(2-(((3R,5S)-5-(((4-((S)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)etoxi)etil)carbamoil)-2-metoxifenil)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida	23

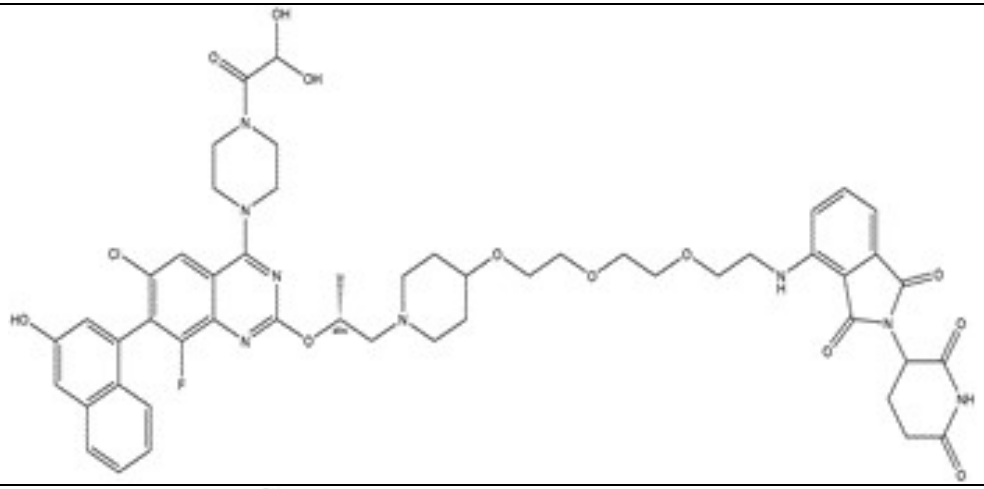
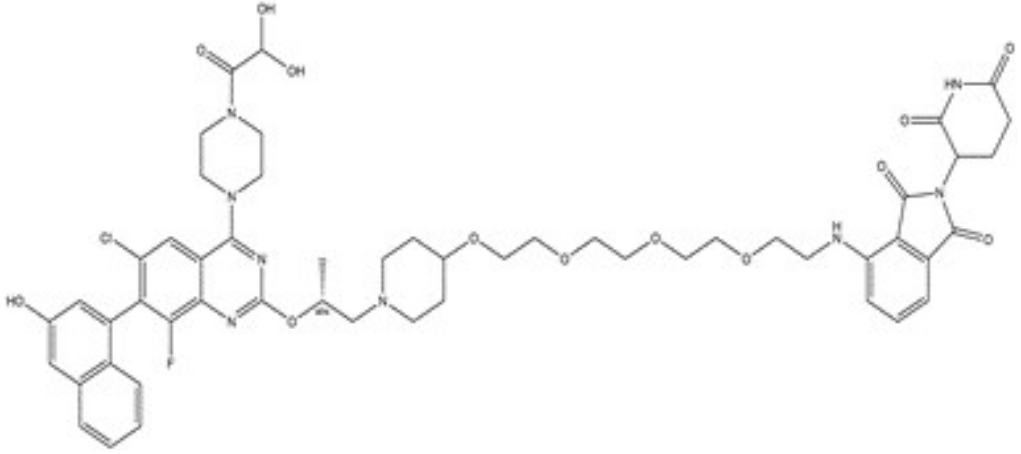
552		(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(2-(2-(((3R,5S)-5-(((4-((S)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)carbamoil)-2-metoxifenil)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida	23
553		(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(2-(2-(2-(((3R,5S)-5-(((4-((S)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etil)carbamoil)-2-metoxifenil)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida	23

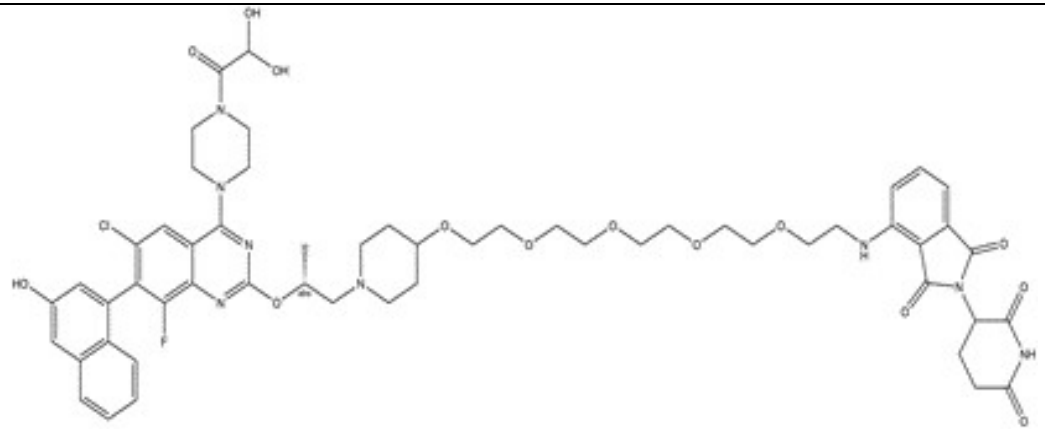
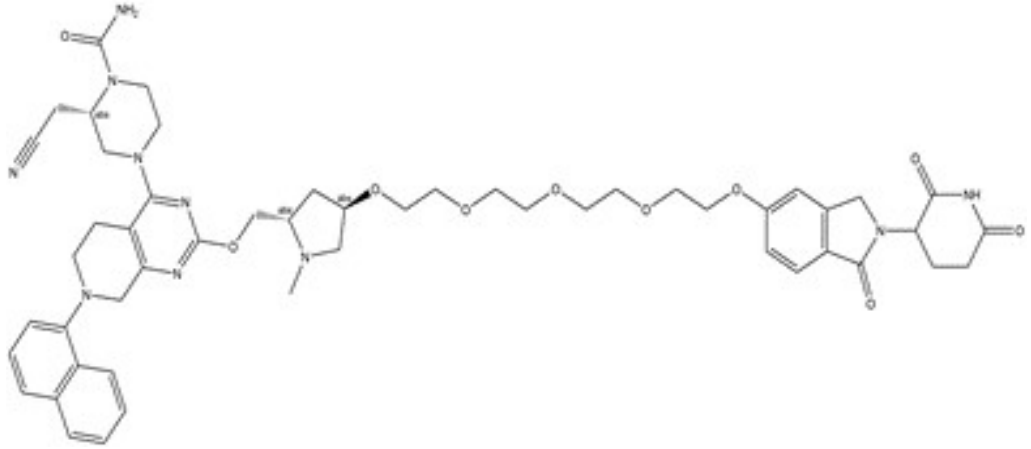
554		(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((14-(((3R,5S)-5-(((4-((S)-4-acriloil-3-(cianometil)piperazin-1-il)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-2-il)oxi)metil)-1-metilpirrolidin-3-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)carbamoil)-2-metoxifenil)-3-(3-cloro-2-fluorofenil)-4-(4-cloro-2-fluorofenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidin-2-carboxamida	23
555		4-((2-((1-((2R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etil)amino)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona	12

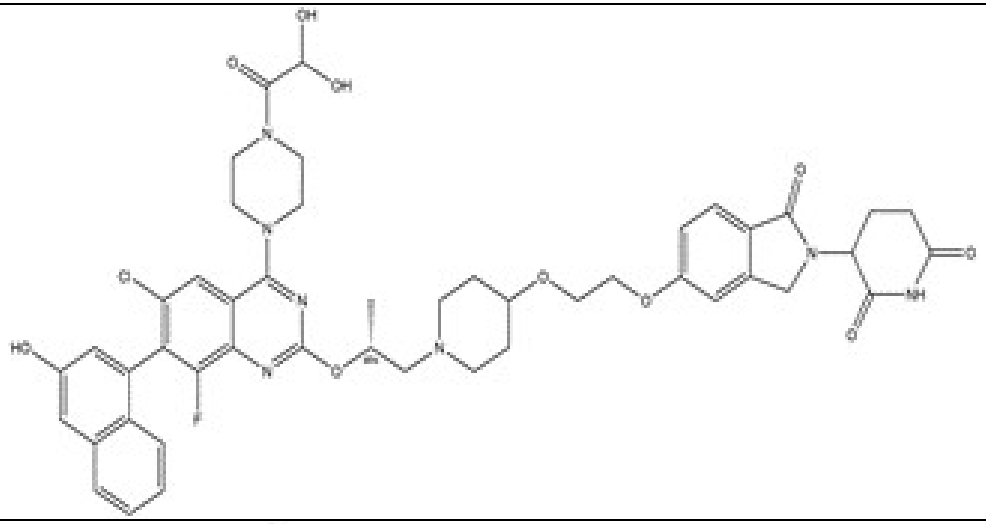
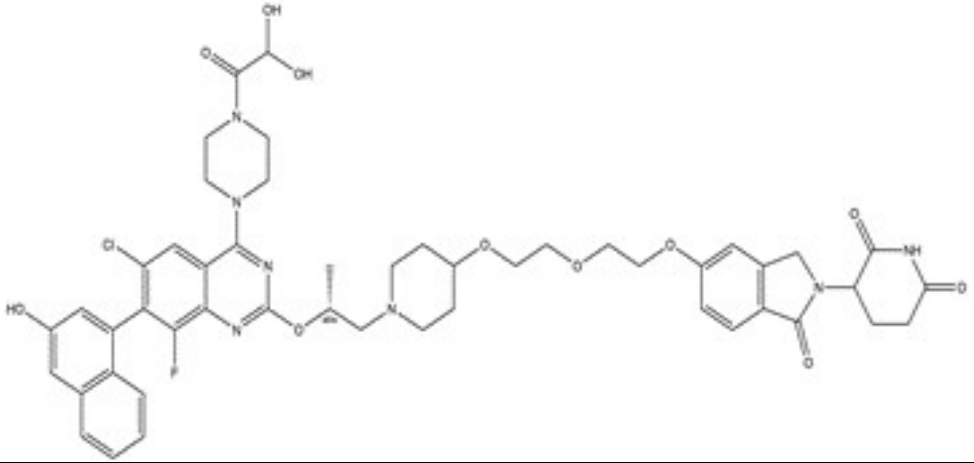
556		4-((2-(2-((1-((2R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etil)amino)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona	12
557		4-((2-(2-(2-((1-((2R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)amino)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona	12

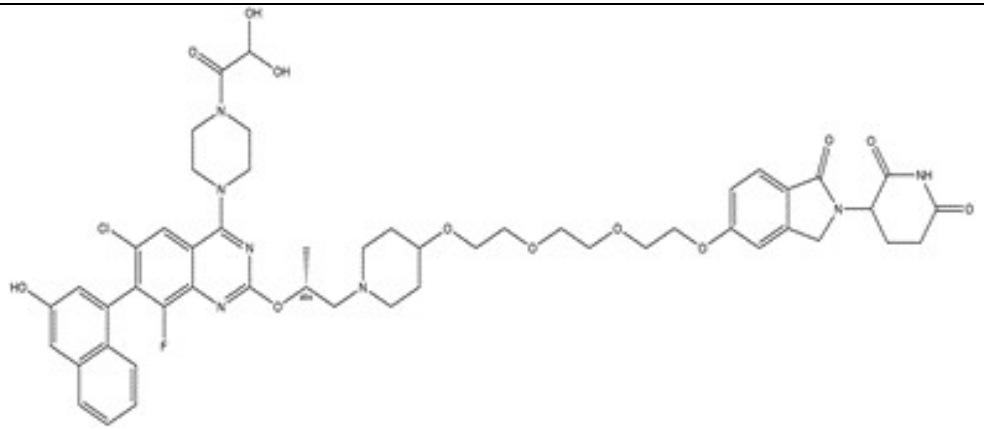
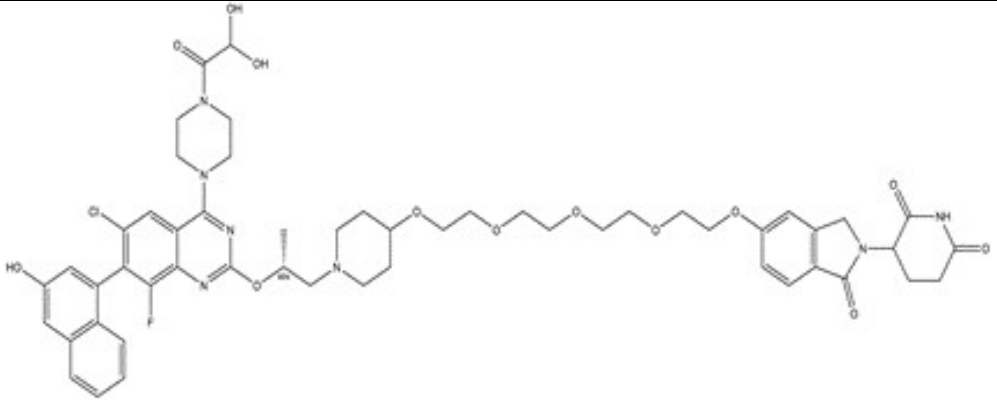
558		4-((2-(2-(2-(2-((1-((2R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etil)amino)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona	12
559		4-((14-((1-((2R)-2-((4-(4-acriloilpiperazin-1-il)-6-cloro-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)amino)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona	12

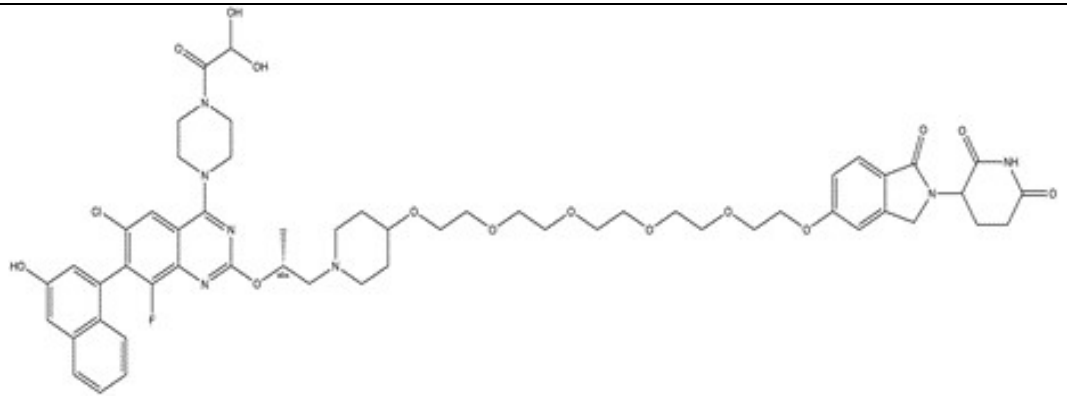
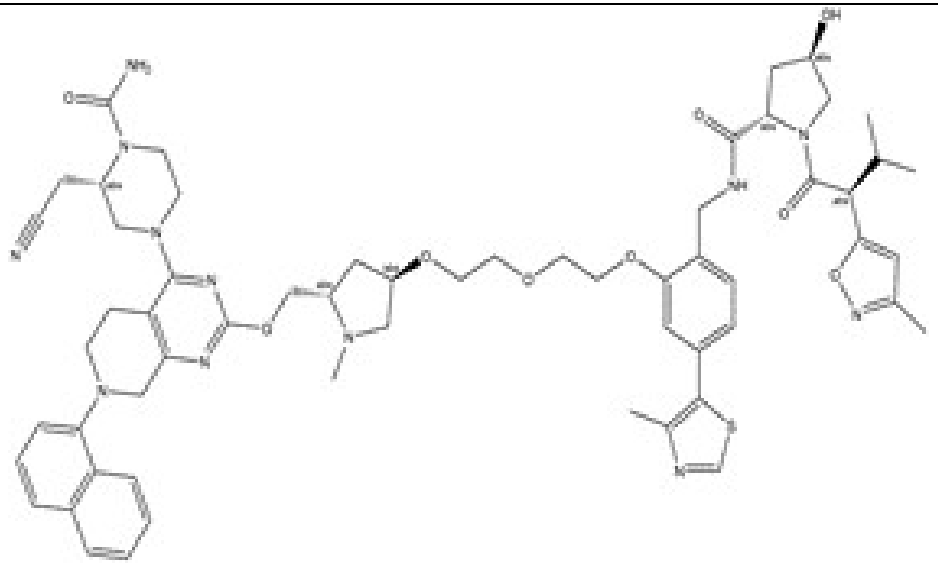
560		4-((2-((1-((2R)-2-((6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etil)amino)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona	12
561		4-((2-(2-((1-((2R)-2-((6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etil)amino)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona	12

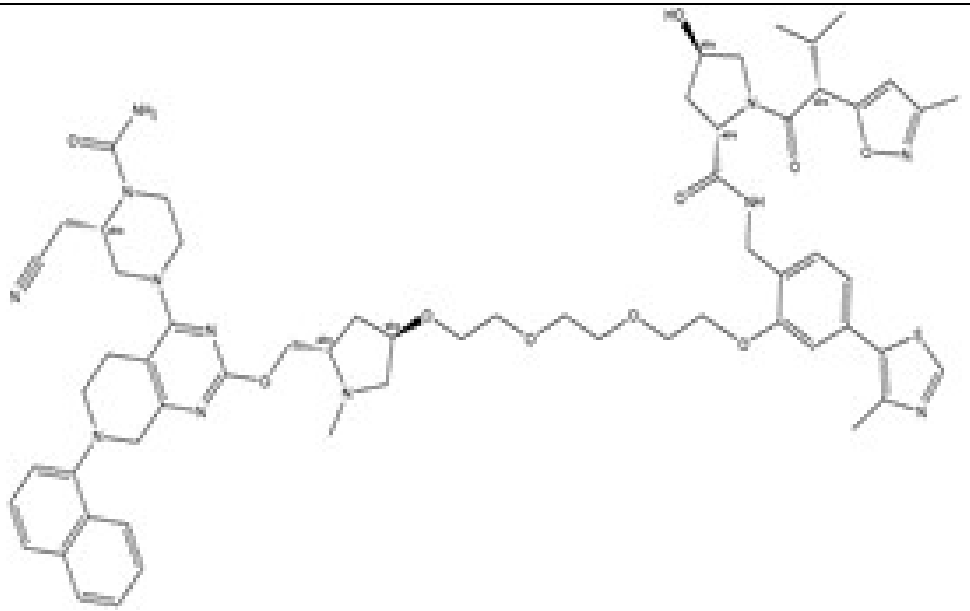
562		4-((2-(2-(2-((1-((2R)-2-((6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)etil)amino)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona	12
563		4-((2-(2-(2-(2-((1-((2R)-2-((6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etil)amino)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona	12

564		4-((14-((1-((2R)-2-((6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)amino)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona	12
565		(2S)-2-(cianometil)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-5-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxamida	21

566		3-(5-(2-((1-((2R)-2-((6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona	12
567		3-(5-(2-(2-((1-((2R)-2-((6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona	12

568		3-(5-(2-(2-(2-((1-((2R)-2-((6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona	12
569		3-(5-(2-(2-(2-(2-((1-((2R)-2-((6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)etoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona	12

570		3-(5-((14-((1-((2R)-2-((6-cloro-4-(4-(2,2-dihidroxiacetil)piperazin-1-il)-8-fluoro-7-(3-hidroxinaftalen-1-il)quinazolin-2-il)oxi)propil)piperidin-4-il)oxi)-3,6,9,12-tetraoxatetradecil)oxi)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona	12
571		(S)-2-(cianometil)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-(((2S,4R)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamido)metil)-5-(4-metiltiazol-5-il)fenoxi)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxamida	19

572		(S)-2-(cianometil)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-(2-(((2S,4R)-4-hidroxi-1-((R)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamido)metil)-5-(4-metiltiazol-5-il)fenoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxamida	19

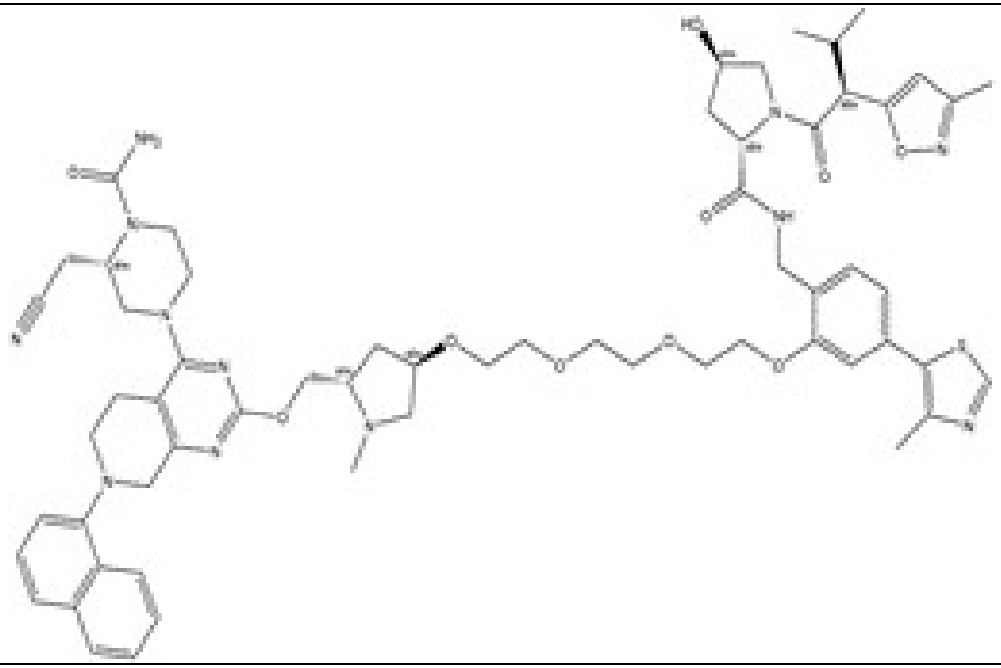
573		(S)-2-(cianometil)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-(2-(((2S,4R)-4-hidroxi-1-((S)-3-metil-2-(3-metilisoxazol-5-il)butanoil)pirrolidin-2-carboxamido)metil)-5-(4-metiltiazol-5-il)fenoxi)etoxi)etoxi)etoxi)-1-metilpirrolidin-2-il)metoxi)-7-(naftalen-1-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)piperazin-1-carboxamida	19

Tabla 13. Datos para los compuestos de la Tabla 12

Ej. n.º	MH+ (1)	MH+ (2)	Transcripción de NMR	Esquema de síntesis	Peso mol.
498	1186,71	1188,71	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,17 - 9,95 (m, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,39 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,69 - 7,62 (m, 1H), 7,46 - 7,42 (m, 3H), 7,40 - 7,36 (m, 2H), 7,29 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,26 - 7,17 (m, 2H), 7,09 - 7,05 (m, 1H), 6,83 (dd, J = 10,4, 16,6 Hz, 1H), 6,18 (dd, J = 2,3, 16,7 Hz, 1H), 5,78 - 5,71 (m, 1H), 5,52 - 5,23 (m, 2H), 4,91 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,43 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 6,8, 8,4 Hz, 1H), 4,24 - 4,15 (m, 1H), 4,02 - 3,70 (m, 12H), 3,03 - 2,79 (m, 5H), 2,45 (s, 7H), 2,10 - 1,86 (m, 5H), 1,65 - 1,51 (m, 3H), 1,42 - 1,25 (m, 8H), 0,96 - 0,89 (m, 12H).	11	1186,87
499	1096,69		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,44 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,36 (s, 2H), 8,22 - 8,15 (m, 1H), 7,96 - 7,90 (m, 1H), 7,64 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,56 - 7,51 (m, 2H), 7,48 - 7,41 (m, 3H), 7,38 - 7,33 (m, 3H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,98 - 6,77 (m, 1H), 6,25 - 6,14 (m, 1H), 5,83 - 5,73 (m, 1H), 4,92 - 4,87 (m, 1H), 4,54 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,48 - 4,41 (m, 2H), 4,31 - 4,27 (m, 2H), 4,16 - 4,12 (m, 3H), 4,05 - 4,00 (m, 3H), 3,96 (s, 2H), 3,62 - 3,46 (m, 6H), 3,23 - 3,17 (m, 2H), 3,06 - 3,00 (m, 2H), 2,96 - 2,91 (m, 3H), 2,77 - 2,70 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,35 - 2,32 (m, 3H), 2,28 - 2,23 (m, 2H), 2,09 - 2,01 (m, 2H), 1,96 - 1,88 (m, 2H), 1,88 - 1,75 (m, 3H), 1,36 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H).	17	1096,34
500	1140,72		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,44 (br d, J=7,6 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,22 - 8,14 (m, 1H), 7,97 - 7,88 (m, 1H), 7,64 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,59 - 7,49(m, 2H), 7,48 - 7,39 (m, 3H), 7,38 - 7,33 (m, 2H), 7,22 (d, J=7,2 Hz, 1H), 6,88 (br s, 1H), 6,20	17	1140,40

			(br d, J=17,4 Hz, 1H), 5,78 (br d, J=11,6 Hz, 1H), 5,06 - 4,63 (m, 2H), 4,55 (br d, J=9,5 Hz, 1H), 4,45 (br t, J=8,1 Hz, 1H), 4,34 - 4,22 (m, 2H), 4,17 - 4,09 (m, 3H), 4,08 - 3,98 (m, 3H), 3,98 - 3,91 (m, 2H), 3,61 (br d, J=3,1 Hz, 2H), 3,58 (br d, J=3,9 Hz, 4H), 3,56 - 3,53 (m, 1H), 3,54 (br s, 2H), 3,53 - 3,48 (m, 4H), 3,29 (br dd, J=6,2, 9,5 Hz, 2H), 3,24 - 3,17 (m, 2H), 3,07 - 2,90 (m, 4H), 2,78 - 2,63 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,19 (br dd, J=6,0, 9,4 Hz, 1H), 2,10 - 2,00 (m, 1H), 1,92 - 1,72 (m, 3H), 1,37 (br d, J=7,0 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H).		
501	1184,75		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,42 (br d, J=8,4 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,18 (br d, J=0,6 Hz, 1H), 7,93 (br d, J=5,3 Hz, 1H), 7,65 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,54 (br d, J=8,3 Hz, 2H), 7,50 - 7,41 (m, 3H), 7,37 (br d, J=7,9 Hz, 2H), 7,23 (d, J=7,7 Hz, 1H), 6,87 (br s, 1H), 6,20 (br d, J=16,4 Hz, 1H), 5,78 (br d, J=11,1 Hz, 1H), 5,16 - 4,98 (m, 1H), 4,91 (br t, J=6,8 Hz, 2H), 4,55 (br d, J=9,8 Hz, 1H), 4,45 (br t, J=8,3 Hz, 1H), 4,30 - 4,23 (m, 2H), 4,16 - 4,10 (m, 3H), 4,03 (br d, J=16,9 Hz, 4H), 3,98 - 3,91 (m, 3H), 3,60 (br d, J=7,3 Hz, 4H), 3,55 (br s, 6H), 3,50 (br d, J=10,3 Hz, 10H), 2,96 (br d, J=18,8 Hz, 3H), 2,73 (br s, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,22 - 2,15 (m, 2H), 2,10 - 1,99 (m, 2H), 1,94 - 1,74 (m, 4H), 1,38 (br d, J=6,7 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H).	17	1184,45
502	1272,83		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,18 (s, 1H), 8,26 - 8,24 (m, 1H), 7,91 - 7,88 (m, 1H), 7,68 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,55 - 7,39 (m, 7H), 7,24 (d, J=7,2 Hz, 1H), 6,95 - 6,75 (m, 1H), 6,33 (d, J=16,4 Hz, 1H), 5,87 (d, J=10,4 Hz, 1H), 5,06 - 5,01 (m, 2H), 4,85 - 4,78 (m, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,61 - 4,50 (m, 2H), 4,45 - 4,37 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), 4,26 - 4,15 (m, 2H), 4,11 - 4,02 (m, 2H), 3,96 - 3,80 (m, 2H), 3,85 - 3,60 (m, 24H), 3,54 - 3,35 (m, 4H), 3,19 (s, 3H), 3,15 - 2,90 (m, 4H), 2,61 - 2,53 (m, 1H), 2,52, 2,51 (s, 3H), 2,25 - 2,15 (m, 2H), 2,00 - 1,92 (m, 1H), 1,58, 1,51 (d, J=7,2 Hz, 3H), 1,06, 1,04 (s, 9H).	17	1272,56

503	912,52		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11,09 (s, 1H), 8,19 - 8,17 (m, 1H), 7,93 - 7,91 (m, 1H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,55 - 7,52 (m, 2H), 7,48 - 7,44 (m, 2H), 7,38 (dd, J = 8,0 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,21-6,16 (m, 1H), 5,79 (dd, J = 10,4 Hz, J = 2,4 Hz, 1H), 5,13 - 5,08 (m, 1H), 4,98 - 4,78 (m, 1H), 4,32 - 4,23 (m, 3H), 4,15 - 3,98 (m, 6H), 3,80 - 3,78 (m, 2H), 3,59 - 3,44 (m, 5H), 3,28 - 3,19 (m, 6H), 3,08 - 2,88 (m, 6H), 2,70 - 2,67 (m, 1H), 2,61 - 2,56 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,18 - 2,14 (m, 1H), 2,05 - 2,03 (m, 1H), 1,87 - 1,76 (m, 2H).	18	912,00
504	956,55		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (br s, 1H), 8,37 - 8,06 (m, 2H), 7,96 - 7,77 (m, 2H), 7,63 (br s, 1H), 7,58 - 7,42 (m, 4H), 7,36 (br s, 1H), 7,22 (br s, 1H), 6,86 (br s, 1H), 6,19 (br d, J=17,0 Hz, 1H), 5,78 (br d, J=8,8 Hz, 1H), 5,11 (br d, J=7,9 Hz, 1H), 5,03 - 4,71 (m, 1H), 4,41 (br s, 1H), 4,34 - 4,23 (m, 3H), 4,13 (br s, 4H), 4,02 (br d, J=12,3 Hz, 4H), 3,78 (br s, 4H), 3,59 (br s, 2H), 3,54 (br s, 2H), 3,49 (br s, 4H), 3,30 - 3,16 (m, 1H), 3,06 - 2,86 (m, 6H), 2,67 (br s, 1H), 2,32 (br s, 3H), 2,16 (br s, 1H), 2,04 (br s, 1H), 1,85 (br s, 3H).	18	956,05
505	1044,62		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,66 (d, J=18,0 Hz, 1H), 8,19 - 8,16 (m, 1H), 7,88 - 7,85 (m, 1H), 7,77 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,55 - 7,48 (m, 2H), 7,44 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,23 (dd, J=2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,15 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,70 - 6,50 (m, 1H), 6,41 (d, J=16,4 Hz, 1H), 5,85 (d, J=10,8 Hz, 1H), 5,10 - 4,87 (m, 3H), 4,80 (d, J=10,8 Hz, 1H), 4,60 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,35 - 4,20 (m, 4H), 4,15 - 3,95 (m, 3H), 3,90 (t, J=4,8 Hz, 2H), 3,80 - 3,52 (m, 17H), 3,50 - 3,30 (m, 3H), 3,28 - 3,18 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 3,05 - 2,65 (m, 7H), 2,44 (dd, J=6,8, 14,4 Hz, 1H), 2,26 - 2,10 (m, 2H).	18	1044,16
506	1136,69		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,33 - 8,30 (m, 1H), 8,19 - 8,17 (m, 1H), 7,95 - 7,92 (m, 1H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,55 - 7,53 (m, 2H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz,	19	1136,37

			1H), 7,32 - 7,21 (m, 2H), 7,08 - 6,97 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,22 - 6,18 (m, 2H), 5,81 - 5,78 (m, 1H), 5,00 - 4,76 (m, 1H), 4,62 - 4,59 (m, 1H), 4,48 - 4,41 (m, 3H), 4,33 - 4,08 (m, 12H), 3,98 - 3,88 (m, 1H), 3,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,83 - 3,71 (m, 3H), 3,65 - 3,59 (m, 6H), 3,55 - 3,44 (m, 1H), 3,41 - 3,33 (m, 1H), 3,31 - 3,14 (m, 4H), 3,08 - 3,29 (m, 7H), 2,46 - 2,44 (m, 3H), 2,37 - 2,23 (m, 2H), 2,21 - 2,13 (m, 3H), 2,08 - 1,86 (m, 2H), 1,00 - 0,55 (m, 6H).		
507	1136,69		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,65 - 8,37 (m, 1H), 8,20 - 8,17 (m, 1H), 7,95 - 7,93 (m, 1H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 - 7,54 (m, 2H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,24 - 7,22 (m, 1H), 7,06 - 7,00 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,23 - 6,18 (m, 2H), 5,81 - 5,78 (m, 1H), 4,99 - 4,78 (m, 1H), 4,63 - 4,59 (m, 1H), 4,48 - 4,17 (m, 12H), 4,10 - 4,07 (m, 3H), 3,96 - 3,92 (m, 1H), 3,82 - 3,73 (m, 5H), 3,67 - 3,55 (m, 5H), 3,46 - 3,37 (m, 2H), 3,30 - 3,17 (m, 4H), 3,00 - 2,97 (m, 7H), 2,48 - 2,44 (m, 3H), 2,39 - 2,22 (m, 2H), 2,21 - 2,13 (m, 3H), 2,09 - 1,88 (m, 2H), 0,97 - 0,93 (m, 3H), 0,79-0,76 (m, 3H).	19	1136,37
508	1180,72		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,75 (t, J=5,9 Hz, 1H), 8,32 - 8,25 (m, 1H), 8,22 - 8,14 (m, 1H), 7,96 - 7,88 (m, 1H), 7,64 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 2H), 7,46 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,32 - 7,19 (m, 2H), 7,09 - 6,94 (m, 2H), 6,87 (br s, 1H), 6,25 - 6,14 (m, 2H), 5,81 - 5,74 (m, 1H), 5,17 - 4,69 (m, 2H), 4,52 - 4,19 (m, 6H), 4,19 - 4,15 (m, 2H), 4,14 - 4,06 (m, 3H), 4,02 (br d, J=12,8 Hz, 2H), 3,98 - 3,92 (m, 1H), 3,86 - 3,71 (m, 3H), 3,65 - 3,52 (m, 6H), 3,52 - 3,47 (m, 3H), 3,47 - 3,41 (m, 2H), 3,26 (br dd, J=6,3, 9,3 Hz, 2H), 3,19 (br s, 2H), 3,08 - 2,97 (m, 2H), 2,94 (br s, 1H), 2,73 - 2,68 (m, 1H), 2,46 - 2,44 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,26 (br dd, J=6,8, 15,1 Hz, 1H), 2,13 (s, 4H), 2,09 - 1,99 (m, 1H), 1,97 - 1,76 (m, 3H), 0,96 (d, J=6,6 Hz, 2,5H), 0,79 (d, J=6,8 Hz, 2,5H), 0,69 (d, J=6,6 Hz, 0,5H), 0,56 (d, J=6,8 Hz, 0,5H).	19	1180,42

509	1180,72		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,64 - 8,32 (m, 1H), 8,23 - 8,13 (m, 1H), 7,98 - 7,88 (m, 1H), 7,64 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,59 - 7,50 (m, 2H), 7,46 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J=7,9 Hz, 1H), 7,27 - 7,16 (m, 1H), 7,10 - 6,96 (m, 2H), 6,87 (br s, 1H), 6,22 - 5,91 (m, 2H), 5,83 - 5,74 (m, 1H), 5,22 - 4,92 (m, 2H), 4,86 - 4,64 (m, 1H), 4,39 (br t, J=7,8 Hz, 1H), 4,35 (br s, 1H), 4,29 - 4,21 (m, 3H), 4,20 - 4,16 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 4,09 (br dd, J=5,8, 10,9 Hz, 1H), 4,04 - 3,94 (m, 3H), 3,82 - 3,76 (m, 3H), 3,74 (d, J=9,6 Hz, 1H), 3,66 - 3,58 (m, 3H), 3,58 - 3,53 (m, 3H), 3,52 - 3,48 (m, 3H), 3,47 - 3,41 (m, 4H), 3,27 - 3,24 (m, 2H), 3,20 (br s, 2H), 3,05 - 2,97 (m, 2H), 2,93 (br s, 2H), 2,74 - 2,70 (m, 1H), 2,47 - 2,42 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,28 - 2,21 (m, 1H), 2,20 - 2,11 (m, 4H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 1,99 - 1,74 (m, 3H), 0,98 - 0,90 (m, 3H), 0,79 - 0,73 (m, 3H).	19	1180,42
510	1224,74		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,76 - 8,24 (m, 2H), 8,20 - 8,14 (m, 1H), 7,96 - 7,88 (m, 1H), 7,64 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 2H), 7,46 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,33 - 7,17 (m, 2H), 7,11 - 6,94 (m, 2H), 6,86 (br s, 1H), 6,25 - 6,15 (m, 2H), 5,78 (br d, J=12,4 Hz, 1H), 5,13 (br s, 1H), 4,98 (br s, 1H), 4,86 - 4,67 (m, 1H), 4,54 - 4,32 (m, 3H), 4,31 - 4,19 (m, 4H), 4,17 - 4,06 (m, 5H), 4,06 - 3,91 (m, 4H), 3,88 - 3,73 (m, 4H), 3,64 - 3,59 (m, 3H), 3,57 - 3,52 (m, 4H), 3,50 (br s, 4H), 3,47 (br s, 2H), 3,26 (br d, J=2,9 Hz, 2H), 3,17 (br s, 2H), 3,10 - 2,83 (m, 3H), 2,74 - 2,69 (m, 1H), 2,46 - 2,44 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,26 (br dd, J=6,9, 15,1 Hz, 1H), 2,20 - 2,11 (m, 4H), 2,10 - 2,01 (m, 1H), 1,99 - 1,76 (m, 3H), 0,96 (d, J=6,6 Hz, 2H), 0,79 (d, J=6,8 Hz, 2H), 0,68 (d, J=6,5 Hz, 1H), 0,56 (d, J=6,8 Hz, 1H)	19	1224,47
511	1224,75		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,60 - 8,35 (m , 1H), 8,17 (br d, J=4,9 Hz, 1H), 7,98 - 7,87 (m, 1H), 7,64 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,57 - 7,50 (m, 2H), 7,46 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,26 - 7,16 (m, 1H), 7,08 - 6,96 (m, 2H), 6,86	19	1224,47

			(br s, 1H), 6,24 - 6,15 (m, 2H), 5,77 (br d, J=11,5 Hz, 1H), 5,10 (br s, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,86 - 4,61 (m, 1H), 4,45 - 4,32 (m, 2H), 4,29 - 4,21 (m, 3H), 4,18 (br d, J=3,8 Hz, 2H), 4,13 (s, 2H), 4,10 - 3,91 (m, 5H), 3,82 - 3,72 (m, 4H), 3,65 - 3,58 (m, 3H), 3,57 - 3,52 (m, 3H), 3,50 (br s, 4H), 3,47 (br s, 2H), 3,42 (br d, J=6,1 Hz, 2H), 3,27 - 3,24 (m, 2H), 3,21 - 3,16 (m, 3H), 2,96 (br d, J=16,4 Hz, 3H), 2,70 (br s, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,26 (br d, J=10,1 Hz, 1H), 2,20 - 2,12 (m, 4H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 1,97 - 1,89 (m, 1H), 1,89 - 1,76 (m, 2H), 0,98 - 0,89 (m, 3H), 0,76 (d, J=6,8 Hz, 3H)		
512	1268,80		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,98 - 8,91 (m, 1H), 8,28 - 8,15 (m, 1H), 7,91 - 7,83 (m, 1H), 7,63 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,56 - 7,47 (m, 2H), 7,47 - 7,39 (m, 1H), 7,33 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 7,13 - 6,97 (m, 2H), 6,94 - 6,71 (m, 1H), 6,31 (d, J=16,8 Hz, 1H), 6,22 - 6,10 (m, 1H), 5,85 (d, J=10,8 Hz, 1H), 5,15 - 4,94 (m, 1H), 4,86 - 4,49 (m, 4H), 4,49 - 4,12 (m, 11H), 3,99 - 3,78 (m, 4H), 3,77 - 3,55 (m, 21H), 3,54 - 3,34 (m, 4H), 3,20 - 2,85 (m, 6H), 2,56 - 2,45 (m, 4H), 2,44 - 2,29 (m, 1H), 2,27 - 2,11 (m, 5H), 2,08 - 1,97 (m, 1H), 1,07 - 0,49 (m, 6H).	19	1268,52
513	1268,79		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,75 (s, 1H), 8,16 - 8,09 (m, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 1H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44 - 7,20 (m, 4H), 7,08 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,99 - 6,88 (m, 2H), 6,87 - 6,58 (m, 1H), 6,19 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,73 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,00 - 4,97 (m, 1H), 4,48 - 3,93 (m, 14H), 3,83 - 3,72 (m, 3H), 3,71 - 3,35 (m, 20H), 3,27 (dd, J = 6,0, 10,4 Hz, 2H), 3,17 - 2,74 (m, 7H), 2,42 - 2,22 (m, 8H), 2,17 - 2,03 (m, 4H), 2,03 - 1,88 (m, 2H), 1,87 - 1,72 (m, 1H), 0,98 - 0,86 (m, 3H), 0,79 - 0,65 (m, 3H).	19	1268,52
514	1028,64	1030,64	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,10 (s, 1H), 10,48 - 9,49 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,37 - 7,14 (m, 4H), 7,07 (dd, J = 2,4, 5,2 Hz, 1H), 6,55 - 6,11 (m, 1H), 5,51 - 5,28 (m, 2H), 5,11 (dd, J = 5,2, 12,8 Hz,	12	1028,47

			1H), 4,27 (s, 2H), 3,96 - 3,69 (m, 12H), 3,56 (dd, J = 2,8, 5,6 Hz, 6H), 2,93 - 2,56 (m, 7H), 2,33 - 1,92 (m, 4H), 1,72 (s, 2H), 1,38 - 1,13 (m, 5H).		
515	1116,56	1118,56	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 10,23 - 9,86 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,87 - 7,73 (m, 2H), 7,48 - 7,39 (m, 2H), 7,37 - 7,31 (m, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 2H), 7,08 - 7,04 (m, 1H), 6,46 - 6,32 (m, 1H), 5,51 - 5,27 (m, 2H), 5,20 - 5,02 (m, 1H), 4,34 - 4,23 (m, 2H), 3,96 - 3,82 (m, 6H), 3,80 - 3,67 (m, 5H), 3,59 - 3,54 (m, 3H), 3,52 - 3,50 (m, 2H), 3,49 - 3,46 (m, 10H), 3,45 - 3,44 (d, J = 4,0 Hz, 6H), 2,17 - 2,00 (m, 4H), 1,75 - 1,66 (m, 2H), 1,35 - 1,15 (m, 6H).	12	1116,58
516	911,54		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (br s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,19 (br s, 1H), 7,99 - 7,89 (m, 1H), 7,65 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 2H), 7,47 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,15 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,04 (d, J=7,1 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,66 - 6,58 (m, 1H), 6,20 (br d, J=16,3 Hz, 1H), 5,79 (br d, J=10,4 Hz, 1H), 5,05 (br dd, J=5,4, 13,0 Hz, 1H), 4,86 - 4,39 (m, 1H), 4,25 (br d, J=9,9 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 4,12 - 4,07 (m, 1H), 4,02 (br d, J=17,9 Hz, 3H), 3,64 - 3,61 (m, 2H), 3,55 (br d, J=4,5 Hz, 4H), 3,50 - 3,46 (m, 6H), 3,24 (br s, 1H), 3,03 - 2,83 (m, 6H), 2,70 (br s, 1H), 2,61 - 2,58 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,16 (br dd, J=6,1, 9,3 Hz, 1H), 2,03 (br s, 1H), 1,89 - 1,79 (m, 2H).	20	911,02
517	955,58		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (br s, 1H), 8,22 - 8,14 (m, 1H), 7,98 - 7,88 (m, 1H), 7,65 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 3H), 7,47 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,14 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J=7,0 Hz, 1H), 6,87 (br s, 1H), 6,61 (t, J=5,7 Hz, 1H), 6,20 (dd, J=2,0, 16,6 Hz, 1H), 5,83 - 5,72 (m, 1H), 5,05 (dd, J=5,4, 12,9 Hz, 1H), 4,85 - 4,34 (m, 1H), 4,25 (dd, J=4,8, 10,9 Hz, 1H), 4,17 - 4,12 (m, 2H), 4,11 - 4,07 (m, 1H), 4,03 (br d, J=13,0 Hz, 2H), 3,99 - 3,92 (m, 1H), 3,66 - 3,60 (m, 2H), 3,59 - 3,51 (m, 5H), 3,51 - 3,49 (m, 2H), 3,48 - 3,40 (m, 5H), 3,27 - 3,24 (m, 2H), 3,21	20	955,07

			- 3,14 (m, 3H), 3,04 - 2,82 (m, 5H), 2,75 - 2,69 (m, 1H), 2,63 - 2,56 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,16 (dd, J=6,0, 9,5 Hz, 1H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,94 - 1,71 (m, 2H).		
518	999,60		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,22 - 8,16 (m, 1H), 7,97 - 7,90 (m, 1H), 7,65 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 3H), 7,47 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,14 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,04 (d, J=7,0 Hz, 1H), 6,88 (br s, 1H), 6,60 (br t, J=5,7 Hz, 1H), 6,20 (dd, J=2,0, 16,6 Hz, 1H), 5,85 - 5,75 (m, 1H), 5,05 (dd, J=5,4, 12,9 Hz, 1H), 5,02 - 4,73 (m, 1H), 4,26 (br dd, J=4,6, 10,9 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 4,12 - 4,07 (m, 1H), 4,06 - 3,94 (m, 3H), 3,62 (br t, J=5,4 Hz, 2H), 3,57 - 3,53 (m, 4H), 3,52 - 3,49 (m, 4H), 3,49 - 3,47 (m, 2H), 3,46 (br s, 2H), 3,43 (br d, J=6,1 Hz, 2H), 3,27 (br dd, J=6,2, 9,5 Hz, 3H), 3,21 - 3,17 (m, 2H), 3,10 - 2,83 (m, 4H), 2,75 - 2,66 (m, 2H), 2,60 (br d, J=2,7 Hz, 4H), 2,35 - 2,31 (m, 3H), 2,17 (br dd, J=6,0, 9,5 Hz, 1H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,91 - 1,78 (m, 2H).	20	999,12
519	1043,64		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,28 - 8,19 (m, 1H), 7,90 - 7,83 (m, 1H), 7,61 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,55 - 7,47 (m, 3H), 7,43 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,08 - 7,00 (m, 2H), 6,93 - 6,72 (m, 1H), 6,29 (d, J=16,8 Hz, 1H), 5,84 (d, J=9,6 Hz, 1H), 5,17 - 4,98 (m, 2H), 4,67 - 4,03 (m, 8H), 3,77 - 3,34 (m, 26H), 3,11 - 2,62 (m, 12H), 2,34 - 2,20 (m, 1H), 2,15 - 1,94 (m, 2H).	20	1043,17
520	898,55		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 8,23 - 8,11 (m, 2H), 7,94 - 7,90 (m, 1H), 7,63 - 7,6 (m, 2H), 7,56 - 7,51 (m, 2H), 7,46 - 7,32 (m, 1H), 7,22 - 7,18 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,1 - 7,04 (m, 1H), 6,87 - 6,7 (m, 1H), 6,19 - 6,05 (m, 1H), 5,78 - 5,6 (m, 1H), 5,09 - 4,74 (m, 2H), 4,42 - 4,33 (m, 2H), 4,28 - 3,97 (m, 12H), 3,80 - 3,76 (m, 2H), 3,63 - 3,56 (m, 2H), 3,52 - 3,47 (m, 2H), 3,25 - 3,15 (m, 2H), 3,1 - 2,6 (m, 5H), 2,56 - 2,54 (m, 1H), 2,32 - 2,29 (m, 5H), 2,28 - 2,13 (m, 2H), 2,02 - 1,79 (m, 4H).	21	898,02
521	942,58		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,20 - 8,14 (m, 1H), 7,95	21	942,07

			- 7,89 (m, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 2H), 7,56 - 7,51 (m, 2H), 7,45 - 7,3 (m, 1H), 7,25 - 7,2 (m, 1H), 7,18 - 7,1 (m, 1H), 7,06 - 6,9 (m, 1H), 6,88 - 6,5 (m, 1H), 6,23 - 6,14 (m, 1H), 5,8 - 5,5 (m, 1H), 5,06 - 5,0 (m, 1H), 4,98 - 4,6 (m, 1H), 4,49 - 4,32 (m, 2H), 4,27 - 4,21 (m, 2H), 4,19 - 4,15 (m, 2H), 4,15 - 3,93 (m, 8H), 3,79 - 3,74 (m, 2H), 3,61 - 3,57 (m, 3H), 3,55 - 3,53 (m, 3H), 3,51 - 3,49 (m, 4H), 3,30 - 3,14 (m, 2H), 3,04 - 2,84 (m, 4H), 2,75 - 2,65 (m, 2H), 2,39 - 2,33 (m, 5H), 2,16 - 2,1 (m, 1H), 2,00 - 1,92 (m, 1H), 1,88 - 1,79 (m, 2H).		
522	986,62		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,98 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,20 - 8,14 (m, 1H), 7,97 - 7,89 (m, 1H), 7,62 (br dd, J=8,4, 12,1 Hz, 2H), 7,57 - 7,50 (m, 2H), 7,46 (br t, J=7,8 Hz, 1H), 7,22 (br d, J=7,4 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,05 (br d, J=8,3 Hz, 1H), 6,97 - 6,77 (m, 1H), 6,19 (br d, J=16,6 Hz, 1H), 5,78 (br d, J=10,8 Hz, 1H), 5,07 (br dd, J=4,9, 13,2 Hz, 1H), 5,01 - 4,75 (m, 1H), 4,50 - 4,30 (m, 2H), 4,29 - 4,21 (m, 2H), 4,17 (br s, 2H), 4,14 - 4,07 (m, 3H), 4,04 - 3,94 (m, 3H), 3,76 (br s, 2H), 3,59 - 3,57 (m, 2H), 3,54 (br d, J=5,1 Hz, 2H), 3,51 (br s, 4H), 3,48 (br s, 2H), 3,43 (br d, J=5,8 Hz, 2H), 3,27 (br dd, J=6,3, 9,1 Hz, 2H), 3,18 (br s, 2H), 3,06 - 2,83 (m, 6H), 2,76 - 2,64 (m, 2H), 2,59 (br s, 1H), 2,39 (br dd, J=4,4, 13,1 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,16 (br dd, J=6,1, 9,2 Hz, 1H), 2,01 - 1,77 (m, 3H).	21	986,12
523	1030,65		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49 (brs, 1H), 8,24 - 8,21 (m, 1H), 7,89 - 7,86 (m, 1H), 7,79 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,54 - 7,49 (m, 2H), 7,45 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,15 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,02 (dd, J=2,0, 8,4 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,70 - 6,55 (m, 1H), 6,42 (dd, J=1,2, 16,8 Hz, 1H), 5,84 (d, J=10,8 Hz, 1H), 5,19 (dd, J=4,8, 13,2 Hz, 1H), 5,15 (brs , 1H), 4,80 - 4,40 (m, 2H),4,33 - 4,10 (m, 8H), 4,07 - 3,95 (m, 2H), 3,90 (t, J=4,8 Hz, 2H), 3,80 - 3,71 (m, 2H), 3,70 - 3,47 (m, 18H), 3,41 - 3,25 (m, 2H), 3,14 - 2,78 (m, 7H), 2,54 (s, 3H), 2,50 - 2,40 (m, 1H), 2,39 - 2,27 (m, 1H), 2,25 - 2,10 (m,	21	1030,17

			2H), 2,06 - 1,98 (m, 1H).		
524	1144,75	1146,75	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,03 - 8,93 (m, 1H), 8,12 (br d, J=5,9 Hz, 1H), 7,75 (br d, J=8,3 Hz, 1H), 7,48 - 7,33 (m, 5H), 7,30 - 7,15 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 6,86 - 6,76 (m, 1H), 6,30 (dd, J=1,7, 16,8 Hz, 1H), 6,06 - 5,98 (m, 1H), 5,86 - 5,72 (m, 2H), 4,97 (q, J=7,2 Hz, 2H), 4,57 (t, J=8,1 Hz, 1H), 4,42 (br s, 1H), 4,28 (br s, 2H), 4,16 (br s, 4H), 3,95 (br s, 4H), 3,82 - 3,52 (m, 9H), 3,50 - 3,33 (m, 3H), 2,51 - 2,44 (m, 3H), 2,41 - 2,30 (m, 1H), 2,26 - 2,17 (m, 1H), 2,10 - 1,88 (m, 4H), 1,55 - 1,43 (m, 6H), 1,04 (d, J=6,5 Hz, 3H), 0,95 - 0,85 (m, 3H).	9	1144,75
525	1144,60	1146,60	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,97 - 8,91 (m, 1H), 8,13 - 8,07 (m, 1H), 7,76 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,47 - 7,35 (m, 5H), 7,28 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,25 - 7,16 (m, 2H), 7,05 (dd, J=2,4, 4,8 Hz, 1H), 6,85 - 6,76 (m, 1H), 6,30 (dd, J=1,6, 16,8 Hz, 1H), 6,02 - 5,95 (m, 1H), 5,85 - 5,63 (m, 2H), 5,07 - 4,95 (m, 1H), 4,76 (br t, J=7,6 Hz, 2H), 4,51 (t, J=8,4 Hz, 1H), 4,46 - 4,25 (m, 3H), 4,14 (br s, 4H), 3,94 (br s, 4H), 3,86 - 3,40 (m, 11H), 2,50 - 2,44 (m, 3H), 2,42 - 2,29 (m, 1H), 2,18 (br dd, J=8,6, 12,0 Hz, 1H), 2,04 (br s, 1H), 2,03 - 1,83 (m, 3H), 1,60 - 1,45 (m, 6H), 1,04 (br d, J=6,4 Hz, 3H), 0,92 - 0,83 (m, 3H).	9	1144,75
526	1188,79	1190,79	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,86 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,76 (d, J=8 Hz, 1H), 7,48 - 7,34 (m, 5H), 7,29 - 7,15 (m, 3H), 7,07 - 7,03 (m, 1H), 6,99 - 6,77 (m, 1H), 6,35 - 6,25 (m, 1H), 6,06 - 5,97 (m, 1H), 5,86 - 5,80 (m, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,02 - 4,93 (m, 1H), 4,58 (t, J=8 Hz, 2H), 4,43 (s, 1H), 4,32 - 4,22 (m, 2H), 4,04 (s, 4H), 3,94 (s, 4H), 3,80 - 3,48 (m, 10H), 3,27 - 3,07 (s, 3H), 3,00 - 2,64 (m, 3H), 2,52 - 2,45 (m, 3H), 2,42 - 2,30 (m, 1H), 2,27 - 2,16 (m, 1H), 1,97 - 1,66 (m, 4H), 1,61 – 1,40 (m, 6H), 1,05 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,90 (d, J=6,4 Hz, 3H).	9	1188,80
527	1188,79	1190,79	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,86 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,76 (d, J=8	9	1188,80

			Hz, 1H), 7,48 - 7,37 (m, 5H), 7,31 - 7,18 (m, 3H), 7,07 - 7,03 (m, 1H), 6,90 - 6,78 (m, 1H), 6,35 - 6,25 (m, 1H), 6,03 - 5,94 (m, 1H), 5,86 - 5,80 (m, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,08 - 4,99 (m, 1H), 4,60 - 4,42 (m, 3H), 4,32 - 4,27 (m, 2H), 4,04 (s, 4H), 3,95 (s, 4H), 3,87 - 3,75 (m, 3H), 3,69 - 3,50 (m, 7H), 3,19 - 2,95 (s, 3H), 2,84 - 2,54 (m, 3H), 2,52 - 2,45 (m, 3H), 2,42 - 2,30 (m, 1H), 2,27 - 2,16 (m, 1H), 2,04 - 1,83 (m, 3H), 1,71 - 1,61 (m, 1H), 1,55 - 1,40 (m, 6H), 1,05 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,90 (d, J=6,4 Hz, 3H).		
528	1232,82	1234,82	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,87 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,77 (d, J=8 Hz, 1H), 7,48 - 7,34 (m, 5H), 7,30 - 7,17 (m, 3H), 7,07 - 7,03 (m, 1H), 6,89 - 6,77 (m, 1H), 6,35 - 6,25 (m, 1H), 6,06 - 5,97 (m, 1H), 5,86 - 5,80 (m, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,02 - 4,93 (m, 1H), 4,56 (t, J=8 Hz, 2H), 4,43 (s, 1H), 4,32 - 4,22 (m, 2H), 4,05 (s, 4H), 3,94 (s, 4H), 3,80 - 3,53 (m, 15H), 3,27 - 3,14 (m, 2H), 3,12 - 2,85 (m, 2H), 2,52 - 2,45 (m, 3H), 2,42 - 2,30 (m, 1H), 2,27 - 2,16 (m, 1H), 1,97 - 1,73 (m, 4H), 1,52 - 1,43 (m, 6H), 1,05 (d, J=6,8 Hz, 3H), 0,90 (d, J=6,4 Hz, 3H).	9	1232,85
529	1232,82	1234,82	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,89 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,77 (d, J=8 Hz, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 5H), 7,30 - 7,17 (m, 3H), 7,07 - 7,03 (m, 1H), 6,89 - 6,78 (m, 1H), 6,34 - 6,27 (m, 1H), 6,03 - 5,94 (m, 1H), 5,86 - 5,80 (m, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,08 - 5,00 (m, 1H), 4,61 - 4,49 (m, 2H), 4,48 - 4,37 (m, 1H), 4,32 - 4,25 (m, 2H), 4,05 (s, 4H), 3,94 (s, 4H), 3,87 - 3,77 (m, 3H), 3,70 - 3,49 (m, 12H), 3,25 - 3,03 (m, 3H), 2,94 - 2,69 (m, 2H), 2,52 - 2,45 (m, 3H), 2,42 - 2,30 (m, 1H), 2,23 - 2,14 (m, 1H), 2,02 - 1,69 (m, 4H), 1,55 - 1,41 (m, 6H), 1,05 (d, J=6,4 Hz, 3H), 0,90 (d, J=6,4 Hz, 3H).	9	1232,85
530	1276,86	1278,86	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,99 - 8,92 (m, 1H), 8,12 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,49 - 7,38 (m, 5H), 7,30 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 2H), 7,07 (d, J=2,4, 1H), 6,88 - 6,78 (m, 1H), 6,32 (d, J=1,6 Hz, 1H), 6,04 - 5,94 (m, 1H), 5,84 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,04 (q, J=7,2 Hz, 1H), 4,77 (t, J=7,6 Hz, 1H), 4,55 -	9	1276,90

			4,49 (m, 1H), 4,48 - 4,37 (m, 1H), 4,34 - 4,26 (m, 2H), 4,19 - 4,10 (m, 4H), 3,97 (s, 4H), 3,84 (d, J=4,0 Hz, 1H), 3,81 - 3,52 (m, 20H), 3,52 - 3,37 (m, 3H), 2,53 - 2,46 (m, 3H), 2,37 (d, J=7,2 Hz, 1H), 2,24 - 2,15 (m, 1H), 2,13 - 1,79 (m, 4H), 1,62 - 1,48 (m, 6H), 1,09 - 1,00 (m, 3H), 0,93 - 0,84 (m, 3H).		
531	1276,86	1278,86	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,96 - 8,89 (m, 1H), 8,11 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 3H), 7,40 - 7,34 (m, 2H), 7,30 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,27 - 7,18 (m, 2H), 7,09 - 7,01 (m, 1H), 6,83 (d, J=10,4, 1H), 6,31 (d, J=2,0, 1H), 6,07 - 5,97 (m, 1H), 5,86 - 5,81 (m, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,19 - 4,91 (m, 2H), 4,59 (t, J=8,0 Hz, 1H), 4,47 - 4,21 (m, 3H), 4,12 (d, J=4,4 Hz, 4H), 3,96 (s, 4H), 3,81 - 3,37 (m, 24H), 2,52 - 2,43 (m, 3H), 2,42 - 2,32 (m, 1H), 2,28 - 2,18 (m, 1H), 2,15 - 1,83 (m, 4H), 1,61 - 1,46 (m, 6H), 1,24 - 0,99 (m, 3H), 0,97 - 0,84 (m, 3H).	9	1276,90
532	1320,89	1322,89	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,10 - 8,92 (m, 1H), 8,20 - 8,08 (m, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,57 - 7,33 (m, 5H), 7,31 - 7,15 (m, 3H), 7,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,91 - 6,73 (m, 1H), 6,30 (dd, J = 1,6, 16,8 Hz, 1H), 6,06 - 5,96 (m, 1H), 5,87 - 5,70 (m, 2H), 4,97 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 4,57 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,46 - 4,33 (m, 1H), 4,31 - 4,10 (m, 6H), 3,95 (s, 4H), 3,77 - 3,53 (m, 25H), 3,47 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,35 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 3,51 - 3,33 (m, 1H), 2,51 - 2,43 (m, 3H), 2,42 - 2,28 (m, 1H), 2,20 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 2,14 - 1,81 (m, 4H), 1,61 - 1,43 (m, 6H), 1,04 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,96 - 0,85 (m, 3H).	9	1320,96
533	1320,88	1322,89	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,05 - 8,97 (m, 1H), 8,13 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 - 7,38 (m, 5H), 7,32 - 7,18 (m, 3H), 7,06 (s, 1H), 6,81 (dd, J = 10,8, 16,8 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,05 - 5,90 (m, 1H), 5,83 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 5,08 - 4,99 (m, 2H), 4,82 - 4,70 (m, 1H), 4,56 - 4,34 (m, 2H), 4,32 - 4,13 (m, 6H), 3,95 (s, 4H), 3,77 (s, 4H), 3,65 (s, 21H), 3,48 (d, J = 12,0 Hz, 3H), 3,35 (s, 1H), 2,48 (s,	9	1320,96

			3H), 2,42 -1,89 (m, 6H), 1,60 - 1,46 (m, 6H), 1,03 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,94 - 0,81 (m, 3H).		
534	1085,69		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 - 8,97 (s, 1H), 8,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,32 - 8,25 (m, 2H), 8,22 - 8,17 (m, 1H), 7,95 - 7,91 (m, 1H), 7,66 - 7,63 (m, 1H), 7,56 - 7,52 (m, 2H), 7,49 - 7,46 (m, 1H), 7,44 - 7,41 (m, 2H), 7,37 - 7,34 (m, 3H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,24 (s, 2H), 4,93 - 4,88 (m, 1H), 4,57 - 4,52 (m, 1H), 4,49 - 4,41 (m, 2H), 4,31 - 4,27 (m, 2H), 4,15 - 4,13 (m, 2H), 4,12 - 4,10 (m, 1H), 4,04 - 3,99 (m, 3H), 3,97 - 3,94 (m, 2H), 3,58 - 3,54 (m, 6H), 3,16 - 3,14 (m, 2H), 2,97 - 2,94 (m, 2H), 2,94 - 2,91 (m, 3H), 2,76 - 2,74 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,36 - 2,34 (m, 3H), 2,28 - 2,23 (m, 2H), 2,09 - 2,02 (m, 2H), 1,96 - 1,89 (m, 2H), 1,87- 1,76 (m, 3H), 1,36 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,94 (s, 9H).	17	1085,32
535	1129,72		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,95 - 8,87 (m, 1H), 8,23 (br d, J=5,6 Hz, 1H), 7,92 - 7,85 (m, 1H), 7,68 - 7,61 (m, 1H), 7,54 - 7,48 (m, 2H), 7,47 - 7,35 (m, 5H), 7,20 (d, J=7,5 Hz, 1H), 5,05 - 4,92 (m, 2H), 4,84 - 4,77 (m, 2H), 4,72 - 4,64 (m, 2H), 4,60 - 4,48 (m, 2H), 4,42 (br d, J=16,0 Hz, 2H), 4,36 - 4,15 (m, 4H), 4,08 (s, 2H), 3,99 - 3,67 (m, 12H), 3,63 - 3,34 (m, 6H), 3,18 (br s, 3H), 3,14 - 2,94 (m, 3H), 2,88 - 2,78 (m, 1H), 2,56 (br d, J=7,1 Hz, 1H), 2,49 - 2,43 (m, 3H), 2,26 - 2,18 (m, 1H), 2,03 - 1,91 (m, 1H), 1,60 - 1,47 (m, 3H), 1,09 - 1,02 (m, 9H).	17	1129,37
536	1173,75		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,93 (br s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,40 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,22 - 8,13 (m, 1H), 7,96 - 7,88 (m, 1H), 7,65 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,57 - 7,51 (m, 2H), 7,51 - 7,43 (m, 2H), 7,43 - 7,38 (m, 2H), 7,38 - 7,30 (m, 3H), 7,23 (d, J=7,1 Hz, 1H), 6,26 (br s, 2H), 4,90 (quin, J=7,0 Hz, 1H), 4,69 - 4,39 (m, 6H), 4,27 (br s, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,12 - 3,90 (m, 7H), 3,84 (br d, J=13,6 Hz, 8H), 3,56 (br s, 8H), 3,41 - 3,18 (m, 3H), 3,00 (br s, 3H), 2,97 - 2,80 (m, 4H), 2,52 (br s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,03 (br d,	17	1173,43

			J=8,8 Hz, 1H), 1,81 - 1,73 (m, 1H), 1,47 - 1,36 (m, 3H), 0,93 (s, 9H).		
537	1217,93		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,20 (br s, 1H), 9,30 - 8,95 (m, 1H), 8,76 - 8,36 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,23 - 8,15 (m, 1H), 7,96 - 7,85 (m, 1H), 7,64 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 2H), 7,50 - 7,30 (m, 6H), 7,27 - 7,14 (m, 1H), 6,23 (s, 2H), 4,97 - 4,85 (m, 1H), 4,71 - 4,40 (m, 3H), 4,33 - 4,21 (m, 2H), 4,19 - 4,06 (m, 3H), 4,04 - 3,93 (m, 4H), 3,85 (br d, J=13,0 Hz, 1H), 3,66 - 3,57 (m, 6H), 3,57 - 3,53 (m, 4H), 3,53 - 3,46 (m, 10H), 3,23 - 3,13 (m, 4H), 3,00 - 2,81 (m, 4H), 2,76 - 2,70 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,18 (br dd, J=6,1, 9,4 Hz, 1H), 2,09 - 1,99 (m, 1H), 1,92 - 1,74 (m, 3H), 1,50 - 1,33 (m, 3H), 0,94 (s, 9H).	17	1217,48
538	1261,82		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,93 (s, 1H), 8,26 - 8,24 (m, 1H), 7,91 - 7,87 (m, 1H), 7,65 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,55 - 7,49 (m, 2H), 7,48 - 7,39 (m, 5H), 7,23 (d, J=8,0 Hz, 1H), 5,04 - 4,98 (m, 1H), 4,80 - 4,50 (m, 5H), 4,45 - 4,35 (m, 2H), 4,34 - 4,24 (m, 3H), 4,21 - 4,10 (m, 1H), 4,06 (d, J=2,0 Hz, 2H), 4,55 – 3,80 (m, 3H), 3,78 - 3,61 (m, 22H), 3,55 - 3,36 (m, 6H), 3,18 (s, 3H), 3,16 - 2,96 (m, 3H), 2,87 - 2,81 (m, 1H), 2,55 (dd, J=6,8, 14,0 Hz, 1H), 2,49, 2,48 (s, 3H), 2,41 - 2,21 (m, 2H), 2,11 - 1,93 (m, 1H), 1,57, 1,51 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,06, 1,04 (s, 9H).	17	1261,53
539	901,52		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 9,97 (br s, 1H), 8,22 - 8,15 (m, 1H), 7,95 - 7,89 (m, 1H), 7,82 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,65 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 2H), 7,49 - 7,43 (m, 2H), 7,35 (dd, J=2,2, 8,3 Hz, 1H), 7,22 (d, J=7,3 Hz, 1H), 6,25 (br s, 2H), 5,10 (dd, J=5,4, 12,8 Hz, 1H), 4,65 - 4,54 (m, 2H), 4,46 (dd, J=7,0, 12,3 Hz, 1H), 4,35 - 4,30 (m, 2H), 4,26 (br s, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,11 - 3,91 (m, 4H), 3,88 - 3,71 (m, 4H), 3,62 (s, 3H), 3,39 - 3,14 (m, 6H), 3,06 - 2,82 (m, 9H), 2,62 - 2,55 (m, 1H), 2,36 (br d, J=6,8 Hz, 1H), 2,09 - 1,98 (m, 2H).	18	900,98
540	945,56		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,13 (s, 1H), 10,04 (br s, 1H), 8,27 - 8,13 (m, 1H),	18	945,03

			7,98 - 7,88 (m, 1H), 7,83 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 2H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 7,36 (dd, J=2,2, 8,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J=7,2 Hz, 1H), 6,29 (br s, 2H), 5,12 (dd, J=5,4, 12,8 Hz, 1H), 4,67 - 4,54 (m, 3H), 4,48 (br dd, J=6,9, 12,5 Hz, 1H), 4,35 - 4,29 (m, 2H), 4,26 (br s, 1H), 4,16 (s, 2H), 4,11 - 3,91 (m, 3H), 3,85 (br d, J=12,7 Hz, 1H), 3,81 - 3,70 (m, 3H), 3,65 - 3,52 (m, 8H), 3,43 - 3,13 (m, 5H), 3,10 - 2,96 (m, 5H), 2,94 - 2,80 (m, 3H), 2,64 - 2,53 (m, 2H), 2,40 - 2,33 (m, 1H), 2,09 - 1,98 (m, 2H).		
541	989,72		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,42 - 8,35 (m, 1H), 8,25 - 8,18 (m, 1H), 7,91 - 7,83 (m, 1H), 7,78 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 2H), 7,46 - 7,40 (m, 1H), 7,38 - 7,25 (s, 1H), 7,25 - 7,22 (m, 1H), 7,14 (d, J=7,0 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 5,0 - 4,9 (m, 1H), 4,89 - 4,71 (m, 2H), 4,38 - 4,3 (m, 1H), 4,29 - 4,23 (m, 3H), 4,20 - 4,15 (m, 1H), 4,05 - 3,92 (m, 2H), 3,92 - 3,87 (m, 2H), 3,84 - 3,75 (m, 1H), 3,75 - 3,70 (m, 2H), 3,70 - 3,60 (m, 10H), 3,59 - 3,49 (m, 2H), 3,47 - 3,35 (m, 2H), 3,32 - 3,20 (m, 2H), 3,1 - 2,98 (m, 1H), 2,94 - 2,85 (m, 1H), 2,84 - 2,78 (m, 3H), 2,76 - 2,7 (m, 3H), 2,75 - 2,68 (m, 2H), 2,23 - 2,2 (m, 1H), 2,18 - 2,1 (m, 4H).	18	989,08
542	1033,62		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,21 - 8,15 (m, 1H), 7,93 - 7,91 (m, 1H), 7,82 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 2H), 7,48 - 7,44 (m, 2H), 7,36 (dd, J=2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,22 (d, J=7,6 Hz, 1H), 6,25 (brs, 2H), 5,12 (dd, J=4,8, 12,8 Hz, 1H), 4,58 (s , 1H), 4,31 - 4,24 (m, 3H), 4,16 - 4,08 (m, 3H), 4,05 - 3,92 (m, 3H), 3,90 - 3,75 (m, 3H), 3,63 - 3,58 (m, 2H), 3,56 - 3,41 (m, 15H), 3,30 - 3,11 (m, 5H), 3,10 - 2,83 (m, 6H), 2,76 - 2,65 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,16 (dd, J=6,0, 9,2 Hz, 1H), 2,08 - 2,01 (m, 1H), 1,92 - 1,75 (m, 2H).	18	1033,14
543	900,53		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,24 - 8,17 (m, 1H), 7,95 - 7,88 (m, 1H), 7,64 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,60 - 7,51 (m, 3H), 7,47 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J=7,5	20	899,99

			Hz, 1H), 7,15 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,03 (d, J=7,2 Hz, 1H), 6,61 (br t, J=5,8 Hz, 1H), 6,23 (s, 2H), 5,05 (dd, J=5,7, 12,9 Hz, 1H), 4,58 (br s, 1H), 4,29 - 4,22 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 4,03 - 3,78 (m, 4H), 3,63 (t, J=5,2 Hz, 2H), 3,57 - 3,53 (m, 2H), 3,51 - 3,44 (m, 4H), 3,28 - 3,11 (m, 3H), 3,07 - 2,82 (m, 6H), 2,60 (br s, 2H), 2,36 - 2,27 (m, 4H), 2,17 (br s, 1H), 2,08 - 1,95 (m, 1H), 1,92 - 1,75 (m, 2H), 1,51 (br s, 1H).		
544	944,57		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 10,53 - 9,92 (m, 1H), 8,31 - 8,13 (m, 1H), 7,99 - 7,87 (m, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 1H), 7,60 - 7,51 (m, 3H), 7,46 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,27 - 7,19 (m, 1H), 7,12 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,07 - 6,98 (m, 1H), 6,58 (br s, 1H), 6,26 (br s, 2H), 5,05 (br dd, J=5,4, 12,7 Hz, 1H), 4,70 - 4,41 (m, 3H), 4,24 (br s, 1H), 4,15 (br s, 2H), 4,11 - 3,89 (m, 4H), 3,86 - 3,71 (m, 4H), 3,64 - 3,60 (m, 4H), 3,56 (br s, 10H), 3,30 - 3,18 (m, 2H), 3,03 (br d, J=12,3 Hz, 2H), 2,98 (br s, 3H), 2,94 - 2,81 (m, 4H), 2,60 (br d, J=2,5 Hz, 1H), 2,08 - 1,96 (m, 2H).	20	944,05
545	988,61		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,11 (s, 1H), 10,42 - 9,85 (m, 1H), 8,25 - 8,12 (m, 1H), 7,97 - 7,89 (m, 1H), 7,66 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,61 - 7,51 (m, 3H), 7,47 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,16 - 7,10 (m, 1H), 7,04 (d, J=7,0 Hz, 1H), 6,60 (br s, 1H), 6,28 (br s, 2H), 5,06 (dd, J=5,4, 12,8 Hz, 1H), 4,71 - 4,43 (m, 3H), 4,24 (br s, 1H), 4,16 (s, 2H), 4,11 - 3,99 (m, 2H), 3,94 (br s, 1H), 3,85 (br d, J=12,3 Hz, 1H), 3,73 (br s, 2H), 3,68 - 3,56 (m, 13H), 3,33 - 3,16 (m, 6H), 3,07 - 2,95 (m, 6H), 2,94 - 2,80 (m, 4H), 2,63 - 2,56 (m, 2H), 2,37 - 2,33 (m, 1H), 2,13 - 1,96 (m, 2H).	20	988,10
546	1032,64		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (brs, 1H), 8,33 (brs, 2H), 8,20 - 8,18 (m, 1H), 7,94 - 7,91 (m, 1H), 7,64 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,60 - 7,52 (m, 3H), 7,46 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,14 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J=6,8 Hz, 1H), 6,60 (t, J=6,0 Hz, 1H), 6,25 (brs, 2H), 5,05 (dd, J=5,6, 13,2 Hz, 1H), 4,60 - 4,50 (m, 1H), 4,26 (dd, J=4,4, 10,8 Hz, 1H), 4,15 - 4,08 (m, 3H), 4,02 - 3,94 (m, 4H), 3,85 (d, J=12,0 Hz,	20	1032,15

			2H), 3,65 - 3,51 (m, 18H), 3,3 - 3,15 (m, 5H), 3,10 - 2,84 (m, 6H), 2,75 - 6,68 (m, 1H), 2,60 - 2,55 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,16 (dd, J=6,0, 9,6 Hz, 1H), 2,05 – 1,97 (m, 1H), 1,90 - 1,80 (m, 2H).		
547	1158,76		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,29 - 8,23 (m, 2H), 8,23 - 8,21 (m, 1H), 8,20 - 8,14 (m, 1H), 8,04 - 7,98 (m, 1H), 7,95 - 7,89 (m, 1H), 7,72 - 7,67 (m, 1H), 7,66 - 7,57 (m, 2H), 7,57 - 7,49 (m, 4H), 7,48 - 7,41 (m, 1H), 7,24 - 7,19 (m, 1H), 7,07 - 7,01 (m, 1H), 6,95 - 6,76 (m, 1H), 6,23 - 6,14 (m, 1H), 5,81 - 5,74 (m, 1H), 5,65 - 5,37 (m, 1H), 5,03 - 4,72 (m, 1H), 4,58 - 4,47 (m, 1H), 4,37 - 4,28 (m, 2H), 4,27 - 4,20 (m, 1H), 4,15 - 4,07 (m, 3H), 4,05 - 3,97 (m, 3H), 3,95 - 3,88 (m, 2H), 3,84 - 3,77 (m, 2H), 3,69 - 3,65 (m, 2H), 3,56 - 3,50 (m, 4H), 3,30 - 3,24 (m, 2H), 3,22 - 3,11 (m, 3H), 3,11 - 3,03 (m, 2H), 3,01 - 2,90 (m, 3H), 2,73 - 2,65 (m, 1H), 2,35 - 2,27 (m, 4H), 2,25 - 2,14 (m, 5H), 2,09 - 1,97 (m, 2H), 1,92 - 1,53 (m, 8H), 1,21 - 1,11 (m, 4H), 1,11 - 0,90 (m, 4H).	22	1158,46
548	1202,79		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,13 - 9,85 (m, 1H), 8,83 - 8,70 (m, 2H), 8,28 - 8,22 (m, 1H), 8,20 - 8,13 (m, 1H), 7,97 - 7,90 (m, 1H), 7,73 - 7,63 (m, 2H), 7,61 - 7,50 (m, 5H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,21 - 7,19 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 7,03 - 7,01(d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,94 - 6,73 (m, 1H), 6,25 - 6,12 (m, 1H), 5,82 - 5,72 (m, 1H), 5,47 - 5,39 (m, 1H), 5,06 - 4,91 (m, 1H), 4,81 - 4,70 (m, 1H), 4,65 - 4,38 (m, 5H), 4,34 - 4,29 (m, 2H), 4,27 - 4,22 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 4,10 - 4,00 (m, 3H), 3,94 - 3,67 (m, 12H), 3,63 - 3,54 (m, 9H), 3,24 - 3,15 (m, 2H), 3,01 - 2,93 (m, 5H), 2,89 (s, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,28 - 2,17 (m, 2H), 2,08 - 1,96 (m, 3H), 1,79 - 1,64 (m, 4H), 1,62 - 1,53 (m, 2H), 1,35 - 1,33 (d, J = 6,85 Hz, 3H), 1,24 - 1,00 (m, 6H).	22	1202,51
549	1246,82		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,30 - 8,21 (m, 3H), 8,21 - 8,13 (m, 1H), 8,00 - 7,88 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,61 (dd, J=8,0, 18,0 Hz, 2H), 7,57 - 7,50 (m, 4H), 7,45 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,21 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,86 (br s, 1H), 6,19 (br	22	1246,56

			d, J=16,8 Hz, 1H), 5,81 - 5,73 (m, 1H), 5,43 (dd, J=2,8, 7,8 Hz, 1H), 5,06 - 4,68 (m, 1H), 4,57 - 4,47 (m, 1H), 4,31 (br d, J=4,9 Hz, 2H), 4,24 (br dd, J=4,9, 10,9 Hz, 1H), 4,15 - 4,07 (m, 3H), 4,05 - 3,94 (m, 3H), 3,94 - 3,89 (m, 2H), 3,80 (br t, J=6,8 Hz, 2H), 3,70 - 3,65 (m, 2H), 3,60 - 3,56 (m, 2H), 3,56 - 3,46 (m, 8H), 3,45 - 3,40 (m, 6H), 3,27 - 3,22 (m, 3H), 3,19 (br s, 2H), 3,07 - 2,86 (m, 4H), 2,73 - 2,66 (m, 1H), 2,37 - 2,32 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (br d, J=9,5 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,15 (br dd, J=6,2, 9,5 Hz, 1H), 2,09 - 1,98 (m, 2H), 1,90 - 1,78 (m, 2H), 1,77 - 1,52 (m, 6H), 1,13 (d, J=6,7 Hz, 3H), 1,08 (br d, J=8,9 Hz, 2H), 1,02 (br d, J=7,1 Hz, 1H), 0,96 (br d, J=11,7 Hz, 1H).		
550	1290,85		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 - 8,29 (m, 1H), 8,27 - 8,17 (m, 1H), 8,17 - 8,08 (m, 1H), 7,95 - 7,81 (m, 1H), 7,64 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,60 - 7,40 (m, 7H), 7,27 - 7,11 (m, 1H), 6,99 - 6,91 (m, 1H), 6,90 - 6,68 (m, 1H), 6,30 (d, J=16,4 Hz, 1H), 5,84 (d, J=11,2 Hz, 1H), 5,64 - 5,45 (m, 1H), 5,10 - 4,91 (m, 1H), 4,85 - 4,74 (m, 1H), 4,69 - 4,56 (m, 2H), 4,54 - 4,40 (m, 1H), 4,40 - 4,03 (m, 8H), 4,03 - 3,85 (m, 5H), 3,85 - 3,75 (m, 3H), 3,73 - 3,58 (m, 15H), 3,57 - 3,33 (m, 4H), 3,23 - 2,77 (m, 8H), 2,69 - 2,52 (m, 3H), 2,52 - 2,44 (m, 1H), 2,41 - 1,97 (m, 5H), 1,89 - 1,58 (m, 6H), 1,53 - 1,30 (m, 3H), 1,29 - 1,04 (m, 5H).	22	1290,61
551	1252,67	1254,67	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,39 (s, 1H), 8,50 - 8,45 (m, 1H), 8,33 - 8,32 (m, 1H), 8,31 - 8,29 (m, 1H), 8,19 - 8,17 (m, 1H), 7,94 - 7,90 (m, 1H), 7,74 - 7,71 (m, 1H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 - 7,32 (m, 11H), 7,24 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,94 - 6,78 (m, 1H), 6,23 - 6,14 (m, 1H), 5,81 - 5,74 (m, 1H), 5,03 - 4,70 (m, 1H), 4,62 - 4,54 (m, 2H), 4,40 - 4,32 (m, 1H), 4,27 - 4,21 (m, 1H), 4,16 - 3,93 (m, 8H), 3,91 (s, 3H), 3,59 - 3,45 (m, 8H), 3,41 - 3,38 (m, 2H), 3,26 - 3,22 (m, 2H), 3,05 - 2,83 (m, 2H), 2,70 - 2,65 (m, 1H), 2,34 - 2,31 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,17 - 2,11 (m, 1H), 1,89 - 1,75 (m, 2H), 1,68 -	23	1253,27

			1,59 (m, 1H), 1,29 - 1,22 (m, 1H), 0,96 (s, 9H).		
552	1296,72	1298,72	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,41 (s, 1H), 8,49 (br t, J=5,5 Hz, 1H), 8,31 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,20 - 8,14 (m, 1H), 7,96 - 7,89 (m, 1H), 7,72 (br t, J=6,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 5H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 7,41 - 7,32 (m, 3H), 7,21 (d, J=7,3 Hz, 1H), 6,98 - 6,74 (m, 1H), 6,25 - 6,11 (m, 1H), 5,78 (br d, J=12,5 Hz, 1H), 5,06 - 4,72 (m, 1H), 4,62 - 4,51 (m, 2H), 4,51 - 4,28 (m, 2H), 4,24 (br dd, J=4,7, 10,8 Hz, 1H), 4,15 - 3,93 (m, 8H), 3,91 (s, 3H), 3,55 - 3,51 (m, 6H), 3,50 - 3,47 (m, 4H), 3,45 - 3,43 (m, 4H), 3,25 (br d, J=3,4 Hz, 1H), 3,16 (br s, 1H), 3,06 - 2,92 (m, 4H), 2,74 - 2,68 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,14 (dd, J=6,1, 9,4 Hz, 1H), 1,91 - 1,74 (m, 2H), 1,63 (br dd, J=9,9, 14,1 Hz, 1H), 1,31 - 1,10 (m, 2H), 0,96 (s, 9H).	23	1297,32
553	1340,74	1342,74	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,41 (s, 1H), 8,49 (br t, J=5,3 Hz, 1H), 8,32 (d, J=8,3 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,18 (br d, J=6,2 Hz, 1H), 7,96 - 7,88 (m, 1H), 7,73 (br t, J=6,9 Hz, 1H), 7,64 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,60 - 7,51 (m, 5H), 7,50 - 7,44 (m, 2H), 7,42 - 7,33 (m, 3H), 7,22 (d, J=7,5 Hz, 1H), 6,88 (br s, 1H), 6,20 (br d, J=17,9 Hz, 1H), 5,78 (br d, J=12,2 Hz, 1H), 5,07 - 4,73 (m, 1H), 4,62 - 4,55 (m, 2H), 4,39 (br d, J=11,0 Hz, 2H), 4,26 (br dd, J=4,8, 10,9 Hz, 1H), 4,18 - 4,07 (m, 4H), 4,07 - 3,94 (m, 5H), 3,92 (s, 3H), 3,56 - 3,52 (m, 10H), 3,48 (br d, J=8,1 Hz, 9H), 3,27 (br dd, J=6,1, 9,7 Hz, 1H), 3,06 - 2,89 (m, 2H), 2,77 - 2,68 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,17 (br dd, J=5,9, 9,4 Hz, 1H), 1,89 - 1,60 (m, 4H), 1,27 (br d, J=13,8 Hz, 2H), 0,97 (s, 9H).	23	1341,37
554	1384,76	1386,76	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,52 (s, 1H), 8,32 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,26 - 8,15 (m, 1H), 7,91 - 7,83 (m, 1H), 7,70 (t, J=6,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,52 - 7,46 (m, 2H), 7,45 - 7,35 (m, 3H), 7,35 - 7,14 (m, 5H), 6,95 - 6,68 (m, 1H), 6,29 (d, J=17,2 Hz, 1H), 5,83 (d, J=10,4 Hz, 1H), 5,17 - 4,92 (m, 1H), 4,73 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,55 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,50 - 4,34 (m, 2H), 4,31 - 4,00 (m, 7H), 3,97	23	1385,43

			(s, 3H), 3,69 - 3,45 (m, 22H), 3,43 - 3,36 (m, 1H), 3,30 - 3,10 (m, 4H), 3,09 - 2,84 (m, 4H), 2,74 - 2,59 (m, 4H), 2,26 - 2,12 (m, 1H), 2,06 - 1,89 (m, 1H), 1,72 - 1,61 (m, 1H), 1,37 - 1,29 (m, 1H), 1,00 (s, 9H).		
555	919,47 919,46	921,48 921,47	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 4,1, 7,9 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 7,8, 12,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 3,4, 11,1 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,24 - 7,17 (m, 2H), 7,12 (dd, J = 2,7, 8,7 Hz, 1H), 7,08 - 7,04 (m, 1H), 7,01 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 10,6, 16,7 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,18 (dd, J = 2,3, 16,6 Hz, 1H), 5,78 - 5,70 (m, 1H), 5,36 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,09 - 4,98 (m, 1H), 3,95 - 3,77 (m, 8H), 3,61 - 3,53 (m, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,90 - 2,71 (m, 3H), 2,65 - 2,56 (m, 2H), 2,52 (d, J = 1,8 Hz, 4H), 2,37 (s, 1H), 2,16 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 2,04 - 1,95 (m, 1H), 1,74 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 1,41 - 1,28 (m, 5H).	12	919,39
556	963,50 963,49	965,51 965,49	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,22 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,55 (br t, J=9,1 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,22 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,12 (dd, J = 3,3, 8,3 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 2,3, 4,5 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 10,5, 16,8 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,19 (dd, J = 2,2, 16,9 Hz, 1H), 5,79 - 5,73 (m, 1H), 5,38 (dd, J = 5,5, 11,5 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 3,97 - 3,77 (m, 9H), 3,63 - 3,58 (m, 3H), 3,53 - 3,43 (m, 3H), 3,12 - 2,99 (m, 1H), 2,96 - 2,71 (m, 4H), 2,60 (s, 2H), 2,47 - 2,36 (m, 2H), 2,17 - 1,98 (m, 3H), 1,78 - 1,65 (m, 2H), 1,43 - 1,11 (m, 6H).	12	963,45
557	1007,53	1009,53	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 10,35 - 9,83 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 2,5, 8,1 Hz, 1H), 7,59 - 7,51 (m, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,26 - 7,16 (m, 2H), 7,14 - 7,05 (m, 2H), 7,02 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 10,5, 16,7 Hz, 1H), 6,62 - 6,54 (m, 1H), 6,18 (dd, J = 2,3, 16,7 Hz, 1H), 5,77 - 5,72 (m, 1H), 5,49 - 5,28 (m, 1H), 5,04 (br dd, J = 5,3, 12,7 Hz, 1H), 4,04 - 3,71 (m,	12	1007,50

			9H), 3,62 - 3,57 (m, 2H), 3,55 - 3,50 (m, 4H), 3,47 - 3,43 (m, 6H), 3,00 - 2,68 (m, 4H), 2,63 - 2,57 (m, 2H), 2,41 - 2,34 (m, 1H), 2,13 - 1,97 (m, 3H), 1,69 (br s, 2H), 1,34 - 1,17 (m, 5H).		
558	1051,56	1053,57	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,04 (s, 1H), 10,48 - 9,64 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,76 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,56 - 7,47 (m, 1H), 7,4 - 7,28 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,21 - 7,11 (m, 2H), 7,09 - 6,94 (m, 3H), 6,82 - 6,7 (m, 1H), 6,55 - 6,49 (m, 1H), 6,2 - 6,1 (m, 1H), 5,73 - 5,66 (m, 1H), 5,33 - 5,18 (m, 1H), 5,1 - 4,9 (m, 1H), 3,89 - 3,85 (m, 4H), 3,82 - 3,78 (m, 2H), 3,74 - 3,6 (m, 2H), 3,55 - 3,53 (m, 2H), 3,48 - 3,45 (m, 7,9 Hz, 8H), 3,42 - 3,4 (m, 6H), 2,88 - 2,66 (m, 4H), 2,59 - 2,53 (m, 2H), 2,12 - 1,91 (m, 4H), 1,71 - 1,61 (m, 2H), 1,34 - 1,11 (m, 6H).	12	1051,55
559	1095,59	1097,59	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,81 - 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,60 -7,53 (m, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 1H), 7,28 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,25 - 7,16 (m, 2H), 7,12 - 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 2,4, 4,9 Hz, 1H), 7,03 - 7,01 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 10,4, 16,7 Hz, 1H), 6,58 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 6,22 - 6,13 (m, 1H), 5,78 - 5,70 (m, 1H), 5,38 (br dd, J = 6,0, 12,0 Hz, 1H), 5,04 (dd, J = 5,3, 12,9 Hz, 1H), 3,98 - 3,72 (m, 9H), 3,60 (br t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,54 - 3,50 (m, 4H), 3,45 (br dd, J = 3,1, 7,8 Hz, 14H), 2,94 - 2,69 (m, 4H), 2,64 - 2,55 (m, 2H), 2,40 - 2,35 (m, 1H), 2,14 - 2,00 (m, 3H), 1,77 - 1,64 (m, 2H), 1,34 - 1,22 (m, 5H).	12	1095,61
560	939,46	941,46	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,08 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,24 - 7,16 (m, 2H), 7,13 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,08 - 7,03 (m, 1H), 7,01 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,39 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,35 (s, 1H), 5,04 (dd, J = 5,6, 12,9 Hz, 1H), 3,96 - 3,87 (m, 4H), 3,74 (d, J = 19,4 Hz, 2H), 3,57 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,41 (d, J = 5,4 Hz, 4H), 3,01 (s, 1H), 2,90 - 2,73 (m, 3H), 2,65 - 2,58 (m, 3H), 2,23 - 2,10 (m,	12	939,38

			3H), 2,09 - 1,91 (m, 2H), 1,74 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,38 - 1,22 (m, 5H).		
561	983,49	985,49	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,81 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,26 - 6,99 (m, 5H), 6,59 (s, 1H), 6,38 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,37 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,04 (d, J =13,1 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,88 (d, J = 17,9 Hz, 4H), 3,74 (d, J = 19,8 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,54 - 3,39 (m, 8H), 3,17 (s, 1H), 2,85 (d, J = 12,8 Hz, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,44 - 2,35 (m, 2H), 2,29 - 1,95 (m, 3H), 1,72 (s, 2H), 1,37 - 1,18 (m, 5H).	12	983,44
562	1027,53	1029,53	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,09 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,84 - 7,80 (m, 1H), 7,56 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,27 - 7,17 (m, 2H), 7,14 - 7,06 (m, 2H), 7,03 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,59 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,48 - 5,32 (m, 2H), 5,08 - 5,02 (m, 1H), 3,95 - 3,43 (m, 24H), 2,91 - 2,75 (m, 2H), 2,64 - 2,55 (m, 2H), 2,25 - 1,96 (m, 4H), 1,75 - 1,65 (m, 2H), 1,37 - 1,25 (m, 5H).	12	1027,49
563	1071,55	1073,56	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,06 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,85 - 7,68 (m, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 1H), 7,44 - 7,39 (m, 1H), 7,35 - 7,26 (m, 1H), 7,24 - 7,15 (m, 3H), 7,14 - 7,08 (m, 1H), 7,06 - 6,98 (m, 2H), 6,75 - 6,5 (m, 1H), 6,35 - 5,6 (m, 1H), 5,44 - 5,31 (m, 2H), 5,02 - 4,8 (m, 1H), 3,87 - 3,8 (m, 6H), 3,77 - 3,67 (m, 2H), 3,6 - 3,55 (m, 2H), 3,52 - 3,49 (m, 4H), 3,46 - 3,41 (m, 10H), 2,98 - 2,66 (m, 4H), 2,62 - 2,55 (m, 2H), 2,35 - 2,2 (m, 1H), 2,13 - 1,97 (m, 3H), 1,68 - 1,55 (m, 2H), 1,34 - 1,19 (m, 6H).	12	1071,54
564	1115,58	1117,58	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,10 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,06 - 7,94 (m, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 1H), 7,47 - 7,40 (m, 1H), 7,29 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,26 - 7,15 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,08 - 7,01 (m, 2H), 6,59 (br t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,42 - 6,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,60 - 5,42 (m, 1H), 5,36 (t, J = 7,3	12	1115,59

			Hz, 1H), 5,05 (dd, J = 5,4, 12,9 Hz, 1H), 4,06 - 3,80 (m, 6H), 3,79 - 3,69 (m, 2H), 3,66 - 3,57 (m, 3H), 3,56 - 3,40 (m, 22H), 3,25 (s, 1H), 2,93 - 2,81 (m, 2H), 2,69 (s, 1H), 2,62 - 2,54 (m, 2H), 2,08 - 1,96 (m, 2H), 1,91 - 1,69 (m, 2H), 1,33 (br d, J = 5,8 Hz, 4H).		
565	975,61		^{1}H NMR (400 MHz, 400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (br s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,12 - 8,09 (m, 1H), 7,95 - 7,89 (m, 1H), 7,67 - 7,60 (m, 2H), 7,57 - 7,50 (m, 2H), 7,47 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,06 (dd, J=2,3, 8,4 Hz, 1H), 6,23 (s, 2H), 5,07 (dd, J=5,1, 13,3 Hz, 1H), 4,58 (br s, 1H), 4,42 - 4,34 (m, 1H), 4,31 - 4,23 (m, 2H), 4,21 - 4,16 (m, 2H), 4,16 - 4,08 (m, 3H), 3,99 (br t, J=14,1 Hz, 3H), 3,85 (br d, J=12,9 Hz, 1H), 3,80 - 3,75 (m, 2H), 3,63 - 3,58 (m, 2H), 3,56 - 3,53 (m, 2H), 3,51 (br s, 4H), 3,49 (br s, 1H), 3,48 (br s, 1H), 3,45 (br s, 1H), 3,20 - 3,14 (m, 2H), 3,15 - 3,11 (m, 4H), 3,10 - 3,01 (m, 1H), 2,95 - 2,88 (m, 5H), 2,59 (br s, 1H), 2,39 (br dd, J=4,4, 13,1 Hz, 1H), 2,36 (br s, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,16 (br dd, J=6,1, 9,2 Hz, 1H), 2,01 - 1,95 (m, 1H), 1,92 - 1,77 (m, 2H).	21	975,10
566	926,46	928,46	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 10,00 (brs, 1H), 9,36 - 9,42 (m, 0,4H), 8,14 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,80 (dd, J = 8,4, 4,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,36 - 7,47 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,13 - 7,25 (m, 3H), 7,00 - 7,08 (m, 2H), 6,35 - 6,38 (m, 1H), 5,31 - 5,50 (m, 1,7H), 5,06 (dd, J = 8,4, 5,2 Hz, 1H), 4,31 - 4,41 (m, 1H), 4,20 - 4,29 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,82 - 3,96 (m, 6H), 3,69 - 3,78 (m, 4H), 2,75 - 2,93 (m, 3H), 2,55 - 2,62 (m, 2H), 2,33 - 2,40 (m, 3H), 2,11 - 2,24 (m, 2H), 1,91 - 2,02 (m, 1H), 1,71 - 1,81 (m, 2H), 1,21 - 1,44 (m, 6H).	12	926,38
567	970,50	972,50	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 10,03 (brs, 1H), 9,36 - 9,43 (m, 0,4H), 8,15 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40 - 7,51 (m, 1H), 7,12 - 7,34 (m, 4H), 7,00 - 7,10 (m, 2H), 6,37 - 6,39 (m, 1H), 5,30 - 5,62	12	970,44

			(m, 1,6H), 5,07 (dd, J = 13,2, 5,2 Hz, 1H), 4,32 - 4,42 (m, 1H), 4,21 - 4,30 (m, 1H), 4,12 - 4,20 (m, 2H), 3,83 - 4,01 (m, 6H), 3,70 - 3,79 (m, 4H), 3,46 - 3,61 (m, 5H), 2,81 - 3,03 (m, 4H), 2,55 - 2,61 (m, 3H), 2,35 - 2,45 (m, 2H), 1,94 - 2,02 (m, 1H), 1,73 - 1,86 (m, 2H), 1,22 - 1,62 (m, 6H).		
568	1014,52	1016,52	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,95 (s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, J=5,6, 7,2 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,25 - 7,12 (m, 3H), 7,09 - 7,00 (m, 2H), 6,65 - 5,99 (m, 1H), 5,45 - 5,31 (m, 2H), 5,06 (dd, J=5,2, 13,2 Hz, 1H), 4,42 - 4,32 (m, 1H), 4,29 - 4,21 (m, 1H), 4,18 - 4,11 (m, 2H), 3,96 - 3,83 (m, 5H), 3,78 - 3,68 (m, 5H), 3,61 - 3,50 (m, 7H), 3,45 (s, 1H), 3,28 - 3,15 (m, 1H), 2,97 - 2,69 (m, 3H), 2,65 - 2,52 (m, 2H), 2,42 - 2,31 (m, 2H), 2,19 - 1,92 (m, 3H), 1,77 - 1,65 (m, 2H), 1,36 - 1,14 (m, 6H).	12	1014,49
569	1058,56	1060,56	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,97 (s, 1H), 10,04 (br s, 1H), 9,46 - 9,31 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,27 - 7,12 (m, 3H), 7,10 - 7,00 (m, 2H), 6,42 - 6,37 (m, 1H), 5,57 - 5,29 (m, 2H), 5,14 - 5,00 (m, 1H), 4,42 - 4,32 (m, 1H), 4,30 - 4,22 (m, 1H), 4,20 - 4,10 (m, 2H), 4,00 - 3,69 (m, 10H), 3,61 - 3,43 (m, 10H), 3,06 - 2,82 (m, 4H), 2,75 - 2,54 (m, 3H), 2,46 - 2,29 (m, 5H), 2,03 - 1,93 (m, 1H), 1,87 - 1,71 (m, 2H), 1,54 - 1,19 (m, 6H).	12	1058,54
570	1102,59	1104,59	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 9,45 - 9,36 (m, 0,2H), 8,15 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 1H), 7,32 - 7,13 (m, 4H), 7,09 - 7,01 (m, 2H), 6,37 (d, J=7,2 Hz, 1H), 5,48 - 5,33 (m, 2H), 5,11 - 5,02 (m, 1H), 4,43 - 4,23 (m, 2H), 4,21 - 4,12 (m, 2H), 4,00 - 3,82 (m, 6H), 3,79 - 3,68 (m, 5H), 3,62 - 3,42 (m, 13H), 2,99 - 2,77 (m, 4H), 2,74 - 2,59 (m, 3H),2,42 - 2,15 (m, 5H), 2,03 - 1,93 (m, 1H), 1,81 - 1,68 (m, 2H), 1,43 - 1,08 (m, 6H).	12	1102,59

571	1125,69		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,01 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,42 - 8,30 (m, 1H), 8,23 - 8,14 (m, 1H), 7,96 - 7,88 (m, 1H), 7,66 - 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 - 7,50 (m, 2H), 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,35 - 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 1H), 7,08 - 6,96 (m, 2H), 6,42 - 6,13 (m, 3H), 4,64 - 4,54 (m, 3H), 4,49 - 4,13 (m, 11H), 4,10 - 3,98 (m, 2H), 3,96 - 3,53 (m, 11H), 3,49 - 3,11 (m, 6H), 3,10 - 2,79 (m, 7H), 2,47 - 2,44 (m, 3H), 2,34 - 2,21 (m, 2H), 2,21 - 2,12 (m, 3H), 2,09 - 1,97 (m, 2H), 1,95 - 1,86 (m, 1H), 1,01 - 0,88 (m, 3H), 0,82 - 0,71 (m, 3H).	19	1125,34
572	1169,72		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,55 - 9,82 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,29 (br t, J=5,9 Hz, 1H), 8,22 - 8,14 (m, 1H), 7,97 - 7,87 (m, 1H), 7,65 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 2H), 7,46 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,32 - 7,19 (m, 2H), 7,10 - 6,94 (m, 2H), 6,39 - 6,05 (m, 3H), 4,66 - 4,54 (m, 2H), 4,52 - 4,44 (m, 2H), 4,42 - 4,32 (m, 1H), 4,30 - 4,20 (m, 3H), 4,18 - 4,13 (m, 4H), 4,10 - 4,00 (m, 2H), 3,93 (br s, 1H), 3,87 - 3,81 (m, 3H), 3,79 - 3,76 (m, 3H), 3,58 - 3,54 (m, 10H), 3,44 (br d, J=4,9 Hz, 1H), 3,36 (br s, 1H), 3,31 - 3,12 (m, 5H), 3,03 - 2,98 (m, 5H), 2,96 - 2,79 (m, 3H), 2,46 - 2,44 (m, 3H), 2,34 - 2,28 (m, 1H), 2,26 (br d, J=8,1 Hz, 1H), 2,21 - 2,13 (m, 3H), 2,10 - 1,97 (m, 2H), 1,96 - 1,83 (m, 1H), 0,96 (d, J=6,6 Hz, 2,5H), 0,79 (d, J=6,7 Hz, 2,5H), 0,70 (d, J=6,6 Hz, 0,5H), 0,58 (d, J=6,6 Hz, 0,5H).	19	1169,40
573	1169,72		^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,43 - 9,83 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,36 -8,19 (m, 1H), 7,99 - 7,89 (m, 1H), 7,65 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,58 - 7,50 (m, 2H), 7,46 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,22 (br d, J=7,3 Hz, 1H), 7,08 - 6,98 (m, 2H), 6,34 - 6,16 (m, 3H), 4,70 - 4,55 (m, 2H), 4,46 (br dd, J=7,0, 12,5 Hz, 1H), 4,41 - 4,34 (m, 2H), 4,30 - 4,23 (m, 3H), 4,20 - 4,14 (m, 4H), 4,09 - 3,99 (m, 2H), 4,11 - 3,99 (m, 1H), 3,84 (br d, J=15,3 Hz, 1H), 3,81 - 3,75 (m, 4H), 3,73 (s, 1H), 3,67 - 3,49 (m, 10H), 3,43 (br d, J=11,3 Hz, 1H), 3,36 (br s, 1H), 3,29 (br d, J=14,5 Hz, 1H), 3,21 (br	19	1169,40

			d, J=10,8 Hz, 3H), 3,10 - 2,95 (m, 6H), 2,94 - 2,78 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,44 (s, 1H), 2,29 - 2,23 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,10 - 1,97 (m, 2H), 1,92 (ddd, J=4,8, 7,8, 12,6 Hz, 1H), 0,98 - 0,91 (m, 3H), 0,80 - 0,74 (m, 3H).		

Tabla 14. Degradación de la proteína diana a través de los ejemplos de compuestos bifuncionales de las Tablas 6, 8, 10 y 12.

	SW1573									H2030								
	DC_{50} *	$D_{Máx}$ **	Porcentaje de degradación con la concentración indicada (μM)***							DC_{50} *	$D_{Máx}$ **	Porcentaje de degradación con la concentración indicada (μM)***						
Ej. n.º			10	3	1	0,3	0,1	0,03	0,01			10	3	1	0,3	0,1	0,03	0,01
519	nd	A	nd	nd	C	A	B	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
543	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
539	nd	nd	nd	C	C	C	C	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
525	nd	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
516	nd	B	nd	nd	B	B	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
515	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
503	nd	nd	nd	nd	C	C	C	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
518	nd	A	nd	nd	C	A	B	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
505	nd	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd

504	nd	A	nd	nd	C	A	B	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
537	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
532	nd	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
531	nd	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
530	nd	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
529	nd	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
528	nd	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
527	nd	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
526	nd	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
524	nd	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
481	nd	B	nd	nd	B	C	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
247	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd

480	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
245	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
405	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
475	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
248	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
246	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
244	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
430	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
404	nd	nd	nd	nd	A	A	B	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
431	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
403	A	B	nd	nd	C	B	B	B	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
432	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd

427	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
425	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
429	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
428	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
426	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
444	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
424	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
421	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
420	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
443	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
442	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
439	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd

438	nd	nd	nd	nd	B	C	B	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
437	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
436	nd	nd	nd	nd	B	B	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
417	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
415	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
411	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
441	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
440	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
419	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd
418	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd
416	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd
414	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd

409	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
423	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd
413	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd
407	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd
152	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd
151	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd
150	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd
149	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd
240	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd
235	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd
422	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd
412	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd

410	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd
408	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd
406	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	C	C	nd	nd	nd
402	C	C	nd	nd	C	C	C	C	C	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
401	C	C	nd	nd	C	C	C	C	C	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
400	C	C	nd	nd	C	C	C	C	C	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
398	A	B	nd	nd	C	B	B	B	C	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
397	B	C	nd	nd	C	C	C	C	C	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
239	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
238	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
237	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
236	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd

234	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
399	A	B	C	B	B	B	B	C	nd	C	B	C	B	C	C	C	C	nd
497	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
227	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
32	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
146	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
278	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
276	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
39	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
37	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
132	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
131	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
127	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
34	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd

307	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
130	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
128	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
27	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
311	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
184	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
182	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
116	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
115	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
73	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
273	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
271	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
474	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd

473	B	B	B	B	B	B	C	C	nd	B	C	C	C	C	C	C	C	nd
168	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
113	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
111	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
109	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
108	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
107	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
95	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
304	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
170	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
93	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
75	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
69	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
302	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd

249	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
391	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
89	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
303	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
396	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
269	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
268	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
214	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
213	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
212	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
211	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
210	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
20	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd

9																		
199	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
208	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
207	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
206	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
205	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
204	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
202	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
201	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
375	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
174	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
366	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
37	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd

3																		
200	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
172	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
483	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
484	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
482	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
337	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
198	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
196	C	C	nd	C	C	C	C	C	nd	C	C	nd	C	C	C	C	C	nd
195	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
468	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
363	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
33	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd

8																		
341	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
467	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
68	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
344	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
343	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
342	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
346	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
345	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
193	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
67	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
66	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
340	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
339	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd

65	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
64	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
62	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
60	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
58	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
57	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
56	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
197	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
194	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
63	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	nd	C	C	C	nd	nd
61	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	nd	C	C	C	nd	nd
59	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	nd	C	C	C	nd	nd
192	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	nd	C	C	C	nd	nd
335	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
334	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
191	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	nd	C	C	C	nd	nd
55	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	nd	C	C	C	nd	nd
33	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd

6																		
54	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
333	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
332	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
331	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
330	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
44	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
189	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
53	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
52	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
51	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
50	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
49	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
48	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
46	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
45	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
43	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
42	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
18	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd

7																		
186	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
47	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
41	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
190	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd
188	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	C	nd	C	C	C	nd	nd	nd

*DC50 (nM) C≥1000; 100≤B<1000; A<100

**$D_{Máx}$ (%): C≤35; 35<B<70; A≥70

***Porcentaje de degradación: C≤35; 35<B<70; A≥70.

nd: sin determinar

[0001589] Se describe una molécula bifuncional novedosa, que contiene un resto captador de KRas y un resto captador de la Ligasa E3 (p. ej., CLM, VLM, ILM o MLM), a través de la tecnología PROTAC. Las moléculas bifuncionales de la presente descripción degradan de manera activa la KRas, lo cual conduce a una potente supresión de la proliferación celular e inducción de la apoptosis. La degradación de proteínas mediada por PROTAC proporciona una estrategia auspiciosa para seleccionar como dianas proteínas patológicas «no tratables con fármacos», tales como KRas, mediante enfoques tradicionales.

[0001590] Los contenidos de todas las referencias, patentes, solicitudes de patente pendientes y patentes publicadas, citadas en la presente solicitud, se incorporan expresamente mediante esta referencia.

[0001591] Los expertos en la técnica reconocerán o serán capaces de determinar sin usar nada más que los experimentos de rutina muchos equivalentes de modalidades específicas de la descripción de la presente. Se pretende que esos equivalentes estén comprendidos por las reivindicaciones que siguen a continuación. Se comprende que las modalidades y los ejemplos detallados que se describen en la presente se proporciona a modo de ejemplo únicamente con fines ilustrativos y de ninguna manera se consideran taxativos de la descripción. En vista de esto, se sugerirán diversas modificaciones o cambios a los expertos en la técnica y se incluyen dentro del espíritu y ámbito de la presente solicitud y se considera dentro del alcance de las reivindicaciones anexas. Por ejemplo, las cantidades relativas de ingredientes pueden variarse para optimizar los efectos deseados, pueden agregarse ingredientes adicionales y/o pueden sustituirse ingredientes similares por uno o más de los ingredientes descritos. A partir de las reivindicaciones anexas, se evidenciarán características y funcionalidades ventajosas adicionales asociadas a los sistemas, métodos y procesos de la presente descripción. Asimismo, los expertos en la técnica reconocerán o serán capaces de determinar sin usar nada más que los experimentos de rutina muchos equivalentes de modalidades específicas de la descripción de la presente. Se pretende que esos equivalentes estén comprendidos por las reivindicaciones que siguen a continuación.

Referencias:

Collins MA y Pasca di Magliano M, Kras as a key oncogene and therapeutic target in pancreatic cancer. Front Physiol. 21 de enero de 2014; 4:407.

Wood K, Hensing T, Malik R, Salgia R. Prognostic and Predictive Value in KRAS in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Review. JAMA Oncol. 1º de junio de 2016;2(6):805-12.

Knickelbein K, Zhang L. Mutant KRAS as a critical determinant of the therapeutic response of colorectal cancer. Genes Dis. marzo de 2015; 2(1):4-12.

Prior IA1, Lewis PD, Mattos C. A comprehensive survey of Ras mutations in cancer. Cancer Res. 15 de mayo de 2012; 72(10):2457-67.

Ostrem JM, Shokat KM. Direct small-molecule inhibitors of KRAS: from structural insights to mechanism-based design. Nat Rev Drug Discov. 15 de noviembre de 2016;15(11):771-785.

Ma Y, Gu Y, Zhang Q, Han Y, Yu S, Lu Z, Chen J. Targeted degradation of KRAS by an engineered ubiquitin ligase suppresses pancreatic cancer cell growth in vitro and in vivo. Mol Cancer Ther. marzo de 2013; 12 (3):286-94.

Ross SJ, Revenko AS, Hanson LL, Ellston R, Staniszewska A, Whalley N, Pandey SK, Revill M, Rooney C, Buckett LK, Klein SK, Hudson K, Monia BP, Zinda M, Blakey DC, Lyne PD, Macleod AR. Targeting KRAS-dependent tumors with AZD4785, a high-affinity therapeutic antisense oligonucleotide inhibitor of KRAS. Sci Transl Med. 14 de junio de 2017;9(394).

Yuan TL, Fellmann C, Lee CS, Ritchie CD, Thapar V, Lee LC, Hsu DJ, Grace D, Carver JO, Zuber J, Luo J, McCormick F, Lowe SW. Development of siRNA payloads to target KRAS-mutant cancer. Cancer Discov. octubre de 2014;4(10):1182-1197.

REIVINDICACIONES

Se reivindica lo siguiente:

1. Un compuesto bifuncional que tiene la estructura química:

ULM—L—PTM,

o una sal, un enantiómero, un estereoisómero, un solvato, un polimorfo o un profármaco farmacéuticamente aceptable de este,

donde:

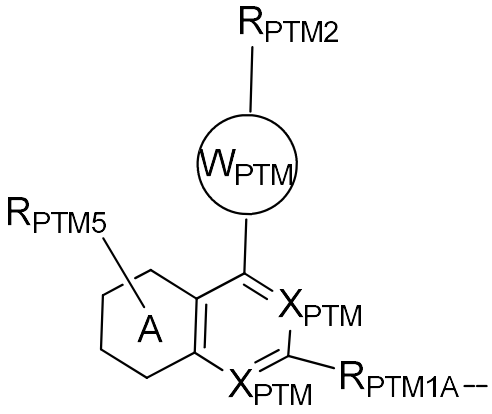
el ULM es un resto de unión a la ubiquitina ligasa E3 de molécula pequeña que se une a una ubiquitina ligasa E3;

el PTM es una molécula pequeña que comprende un resto de unión a la proteína de sarcoma de rata Kirsten (KRas); y

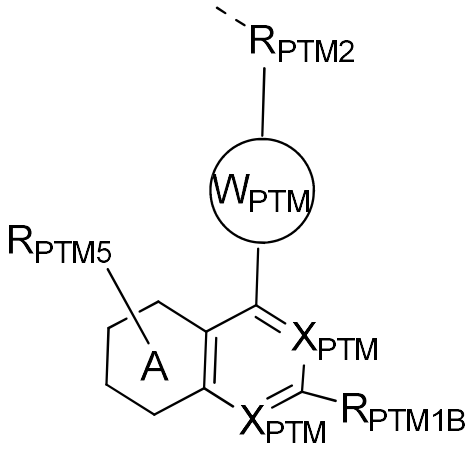
L es un enlace o resto enlazador químico que conecta el ULM y el PTM.

2. El compuesto bifuncional de acuerdo con la reivindicación 1, donde el resto de unión a la ubiquitina ligasa E3 que se dirige a una ubiquitina ligasa E3 se selecciona dentro del grupo que consiste en Von Hippel-Lindau (VLM), cereblon (CLM), homólogo diminuto doble de ratón2 (MLM) e IAP (ILM).

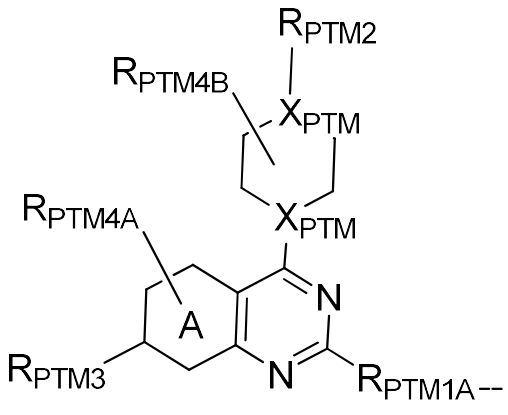
3. El compuesto bifuncional de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde el PTM es representado por:



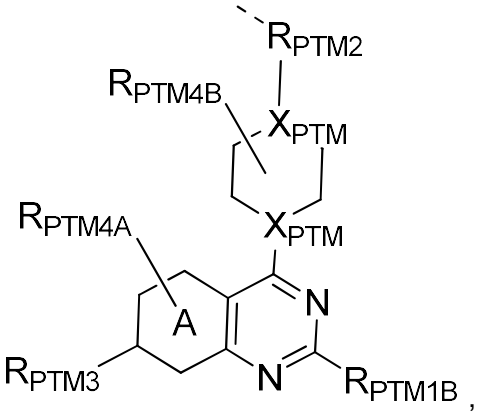
PTM-I



PTM-II



PTM-III



PTM-IV

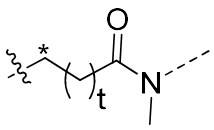
donde:

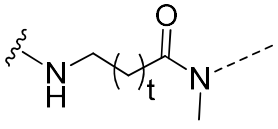


es un arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

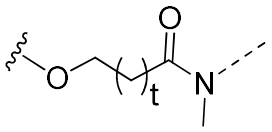
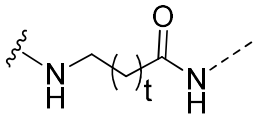
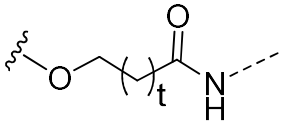
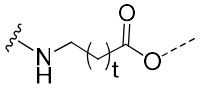
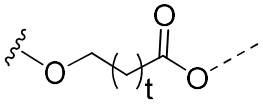
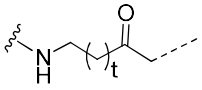
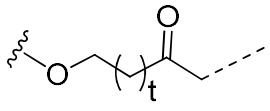
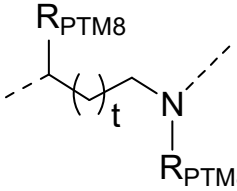
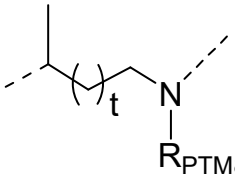
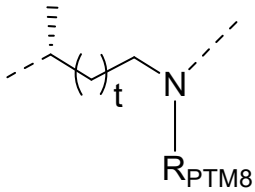
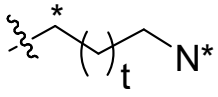
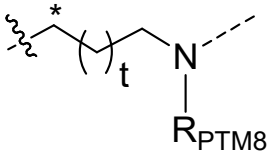
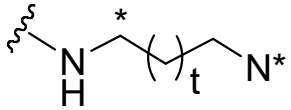
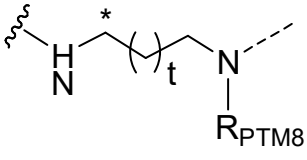
X_{PTM} es C o N;

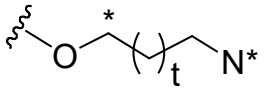
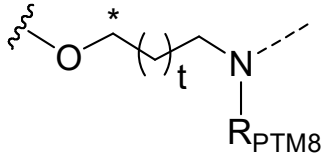
W_{PTM} se elige dentro del grupo que consiste en cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido y heteroalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido (p. ej., arilo C5-C7 opcionalmente sustituido), heteroarilo opcionalmente sustituido (p. ej., heteroarilo C5-C7 opcionalmente sustituido);

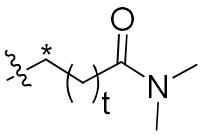
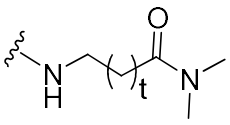
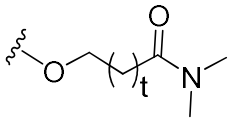
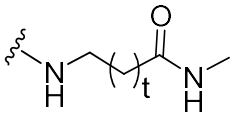
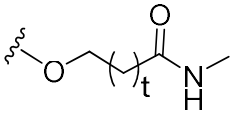
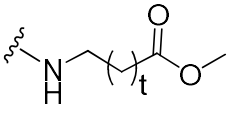
R_{PTM1A} es $NR_{PTM9}R_{PTM10}$, $OR_{PTM9}R_{PTM10}$, H, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido, O-(cicloalquilo C3-C6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo C_{1-4} -cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, heteroalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido, O-(heteroalquilo C3-C6) opcionalmente sustituido, O-alquilo C_{1-4}-heteroalquilo C_{3-6}opcionalmente sustituido, O-alquilo C_{1-4}-heterocicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido (p. ej., arilo C5-C7 opcionalmente sustituido), O-arilo opcionalmente sustituido (p. ej., O-(arilo C5-C7) opcionalmente sustituido), heteroarilo opcionalmente sustituido (p. ej., heteroarilo C5-C7 opcionalmente sustituido), O-heteroarilo opcionalmente sustituido (p. ej., O-(heteroarilo C5-C7) opcionalmente sustituido), 

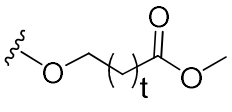
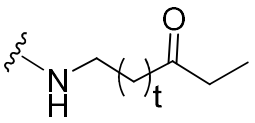
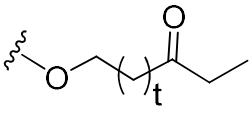
opcionalmente sustituido (p. ej., opcionalmente sustituido con al menos un alquilo, tal como el carbono * opcionalmente puede sustituirse con un alquilo), 

opcionalmente sustituido,

 opcionalmente sustituido,  opcionalmente sustituido,  opcionalmente sustituido,  opcionalmente sustituido,  opcionalmente sustituido,  opcionalmente sustituido,  opcionalmente sustituido,  opcionalmente sustituido,  opcionalmente sustituido,  opcionalmente sustituido,  opcionalmente sustituido (p. ej., opcionalmente sustituido con al menos un alquilo, tal como el carbono * opcionalmente puede sustituirse con un alquilo),  opcionalmente sustituido (p. ej., opcionalmente sustituido con al menos un alquilo, tal como el carbono * opcionalmente puede sustituirse con un alquilo),  opcionalmente sustituido (p. ej., opcionalmente sustituido con al menos un alquilo, tal como el carbono * opcionalmente puede sustituirse con un alquilo),  opcionalmente

sustituido (p. ej., opcionalmente sustituido con al menos un alquilo, tal como el carbono * opcionalmente puede sustituirse con un alquilo),  opcionalmente sustituido (p. ej., opcionalmente sustituido con al menos un alquilo, tal como el carbono * opcionalmente puede sustituirse con un alquilo),  opcionalmente sustituido (p. ej., opcionalmente sustituido con al menos un alquilo, tal como el carbono * opcionalmente puede sustituirse con un alquilo), donde N* es un átomo de N de un heterocicloalquilo del enlazador (L);

R_{PTM1B} es $NR_{PTM9}R_{PTM10}$, $OR_{PTM9}R_{PTM10}$, H, alquilo opcionalmente sustituido, O-alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido, O-(cicloalquilo C3-C6) opcionalmente sustituido, -O-alquilo C_{1-4}-cicloalquilo C_{3-6}opcionalmente sustituido, heteroalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido, O-(heteroalquilo C3-C6) opcionalmente sustituido, O-alquilo C_{1-4}-heteroalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido (p. ej., arilo C5-C7 opcionalmente sustituido), O-arilo opcionalmente sustituido (p. ej., O-(arilo C5-C7) opcionalmente sustituido), heteroarilo opcionalmente sustituido (p. ej., heteroarilo C5-C7 opcionalmente sustituido), O-heteroarilo opcionalmente sustituido (p. ej., O(heteroarilo C5-C7) opcionalmente sustituido),  opcionalmente sustituido (p. ej., opcionalmente sustituido con al menos un alquilo, tal como el carbono * opcionalmente puede sustituirse con un alquilo),  opcionalmente sustituido,  opcionalmente sustituido,  opcionalmente sustituido,  opcionalmente sustituido,  opcionalmente

sustituido,  opcionalmente sustituido,  opcionalmente sustituido,  opcionalmente sustituido;

R_{PTM9} y R_{PTM10} son cada uno de manera independiente H, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, amina alifática opcionalmente sustituida, amida alifática opcionalmente sustituida;

R_{PTM2} es H, $(C=O)R_{PTM2}$', alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido;

$R_{PTM2'}$ es alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, -N $(R_{PTM8})_2$ o $–C(OH)_2$;

R_{PTM3} es alquilo, alcoxi, fenilo o naftaleno, cada uno sustituido de manera independiente con OH, H, halógeno;

R_{PTM4A} es OH, H o halógeno, alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido;

R_{PTM4B} es OH, H, $-CH_2CN$, halógeno, alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido;

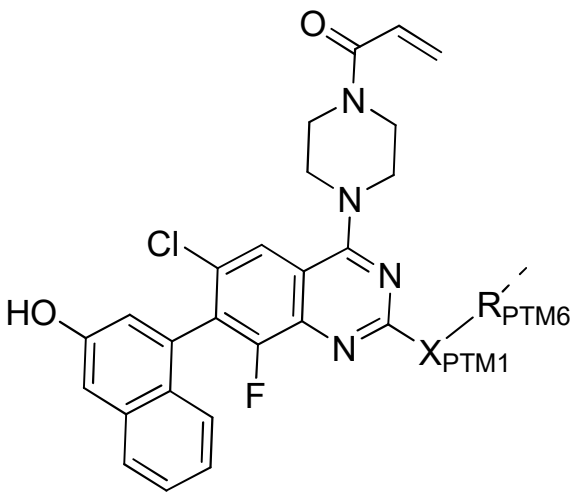
R_{PTM5} se elige dentro del grupo que consiste en arilo opcionalmente sustituido, biarilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, biheteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido, cicloheteroalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido, halógeno, H, alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido (p. ej., alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido), OH y alcoxi;

R_{PTM8} es un H o un alquilo (p. ej, un alquilo C1, un alquilo C2, un alquilo C3 o un alquilo C4);

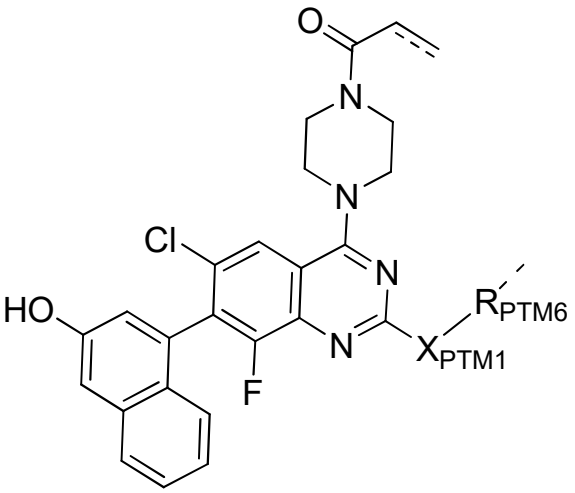
t es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6; y

 indica el sitio de unión de al menos uno de un enlazador, ULM, ULM', CLM, CLM', VLM, VLM', ILM, ILM', MLM, MLM', o una combinación de estos.

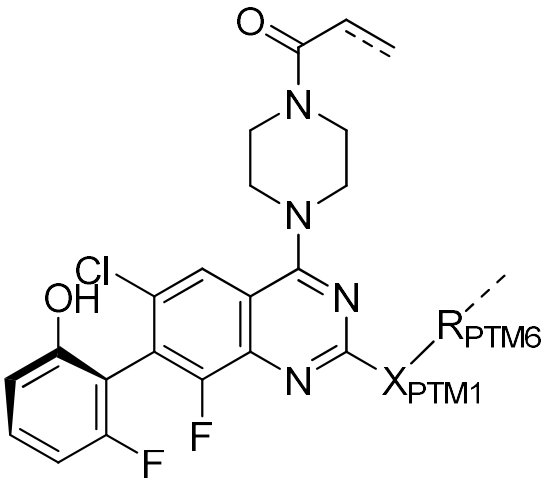
4. El compuesto bifuncional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el PTM es representado por:



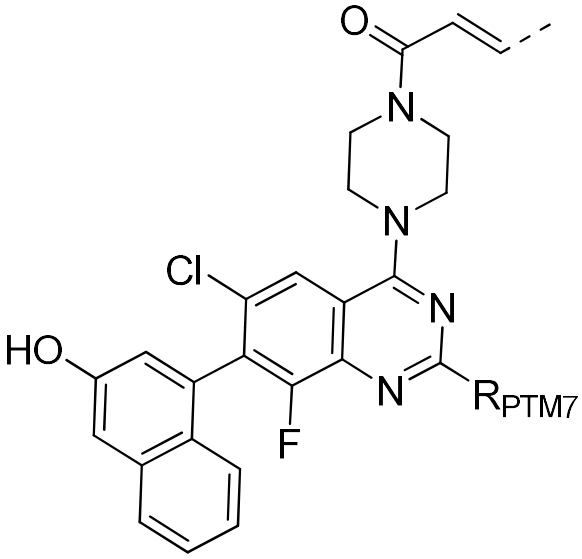
PTM-Va



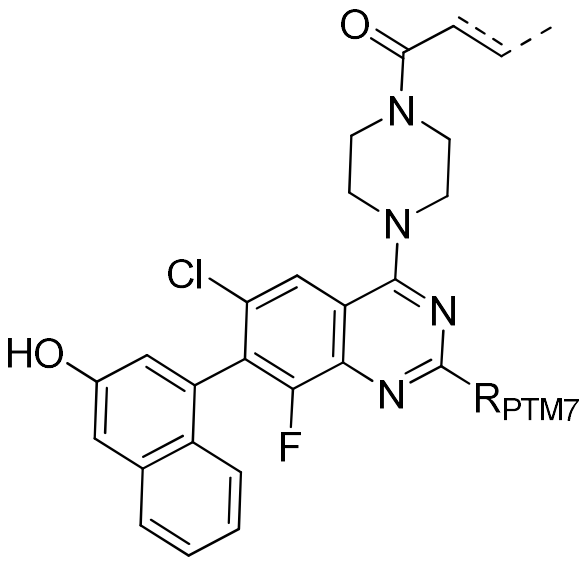
PTM-Vb



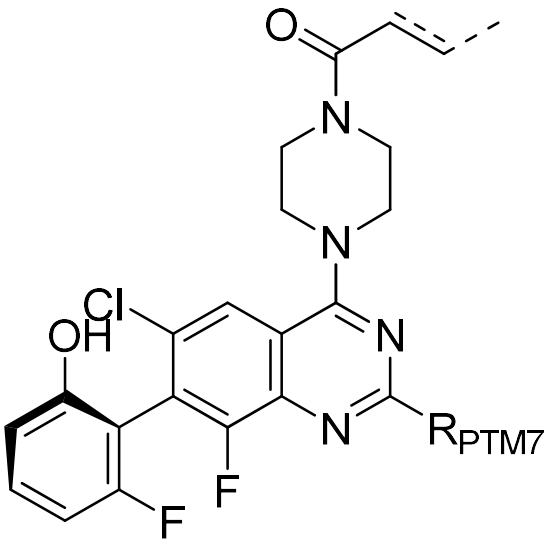
PTM-VI



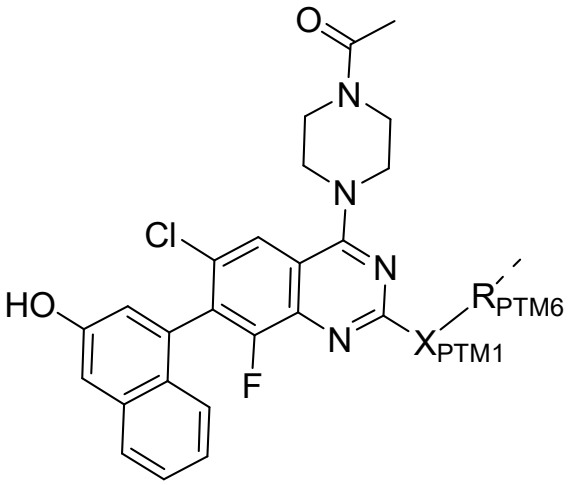
PTM-VIIa



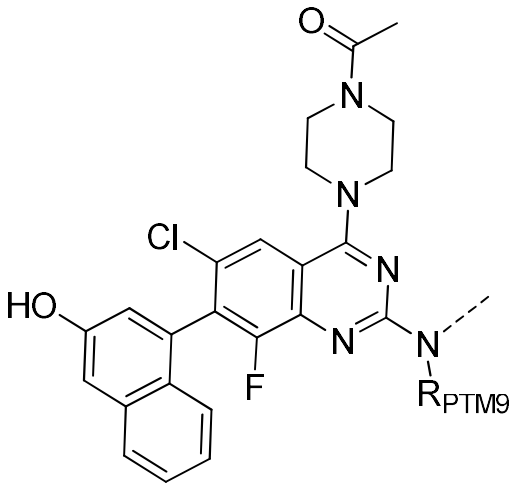
PTM-VIIb



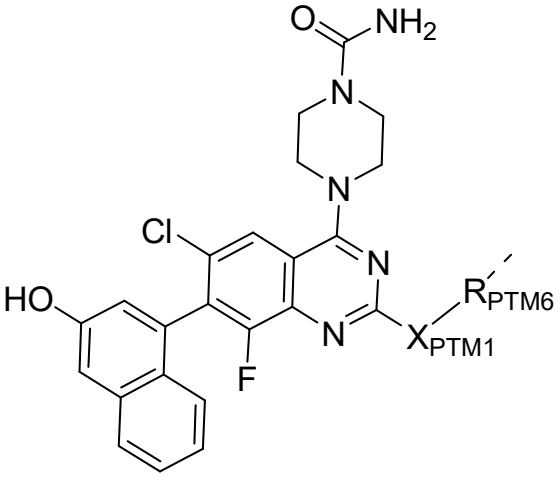
PTM-VIII



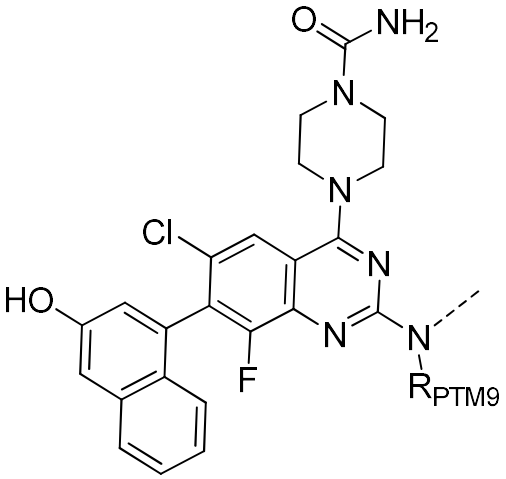
PTM-IXa



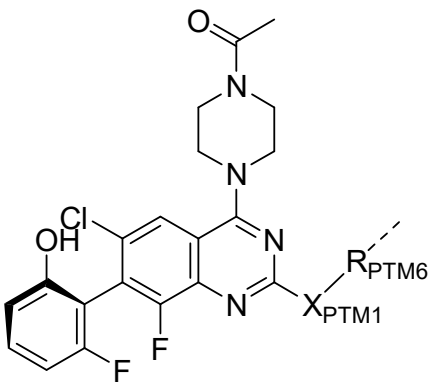
PTMI-Xb



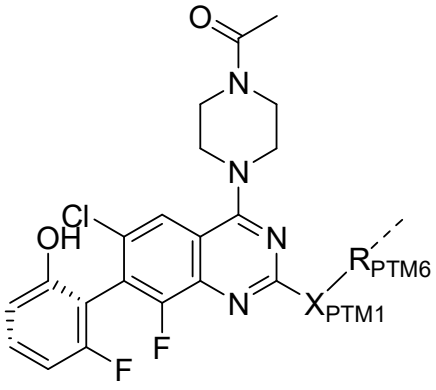
PTM-Xa



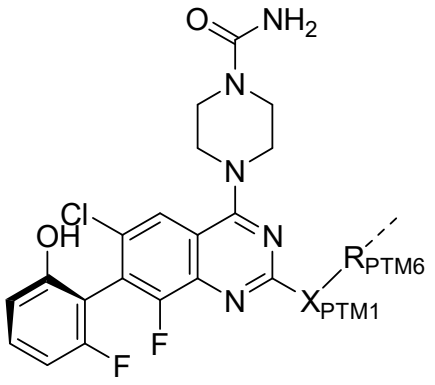
PTM-Xb



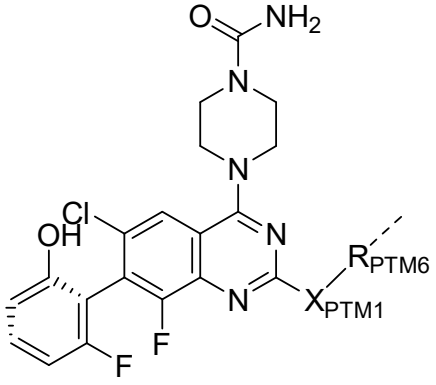
PTM-XI



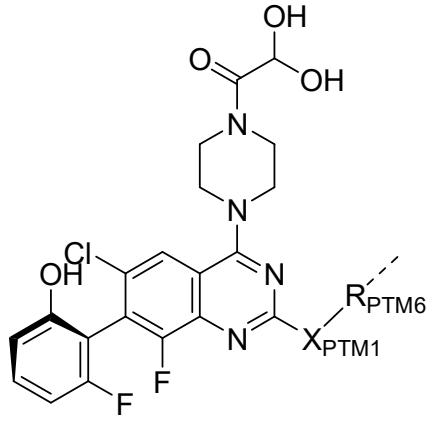
PTM-XII



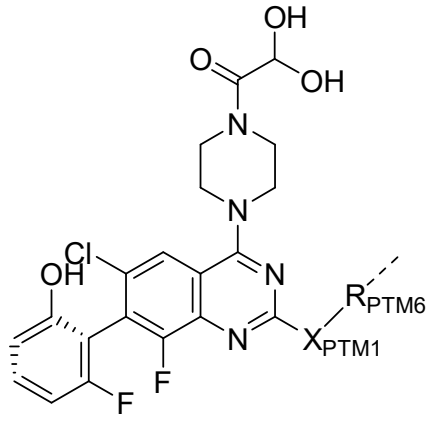
PTM-XIII



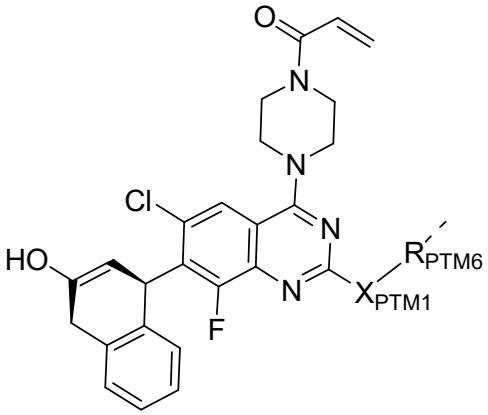
PTM-XIV



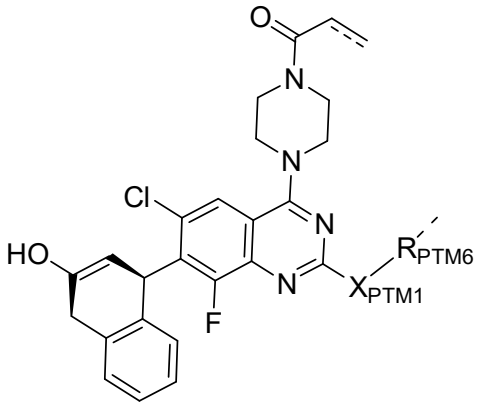
PTM-XV



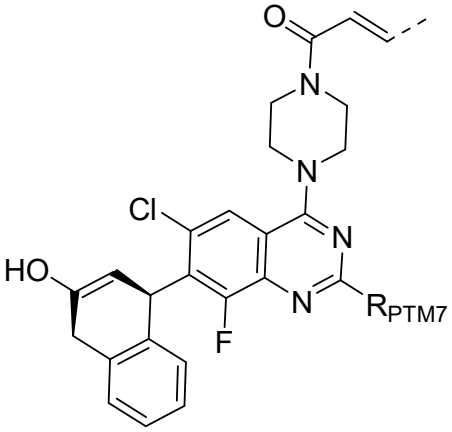
PTM-XVI



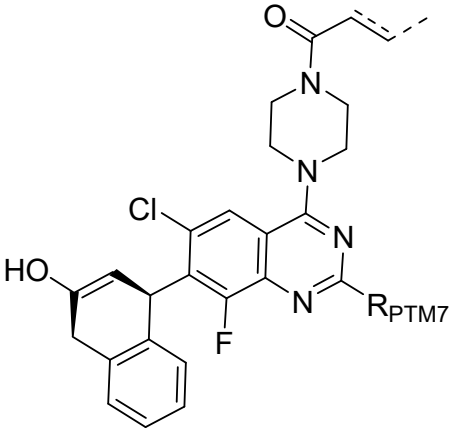
PTM-XVIIa



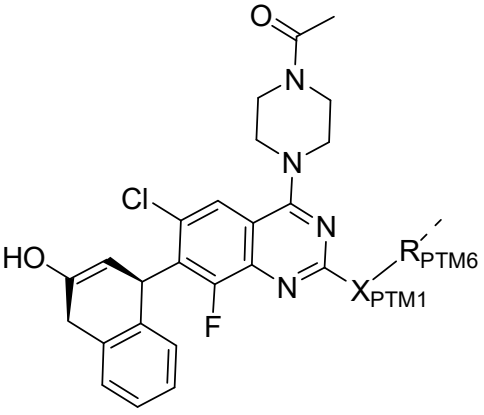
PTM-XVIIb



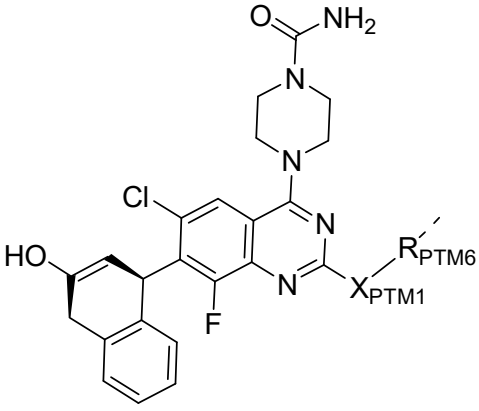
PTM-XVIII



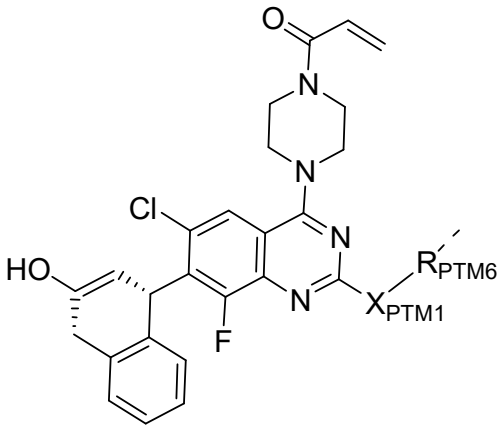
PTM-XIV



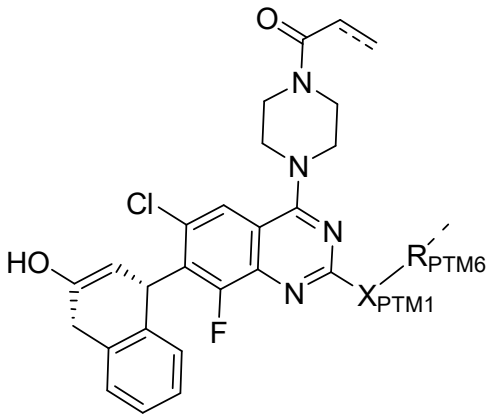
PTM-XV



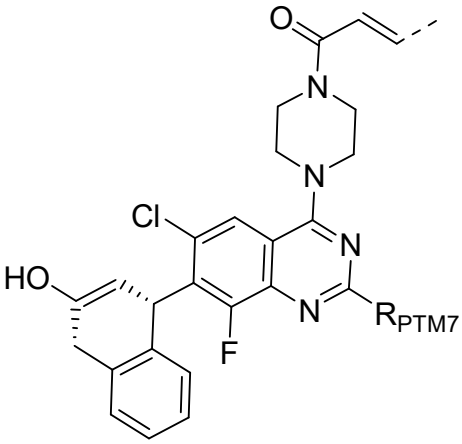
PTM-XVI



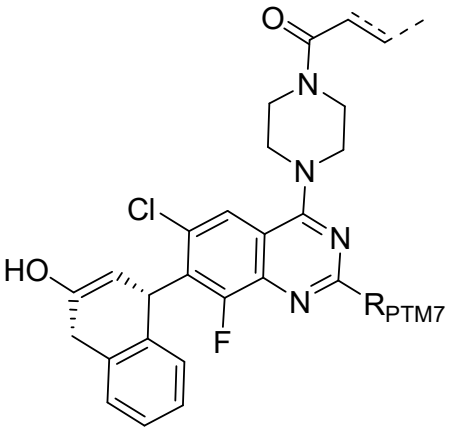
PTM-XVIIa



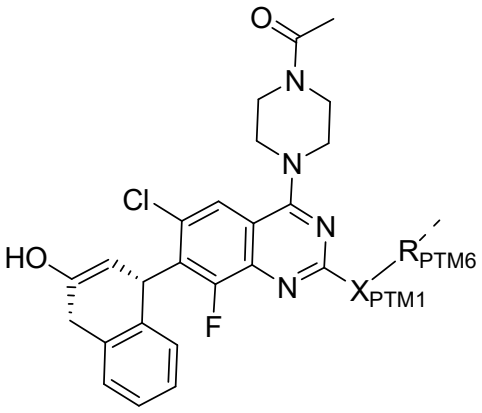
PTMXVIIb



PTM-XVIII

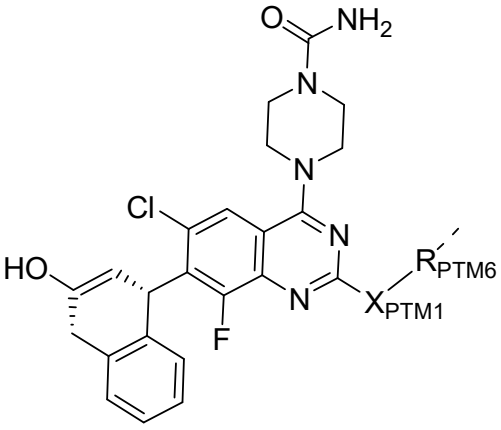


PTM-XIX



PTM-XX

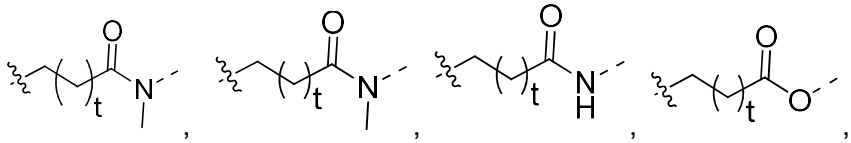
5 o

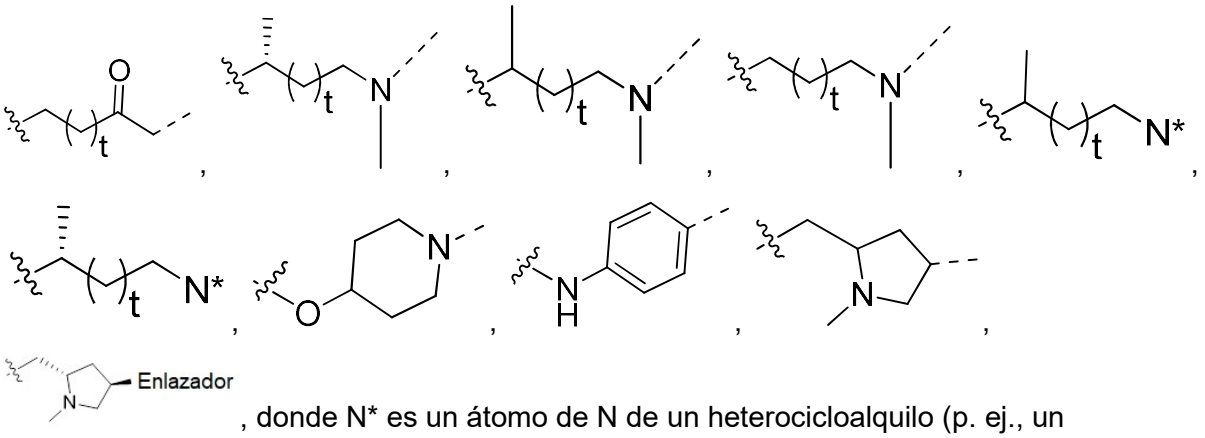


PTM-XXI

donde:

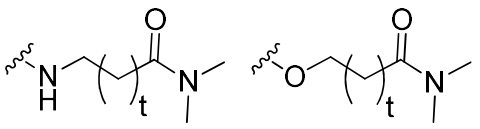
X_{PTM1} es NH u O;

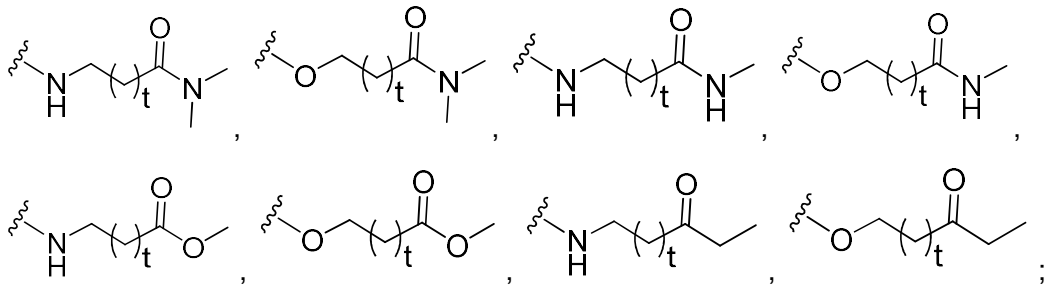
R_{PTM6} es arilo, heteroarilo, 



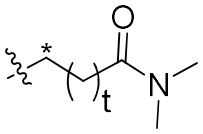
, donde N* es un átomo de N de un heterocicloalquilo (p. ej., un heterocicloalquilo C4-C8) del enlazador (L);

R_{PTM7} es H, arilo, O-arilo, heteroarilo, O-heteroarilo,





R_{PTM9} es H, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, amina alifática opcionalmente sustituida,

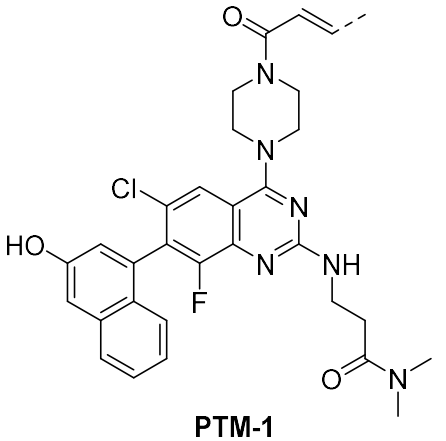


amida alifática opcionalmente sustituida o opcionalmente sustituido (p. ej., opcionalmente sustituido con al menos un alquilo, tal como el carbono * opcionalmente puede sustituirse con un alquilo);

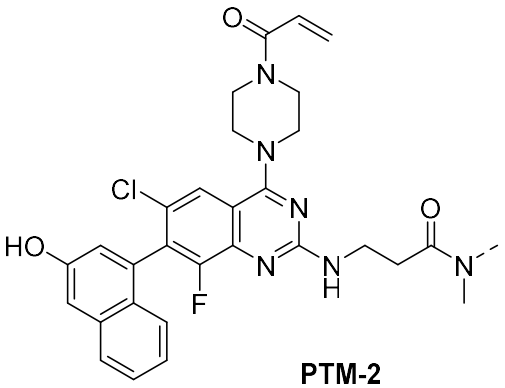

puede ser un enlace simple o un enlace doble; y


indica el sitio de unión de al menos uno de un enlazador, ULM, ULM', CLM, CLM', VLM, VLM', ILM, ILM', MLM, MLM', o una combinación de estos.

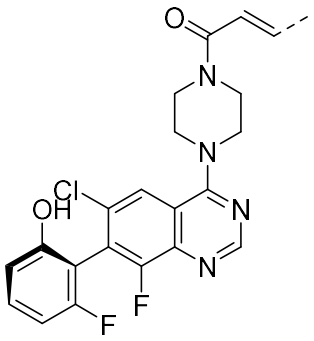
5. El compuesto bifuncional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde el PTM es representado por la estructura química:



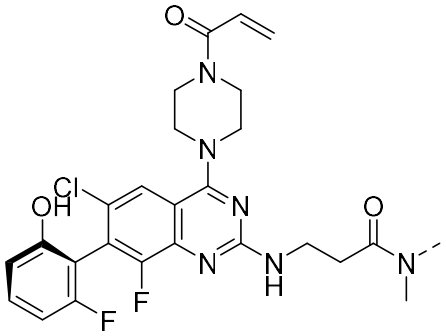
PTM-1 ,



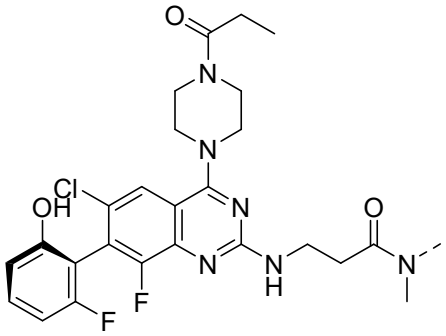
PTM-2 ,



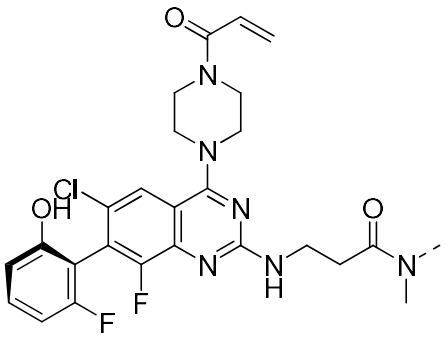
PTM-3 ,



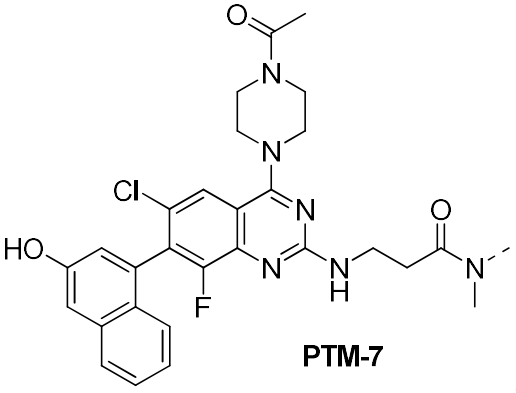
PTM-4 ,



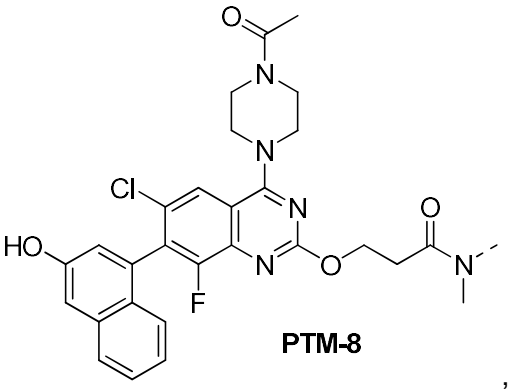
PTM-5 ,



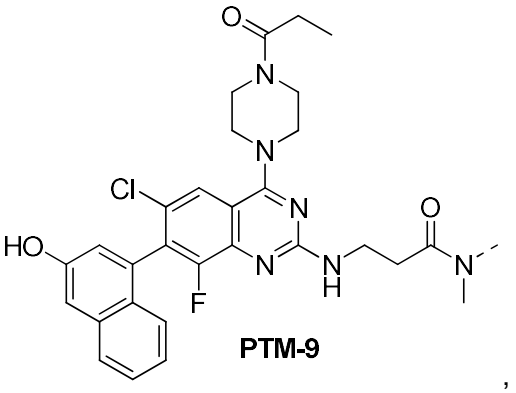
PTM-6 ,



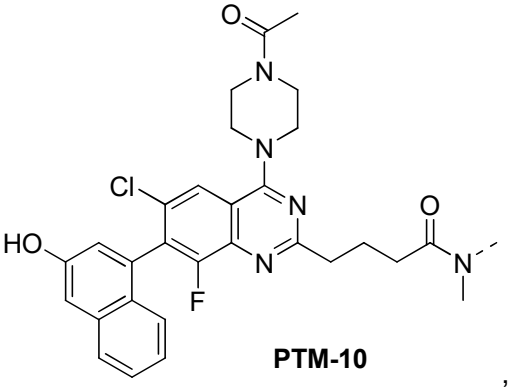
PTM-7 ,



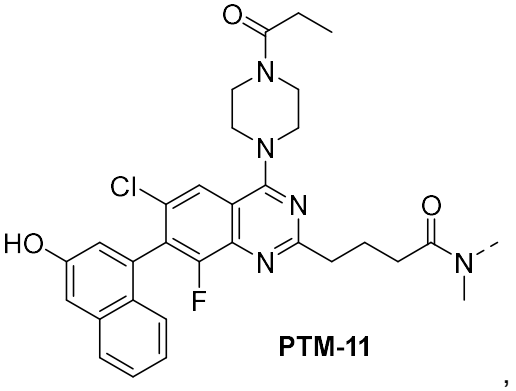
PTM-8,



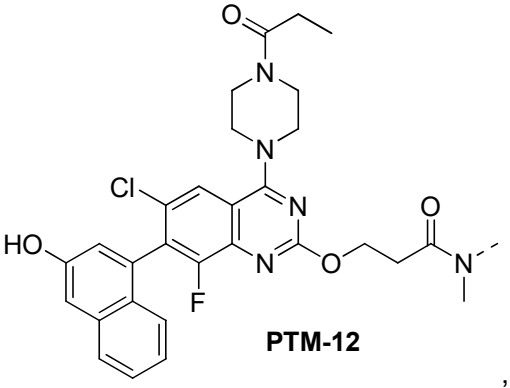
PTM-9,



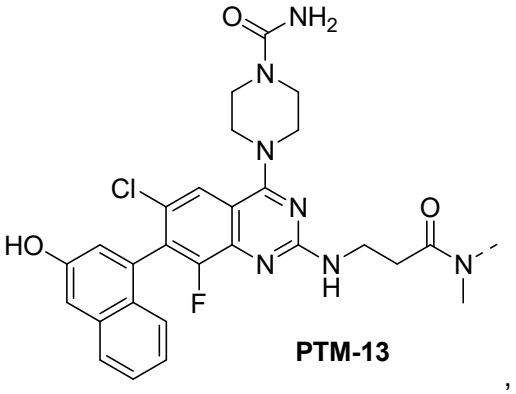
PTM-10,



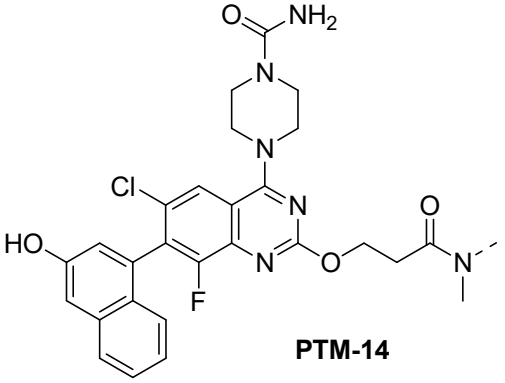
PTM-11,



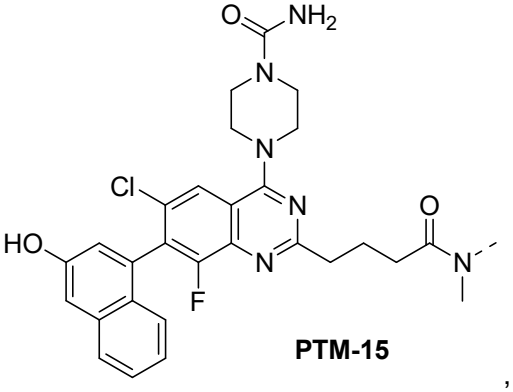
PTM-12,



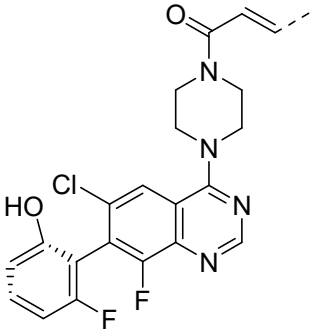
PTM-13,



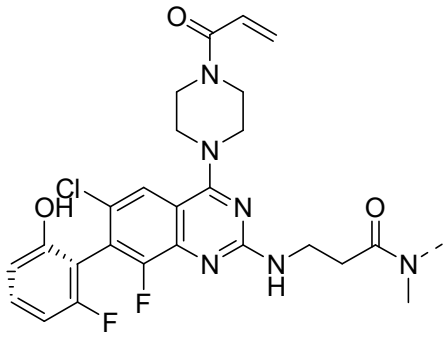
PTM-14,



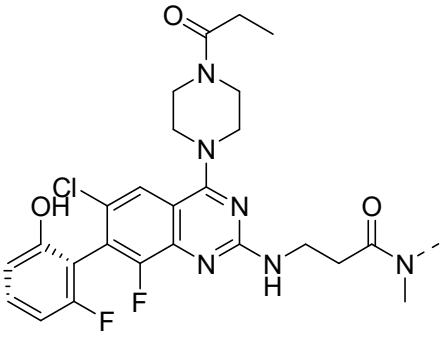
PTM-15,



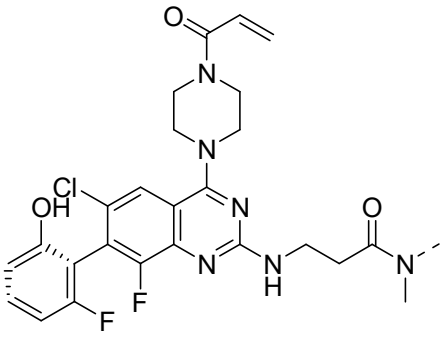
PTM-16



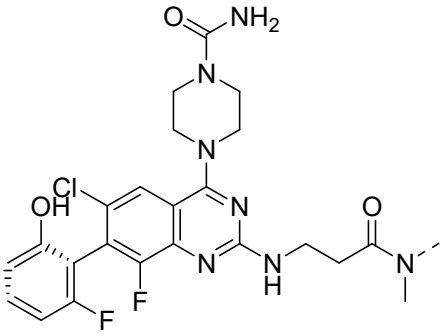
PTM-17



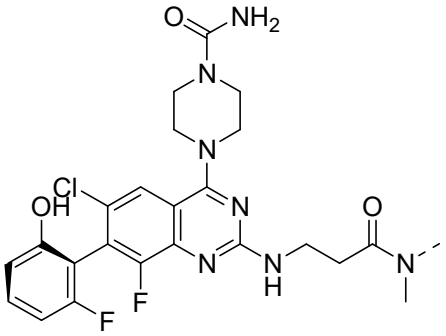
PTM-18



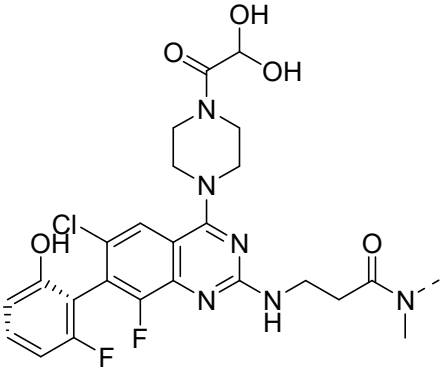
PTM-19



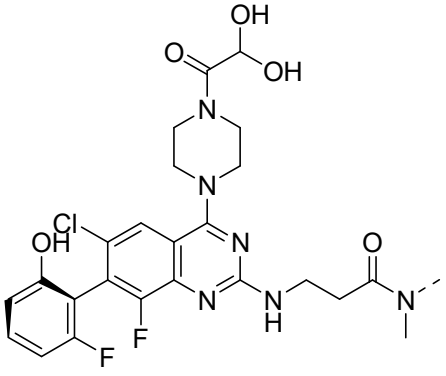
PTM-20



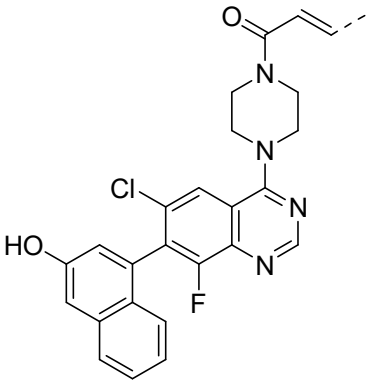
PTM-21



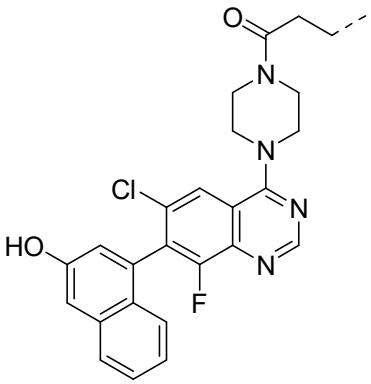
PTM-22



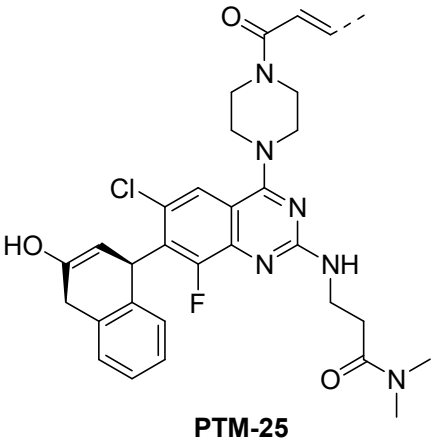
PTM-23



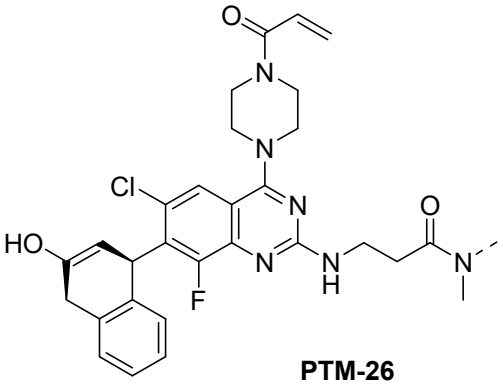
PTM-23



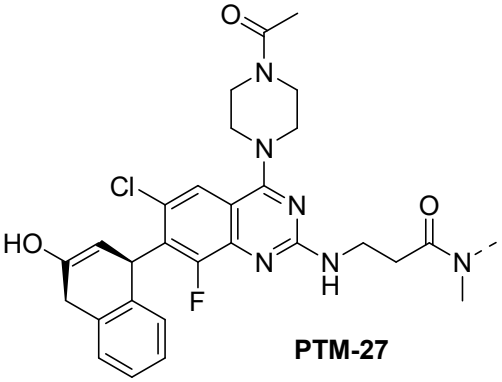
PTM-24



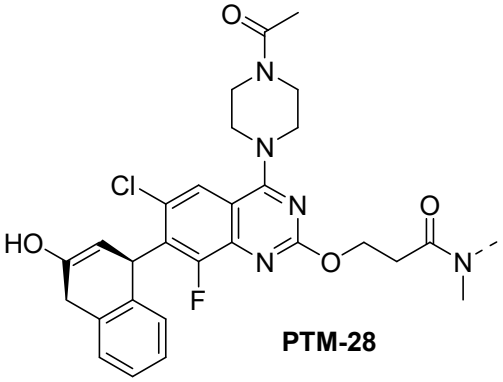
PTM-25



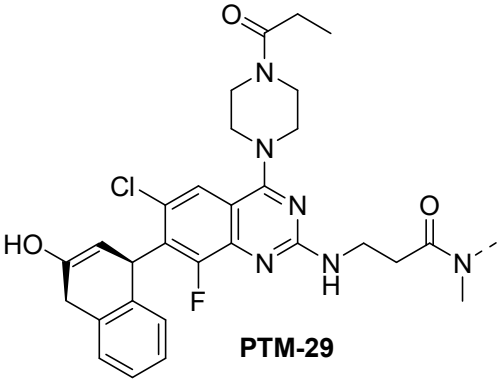
PTM-26



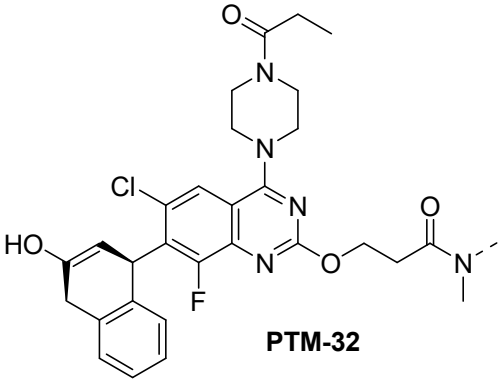
PTM-27



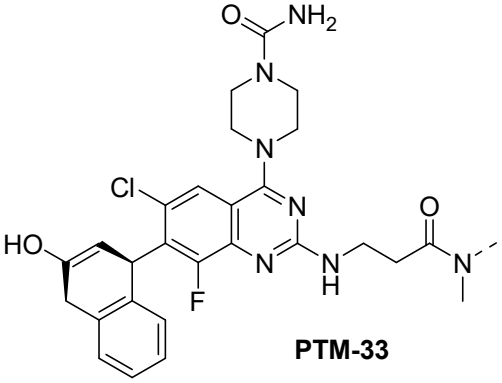
PTM-28



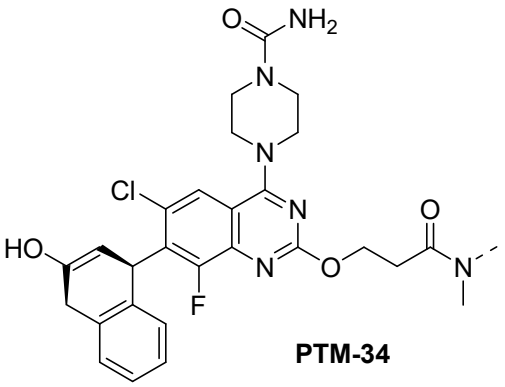
PTM-29



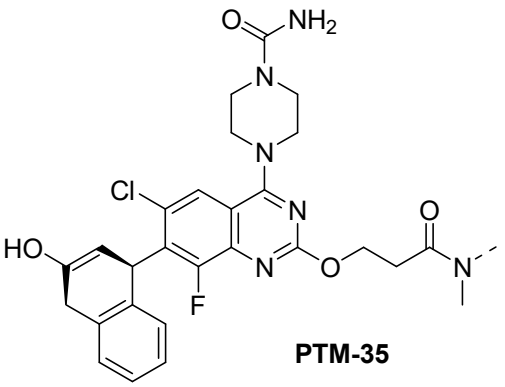
PTM-32



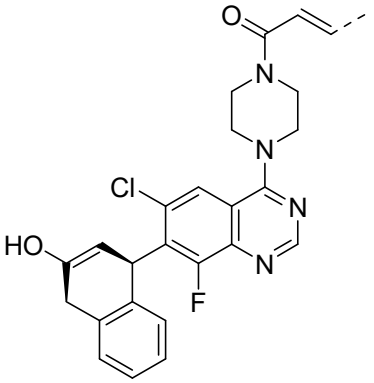
PTM-33



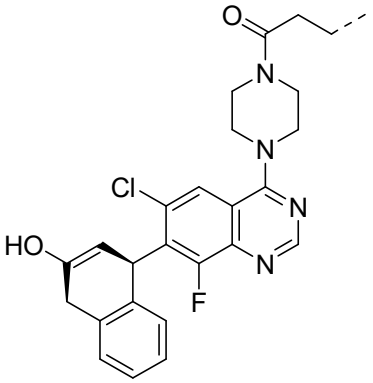
PTM-34



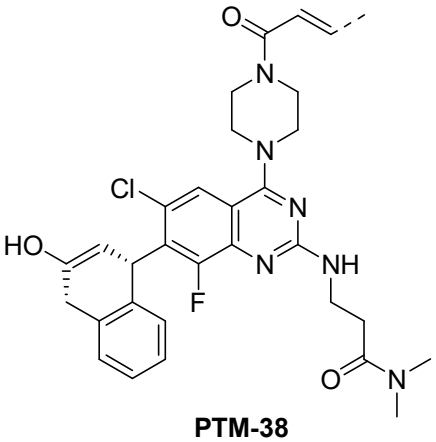
PTM-35



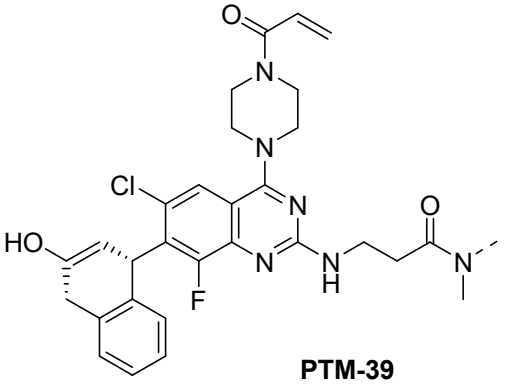
PTM-36



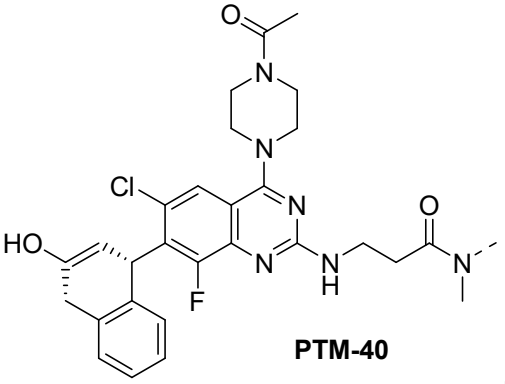
PTM-37



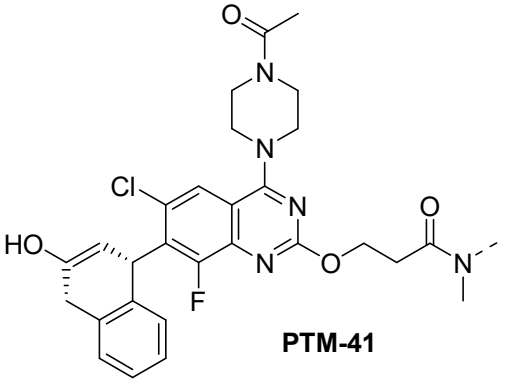
PTM-38



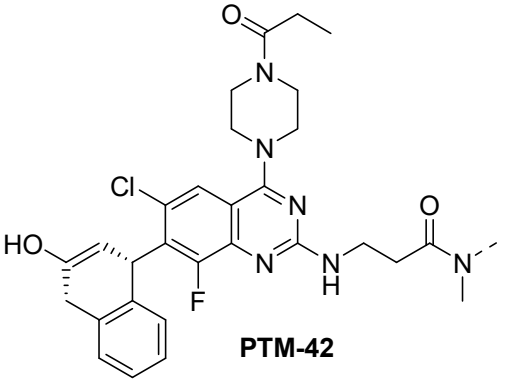
PTM-39



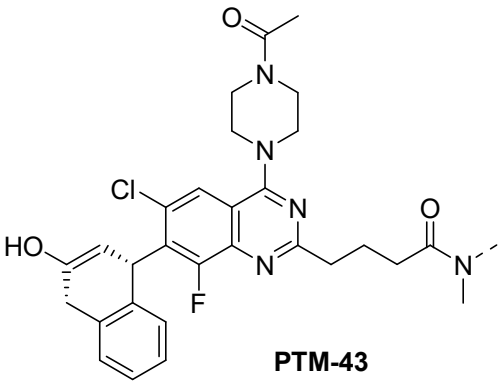
PTM-40



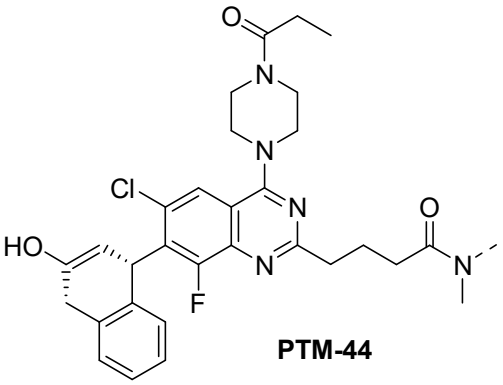
PTM-41



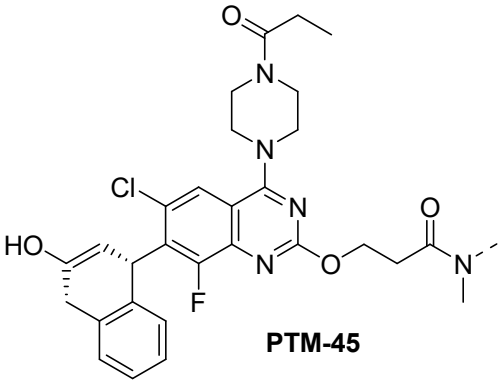
PTM-42



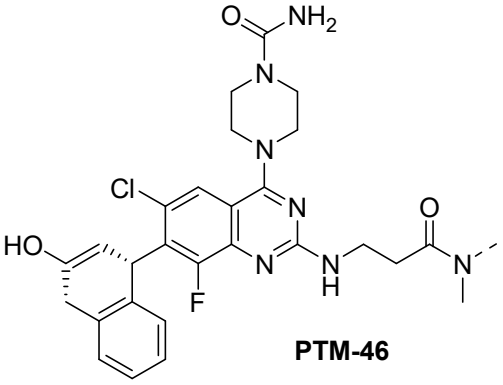
PTM-43



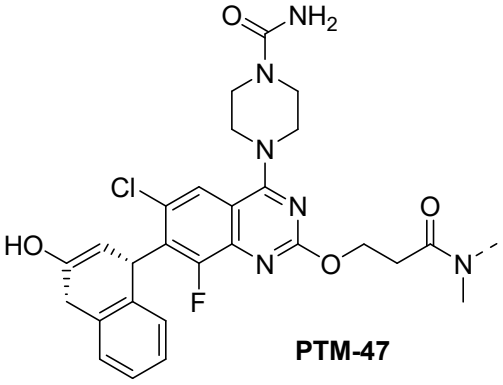
PTM-44



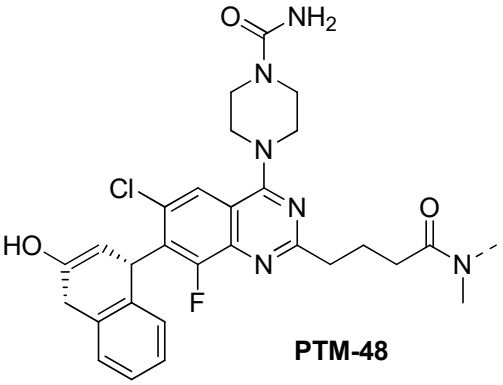
PTM-45



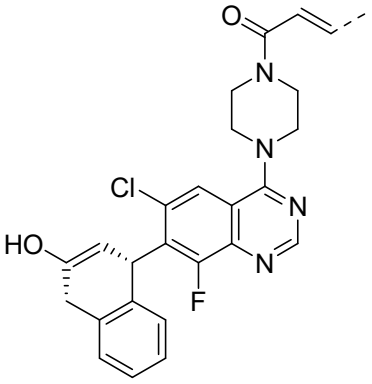
PTM-46



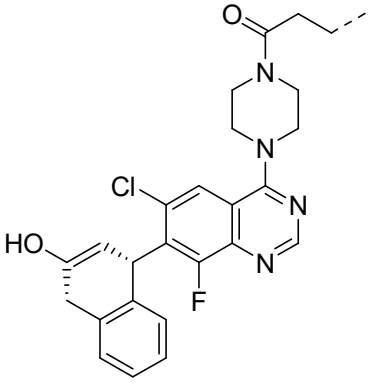
PTM-47



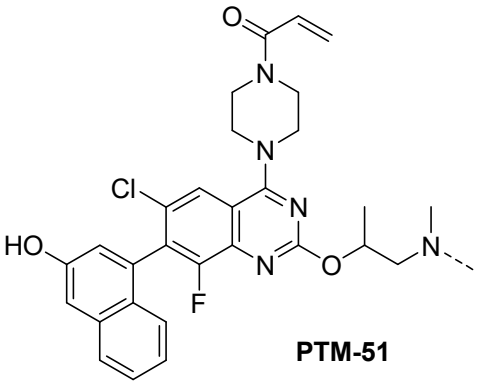
PTM-48



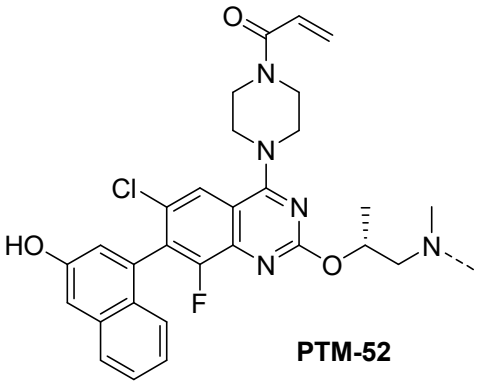
PTM-49



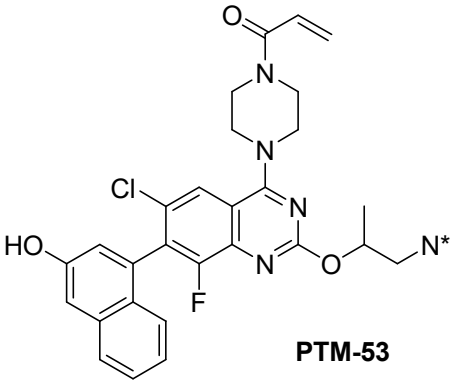
PTM-50



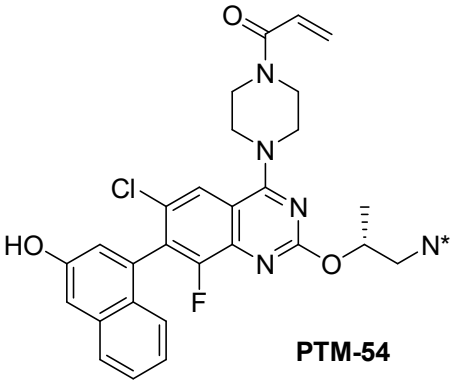
PTM-51,



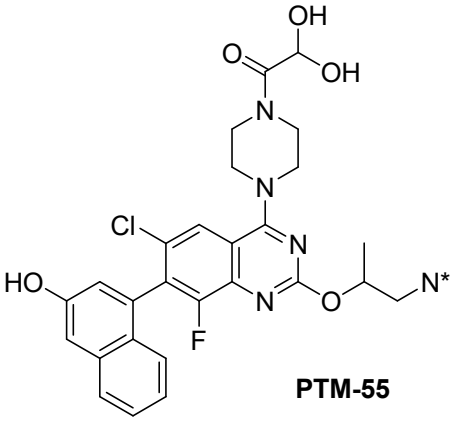
PTM-52,



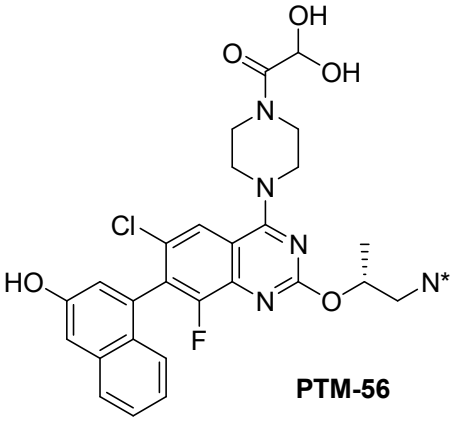
PTM-53,



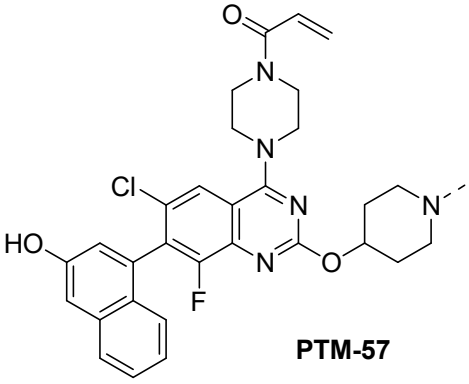
PTM-54,



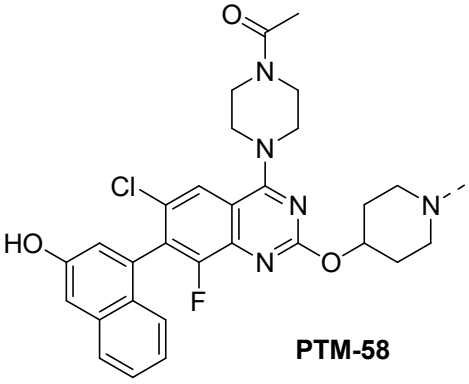
PTM-55,



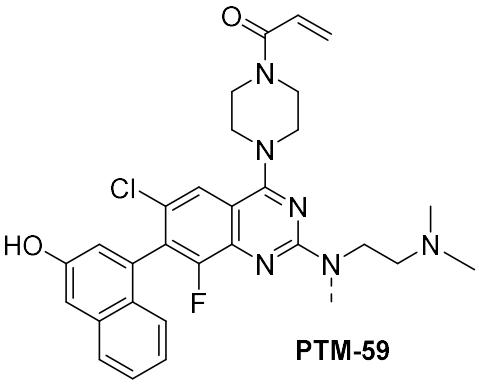
PTM-56,



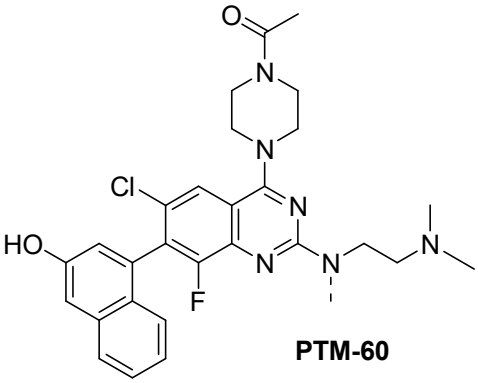
PTM-57,



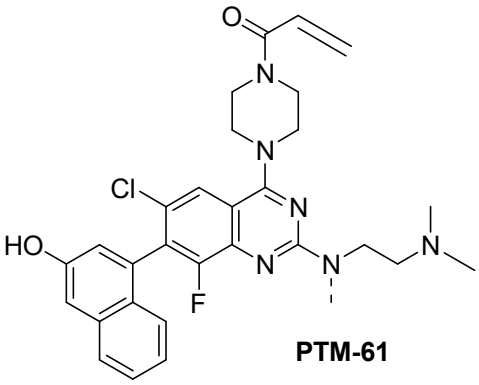
PTM-58,



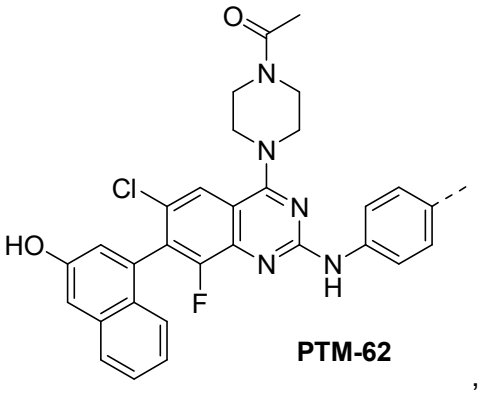
PTM-59 ,



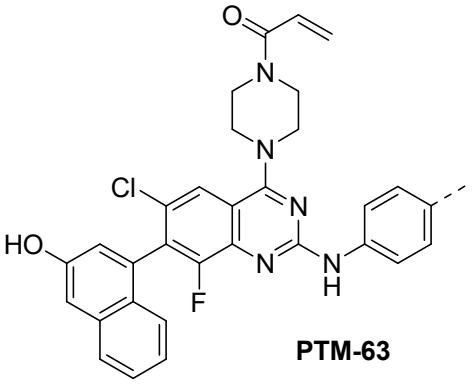
PTM-60 ,



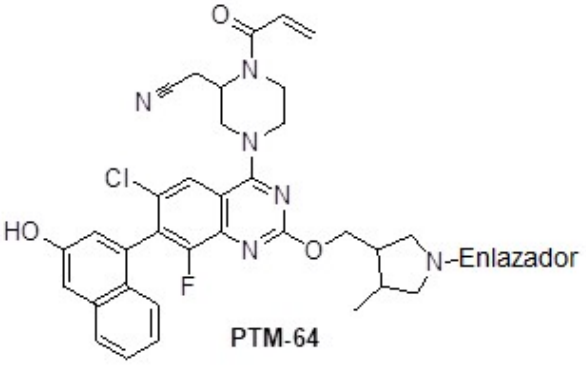
PTM-61 ,



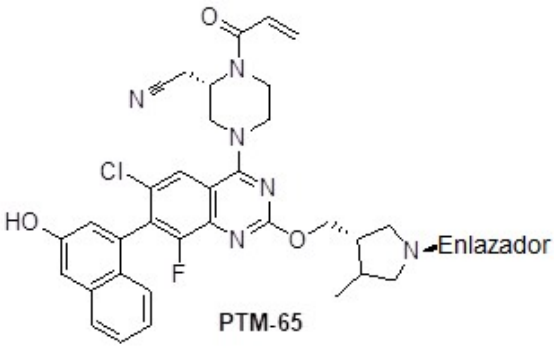
PTM-62 ,



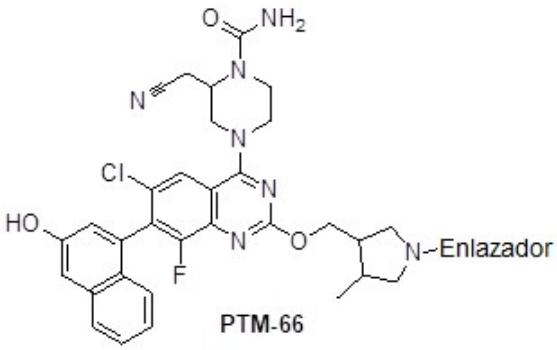
PTM-63 ,



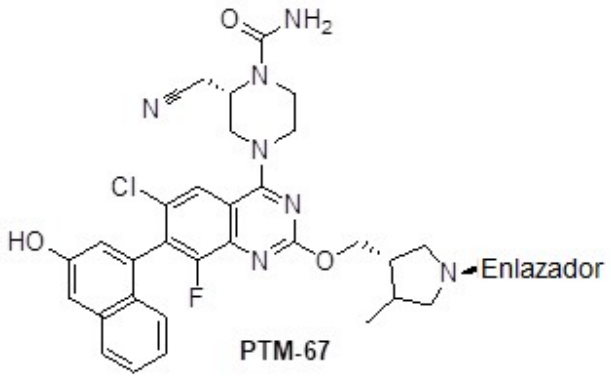
PTM-64 ,



PTM-65 ,

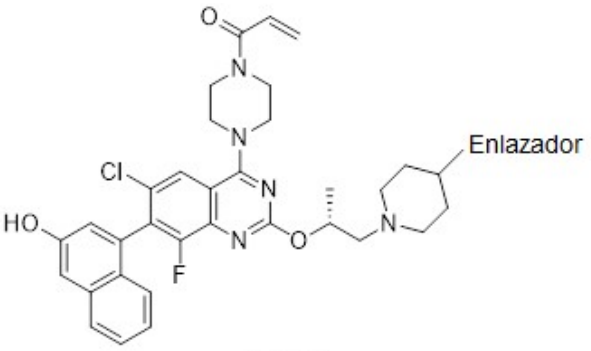


PTM-66 ,



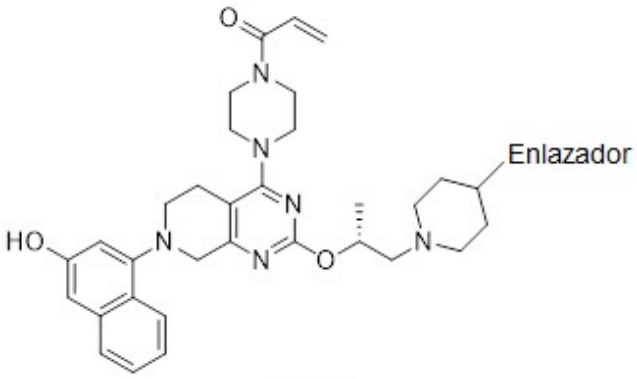
PTM-67

,



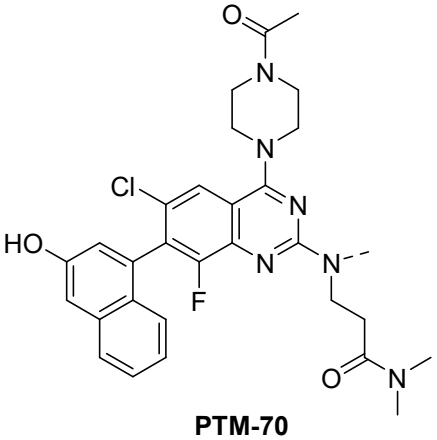
PTM-68

,



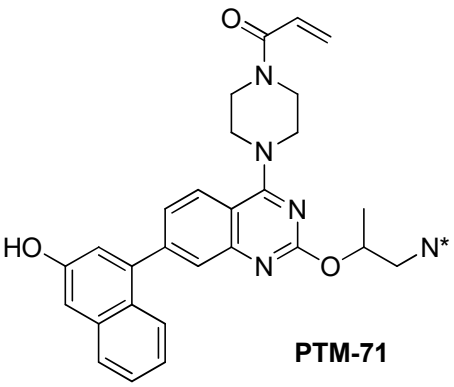
PTM-69

,



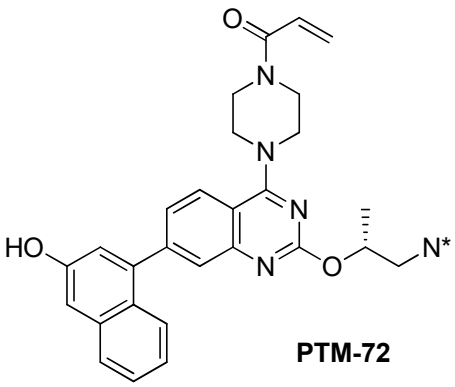
PTM-70

,



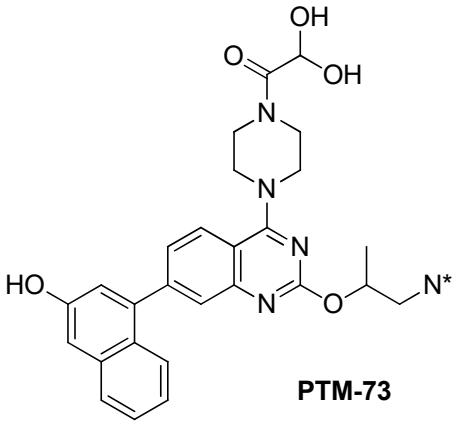
PTM-71

,

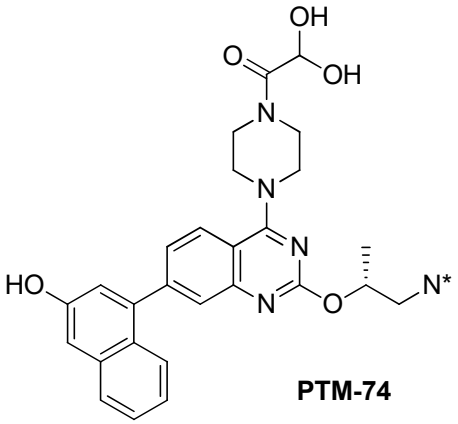


PTM-72

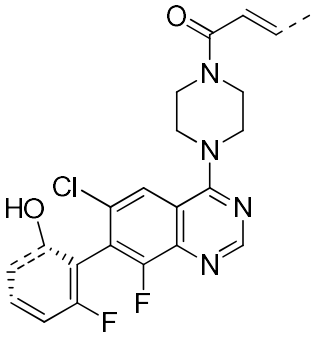
,



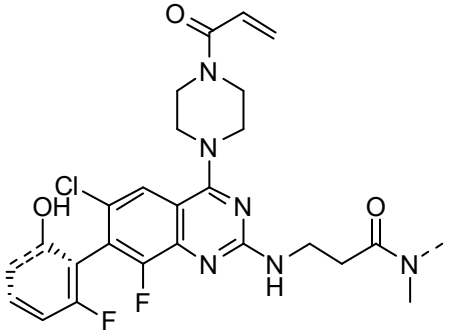
PTM-73 ,



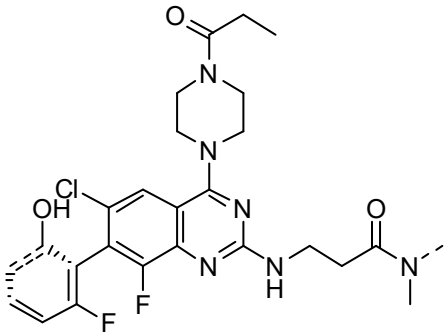
PTM-74 ,



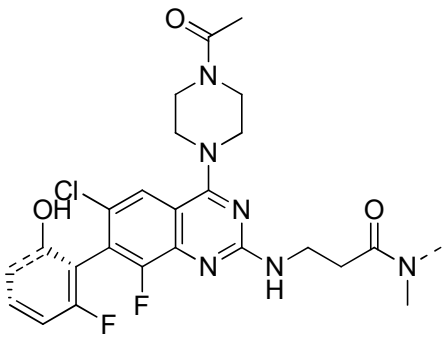
PTM-75 ,



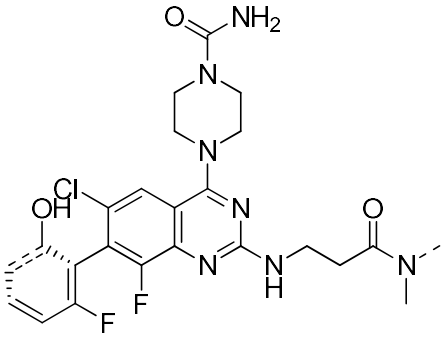
PTM-76 ,



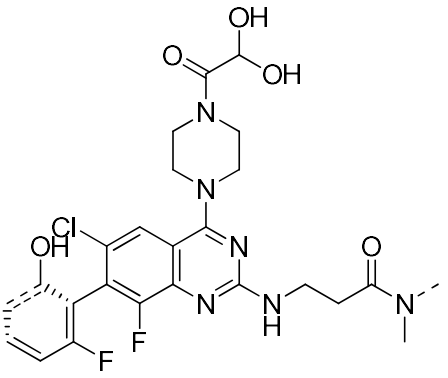
PTM-77 ,



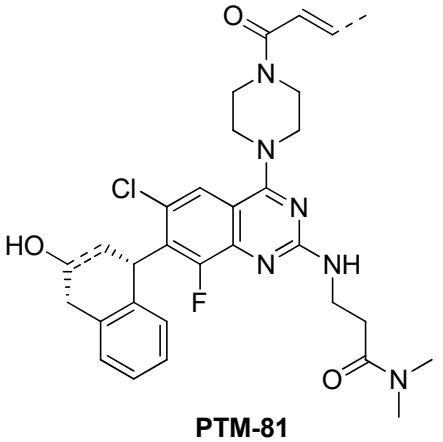
PTM-78 ,



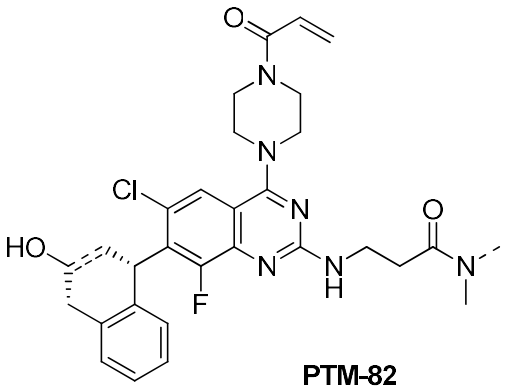
PTM-79 ,



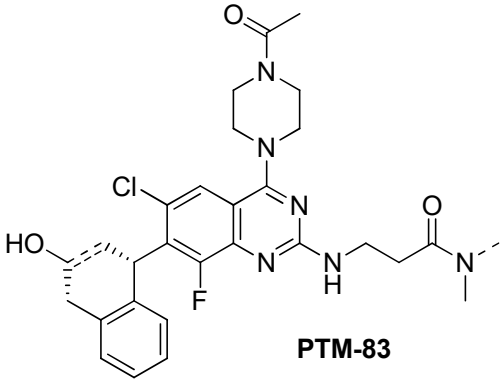
PTM-80 ,



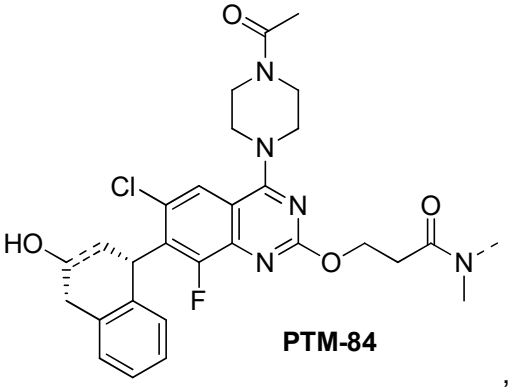
PTM-81



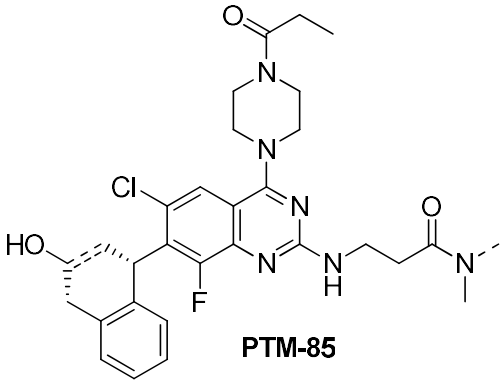
PTM-82



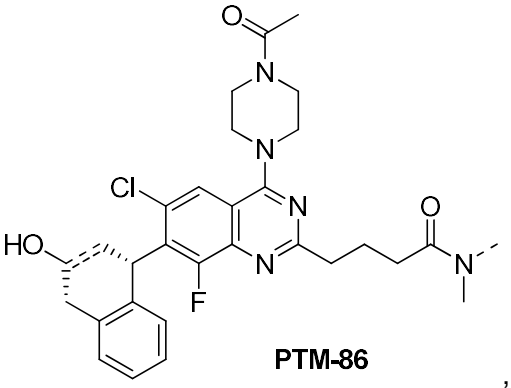
PTM-83



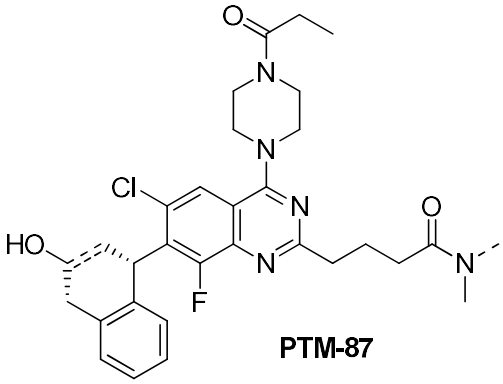
PTM-84



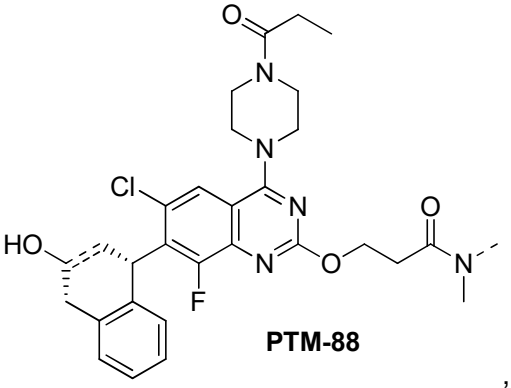
PTM-85



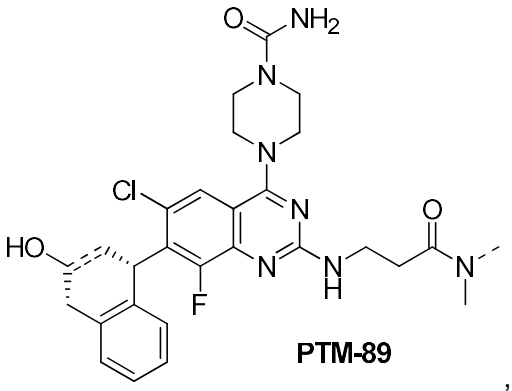
PTM-86



PTM-87

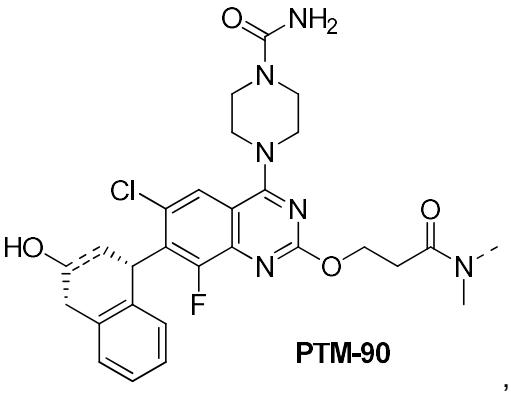


PTM-88



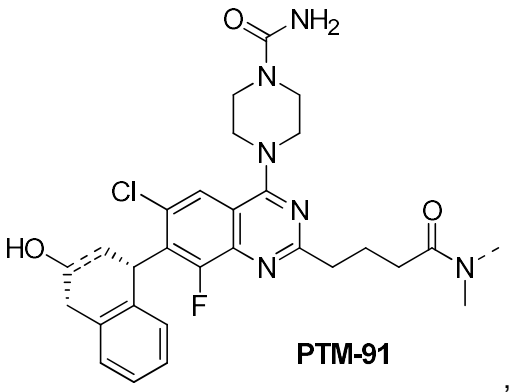
PTM-89

,



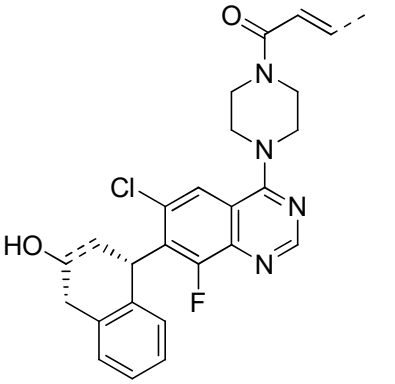
PTM-90

,



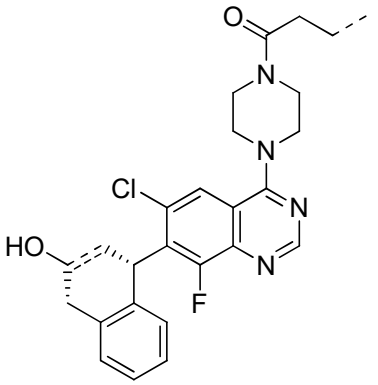
PTM-91

,



PTM-92

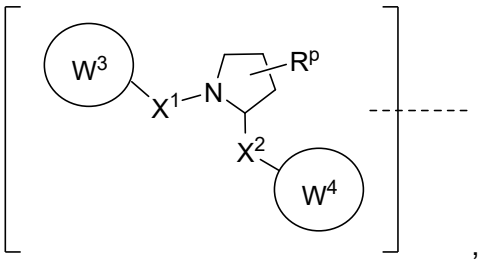
y



PTM-93

.

6. El compuesto bifuncional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde ULM es un resto de unión a ligasa de Von Hippel-Lindau (VHL) (VLM) con una estructura química representada por:



,

donde:

X^1, X^2 se seleccionan cada uno de manera independiente dentro del grupo de un enlace, O, NR^{Y3}, $CR^{Y3}R^{Y4}$, C=O, C=S, SO y SO_2;

R^{Y3}, R^{Y4} se seleccionan cada uno de manera independiente dentro del grupo de H, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, opcionalmente sustituido por 1 o más halo, alcoxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por 0-3 grupos R^P;

R^P es 0, 1, 2 o 3 grupos, seleccionados de manera independiente dentro del grupo H, halo, -OH, alquilo C_{1-3}, C=O;

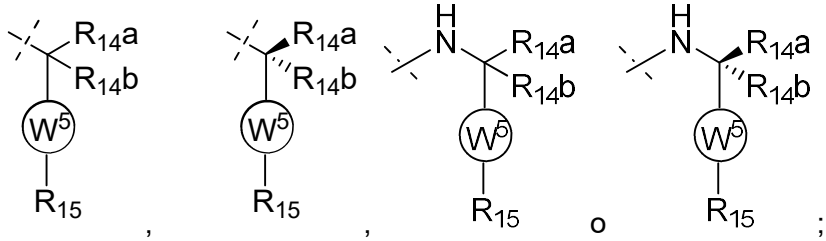
W^3 se selecciona dentro del grupo de un T opcionalmente sustituido, un –T-$N(R^{1a}R^{1b})X^3$ opcionalmente sustituido, un –T-$N(R^{1a}R^{1b})$ opcionalmente sustituido, un –T-Arilo opcionalmente sustituido, un –T-Heteroarilo opcionalmente sustituido, un T-biheteroarilo opcionalmente sustituido, un –T- heterociclilo opcionalmente sustituido, un –T-biheterociclilo opcionalmente sustituido, un -NR^1-T-Arilo opcionalmente sustituido, un -NR^1-T-Heteroarilo opcionalmente sustituido o un -NR^1-T- Heterociclilo opcionalmente sustituido;

X^3 es C=O, R^1, R^{1a}, R^{1b};

cada uno de R^1, R^{1a}, R^{1b} se selecciona dentro del grupo que consiste en H, grupo alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1 o más grupos halo u -OH, R^{Y3}C=O, R^{Y3}C=S, R^{Y3}SO, $R^{Y3}SO_2$, $N(R^{Y3}R^{Y4})$C=O, $N(R^{Y3}R^{Y4})$C=S, $N(R^{Y3}R^{Y4})$SO y $N(R^{Y3}R^{Y4})SO_2$;

T se selecciona dentro del grupo de un alquilo opcionalmente sustituido, grupo $–(CH_2)_n$-, donde cada uno de los grupos metileno opcionalmente se sustituye con uno o dos sustituyentes seleccionados dentro del grupo de halógeno, metilo, alcoxi opcionalmente sustituido, un grupo alquilo C1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1 o más halógenos, C(O) NR^1R^{1a} , o NR^1R^{1a} o R^1 y R^{1a} se unen para formar un heterociclilo opcionalmente sustituido, o grupos -OH groups o una cadena lateral de aminoácidos opcionalmente sustituida; y

n es de 0 a 6,

W^4 es 

;

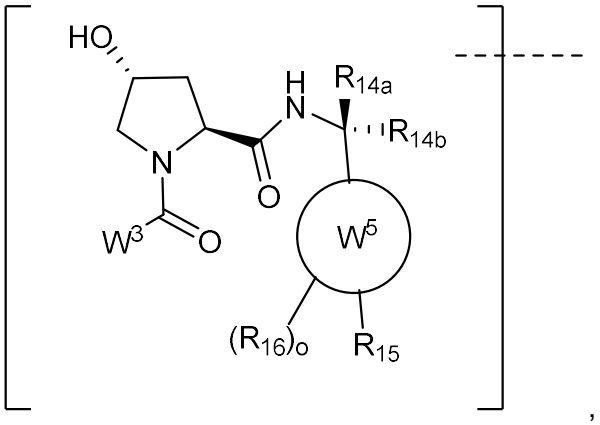
R_{14a}, R_{14b} se seleccionan cada uno de manera independiente dentro del grupo de H, haloalquilo o alquilo opcionalmente sustituido;

W^5 se selecciona dentro del grupo de un fenilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido;

R_{15} se selecciona dentro del grupo de H, halógeno, CN, OH, NO_2, N $R_{14a}R_{14b}$, OR_{14a}, $CONR_{14a}R_{14b}$, $NR_{14a}COR_{14b}$, $SO_2NR_{14a}R_{14b}$, NR_{14a} SO_2R_{14b}, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, haloalcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido;

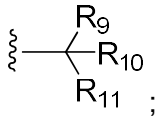
y donde la línea discontinua indica el sitio de unión de al menos un PTM, otro ULM (ULM') o un resto enlazador químico que acopla al menos un PTM o un ULM' o ambos a ULM.

7. El compuesto bifuncional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde ULM es un resto de unión a ligasa de Von Hippel-Lindau (VHL) (VLM) con una estructura química representada por:

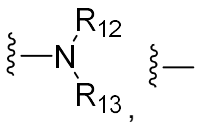
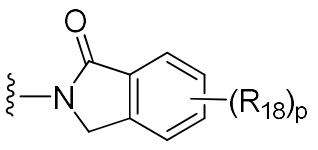
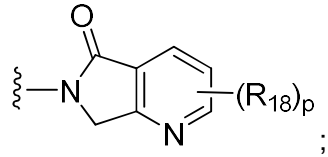


,

donde:

W^3 se selecciona dentro del grupo de un arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o  ;

R_9 y R_{10} son de manera independiente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o haloalquilo, o R_9, R_{10}, y el átomo de carbono al que se unen forma un cicloalquilo opcionalmente sustituido;

R_{11} se selecciona dentro del grupo de un heterociclilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido,  ,  o  ;

R_{12} se selecciona dentro del grupo de H o alquilo opcionalmente sustituido;

R_{13} se selecciona dentro del grupo de H, alquilo opcionalmente sustituido, alquilcarbonilo

opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, aralquilcarbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, (heterociclil)carbonilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido;

R_{14a}, R_{14b} se seleccionan cada uno de manera independiente dentro del grupo de H, haloalquilo o alquilo opcionalmente sustituido;

W^5 se selecciona dentro del grupo de un fenilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido;

R_{15} se selecciona dentro del grupo de H, halógeno, CN, OH, NO_2, N $R_{14a}R_{14b}$, OR_{14a}, $CONR_{14a}R_{14b}$, $NR_{14a}COR_{14b}$, $SO_2NR_{14a}R_{14b}$, NR_{14a} SO_2R_{14b}, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, haloalcoxi opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido;

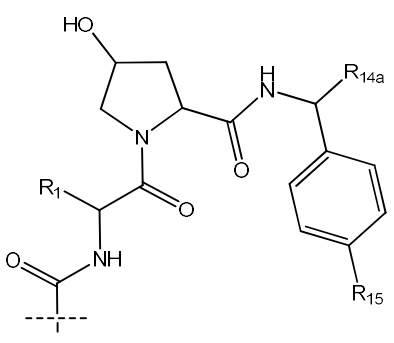
cada R_{16} se selecciona de manera independiente dentro del grupo de halo, CN, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, hidroxi o haloalcoxi opcionalmente sustituido;

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

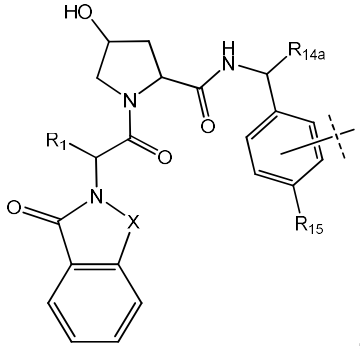
R_{18} se selecciona de manera independiente dentro del grupo de halo, alcoxi opcionalmente sustituido, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, haloalcoxi o un enlazador; y

p es 0, 1, 2, 3 o 4, y donde la línea discontinua indica el sitio de unión de al menos un PTM, otro ULM (ULM') o un resto enlazador químico que acopla al menos un PTM o un ULM' o ambos a ULM.

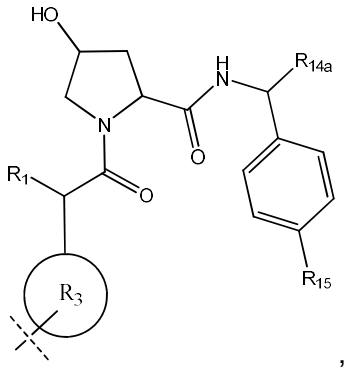
8. El compuesto bifuncional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde el ULM tiene una estructura química seleccionada dentro del grupo de:



,



, y



donde:

R_1 es H, etilo, isopropilo, terc-butilo, sec-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; alquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o haloalquilo;

R_{14a} es H, haloalquilo, alquilo opcionalmente sustituido, metilo, fluorometilo, hidroximetilo, etilo, isopropilo o ciclopropilo;

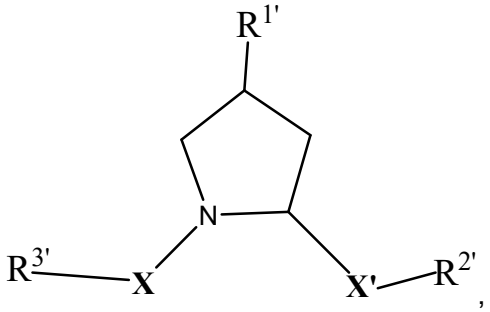
R_{15} se selecciona dentro del grupo que consiste en H, halógeno, CN, OH, NO_2, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido; alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, haloalcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido;

X es C, CH_2 o C=O

R_3 está ausente o es un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido; y

donde la línea discontinua indica el sitio de unión de al menos un PTM, otro ULM (ULM') o un resto enlazador químico que acopla al menos un PTM o un ULM' o ambos al ULM.

9. El compuesto bifuncional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el ULM comprende un grupo de acuerdo con la estructura química:



ULM-g

donde:

$R^{1'}$ de ULM-g es un grupo alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, un -$(CH_2)_n$OH opcionalmente sustituido, un -$(CH_2)_n$SH opcionalmente sustituido, un grupo $(CH_2)_n$-O-alquilo(C_1-C_6) opcionalmente sustituido, un grupo $(CH_2)_n$-WCOCW-alquilo(C_0-C_6) opcionalmente sustituido

que contiene un resto epóxido WCOCW donde cada W es de manera independiente H o un grupo alquilo C_1-C_3, un -$(CH_2)_nCOOH$ opcionalmente sustituido, un -$(CH_2)_nC(O)$-(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, un -$(CH_2)_nNHC(O)$-R_1 opcionalmente sustituido, un -$(CH_2)_nC(O)$-NR_1R_2 opcionalmente sustituido, un -$(CH_2)_nOC(O)$-NR_1R_2 opcionalmente sustituido, -$(CH_2O)_nH$, un -$(CH_2)_nOC(O)$-(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, un -$(CH_2)_nC(O)$-O-(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, un -$(CH_2O)_n$ opcionalmente sustituido, un -$(OCH_2)_nO$-(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, un -$(CH_2O)_nC(O)$-(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, un -$(OCH_2)_nNHC(O)$-R_1 opcionalmente sustituido, un -$(CH_2O)_nC(O)$-NR_1R_2, -$(CH_2CH_2O)_nH$ opcionalmente sustituido, un -$(CH_2CH_2O)_nCOOH$ opcionalmente sustituido, un -$(OCH_2CH_2)_nO$-(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, un -$(CH_2CH_2O)_nC(O)$-(alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido, un -$(OCH_2CH_2)_nNHC(O)$-R_1 opcionalmente sustituido, un -$(CH_2CH_2O)_nC(O)$-NR_1R_2 opcionalmente sustituido, un -SO_2R_S opcionalmente sustituido, un $S(O)R_S$, NO_2 opcionalmente sustituido, CN o halógeno (F, Cl, Br, I, preferentemente F o Cl);

R_1 y R_2 de ULM-g son cada uno de manera independiente H o un grupo alquilo C_1-C_6, que opcionalmente puede sustituirse con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halógeno (preferentemente flúor);

R_S de ULM-g es un grupo alquilo C_1-C_6, un grupo arilo, heteroarilo o heterociclo opcionalmente sustituido o un grupo -$(CH_2)_mNR_1R_2$;

X y X' de ULM-g son cada uno de manera independiente C=O, C=S, -S(O), $S(O)_2$, (preferentemente X y X' son ambos C=O);

$R^{2'}$ de ULM-g es un grupo –$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$alquilo opcionalmente sustituido, un grupo –$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_wNR_{1N}R_{2N}$ opcionalmente sustituido, un –$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Arilo opcionalmente sustituido, un–$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Heteroarilo opcionalmente sustituido, un –$(CH_2)_n$-$(C=O)_vNR_1(SO_2)_w$-Heterociclo opcionalmente sustituido, un -NR^1-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-alquilo opcionalmente sustituido, un -NR^1-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$- $NR_{1N}R_{2N}$ opcionalmente sustituido, un -NR^1-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_1C(O)R_{1N}$ opcionalmente sustituido, un -NR^1-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Arilo opcionalmente sustituido, un -NR^1-$(CH_2)_n$ –Arilo-Heteroarilo opcionalmente sustituido, un -NR^1-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Heteroarilo opcionalmente sustituido o un -NR^1-$(CH_2)_n$-$(C=O)_vNR_1(SO_2)_w$-Heterociclo opcionalmente sustituido, un grupo -$X^{R2'}$-alquilo opcionalmente sustituido; un grupo -$X^{R2'}$- Arilo opcionalmente sustituido; un grupo -$X^{R2'}$- Heteroarilo opcionalmente sustituido; un grupo -$X^{R2'}$- Heterociclo opcionalmente sustituido; un opcionalmente sustituido;

$R^{3'}$ de ULM-g es un alquilo opcionalmente sustituido, un –$(CH_2)_n$-$(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-alquilo

opcionalmente sustituido, un $–(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_{1N}R_{2N}$ opcionalmente sustituido, un $–(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_1C(O)R_{1N}$ opcionalmente sustituido, un $–(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$C(O)NR_1R_2$ opcionalmente sustituido, un $–(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Arilo opcionalmente sustituido, un $–(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Heteroarilo opcionalmente sustituido, un $–(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Heterociclo opcionalmente sustituido, un $-NR^1$-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-alquilo opcionalmente sustituido, un $-NR^1$-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$- $NR_{1N}R_{2N}$ opcionalmente sustituido, un $-NR^1$-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_1C(O)R_{1N}$ opcionalmente sustituido, un $-NR^1$-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Arilo opcionalmente sustituido, un $-NR^1$-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Heteroarilo opcionalmente sustituido, un $-NR^1$-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Heterociclo opcionalmente sustituido, un -O-(CH_2)n-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-alquilo opcionalmente sustituido, un -O-(CH_2)n-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_{1N}R_{2N}$ opcionalmente sustituido, un -O-(CH_2)n-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_1C(O)R_{1N}$ opcionalmente sustituido, un -O-(CH_2)n-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Arilo opcionalmente sustituido, un -O-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Heteroarilo opcionalmente sustituido o un -O-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-Heterociclo opcionalmente sustituido; grupo $–(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-alquilo, un grupo $–(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-Arilo opcionalmente sustituido, un grupo $–(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-Heteroarilo opcionalmente sustituido, un grupo $–(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-Heterociclo' opcionalmente sustituido, un grupo -$(CH_2)_n$-$N(R_{1'})(C=O)_{m'}$-$(V)_{n'}$-alquilo opcionalmente sustituido, un grupo -$(CH_2)_n$-$N(R_{1'})(C=O)_{m'}$-$(V)_{n'}$-Arilo opcionalmente sustituido, un grupo -$(CH_2)_n$-$N(R_{1'})(C=O)_{m'}$-$(V)_{n'}$-Heteroarilo opcionalmente sustituido, un grupo -$(CH_2)_n$-$N(R_{1'})(C=O)_{m'}$-$(V)_{n'}$-Heterociclo opcionalmente sustituido, un grupo alquilo -$X^{R3'}$- opcionalmente sustituido; un grupo -$X^{R3'}$- Arilo opcionalmente sustituido; un grupo -$X^{R3'}$- Heteroarilo opcionalmente sustituido; un grupo -$X^{R3'}$- Heterociclo opcionalmente sustituido;

R_{1N} y R_{2N} de ULM-g son cada uno de manera independiente H, alquilo C_1-C_6 que opcionalmente se sustituye con uno o dos grupos hidroxilo y hasta tres grupos halógeno o un grupo $–(CH_2)_n$-Arilo, $–(CH_2)_n$-Heteroarilo o $–(CH_2)_n$-Heterociclo opcionalmente sustituido;

V de ULM-g es O, S o NR_1;

R_1 de ULM-g es igual que anteriormente;

R^1 y $R_{1'}$ de ULM-g son cada uno de manera independiente H o un grupo alquilo C_1-C_3;

$X^{R2'}$ y $X^{R3'}$ de ULM-g son cada uno de manera independiente un $–CH_2)_n$-, $–CH_2)_n$-$CH(X_v)$=$CH(X_v)$- (cis o trans), $–CH_2)_n$-CH≡CH- , -$(CH_2CH_2O)_n$- o un grupo cicloalquilo C_3-C_6 opcionalmente sustituidos, donde X_v es H, un halo o un grupo alquilo C_1-C_3 opcionalmente sustituido;

cada m de ULM-g es de manera independiente 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

cada m' de ULM-g es de manera independiente 0 o 1;

cada n de ULM-g es de manera independiente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6;

cada n' de ULM-g es de manera independiente 0 o 1;

cada u de ULM-g es de manera independiente 0 o 1;

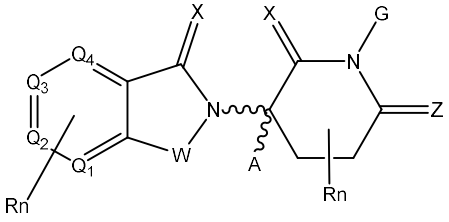
cada v de ULM-g es de manera independiente 0 o 1;

cada w de ULM-g es de manera independiente 0 o 1; y

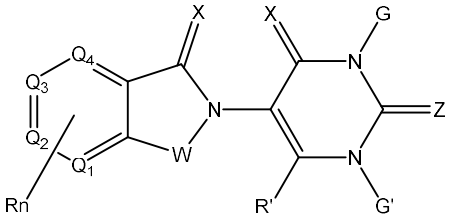
uno o más cualesquiera de $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, X y X' de ULM-g opcionalmente se modifican para enlazarse de manera covalente al grupo PTM a través de un grupo enlazador cuando PTM no es ULM', o cuando PTM es ULM', uno o más cualesquiera de $R^{1'}$, $R^{2'}$, $R^{3'}$, X y X' de cada uno de ULM y ULM' opcionalmente se modifican para enlazarse de manera covalente entre sí directamente o a través de un grupo enlazador, o una sal, un estereoisómero, un solvato o un polimorfo farmacéuticamente aceptable de estos.

10. El compuesto bifuncional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el ULM es un resto de unión a la ligasa E3 de cereblon (CLM) seleccionado dentro del grupo que consiste en una talidomida, lenalidomida, pomalidomida, análogos de estas, isósteros de estas, o derivados de estas.

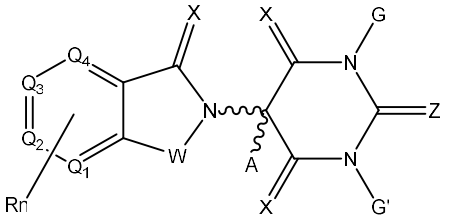
11. El compuesto bifuncional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y 10, donde el CLM tiene una estructura química representada por:



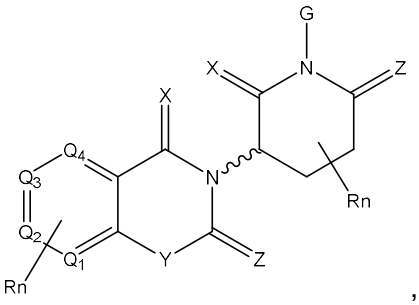
(a)



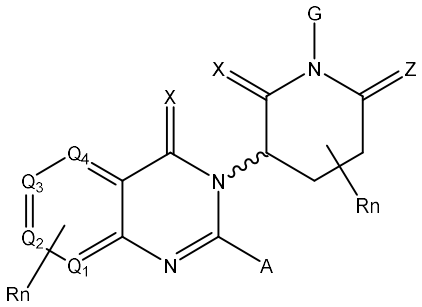
(b)



(c)

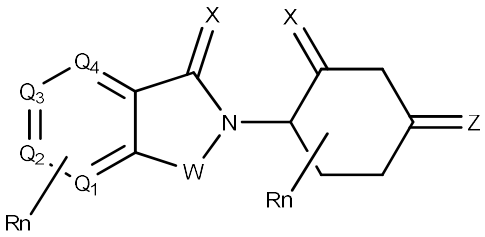


(d)



(e)

o



(f)

donde:

W se selecciona del grupo que consta de CH_2, CHR, C=O, SO_2, NH y N-alquilo;

cada X se selecciona independientemente del grupo que consta de O, S y H_2;

Y se selecciona dentro del grupo que consiste en CH_2, -C=CR', NH, N-alquilo, N-arilo, N-hetarilo, N-cicloalquilo, N-heterociclilo, O y S;

Z se selecciona del grupo que consta de O, S y H_2;

G y G' se seleccionan de manera independiente dentro del grupo que consiste en H, alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido, OH, R'OCOOR, R'OCONRR", CH_2-heterociclilo opcionalmente sustituido con R', y bencilo opcionalmente sustituido con R';

Q_1, Q_2, Q_3 y Q_4 representan un carbono C sustituido con un grupo que se selecciona independientemente de R', N o N-óxido;

A se selecciona de manera independiente dentro del grupo H, alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido, cicloalquilo, Cl y F;

R comprende -CONR'R", -OR', -NR'R", -SR', $-SO_2R'$, $-SO_2NR'R"$, -CR'R"-, -CR'NR'R"-, $(-CR'O)_{n'}R"$, -arilo, -hetarilo, alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido, -cicloalquilo, -heterociclilo, -P(O)(OR')R", -P(O)R'R", -OP(O)(OR')R", -OP(O)R'R", -Cl, -F, -Br, -I, $-CF_3$, -CN, $-NR'SO_2NR'R"$, -NR'CONR'R", -CONR'COR", -NR'C(=N-CN)NR'R", -C(=N-CN)NR'R", -NR'C(=N-CN)R", $-NR'C(=C-NO_2)NR'R"$, $-SO_2NR'COR"$, $-NO_2$, $-CO_2R'$, -C(C=N-OR')R", -CR'=CR'R", -CCR', -S(C=O)(C=N-R')R", $-SF_5$ y $-OCF_3$;

R' y R" se seleccionan de manera independiente dentro del grupo que consiste en un enlace, H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, -C(=O)R, heterociclilo, cada uno de los cuales opcionalmente se sustituye;

n' es un número entero de entre 1-10;

〰 representa un enlace que puede ser estereoespecífico ((R) o (S)) o no estereoespecífico; y

Rn comprende de 1 a 4 átomos o grupos funcionales seleccionados de manera independiente,

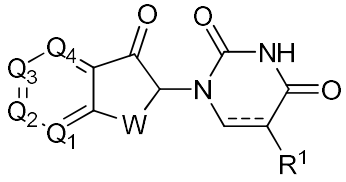
por ejemplo, O, OH, N, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, -alquilo-arilo (p. ej., un –alquilo-arilo que comprende al menos uno de alquilo C1-C6, arilo C4-C7, o una combinación de estos), arilo (p. ej., arilo C5-C7), amina, amida o carboxi,

donde:

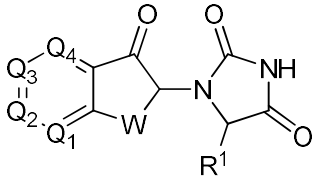
cuando n es 1, R_n se modifica para unirse de forma covalente al grupo enlazador (L), y

cuando n es 2, 3 o 4, entonces un R_n se modifica para unirse de forma covalente al grupo enlazador (L), y cualquier otro R_n se modifica de forma opcional para unirse de forma covalente a un PTM, un CLM, un segundo CLM con la misma estructura química que el CLM, un CLM', un segundo enlazador o cualquier múltiplo o combinación de estos.

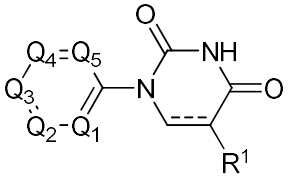
12. El compuesto bifuncional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o 10, donde el CLM tiene una estructura química representada por:



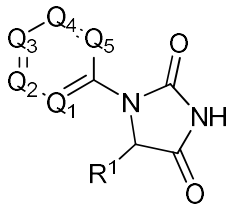
(h)



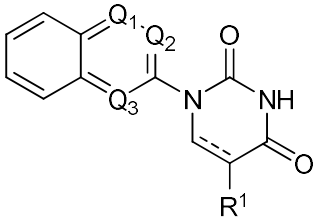
(i)



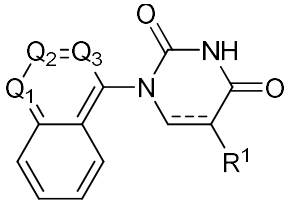
(j)



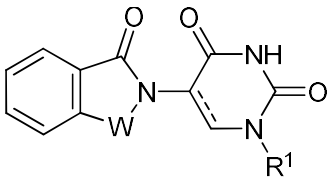
(k)



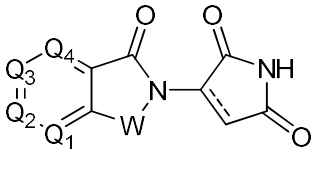
(l)



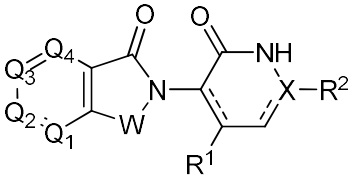
(m)



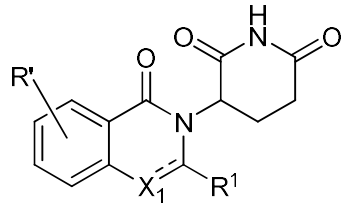
(n)



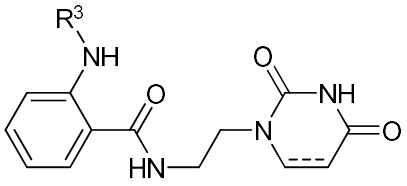
(o)



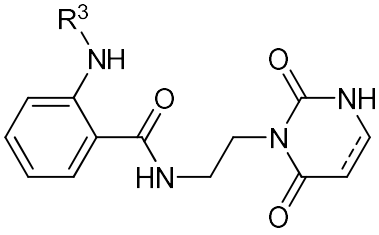
(p)



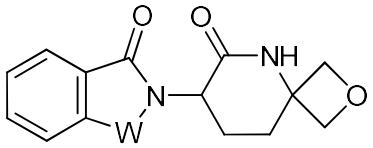
(q)



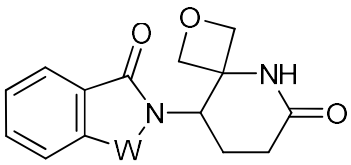
(r)



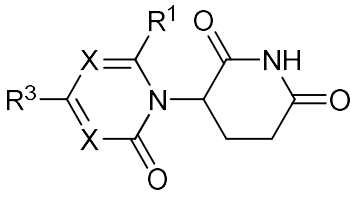
(s)



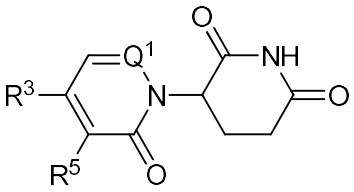
(t)



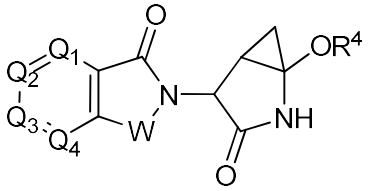
(u)



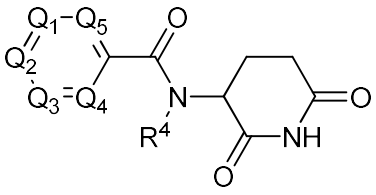
(v)



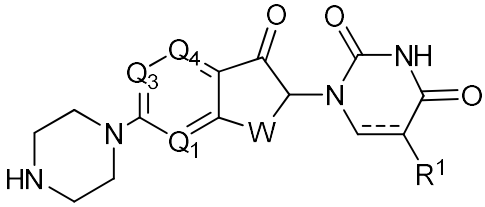
(w)



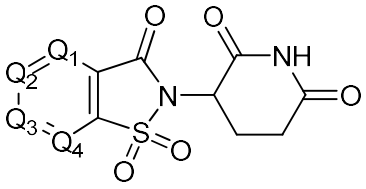
(x)



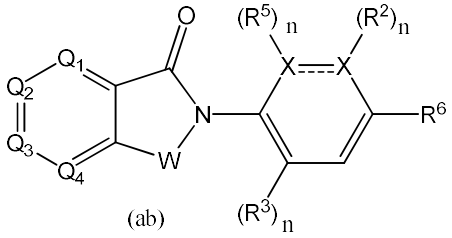
(y)



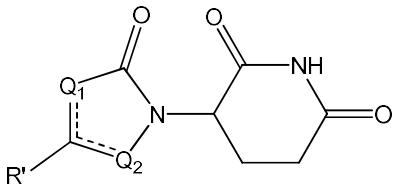
(z)



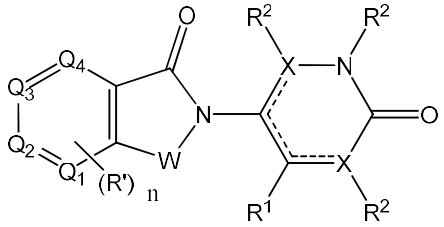
(aa)



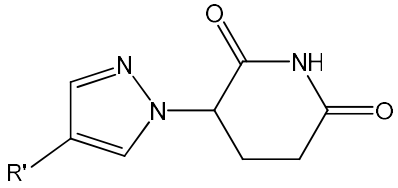
(ab)



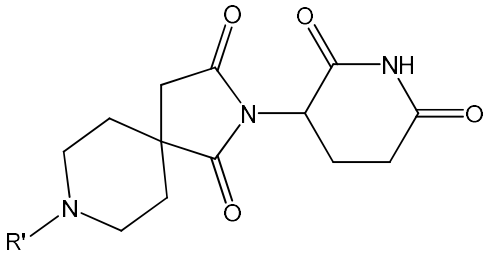
(ac)



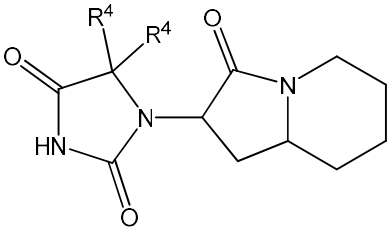
(ad)



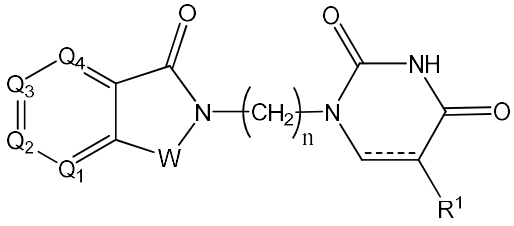
(ae)



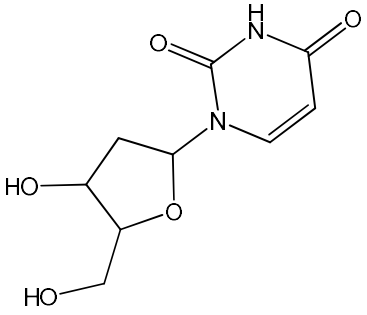
(af)



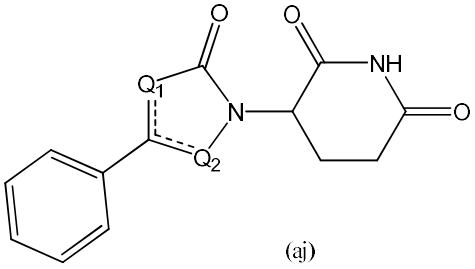
(ag)



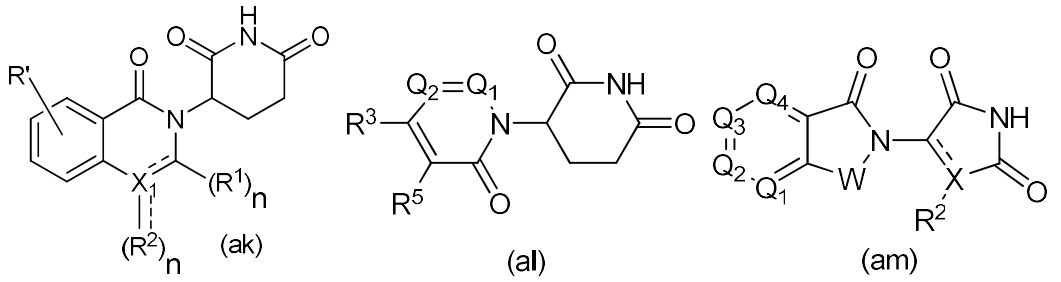
(ah)



(ai)



(aj)



,

donde:

W se selecciona de manera independiente de entre CH_2, CHR, C=O, SO_2, NH y N-alquilo;

Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Q_5 son cada uno de manera independiente un carbono C o N sustituido con un grupo seleccionado de manera independiente de entre R', N o N-óxido;

R^1 se selecciona de entre ausente, H, OH, CN, alquilo C1-C3, C=O;

R^2 se selecciona dentro del grupo ausente, H, OH, CN, alquilo C1-C3, CHF_2, CF_3, CHO, $C(=O)NH_2$;

R^3 se selecciona de entre H, alquilo (p. ej., alquilo C1-C6 o C1-C3), alquilo sustituido (p. ej., alquilo C1-C6 o C1-C3 sustituido), alcoxi (p. ej., alcoxilo C1-C6 o C1-C3), alcoxi sustituido (p. ej., alcoxilo C1-C6 o C1-C3 sustituido);

R^4 se selecciona de entre H, alquilo, alquilo sustituido;

R^5 y R^6 son cada uno de manera independiente H, halógeno, C(=O)R', CN, OH, CF_3;

X es C, CH, C=O o N;

X_1 es C=O, N, CH o CH_2;

R' se selecciona de entre H, halógeno, amina, alquilo (p. ej., alquilo C1-C3), alquilo sustituido (p. ej., alquilo C1-C3 sustituido), alcoxi (p. ej., alcoxilo C1-C3), alcoxi sustituido (p. ej., alcoxilo C1-C3 sustituido), NR^2R^3, $C(=O)OR^2$, fenilo opcionalmente sustituido;

n es 0-4;

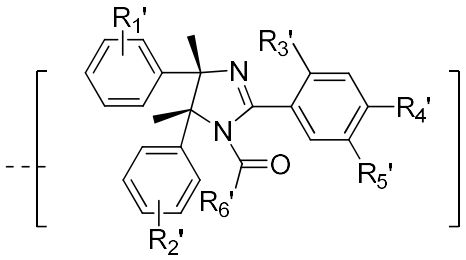
 es un enlace simple o doble; y

el CLM se une de manera covalente a un PTM, un grupo enlazador químico (L), un ULM, CLM, CLM', o combinaciones de estos.

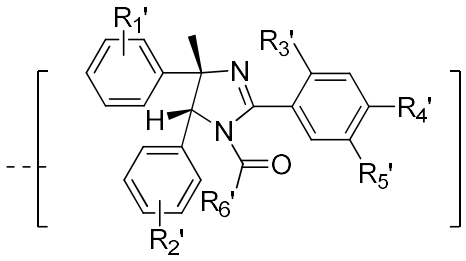
13. El compuesto bifuncional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el ULM es un resto de unión a (MDM2) (MLM) con un resto químico seleccionado dentro del grupo que consiste en imidazolinas sustituidas, espiroindolinonas sustituidas, pirrolidinas sustituidas, piperidinonas sustituidas, morfolinonas sustituidas, pirrolopirimidinas sustituidas, imidazolopiridinas sustituidas, una tiazoloimidazolina sustituida, pirrolopirrolidinonas sustituidas e isoquinolinonas sustituidas.

14. El compuesto bifuncional asociado a la reivindicación 13, donde el MLM se

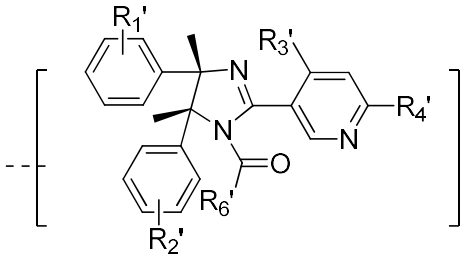
selecciona de entre:



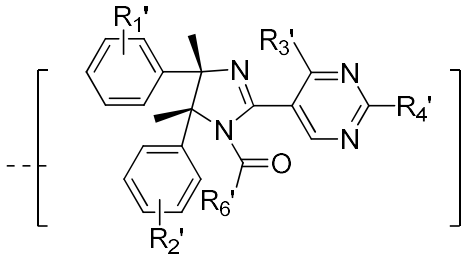
A-1-1



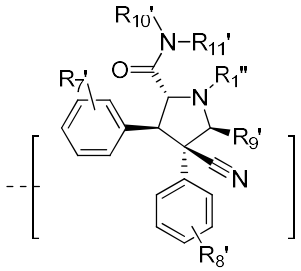
A-1-2



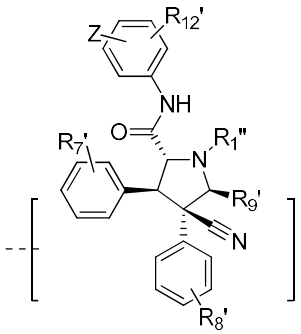
A-1-3



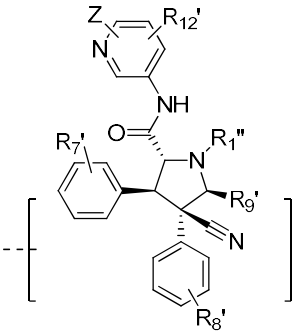
A-1-4



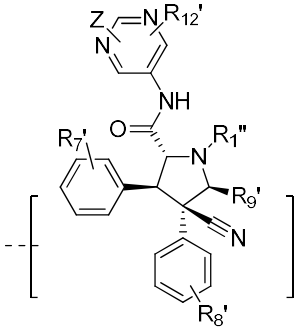
A-4-1



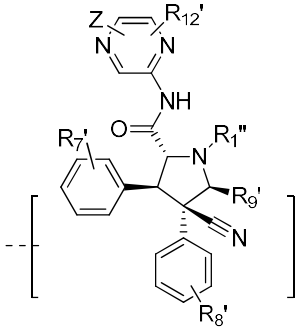
A-4-2



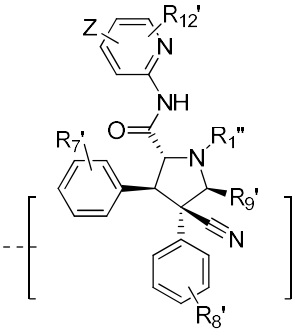
A-4-3



A-4-4



A-4-5



A-4-6

donde:

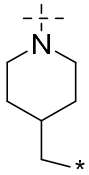
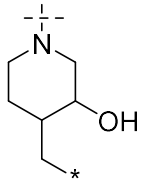
R1’ y R2’ de las Fórmulas A-1-1 a A-1-4 (es decir, A-1-1, A-1-2, A-1-3 y A-1-4) se seleccionan de manera independiente dentro del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, acetileno, CN, CF_3 y

NO_2;

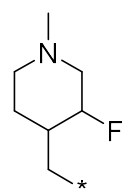
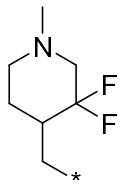
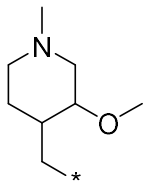
R3’ se selecciona dentro del grupo que consiste en $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2F$, $-OCH_2CH_2OCH_3$ y $-OCH(CH_3)_2$;

R4’ de las Fórmulas A-1-1 a A-1-4 se selecciona dentro del grupo que consiste en H, halógeno, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH(CH_3)_2$, -ciclopropilo, -CN, $-C(CH_3)_2OH$, $-C(CH_3)_2OCH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2CH_2OCH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $-C(CH_3)_2CH_2OCH_2CH_3$, $-C(CH_3)_2CN$, $-C(CH_3)_2C(O)CH_3$, $-C(CH_3)_2C(O)NHCH_3$, $-C(CH_3)_2C(O)N(CH_3)_2$, $-SCH_3$, $-SCH_2CH_3$, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O_2)CH_2CH_3$, $-NHC(CH_3)_3$, $-N(CH_3)_2$, pirrolidinilo y 4-morfolinilo;

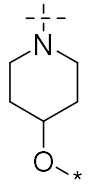
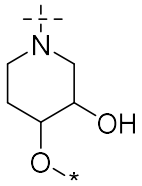
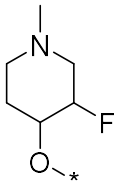
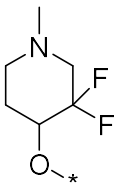
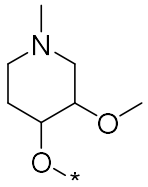
R5’ de las Fórmulas A-1-1 a A-1-4 se selecciona dentro del grupo que consiste en halógeno, -ciclopropilo, $-S(O)_2CH_3$, $-S(O)_2CH_2CH_3$, 1-pirrolidinilo, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$ y $-NHC(CH_3)_3$; y

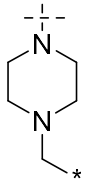
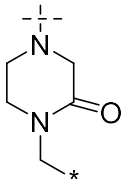
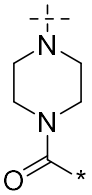
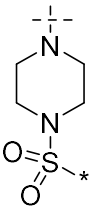
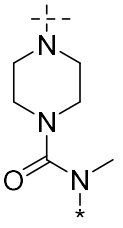
R6’ de las Fórmulas A-1-1 a A-1-4 se selecciona de entre H, , ,

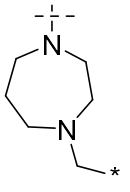
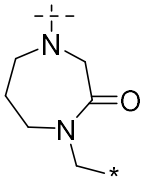
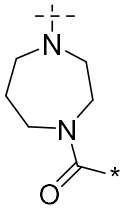
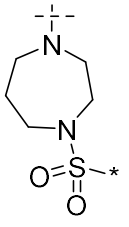
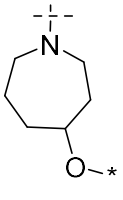
, , ,

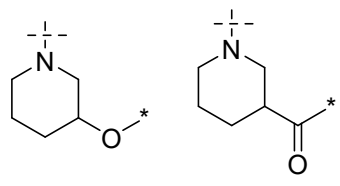
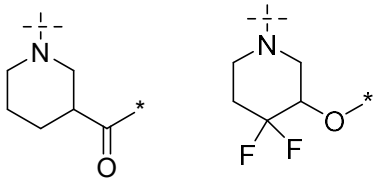
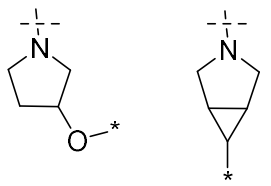
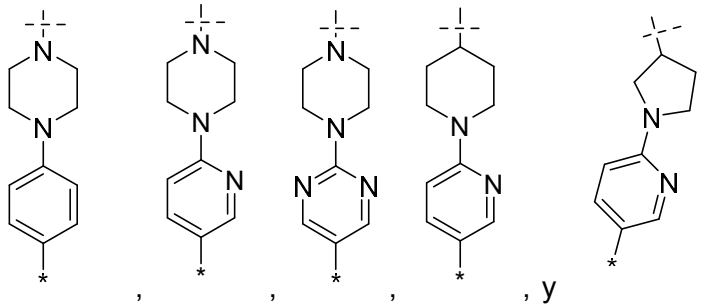
, , , , ,

, , , , ,

, , , , ,

donde el enlazador se une al «*» de $R^{6'}$o al átomo del extremo de $R^{4'}$;

R7' de la Fórmula A-4-1 a A-4-6 es uno o más (p. ej., 1, 2, 3, 4) halógenos;

R8' de la Fórmula A-4-1 a A-4-6 es uno o más grupos (p. ej., 1, 2, 3 o 4 grupos) seleccionados dentro del grupo que consiste en H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, $-NO_2$, etinilo, ciclopropilo, metilo, etilo, isopropilo, vinilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, -OH, otro alquilo C1-6, otro alquenilo C1-6 y alquinilo C1-6, mono, di o trisustituido;

R9' de la Fórmula A-4-1 a A-4-6 se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, hetero arilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, alquenilo y cicloalquenilo sustituido;

Z de la Fórmula A-4-1 a A-4-6 se selecciona dentro del grupo que consiste en H, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ y halógeno;

R10' y R11' de la Fórmula A-4-1 a A-4-6 se seleccionan cada uno de manera independiente dentro del grupo que consiste en H, $(CH_2)_n$-R', $(CH_2)_n$-NR'R'', $(CH_2)_n$-NR'COR'', $(CH_2)_n$-$NR'SO_2R''$, $(CH_2)_n$-COOH, $(CH_2)_n$-COOR', $(CH)_n$-CONR'R'', $(CH_2)_n$-OR', $(CH_2)_n$-SR', $(CH_2)_n$-SOR', $(CH_2)_n$-CH(OH)-R', $(CH_2)_n$-COR', $(CH_2)_n$-SO_2R', $(CH_2)_n$-SONR'R'', $(CH_2)_n$-$SO_2NR'R''$, $(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-R', $(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-OH, $(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-OR', $(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-NR'R'', $(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-NR'COR'', $(CH_2CH_2O)_m(CH_2)_n$-$NR'SO_2R''$, $(CH_2CH_2O)_m(CH_2)_n$-COOH, $(CH_2CH_2O)_m(CH_2)_n$-COOR', $(CH_2CH_2O)_m$-(CH2)$_n$-CONR'R'', $(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-SO_2R', $(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-COR', $(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-SONR'R'', $(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-$SO_2NR'R''$, $(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$R', (CH_2)p-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-OH, $(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-(CH$_2$)n-OR', $(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-NR'R'', $(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-NR'COR'', $(CH_2)_p$-(CH_2CH_2O)m-$(CH_2)_n$-$NR'SO_2R''$, $(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-COOH, $(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-COOR', $(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-CONR'R'',

$(CH_2)p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-SO_2R', $(CH2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-COR', $(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-SONR'R'', $(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-SO_2NR'R'', Arilo-$(CH_2)_n$-COOH y heteroarilo-alquilo-CO-alquilo-NR'R''m, donde el alquilo puede sustituirse con OR' y heteroarilo-$(CH_2)_n$-heterociclo donde el heterociclo opcionalmente puede sustituirse con alquilo, hidroxilo, COOR' y COR'; donde R' y R'' se seleccionan de entre H, alquilo, alquilo sustituido con halógeno, hidroxilo, NH2, NH(alquilo), $N(alquilo)_2$, oxo, carboxi, cicloalquilo y heteroarilo;

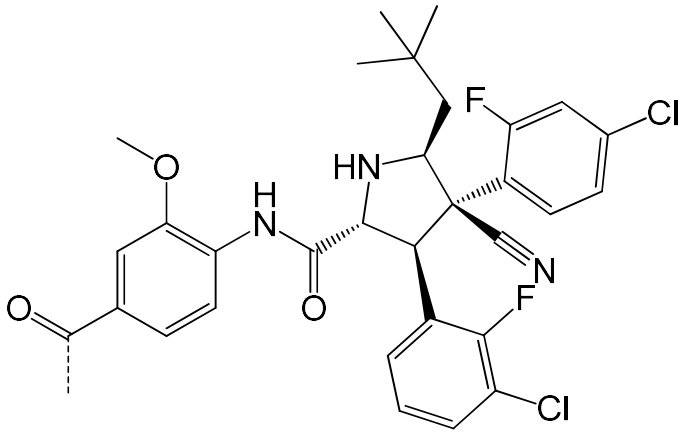
m, n y p son de manera independiente de 0 a 6;

R12' de la Fórmula A-4-1 a A-4-6 se selecciona dentro del grupo que consiste en -O-(alquilo), -O-(alquilo)-acoxi, -C(O)-(alquilo), -C(OH)-alquilo-alcoxi, -C(O)-NH-(alquilo), -C(O)-N-$(alquilo)_2$, -S(O)-(alquilo), $S(O)_2$-(alquilo), -C(O)-(amina cíclica) y -O-arilo-(alquilo), -O-arilo-(alcoxi);

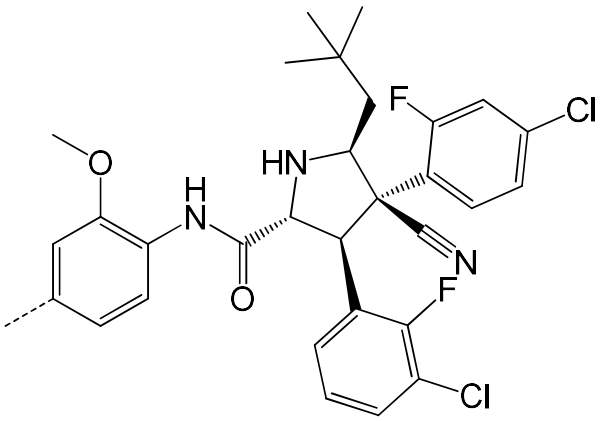
R1'' de la Fórmula A-4-1 a A-4-6 se selecciona dentro del grupo que consiste en H, alquilo, alquilo sustituido con arilo, alquilo sustituido con aloxi, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido con ari, y cicloalquilo sustituido con alcoxi; y

 indica conexión con L.

15. El compuesto bifuncional de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, donde el MLM se selecciona de entre:



y

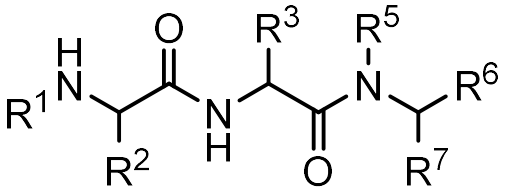


.

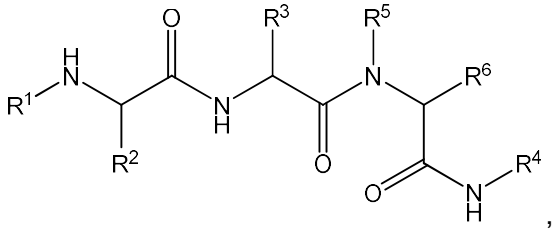
16. El compuesto bifuncional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el ULM es un resto de unión a la ubiquitina ligasa E3 de IAP (ILM) que comprende los aminoácidos alanina (A), valina (V), prolina (P) e isoleucina (I) o sus miméticos no naturales.

17. El compuesto bifuncional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o 16, donde el ULM es un resto de unión a la ubiquitina ligasa E3 de IAP (ILM) que comprende un fragmento de tetrapéptido de AVPI o derivado de este.

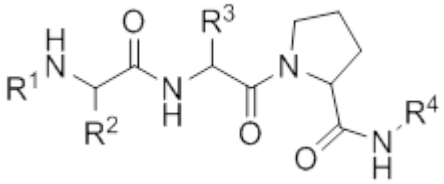
18. El compuesto bifuncional de acuerdo con la reivindicación 16 o 17, donde el ILM se selecciona dentro del grupo que consiste en las estructuras químicas representadas por las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V):



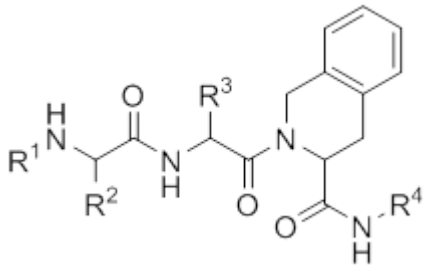
(I),



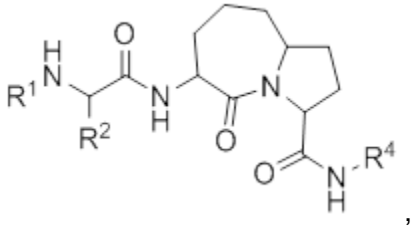
(II),



(III),



(IV),



(V)

donde:

R^1 para las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V) se selecciona de entre H o alquilo;

R^2 para las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V) se selecciona de entre H o alquilo;

R^3 para las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V) se selecciona de entre H, alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo;

R^5 y R^6 para las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V) se seleccionan de manera independiente de entre H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o, más preferentemente, R^5 y R^6 tomados

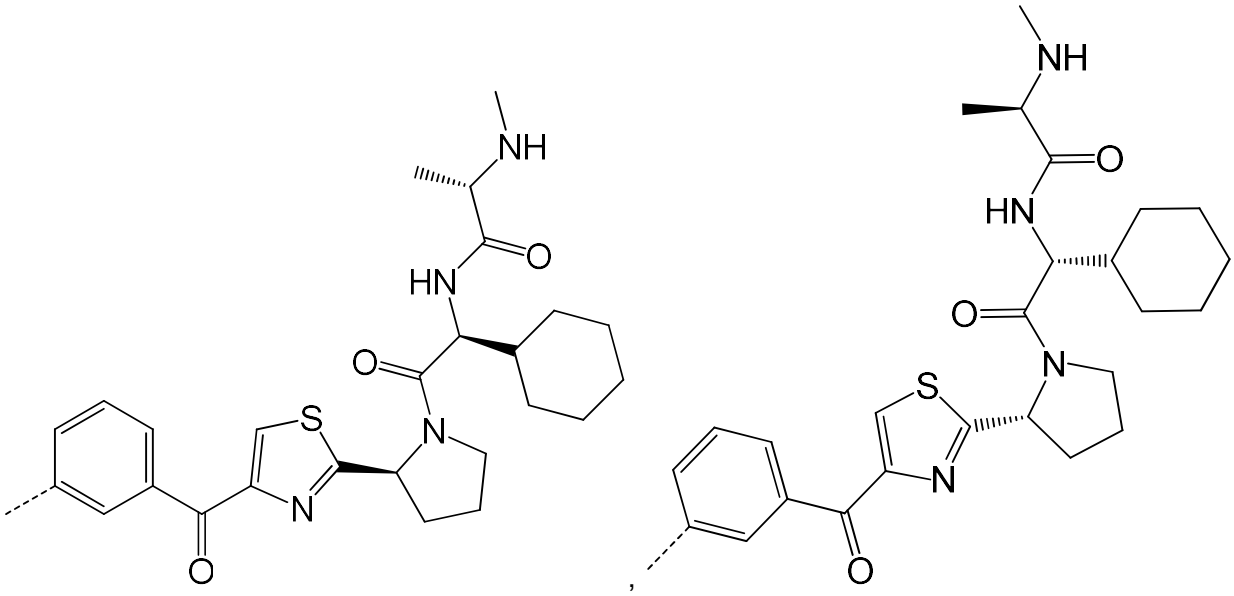
juntos para las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V) forman un anillo pirrolidina o piperidina opcionalmente fusionado de manera adicional a 1-2 anillos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede fusionarse de manera adicional a otro anillo cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

R^3 y R^5 para las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V) tomados juntos pueden formar un anillo de 5-8 miembros opcionalmente fusionado de manera adicional a 1-2 anillos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo;

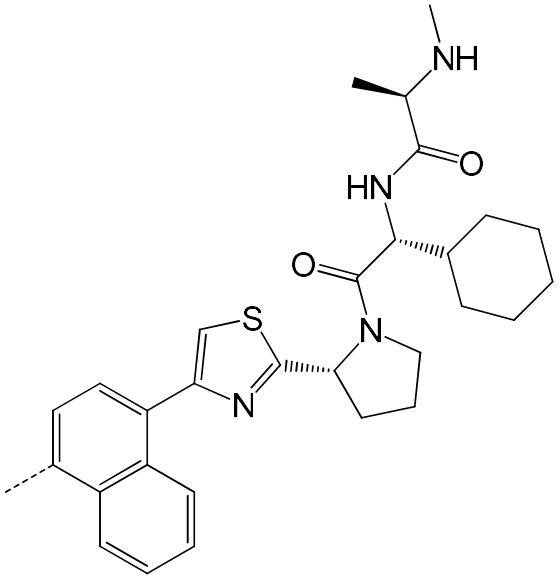
R^7 para las Fórmulas (I), (II), (III), (IV) y (V) se selecciona de entre cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo, arilo-C(O)-R^4, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilo-C(O)-R^4, heteroarilo-R^4, heteroarilo-naftaleno, heteroarilalquilo o -C(O)NH–R^4, cada uno de los cuales opcionalmente se sustituye de manera adicional con 1-3 sustituyentes que se seleccionan de entre halógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, ciano, (hetero)cicloalquilo, arilo, (hetero)arilo, –C(O)NH–R^4 o C(O)–R^4; y

R^4 se selecciona de entre alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, arilo o arilo bicíclico, arilalquilo, heteroarilo o heteroarilo bicíclico, heteroarilalquilo, opcionalmente sustituido de manera adicional con 1-3 sustituyentes tal como se describió anteriormente.

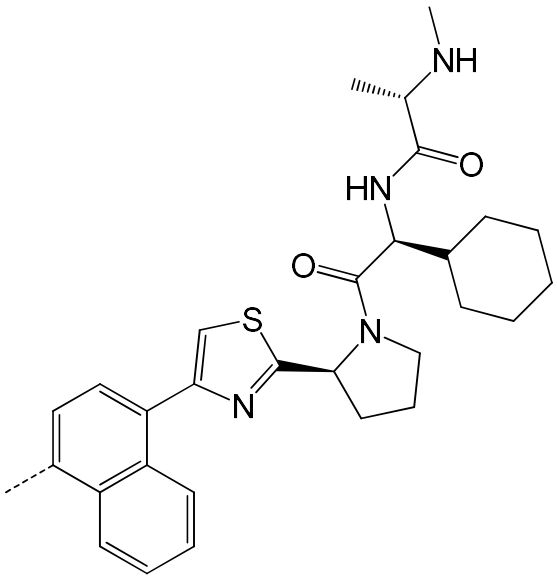
19. El compuesto bifuncional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16-18, donde el ILM se selecciona dentro del grupo que consiste en:



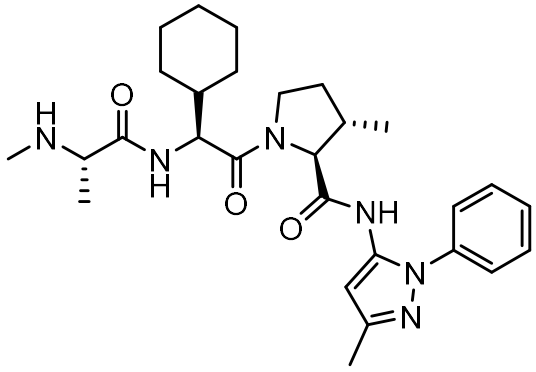
,


NH
O
HN
O
S
N
N

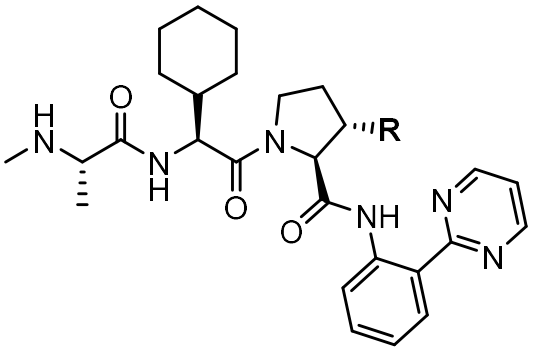
,


NH
O
HN
O
S
N
N

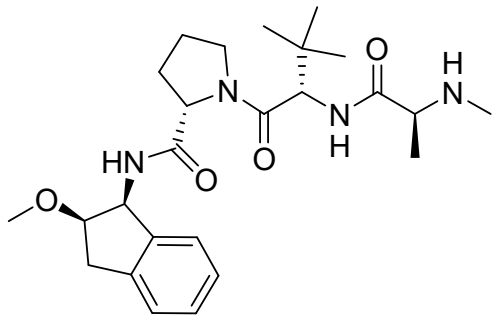
,


H
N
O
N
H
N
O
O
NH
N
N

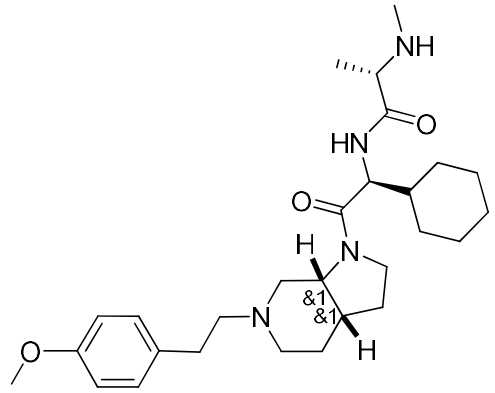
;


H
N
O
N
H
N
O
R
O
NH
N
N

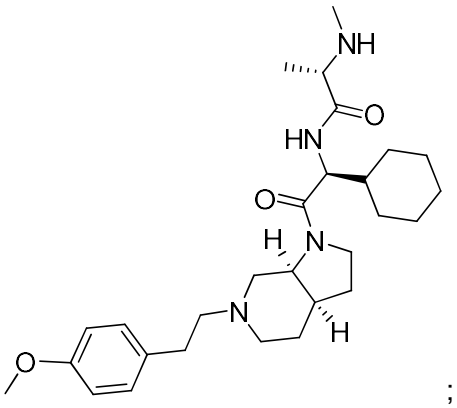
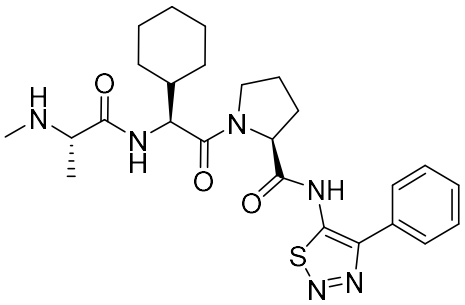
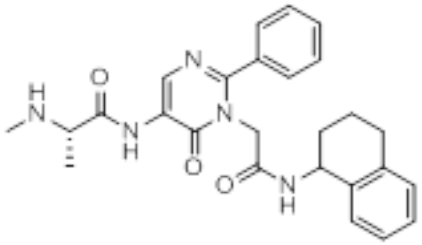
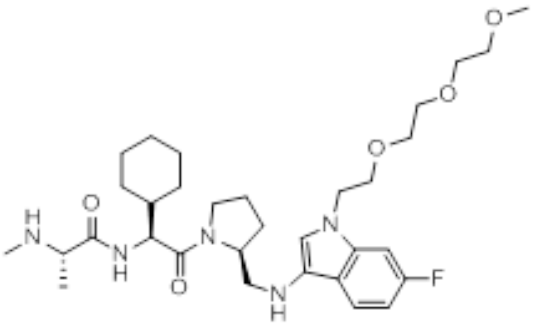
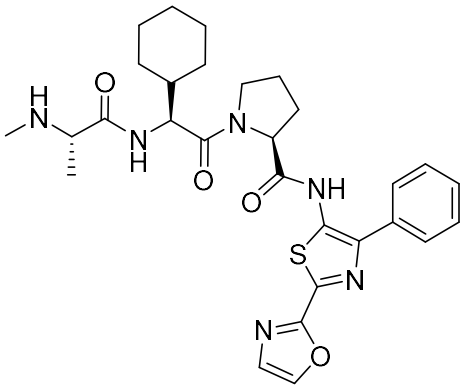
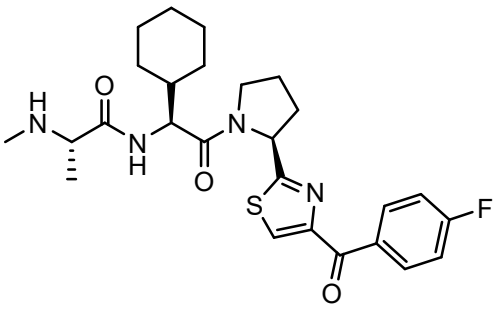
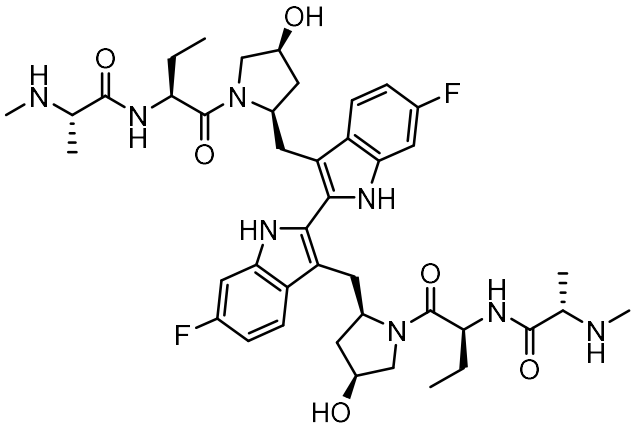
;

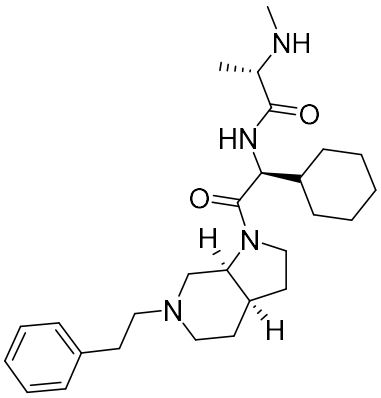

N
O
H
N
N
H
O
HN
O
O

;


NH
O
HN
O
H
N
&1
&1
N
O
H

;


;

;

;

;

;

;

y



.

20. El compuesto bifuncional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, donde el enlazador (L) comprende una unidad estructural química representada por la fórmula:

$$-(A^L)_q-\ ,$$

donde:

$(A^L)_q$ es un grupo que se conecta con al menos uno de un ULM, PTM, o ambos;

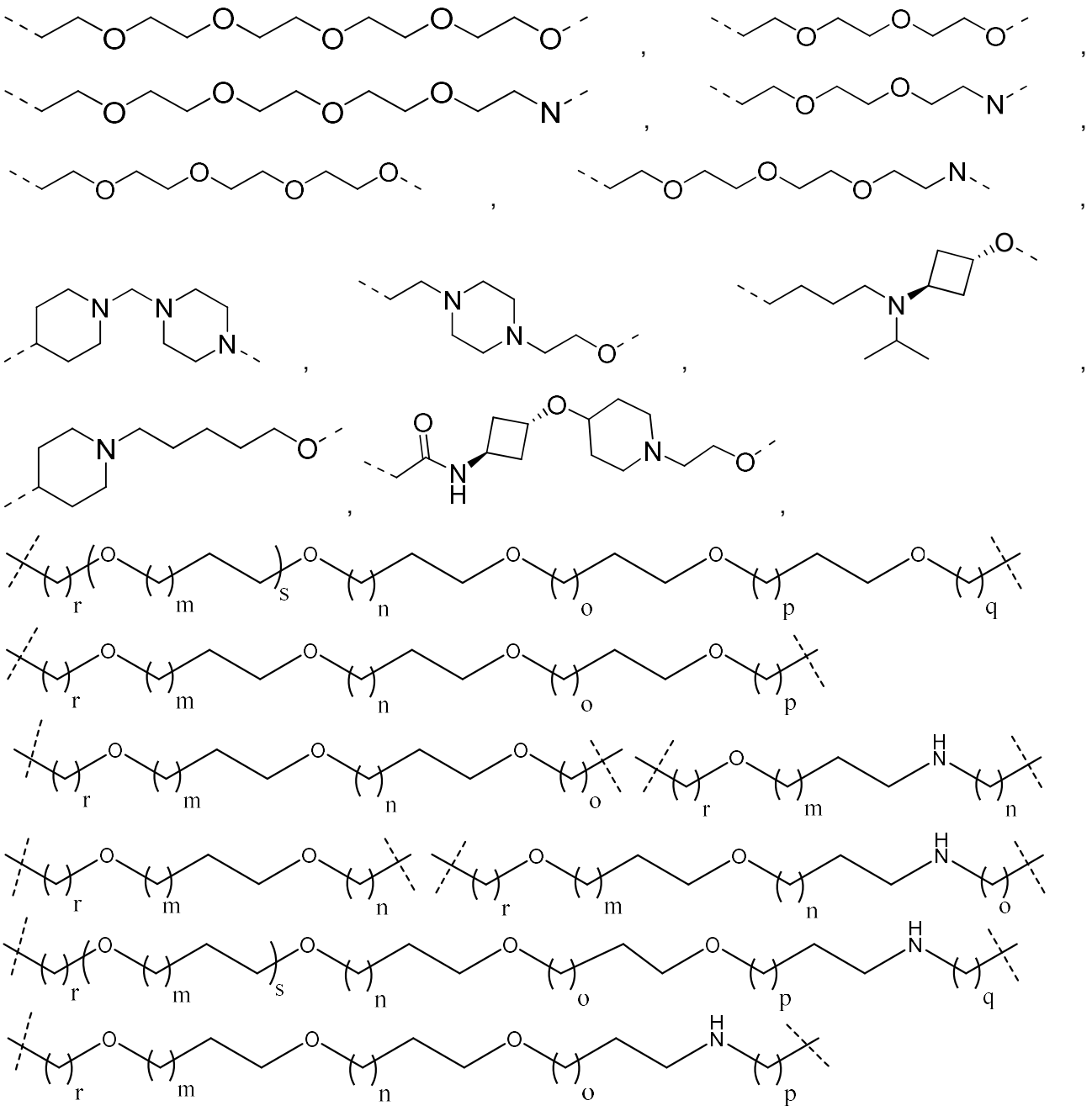
q es un número entero mayor o igual que 1;

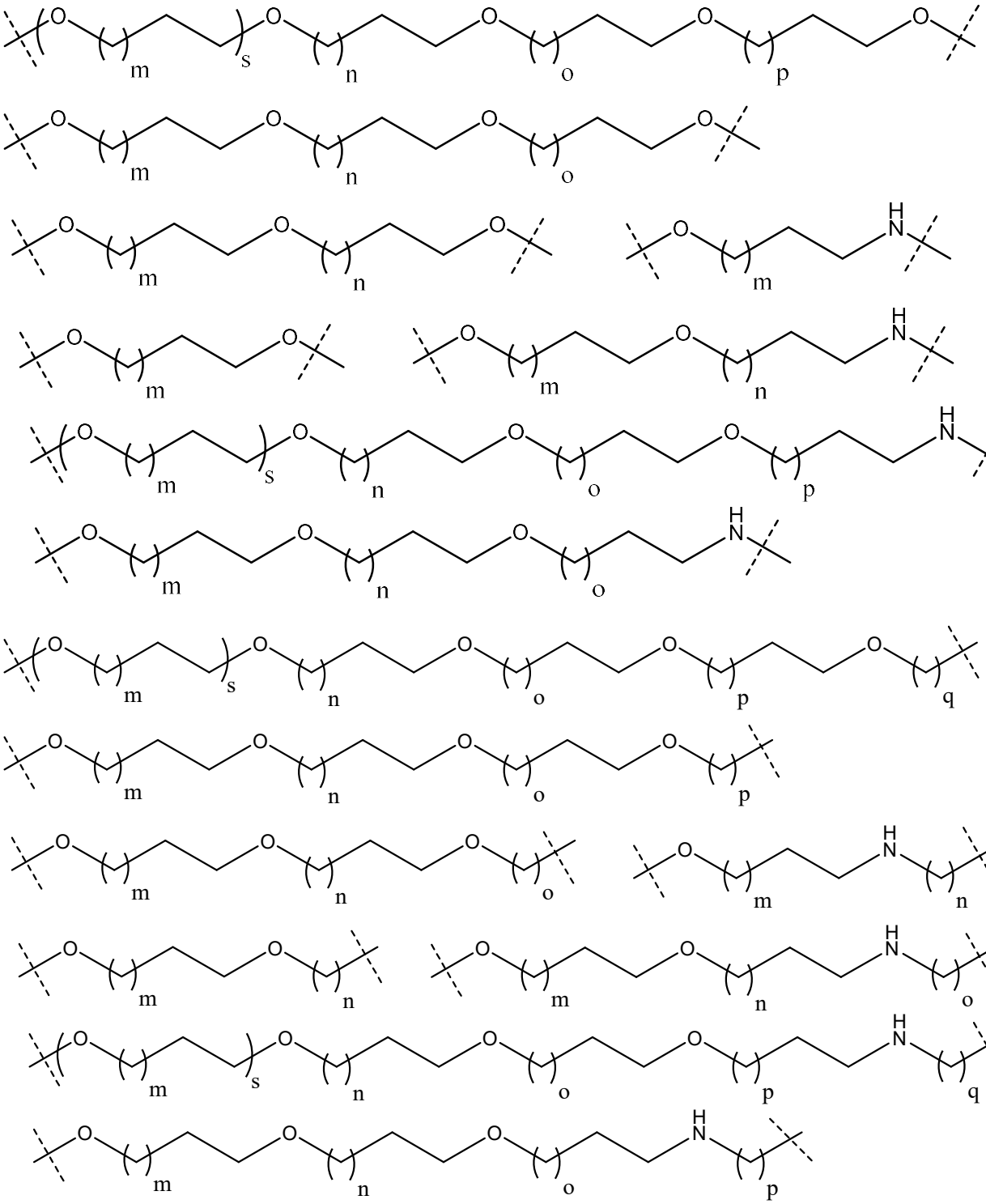
cada A^L se selecciona de manera independiente dentro del grupo que consiste en un enlace, $CR^{L1}R^{L2}$, O, S, SO, SO_2, NR^{L3}, SO_2NR^{L3}, $SONR^{L3}$, $CONR^{L3}$, $NR^{L3}CONR^{L4}$, $NR^{L3}SO_2NR^{L4}$, CO, $CR^{L1}=CR^{L2}$, C≡C, $SiR^{L1}R^{L2}$, $P(O)R^{L1}$, $P(O)OR^{L1}$, $NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$, $NR^{L3}C(=NCN)$, $NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$, cicloalquilo C_{3-11} opcionalmente sustituido con 0-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, heterocicliloC_{3-11} opcionalmente sustituido con 0-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, arilo opcionalmente sustituido con 0-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, heteroarilo opcionalmente sustituido con 0-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, donde R^{L1} o R^{L2}, cada uno de manera independiente se enlaza opcionalmente a otros grupos para formar un resto cicloalquilo y/o heterociclilo, opcionalmente sustituido con 0-4 grupos R^{L5}; y

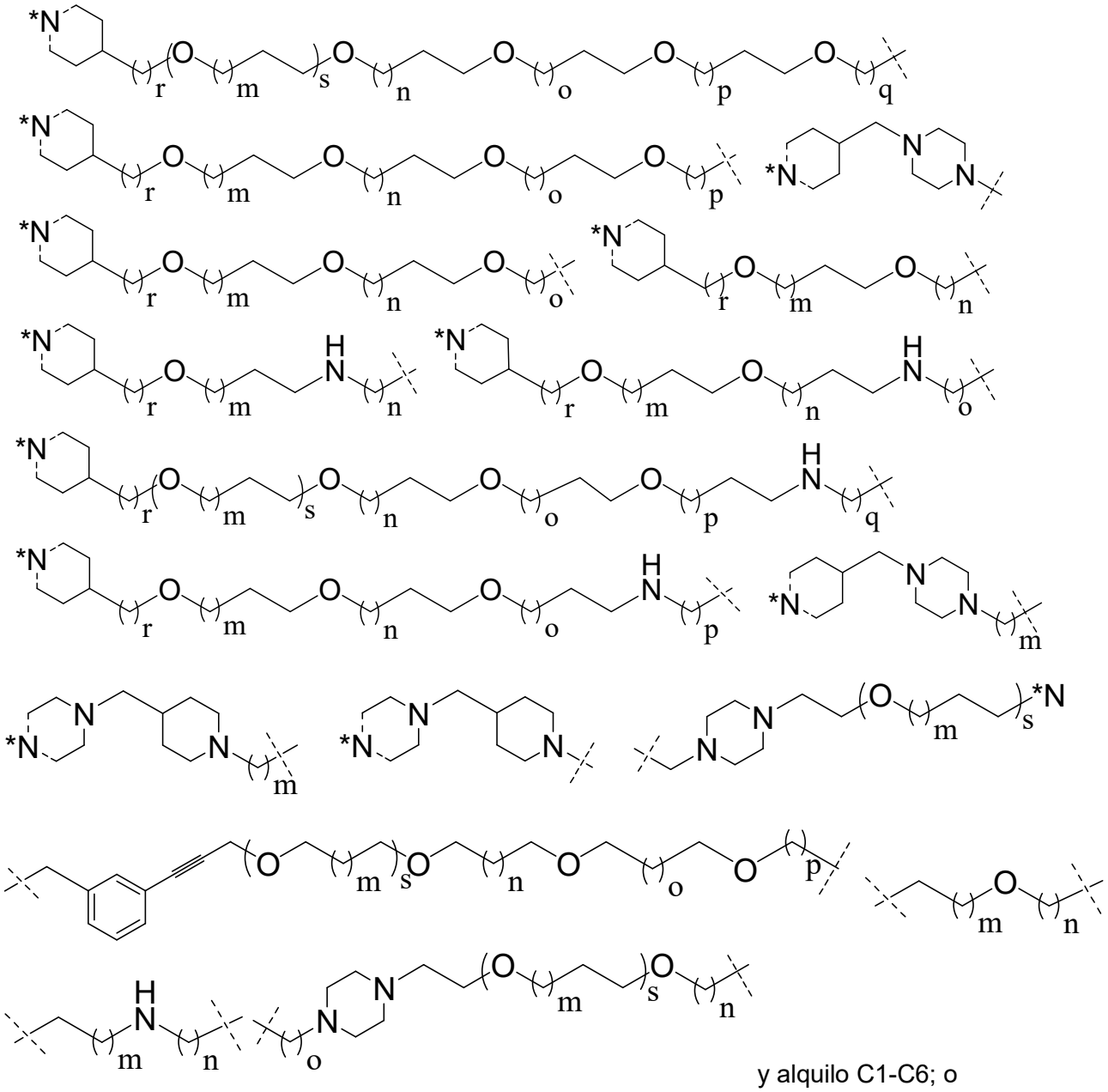
R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4} y R^{L5} son, cada uno de manera independiente, H, halo, alquilo C_{1-8}, Oalquilo C_{1-8}, Salquilo C_{1-8}, NHalquilo C_{1-8}, N(alquilo C_{1-8})$_2$, cicloalquilo C_{3-11}, arilo, heteroarilo, heterociclilo C_{3-11}, Ocicloalquilo C_{1-8}, Scicloalquilo C_{1-8}, NHcicloalquilo C_{1-8}, N(cicloalquilo C_{1-8})$_2$, N(cicloalquilo C_{1-8})(alquilo C_{1-8}), OH, NH_2, SH, SO_2alquilo C_{1-8}, P(O)(Oalquilo C_{1-8})(alquilo C_{1-8}), P(O)(Oalquilo C_{1-8})$_2$, CC-alquilo C_{1-8}, CCH, CH=CH(alquilo C_{1-8}), C(alquilo C_{1-8})=CH(alquilo C_{1-8}), C(alquilo C_{1-8})=C(alquilo C_{1-8})$_2$, $Si(OH)_3$, Si(alquilo C_{1-8})$_3$, Si(OH)(alquilo C_{1-8})$_2$, COalquilo C_{1-8}, CO_2H, halógeno, CN, CF_3, CHF_2, CH_2F, NO_2, SF_5, SO_2NHalquilo C_{1-8}, SO_2N(alquilo C_{1-8})$_2$, SONHalquilo C_{1-8}, SON(alquilo C_{1-8})$_2$, CONHalquilo C_{1-8}, CON(alquilo C_{1-8})$_2$, N(alquilo C_{1-8})CONH(alquilo C_{1-8}), N(alquilo C_{1-8})CON(alquilo C_{1-8})$_2$, NHCONH(alquilo C_{1-8}), NHCON(alquilo C_{1-8})$_2$, $NHCONH_2$, N(alquilo C_{1-8})SO_2NH(alquilo C_{1-8}), N(alquilo C_{1-8}) SO_2N(alquilo C_{1-8})$_2$, NH SO_2NH(alquilo C_{1-8}), NH SO_2N(alquilo C_{1-8})$_2$, NH SO_2NH_2.

21. El compuesto bifuncional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, donde L es un medio para el acoplamiento covalente del PTM con el ULM.

22. El compuesto bifuncional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, donde la unidad A^L del enlazador (L) se selecciona dentro del grupo que consiste en:







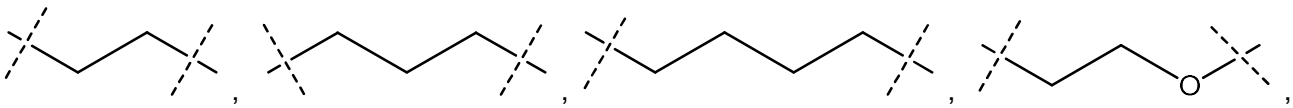
y alquilo C1-C6; o

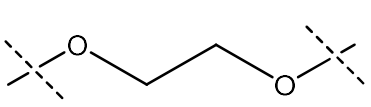
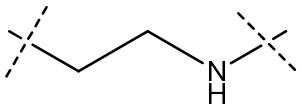
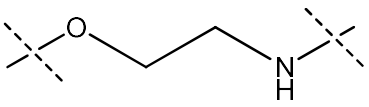
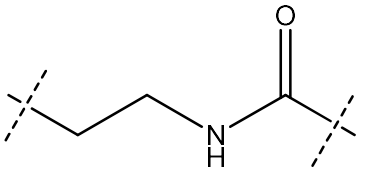
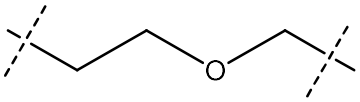
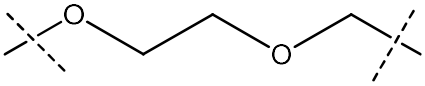
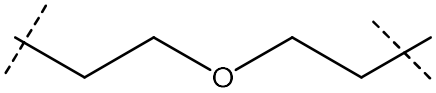
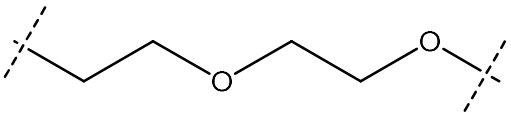
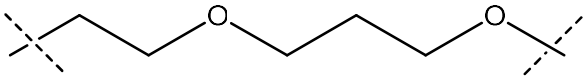
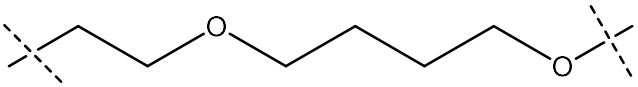
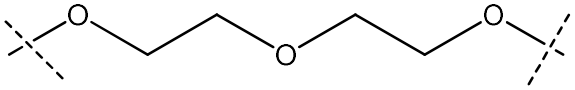
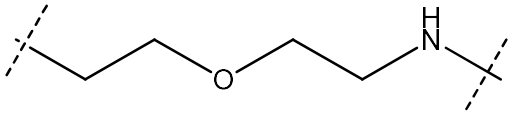
donde:

*N del heterocicloalquilo es compartido con el PTM; y

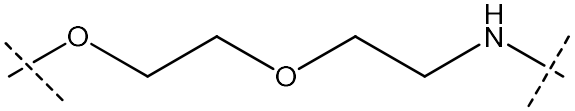
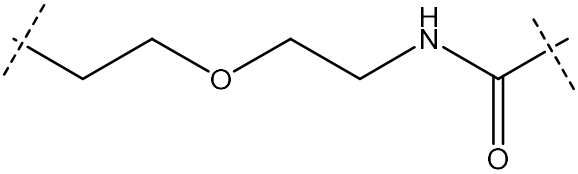
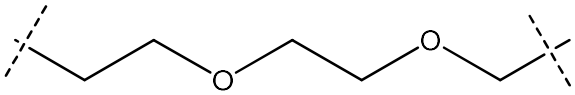
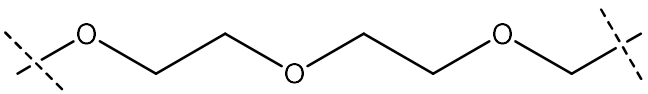
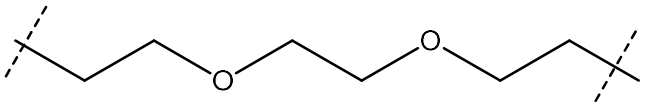
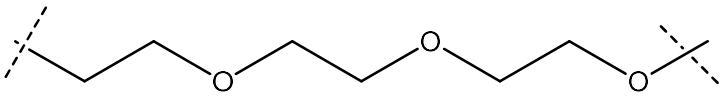
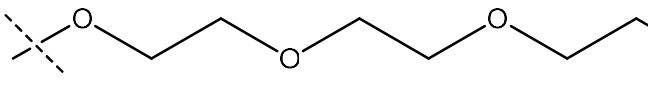
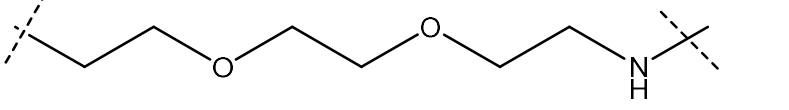
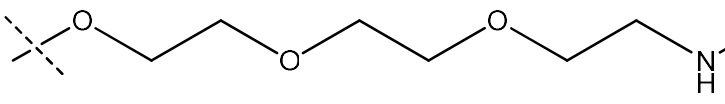
cada m, n, o, p, q, r y s se selecciona de manera independiente de entre 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y 20.

23. El compuesto bifuncional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, donde la unidad A^L del enlazador (L) se selecciona dentro del grupo que consiste en:



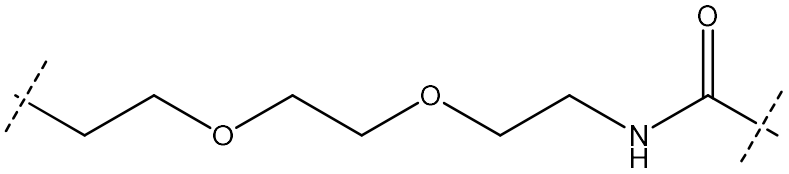
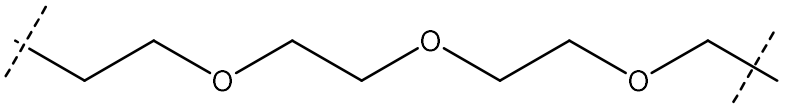
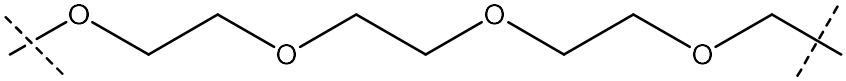
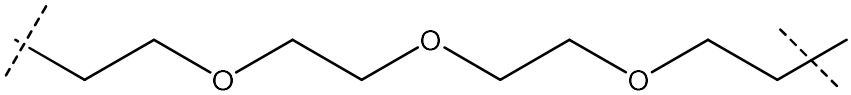
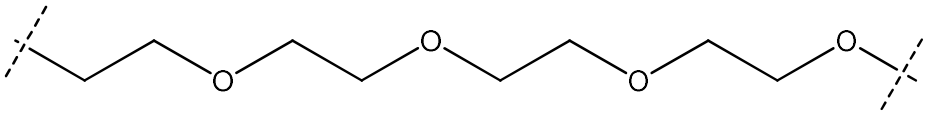
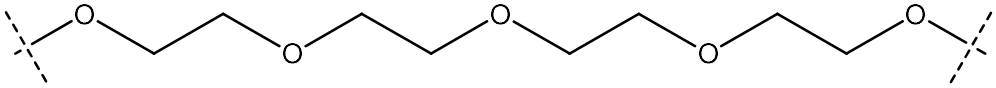
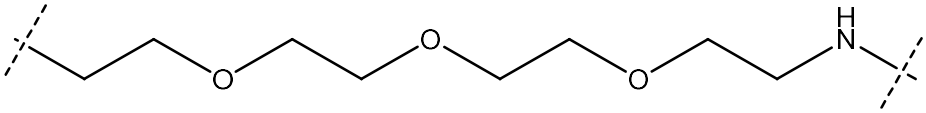
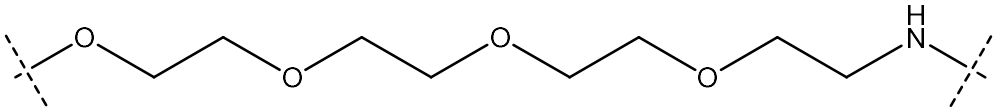
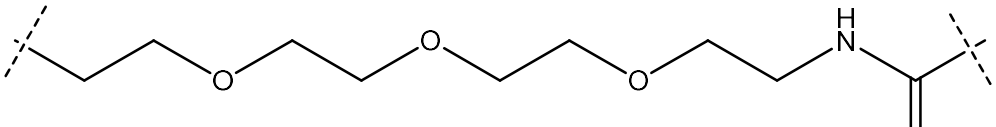

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

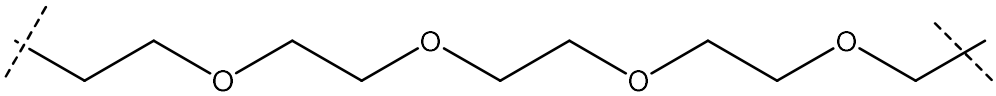
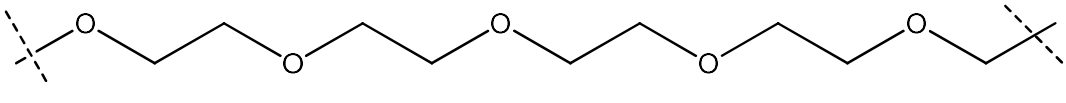
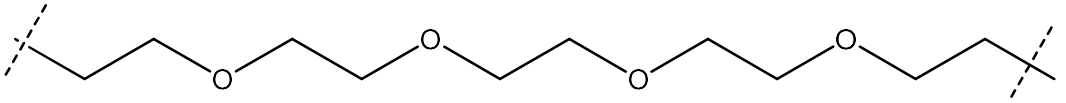
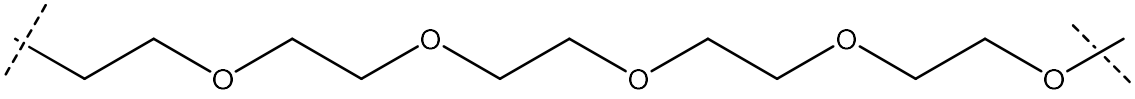
,

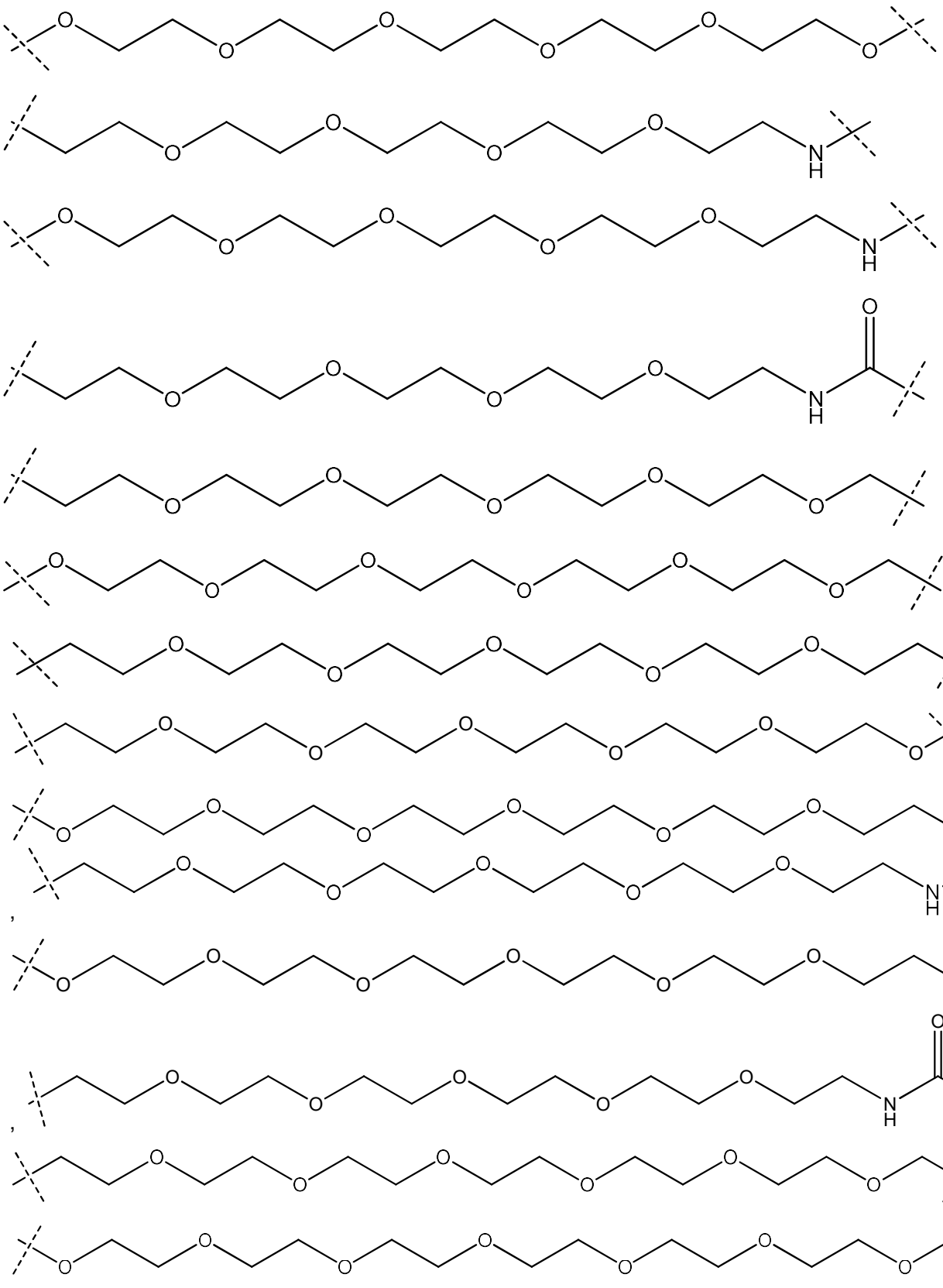
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

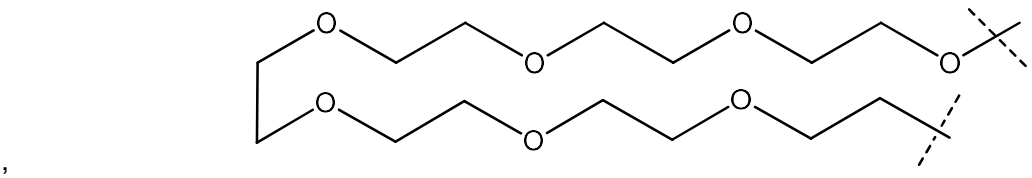
,

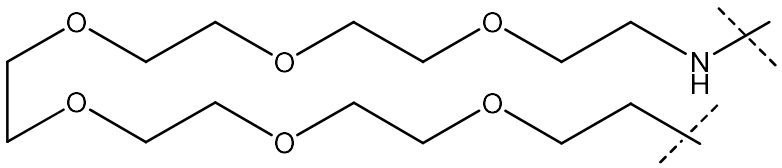
,

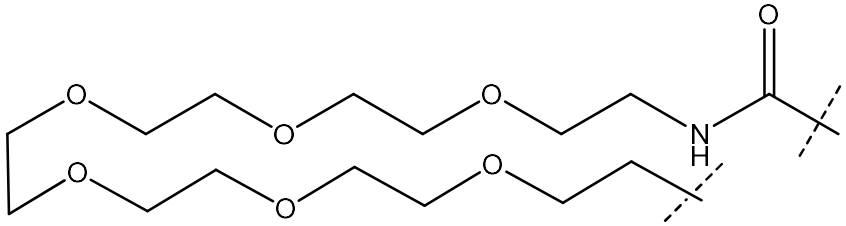

,

,

,

,

,

,

,

,

,

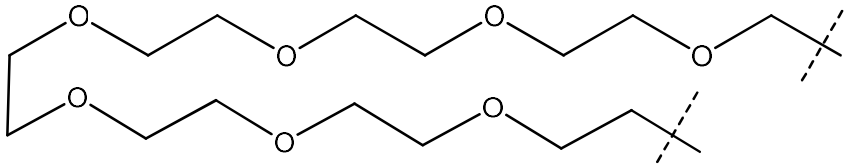
,

,

,

,

,

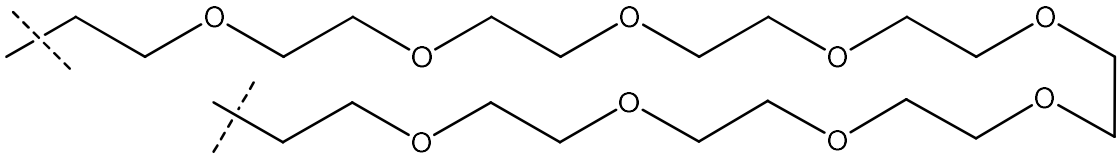


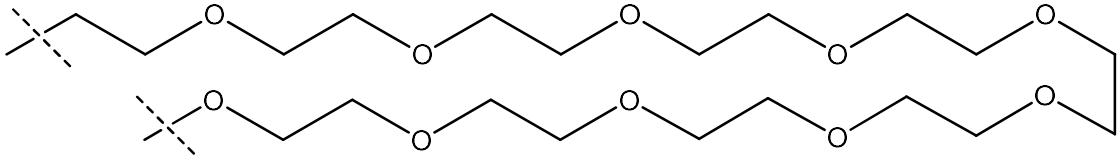

,

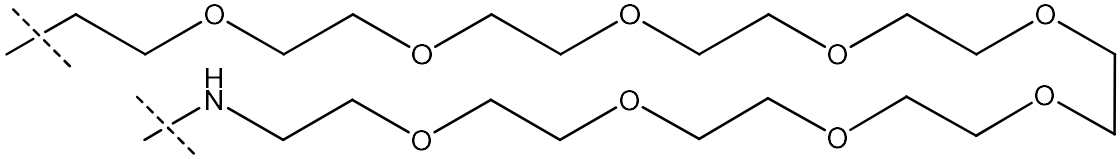

,

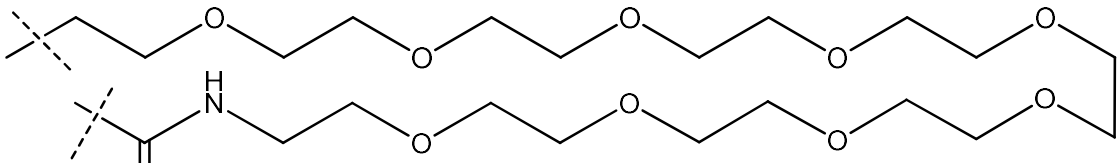

,


,

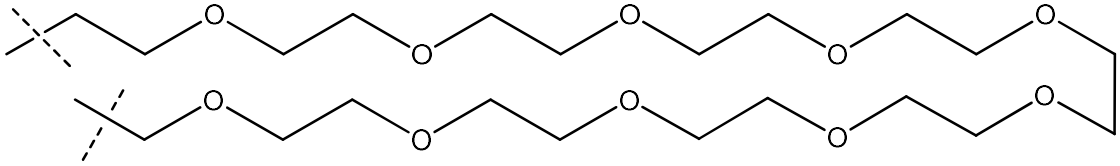

,

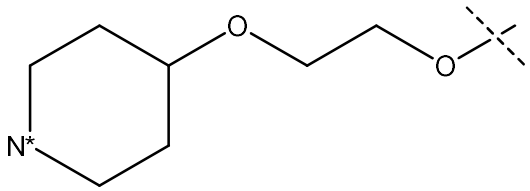

,

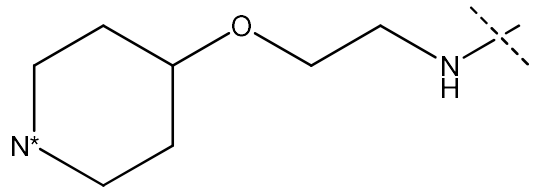

,

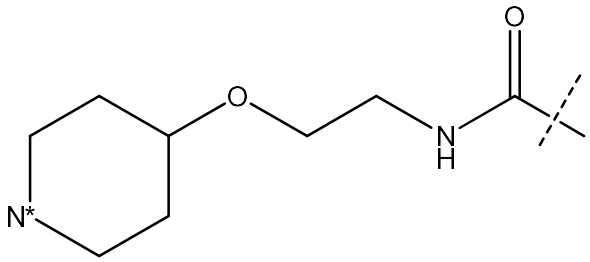

,

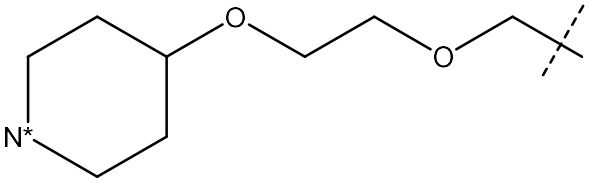

,

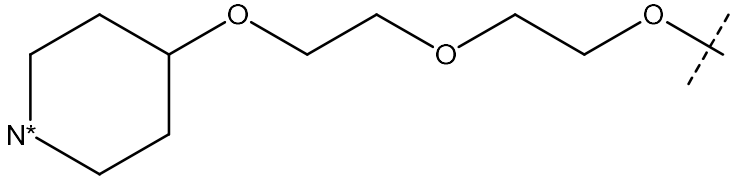

,

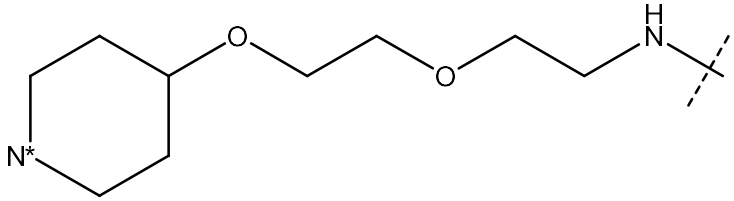

,

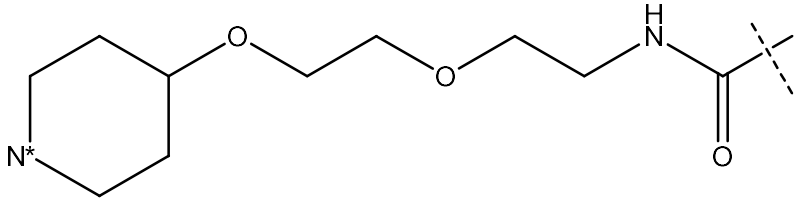

,


,

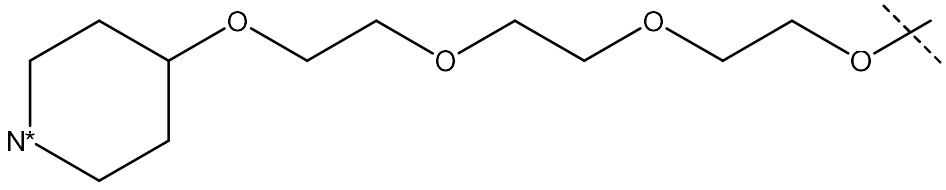

,

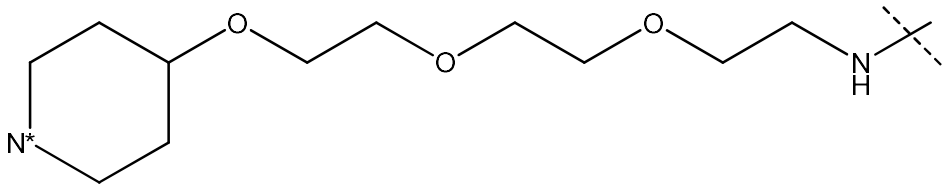

,


,

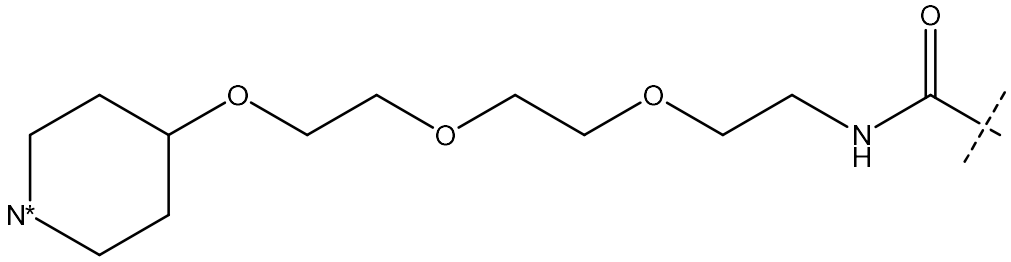

,

,

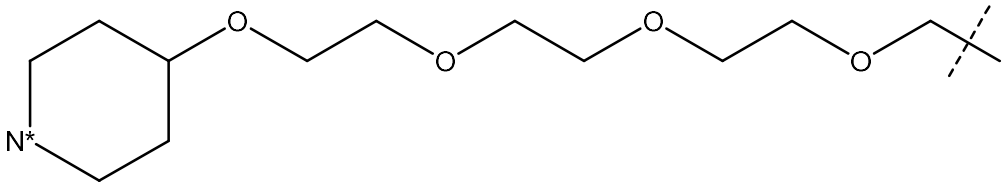

,



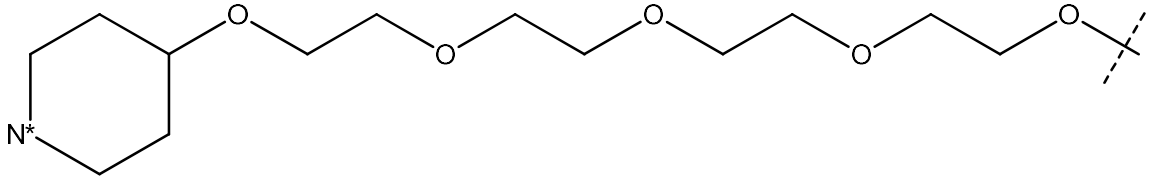
,



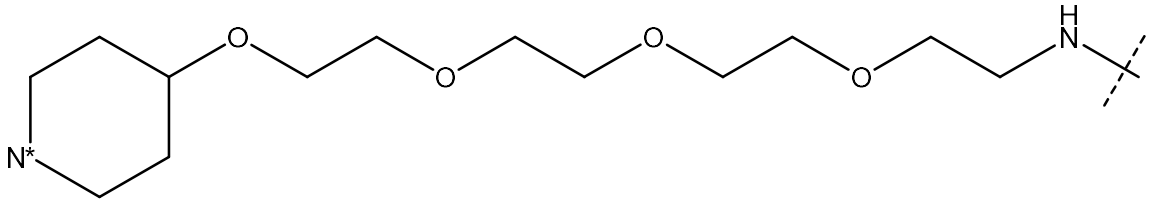
,



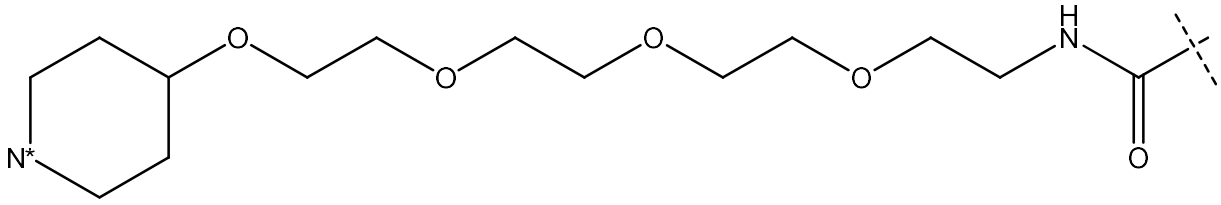
,



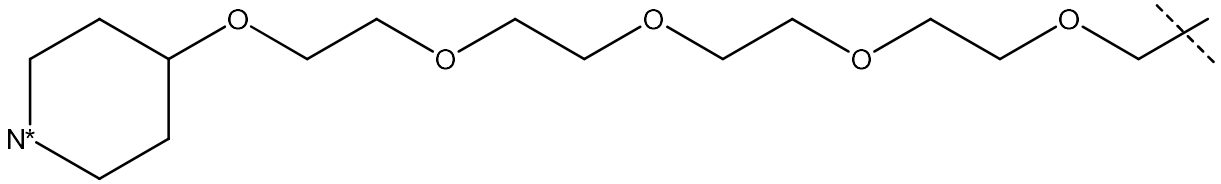
,



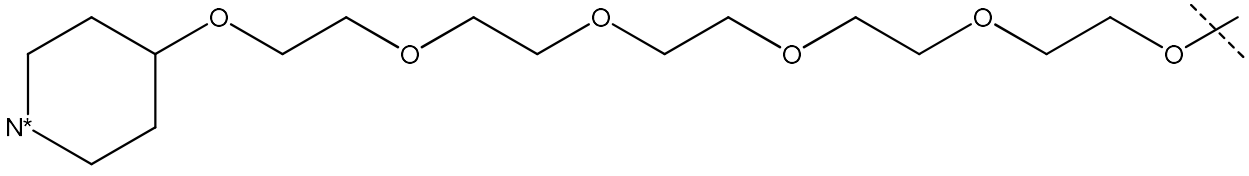
,



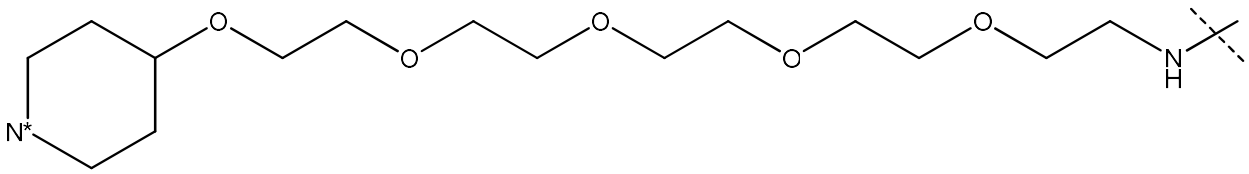
,

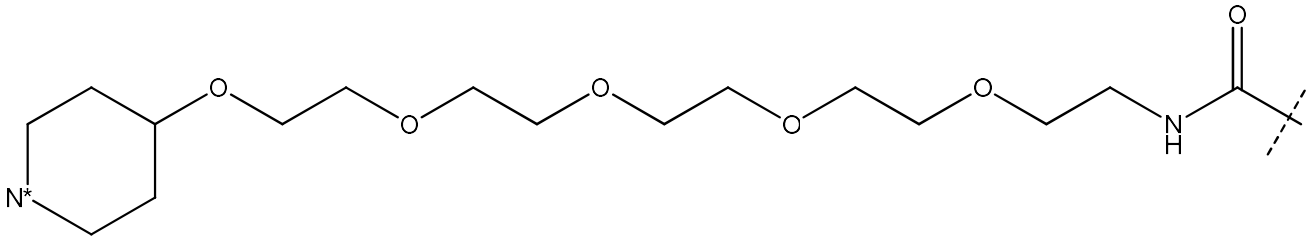


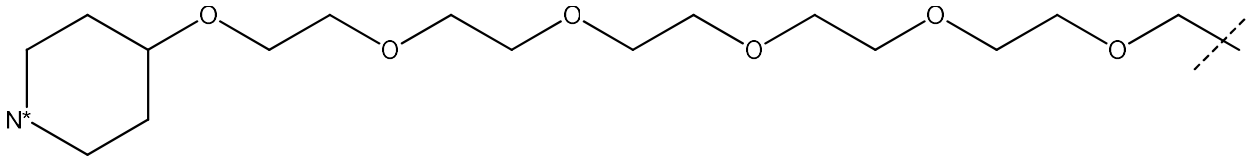
,

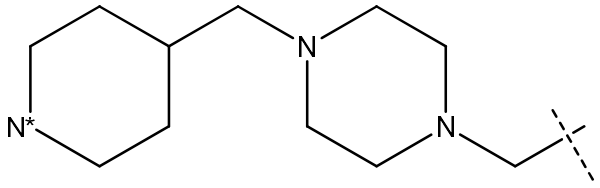


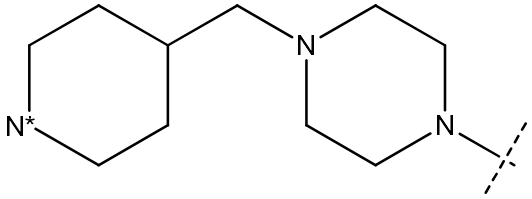
,

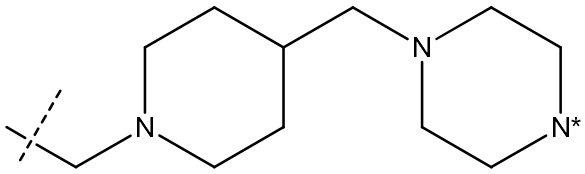

,

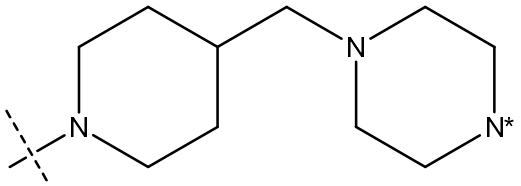

,

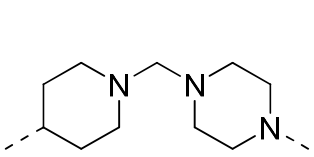

,

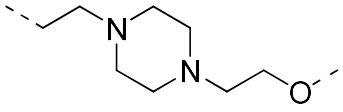

,

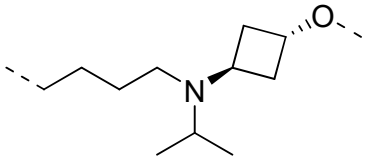

,

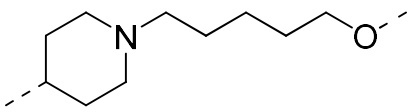

,

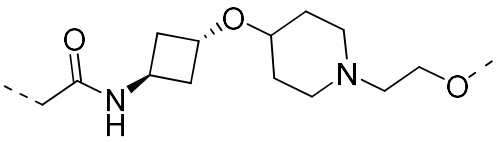

,

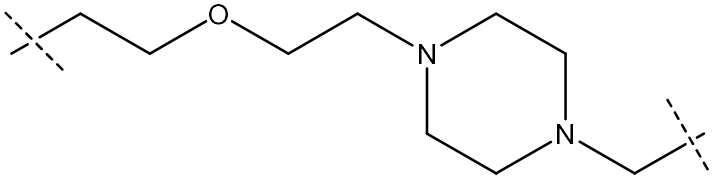

,

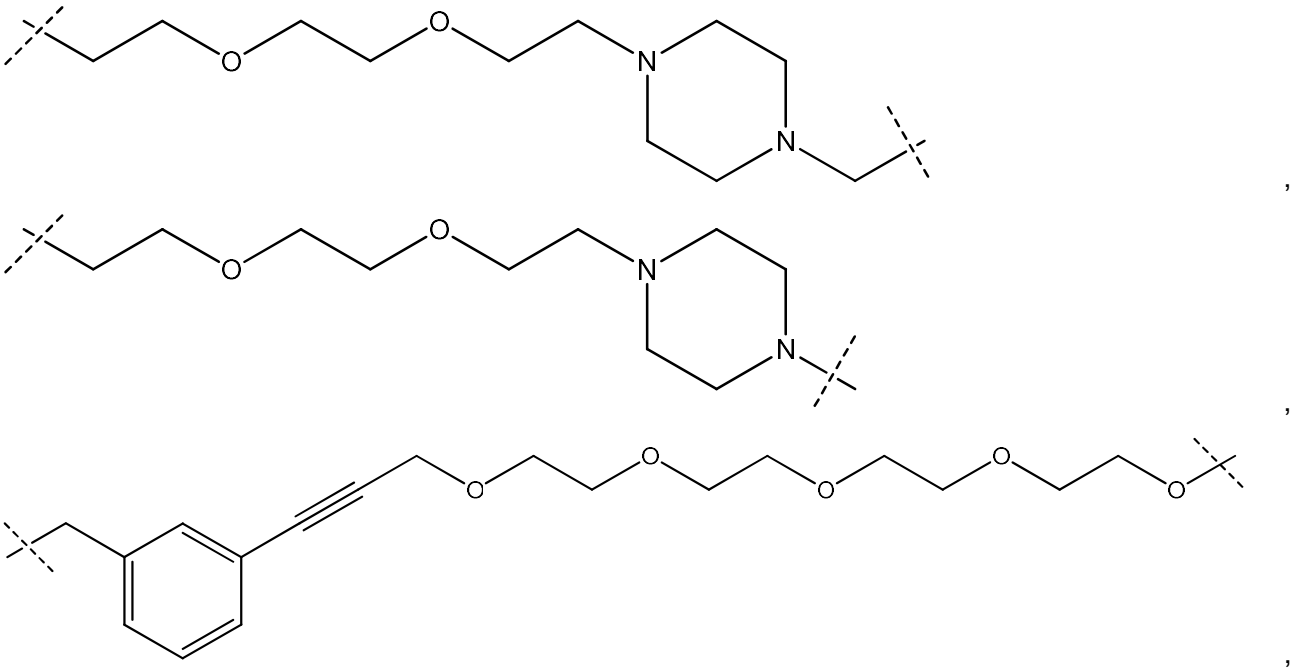

,


,


,


,



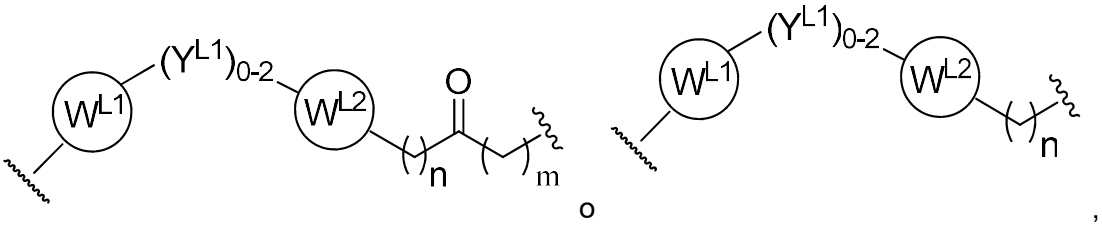


donde N* del heterocicloalquilo es compartido con el PTM.

24. El compuesto bifuncional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, donde el enlazador (L) es un grupo polietilenoxi opcionalmente sustituido con arilo o fenilo que comprende de 1 a 10 unidades de etilenglicol.

25. El compuesto bifuncional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, donde el enlazador es un alquilo C_1-C_{50}, donde cada carbono opcionalmente se sustituye con (1) un heteroátomo seleccionado de entre átomos de N, S, P o Si que tiene una cantidad adecuada de hidrógenos y/o sustituciones para completar la valencia, (2) un cicloalquilo o cicloalquilo bicíclico opcionalmente sustituido, (3) un heterocicloalquilo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, (4) un arilo o arilo bicíclico opcionalmente sustituido, o (5) heteroarilo o heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido, con la condición de que no haya enlaces heteroátomo-heteroátomo (p. ej., sin heteroátomos enlazados de manera covalente o ubicados en adyacencia).

26. El compuesto bifuncional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, donde el enlazador (L) comprende la siguiente estructura química:



donde:

cada uno de W^{L1} y W^{L2} de manera independiente está ausente, o es un anillo de 4-8 miembros

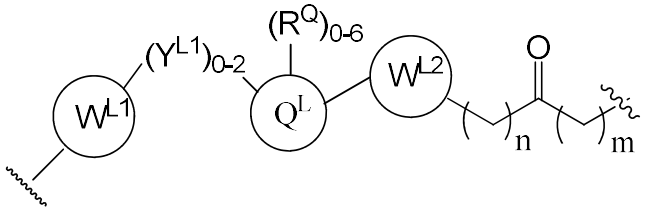
con 0-4 heteroátomos, opcionalmente sustituido con RQ, cada RQ es de manera independiente un H, halo, OH, CN, CF3, alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alcoxi C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, o 2 grupos RQ tomados junto con el átomo al que se unen forman un sistema de anillo de 4-8 miembros que contiene 0-4 heteroátomos;

Y^{L1} es cada uno de manera independiente un enlace, alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, y opcionalmente uno o más átomos de C se remplazan con O; o alcoxi C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido;

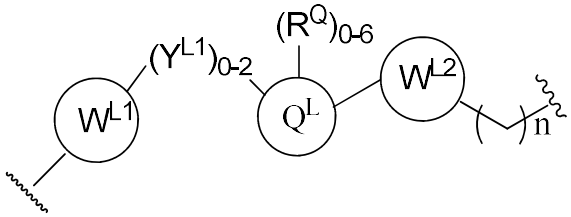
n es 0-10; y

 indica el punto de unión a los restos PTM o ULM.

27. El compuesto bifuncional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, donde el enlazador (L) comprende la siguiente estructura química:



o



,

donde:

cada uno de W^{L1} y W^{L2} de manera independiente está ausente o es arilo, heteroarilo, cíclico, heterocíclico, alquilo C_{1-6} y opcionalmente uno o más átomos de C se remplazan con O o N, alqueno C_{1-6} y opcionalmente uno o más átomos de C se remplazan con O, alquino C_{1-6} y opcionalmente uno o más átomos de C se remplazan con O, bicíclico, biarilo, biheteroarilo o biheterocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con R^Q, cada R^Q es de manera independiente un H, halo, OH, CN, CF_3, hidroxilo, nitro, C≡CH, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, Oalquilo C_{1-3} opcionalmente sustituido (p. ej., opcionalmente sustituido por 1 o más –F), OH, NH_2, $NR^{Y1}R^{Y2}$, CN, o 2 grupos R^Q, tomados junto con el átomo al que se unen, forman un sistema de anillo de 4-8 miembros que contiene 0-4 heteroátomos;

cada Y^{L1} es de manera independiente un enlace, NR^{YL1}, O, S, NR^{YL2}, $CR^{YL1}R^{YL2}$, C=O, C=S, SO, SO_2, alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido y opcionalmente uno o más átomos de C se remplazan con O; alcoxi C_1-C_6 (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), anillo alicícliclo o aromático de 3-6 miembros con 0-4 heteroátomos;

Q^L es un anillo alicíclico o aromático de 3-6 miembros con 0-4 heteroátomos, opcionalmente

con puente, opcionalmente sustituido con 0-6 R^Q, cada R^Q es de manera independiente H, alquilo C_{1-6} (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido por 1 o más halo, alcoxilo C_{1-6}), o 2 grupos R^Q, tomados junto con el átomo al que se unen, forman un sistema de anillo de 3-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos;

R^{YL1}, R^{YL2} son cada uno de manera independiente H, OH, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1 o más halo o alcoxilo C_{1-6}, o R^1, tomados junto con el átomo al que se unen, forman un sistema de anillo de 3-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos;

n es 0-10; y

 indica el punto de unión a los restos PTM o ULM.

28. El compuesto bifuncional de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, donde al menos uno de:

(a) el PTM se selecciona de entre un compuesto de la Tabla 4, 6, 8, 10 o 12, o un PTM de la Tabla 1;

(b) el ULM se selecciona de entre un compuesto de las Tablas 4, 6, 8, 10 y 12 o un ULM de la Tabla 3;

(c) la unidad A^L del enlazador (L) se selecciona de entre un compuesto de las Tablas 4, 6, 8, 10 y/o un L de la Tabla 2; o

(d) combinaciones de estos.

29. El compuesto bifuncional de la reivindicación 1, donde el compuesto se selecciona dentro del grupo que consiste en: los ejemplos de compuestos 1-249, 254-454 y 458-573.

30. Una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto bifuncional de cualquiera de las reivindicaciones 1-29, y un portador farmacéuticamente aceptable.

31. La composición de la reivindicación 30, donde la composición comprende además al menos uno de un agente bioactivo adicional u otro compuesto bifuncional de cualquiera de las reivindicaciones 1-29.

32. La composición de la reivindicación 31, donde el agente bioactivo adicional es un agente contra el cáncer (p. ej., un inhibidor de receptores del factor de crecimiento epidérmico).

33. Una composición que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz de al menos un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-29 para tratar una enfermedad o un trastorno en un sujeto, donde el método comprende administrar la composición a un sujeto que lo necesite, donde el compuesto es eficaz en el tratamiento o la mejora de al menos un síntoma de la enfermedad o del trastorno.

34. La composición de la reivindicación 33, donde la enfermedad o el trastorno se asocia al

menos a una acumulación, agregación, sobreactivación, o combinaciones de estas, de KRas.

35. La composición de la reivindicación 33 o 34, donde la enfermedad o el trastorno es un cáncer asociado a la acumulación, agregación y/o sobreactivación de KRas.

36. La composición de la reivindicación 34 o 35, donde la enfermedad o el trastorno es cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer pulmonar, cáncer pulmonar no microcítico, neoplasias malignas de las vías biliares, cáncer de endometrio, cáncer de cuello uterino, cáncer de vejiga, cáncer de hígado, leucemia mieloide y cáncer de mama.

37. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 34-36, donde la enfermedad o el trastorno es cáncer pancreático, cáncer de colon, cáncer pulmonar, cáncer pulmonar no microcítico.

RESUMEN

La presente descripción hace referencia a compuestos bifuncionales, que son útiles como moduladores de la proteína de sarcoma de rata Kirsten (proteína diana). En particular, la presente descripción se dirige a compuestos bifuncionales, que contienen en un extremo un ligando de Von Hippel-Lindau, cereblon, inhibidores de las proteínas de apoptosis u homólogo diminuto doble de ratón 2 que se une a la ubiquitina ligasa E3 respectiva y en el otro extremo un resto que se une a una proteína diana, de forma tal que la proteína diana se ubique cerca de la ubiquitina ligasa para efectuar la degradación (e inhibición) de la proteína diana. La presente descripción presenta una amplia variedad de actividades farmacológicas asociadas a la degradación/inhibición de la proteína diana. Las enfermedades o los trastornos que resultan de la agregación, acumulación y/o sobreactivación de la proteína diana se tratan o previenen con compuestos y composiciones de la presente descripción.