

## COMPUESTOS

### CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona compuestos que son inhibidores alostéricos selectivos de mutantes de EGFR que contienen T790M/L858R, T790M/L858R/C797S, L858R, L858R/C797S, su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su utilización como sustancias terapéuticamente activas.

### ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La familia HER de receptores tirosina quinasa es de mediadores del crecimiento, diferenciación y supervivencia celulares. La familia de receptores incluye cuatro elementos diferentes: el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, ErbB1 o HER1), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) y HER4 (ErbB4). Tras la unión de un ligando, los receptores forman homodímeros y heterodímeros y la consiguiente activación de la actividad intrínseca de tirosina quinasa conduce a la autofosforilación de receptores y a la activación de moléculas de señalización posteriores (Yarden *et al.*<sup>1</sup>). La desregulación de EGFR mediante sobreexpresión o mutación se ha implicado en muchos tipos de cáncer humano, entre ellos el colorrectal, pancreático, gliomas, el cáncer de cabeza y cuello y el pulmonar, en particular el cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC) y a lo largo de los años se han desarrollado varios agentes que actúan sobre EGFR (Ciardiello *et al.*<sup>2</sup>). Erlotinib (Tarceva®), un inhibidor reversible de la tirosina quinasa de EGFR, ha sido autorizado en muchos países para el tratamiento del NSCLC recurrente.

Se observa una impresionante actividad de un solo agente de inhibidores de tirosina quinasa de EGFR en un subgrupo de pacientes de NSCLC cuyos tumores alojan mutaciones somáticas de dominio de quinasa, mientras que el beneficio clínico en pacientes con EGFR de tipo silvestre es mucho menor (Paez *et al.*<sup>3</sup>). Las mutaciones somáticas más comunes de EGFR son las eliminaciones del exón 19, en donde la mutación más prevalente es delta 746-750, y las sustituciones de aminoácido del exón 21, en donde la mutación más frecuente es L858R (Sharma *et al.*<sup>4</sup>).

Con frecuencia aparece resistencia al tratamiento, en muchos casos debido a la mutación secundaria T790M dentro del sitio de ATP del receptor. Algunos inhibidores irreversibles selectivos de mutante desarrollados son altamente activos contra el mutante T790M, pero su eficacia puede verse comprometida por la mutación adquirida C797S, es decir, el residuo cisteína con el que forman un enlace covalente clave (Thress *et al.*<sup>5</sup>). Además, la mutación C797S ha sido informada por Wang como

un mecanismo importante de resistencia a los inhibidores de EGFR que actúan sobre T790M (Wang *et al.*<sup>6</sup>). Se describen mutaciones adicionales que causan resistencia a Osimertinib en Yang, por ejemplo L718Q (Yang *et al.*<sup>7</sup>) Lu *et al.*<sup>8</sup> informan en un artículo de reseña de actuación sobre mutaciones de resistencia a EGFR<sup>L858R/T790M</sup> y EGFR<sup>L858R/T790M/C797S</sup> en tratamiento del NSCLC.

Debido a que la mayoría de inhibidores de tirosina quinasa de EGFR disponibles actúan sobre el sitio de ATP de la quinasa, existe una necesidad de nuevos agentes terapéuticos que funcionen de una manera diferente, por ejemplo al actuar sobre mutantes de EGFR resistentes a fármacos.

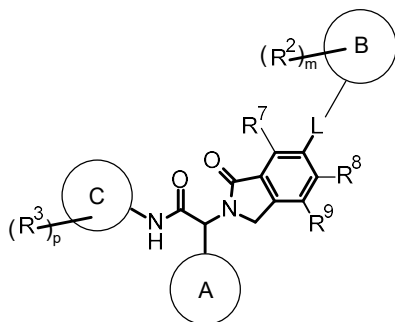
Estudios recientes sugieren que la actuación deliberada sobre sitios alostéricos podría conducir a inhibidores selectivos de mutante (Jia *et al.*<sup>9</sup>).

Existe solo una necesidad de generar moléculas selectivas que inhiban específicamente mutantes de EGFR que contienen T790M/L858R, T790M/L858R/C797S, L858R, L858R/C797S útiles para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico del cáncer, en particular mutantes de EGFR que contienen T790M y C797S.

WO2009158369<sup>10</sup> describe determinados agentes antibacterianos heterocíclicos. WO2016183534<sup>11</sup> describe determinados compuestos heterocíclicos que resultan adecuados como inhibidores de EBNA1. WO2011128279 describe determinados compuestos heterocíclicos que resultan adecuados como moduladores de mGluR5.

## SÍNTESIS DE LA INVENCION

La presente invención proporciona compuestos de la fórmula I, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos,



I

en donde los sustituyentes y variables son tal como se indica posteriormente y en las reivindicaciones.

Los presentes compuestos resultan útiles para el tratamiento terapéutico y/o

profiláctico del cáncer.

### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este, la preparación de los compuestos anteriormente indicados, medicamentos que los contienen y su preparación, así como la utilización de los compuestos anteriormente indicados en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico del cáncer, en particular del cáncer pulmonar de células no pequeñas.

Las definiciones siguientes de los términos generales utilizados en la presente descripción se aplican con independencia de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación con otros grupos.

A menos que se indique lo contrario, los términos siguientes utilizados en la presente solicitud, incluyendo la memoria y reivindicaciones, presentan las definiciones proporcionadas posteriormente. Debe indicarse que, tal como se utiliza en la memoria y en las reivindicaciones adjuntas, las formas del singular "un", "una y "el" y "la" incluyen los referentes en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

El término "alquilo C<sub>1-6</sub>", solo o en combinación con otros grupos, representa un radical hidrocarburo que puede ser lineal o ramificado, con una única ramificación o múltiples ramificaciones, en donde el grupo alquilo en general comprende 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo metilo (Me), etilo (Et), propilo, isopropilo (i-propilo), n-butilo, i-butilo (isobutilo), 2-butilo (sec-butilo), t-butilo (terc-butilo), isopentilo, 2-etil-propilo (2-metil-propilo), 1,2-dimetil-propilo y similares. Son grupos específicos metilo y etilo.

El término "halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a alquilo C<sub>1-6</sub> tal como se define en la presente, que se encuentra sustituido con uno o múltiples halógenos, particularmente 1 a 5 halógenos, más particularmente 1 a 3 halógenos. Un halógeno particular es el fluoro. Un "halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>" particular es fluoro-alquilo C<sub>1-6</sub> y un "halógeno-alquilo C<sub>1-3</sub>" particular es fluoro-alquilo C<sub>1-3</sub>. Son ejemplos trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo y similares.

El término "ciano" solo o en combinación con otros grupos se refiere a N≡C- (NC-).

El término "amino", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a NH<sub>2</sub>.

El término "hidroxi", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a OH.

El término "halógeno", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a

cloro (Cl), yodo (I), fluoro (F) y bromo (Br). Un grupo específico es F.

El término "heteroarilo", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un grupo carbocíclico aromático que presenta un único anillo de 4 a 8 elementos, en particular 5 a 8, o múltiples anillos condensados que comprenden 6 a 14, en particular 6 a 10 átomos anulares y que contienen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados individualmente de entre N, O y S, en particular 1N o 2N, en cuyo grupo por lo menos un anillo heterocíclico es aromático. La expresión "heteroarilo de 5 elementos" se refiere a un único anillo aromático de 5 elementos, que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, en particular una N y una S, por ejemplo tiazolilo. Un grupo específico es tiazol-2-ilo. La expresión "heteroarilo de 6 elementos" se refiere a un único anillo aromático de 6 elementos, que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, en particular una N, por ejemplo piridinilo. Un grupo específico es 2-piridilo. Entre los ejemplos de "heteroarilo" se incluyen benzofurilo, benzoimidazolilo, 1H-benzoimidazolilo, benzooxazinilo, benzoxazolilo, benzotiazinilo, benzotiazolilo, benzotienilo, benzotriazolilo, furilo, imidazolilo, indazolilo, 1H-indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo (pirazilo), 1H-pirazolilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinolinilo, tetrazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, 6,7-dihidro-5H-[1]piridinilo y similares. Son grupos específicos piridinilo y tiazolilo.

El término "alcoxi C<sub>1-6</sub>", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical -O-alquilo C<sub>1-6</sub> que puede ser lineal o ramificado, con una única ramificación o múltiples ramificaciones, en donde el grupo alquilo en general comprende 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo metoxi (OMe, MeO), etoxi (OEt), propoxi, isopropoxi (i-propoxi), n-butoxi, i-butoxi (iso-butoxi), 2-butoxi (sec-butoxi), t-butoxi (*tert*-butoxi), isopentiloxi (i-pentiloxi) y similares. Los "alcoxi C<sub>1-6</sub>" particulares son grupos con 1 a 4 átomos de carbono. Un grupo específico es metoxi.

El término "halógeno-alcoxi C<sub>1-6</sub>", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a alcoxi C<sub>1-6</sub> tal como se define en la presente, que se encuentra sustituido con uno o múltiples halógenos, particularmente 1 a 5 halógenos, más particularmente 1 a 3 halógenos. Un halógeno particular es el fluoro. Un "halógeno-alcoxi C<sub>1-6</sub>" particular es fluoro-alcoxi C<sub>1-6</sub> y un "halógeno-alcoxi C<sub>1-3</sub>" particular es fluoro-alcoxi C<sub>1-3</sub>. Un grupo específico es -O-CF<sub>3</sub>.

La expresión "heterociclilo que contiene N" o "heterociclilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclico o bicíclico saturado o parcialmente insaturado monovalente de 4 a 9 átomos anulares, que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos anulares que son N, en donde los átomos anulares son de carbono. Bicíclico se refiere

a que consiste en dos ciclos que tienen dos átomos anulares en común, es decir, el puente que separa los dos anillos es un enlace simple o una cadena de uno o dos átomos anulares. Son ejemplos piperidinilo y piperazinilo.

El término "arilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclico o bicíclico monovalente aromático carbocíclico que comprende 6 a 10 átomos anulares de carbono. Entre los ejemplos de fracciones arilo se incluyen fenilo y naftilo. Un "arilo" específico es fenilo.

La expresión "aceptable desde el punto de vista farmacéutico" se refiere a un atributo de un material que resulta útil para preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y que no resulta no deseable biológicamente ni de otro modo y que resulta aceptable para el uso farmacéutico veterinario así como humano.

La expresión "una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico" se refiere a una sal que resulta adecuada para la utilización en contacto con los tejidos de seres humanos y animales. Son ejemplos de sales adecuadas con ácidos inorgánicos y orgánicos, aunque sin limitación, los ácidos acético, cítrico, fórmico, fumárico, clorhídrico, láctico, maleico, málico, metansulfónico, nítrico, fosfórico, p-toluensulfónico, succínico, sulfúrico (ácido sulfúrico), tartárico, trifluoroacético y similares. Los ácidos particulares son el ácido fórmico, el ácido trifluoroacético y el ácido clorhídrico. Los ácidos específicos son el ácido clorhídrico, el ácido trifluoroacético y el ácido fumárico.

Las expresiones "sustancia auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico" se refieren a portadores y sustancias auxiliares tales como diluyentes o excipientes que son compatibles con los demás ingredientes de la formulación.

La expresión "composición farmacéutica" abarca un producto que comprende ingredientes especificados en cantidades o proporciones predeterminadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en cantidades especificadas. En particular abarca un producto que comprende uno o más ingredientes activos y un portador opcional que comprende ingredientes inertes, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, acomplejamiento o agregación de dos o más cualesquiera de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacción o interacción de uno o más de los ingredientes.

El término "inhibidor" se refiere a un compuesto que compite por, reduce o impide la unión de un ligando particular a un receptor particular, o que reduce o impide la función de una proteína en particular.

La expresión "concentración inhibidora máxima al 50 %" ( $IC_{50}$ ) se refiere a la

concentración de un compuesto particular necesaria para obtener el 50 % de inhibición de un proceso biológico *in vitro*. Los valores de  $IC_{50}$  pueden convertirse logarítmicamente en valores de  $pIC_{50}$  ( $-\log IC_{50}$ ), cuyos valores más altos indican una potencia exponencialmente más alta. El valor de  $IC_{50}$  no es un valor absoluto, sino que depende de las condiciones experimentales, por ejemplo, de las concentraciones utilizadas. El valor de  $IC_{50}$  puede convertirse en una constante de inhibición absoluta ( $K_i$ ) utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff<sup>12</sup>.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto que, administrada en un sujeto para tratar un estado de enfermedad, resulta suficiente para llevar a cabo dicho tratamiento del estado de enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, estado de enfermedad bajo tratamiento, la gravedad de la enfermedad bajo tratamiento, la edad y salud relativa del sujeto, la vía y forma de administración, el criterio del médico o veterinario responsable y otros factores.

Las expresiones "tal como se define en la presente" y "tal como se indica en la presente" en referencia a una variable incorpora por referencia la definición amplia de la variable, así como definiciones particulares, más particulares y todavía más particulares, en caso de existir.

Los términos "tratar", "contactar" y "reaccionar" en referencia a una reacción química se refieren a añadir o mezclar dos o más reactivos bajo condiciones apropiadas para producir el producto indicado y/o deseado. Debe apreciarse que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado puede no resultar necesariamente de manera directa de la combinación de dos reactivos que han sido añadidos inicialmente, es decir, puede existir uno o más intermediarios que son producidos en la mezcla que conducen finalmente a la formación del producto indicado y/o deseado.

El término "aromático" se refiere a la idea convencional de aromaticidad, tal como se define en la literatura, en particular en IUPAC<sup>13</sup>.

La expresión "excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico" se refiere a cualquier ingrediente que no presenta actividad terapéutica y que es no tóxico, tales como desintegradores, aglutinantes, agentes de relleno, solventes, amortiguadores, agentes de tonicidad, estabilizadores, antioxidantes, tensioactivos o lubricantes utilizados en la formulación de productos farmacéuticos.

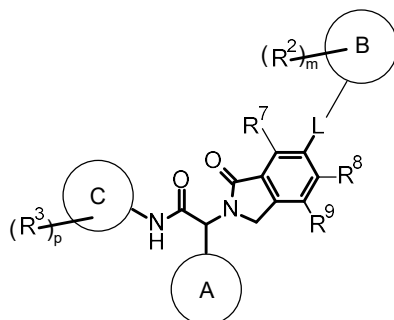
En el caso de que se encuentre presente un carbono quiral en una estructura química, se pretende que todos los estereoisómeros asociados a dicho carbono quiral se encuentren comprendidos dentro de la estructura como estereoisómeros puros, así

como las mezclas de estos.

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas, métodos de utilización y métodos de preparación de los compuestos anteriormente indicados.

Pueden combinarse todas las realizaciones separadas.

Una realización de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I:

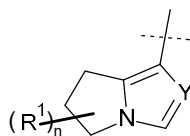


I

en donde

L se encuentra ausente o  $-(C\equiv C)-$ ,

A es



B es arilo o heteroarilo,

C es heteroarilo,

Y es N, C(OH) o CH,

R<sup>1</sup> se selecciona, cada uno, independientemente de entre el grupo que consiste en

- i) amino,
- ii) alquilo C<sub>1-6</sub>,
- iii) alcoxí C<sub>1-6</sub>,
- iv) ciano,
- v) halógeno,
- vi) halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>,
- vii) halógeno-alcoxí C<sub>1-6</sub> e
- viii) hidroxí;

R<sup>2</sup> se selecciona, cada uno, independientemente de entre el grupo que consiste en

- i)  $-(CH_2)_k-N(R^4, R^5)$ ,
- ii)  $-(C=O)-N(R^4, R^5)$ ,
- iii) halógeno,
- iv) halógeno-alquilo  $C_{1-6}$ ,
- v)  $-NH-(C=O)-$  alquilo  $C_{1-6}$  y
- vi) alquilo  $C_{1-6}$ , sustituido opcionalmente con OH,

$R^3$  se selecciona, cada uno, independientemente de entre el grupo que consiste en

- i) amino,
- ii) alquilo  $C_{1-6}$ ,
- iii) alcoxi  $C_{1-6}$ ,
- iv) ciano,
- v) halógeno,
- vi) halógeno-alquilo  $C_{1-6}$ ,
- vii) halógeno-alcoxi  $C_{1-6}$  e
- viii) hidroxí;

$R^4$  se selecciona, cada uno, independientemente de entre el grupo que consiste en

- i) H y
- ii) alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^5$  se selecciona, cada uno, independientemente de entre el grupo que consiste en

- i) H,
- ii) alquilo  $C_{1-6}$  y
- iii)  $-(C=O)-$ alquilo  $C_{1-6}$ ,

o  $R^4$  y  $R^5$  forman, junto con el N al que se encuentran unidos, un heterociclilo, en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a tres  $R^6$ ;

$R^6$  se selecciona, cada uno, independientemente de entre el grupo que consiste en

- i)  $-OH$ ,
- ii) halógeno,
- iii) cicloalquilo  $C_{3-8}$ ,
- iv) halógeno-alquilo  $C_{1-6}$ ,
- v) alcoxi  $C_{1-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,
- vi) ciano-alquilo  $C_{1-6}$ ,
- vii) alquilo  $C_{1-6}$  y

viii)  $-(C=O)-$ alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^7$  se selecciona, cada uno, independientemente de entre el grupo que consiste en

- i) H,
- ii) halógeno,
- iii) halógeno-alcoxi  $C_{1-6}$ ,
- iv) alcoxi  $C_{1-6}$  y
- v) alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^8$  se selecciona, cada uno, independientemente de entre el grupo que consiste en

- i) H,
- ii) halógeno,
- iii) alcoxi  $C_{1-6}$  y
- iv) alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^9$  se selecciona, cada uno, independientemente de entre el grupo que consiste en

- i) H,
- ii) halógeno,
- iii) halógeno-alcoxi  $C_{1-6}$ ,
- iv) alcoxi  $C_{1-6}$  y
- v) alquilo  $C_{1-6}$ ;

k es 0, 1 o 2,

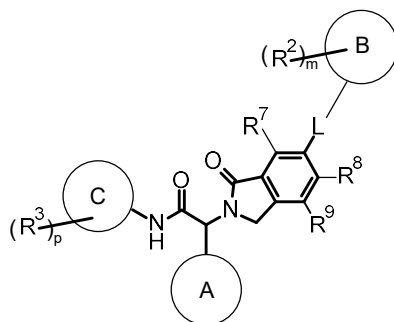
n es 0, 1, 2, 3 o 4;

m es 0, 1 o 2;

p es 0 o 1;

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

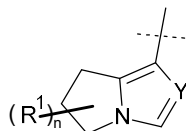
Una realización de la invención proporciona un compuesto de la fórmula I:



en donde

L se encuentra ausente o  $-(C\equiv C)-$ ,

A es



B es arilo o heteroarilo,

C es heteroarilo,

Y es N, C(OH) o CH,

R<sup>1</sup> se selecciona, cada uno, independientemente de entre el grupo que consiste en

- i) amino,
- ii) alquilo C<sub>1-6</sub>,
- iii) alcoxi C<sub>1-6</sub>,
- iv) ciano,
- v) halógeno,
- vi) halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>,
- vii) halógeno-alcoxi C<sub>1-6</sub> e
- viii) hidroxil;

R<sup>2</sup> se selecciona, cada uno, independientemente de entre el grupo que consiste en

- i)  $-(CH_2)_k-N(R^4, R^5)$ ,
- ii)  $-(C=O)-N(R^4, R^5)$ ,
- iii) halógeno,
- iv)  $-NH-(C=O)-$  alquilo C<sub>1-6</sub> y
- v) alquilo C<sub>1-6</sub>, sustituido opcionalmente con OH;

R<sup>3</sup> se selecciona, cada uno, independientemente de entre el grupo que consiste en

- i) amino,
- ii) alquilo C<sub>1-6</sub>,
- iii) alcoxi C<sub>1-6</sub>,
- iv) ciano,
- v) halógeno,
- vi) halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>,

vii) halógeno-alcoxi C<sub>1-6</sub> e

viii) hidroxí;

R<sup>4</sup> se selecciona, cada uno, independientemente de entre el grupo que consiste en

i) H y

ii) alquilo C<sub>1-6</sub>,

R<sup>5</sup> se selecciona, cada uno, independientemente de entre el grupo que consiste en

i) H,

ii) alquilo C<sub>1-6</sub> y

iii) -(C=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>,

o R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> forman, junto con el N al que se encuentran unidos, un heterociclilo, en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente con R<sup>6</sup>;

R<sup>6</sup> se selecciona, cada uno, independientemente de entre el grupo que consiste en

i) -OH,

ii) alquilo C<sub>1-6</sub> y

iii) -(C=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>,

R<sup>7</sup> se selecciona, cada uno, independientemente de entre el grupo que consiste en

i) H,

ii) halógeno,

iii) halógeno-alcoxi C<sub>1-6</sub>,

iv) alcoxi C<sub>1-6</sub> y

v) alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>8</sup> se selecciona, cada uno, independientemente de entre el grupo que consiste en

i) H,

ii) halógeno,

iii) alcoxi C<sub>1-6</sub> y

iv) alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>9</sup> se selecciona, cada uno, independientemente de entre el grupo que consiste en

i) H,

ii) halógeno,

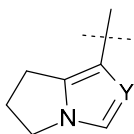
iii) halógeno-alcoxi C<sub>1-6</sub>,

- iv) alcoxi  $C_{1-6}$  y
- v) alquilo  $C_{1-6}$ ;
- k es 0, 1 o 2,
- n es 0, 1, 2, 3 o 4;
- m es 0, 1 o 2;
- p es 0 o 1;

o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este.

Una determinada realización de la invención se refiere al compuesto de la fórmula I tal como se indica en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde

- L se encuentra ausente o  $-(C\equiv C)-$ ,
- A es



- B es arilo o heteroarilo,
- C es heteroarilo,
- Y es N o CH,
- $R^2$  se selecciona, cada uno, independientemente de entre el grupo que consiste en
  - i)  $-(CH_2)_k-N(R^4, R^5)$ ,
  - ii) halógeno-alquilo  $C_{1-6}$  y
  - iii) alquilo  $C_{1-6}$ , sustituido opcionalmente con OH;

$R^4$  y  $R^5$  forman, junto con el N al que se encuentran unidos, un heterociclilo, en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno a tres  $R^6$ .

- $R^6$  se selecciona, cada uno, independientemente de entre el grupo que consiste en
  - i)  $-OH$ ,
  - ii) halógeno,
  - iii) cicloalquilo  $C_{3-8}$ ,
  - iv) halógeno-alquilo  $C_{1-6}$ ,
  - v) alcoxi  $C_{1-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,
  - vi) ciano-alquilo  $C_{1-6}$  y
  - vii) alquilo  $C_{1-6}$ ,

$R^7$  es H o halógeno;

$R^8$  es H;

$R^9$  es halógeno;

k es 0 o 1;

n es 0;

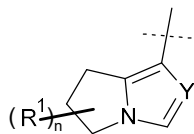
m es 1;

p es 0.

Una determinada realización de la invención se refiere al compuesto de la fórmula I tal como se indica en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde

L se encuentra ausente o  $-(C\equiv C)-$ ,

A es



B es arilo o heteroarilo,

C es heteroarilo,

Y es N o CH,

$R^2$  se selecciona, cada uno, independientemente de entre el grupo que consiste en

i)  $-(CH_2)_k-N(R^4, R^5)$  y

ii) alquilo  $C_{1-6}$ , sustituido opcionalmente con OH,

$R^4$  y  $R^5$  forman, junto con el N al que se encuentran unidos, un heterociclilo, en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente con  $R^6$ .

$R^6$  se selecciona, cada uno, independientemente de entre el grupo que consiste en

i)  $-OH$  y

ii) alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^7$  es H o halógeno;

$R^8$  es H;

$R^9$  es halógeno;

k es 0 o 1;

n es 0;

m es 1;

p es 0.

Una determinada realización de la invención se refiere al compuesto de la fórmula I tal como se indica en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde A es:



, en particular

en donde

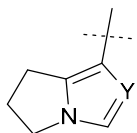
Y es N o CH y

R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> o R<sup>d</sup> se selecciona, cada uno independientemente, del grupo que consiste en

- i) H,
- ii) amino,
- iii) alquilo C<sub>1-6</sub>,
- iv) alcoxi C<sub>1-6</sub>,
- v) ciano,
- vi) halógeno,
- vii) halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>,
- viii) halógeno-alcoxi C<sub>1-6</sub> e
- ix) hidroxilo;

más particularmente, en donde A es 6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-ilo o 6,7-dihidro-5H-pirrolizin-1-ilo.

Una determinada realización de la invención se refiere al compuesto de la fórmula I tal como se indica en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde A es:



e Y es N o CH.

Una determinada realización de la invención se refiere al compuesto de la fórmula I tal como se indica en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde A es 6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-ilo.

Una determinada realización de la invención se refiere al compuesto de la

fórmula I tal como se indica en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde B es arilo, en particular fenilo.

Una determinada realización de la invención se refiere al compuesto de la fórmula I tal como se indica en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde B es arilo.

Una determinada realización de la invención se refiere al compuesto de la fórmula I tal como se indica en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde B es fenilo.

Una determinada realización de la invención se refiere al compuesto de la fórmula I tal como se indica en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde B es heteroarilo, en particular piridinilo.

Una determinada realización de la invención se refiere al compuesto de la fórmula I tal como se indica en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde B es heteroarilo.

Una determinada realización de la invención se refiere al compuesto de la fórmula I tal como se indica en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde B es piridinilo.

Una determinada realización de la invención se refiere al compuesto de la fórmula I tal como se indica en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde B es fenilo o piridinilo.

Una determinada realización de la invención se refiere al compuesto de la fórmula I tal como se indica en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde C es heteroarilo, en particular tiazolilo.

Una determinada realización de la invención se refiere al compuesto de la fórmula I tal como se indica en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde C es heteroarilo.

Una determinada realización de la invención se refiere al compuesto de la fórmula I tal como se indica en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde C es tiazolilo.

Una determinada realización de la invención se refiere al compuesto de la fórmula I tal como se indica en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde n es 0, 1 o 2.

Una determinada realización de la invención se refiere al compuesto de la fórmula I tal como se indica en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde n es 0.

Una determinada realización de la invención se refiere al compuesto de la

fórmula I tal como se indica en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde m es 1.

Una determinada realización de la invención se refiere al compuesto de la fórmula I tal como se indica en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde p es 0.

Una determinada realización de la invención se refiere al compuesto de la fórmula I tal como se indica en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde  $R^2$  es  $-(CH_2)_k-N(R^4, R^5)$ , k es 0 o 1 y  $R^4$  y  $R^5$  forman, junto con el N al que se encuentran unidos, un heterociclilo, en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente con uno o dos  $R^6$ .

Una determinada realización de la invención se refiere al compuesto de la fórmula I tal como se indica en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde  $R^2$  es  $-(CH_2)_k-N(R^4, R^5)$ , k es 0 o 1 y  $R^4$  y  $R^5$  forman, junto con el N al que se encuentran unidos, un heterociclilo, en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente con un  $R^6$ .

Una determinada realización de la invención se refiere al compuesto de la fórmula I tal como se indica en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde  $R^2$  es  $-(CH_2)_k-N(R^4, R^5)$ , k es 0 o 1 y  $R^4$  y  $R^5$  forman, junto con el N al que se encuentran unidos, un heterociclilo, en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente con metilo, etilo u OH, en particular en donde  $R^2$  es (etil)piperazinilo, (hidroxi)piperidinilo,  $-CH_2$ -(hidroxi)-piperidinilo,  $-CH_2$ -(metil)piperazinilo o  $-piperazinilo$ .

Una determinada realización de la invención se refiere al compuesto de la fórmula I tal como se indica en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde  $R^2$  es  $-(CH_2)_k-N(R^4, R^5)$ , k es 0 o 1, y  $R^4$  y  $R^5$  forman, junto con el N al que se encuentran unidos, un heterociclilo, en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente con metilo, etilo u OH.

Una determinada realización de la invención se refiere al compuesto de la fórmula I tal como se indica en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde  $R^2$  es  $-(CH_2)_k-N(R^4, R^5)$ , k es 0 y  $R^4$  y  $R^5$  forman, junto con el N al que se encuentran unidos, un heterociclilo, en donde el heterociclilo se sustituye opcionalmente con metilo, etilo u OH.

Una determinada realización de la invención se refiere al compuesto de la fórmula I tal como se indica en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde  $R^2$  es  $-(CH_2)_k-N(R^4, R^5)$ , k es 1 y  $R^4$  y  $R^5$  forman, junto con el N al que se encuentran unidos, un heterociclilo, en donde el heterociclilo se

sustituye opcionalmente con metilo, etilo u OH.

Una determinada realización de la invención se refiere al compuesto de la fórmula I tal como se indica en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde  $R^2$  es  $-(CH_2)_k-N(R^4, R^5)$ , k es 0 o 1 y  $R^4$  y  $R^5$  forman, junto con el N al que se encuentran unidos, piperazinilo, piperidinilo o morfolino, en donde piperazinilo, piperidinilo o morfolino se sustituyen opcionalmente con uno o dos  $R^6$ .

Una determinada realización de la invención se refiere al compuesto de la fórmula I tal como se indica en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde  $R^2$  es  $-(CH_2)_k-N(R^4, R^5)$ , k es 0 o 1 y  $R^4$  y  $R^5$  forman, junto con el N al que se encuentran unidos, piperazinilo, piperidinilo o morfolino, en donde piperazinilo, piperidinilo o morfolino se sustituyen opcionalmente con un  $R^6$ .

Una determinada realización de la invención se refiere al compuesto de la fórmula I tal como se indica en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde  $R^2$  es (etil)piperazinilo, (hidroxi)piperidinilo,  $-CH_2-$ (hidroxi)-piperidinilo,  $-CH_2-(metil)piperazinilo$  o  $-piperazinilo$ .

Una determinada realización de la invención se refiere al compuesto de la fórmula I tal como se indica en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde  $R^9$  es halógeno.

Una determinada realización de la invención se refiere al compuesto de la fórmula I tal como se indica en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde  $R^9$  es F.

Una determinada realización de la invención se refiere al compuesto de la fórmula I tal como se indica en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde  $R^6$  se selecciona de

- i)  $-OH$ ,
- ii) halógeno,
- iii) cicloalquilo  $C_{3-8}$ ,
- iv) halógeno-alquilo  $C_{1-6}$ ,
- v) alcoxi  $C_{1-6}$ -alquilo  $C_{1-6}$ ,
- vi) ciano-alquilo  $C_{1-6}$  y
- vii) alquilo  $C_{1-6}$ ,

Una determinada realización de la invención se refiere al compuesto de la fórmula I tal como se indica en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en donde  $R^6$  se selecciona de

- i) cicloalquilo  $C_{3-8}$ ,

- ii) halógeno-alquilo C<sub>1-6</sub>,
- iii) alcoxi C<sub>1-6</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>,
- iv) ciano-alquilo C<sub>1-6</sub> y
- v) alquilo C<sub>1-6</sub>.

Una determinada realización de la invención se refiere al compuesto de la fórmula I tal como se indica en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, que se selecciona de entre el grupo que consiste en

(2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolizin-1-il)-2-[4-fluoro-6-[2-[4-[(4-hidroxi-1-piperidil)metil]fenil]etinil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,  
 (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-6-[2-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil]etinil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,  
 (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-6-[2-[4-[(4-hidroxi-1-piperidil)metil]fenil]etinil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,  
 (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-(4-piperazin-1-il)fenil]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,  
 (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-6-[4-(4-hidroxi-1-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,  
 (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-6-[2-[4-(hidroximetil)fenil]etinil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,  
 (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[2-[4-(1-piperidilmetil)fenil]etinil]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,  
 (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,  
 (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[6-(4-etilpiperazin-1-il)-3-piridil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,  
 (2RS)-2-[4-cloro-6-[2-[4-[(4-hidroxi-1-piperidil)metil]fenil]etinil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida,  
 (2RS)-2-[4-cloro-6-[4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida,  
 (2RS)-2-[4-cloro-6-[4-(4-hidroxi-1-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida,  
 (2RS)-2-[4-cloro-6-[6-(4-hidroxi-1-piperidil)-3-piridil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida y  
 (2RS)-2-[7-cloro-4-fluoro-6-[2-[4-[(4-hidroxi-1-piperidil)metil]fenil]etinil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida.

Una determinada realización de la invención se refiere al compuesto de la

fórmula I tal como se indica en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, que se selecciona de entre el grupo que consiste en

(2*RS*)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolizin-1-il)-2-[4-fluoro-6-[2-[4-[(4-hidroxi-1-piperidil)metil]fenil]etnil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,  
 (2*RS*)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-*c*]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-6-[2-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil]etnil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,  
 (2*RS*)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-*c*]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-6-[2-[4-[(4-hidroxi-1-piperidil)metil]fenil]etnil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,  
 (2*RS*)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-*c*]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-(4-piperazin-1-ilfenil)isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,  
 (2*RS*)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-*c*]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-6-[4-(4-hidroxi-1-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,  
 (2*RS*)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-*c*]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[2-[4-(1-piperidilmetil)fenil]etnil]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,  
 (2*RS*)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-*c*]imidazol-1-il)-2-[6-[4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,  
 (2*RS*)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-*c*]imidazol-1-il)-2-[6-[6-(4-etilpiperazin-1-il)-3-piridil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,  
 (2*RS*)-2-[4-cloro-6-[2-[4-[(4-hidroxi-1-piperidil)metil]fenil]etnil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-*c*]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida,  
 (2*RS*)-2-[4-cloro-6-[4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-*c*]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida,  
 (2*RS*)-2-[4-cloro-6-[4-(4-hidroxi-1-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-*c*]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida,  
 (2*RS*)-2-[4-cloro-6-[6-(4-hidroxi-1-piperidil)-3-piridil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-*c*]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida y  
 (2*RS*)-2-[7-cloro-4-fluoro-6-[2-[4-[(4-hidroxi-1-piperidil)metil]fenil]etnil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-*c*]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida.

Una determinada realización de la invención se refiere al compuesto de la fórmula I tal como se indica en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, que se selecciona de entre el grupo que consiste en

2-[4-cloro-1-oxo-6-[2-[4-(1-piperidilmetil)fenil]etnil]isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-*c*]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida,

2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-*c*]imidazol-1-il)-2-[6-[4-(1-etil-4-piperidil)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,

2-[4-fluoro-6-[2-[4-[(4-hidroxi-1-piperidil)metil]fenil]etnil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-

[rac-(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,  
 2-[6-[3-cloro-4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida,  
 2-[6-[3-cloro-4-[rac-(3R)-3-metilpiperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida,  
 2-[6-[3-cloro-4-[rac-(3R)-4-etil-3-metil-piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida,  
 2-[4-cloro-6-[4-[(1-etil-4-piperidil)oxi]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida,  
 2-[6-(3-cloro-4-morfolino-fenil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida,  
 2-[6-[3-cloro-4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[rac-(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,  
 2-[6-(3-cloro-4-morfolino-fenil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[rac-(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,  
 2-[6-[3-cloro-4-[rac-(3R)-4-etil-3-metil-piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[rac-(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,  
 2-[6-[4-(1-etil-4-piperidil)-3-fluoro-fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[rac-(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,  
 2-[6-[4-(1-ciclopropil-4-piperidil)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida,  
 2-[4-cloro-6-[4-(1-ciclopropil-4-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida,  
 2-[4-cloro-6-[4-(1-etil-4-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida,  
 2-[6-[3-cloro-4-(1-etil-4-piperidil)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida,  
 2-[6-[4-(1-etil-4-piperidil)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[rac-(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,  
 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[4-[rac-(3R,4R)-1-etil-3-fluoro-4-piperidil]fenil]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,  
 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-(1-etil-4-piperidil)-3-fluoro-fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,  
 2-[6-[4-[1-(2,2-difluoroetil)-4-piperidil]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida,

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-6-[4-[1-(2-metoxietil)-4-piperidil]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-6-[4-[1-(2-fluoroetil)-4-piperidil]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[3-etil-4-(1-etil-4-piperidil)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,

2-[6-[4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-3-fluoro-fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[rac-(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,

2-[6-[3-cloro-4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[rac-(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,

2-[4-cloro-6-[4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-3-fluoro-fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida,

2-[6-[3-cloro-4-[4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida,

2-[6-[4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-3-fluoro-fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida,

2-[6-[2-(2-clorofenil)etinil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida,

2-[6-[2-[4-[(4,4-difluoro-1-piperidil)metil]fenil]etinil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida,

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolizin-1-il)-2-[4-fluoro-6-(3-fluoro-4-morfolino-fenil)-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,

2-[6-[3-cloro-4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida,

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etinil]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolizin-1-il)-2-[6-[4-(1-etil-4-piperidil)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,

2-[6-[3-cloro-4-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida,

2-[6-[3-etil-4-(1-etil-4-piperidil)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[rac-(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,

2-[7-cloro-4-fluoro-6-(4-morfolinofenil)-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida,

2-[4-cloro-6-[3-etil-4-(1-etil-4-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[rac-(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,

2-[4-cloro-6-[4-(1-etil-4-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[rac-(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,

2-[4-cloro-6-[4-(1-ciclopropil-4-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[rac-(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,

2-[4-cloro-6-[4-[1-(2-fluoroetil)-4-piperidil]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[rac-(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,

2-[4-cloro-6-[4-[1-(2-cianoetil)-4-piperidil]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[rac-(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,

2-[4-cloro-6-[3-etil-4-[1-(2-fluoroetil)-4-piperidil]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[rac-(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,

2-[4-cloro-6-[4-[1-(2-fluoroetil)-4-piperidil]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida,

2-[4-cloro-6-[4-[1-(2,2-difluoroetil)-4-piperidil]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[rac-(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,

2-[4,7-dicloro-6-[4-(1-etil-4-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida,

2-[4,7-dicloro-6-[4-(1-etil-4-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[rac-(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,

2-[4,7-dicloro-6-[4-[1-(2-fluoroetil)-4-piperidil]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida,

2-[4,7-dicloro-6-[4-[1-(2-fluoroetil)-4-piperidil]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[rac-(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,

2-[4,7-dicloro-6-(4-morfolinofenil)-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[rac-(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,

2-[4-cloro-1-oxo-6-[4-[rac-(3R,4R)-1-etil-3-fluoro-4-piperidil]fenil]isoindolin-2-il]-2-[rac-(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,

2-[4-fluoro-6-[2-[4-[4-(hidroximetil)-1-piperidil]metil]fenil]etinil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[rac-(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,

2-[4-cloro-6-[4-(1-etil-3,3-difluoro-4-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[rac-(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,

2-[4-cloro-6-[4-[1-(2-hidroxietil)-4-piperidil]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[rac-(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida.

Una realización más particular de la invención se refiere al compuesto de la fórmula I tal como se indica en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, que se selecciona del grupo que consiste en

2-[4-cloro-6-[3-etil-4-[1-(2-fluoroetil)-4-piperidil]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[rac-

(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,  
 2-[4-cloro-1-oxo-6-[4-[rac-(3R,4R)-1-etil-3-fluoro-4-piperidil]fenil]isoindolin-2-il]-2-[rac-(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida.

Una determinada realización de la invención se refiere al compuesto de la fórmula I tal como se indica en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para la utilización como sustancia terapéuticamente activa.

Una determinada realización de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I tal como se indica en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para la utilización en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico del cáncer, en particular del cáncer pulmonar de células no pequeñas.

Una determinada realización de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I tal como se indica en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para la utilización en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico del cáncer pulmonar de células no pequeñas.

Una determinada realización de la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I tal como se indica en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para la preparación de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico del cáncer, en particular del cáncer pulmonar de células no pequeñas.

Una determinada realización de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I tal como se indica en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, y una sustancia auxiliar aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

Una determinada realización de la invención se refiere a un método para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico del cáncer, en particular el cáncer pulmonar de células no pequeñas, mediante la administración del compuesto de la fórmula I tal como se indica en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en un paciente.

Una determinada realización de la invención se refiere al compuesto de la fórmula I tal como se indica en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para la utilización como medicamento en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un paciente con mutaciones activadoras de EGFR que sufre de cáncer, en particular de cáncer pulmonar de células no pequeñas, que comprende determinar el estado de las mutaciones activadoras del EGFR en dicho paciente y después administrar el compuesto de la fórmula I tal como se indica en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en dicho

paciente.

Una determinada realización de la invención se refiere al compuesto de la fórmula I tal como se indica en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para la utilización como medicamento en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un paciente con mutaciones de EGFR T790M/L858R, T790M/L858R/C797S, L858R y/o L858R/C797S que sufre de cáncer, en particular de cáncer pulmonar de células no pequeñas, que comprende determinar el estado de las mutaciones activadoras de EGFR en dicho paciente y después administrar el compuesto de la fórmula I tal como se indica en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en dicho paciente.

Una determinada realización de la invención se refiere al compuesto de la fórmula I tal como se indica en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, para la utilización como medicamento en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un paciente con mutaciones activadoras del EGFR, según se determina con un ensayo de mutaciones de EGFR cobas® v2, que sufre de cáncer, en particular de cáncer pulmonar de células no pequeñas, que comprende determinar el estado de las mutaciones activadoras del EGFR en dicho paciente y después administrar el compuesto de la fórmula I tal como se indica en la presente, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en dicho paciente.

Además, la invención incluye todos los sustituyentes en su forma deuterada correspondiente, en todo caso aplicable, de los compuestos de la fórmula I.

Además, la invención incluye todos los isómeros ópticos, es decir, diastereoisómeros, mezclas diastereoméricas, mezclas racémicas, todos sus enantiómeros y/o tautómeros correspondientes, así como los solvatos, en todo caso aplicable, de los compuestos de la fórmula I.

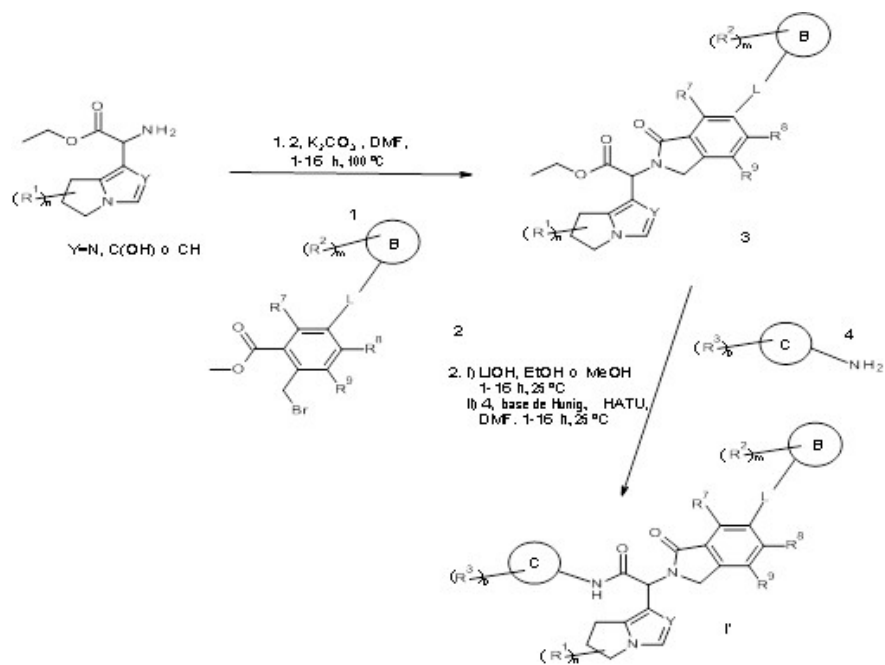
Los compuestos de la fórmula I pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden encontrarse en forma de racematos, mezclas racémicas, enantiómeros simples, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Pueden encontrarse presentes centros asimétricos adicionales según la naturaleza de los diversos sustituyentes en la molécula. Cada uno de dichos centros asimétricos producirá independientemente dos isómeros ópticos y se pretende que la totalidad de los posibles isómeros ópticos y diastereómeros en mezclas y como compuestos puros o parcialmente purificados se encuentre incluida dentro de la presente invención. La presente invención pretende comprender la totalidad de dichas formas isoméricas de dichos compuestos. Las síntesis independientes de dichos diastereómeros o sus separaciones cromatográficas pueden llevarse a cabo tal como

es conocido de la técnica mediante la modificación apropiada de la metodología dada a conocer en la presente. Su estereoquímica absoluta puede determinarse mediante cristalografía de rayos x de los productos cristalinos o intermediarios cristalinos que se derivatizan, en caso necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida. Si se desea, pueden separarse mezclas racémicas de los compuestos de manera que se aislen los enantiómeros individuales. La separación puede llevarse a cabo mediante métodos bien conocidos de la técnica, tal como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos con un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguido de la separación de los diastereómeros individuales mediante métodos estándares, tales como la cristalización fraccionada o la cromatografía.

En las realizaciones, en donde se proporcionan enantiómeros ópticamente puros, enantiómero ópticamente puro se refiere a que el compuesto contiene >90 % del isómero deseado en peso, en particular >95 % del isómero deseado en peso, o más particularmente >99 % del isómero deseado en peso, en donde dicho porcentaje en peso se basa en el peso total del isómero o isómeros del compuesto. Pueden prepararse compuestos quiralmente puros o quiralmente enriquecidos mediante síntesis quiralmente selectiva o mediante la separación de enantiómeros. La separación de los enantiómeros puede llevarse a cabo en el producto final o alternativamente en un intermediario adecuado.

Los compuestos de la fórmula I pueden prepararse de acuerdo con los esquemas descritos en los ejemplos. El material de inicio se encuentra disponible comercialmente o puede prepararse según métodos conocidos.

## Esquema 1



Un compuesto a base de isoindolina de la fórmula general **I'** puede obtenerse, por ejemplo, mediante ciclización de anillos de un aminoéster **1** preparado anteriormente, con un 2-(bromometil)benzoato de metilo apropiadamente sustituido de la fórmula **2**, rindiendo el éster de isoindolina **3** deseado. La saponificación y acoplamiento de amida con una amina apropiadamente sustituida de la fórmula **4** con un agente de acoplamiento, tal como HATU, rinde el compuesto isoindolina deseado de la fórmula general **I'** (Esquema 1).

En términos generales, la secuencia de etapas utilizada para sintetizar los compuestos de la fórmula **I'**, que es un compuesto de la fórmula **I**, y la funcionalización adicional, también pueden modificarse en determinados casos.

Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico correspondientes con ácidos pueden obtenerse mediante métodos estándares conocidos por el experto en la materia, por ejemplo mediante disolución del compuesto de la fórmula **I** en un solvente adecuado, tal como, por ejemplo, dioxano o tetrahidrofurano y la adición de una cantidad apropiada del ácido correspondiente. Habitualmente, los productos pueden aislarse mediante filtración o mediante cromatografía. La conversión de un compuesto de la fórmula **I** en una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico con una base puede llevarse a cabo mediante tratamiento de dicho compuesto con dicha base. Un posible método para formar dicha sal es, por ejemplo, mediante adición de  $1/n$  equivalentes de una sal básica, tal como, por ejemplo,  $M(OH)_n$ , en donde

M=cación de metal o amonio y n=cantidad de aniones de hidróxido, a una solución del compuesto en un solvente adecuado (por ejemplo, etanol, mezcla de etanol y agua, mezcla de tetrahidrofurano y agua) y eliminación del solvente mediante evaporación o liofilización. Son sales particulares el clorhidrato, el formiato y el trifluoroacetato.

En la medida en que su preparación no se describe en los ejemplos, los compuestos de la fórmula I, así como todos los productos intermediarios, pueden prepararse según métodos análogos o según los métodos proporcionados en la presente. Los materiales de inicio se encuentran disponibles comercialmente, son conocidos de la técnica o pueden prepararse mediante métodos conocidos de la técnica o análogamente a estos.

Se apreciará que los compuestos de la fórmula general I en la presente invención pueden derivatizarse en grupos funcionales para proporcionar derivados que sean capaces de convertirse nuevamente en el compuesto de origen *in vivo*.

### **Ensayos farmacológicos**

Los compuestos de la fórmula I y sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico presentan propiedades farmacológicas valiosas. Se investigaron los compuestos según la prueba proporcionada a continuación en la presente.

#### **Ensayo HTRF Phospho EGFR TMLR (celular)**

##### **Línea celular y medios**

La línea celular H1975 (CRL-5908, lote BA70803) se obtuvo de la American Type Culture Collection (Manassas, VA, EE.UU.). Las células se mantuvieron a 37 °C, 5 % de CO<sub>2</sub>, en medio RPMI 1640 completo sin rojo de fenol que contenía 0,3 mg/ml de glutamina, 100 IU/ml de penicilina y 100 mg/ml de estreptomycin (Gibco, 15140-122) complementado con suero de feto bovino al 10 % (FBS, Gibco, 10091-148). Los compuestos se diluyeron en medio RPMI 1640 de ayuno (Gibco, 11835-030) sin rojo de fenol que contenía 0,3 mg/ml de glutamina, 100 IU/ml de penicilina y 100 mg/ml de estreptomycin (Gibco).

##### **Protocolo**

Las células se cultivaron durante 24 h en una placa de 384 pocillos (Greiner Bio-One, N.º 784-080, 5000 células/pocillo) utilizando 8 µl de medio completo/pocillo. A continuación, se añadieron a las células 4 µl/pocillo de la solución 3x de compuesto, que contenía una serie de dilución de factor 3 del compuesto o DMSO en medio de ayuno (DMSO final al 0,33 %). Tras 16 horas a 37 °C, con 5 % de CO<sub>2</sub>, 95 % de humedad rel., las células se lisaron mediante la adición a la mezcla de compuesto de 4 µl/pocillo del amortiguador de lisis complementado (Cis-bio, kit Phospho-EGFR HTRF,

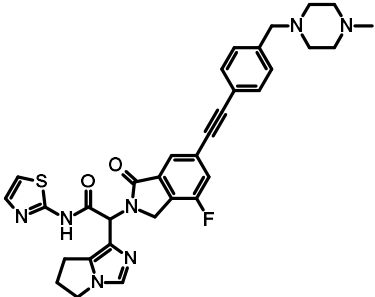
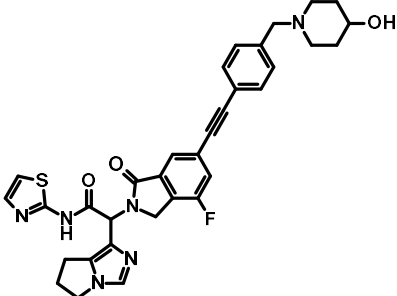
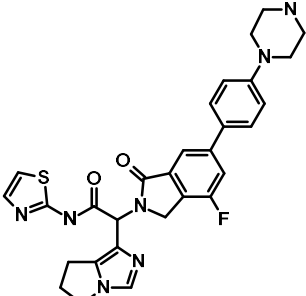
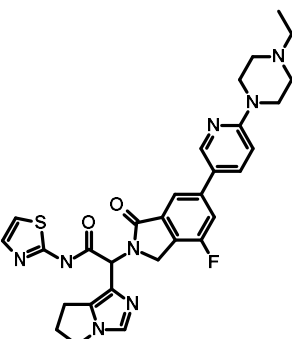
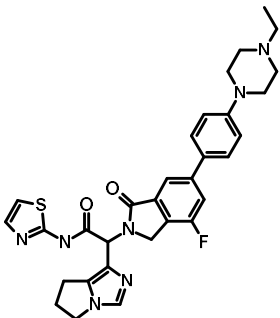
64EG1PEH), seguido de la incubación durante 30 min a temperatura ambiente bajo agitación (400 rpm). A continuación, se añadieron 4 µl de una mezcla de soluciones de anticuerpos anti-Phospho-EGFR criptato y anti-Phospho-EGFR-d2 preparadas en el amortiguador de detección. A continuación, las placas se incubaron durante 4 h a temperatura ambiente antes de leer la emisión de fluorescencia a 620 nm y a 665 nm utilizando el lector Envision (Perkin Elmer).

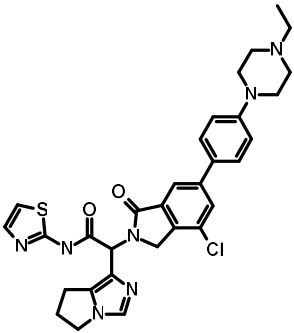
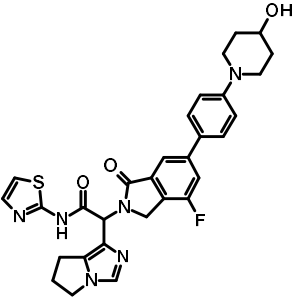
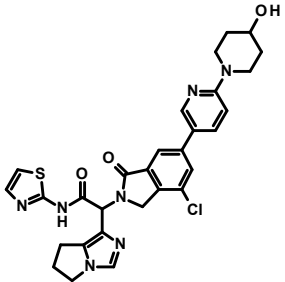
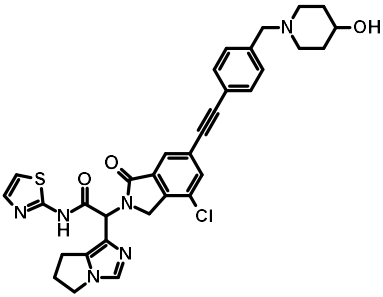
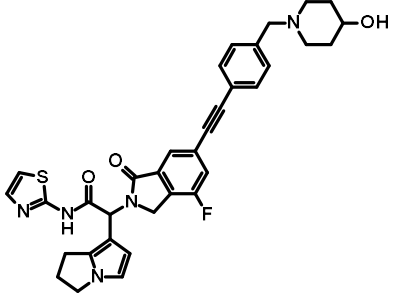
### **Línea celular y medios**

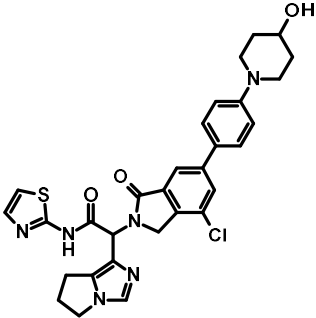
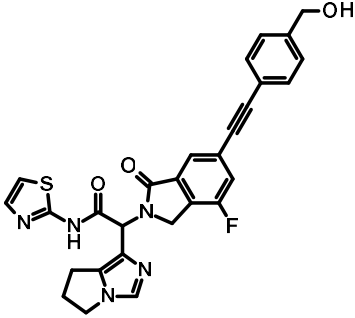
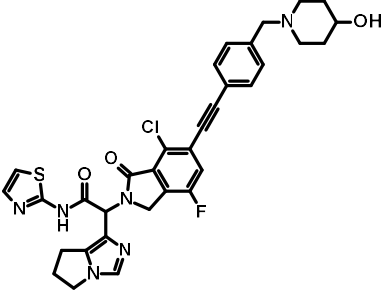
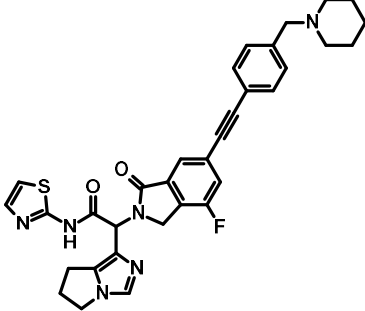
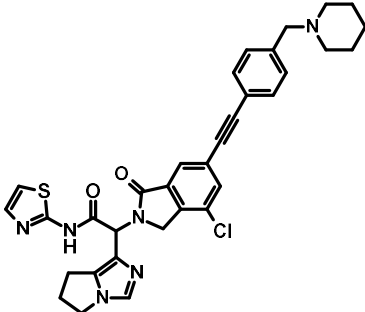
Se obtuvo la línea celular BaF3-TMLRCS de Crownbio (San Diego, CA, EE.UU.). Las células se mantuvieron a 37 °C, 5 % de CO<sub>2</sub> en RPMI ATCC (Gibco 31870) + glutamina 2 mM + 0,5 µg/ml de puomicina complementado con suero de feto bovino (FBS) al 10 % (Gibco).

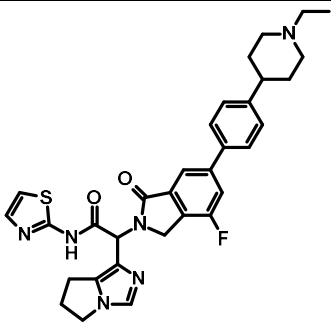
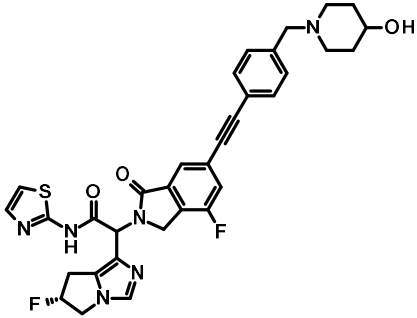
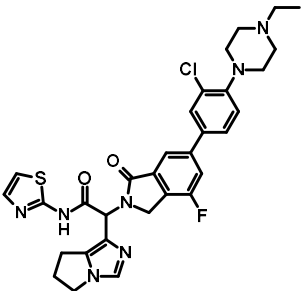
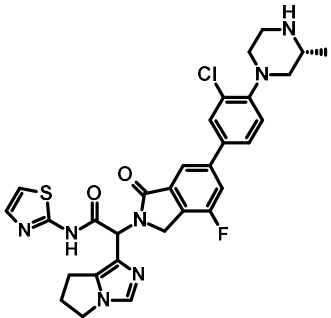
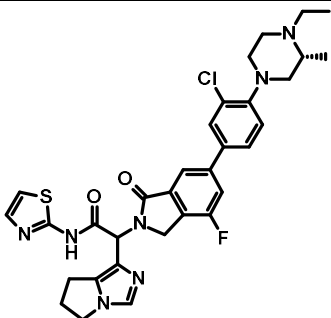
### **Protocolo**

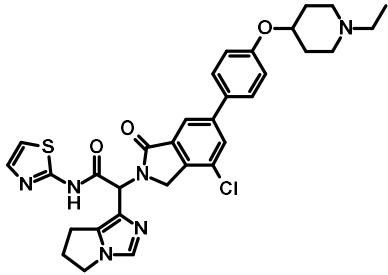
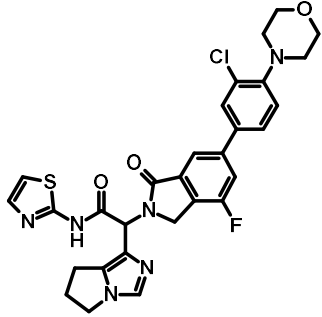
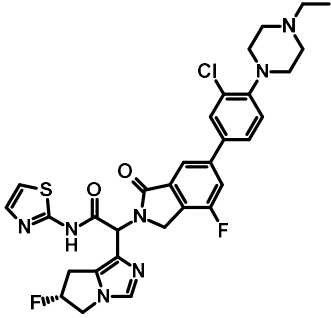
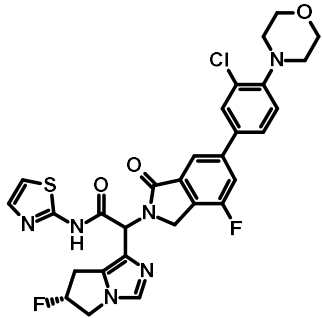
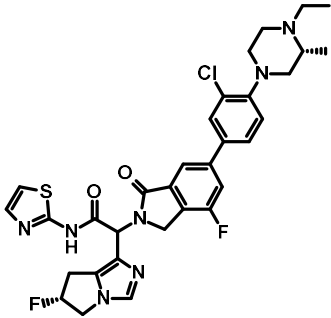
Las células se transfirieron tal como anteriormente a una microplaca de titulación Greiner Bio-One, N.º 784-08, a razón de 20000 células/pocillo en 12,5 µl de medio de crecimiento/pocillo después de prellenar las placas con 12,5 nl de soluciones de DMSO de los compuestos que debían someterse a ensayo (en respuesta a dosis) o solo DMSO. Tras centrifugar las placas a 300 x g durante 30 segundos, las células se incubaron durante 4 horas a 37 °C, 5 % de CO<sub>2</sub> y 95 % de humedad. Las células se lisaron mediante la adición a la mezcla de compuesto de 4 µl/pocillo del amortiguador de lisis complementado (Cis-bio, kit Phospho-EGFR HTRF, 64EG1PEH), seguido de la incubación durante 30 min a temperatura ambiente bajo agitación (400 rpm). A continuación, se congelaron las placas y se almacenaron durante la noche a -80 °C. Al día siguiente y después de descongelar las placas, se añadieron a cada pocillo 4 µl de una mezcla de soluciones de anticuerpo anti-Phospho-EGFR criptato y anti-Phospho-EGFR-d2 preparadas en el amortiguador de detección suministrado. A continuación, las placas con tapa se incubaron durante 4 h a temperatura ambiente antes de leer la emisión de fluorescencia a 616 nm y a 665 nm utilizando el lector Envision (Perkin Elmer). Los datos se analizaron de manera similar a anteriormente utilizando la relación normalizada de las señales de 665 a 616 multiplicada por 10000.

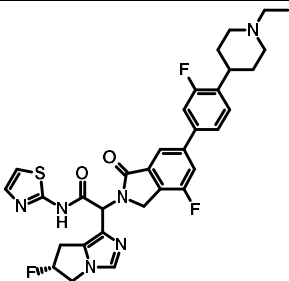
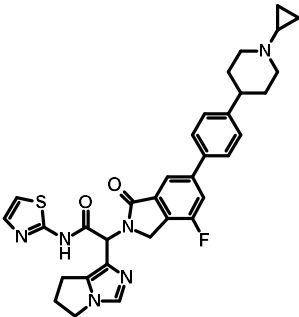
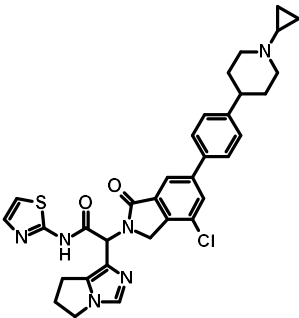
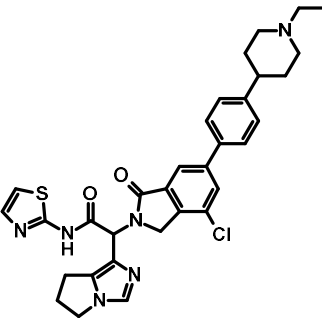
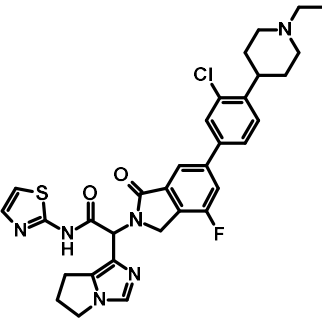
| Exam. | Estructura                                                                          | IC <sub>50</sub> (H1975) |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| 1     |    | 3 nM                     |
| 2     |    | 1 nM                     |
| 3     |   | 2 nM                     |
| 4     |  | 4 nM                     |
| 5     |  | 3 nM                     |

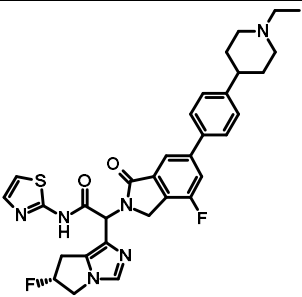
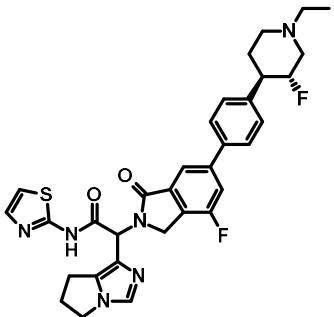
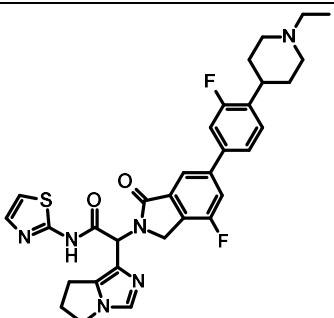
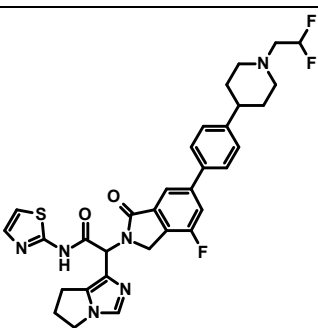
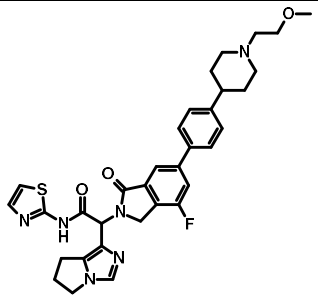
| Exam. | Estructura                                                                          | IC <sub>50</sub> (H1975) |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| 6     |    | 4 nM                     |
| 7     |    | 1 nM                     |
| 8     |   | 2 nM                     |
| 9     |  | 4 nM                     |
| 10    |  | 8 nM                     |

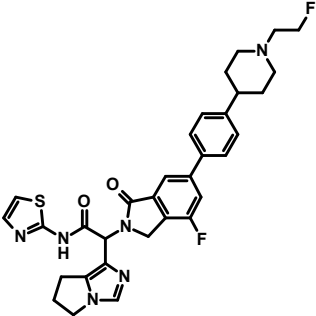
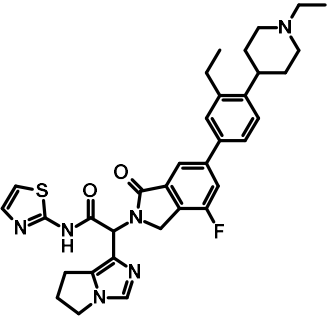
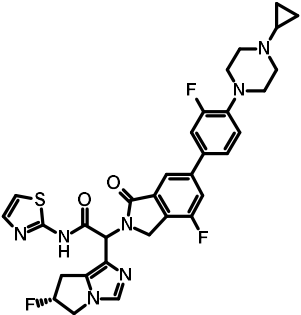
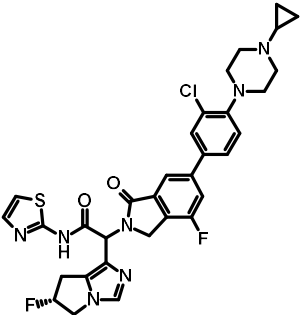
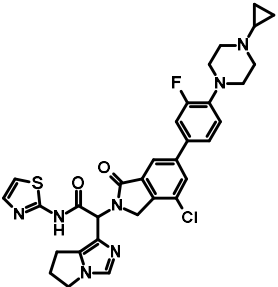
| Exam. | Estructura                                                                          | IC <sub>50</sub> (H1975) |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| 11    |    | 2 nM                     |
| 12    |    | 2 nM                     |
| 13    |   | 3 nM                     |
| 14    |  | 4 nM                     |
| 15    |  | 4 nM                     |

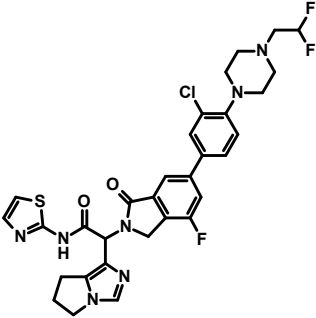
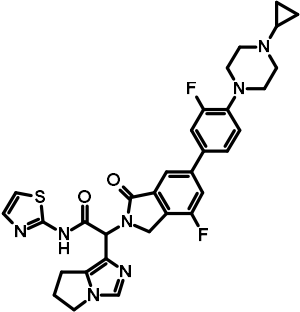
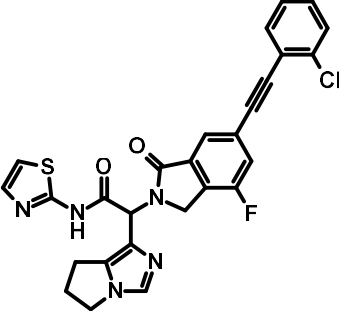
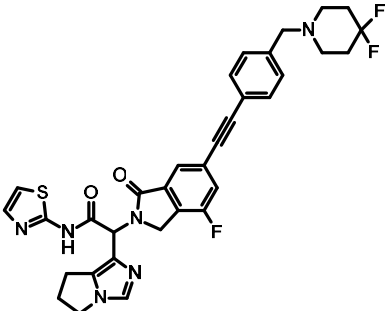
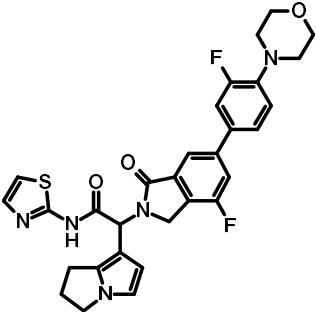
| Exam. | Estructura                                                                          | IC <sub>50</sub> (H1975) |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| 16    |    | 3 nM                     |
| 17    |    | 2 nM                     |
| 18    |   | 5 nM                     |
| 19    |  | 5 nM                     |
| 20    |  | 2 nM                     |

| Exam. | Estructura                                                                          | IC <sub>50</sub> (H1975) |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| 21    |    | 5 nM                     |
| 22    |    | 3 nM                     |
| 23    |   | 4 nM                     |
| 24    |  | 3 nM                     |
| 25    |  | 7 nM                     |

| Exam. | Estructura                                                                          | IC <sub>50</sub> (H1975) |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| 26    |    | 1 nM                     |
| 27    |    | 4 nM                     |
| 28    |   | 4 nM                     |
| 29    |  | 1 nM                     |
| 30    |  | 1 nM                     |

| Exam. | Estructura                                                                          | IC <sub>50</sub> (H1975) |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| 31    |    | 1 nM                     |
| 32    |    | 3 nM                     |
| 33    |   | 2 nM                     |
| 34    |  | 5 nM                     |
| 35    |  | 3 nM                     |

| Exam. | Estructura                                                                          | IC <sub>50</sub> (H1975) |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| 36    |    | 4 nM                     |
| 37    |    | 3 nM                     |
| 38    |   | 6 nM                     |
| 39    |  | 11 nM                    |
| 40    |  | 7 nM                     |

| Exam. | Estructura                                                                          | IC <sub>50</sub> (H1975) |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| 41    |    | 3 nM                     |
| 42    |    | 5 nM                     |
| 43    |   | 5 nM                     |
| 44    |  | 2 nM                     |
| 45    |  | 2 nM                     |

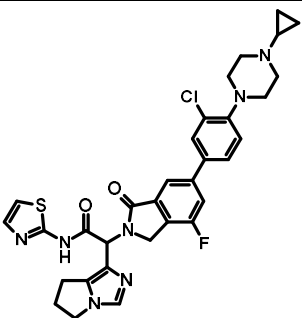
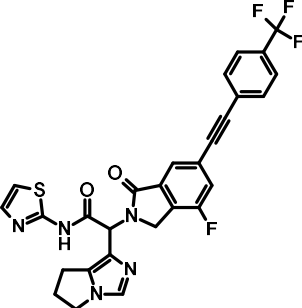
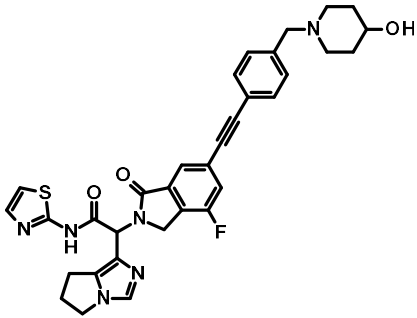
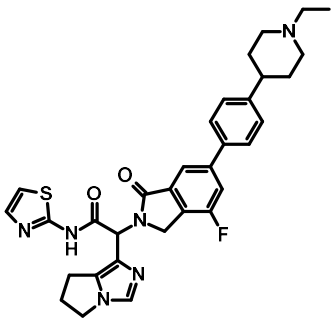
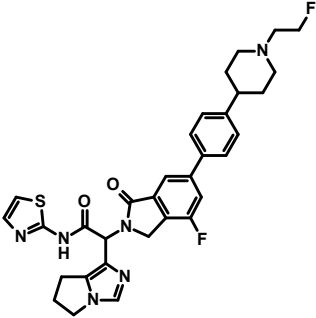
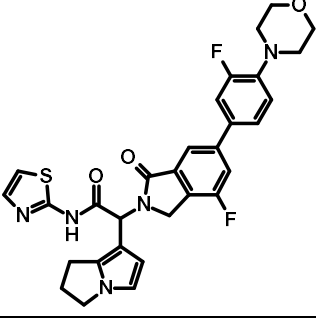
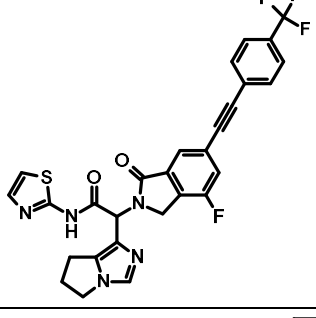
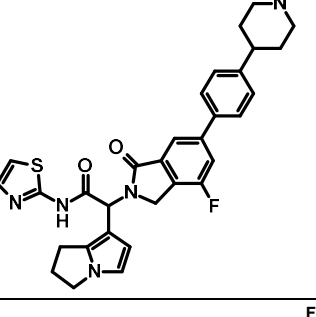
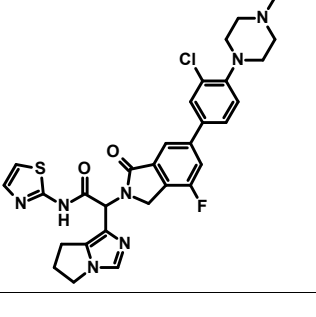
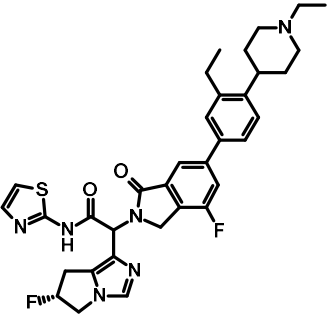
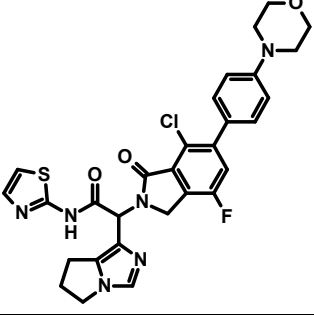
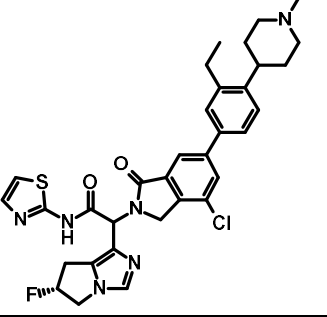
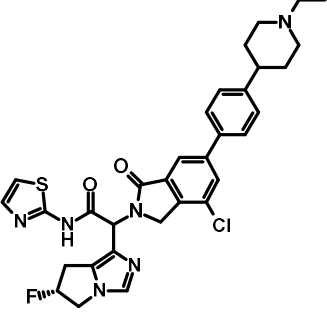
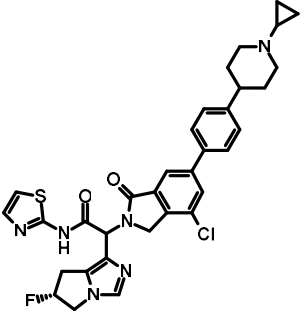
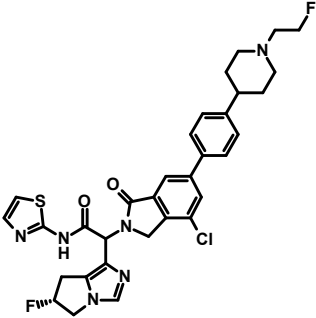
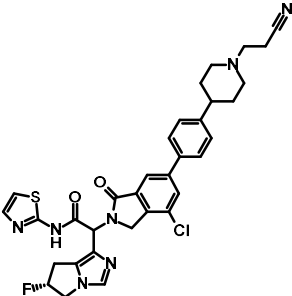
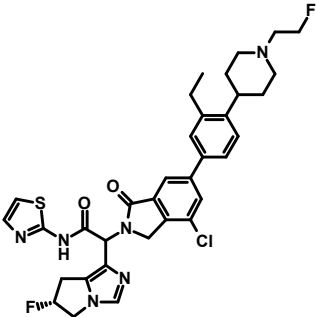
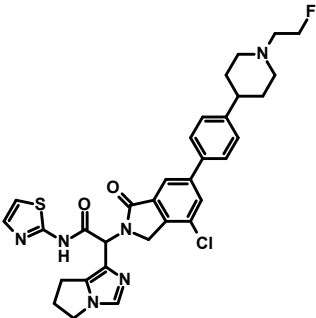
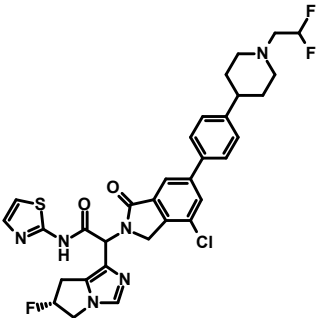
| Exam. | Estructura                                                                        | IC <sub>50</sub> (H1975) |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| 46    |  | 9 nM                     |
| 47    |  | 9 nM                     |

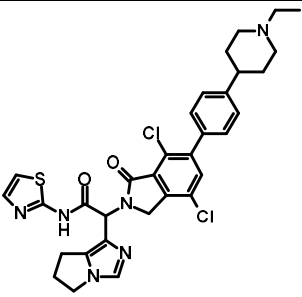
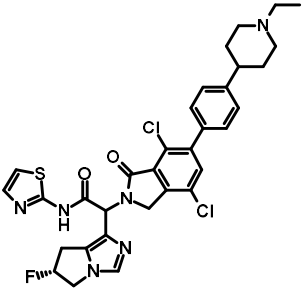
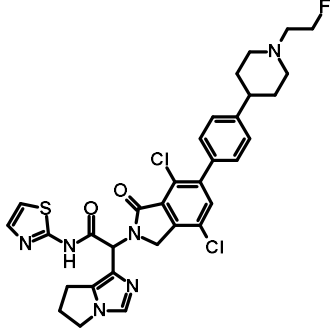
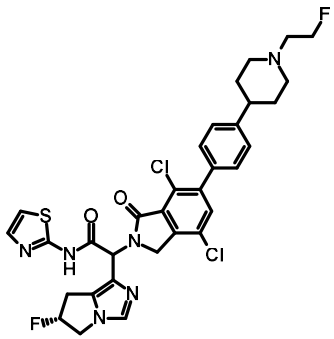
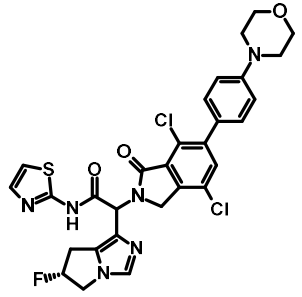
Tabla 1: Datos del ensayo celular H1975 HTRF Phospho EGFR TMLR

| Exam. | Estructura                                                                          | IC <sub>50</sub> (BaF3 TMLRCS) |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| 2     |  | 5 nM                           |
| 16    |  | 4 nM                           |

| Exam. | Estructura                                                                          | IC <sub>50</sub> (BaF3 TMLRCS) |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| 36    |    | 5 nM                           |
| 45    |    | 30 nM                          |
| 47    |   | 29 nM                          |
| 48    |  | 24 nM                          |
| 49    |  | 9 nM                           |

| Exam. | Estructura                                                                          | IC <sub>50</sub> (BaF3 TMLRCS) |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| 50    |    | 10 nM                          |
| 51    |    | 11 nM                          |
| 52    |   | 10 nM                          |
| 53    |  | 4 nM                           |
| 54    |  | 12 nM                          |

| Exam. | Estructura                                                                          | IC <sub>50</sub> (BaF3 TMLRCS) |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| 55    |    | 4 nM                           |
| 56    |    | 7 nM                           |
| 57    |   | 23 nM                          |
| 58    |  | 11 nM                          |
| 59    |  | 16 nM                          |

| Exam. | Estructura                                                                          | IC <sub>50</sub> (BaF3 TMLRCS) |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| 60    |    | 11 nM                          |
| 61    |    | 10 nM                          |
| 62    |   | 14 nM                          |
| 63    |  | 11 nM                          |
| 64    |  | 10 nM                          |

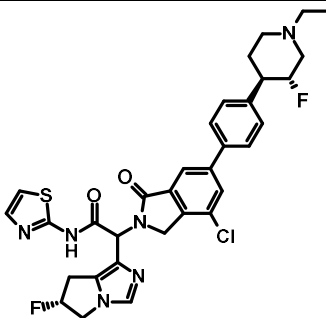
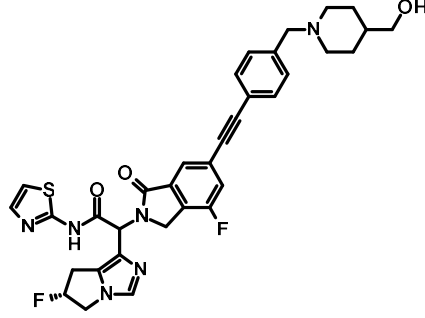
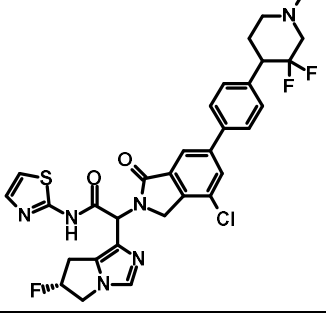
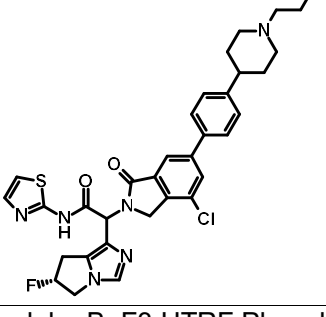
| Exam. | Estructura                                                                          | IC <sub>50</sub> (BaF3 TMLRCS) |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| 65    |    | 10 nM                          |
| 66    |    | 3 nM                           |
| 67    |   | 9 nM                           |
| 68    |  | 8 nM                           |

Tabla 2: Datos del ensayo celular BaF3 HTRF Phospho EGFR TMLRCS

### **Composiciones farmacéuticas**

Los compuestos de la fórmula I y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico pueden utilizarse como sustancias terapéuticamente activas, por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o

suspensiones. Sin embargo, la administración también puede llevarse a cabo por vía rectal, por ejemplo en forma de supositorios, o por vía parenteral, por ejemplo en forma de soluciones para inyección.

Los compuestos de la fórmula I y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos pueden procesarse con portadores inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes para la producción de preparaciones farmacéuticas. Puede utilizarse, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o derivados de estos, talco, ácidos esteáricos o sus sales y similares, como dichos portadores para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Son portadores adecuados para cápsulas de gelatina blanda, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos, y similares. Dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, sin embargo, habitualmente no se requieren portadores en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Son portadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes, por ejemplo, agua, polioles, glicerol, aceite vegetal y similares. Son portadores adecuados para supositorios, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos, y similares.

Las preparaciones farmacéuticas pueden contener, además, sustancias auxiliares aceptables desde el punto de vista farmacéutico, tales como conservantes, solubilizadores, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para modificar la presión osmótica, amortiguadores, agentes enmascaradores o antioxidantes. También pueden contener todavía otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La presente invención proporciona, además, medicamentos que contienen un compuesto de la fórmula I o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este y un portador terapéuticamente inerte, ya que es un proceso para su producción, que comprende reunir uno o más compuestos de la fórmula I y/o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos y, si se desea, una o más de otras sustancias terapéuticamente valiosas, en una forma de administración galénica conjuntamente con uno o más portadores terapéuticamente inertes.

La dosis puede variar dentro de amplios límites y evidentemente deberá ajustarse a los requisitos individuales en cada caso particular. En el caso de la administración oral, la dosis para adultos puede variar entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 1000 mg al día de un compuesto de la fórmula general I o de la cantidad correspondiente de una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este. La dosis diaria puede administrarse como dosis única o en dosis divididas y, además, también puede excederse el límite superior en el caso de que se descubra

que ello está indicado.

Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención sin limitarla, ya que son meramente representativos de esta. Las preparaciones farmacéuticas contienen convenientemente aproximadamente 1 a 500 mg, particularmente 1 a 100 mg, de un compuesto de la fórmula I. Son ejemplos de composiciones según la invención:

#### Ejemplo A

Se preparan comprimidos de la manera habitual con la composición siguiente:

| ingrediente               | mg/comprimido |     |     |     |
|---------------------------|---------------|-----|-----|-----|
|                           | 5             | 25  | 100 | 500 |
| Compuesto de la fórmula I | 5             | 25  | 100 | 500 |
| Lactosa anhidra DTG       | 125           | 105 | 30  | 150 |
| Sta-Rx 1500               | 6             | 6   | 6   | 60  |
| Celulosa microcristalina  | 30            | 30  | 30  | 450 |
| Estearato de magnesio     | 1             | 1   | 1   | 1   |
| Total                     | 167           | 167 | 167 | 831 |

Tabla 2: posible composición de comprimido

#### *Procedimiento de fabricación*

1. Mezclar los ingredientes 1, 2, 3 y 4 y granular con agua purificada.
2. Secar los gránulos a 50 °C.
3. Pasar los gránulos por equipos de molienda adecuados.
4. Añadir el ingrediente 5 y mezclar durante tres minutos; comprimir en una prensa adecuada.

#### Ejemplo B-1

Se preparan cápsulas con la composición siguiente:

| ingrediente               | mg/cápsula |     |     |     |
|---------------------------|------------|-----|-----|-----|
|                           | 5          | 25  | 100 | 500 |
| Compuesto de la fórmula I | 5          | 25  | 100 | 500 |
| Lactosa hidratada         | 159        | 123 | 148 | -   |
| Almidón de maíz           | 25         | 35  | 40  | 70  |
| Talco                     | 10         | 15  | 10  | 25  |
| Estearato de magnesio     | 1          | 2   | 2   | 5   |
| Total                     | 200        | 200 | 300 | 600 |

Tabla 1: posible composición de ingredientes de las cápsulas

*Procedimiento de fabricación*

1. Mezclar los ingredientes 1, 2 y 3 en un mezclador adecuado durante 30 minutos.
2. Añadir los ingredientes 4 y 5 y mezclar durante 3 minutos.
3. Utilizar para rellenar cápsulas adecuadas.

El compuesto de la fórmula I, la lactosa y el almidón de maíz se mezclan, en primer lugar, en un mezclador y después en un aparato triturador. Se devuelve la mezcla al mezclador, se añade talco a esta y se mezcla uniformemente. Se rellenan cápsulas adecuadas, por ejemplo cápsulas de gelatina dura, con la mezcla mediante un aparato.

Ejemplo B-2

Se preparan cápsulas de gelatina blanda con la composición siguiente:

| ingrediente                                 | mg/cápsula |
|---------------------------------------------|------------|
| Compuesto de la fórmula I                   | 5          |
| Cera amarilla                               | 8          |
| Aceite de soja hidrogenado                  | 8          |
| Aceites vegetales parcialmente hidrogenados | 34         |
| Aceite de soja                              | 110        |
| Total                                       | 165        |

Tabla 2: posible composición de ingredientes de las cápsulas de gelatina blanda

| ingrediente              | mg/cápsula       |
|--------------------------|------------------|
| Gelatina                 | 75               |
| Glicerol al 85 %         | 32               |
| Karion 83                | 8 (materia seca) |
| Dióxido de titanio       | 0,4              |
| Óxido de hierro amarillo | 1,1              |
| Total                    | 116,5            |

Tabla 3: posible composición de cápsula de gelatina blanda

*Procedimiento de fabricación*

Se disuelve el compuesto de la fórmula I en una fusión caliente de los demás

ingredientes y se utiliza la mezcla para rellenar cápsulas de gelatina blanda del tamaño apropiado. Las cápsulas de gelatina blanda rellenas se tratan siguiendo los procedimientos habituales.

#### Ejemplo C

Se preparan supositorios con la composición siguiente:

| ingrediente               | mg/sup. |
|---------------------------|---------|
| Compuesto de la fórmula I | 15      |
| Masa de supositorio       | 1285    |
| Total                     | 1300    |

Tabla 4: posible composición de supositorio

#### *Procedimiento de fabricación*

Se funde la masa de supositorio en un recipiente de vidrio o acero, se mezcla uniformemente y se enfría hasta 45 °C. A continuación, se añade a esta el compuesto de la fórmula I en forma de polvo fino y se agita hasta su total dispersión. Se vierte la mezcla en moldes de supositorio del tamaño adecuado, y se deja enfriar; a continuación, se sacan los supositorios de los moldes y se empaquetan individualmente en papel encerado o lámina metálica.

#### Ejemplo D

Se preparan soluciones para inyección con la composición siguiente:

| ingrediente                         | mg/solución para inyección. |
|-------------------------------------|-----------------------------|
| Compuesto de la fórmula I           | 3                           |
| Polietilenglicol 400                | 150                         |
| ácido acético                       | q.s. hasta pH 5,0           |
| agua para soluciones para inyección | hasta 1,0 ml                |

Tabla 5: posible composición de solución de inyección

#### *Procedimiento de fabricación*

Se disuelve el compuesto de la fórmula I en una mezcla de polietilenglicol 400 y agua para inyección (parte). Se ajusta el pH a 5,0 con ácido acético. El volumen se ajusta a 1,0 ml mediante la adición de la cantidad residual de agua. Se filtra la solución, se utiliza para rellenar viales utilizando un exceso apropiado y se esteriliza.

#### Ejemplo E

Se preparan sobres con la composición siguiente:

| ingrediente                              | mg/sobre |
|------------------------------------------|----------|
| Compuesto de la fórmula I                | 50       |
| Lactosa, polvo fino                      | 1015     |
| Celulosa microcristalina (AVICEL PH 102) | 1400     |
| Carboximetilcelulosa sódica              | 14       |
| Polivinilpirrolidona K30                 | 10       |

|                       |      |
|-----------------------|------|
| Estearato de magnesio | 10   |
| Aditivos saborizantes | 1    |
| Total                 | 2500 |

Tabla 6: posible composición de sobre

### *Procedimiento de fabricación*

Se mezcla el compuesto de la fórmula I con lactosa, celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. El granulado se mezcla con estearato de magnesio y los aditivos saborizantes y se rellenan sobres con este.

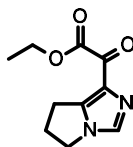
### **Parte experimental**

Los ejemplos siguientes se proporcionan a título ilustrativo de la invención. No deben considerarse limitativos del alcance de la invención, sino meramente representativos de esta.

#### **Ejemplo 1**

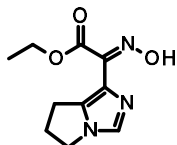
**(2*RS*)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-6-[2-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil]etnil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida**

Etapas 1: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-acetato de etilo



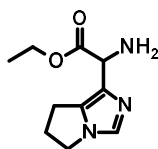
A una solución de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo<sup>14</sup> (20,0 g, 102,97 mmol) disuelta en 200 ml de 1,4-dioxano se añadió dióxido de selenio (22,85 g, 205,94 mmol, 2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío, proporcionando un residuo. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de éter de petróleo:acetato de etilo 2:1 hasta acetato de etilo:etanol 10:1, a fin de obtener el 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-acetato de etilo deseado (rendimiento cuant.) en forma de un aceite marrón pálido, EM: m/e=209,1 (M+H<sup>+</sup>).

Etapas 2: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-hidroxiimino-acetato de etilo



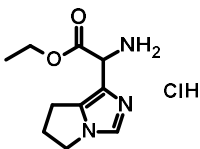
A una solución de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-acetato de etilo (*Ejemplo 1, etapa 1*) (17,5 g, 84,05 mmol) disuelta en 145 ml de etanol se añadió clorhidrato de hidroxilamina (6,42 g, 92,45 mmol, 1,1 equiv.) y acetato sódico (13,79 g, 168,1 mmol, 2 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3,5 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró y se extrajo con agua y cinco veces con una mezcla de etanol/THF/acetato de etilo 1:1:8. Las capas orgánicas se concentraron a sequedad. Se obtuvo 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-hidroxiimino-acetato de etilo (15 g, rendimiento de 80 %) en forma de un sólido amarillo, EM: m/e=224,1 (M+H<sup>+</sup>) y se utilizó directamente en la etapa siguiente.

Etapas 3: (2RS)-2-amino-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo



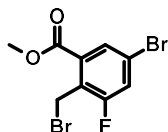
A una solución de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-hidroxiimino-acetato de etilo (*Ejemplo 1, etapa 2*) (15,0 g, 67,2 mmol) disuelta en 225 ml de etanol y 120 ml de THF se añadió Pd/C (30,0 g, 67,2 mmol, 1 eq., al 10 %) a temperatura ambiente. La mezcla se hidrogenó con H<sub>2</sub> durante 24 horas a 45 °C. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo vacío. Se obtuvo (2RS)-2-amino-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo (rend. cuant.) en forma de un aceite marrón, EM: m/e=210,1 (M+H<sup>+</sup>) y se utilizó directamente en la etapa siguiente.

Etapas 4: clorhidrato de (2RS)-2-amino-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo



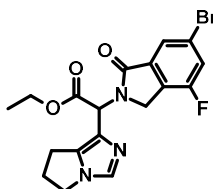
Una solución de (2RS)-2-amino-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo (*Ejemplo 1, etapa 3*) (15,0 g, 82,79 mmol) en HCl/EtOH (300 ml, 1200 mmol, 14,5 equiv., 2,5 mol/l) se agitó a 25 °C durante 36 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío a menos de 25 °C, proporcionando un residuo en forma de aceite marrón. Se añadieron 150 ml de acetonitrilo al residuo y el sólido amarillo precipitado se recogió y se secó bajo vacío a menos de 25 °C, proporcionando el clorhidrato de (2RS)-2-amino-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo (rend. cuant.) en forma de un sólido amarillo, EM: m/e=210,1 (M+H<sup>+</sup>).

Etapas 5: 5-bromo-2-(bromometil)-3-fluorobenzoato de metilo



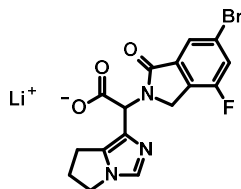
Se disolvió 5-bromo-3-fluoro-2-metilbenzoato de metilo<sup>15</sup> (5,91 g, 23,9 mmol) en 100 ml de trifluorotolueno y se añadió N-bromosuccinimida (4,26 g, 23,9 mmol, 1 equiv.) y AIBN (393 mg, 2,39 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 110 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se extrajo con agua y dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 0:100 a 50:50 con el fin de obtener el 5-bromo-2-(bromometil)-3-fluorobenzoato de metilo (7,29 g, rendimiento de 94 %) en forma de un líquido amarillo pálido, EM: m/e=326,8 (M+H<sup>+</sup>).

Etapa 6: ((2RS)-2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo



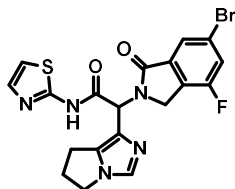
Se disolvió clorhidrato de ((2RS)-2-amino-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo (*Ejemplo 1, etapa 4*) (4,15 g, 16,9 mmol, 1 equiv.) en 35 ml de DMF. Se añadió 5-bromo-2-(bromometil)-3-fluoro-benzoato de metilo (*Ejemplo 1, etapa 5*) (5,0 g, 15,3 mmol) y trietilamina (10,7 ml, 76,7 mmol, 5 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se extrajo con agua y dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se extrajeron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de diclorometano:metanol de 100:0 a 90:10 con el fin de obtener el ((2RS)-2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo deseado (2,6 g, rendimiento de 40 %) en forma de un sólido amarillo, EM: m/e=422,1/424,1 (M+H<sup>+</sup>).

Etapa 7: ((2RS)-2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de litio



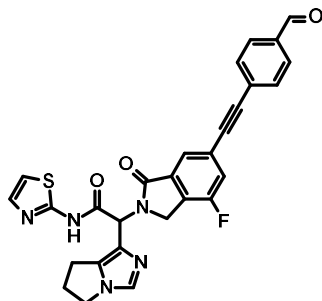
Se disolvió ((2*RS*)-2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)acetato (*Ejemplo 1, etapa 6*) (1,96 g, 4,64 mmol) en 16 ml de etanol. Se añadió LiOH (1 M en agua) (5,57 ml, 5,57 mmol, 1,2 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío, proporcionando el ((2*RS*)-2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de litio en bruto deseado (1,92 g, cuant.) en forma de un sólido marrón pálido, EM: m/e=394,1/396,1 (M+H<sup>+</sup>).

Etapas 8: ((2*RS*)-2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida



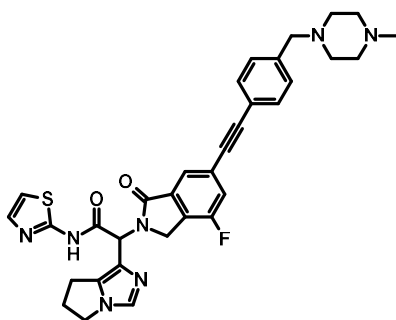
Se disolvió ((2*RS*)-2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de litio (*Ejemplo 1, etapa 7*) (2,53 g, 6,32 mmol) en 10 ml de DMF. Se añadió tiazol-2-amina (760 mg, 7,59 mmol, 1,2 equiv.), base de Hunig (5,5 ml, 31,6 mmol, 5 equiv.) y HATU (2,89 g, 7,59 mmol, 1,2 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se extrajo con agua y dos veces con una mezcla 9:1 de diclorometano:metanol. Las capas orgánicas se extrajeron con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de diclorometano:metanol de 100:0 a 80:20 con el fin de obtener la ((2*RS*)-2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida deseada (1,8 g, rendimiento de 60 %) en forma de un sólido marrón pálido, EM: m/e=476,1/478,1 (M+H<sup>+</sup>).

Etapas 9: ((2*RS*)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-6-[2-(4-formilfenil)etil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



Se disolvió (2*RS*)-2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (*Ejemplo 1, etapa 8*) (140 mg, 0,29 mmol) y 4-etinilbenzaldehído (49,7 mg, 0,382 mmol, 1,3 equiv.) en 12 ml de DMF. Se añadió trietilamina (89 mg, 0,123 ml, 0,882 mmol, 3 equiv.), dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio (II) (10 mg, 0,015 mmol, 0,05 equiv.), trifenilfosfina (8 mg, 0,03 mmol, 0,1 equiv.) y yoduro de cobre (I) (3 mg, 0,015 mmol, 0,05 equiv.) y la mezcla se agitó durante 4 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se extrajo con agua y dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se extrajeron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de diclorometano:metanol de 100:0 a 90:10 con el fin de obtener la (2*RS*)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-6-[2-(4-formilfenil)etinil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida deseada (130 mg, rendimiento de 86 %) en forma de un sólido amarillo, EM: m/e=526,1 (M+H<sup>+</sup>).

Etapas 10: (2*RS*)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-6-[2-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil]etinil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



Se disolvió (2*RS*)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-6-[2-(4-formilfenil)etinil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (*Ejemplo 1, etapa 9*) (40 mg, 0,076 mmol) en 1 ml de diclorometano. Se añadió a temperatura ambiente 1-metilpiperazina (11 mg, 0,114 mmol, 1,5 equiv.) y triacetoxihidrobórato de sodio (24 mg, 0,114 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se extrajo con agua y dos veces con diclorometano. Las

capas orgánicas se extrajeron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de diclorometano:metanol de 100:0 a 85:15 con el fin de obtener la (2*RS*)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-6-[2-[4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil]etil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida deseada (17 mg, rendimiento de 37 %) en forma de un sólido blanco, EM:  $m/e=610,4$  ( $M+H^+$ ).

### Ejemplo 2

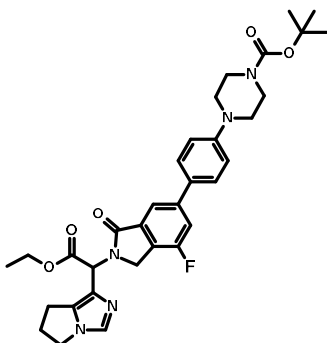
#### **(2*RS*)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-6-[2-[4-[(4-hidroxi-1-piperidil)metil]fenil]etil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida**

Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco, EM:  $m/e=611,3$  ( $M+H^+$ ) utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 1, etapa 10, partiendo de (2*RS*)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-6-[2-(4-formilfenil)etil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (Ejemplo 1, etapa 9) y piperidin-4-ol.

### Ejemplo 3

#### **(2*RS*)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-(4-piperazin-1-ilfenil)isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida**

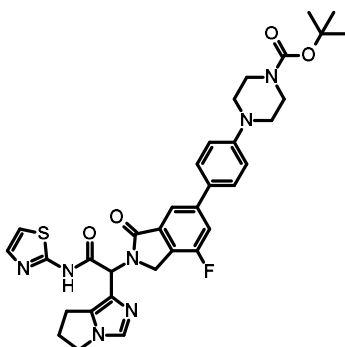
Etapas 1: 4-[4-[7-fluoro-3-oxo-2-[(1*RS*)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]isoindolin-5-il]fenil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



Se disolvió (2*RS*)-2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-1-il)acetato de etilo (*Ejemplo 1, etapa 6*) (56 mg, 0,133 mmol) y ácido (4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)borónico<sup>16</sup> (41 mg, 0,133 mmol, 1,0 equiv.) en 1,0 ml de 1,2-dimetoxietano y solución acuosa 2 M de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,199 ml, 0,398 mmol, 3,0 equiv.). Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (15 mg, 0,0133 mmol, 0,1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y después se extrajo con acetato de

etilo y solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . Se reextrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas se agruparon, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano 5:95 a 100:0. Se obtuvo el 4-[4-[7-fluoro-3-oxo-2-[(1*RS*)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-*c*]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]isoindolin-5-il]fenil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (48 mg, rendimiento de 60 %) en forma de un aceite marrón pálido, EM:  $m/e=604,4$  ( $M+H^+$ ).

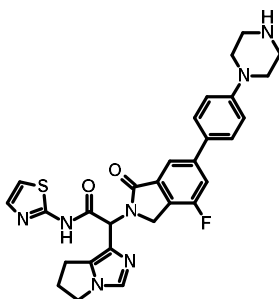
Etapla 2: 4-[4-[7-fluoro-3-oxo-2-[(1*RS*)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-*c*]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]isoindolin-5-il]fenil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



Se combinó 4-[4-[7-fluoro-3-oxo-2-[(1*RS*)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-*c*]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]isoindolin-5-il]fenil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 3, etapa 1*) (48 mg, 0,0795 mmol) con 11 ml de etanol, proporcionando una solución amarillo pálido. Se añadió LiOH (1 M en agua) (0,0954 ml, 0,0954 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró al vacío la mezcla de reacción. Se introdujo el residuo en etanol y se concentró al vacío y después se disolvió en 7 ml de DMF. Se añadió tiazol-2-amina (9,55 mg, 0,0954 mmol, 1,2 equiv.) y base de Hunig (0,0694 ml, 0,398 mmol, 5 equiv.), seguido de HATU (36,3 mg, 0,0954 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . Se reextrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas se agruparon, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de diclorometano:metanol 100:0 a 90:10, obteniendo el 4-[4-[7-fluoro-3-oxo-2-[(1*RS*)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-*c*]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]isoindolin-5-il]fenil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo deseado (22 mg, rendimiento de 42 %) en forma de un aceite amarillo, EM:  $m/e=658,3$

(M+H<sup>+</sup>).

Etapa 3: (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-(4-piperazin-1-ilfenil)isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

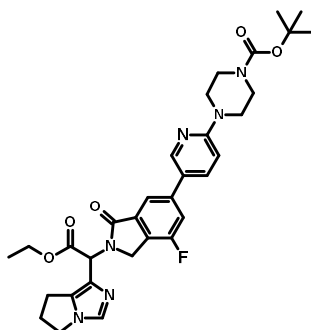


Se [disolvió/suspendió] 4-[4-[7-fluoro-3-oxo-2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]isoindolin-5-il]fenil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 3, etapa 2*) (26 mg, 0,0395 mmol) en 0,5 ml de diclorometano y 0,25 ml de metanol. Se añadió HCl (4 M en dioxano) (0,099 ml, 0,395 mmol, 10 equiv.) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se extrajo con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas se agruparon, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se obtuvo la (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-(4-piperazin-1-ilfenil)isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida deseada (22 mg, rendimiento de 99,8 %) en forma de un aceite amarillo pálido, EM: m/e=558,2 (M+H<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 4

**(2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[6-(4-etilpiperazin-1-il)-3-piridil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida**

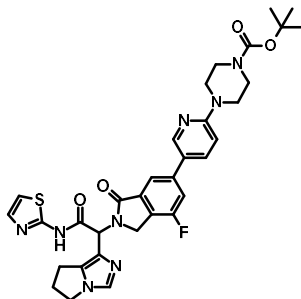
Etapa 1: 4-[5-[7-fluoro-3-oxo-2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]isoindolin-5-il]-2-piridil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite marrón, EM: m/e=605,3 (M+H<sup>+</sup>), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo

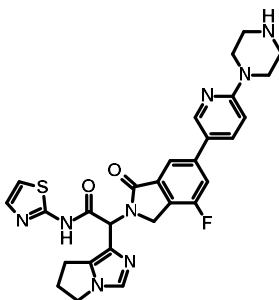
3, etapa 1, partiendo de (2*RS*)-2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-*c*]imidazol-1-il)acetato de etilo (*Ejemplo 1, etapa 6*) y ácido (6-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)piridin-3-il)borónico<sup>17</sup>.

Etapa 2: 4-[5-[7-fluoro-3-oxo-2-[(1*RS*)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-*c*]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]isoindolin-5-il]-2-piridil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



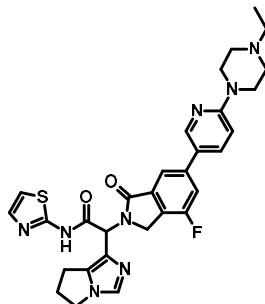
Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, EM:  $m/e=659,1$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 3, etapa 2, partiendo de 4-[5-[7-fluoro-3-oxo-2-[(1*RS*)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-*c*]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]isoindolin-5-il]-2-piridil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 4, etapa 1*) y tiazol-2-amina.

Etapa 3: (2*RS*)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-*c*]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-(6-piperazin-1-il-3-piridil]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido marrón pálido, EM:  $m/e=559,1$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 3, etapa 3, partiendo de 4-[5-[7-fluoro-3-oxo-2-[(1*RS*)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-*c*]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]isoindolin-5-il]-2-piridil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 4, etapa 2*).

Etapa 4: (2*RS*)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-*c*]imidazol-1-il)-2-[6-[6-(4-etilpiperazin-1-il)-3-piridil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



Se disolvió (2*RS*)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-(6-piperazin-1-il-3-piridil)isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (*Ejemplo 4, etapa 3*) (45 mg, 0,0806 mmol) en 1,0 ml de DMF. Se añadió yoduro de etilo (13,8 mg, 7,16  $\mu$ l, 0,0886 mmol, 1,1 equiv.) y base de Hunig (41,6 mg, 56,3  $\mu$ l, 0,322 mmol, 4 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo y agua. Se reextrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera. Las capas orgánicas se agruparon, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano:metanol 100:0 a 85:15, obteniendo la (2*RS*)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[6-(4-etilpiperazin-1-il)-3-piridil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida deseada (24 mg, rendimiento de 51 %) en forma de un sólido amarillo pálido, EM: m/e=587,3 (M+H<sup>+</sup>).

#### Ejemplo 5

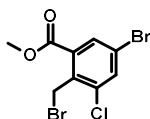
##### **(2*RS*)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida**

Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido, EM: m/e=586,3 (M+H<sup>+</sup>) utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 4, etapa 4, partiendo de (2*RS*)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-(4-piperazin-1-ilfenil)isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (Ejemplo 3, etapa 3) y yoduro de etilo.

#### Ejemplo 6

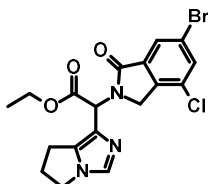
##### **(2*RS*)-2-[4-cloro-6-[4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida**

Etapas 1: 5-bromo-2-(bromometil)-3-cloro-benzoato de metilo



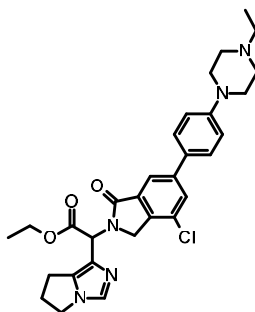
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro, EM:  $m/e=343,4$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 1, etapa 5, partiendo de 5-bromo-3-cloro-2-metil-benzoato de metilo<sup>18</sup>.

Etapla 2: (2RS)-2-(6-bromo-4-cloro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo



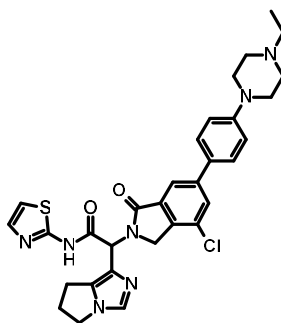
Se obtuvo el compuesto del título en forma de un amorfo rojo, EM:  $m/e=438,0/440,0$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 1, etapa 6, partiendo de (2RS)-2-amino-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo (*Ejemplo 1, etapa 3*) y 5-bromo-2-(bromometil)-3-cloro-benzoato de metilo (*Ejemplo 6, etapa 1*).

Etapla 3: (2RS)-2-[4-cloro-6-[4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo



Se obtuvo el compuesto del título en forma de un amorfo blanquecino, EM:  $m/e=548,3$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 3, etapa 1, partiendo de (2RS)-2-(6-bromo-4-cloro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo (*Ejemplo 6, etapa 2*) y 1-etil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazina<sup>19</sup>.

Etapla 4: (2RS)-2-[4-cloro-6-[4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida

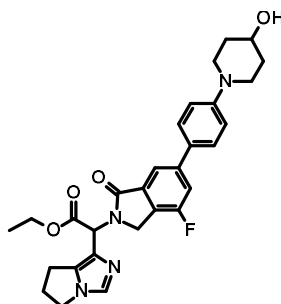


Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido, EM:  $m/e=602,2$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 3, etapa 2, partiendo de (2*RS*)-2-[4-cloro-6-[4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-1-il)acetato de etilo (*Ejemplo 6, etapa 3*) y tiazol-2-amina.

### Ejemplo 7

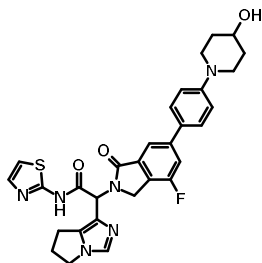
**(2*RS*)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-6-[4-(4-hidroxi-1-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida**

Etapas 1: (2*RS*)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-6-[4-(4-hidroxi-1-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]acetato de etilo



Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, EM:  $m/e=519,2$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 3, etapa 1, partiendo de (2*RS*)-2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-1-il)acetato de etilo (*Ejemplo 1, etapa 6*) y 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidin-4-ol<sup>20</sup>.

Etapas 2: (2*RS*)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-6-[4-(4-hidroxi-1-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

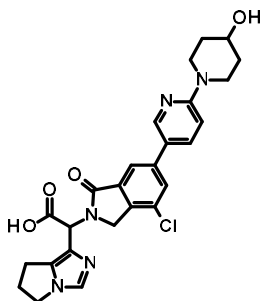


El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido marrón pálido, EM:  $m/e=573,1$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 3, etapa 2, partiendo de (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-6-[4-(4-hidroxi-1-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]acetato de etilo (*Ejemplo 7, etapa 1*) y tiazol-2-amina.

### Ejemplo 8

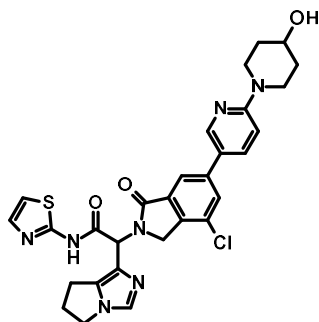
**(2RS)-2-[4-cloro-6-[6-(4-hidroxi-1-piperidil)-3-piridil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida**

Etapas 1: ácido (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-6-[4-(4-hidroxi-1-piperidil)-3-piridil]-1-oxo-isoindolin-2-il]acético



Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido gris oscuro, EM:  $m/e=508,3/510,3$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 3, etapa 1, partiendo de (2RS)-2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo (*Ejemplo 1, etapa 6*) y ácido (6-(4-hidroxipiperidin-1-il)piridin-3-il)borónico mediante el aislamiento del ácido correspondiente formado.

Etapas 2: (2RS)-2-[4-cloro-6-[6-(4-hidroxi-1-piperidil)-3-piridil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida

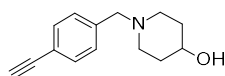


Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido marrón pálido, EM: m/e = 590,1/592,1 ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 1, etapa 8, partiendo de ácido (2*RS*)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol-1-il)-2-[4-fluoro-6-[6-(4-hidroxi-1-piperidil)-3-piridil]-1-oxo-isoindolin-2-il]acético (*Ejemplo 8, etapa 1*) y tiazol-2-amina.

### Ejemplo 9

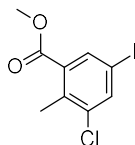
**(2*RS*)-2-[4-cloro-6-[2-[4-[(4-hidroxi-1-piperidil)metil]fenil]etnil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida**

Etapas 1: 1-[(4-etinilfenil)metil]piperidin-4-ol



Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, EM: m/e=216,2 ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 1, etapa 10, partiendo de 4-etinilbenzaldehído y piperidin-4-ol.

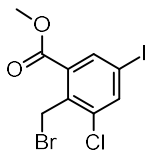
Etapas 2: 3-cloro-5-yodo-2-metil-benzoato de metilo



Se disolvió ácido 3-cloro-5-yodo-2-metil-benzoico<sup>21</sup> (1 g, 3,37 mmol) en 20 ml de metanol y se añadió ácido sulfúrico (33,1 mg, 0,018 ml, 0,337 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70 °C durante 4 horas. Se añadió ácido sulfúrico (0,18 ml, 3,37 mmol, 1,0 equiv.) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta un volumen de ~5 ml y después se extrajo con acetato de etilo y solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . Se reextrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua. Las capas orgánicas se agruparon, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron en Isolute® a sequedad. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía flash en una

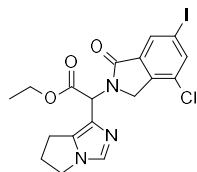
columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano 0:100 a 50:50. Se obtuvo el 3-cloro-5-yodo-2-metil-benzoato de metilo deseado (941 mg, rendimiento de 90 %) en forma de un sólido blanco, EM:  $m/e=309,1$  ( $M-H^+$ ).

Etapa 3: 2-(bromometil)-3-cloro-5-yodo-benzoato de metilo



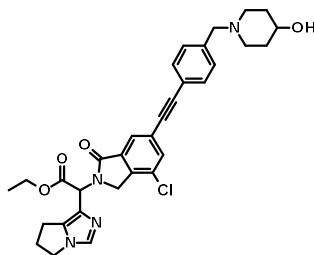
Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco, EM:  $m/e=388,4$  ( $M-H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 1, etapa 5, partiendo de 3-cloro-5-yodo-2-metil-benzoato de metilo (*Ejemplo 9, etapa 2*).

Etapa 4: (2RS)-2-(4-cloro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo



Se obtuvo el compuesto del título en forma de un semisólido marrón oscuro, EM:  $m/e=486,1/488,0$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 1, etapa 6, partiendo de clorhidrato de (2RS)-2-amino-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo (*Ejemplo 1, etapa 4*) y 2-(bromometil)-3-cloro-5-yodo-benzoato de metilo (*Ejemplo 9, etapa 3*).

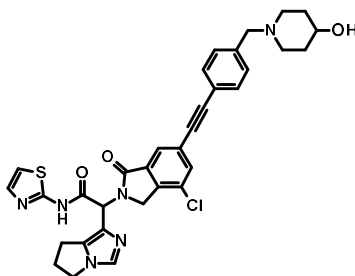
Etapa 5: (2RS)-2-[4-cloro-6-[2-[4-[(4-hidroxi-1-piperidil)metil]fenil]etinil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo



Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, EM:  $m/e = 573,2/575,2$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 1, etapa 9, partiendo de (2RS)-2-(4-cloro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo (*Ejemplo 9, etapa 4*) y 1-[(4-etinilfenil)metil]piperidin-4-ol (*Ejemplo 9, etapa 1*).

Etapa 6: (2RS)-2-[4-cloro-6-[2-[4-[(4-hidroxi-1-piperidil)metil]fenil]etinil]-1-oxo-

isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida

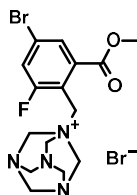


Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido, EM:  $m/e = 627,5/629,5$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 3, etapa 2, partiendo de (2*RS*)-2-[4-cloro-6-[2-[4-[(4-hidroxi-1-piperidil)metil]fenil]etnil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo (*Ejemplo 9, etapa 5*) y tiazol-2-amina.

### Ejemplo 10

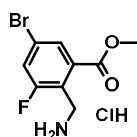
**(2*RS*)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolizin-1-il)-2-[4-fluoro-6-[2-[4-[(4-hidroxi-1-piperidil)metil]fenil]etnil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida**

Etapas 1: bromuro de 5-bromo-3-fluoro-2-(3,5,7-triaza-1-azoniatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-ilmetil)benzoato de metilo



Se disolvió 5-bromo-2-(bromometil)-3-fluoro-benzoato de metilo (*Ejemplo 1, etapa 4*) (300 mg, 0,920 mmol) en 5 ml de cloroformo y se añadió 1,3,5,7-tetrazatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano (135 mg, 0,966 mmol, 1,05 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 horas. Se filtró la suspensión resultante y se lavó dos veces con diclorometano. La torta de filtración se secó, proporcionando el bromuro de 5-bromo-3-fluoro-2-(3,5,7-triaza-1-azoniatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decan-1-ilmetil)benzoato de metilo (369 mg, rendimiento de 86 %) en forma de un sólido blanco, EM:  $m/e=385,2/387,2$  ( $M+H^+$ ).

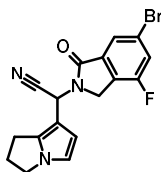
Etapas 2: clorhidrato de 2-(aminometil)-5-bromo-3-fluoro-benzoato de metilo



Se suspendió bromuro de 5-bromo-3-fluoro-2-(3,5,7-triaza-1-

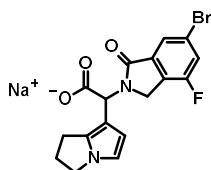
azoniatriciclo[3.3.1.1<sup>3</sup>,7]decan-1-ilmetil)benzoato de metilo (*Ejemplo 10, etapa 1*) (369 mg, 0,792 mmol) en 5 ml de metanol y se añadió HCl (al 25 % en agua) (0,618 ml, 4,75 mmol, 6 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se utilizó sin purificación adicional. Se obtuvo el clorhidrato de 2-(aminometil)-5-bromo-3-fluoro-benzoato de metilo deseado (393 mg, cuantitativo, pureza de 60 %) en forma de un sólido blanco, EM: m/e=262,1 (M-H<sup>+</sup>).

Etapla 3: (2RS)-2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolizin-1-il)acetonitrilo



Una mezcla de 6,7-dihidro-5H-pirrolizin-1-carbaldehído<sup>22</sup> (100 mg, 0,740 mmol), clorhidrato de 2-(aminometil)-5-bromo-3-fluoro-benzoato de metilo (*Ejemplo 10, etapa 2*) (379 mg, 0,888 mmol, pureza=70 %, 1,2 equiv.) en 3,0 ml de acetonitrilo se agitó a 70 °C durante 16 horas. Se añadió cianuro de trimetilsililo (89,9 mg, 0,113 ml, 0,888 mmol, 1,2 equiv.) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 horas. Se añadió base de Hunig (191 mg, 0,258 ml, 1,48 mmol, 2,0 equiv.) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se extrajo con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 0:100 a 100:0, obteniendo el (2RS)-2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolizin-1-il)acetonitrilo deseado (70 mg, rendimiento de 25 %) en forma de un sólido amarillo, EM: m/e=374,0/375,9 (M+H<sup>+</sup>).

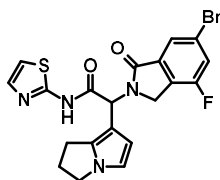
Etapla 4: (2RS)-2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolizin-1-il)acetato sódico



Se disolvió (2RS)-2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolizin-1-il)acetonitrilo (*Ejemplo 10, etapa 3*) (110 mg, 0,294 mmol) en 1,0 ml de

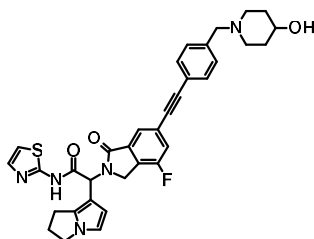
etanol. Se añadió NaOH (2 M en agua) (0,294 ml, 0,588 mmol, 2 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 85 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y después se concentró a sequedad. Se obtuvo el (2*RS*)-2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolizin-1-il)acetato sódico deseado (165 mg, rendimiento de 95 %, pureza de 70 %) en forma de un sólido amarillo, EM: m/e=393,0/395,0 (M+H<sup>+</sup>) y se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 5: (2*RS*)-2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolizin-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida



Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido marrón pálido, EM: m/e=474,9/476,9 (M+H<sup>+</sup>), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 1, etapa 7, partiendo de (2*RS*)-2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolizin-1-il)acetato sódico (*Ejemplo 10, etapa 4*) y tiazol-2-amina.

Etapa 6: (2*RS*)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolizin-1-il)-2-[4-fluoro-6-[2-[4-[(4-hidroxi-1-piperidil)metil]fenil]etinil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

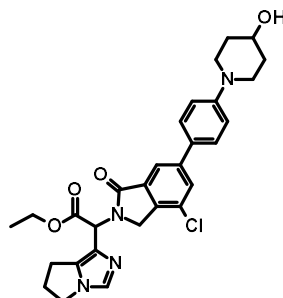


El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo, EM: m/e=610,4 (M+H<sup>+</sup>), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 1, etapa 9, partiendo de (2*RS*)-2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolizin-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (*Ejemplo 10, etapa 5*) y 1-[(4-etinilfenil)metil]piperidin-4-ol (*Ejemplo 9, etapa 1*).

### Ejemplo 11

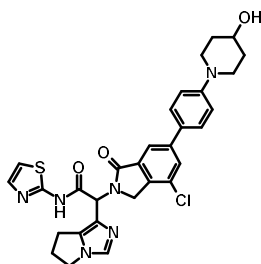
**(2*RS*)-2-[4-cloro-6-[4-(4-hidroxi-1-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida**

Etapa 1: (2*RS*)-2-[4-cloro-6-[4-(4-hidroxi-1-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido marrón, EM:  $m/e=535,2/537,2$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 3, etapa 1, partiendo de (2*RS*)-2-(4-cloro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)acetato (*Ejemplo 9, etapa 4*) y 1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidin-4-ol Error! Marcador no definido..

**Etap 2: (2*RS*)-2-[4-cloro-6-[4-(4-hidroxi-1-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida**



Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco, EM:  $m/e=589,2/591,2$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 3, etapa 2, partiendo de (2*RS*)-2-[4-cloro-6-[4-(4-hidroxi-1-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo (*Ejemplo 11, etapa 1*) y tiazol-2-amina.

### Ejemplo 12

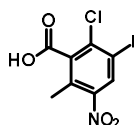
**(2*RS*)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-6-[2-[4-(hidroximetil)fenil]etinil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida**

Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido, EM:  $m/e=526,1$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 1, etapa 9, partiendo de (2*RS*)-2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (*Ejemplo 1, etapa 8*) y (4-etinilfenil)metanol.

## Ejemplo 13

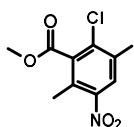
**(2*RS*)-2-[7-cloro-4-fluoro-6-[2-[4-[(4-hidroxi-1-piperidil)metil]fenil]etnil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida**

Etapla 1: ácido 2-cloro-3-yodo-6-metil-5-nitrobenzoico



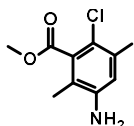
Se disolvió ácido 6-cloro-2-metil-3-nitrobenzoico<sup>23</sup> (3,8 g, 15,9 mmol) en 18 ml de ácido sulfúrico. Se añadió 1,1-diiodo-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona (6,9 g, 18,2 mmol, 1,15 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió sobre agua y se separó el precipitado resultante mediante filtración. El sólido se secó, obteniendo el ácido 2-cloro-3-yodo-6-metil-5-nitrobenzoico deseado (5,37 g, rendimiento cuant.) en forma de una espuma marrón, EM: m/e=339,8/341,7 (M+H<sup>+</sup>).

Etapla 2: 2-cloro-3-yodo-6-metil-5-nitrobenzoato de metilo



Se disolvió ácido 2-cloro-3-yodo-6-metil-5-nitrobenzoico (*Ejemplo 13, etapa 1*) (5,37 g, 14,2 mmol) en 25 ml de DMF. Se añadió carbonato de potasio (3,9 g, 28,3 mmol, 2 equiv.) y yodometano (2,1 g, 14,9 mmol, 1,05 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se extrajo con solución saturada de bicarbonato sódico y dos veces con acetato de etilo. Se extrajeron las capas orgánicas con agua y solución de cloruro de litio al 10 %. Las capas orgánicas se agruparon, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de heptano:acetato de etilo 100:0 a 60:40, a fin de obtener el 2-cloro-3-yodo-6-metil-5-nitrobenzoato de metilo (2,89 g, rendimiento de 57 %) en forma de un sólido ligeramente amarillo, EM: m/e=353,9/355,9 (M+H<sup>+</sup>).

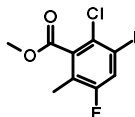
Etapla 3: 3-amino-6-cloro-5-yodo-2-metilbenzoato de metilo



Se disolvió 2-cloro-3-yodo-6-metil-5-nitrobenzoato de metilo (*Ejemplo 13, etapa*

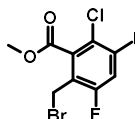
2) (2,89 g, 8,13 mmol) en 30 ml de metanol y 15 ml de agua. Se añadió cloruro amónico (4,35 g, 81,3 mmol, 10 equiv.) y hierro (2,72 g, 48,8 mmol, 6 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70 °C durante 16 horas. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó a sequedad. Se extrajo el residuo con solución saturada de bicarbonato sódico y dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se extrajeron con agua y salmuera. Las capas orgánicas se agruparon, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice con un gradiente de heptano:acetato de etilo 100:0 a 30:70, a fin de obtener el 3-amino-6-cloro-5-yodo-2-metilbenzoato de metilo deseado (1,9 g, rendimiento de 72 %) en forma de un aceite naranja, EM: m/e=324,9/326,9 (M+H<sup>+</sup>).

Etapa 4: 2-cloro-5-fluoro-3-yodo-6-metilbenzoato de metilo (696 mg, 2,12 mmol, rendimiento de 49,1 %)



Se disolvió 3-amino-6-cloro-5-yodo-2-metilbenzoato de metilo (*Ejemplo 13, etapa 3*) (1,4 g, 4,3 mmol) en 10 ml de dioxano. Se añadió tetrafluoroborato de nitrosonio (0,55 g, 4,74 mmol, 1,1 equiv.) en una parte y bajo enfriamiento con hielo a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y a 110 °C durante 90 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se extrajeron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de heptano:acetato de etilo 100:0 a 75:25, a fin de obtener el 2-cloro-5-fluoro-3-yodo-6-metilbenzoato de metilo (696 mg, rendimiento de 49 %) en forma de un aceite incoloro, EM: m/e=327,1/329,1 (M-H<sup>+</sup>).

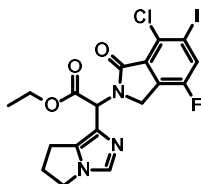
Etapa 5: 2-(bromometil)-6-cloro-3-fluoro-5-yodobenzoato de metilo



Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido incoloro, EM: m/e=409,0 (M+H<sup>+</sup>), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 1, etapa 5, partiendo de 2-cloro-5-fluoro-3-yodo-6-metilbenzoato de metilo (*Ejemplo 13, etapa 4*).

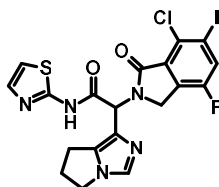
Etapa 6: (2RS)-2-(7-cloro-4-fluoro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-

pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo



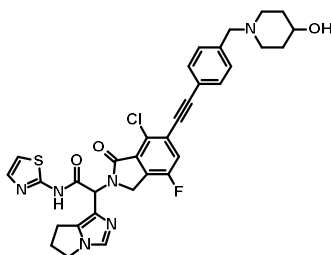
Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido marrón, EM:  $m/e=504,1/506,1$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 1, etapa 6, partiendo de clorhidrato de (2*RS*)-2-amino-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo (*Ejemplo 1, etapa 4*) y 2-(bromometil)-6-cloro-3-fluoro-5-yodobenzoato de metilo (*Ejemplo 13, etapa 5*).

Etapa 7: (2*RS*)-2-(7-cloro-4-fluoro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo pálido, EM:  $m/e=558,1/560,1$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 3, etapa 2, partiendo de (2*RS*)-2-(7-cloro-4-fluoro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo (*Ejemplo 13, etapa 6*) y tiazol-2-amina.

Etapa 8: (2*RS*)-2-[7-cloro-4-fluoro-6-[2-[4-[(4-hidroxi-1-piperidil)metil]fenil]etinil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido marrón pálido, EM:  $m/e=645,3/647,3$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 1, etapa 9, partiendo de (2*RS*)-2-(7-cloro-4-fluoro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (*Ejemplo 13, etapa 7*) y 1-[(4-etinilfenil)metil]piperidin-4-ol (*Ejemplo 9, etapa 1*).

### Ejemplo 14

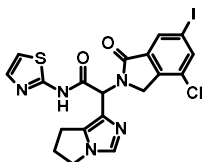
**(2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[2-[4-(1-piperidilmetil)fenil]etinil]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida**

Se obtuvo el compuesto del título en forma de un semisólido amarillo pálido, EM:  $m/e=595,4$  ( $M+H^+$ ) utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 1, etapa 10, partiendo de (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-6-[2-(4-formilfenil)etinil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (*Ejemplo 1, etapa 9*) y piperidina.

### Ejemplo 15

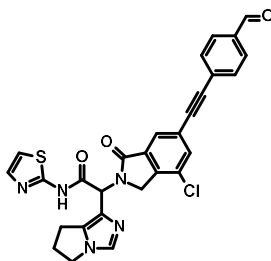
**(2RS)-2-[4-cloro-1-oxo-6-[2-[4-(1-piperidilmetil)fenil]etinil]isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida**

Etapas 1: (2RS)-2-(4-cloro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida



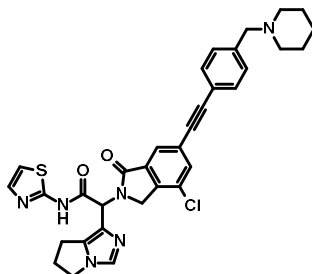
El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma amarilla, EM:  $m/e=540,1/542,1$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 3, etapa 2, partiendo de (2RS)-2-(4-cloro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo (*Ejemplo 9, etapa 4*) y tiazol-2-amina.

Etapas 2: (2RS)-2-[4-cloro-6-[2-(4-formilfenil)etinil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida



Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma amarilla, EM:  $m/e=542,3/544,3$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 1, etapa 9, partiendo de (2RS)-2-(4-cloro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (*Ejemplo 15, etapa 1*) y 4-etinilbenzaldehído.

Etapla 3: (2RS)-2-[4-cloro-1-oxo-6-[2-[4-(1-piperidilmetil)fenil]etini]]isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida

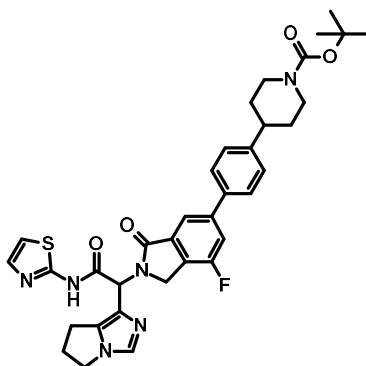


Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido, EM:  $m/e=611,5/613,5$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 1, etapa 10, partiendo de (2RS)-2-[4-cloro-6-[2-(4-formilfenil)etini]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (Ejemplo 15, etapa 2) y piperidina.

### Ejemplo 16

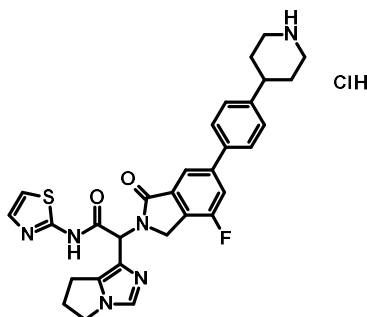
**(2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-(1-etil-4-piperidil)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida**

Etapla 1: 4-[4-[2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



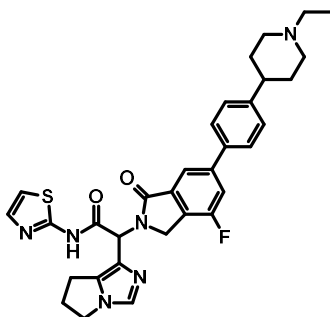
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido marrón, EM:  $m/e=657,5$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 3, etapa 1, partiendo de (2RS)-2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (Ejemplo 10, etapa 5) y ácido (4-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)fenil)borónico.

Etapla 2: clorhidrato de (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[4-(4-piperidil)fenil]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, EM:  $m/e=557,4$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 3, etapa 3, partiendo de 4-[4-[2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 16, etapa 1*).

Etapas 3: (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-(1-etil-4-piperidil)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

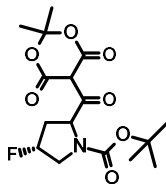


Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco, EM:  $m/e=585,4$  ( $M+H^+$ ) utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 4, etapa 4, partiendo de clorhidrato de (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[4-(4-piperidil)fenil]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (*Ejemplo 16, etapa 2*) y yoduro de etilo.

### Ejemplo 17

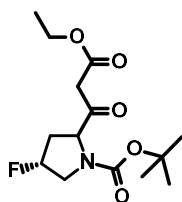
**(2RS)-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-2-[4-fluoro-6-[2-[4-[(4-hidroxi-1-piperidil)metil]fenil]etinil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida**

Etapas 1: (2RS,4R)-2-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-carbonil)-4-fluoro-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



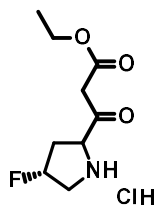
A una solución de ácido (2S,4R)-1-terc-butoxicarbonil-4-fluoro-pirrolidin-2-carboxílico (450,0 g, 1,93 mmol, 1,00 equiv.) y 2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona (278,0 g, 1,93 mol, 1,00 equiv.) en diclorometano (3,00 l) se añadió DMAP (471,4 g, 3,86 mol, 2,00 equiv.) y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se añadió DCC (398,0 g, 1,93 mol, 390,3 ml, 1,00 equiv.) en varias partes y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas. Se filtró la mezcla de reacción y después se lavó el filtrado con HCl 1 M (2,00 l) y después la capa orgánica se concentró al vacío, proporcionando el producto deseado (1,20 kg, 3,34 mol, rendimiento de 86,5 %) en forma de un sólido amarillo que se utilizó directamente para la etapa siguiente.

Etapa 2: (2RS,4R)-2-(3-etoxi-3-oxo-propanoil)-4-fluoro-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo



Una mezcla de (2RS,4R)-2-(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-carbonil)-4-fluoro-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 17, etapa 1*) (650,0 g, 1,81 mol, 1,00 eq.) en EtOH (2,00 l) se agitó a 95 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, rindiendo el producto deseado en forma de un aceite amarillo pálido (1,00 kg, 3,30 mol, rendimiento de 91,1 %), que se utilizó para la etapa siguiente directamente.

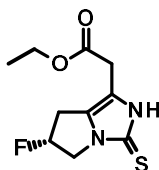
Etapa 3: clorhidrato de 3-[(2RS,4R)-4-fluoropirrolidin-2-il]-3-oxo-propanoato de etilo



Una mezcla de (2RS,4R)-2-(3-etoxi-3-oxo-propanoil)-4-fluoro-pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (320,0 g, 1,05 mol, 1,00 equiv.) y HCl/EtOAc (4,00 M, 800,0 ml, 3,03 equiv.) se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, proporcionando el producto deseado (603,0 g, 2,97 mol,

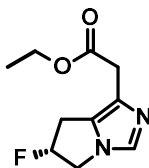
rendimiento de 93,8 %) en forma de un aceite rojo que se utilizó directamente para la reacción siguiente sin purificación adicional.

Etapa 4: 2-[(6R)-6-fluoro-3-tioxo-2,5,6,7-tetrahidropirrollo[1,2-c]imidazol-1-il]acetato de etilo



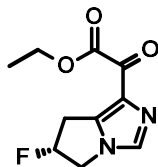
A una solución de clorhidrato de 3-[(2RS,4R)-4-fluoropirrolidin-2-il]-3-oxo-propanoato de etilo (200,0 g, 834,5 mmol, 1,00 equiv., HCl) en EtOH (1,20 l), se añadió KSCN (89,20 g, 917,9 mmol, 89,2 ml, 1,10 equiv.) y la mezcla se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 12 horas. La mezcla se concentró al vacío, proporcionando un sólido en bruto. El sólido en bruto se lavó con EtOAc (5,00 l) y H<sub>2</sub>O (3,00 l) y se concentró al vacío, proporcionando el compuesto 5 (555,0 g, 2,27 mol, rendimiento 90,7 %) en forma de un sólido blanco.

Etapa 5: 2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-c]imidazol-1-il]acetato de etilo



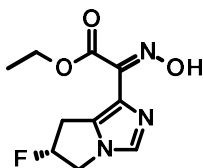
A una mezcla de 2-[(6R)-6-fluoro-3-tioxo-2,5,6,7-tetrahidropirrollo[1,2-c]imidazol-1-il]acetato de etilo (285,0 g, 1,17 mol, 1,00 eq) en AcOH (1,14 l) se añadió H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (529,1 g, 4,67 mol, 448,4 ml, pureza de 30 %, 4,00 equiv.) gota a gota a 0-25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con agua (4,00 l) y después se ajustó a pH=9 mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> sólido a 0 °C. La mezcla se extrajo seis veces con DCM (1,00 l cada vez). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución saturada de NaCl (3,00 l) y las capas orgánicas agrupadas se lavaron tres veces con solución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (2,00 l cada vez). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el producto deseado (156,0 g, en bruto) en forma de un aceite marrón.

Etapa 6: 2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-acetato de etilo



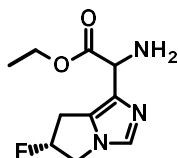
A una solución de 2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]acetato de etilo (42,3 g, 199,3 mmol, 1,00 eq.) en dioxano (450,0 ml), se añadió  $\text{SeO}_2$  (44,2 g, 398,6 mmol, 43,3 ml, 2,00 eq.) y la mezcla se calentó a 80 °C y se agitó durante 2 horas. La mezcla se añadió gel de sílice y se concentró, proporcionando un residuo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice EtOAc puro, proporcionando el producto deseado (54,0 g, 238,7 mmol, rendimiento de 59,8 %) en forma de un aceite negro-marrón.

Etapa 7: 2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]-2-hidroxiimino-acetato de etilo



A una solución de 2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-acetato de etilo (18,6 g, 82,2 mmol, 1,00 equiv.) en EtOH (90,0 ml) se añadió NaOAc (13,5 g, 164,5 mmol, 2,00 equiv.) y  $\text{NH}_2\text{OHHCl}$  (6,30 g, 90,5 mmol, 1,10 equiv.) La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta 25 °C y se filtró, después se concentró, proporcionando un residuo que se diluyó con EtOAc: EtOH (20:1)(300,0 ml) y se lavó con agua (200,0 ml) y solución saturada de NaCl (200,0 ml), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, proporcionando el producto deseado (18,0 g, 74,6 mmol, rendimiento de 90,8 %) en forma de un aceite negro-marrón que se utilizó directamente sin purificación adicional.

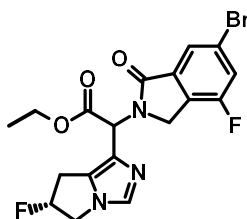
Etapa 8: (2RS)-2-amino-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]acetato de etilo



Una solución de 2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]-2-hidroxiimino-acetato de etilo (18,0 g, 70,9 mmol, 1,00 eq.) y Pd/C (36,0 g, pureza de 10 %) en THF (90,0 ml) y EtOH (180,0 ml) se agitó a 50 °C durante 16 h bajo  $\text{H}_2$  (15,0 Psi). Se filtró la mezcla y la torta de filtración se lavó con EtOAc. Se concentró el

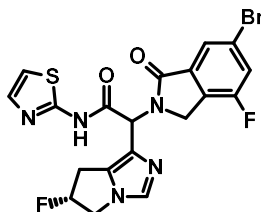
filtrado, proporcionando el producto deseado (11,0 g, 43,3 mmol, rendimiento de 61,1 %, pureza de 89,5 %) en forma de un aceite verde.

Etapas 9: (2RS)-2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]acetato de etilo



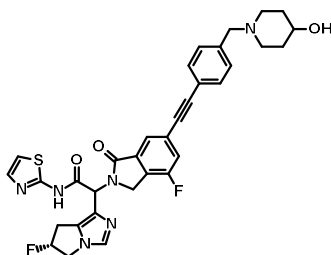
El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite marrón oscuro, EM:  $m/e=442,0$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 1, etapa 6, partiendo de (2RS)-2-amino-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]acetato de etilo (*Ejemplo 17, etapa 8*) y 5-bromo-2-(bromometil)-3-fluoro-benzoato de metilo (*Ejemplo 1, etapa 5*).

Etapas 10: (2RS)-2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite marrón oscuro, EM:  $m/e=494,2/496,2$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 3, etapa 2, partiendo de (2RS)-2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]acetato de etilo (*Ejemplo 17, etapa 9*) y tiazol-2-amina.

Etapas 11: (2RS)-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]-2-[4-fluoro-6-[2-[4-[(4-hidroxi-1-piperidil)metil]fenil]etinil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



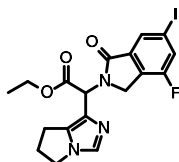
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco, EM:  $m/e=627,5$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 1, etapa 9,

partiendo de (2RS)-2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (*Ejemplo 17, etapa 10*) y 1-[(4-etinilfenil)metil]piperidin-4-ol (*Ejemplo 9, etapa 1*).

### Ejemplo 18

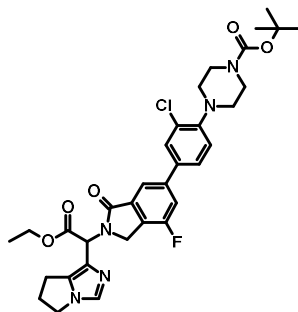
#### (2RS)-2-[6-[3-cloro-4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida

Etapas 1: (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)acetato de etilo



Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 1, etapas 5 y 6, partiendo de clorhidrato de (2RS)-2-amino-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo (*Ejemplo 1, etapa 4*) y 5-yodo-3-fluoro-2-metilbenzoato de metilo en lugar de 5-bromo-3-fluoro-2-metilbenzoato de metilo.

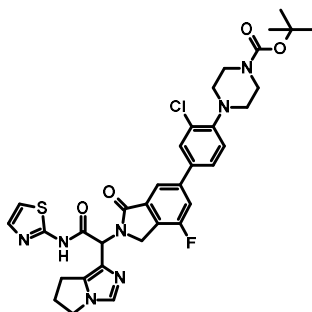
Etapas 2: 4-[2-cloro-4-[2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



Se disolvió (2RS)-2-(6-yodo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo (*Ejemplo 18, etapa 1*) (400 mg, 0,85 mmol) y ácido (4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-3-clorofenil)borónico (348 mg, 1,02 mmol, 1,2 equiv.) en tolueno. Se añadió carbonato de cesio (830 mg, 2,56 mmol, 3,0 equiv.) y aducto de PdCl<sub>2</sub>(DPPF)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (62 mg, 0,085 mmol, 0,1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y después se extrajo con acetato de etilo y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se reextrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas se agruparon, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se purificó el producto en

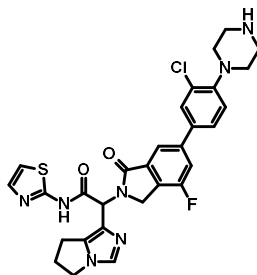
bruto mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano:metanol 100:0 a 90:10. El 4-[2-cloro-4-[2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo deseado (580 mg, rendimiento de 96 %) se obtuvo en forma de un aceite marrón pálido, EM: m/e=638,3/640,3 (M+H<sup>+</sup>).

Etapa 3: 4-[2-cloro-4-[2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



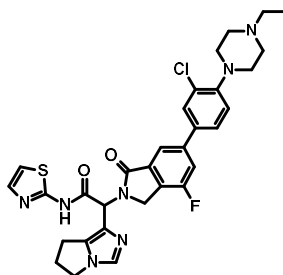
El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite marrón pálido, EM: m/e=692,3/694,3 (M+H<sup>+</sup>), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 3, etapa 2, partiendo de 4-[2-cloro-4-[2-[(1S)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 18, etapa 2*) y tiazol-2-amina.

Etapa 4: (2RS)-2-[6-(3-cloro-4-piperazin-1-il-fenil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco, EM: m/e=592,4/594,3 (M+H<sup>+</sup>), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 4, etapa 3, partiendo de 4-[2-cloro-4-[2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 18, etapa 3*).

Etapa 5: (2RS)-2-[6-[3-cloro-4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida

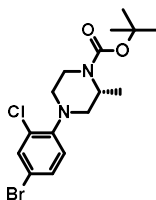


Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido, EM:  $m/e=620,4/622,4$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 4, etapa 4, partiendo de (2RS)-2-[6-(3-cloro-4-piperazin-1-il-fenil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (*Ejemplo 18, etapa 4*) y yodoetano.

### Ejemplo 19

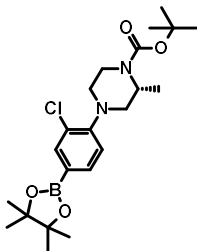
#### (2RS)-2-[6-[3-cloro-4-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida

Etapa 1: (2R)-4-(4-bromo-2-cloro-fenil)-2-metil-piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



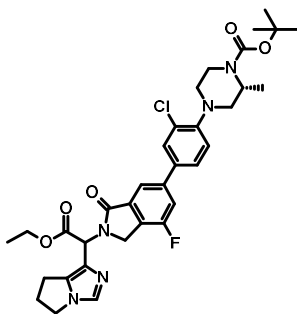
Se disolvió en tolueno 4-bromo-2-cloro-1-yodobenceno (3,1 g, 10 mmol) y (R)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,0 g, 10 mmol, 1,0 equiv.). Se añadió terc-butoxido sódico (1,9 g, 20 mmol, 2,0 equiv.), XantPhos (578 mg, 1 mmol, 0,1 equiv.) y tris(dibenciliden-acetona)dipaladio (0) (457 mg, 0,5 mmol, 0,05 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y después se extrajo con acetato de etilo y agua. Se reextrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas se agruparon, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de heptano:acetato de etilo 100:0 a 90:10. El producto deseado (1,9 g, rendimiento de 39 %) se obtuvo en forma de un aceite amarillo, EM:  $m/e=389,1/391,1$  ( $M+H^+$ ).

Etapa 2: (2R)-4-[2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-metil-piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



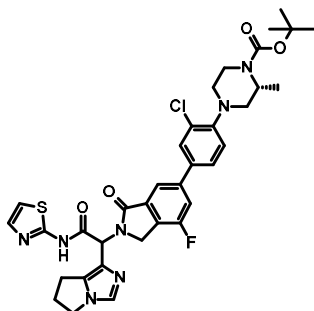
Se disolvió en dioxano (2R)-4-(4-bromo-2-cloro-fenil)-2-metil-piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 19, etapa 1*) (1,7 g, 3,85 mmol, 1,0 equiv.) y bis(pinacolato)diboro (1,17 g, 4,6 mmol, 1,2 equiv.). Se añadió acetato potásico (1,1 g, 11,6 mmol, 3,0 equiv.) y aducto de dicloro 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) diclorometano (315 mg, 0,39 mmol, 0,1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a sequedad. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de heptano:acetato de etilo 100:0 a 90:10. El producto deseado (930 mg, rendimiento de 53 %) se obtuvo en forma de una espuma amarillo pálido, EM: m/e=437,4/439,4 (M+H<sup>+</sup>).

Etapa 3: (2RS)-4-[2-cloro-4-[2-[(1S)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2-metil-piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



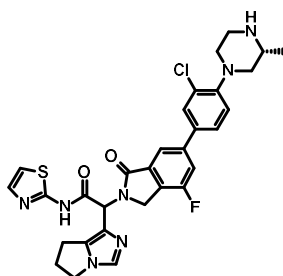
Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma marrón pálido, EM: m/e=652,5/654,5 (M+H<sup>+</sup>), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 18, etapa 2, partiendo de (2RS)-2-(6-yodo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo (*Ejemplo 18, etapa 1*) y (2R)-4-[2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-metil-piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 19, etapa 2*).

Etapa 4: (2RS)-4-[2-cloro-4-[2-[(1S)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2-metil-piperazin-1-carboxilato de terc-butilo



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido marrón, EM:  $m/e=706,4/708,3$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 3, etapa 2, partiendo de (2RS)-4-[2-cloro-4-[2-[(1S)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2-metil-piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 19, etapa 3*) y tiazol-2-amina.

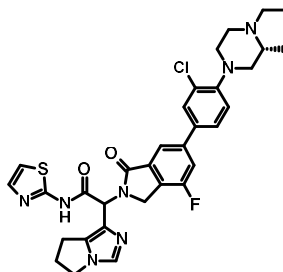
Etapas 5: (2RS)-2-[6-[3-cloro-4-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo pálido, EM:  $m/e=606,3/608,3$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 4, etapa 3, partiendo de (2RS)-4-[2-cloro-4-[2-[(1S)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2-metil-piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 19, etapa 4*).

### Ejemplo 20

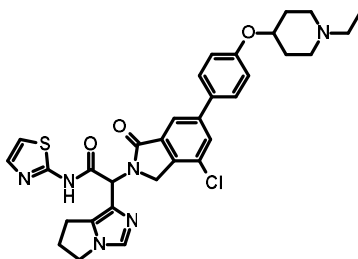
**(2RS)-2-[6-[3-cloro-4-[(3R)-4-etil-3-metil-piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida**



Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma blanca, EM:  $m/e=634,5/536,5$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 4, etapa 4, partiendo de (2RS)-2-[6-[3-cloro-4-[(3R)-3-metilpiperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (*Ejemplo 19, etapa 5*) y yodoetano.

### Ejemplo 21

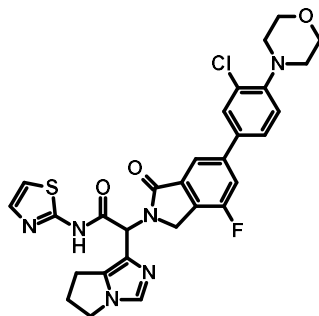
**(2RS)-2-[4-cloro-6-[4-[(1-etil-4-piperidil)oxi]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida**



Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco, EM:  $m/e=617,4/619,4$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 18, etapa 2, Ejemplo 3, etapa 2, Ejemplo 4, etapa 3 y etapa 4, partiendo de (2RS)-2-(4-cloro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo (*Ejemplo 9, etapa 4*) y 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

### Ejemplo 22

**(2RS)-2-[6-(3-cloro-4-morfolino-fenil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida**

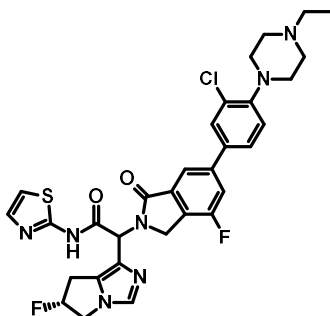


Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco, EM:  $m/e=593,3/595,3$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 18, etapa 2, y Ejemplo 3, etapa 2, partiendo de (2RS)-2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo (*Ejemplo*

1, etapa 6) y ácido (3-cloro-4-morfolinofenil)borónico.

### Ejemplo 23

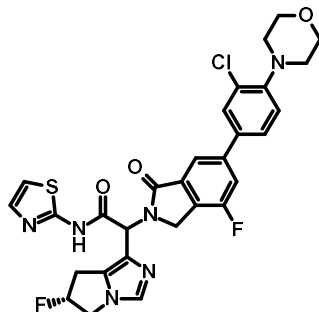
**(2RS)-2-[6-[3-cloro-4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida**



Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido, EM:  $m/e=638,5/640,3$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 18, etapa 2, Ejemplo 3, etapa 2, Ejemplo 4, etapa 3 y etapa 4, partiendo de (2RS)-2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]acetato de etilo (*Ejemplo 17, etapa 9*) y ácido 4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)-3-clorofenil)borónico.

### Ejemplo 24

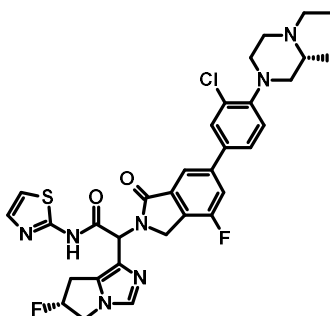
**(2RS)-2-[6-(3-cloro-4-morfolino-fenil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida**



Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma amarilla, EM:  $m/e=611,3/613,3$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 18, etapa 2, y Ejemplo 3, etapa 2, partiendo de (2RS)-2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]acetato de etilo (*Ejemplo 17, etapa 9*) y ácido (3-cloro-4-morfolinofenil)borónico.

### Ejemplo 25

**(2RS)-2-[6-[3-cloro-4-[(3R)-4-etil-3-metil-piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida**

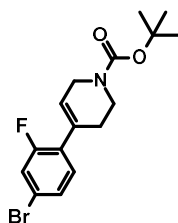


Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma amarilla, EM: m/e=652,4/654,2 (M+H<sup>+</sup>), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 18, etapa 2, Ejemplo 3, etapa 2, Ejemplo 4, etapa 3 y etapa 4, partiendo de (2RS)-2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-c]imidazol-1-il]acetato de etilo (*Ejemplo 17, etapa 9*) y (2R)-4-[2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-metil-piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 19, etapa 2*).

### Ejemplo 26

**(2RS)-2-[6-[4-(1-etil-4-piperidil)-3-fluoro-fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida**

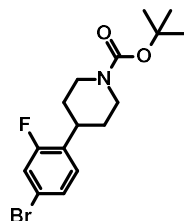
Etapa 1: 4-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo



Se disolvió 4-bromo-2-fluoro-1-yodo-benceno (CAS 105931-73-5) (2,19 g, 7,28 mmol, 1,5 equiv.) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (CAS 286961-14-6) (1,50 g, 4,85 mmol) en 20 ml de dioxano. Se añadió carbonato sódico (2 M en agua) (7,28 ml, 14,6 mmol, 3,0 equiv.) y aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (355 mg, 0,485 mmol, 0,1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y después se extrajo con acetato de etilo y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se reextrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua. Las capas orgánicas se agruparon, se secaron sobre sulfato sódico,

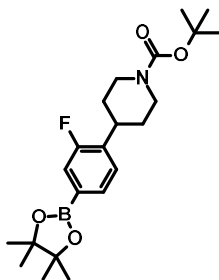
se filtraron y se concentraron a sequedad. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano 0:100 a 70:30. El 4-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo deseado (1,35 g, rendimiento de 78 %) se obtuvo en forma de un aceite incoloro, EM: m/e=300,0/302,0 (M-tBu+H<sup>+</sup>).

Etapa 2: 4-(4-bromo-2-fluoro-fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Se disolvió 4-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 26, etapa 1*) (820 mg, 2,3 mmol) en 5 ml de acetato de etilo y se sometió a una atmósfera de argón. Se añadió a temperatura ambiente óxido de platino (IV) (35 mg, 0,154 mmol, 0,07 equiv., pureza=80 %). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. Se añadió óxido de platino (IV) (35 mg, 0,154 mmol, 0,07 equiv., pureza=80 %) y se continuó con la hidrogenación durante 4 horas. La mezcla de reacción se sometió a una atmósfera de argón, se filtró y se concentró a sequedad. El 4-(4-bromo-2-fluoro-fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo deseado (820 mg, rendimiento de 85 %, pureza=85 %) se obtuvo en forma de un aceite incoloro, EM: m/e=302,0/304,0 (M-tBu+H<sup>+</sup>).

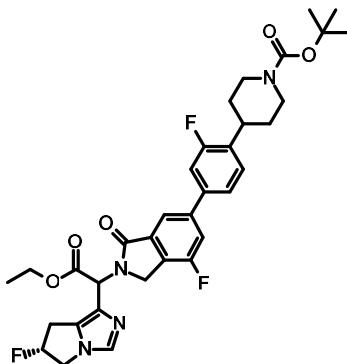
Etapa 3: 4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, EM: m/e=350,0 (M+H<sup>+</sup>), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 19, etapa 2, partiendo de 4-(4-bromo-2-fluoro-fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 26, etapa 2*).

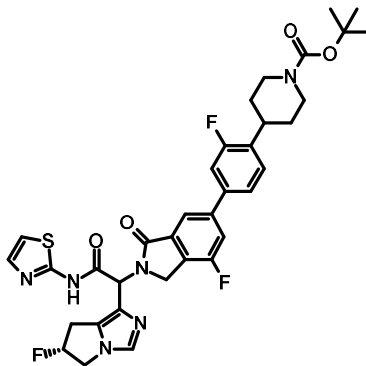
Etapa 4: 4-[4-[2-[(1RS)-2-etoxi-1-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]-2-fluoro-fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-

butilo



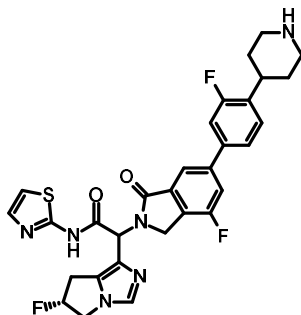
Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, EM:  $m/e=639,7$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 18, etapa 2, partiendo de (2RS)-2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]acetato de etilo (*Ejemplo 17, etapa 9*) y 4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 26, etapa 3*).

Etapa 5: 4-[2-fluoro-4-[7-fluoro-2-[(1RS)-1-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



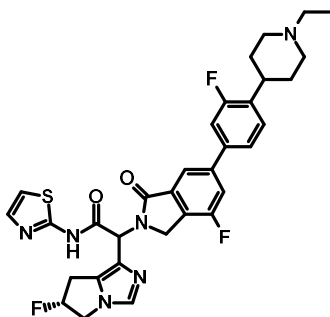
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido marrón pálido, EM:  $m/e=693,5$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 3, etapa 2, partiendo de 4-[4-[2-[(1RS)-2-etoxi-1-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]-2-fluoro-fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 26, etapa 4*) y tiazol-2-amina.

Etapa 6: (2RS)-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]-2-[4-fluoro-6-[3-fluoro-4-(4-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, EM:  $m/e=593,3(M+H^+)$ , utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 3, etapa 3, partiendo de 4-[2-fluoro-4-[7-fluoro-2-[(1RS)-1-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 26, etapa 5*).

Etapas 7: (2RS)-2-[6-[4-(1-etil-4-piperidil)-3-fluoro-fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

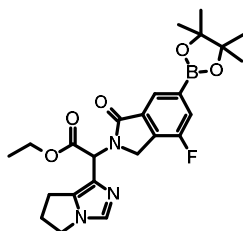


Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino, EM:  $m/e=621,3 (M+H^+)$  utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 4, etapa 4, partiendo de (2RS)-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]-2-[4-fluoro-6-[3-fluoro-4-(4-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (*Ejemplo 26, etapa 6*) y yoduro de etilo.

### Ejemplo 27

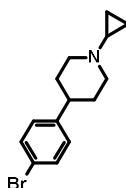
**(2RS)-2-[6-[4-(1-ciclopropil-4-piperidil)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida**

Etapas 1: (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-2-il]acetato de etilo



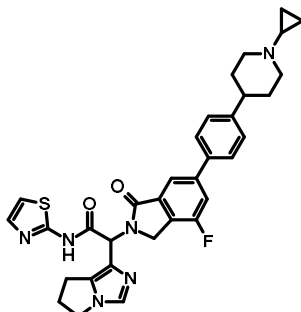
Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite marrón, EM:  $m/e=470,3$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 19, etapa 2, partiendo de (2RS)-2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo (*Ejemplo 1, etapa 6*).

Etapla 2: 4-(4-bromofenil)-1-ciclopropil-piperidina



Se disolvió 4-(4-bromofenil)piperidina (0,6 g, 2,5 mmol) en 5,6 ml de THF y 5,6 ml de metanol. Se añadió (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (1,0 ml, 867 mg, 5,0 mmol, 2,0 equiv.), cianoborohidruro sódico (239 mg, 3,8 mmol, 1,5 equiv.) y ácido acético (0,24 ml, 4,2 mmol, 1,7 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y después se extrajo con diclorometano e hidróxido sódico 2 N. La capa acuosa se reextrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas se agruparon, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de heptano:acetato de etilo 100:0 a 70:30. El producto deseado (609 mg, rendimiento de 83 %) se obtuvo en forma de un sólido amarillo, EM:  $m/e=280,1/281,8$  ( $M+H^+$ ).

Etapla 3: (2RS)-2-[6-[4-(1-ciclopropil-4-piperidil)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida

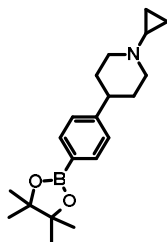


Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma marrón, EM:  $m/e=597,5$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 18, etapa 2 y en el Ejemplo 3, etapa 2, partiendo de (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-2-il]acetato de etilo (*Ejemplo 27, etapa 1*) y 4-(4-bromofenil)-1-ciclopropilpiperidina (*Ejemplo 27, etapa 2*).

### Ejemplo 28

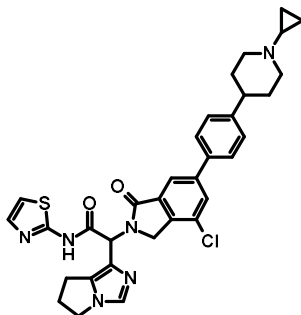
**(2RS)-2-[4-cloro-6-[4-(1-ciclopropil-4-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida**

Etapas 1: 1-ciclopropil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidina



Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido marrón pálido, EM:  $m/e=328,2$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 19, etapa 2, partiendo de 4-(4-bromofenil)-1-ciclopropilpiperidina (*Ejemplo 27, etapa 2*).

Etapas 2: (2RS)-2-[4-cloro-6-[4-(1-ciclopropil-4-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida

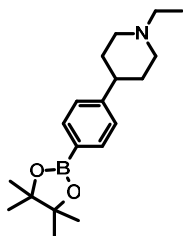


El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo, EM:  $m/e=613,3/615,3$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 18, etapa 2 y en el Ejemplo 3, etapa 2, partiendo de (2RS)-2-(4-cloro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo (*Ejemplo 9, etapa 4*) y 1-ciclopropil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidina (*Ejemplo 28, etapa 1*).

**Ejemplo 29**

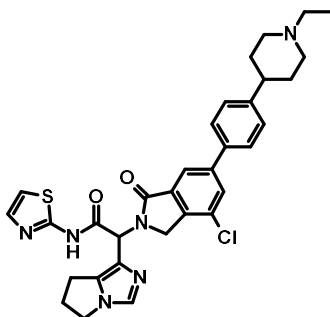
**(2RS)-2-[4-cloro-6-[4-(1-etil-4-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida**

Etapla 1: 1-etil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido marrón, EM: m/e=316,2 (M+H<sup>+</sup>), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 4, etapa 4 y en el Ejemplo 19, etapa 2, partiendo de 4-(4-bromofenil)piperidina y yodoetano.

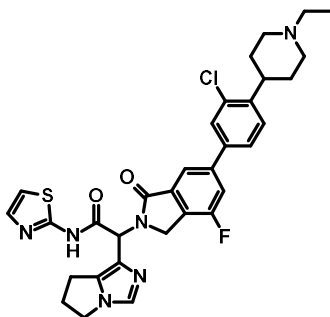
Etapla 2: (2RS)-2-[4-cloro-6-[4-(1-etil-4-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida



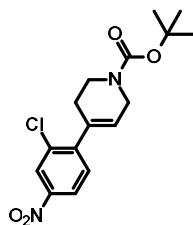
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco, EM: m/e=601,3/603,1 (M+H<sup>+</sup>), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 18, etapa 2, y Ejemplo 3, etapa 2, partiendo de (2RS)-2-(4-cloro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo (*Ejemplo 9, etapa 4*) y 1-etil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina (*Ejemplo 29, etapa 1*).

**Ejemplo 30**

**(2RS)-2-[6-[3-cloro-4-(1-etil-4-piperidil)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida**

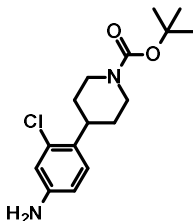


Etapa 1: 4-(2-cloro-4-nitro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo



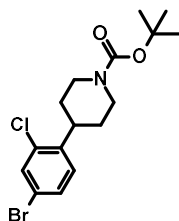
El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite amarillo utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 18, etapa 2, partiendo de 1-bromo-2-cloro-4-nitro-benceno (CAS 29682-39-1) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (CAS 286961-14-6).

Etapa 2: 4-(4-amino-2-cloro-fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



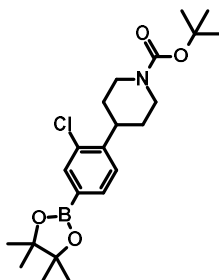
Se disolvió 4-(2-cloro-4-nitro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 30, etapa 1*) (1,56 g, 4,6 mmol) en 25 ml de acetato de etilo y se añadió Pd-C (0,160 g, 1,5 mmol, 0,327 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se sometió a una atmósfera de argón, se filtró y se concentró a sequedad. La reacción se activó nuevamente con óxido de platino (IV) (160 mg) como catalizador. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se sometió a una atmósfera de argón, se filtró y se concentró a sequedad. El 4-(4-amino-2-cloro-fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo deseado (1,20 g, rendimiento de 84 %) se obtuvo en forma de un aceite incoloro, EM: m/e=255,1 (M-tBu+H<sup>+</sup>).

Etapa 3: 4-(4-bromo-2-cloro-fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



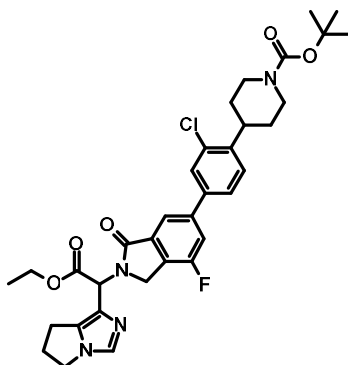
Se suspendió nitrito de terc-butilo (CAS 540-80-7) (558 mg, 0,644 ml, 4,87 mmol, 1,5 equiv.) y bromuro de cobre (II) (CAS 7789-45-9) (871 mg, 3,9 mmol, 1,2 equiv.) en 15 ml de acetonitrilo. Se disolvió 4-(4-amino-2-cloro-fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 30, etapa 2*) (1,01g, 3,25 mmol) en 2 ml de acetonitrilo a 65 °C y la mezcla se agitó a 65 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y después se extrajo con acetato de etilo y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se reextrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas se agruparon, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de heptano:acetato de etilo de 100:100 a 50:50, con el fin de obtener el 4-(4-bromo-2-cloro-fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo deseado (430 mg, rendimiento de 35 %) en forma de un aceite incoloro, EM: m/e=318,0/320,0 (M-tBu+H<sup>+</sup>).

Etapa 4: 4-[2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



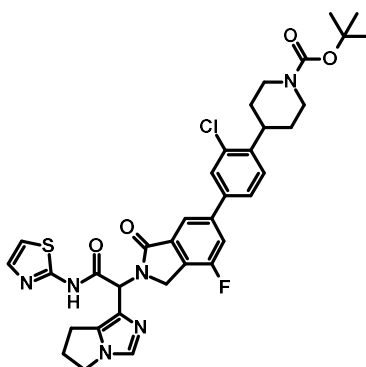
Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, EM: m/e=366,1 (M-tBu+H<sup>+</sup>), utilizando una reacción química similar a la indicada en el *Ejemplo 19, etapa 2*, partiendo de 4-(4-bromo-2-cloro-fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 30, etapa 3*).

Etapa 5: 4-[2-cloro-4-[2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



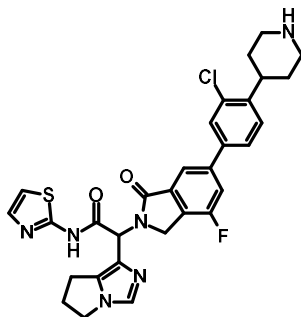
Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido marrón pálido, EM:  $m/e=637,4$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 18, etapa 2, partiendo de (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)acetato de etilo (*Ejemplo 18, etapa 1*) y 4-[2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 30, etapa 4*).

Etapa 6: 4-[2-cloro-4-[2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



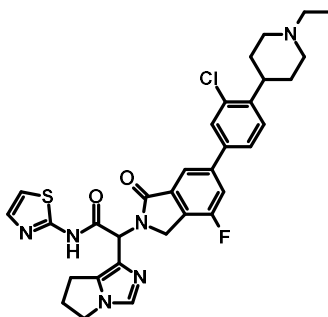
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo, EM:  $m/e=691,5$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 3, etapa 2, partiendo de 4-[2-cloro-4-[2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 30, etapa 2*) y tiazol-2-amina.

Etapa 7: (2RS)-2-[6-[3-cloro-4-(4-piperidil)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida



Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, EM:  $m/e=591,2$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 3, etapa 3, partiendo de 4-[2-cloro-4-[2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 30, etapa 6*).

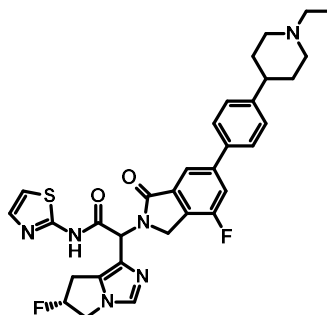
Etapas 8: (2RS)-2-[6-[3-cloro-4-(1-etil-4-piperidil)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida



Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido, EM:  $m/e=619,3$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 4, etapa 4, partiendo de (2RS)-2-[6-[3-cloro-4-(4-piperidil)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (*Ejemplo 30, etapa 7*) y yoduro de etilo.

### Ejemplo 31

**(2RS)-2-[6-[4-(1-etil-4-piperidil)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida**

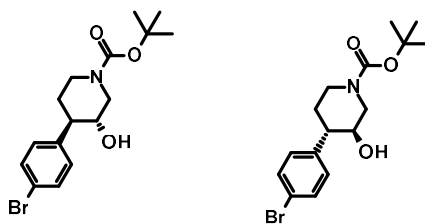


El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite marrón pálido, EM:  $m/e=603,4$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 18, etapa 2, y Ejemplo 3, etapa 2, partiendo de (2RS)-2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]acetato de etilo (Ejemplo 17, etapa 9) y 1-etil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina (Ejemplo 29, etapa 1).

### Ejemplo 32

**(2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[(3R,4R)-1-etil-3-fluoro-4-piperidil]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida y (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[(3S,4S)-1-etil-3-fluoro-4-piperidil]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida**

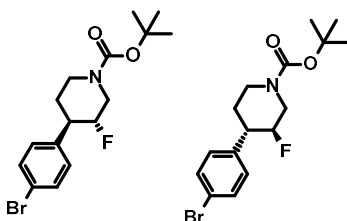
Etapa 1: (3R,4R)-4-(4-bromofenil)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y (3S,4S)-4-(4-bromofenil)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Se disolvió 4-(4-bromofenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (CAS 273727-44-9) (1,060 g, 3,13 mmol) en 24 ml de THF y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió gota a gota a 0 °C complejo de tetrahidrofurano-borano, solución 1,0 M en THF (CAS 14044-65-6) (6,6 ml, 6,6 mmol, 2,11 equiv.). Tras completar la adición, se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C. Se añadió hidróxido sódico (6 M en agua) (1,7 ml, 10,2 mmol, 3,25 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos. Se añadió peróxido de hidrógeno, solución al 35 % en peso en agua (977 mg, 0,88 ml, 10,1 mmol, 3,21 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el exceso de

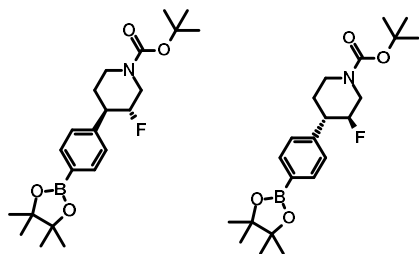
peróxido se desactivó mediante la adición de solución de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (al 10 % en agua). La mezcla se extrajo con acetato de etilo y solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . Se reextrajo dos veces la capa acuosa con acetato de etilo. Las capas orgánicas se agruparon, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron en Isolute® a sequedad. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano 0:100 a 30:70. Los productos deseados (894 mg, rendimiento de 76 %, pureza=95 %) se obtuvieron en forma de un sólido blanquecino, EM,  $m/e=300,0/302,0$  ( $\text{M-tBu}+\text{H}^+$ ).

Etapa 2: (3R,4R)-4-(4-bromofenil)-3-fluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y (3S,4S)-4-(4-bromofenil)-3-fluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



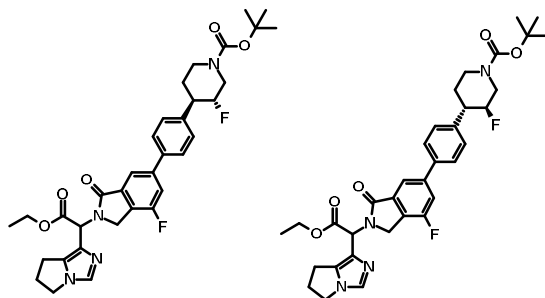
Una mezcla de (3R,4R)-4-(4-bromofenil)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y (3S,4S)-4-(4-bromofenil)-3-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 32, etapa 1*) (0,492 g, 1,31 mmol, Eq: 1, pureza=95 %) se disolvió en 13 ml de diclorometano y se enfrió hasta  $-76^\circ\text{C}$ . Se añadió gota a gota a  $-76^\circ\text{C}$  trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (CAS 202289-38-1) (312 mg, 0,26 ml, 1,41 mmol, 1,07 equiv.). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se desactivó con solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas se agruparon, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron en Isolute® a sequedad. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano 0:100 a 20:80. Los productos deseados (300 mg, rendimiento de 61 %, pureza=95 %) se obtuvieron en forma de un aceite incoloro, EM,  $m/e=302,0/304,0$  ( $\text{M-tBu}+\text{H}^+$ ).

Etapa 3: (3R,4R)-3-fluoro-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y (3S,4S)-3-fluoro-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



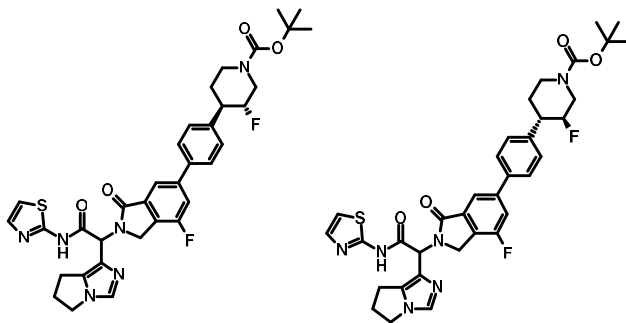
Se obtuvieron los compuestos del título en forma de mezcla trans y como una espuma blanquecina, EM:  $m/e=350,0$  ( $M-tBu+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 19, etapa 2, a partir de (3R,4R)-4-(4-bromofenil)-3-fluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y (3S,4S)-4-(4-bromofenil)-3-fluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 32, etapa 2*).

Etapa 4: (3R,4R)-4-[4-[2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-3-fluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y (3S,4S)-4-[4-[2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-3-fluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



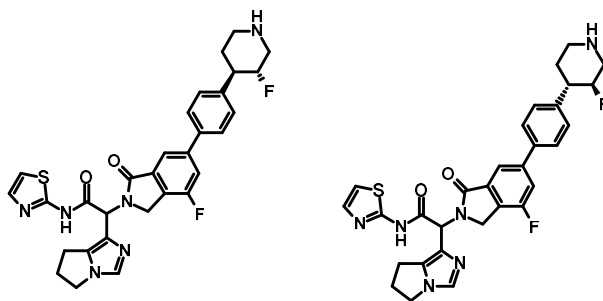
Los compuestos del título se obtuvieron en forma de mezcla y de espuma marrón, EM:  $m/e=621,4$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 18, etapa 2, partiendo de (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)acetato de etilo (*Ejemplo 18, etapa 1*) y (3R,4R)-3-fluoro-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y (3S,4S)-3-fluoro-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 32, etapa 3*).

Etapa 5: (3R,4R)-4-[4-[2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-3-fluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y (3S,4S)-4-[4-[2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-3-fluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Los compuestos del título se obtuvieron en forma de mezcla y de un sólido marrón, EM:  $m/e=675,4$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 3, etapa 2, partiendo de una mezcla de (3R,4R)-4-[4-[2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-3-fluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y (3S,4S)-4-[4-[2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-3-fluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 32, etapa 4*) y tiazol-2-amina.

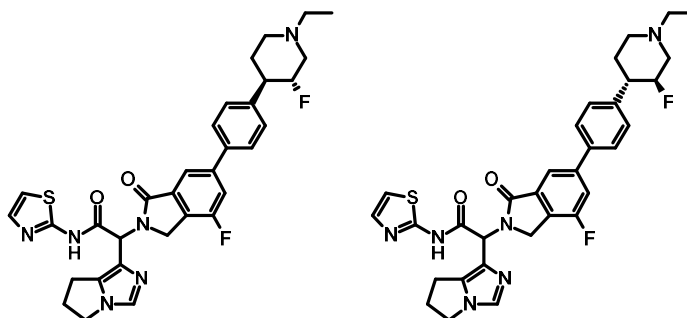
Etapa 6: (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-6-[4-[(3R,4R)-3-fluoro-4-piperidil]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida y (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-6-[4-[(3R,4R)-3-fluoro-4-piperidil]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



Los compuestos del título se obtuvieron en forma de mezcla y de una espuma marrón, EM:  $m/e=575,3$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 3, etapa 3, partiendo de una mezcla de (3R,4R)-4-[4-[2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-3-fluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y (3S,4S)-4-[4-[2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-3-fluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 32, etapa 5*).

Etapa 7: (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[(3R,4R)-1-etil-3-fluoro-4-piperidil]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida y (2RS)-2-

(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[(3S,4S)-1-etil-3-fluoro-4-piperidil]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

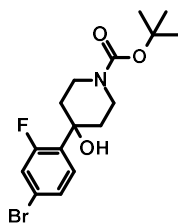


Se obtuvieron los compuestos del título en forma de mezcla y de una espuma blanquecina, EM:  $m/e = 603,4$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 4, etapa 4, partiendo de una mezcla de (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-6-[4-[(3R,4R)-3-fluoro-4-piperidil]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida y (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-6-[4-[(3R,4R)-3-fluoro-4-piperidil]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (*Ejemplo 32, etapa 6*) y yoduro de etilo.

### Ejemplo 33

**(2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-(1-etil-4-piperidil)-3-fluoro-fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida**

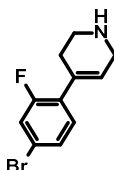
Etapas 1: 4-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Se disolvió 4-bromo-2-fluoro-1-yodo-benceno (CAS 105931-73-5) (5 g, 16,6 mmol, 1,1 equiv.) en 80 ml de THF y n-butil-litio (solución 1,6 M en hexanos) (10,4 ml, 16,6 mmol, 1,1 equiv.) se añadió gota a gota a  $-76\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó a  $-76\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora. Una solución de 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (CAS 79099-07-3) (3 g, 15,1 mmol) disuelta en 40 ml de THF se añadió gota a gota a  $-76\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Tras completar la adición, la mezcla de reacción se agitó sin baño de enfriamiento durante 2 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . Se reextrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas se agruparon, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto

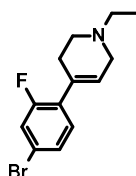
en bruto se purificó mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de heptano:acetato de etilo 100:0 a 0:100, obteniendo el 4-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo deseado (5,3 g, rendimiento de 94 %) en forma de un sólido blanco, EM: m/e=272,1/274,1 (M-BOC+H<sup>+</sup>).

Etapas 2: 4-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina



Se disolvió 4-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 33, etapa 1*) (5,3 g, 14,2 mmol) en 55 ml de ácido trifluoroacético y se añadió trietilsilano (CAS 617-86-7) (4,12 g, 5,65 ml, 35,4 mmol, 2,5 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y después se extrajo con acetato de etilo y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se reextrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua. Las capas orgánicas se agruparon, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se obtuvo la 4-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina deseada (4,5 g, cuant.) en forma de un aceite amarillo, EM: m/e=255,9/257,9 (M+H<sup>+</sup>).

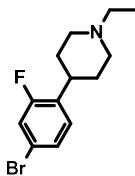
Etapas 3: 4-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-1-etil-3,6-dihidro-2H-piridina



Se disolvió 4-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (*Ejemplo 33, etapa 2*) (1,80 g, 5,62 mmol, pureza=80 %) en 20 ml de acetonitrilo. Se añadió base de Hunig (3,63 g, 4,91 ml, 28,1 mmol, 5 equiv.) y yoduro de etilo (1,14 g, 591 µl, 7,31 mmol, 1,3 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se reextrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas se agruparon, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto en bruto se purificó el producto en bruto mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano:metanol 100:0 a 85:15, a fin de obtener la 4-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-1-etil-3,6-dihidro-2H-

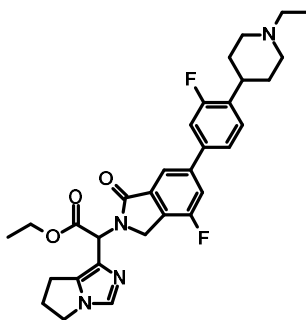
piridina deseada (0,71 g, rendimiento de 44 %) en forma de un aceite amarillo, EM:  $m/e=283,9/285,9$  ( $M+H^+$ ).

Etapas 4: 4-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-1-etil-piperidina



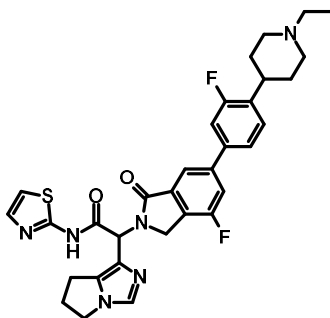
Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo, EM:  $m/e=286,0/288,0$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 26, etapa 2, partiendo de 4-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-1-etil-3,6-dihidro-2H-piridina (*Ejemplo 33, etapa 3*).

Etapas 5: (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-(1-etil-4-piperidil)-3-fluoro-fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]acetato de etilo

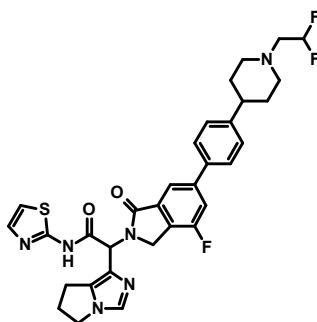


Se disolvió (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-2-il]acetato de etilo (*Ejemplo 27, etapa 1*) (100 mg, 0,213 mmol) y 4-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-1-etil-piperidina (*Ejemplo 33, etapa 4*) (85 mg, 0,298 mmol, 1,4 equiv.) en 2,0 ml de THF. Se añadió carbonato de cesio (2 M en agua) (0,32 ml, 0,639 mmol, 3,0 equiv.) y aducto de  $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$  (16 mg, 0,021 mmol, 0,1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo y agua. Se reextrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera. Las capas orgánicas se agruparon, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol:acetato de etilo 0:100 a 10:90. El (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-(1-etil-4-piperidil)-3-fluoro-fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]acetato de etilo deseado (43 mg, rendimiento de 37 %) se obtuvo en forma de un aceite marrón, EM:  $m/e=549,4$  ( $M+H^+$ ).

Etapas 6: (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-(1-etil-4-piperidil)-3-

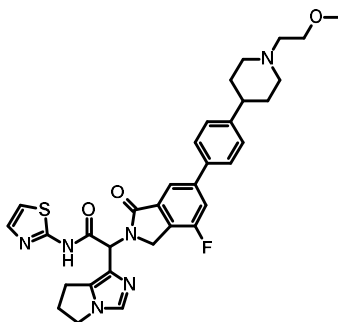
fluoro-fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco, EM:  $m/e=603,6$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 3, etapa 2, partiendo de (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-(1-etil-4-piperidil)-3-fluoro-fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]acetato de etilo (*Ejemplo 33, etapa 5*) y tiazol-2-amina.

**Ejemplo 34****(2RS)-2-[6-[4-[1-(2,2-difluoroetil)-4-piperidil]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida**

Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido, EM:  $m/e=621,3$  ( $M+H^+$ ) utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 4, etapa 4, partiendo de clorhidrato de (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[4-(4-piperidil)fenil]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (*Ejemplo 16, etapa 2*) y trifluorometansulfonato de 2,2-difluoroetilo.

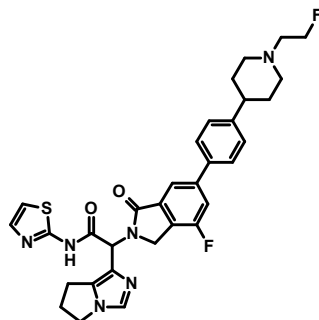
**Ejemplo 35****(2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-6-[4-[1-(2-metoxietil)-4-piperidil]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida**



Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido, EM:  $m/e=615,3$  ( $M+H^+$ ) utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 4, etapa 4, partiendo de clorhidrato de (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[4-(4-piperidil)fenil]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (*Ejemplo 16, etapa 2*) y 1-bromo-2-metoxietano.

### Ejemplo 36

**((2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-6-[4-[1-(2-fluoroetil)-4-piperidil]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida**

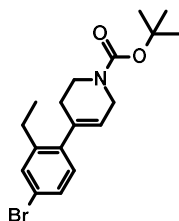


Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido, EM:  $m/e=603,2$  ( $M+H^+$ ) utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 4, etapa 4, partiendo de clorhidrato de (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[4-(4-piperidil)fenil]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (*Ejemplo 16, etapa 2*) y 4-metilbencenosulfonato de 2-fluoroetilo.

### Ejemplo 37

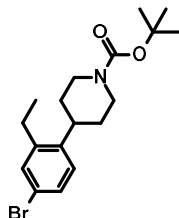
**(2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[3-etil-4-(1-etil-4-piperidil)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida**

Etapas 1: 4-(4-bromo-2-etil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo



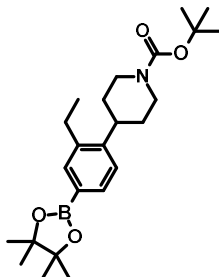
Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido, EM:  $m/e=310,0/312,0$  (M-tBu+H<sup>+</sup>), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 26, etapa 1, partiendo de 4-bromo-2-etil-1-yodobenceno (CAS 175278-30-5) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (CAS 286961-14-6).

Etapas 2: 4-(4-bromo-2-etil-fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



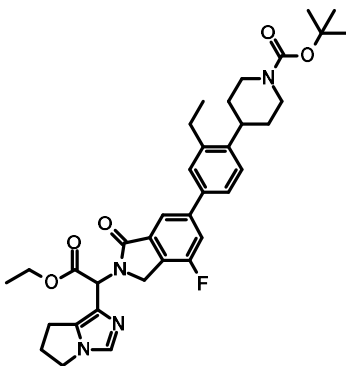
Se disolvió 4-(4-bromo-2-etil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 37, etapa 1*) (1,29 g, 3,35 mmol, pureza=95 %) en 7,0 ml de acetato de etilo y 14 ml de metanol. El matraz se evacuó alternadamente tres veces y se rellenó nuevamente con argón. Se añadió cuidadosamente óxido de platino (IV) (285 mg, 1 mmol, 0,3 equiv., pureza=80 %). Se evacuó el matraz, se enjuagó con argón, se evacuó y se enjuagó con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (balón) a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró sobre Isolute® a sequedad. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano 0:100 a 10:90. El 4-(4-bromo-2-etil-fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo deseado (445 mg, rendimiento de 33 %, pureza=90 %) se obtuvo en forma de un sólido blanquecino, EM:  $m/e=312,0/314,0$  (M-tBu+H<sup>+</sup>).

Etapas 3: 4-[2-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



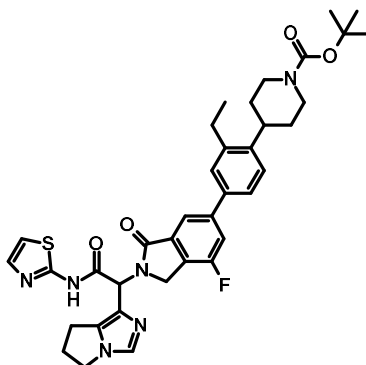
El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma blanquecina, EM:  $m/e=360,2$  ( $M-tBu+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 19, etapa 2, partiendo de 4-(4-bromo-2-etil-fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 37, etapa 2*).

Etapa 4: 4-[4-[2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]-2-etil-fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



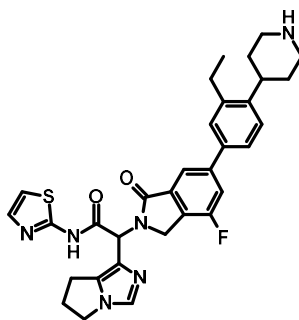
Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma marrón pálido, EM:  $m/e=631,4$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 18, etapa 2, partiendo de (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)acetato de etilo (*Ejemplo 18, etapa 1*) y 4-[2-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 37, etapa 3*).

Etapa 5: 4-[4-[2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]-2-etil-fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



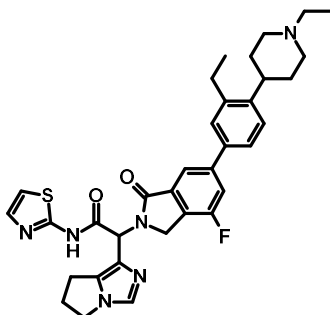
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido marrón, EM:  $m/e=685,4$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 3, etapa 2, partiendo de 4-[4-[2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]-2-etil-fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 37, etapa 4*) y tiazol-2-amina.

Etapa 6: (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[3-etil-4-(4-piperidil)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma marrón, EM:  $m/e=585,3$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 3, etapa 3, partiendo de 4-[4-[2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]-2-etil-fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 37, etapa 5*).

Etapa 7: (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[3-etil-4-(1-etil-4-piperidil)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

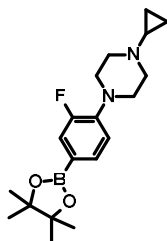


Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma marrón pálido, EM:  $m/e=613,5$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 4, etapa 4, partiendo de (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[3-etil-4-(4-piperidil)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (*Ejemplo 37, etapa 6*) y yoduro de etilo.

### Ejemplo 38

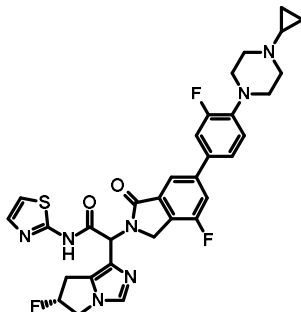
**(2RS)-2-[6-[4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-3-fluoro-fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida**

Etapas 1: 1-ciclopropil-4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazina



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo, EM:  $m/e=347,3$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 19, etapa 1 y etapa 2, partiendo de 4-bromo-2-fluoro-1-yodobenceno y diclorhidrato de 1-ciclopropilpiperazina.

Etapas 2: (2RS)-2-[6-[4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-3-fluoro-fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

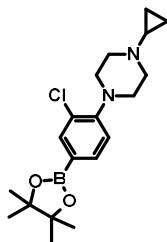


El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo, EM:  $m/e=613,3/615,3$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 18, etapa 2, y Ejemplo 3, etapa 2, partiendo de (2RS)-2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]acetato de etilo (*Ejemplo 17, etapa 9*) y 1-ciclopropil-4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazina (*Ejemplo 38, etapa 1*).

### Ejemplo 39

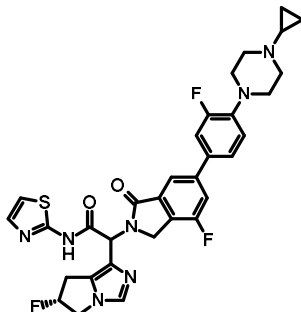
**(2RS)-2-[6-[4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-3-fluoro-fenil]-4-cloro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida**

Etapas 1: 1-ciclopropil-4-[2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazina



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido marrón pálido, EM:  $m/e=363,0/365,0$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 19, etapa 1 y etapa 2, partiendo de 4-bromo-2-cloro-1-yodobenceno y diclorhidrato de 1-ciclopropilpiperazina.

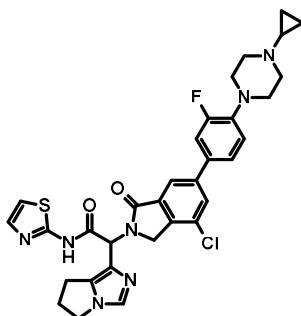
Etapas 2: (2RS)-2-[6-[4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-3-fluoro-fenil]-4-cloro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido marrón pálido, EM:  $m/e=650,4/652,3$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 18, etapa 2, y Ejemplo 3, etapa 2, partiendo de (2RS)-2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]acetato de etilo (*Ejemplo 17, etapa 9*) y 1-ciclopropil-4-[2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazina (*Ejemplo 39, etapa 1*).

#### Ejemplo 40

**(2RS)-2-[4-cloro-6-[4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-3-fluoro-fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida**

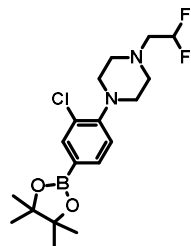


El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco, EM:  $m/e=632,3/634,23$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 18, etapa 2 y Ejemplo 3, etapa 2, partiendo de etilo (*Ejemplo 9, etapa 4*) y 1-ciclopropil-4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazina (*Ejemplo 38, etapa 1*).

#### Ejemplo 41

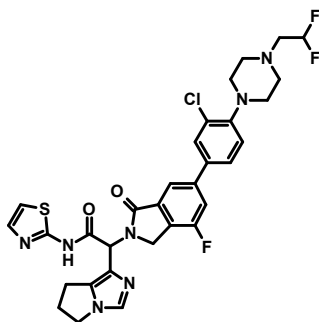
**(2RS)-2-[6-[3-cloro-4-[4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida**

Etapa 1: 1-ciclopropil-4-[2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazina



Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, EM:  $m/e=387,2/389,2$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 19, etapa 1 y etapa 2, partiendo de 4-bromo-2-cloro-1-yodobenceno y 1-(2,2-difluoroetil)piperazina.

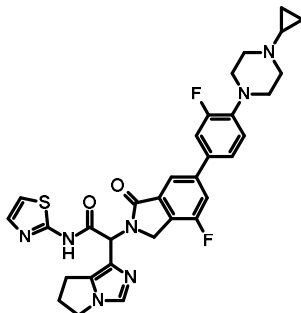
Etapla 2: (2RS)-2-[6-[3-cloro-4-[4-(2,2-difluoroetil)piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida



Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido marrón, EM:  $m/e=656,3/658,3$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 18, etapa 2 y en el Ejemplo 3, etapa 2, partiendo de (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)acetato de etilo (*Ejemplo 18, etapa 1*) y 1-ciclopropil-4-[2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazina (*Ejemplo 41, etapa 1*).

#### Ejemplo 42

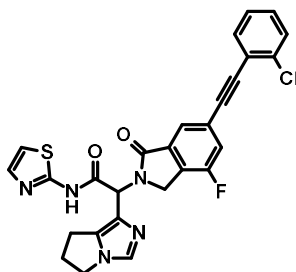
**(2RS)-2-[4-fluoro-6-[4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)-3-fluoro-fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida**



Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma marrón pálido, EM:  $m/e=616,4$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 18, etapa 2 y en el Ejemplo 3, etapa 2, partiendo de (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)acetato de etilo (*Ejemplo 18, etapa 1*) y 1-ciclopropil-4-[2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazina (*Ejemplo 38, etapa 1*).

### Ejemplo 43

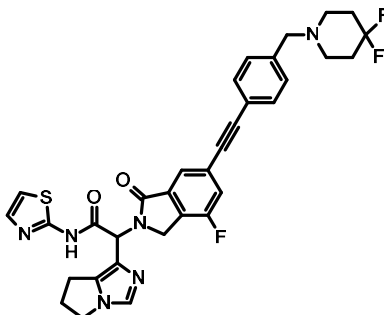
**(2RS)-2-[6-[2-(2-clorofenil)etnil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida**



Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco, EM:  $m/e=532,2/534,2$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 1, etapa 9, partiendo de (2RS)-2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (*Ejemplo 1, etapa 8*) y 1-cloro-2-etnilbenceno.

### Ejemplo 44

**(2RS)-2-[6-[2-[4-[(4,4-difluoro-1-piperidil)metil]fenil]etnil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida**



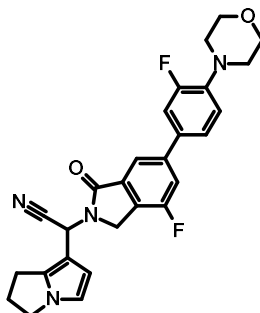
Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco, EM:  $m/e=631,3$  ( $M+H^+$ ) utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 1, etapa 10, partiendo de (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-6-[2-(4-formilfenil)etnil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (*Ejemplo 1, etapa 9*) e

clorhidrato de 4,4-difluoropiperidina.

### Ejemplo 45

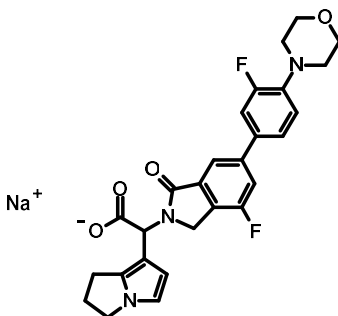
**(2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolizin-1-il)-2-[4-fluoro-6-(3-fluoro-4-morfolino-fenil)-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida**

Etapa 1: (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolizin-1-il)-2-[4-fluoro-6-(3-fluoro-4-morfolino-fenil)-1-oxo-isoindolin-2-il]acetonitrilo



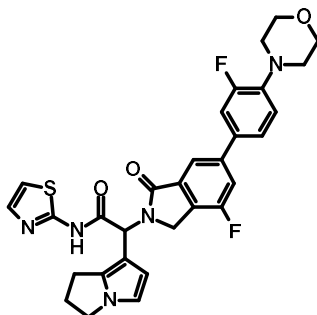
El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite marrón pálido, EM:  $m/e=475,3$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 18, etapa 2, partiendo de (2RS)-2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolizin-1-il)acetonitrilo (*Ejemplo 10, etapa 3*) y ácido (3-fluoro-4-morfolinofenil)borónico (CAS 279262-09-8).

Etapa 2: (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolizin-1-il)-2-[4-fluoro-6-(3-fluoro-4-morfolino-fenil)-1-oxo-isoindolin-2-il]acetato sódico



Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo, EM:  $m/e=494,3$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 10, etapa 4, partiendo de (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolizin-1-il)-2-[4-fluoro-6-(3-fluoro-4-morfolino-fenil)-1-oxo-isoindolin-2-il]acetonitrilo (*Ejemplo 45, etapa 1*).

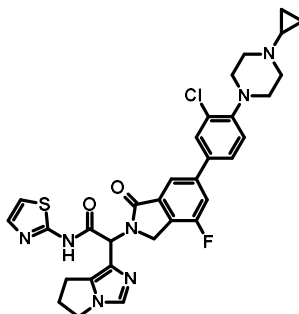
Etapa 3: (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolizin-1-il)-2-[4-fluoro-6-(3-fluoro-4-morfolino-fenil)-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma amarilla, EM:  $m/e=576,4$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 1, etapa 8, partiendo de (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolizina-1-il)-2-[4-fluoro-6-(3-fluoro-4-morfolino-fenil)-1-oxo-isoindolin-2-il]acetato sódico (*Ejemplo 45, etapa 2*) y tiazol-2-amina.

#### Ejemplo 46

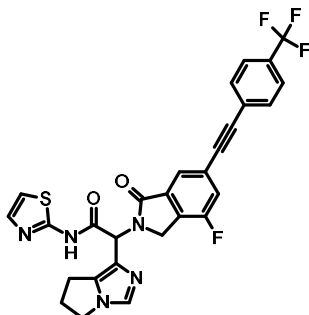
**(2RS)-2-[6-[3-cloro-4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida**



Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco, EM:  $m/e=632,3/634,3$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 18, etapa 2 y en el Ejemplo 3, etapa 2, partiendo de (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)acetato de etilo (*Ejemplo 18, etapa 1*) y 1-ciclopropil-4-[2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazina (*Ejemplo 39, etapa 1*).

#### Ejemplo 47

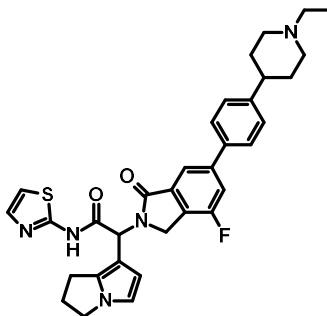
**(2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[2-[4-(trifluorometil)fenil]etnil]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida**



Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido, EM:  $m/e=566,1$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 1, etapa 9, partiendo de (2*RS*)-2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (*Ejemplo 1, etapa 8*) y 1-etinil-4-(trifluorometil)benceno.

#### Ejemplo 48

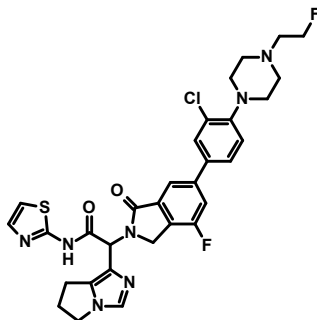
**(2*RS*)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolizin-1-il)-2-[6-[4-(1-etil-4-piperidil)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida**



Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido marrón pálido, EM:  $m/e=584,5$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 18, etapa 2, partiendo de (2*RS*)-2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolizin-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (*Ejemplo 10, etapa 5*) y 1-etil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina (*Ejemplo 29, etapa 1*).

#### Ejemplo 49

**(2*RS*)-2-[6-[3-cloro-4-[4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida**

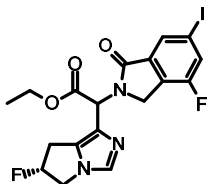


Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco, EM:  $m/e=638,2/640,2$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 4, etapa 4, partiendo de (2RS)-2-[6-(3-cloro-4-piperazin-1-il-fenil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (*Ejemplo 18, etapa 4*) y 4-metilbencenosulfonato de 2-fluoroetilo.

### Ejemplo 50

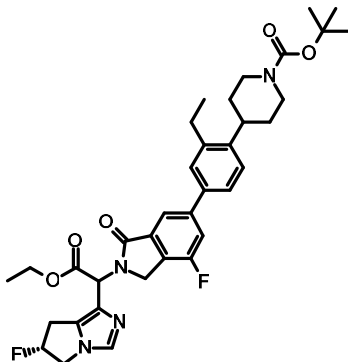
**(2RS)-2-[6-[3-etil-4-(1-etil-4-piperidil)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida**

Etapas 1: (2RS)-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]-2-(4-fluoro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)acetato de etilo



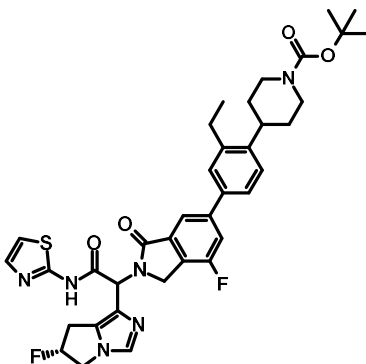
Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido, EM:  $m/e=488,0$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 1, etapa 5 y 6, partiendo de (2RS)-2-amino-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]acetato de etilo (*Ejemplo 17, etapa 8*) y mediante la utilización de 5-yodo-3-fluoro-2-metilbenzoato de metilo en lugar de 5-bromo-3-fluoro-2-metilbenzoato de metilo.

Etapas 2: 4-[4-[2-[(1RS)-2-etoxi-1-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]-2-etil-fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



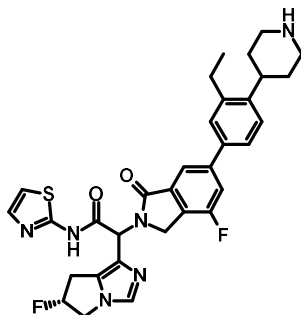
Se disolvió (2RS)-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]-2-(4-fluoro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)acetato de etilo (*Ejemplo 50, etapa 1*) (200 mg, 0,41 mmol) y 4-[2-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 37, etapa 3*) (233 mg, 0,534 mmol, 1,3 equiv., pureza=95 %) en 3,0 ml de tolueno. Se añadió carbonato de cesio (401 mg, 1,23 mmol, 3 equiv.), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (45 mg, 0,062 mmol, 0,15 equiv.) y agua (100 mg, 0,10 ml, 5,55 mmol, 13,5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo y agua. Se reextrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas se agruparon, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano:metanol 100:0 a 95:5. Se obtuvo el 4-[4-[2-[(1RS)-2-etoxi-1-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]-2-etil-fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo deseado (232 mg, rendimiento de 78 %, pureza=90 %) en forma de una espuma marrón, EM: m/e=649,4 (M+H<sup>+</sup>).

Etapa 3: 4-[2-etil-4-[7-fluoro-2-[(1RS)-1-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



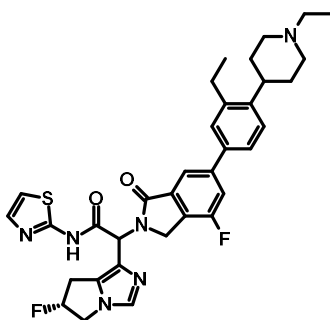
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido marrón, EM:  $m/e=703,6$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 3, etapa 2, partiendo de 4-[4-[2-[(1RS)-2-etoxi-1-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]-2-etil-fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 50, etapa 2*) y tiazol-2-amina.

Etapas 4: (2RS)-2-[6-[3-etil-4-(4-piperidil)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido marrón oscuro, EM:  $m/e=603,4$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 3, etapa 3, partiendo de 4-[2-etil-4-[7-fluoro-2-[(1RS)-1-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 50, etapa 3*).

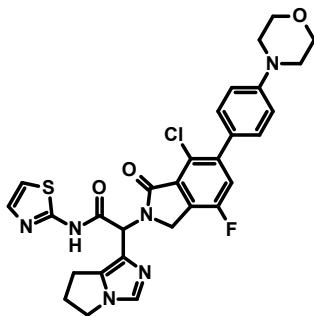
Etapas 5: (2RS)-2-[6-[3-etil-4-(1-etil-4-piperidil)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma marrón, EM:  $m/e=631,3$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 4, etapa 4, partiendo de (2RS)-2-[6-[3-etil-4-(4-piperidil)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (*Ejemplo 50, etapa 4*) y yoduro de etilo.

### Ejemplo 51

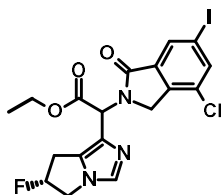
**(2RS)-2-[7-cloro-4-fluoro-6-(4-morfolinofenil)-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-**

**5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida**

Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco, EM:  $m/e=593,2/595,2$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 18, etapa 2, y en el Ejemplo 3, etapa 2, partiendo de (2RS)-2-(7-cloro-4-fluoro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo (*Ejemplo 13, etapa 6*) y ácido (4-morfolinofenil)borónico.

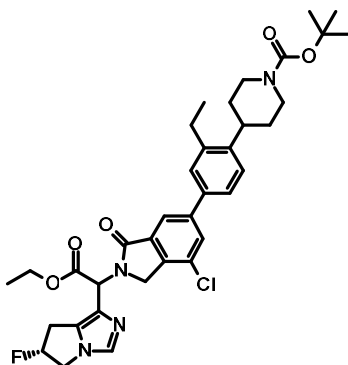
**Ejemplo 52****(2RS)-2-[4-cloro-6-[3-etil-4-(1-etil-4-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida**

Etapas 1: (2RS)-2-(4-cloro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]acetato de etilo



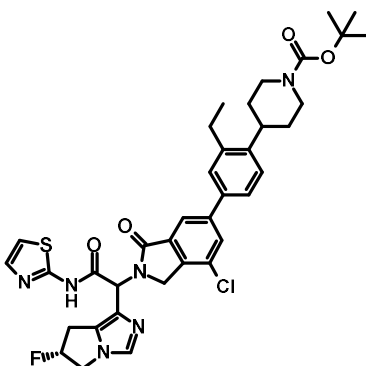
Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma marrón pálido, EM:  $m/e=504,0$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 1, etapa 6, partiendo de (2RS)-2-amino-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]acetato de etilo (*Ejemplo 17, etapa 8*) y 2-(bromometil)-3-cloro-5-yodo-benzoato de metilo (*Ejemplo 9, etapa 3*).

Etapas 2: 4-[4-[7-cloro-2-[(1RS)-2-etoxi-1-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]-2-etil-fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



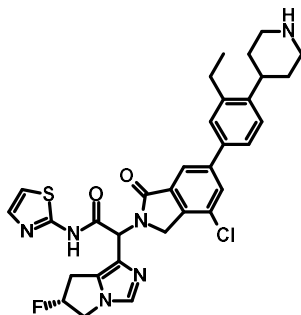
Se disolvió (2RS)-2-(4-cloro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-c]imidazol-1-il]acetato de etilo (*Ejemplo 52, etapa 1*) (115 mg, 0,205 mmol, pureza=90 %) y 4-[2-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 37, etapa 3*) (126 mg, 0,288 mmol, 1,4 equiv., pureza=95 %) en 2,5 ml de THF. Se añadió carbonato de cesio (201 mg, 0,616 mmol, 3 equiv.), aducto de  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mg, 0,031 mmol, 0,15 equiv.) y 0,50 ml de agua y la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo y agua. Se reextrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas se agruparon, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron en Isolute® a sequedad. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano:metanol 100:0 a 95:5. Se obtuvo 4-[4-[7-cloro-2-[(1RS)-2-etoxi-1-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]-2-etil-fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo deseado (132 mg, rendimiento de 87 %, pureza=90 %) en forma de aceite marrón pálido, EM:  $m/e=665,4$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

Etapa 3: 4-[4-[7-cloro-2-[(1RS)-1-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrollo[1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]-2-etil-fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



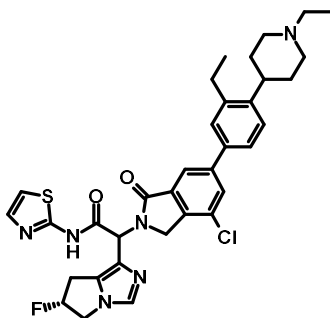
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido marrón, EM:  $m/e=719,5$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 3, etapa 2, partiendo de 4-[4-[7-cloro-2-[(1RS)-2-etoxi-1-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]-2-etil-fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 52, etapa 2*) y tiazol-2-amina.

Etapas 4: (2RS)-2-[4-cloro-6-[3-etil-4-(4-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido marrón, EM:  $m/e=619,4$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 3, etapa 3, partiendo de 4-[4-[7-cloro-2-[(1RS)-1-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]-2-etil-fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 52, etapa 3*).

Etapas 5: (2RS)-2-[4-cloro-6-[3-etil-4-(1-etil-4-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



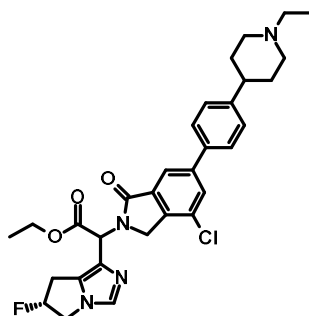
Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma marrón, EM:  $m/e=647,5$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 4, etapa 4, partiendo de (2RS)-2-[4-cloro-6-[3-etil-4-(4-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (*Ejemplo 52, etapa 4*) y yoduro de etilo.

### Ejemplo 53

**(2RS)-2-[4-cloro-6-[4-(1-etil-4-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-**

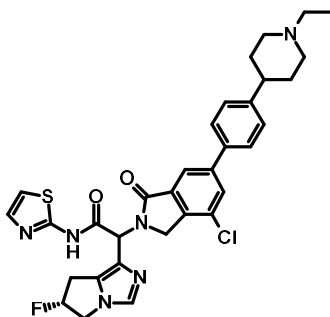
**6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida**

Etapa 1: (2RS)-2-[4-cloro-6-[4-(1-etil-4-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]acetato de etilo



Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma blanca, EM: m/e=565,3 ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 52, etapa 2, partiendo de (2RS)-2-(4-cloro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]acetato de etilo (*Ejemplo 52, etapa 1*) y 1-etil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina (*Ejemplo 29, etapa 1*).

Etapa 2: (2RS)-2-[4-cloro-6-[4-(1-etil-4-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

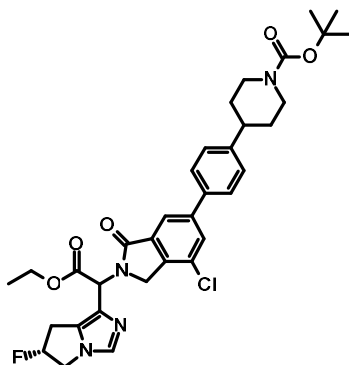


Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco, EM: m/e=619,3 ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 3, etapa 2, partiendo de (2RS)-2-[4-cloro-6-[4-(1-etil-4-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]acetato de etilo (*Ejemplo 53, etapa 1*) y tiazol-2-amina.

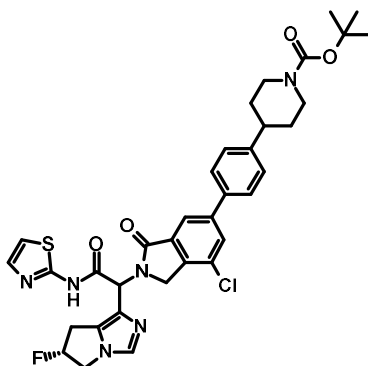
**Ejemplo 54**

**(2RS)-2-[4-cloro-6-[4-(1-ciclopropil-4-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida**

Etapa 1: 4-[4-[7-cloro-2-[(1RS)-2-etoxi-1-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

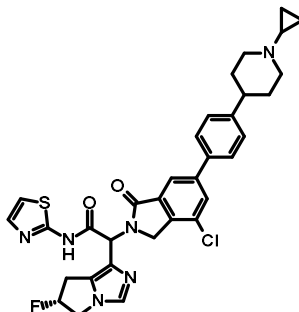


El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma marrón pálido, EM:  $m/e=637,3$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 52, etapa 2, partiendo de (2RS)-2-(4-cloro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]acetato de etilo (*Ejemplo 52, etapa 1*) y 4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo. Etapa 2: 4-[4-[7-cloro-2-[(1RS)-1-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

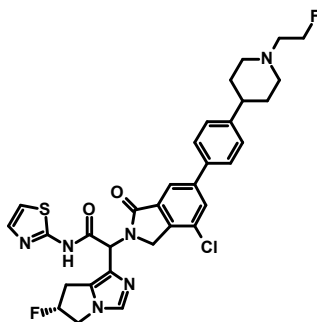


El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma marrón pálido, EM:  $m/e=691,3$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 3, etapa 2, partiendo de 4-[4-[7-cloro-2-[(1RS)-2-etoxi-1-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 54, etapa 1*) y tiazol-2-amina. Etapa 3: (2RS)-2-[4-cloro-1-oxo-6-[4-(4-piperidil)fenil]isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

Etapa 4: (2RS)-2-[4-cloro-6-[4-(1-ciclopropil-4-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



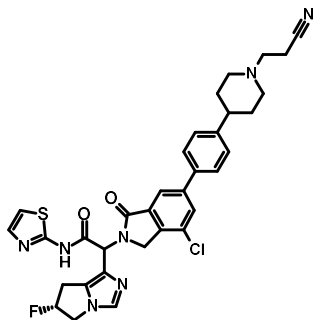
**(2RS)-2-[4-cloro-6-[4-[1-(2-fluoroetil)-4-piperidil]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-  
[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida**



Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido marrón pálido, EM:  $m/e=637,3$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 4, etapa 4, partiendo de (2RS)-2-[4-cloro-1-oxo-6-[4-(4-piperidil)fenil]isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (*Ejemplo 54, etapa 3*) y 4-metilbencenosulfonato de 2-fluoroetilo.

#### Ejemplo 56

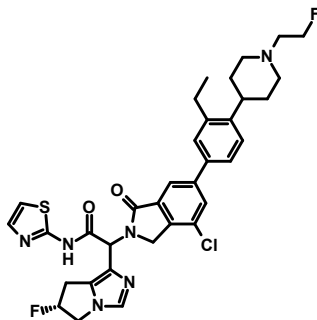
**(2RS)-2-[4-cloro-6-[4-[1-(2-cianoetil)-4-piperidil]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida**



Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco, EM:  $m/e=644,3$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 4, etapa 4, partiendo de (2RS)-2-[4-cloro-1-oxo-6-[4-(4-piperidil)fenil]isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (*Ejemplo 54, etapa 3*) y 3-bromopropanonitrilo.

#### Ejemplo 57

**(2RS)-2-[4-cloro-6-[3-etil-4-[1-(2-fluoroetil)-4-piperidil]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida**

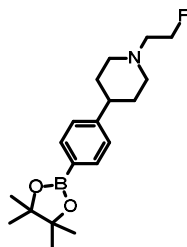


Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma blanca, EM:  $m/e=665,4$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 4, etapa 4, partiendo de (2RS)-2-[4-cloro-6-[3-etil-4-(4-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (*Ejemplo 52, etapa 4*) y 4-metilbencenosulfonato de 2-fluoroetilo.

### Ejemplo 58

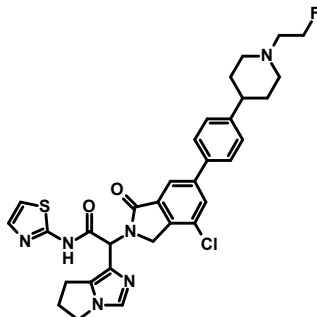
**(2RS)-2-[4-cloro-6-[4-[1-(2-fluoroetil)-4-piperidil]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida**

Etapla 1: 1-(2-fluoroetil)-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidina



El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido rojo oscuro, EM:  $m/e=334,2$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 4, etapa 4 y en el Ejemplo 19, etapa 2, partiendo de 4-(4-bromofenil)piperidina y 4-metilbencenosulfonato de 2-fluoroetilo.

Etapla 2: (2RS)-2-[4-cloro-6-[4-[1-(2-fluoroetil)-4-piperidil]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida

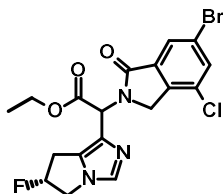


El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido marrón pálido, EM:  $m/e=619,3$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 52, etapa 2, y en el Ejemplo 3, etapa 2, partiendo de (2RS)-2-(4-cloro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo (*Ejemplo 9, etapa 4*) y 1-(2-fluoroetil)-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidina (*Ejemplo 58, etapa 1*).

### Ejemplo 59

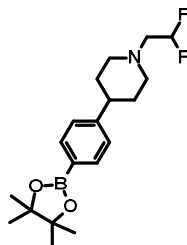
**(2RS)-2-[4-cloro-6-[4-[1-(2,2-difluoroetil)-4-piperidil]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida**

Etapas 1: (2RS)-2-(4-cloro-6-bromo-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]acetato de etilo



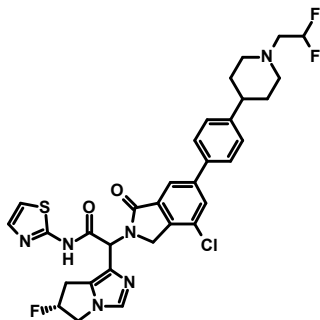
El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite amarillo, EM:  $m/e=474,0/476,0$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 1, etapa 6, partiendo de (2RS)-2-amino-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]acetato de etilo (*Ejemplo 17, etapa 8*) y 5-bromo-2-(bromometil)-3-cloro-benzoato de metilo (*Ejemplo 6, etapa 1*).

Etapas 2: 1-(2,2-difluoroetil)-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidina



Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido marrón pálido, EM:  $m/e=352,2$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 4, etapa 4, y en el Ejemplo 19, etapa 2, partiendo de 4-(4-bromofenil)piperidina y trifluorometansulfonato de 2,2-difluoroetilo.

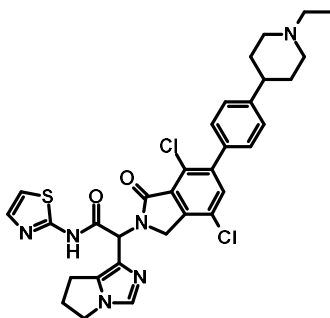
Etapas 3: (2RS)-2-[4-cloro-6-[4-[1-(2,2-difluoroetil)-4-piperidil]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



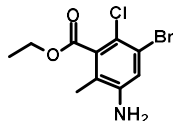
Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco, EM:  $m/e=655,2$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 52, etapa 2 y en el Ejemplo 3, etapa 2, partiendo de (2RS)-2-(4-cloro-6-bromo-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]acetato de etilo (*Ejemplo 59, etapa 1*) y 1-(2,2-difluoroetil)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina (*Ejemplo 59, etapa 2*).

### Ejemplo 60

**(2RS)-2-[4,7-dicloro-6-[4-(1-etil-4-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida**

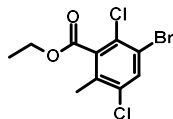


Etapa 1: 5-amino-3-bromo-2-cloro-6-metil-benzoato de etilo



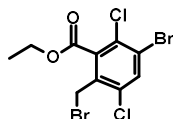
Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, EM:  $m/e=293,7$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 13, etapa 3, partiendo de ácido 6-cloro-2-metil-3-nitrobenzoico y NBS.

Etapa 2: 3-bromo-2,5-dicloro-6-metil-benzoato de etilo



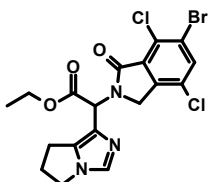
Se disolvió 5-amino-3-bromo-2-cloro-6-metil-benzoato de etilo (*Ejemplo 60, etapa 1*) (40 g, 136,7 mmol) en 200 ml de dioxano y 40 ml de agua. Se añadieron 200 ml de HCl al 30 % en agua y nitrito sódico (10,4 g, 150,4 mmol, 1,1 equiv.) a 0-5 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora y se añadió cloruro cuproso (14,9 g, 150,4 mmol, 1,1 equiv.). La mezcla se agitó a 0-5 °C durante 1 horas. La mezcla de reacción se extrajo con agua y tres veces con acetato de etilo. Se secaron las capas orgánicas sobre sulfato sódico y se concentraron a sequedad, obteniendo el producto deseado (35 g, rendimiento de 82 %) en forma de un aceite incoloro.

Etapas 3: 5-bromo-2-(bromometil)-3,6-dicloro-benzoato de etilo



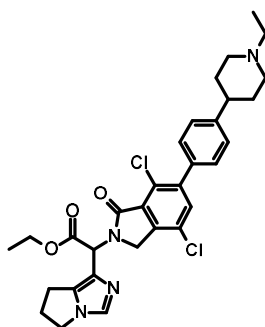
Se obtuvo el compuesto del título en forma de una goma verde pálido utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 1, etapa 5, partiendo de 3-bromo-2,5-dicloro-6-metil-benzoato de etilo (*Ejemplo 60, etapa 2*).

Etapas 4: (2RS)-2-(6-bromo-4,7-dicloro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo



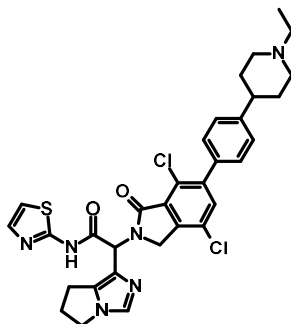
Se obtuvo el compuesto del título en forma de un amorfo rojo, EM: m/e=472,0/440,0 (M+H<sup>+</sup>), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 1, etapa 6, partiendo de (2RS)-2-amino-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo (*Ejemplo 1, etapa 3*) y 5-bromo-2-(bromometil)-3,6-cloro-benzoato de metilo (*Ejemplo 6, etapa 1*).

Etapas 5: (2RS)-2-[4,7-dicloro-6-[4-(1-etil-4-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo



Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido ceroso marrón, EM:  $m/e=581,3$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 52, etapa 2, partiendo de (2RS)-2-(6-bromo-4,7-dicloro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato (*Ejemplo 60, etapa 5*) y 1-etil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina (*Ejemplo 29, etapa 1*).

Etapla 6: (2RS)-2-[4,7-dicloro-6-[4-(1-etil-4-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida

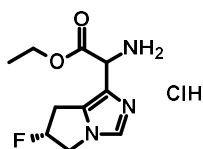


Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido, EM:  $m/e=635,1$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 3, etapa 2, partiendo de (2RS)-2-[4,7-dicloro-6-[4-(1-etil-4-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo (*Ejemplo 60, etapa 5*) y tiazol-2-amina.

### Ejemplo 61

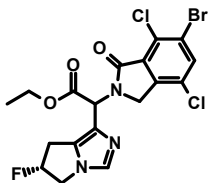
**(2RS)-2-[4,7-dicloro-6-[4-(1-etil-4-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida**

Etapla 1: clorhidrato de (2RS)-2-amino-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]acetato de etilo



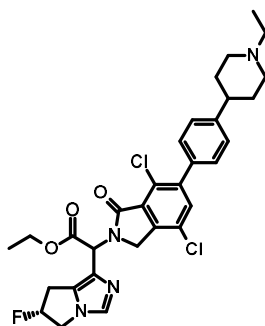
Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco, utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 1, etapa 4, partiendo de (2RS)-2-amino-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]acetato de etilo (*Ejemplo 17, etapa 8*).

Etapla 2: (2RS)-2-(6-bromo-4,7-dicloro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]acetato de etilo



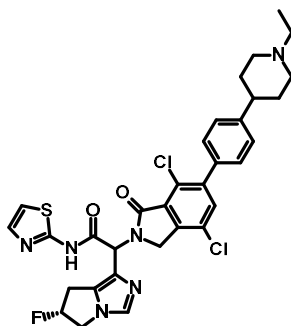
El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanquecino, EM:  $m/e=492,1$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 1, etapa 6, partiendo de clorhidrato de (2RS)-2-amino-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]acetato de etilo (*Ejemplo 61, etapa 1*) y 5-bromo-2-(bromometil)-3,6-dicloro-benzoato de etilo (*Ejemplo 60, etapa 3*).

Etapa 3: (2RS)-2-[4,7-dicloro-6-[4-(1-etil-4-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]acetato de etilo



Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido ceroso marrón, EM:  $m/e=599,3$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 52, etapa 2, partiendo de (2RS)-2-(6-bromo-4,7-dicloro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]acetato de etilo (*Ejemplo 61, etapa 2*) y 1-etil-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)piperidina (*Ejemplo 29, etapa 1*).

Etapa 4: (2RS)-2-[4,7-dicloro-6-[4-(1-etil-4-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



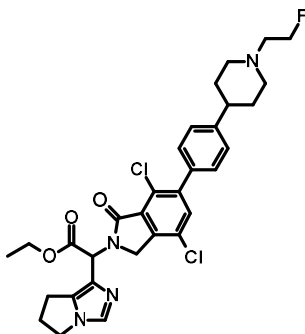
Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido marrón pálido, EM:  $m/e=655,2$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo

3, etapa 2, partiendo de (2RS)-2-[4,7-dicloro-6-[4-(1-etil-4-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]acetato de etilo (*Ejemplo 61, etapa 3*) y tiazol-2-amina.

### Ejemplo 62

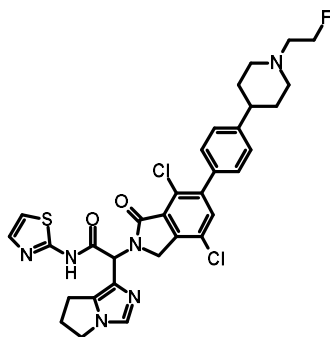
**(2RS)-2-[4,7-dicloro-6-[4-[1-(2-fluoroetil)-4-piperidil]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida**

Etapla 1: (2RS)-2-[4,7-dicloro-6-[4-[1-(2-fluoroetil)-4-piperidil]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo



Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma blanquecina, EM:  $m/e=599,3$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 52, etapa 2, partiendo de (2RS)-2-(6-bromo-4,7-dicloro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo (*Ejemplo 60, etapa 4*) y 1-(2-fluoroetil)-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidina (*Ejemplo 58, etapa 1*).

Etapla 2: (2RS)-2-[4,7-dicloro-6-[4-[1-(2-fluoroetil)-4-piperidil]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida



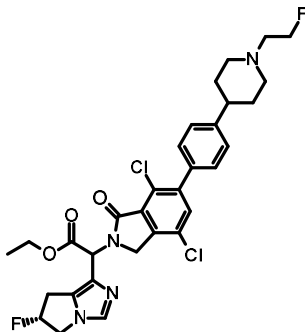
Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido marrón pálido, EM:  $m/e=653,3$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 3, etapa 2, partiendo de (2RS)-2-[4,7-dicloro-6-[4-[1-(2-fluoroetil)-4-piperidil]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de etilo (*Ejemplo*

62, etapa 1) y tiazol-2-amina.

### Ejemplo 63

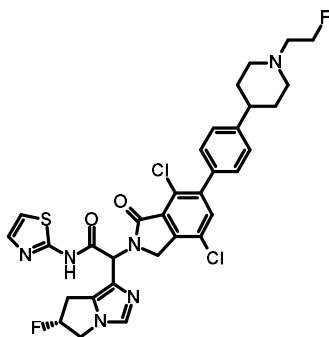
**(2RS)-2-[4,7-dicloro-6-[4-[1-(2-fluoroetil)-4-piperidil]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida**

Etapla 1: (2RS)-2-[4,7-dicloro-6-[4-[1-(2-fluoroetil)-4-piperidil]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]acetato de etilo



Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma marrón pálido, EM:  $m/e=617,3$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 52, etapa 2, partiendo de (2RS)-2-(6-bromo-4,7-dicloro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]acetato de etilo (*Ejemplo 61, etapa 2*) y 1-(2-fluoroetil)-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidina (*Ejemplo 58, etapa 1*).

Etapla 2: (2RS)-2-[4,7-dicloro-6-[4-[1-(2-fluoroetil)-4-piperidil]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

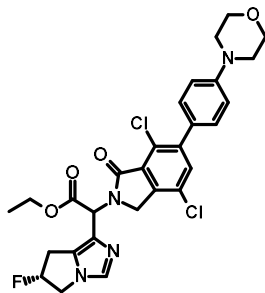


Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino, EM:  $m/e=673,2$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 3, etapa 2, partiendo de (2RS)-2-[4,7-dicloro-6-[4-[1-(2-fluoroetil)-4-piperidil]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]acetato de etilo (*Ejemplo 63, etapa 1*) y tiazol-2-amina.

**Ejemplo 64**

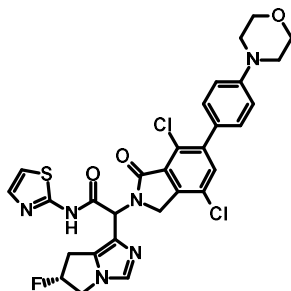
**(2RS)-2-[4,7-dicloro-6-(4-morfolinofenil)-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida**

Etapla 1: (2RS)-2-[4,7-dicloro-6-(4-morfolinofenil)-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]acetato de etilo



Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma marrón pálido, EM:  $m/e=573,3$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 52, etapa 2, partiendo de (2RS)-2-(6-bromo-4,7-dicloro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]acetato de etilo (*Ejemplo 61, etapa 2*) y ácido (4-morfolinofenil)borónico.

Etapla 2: (2RS)-2-[4,7-dicloro-6-(4-morfolinofenil)-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



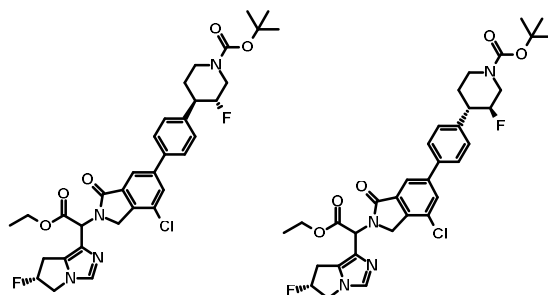
Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido marrón, EM:  $m/e=627,3$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción similar a la indicada en el Ejemplo 3, etapa 2, partiendo de (2RS)-2-[4,7-dicloro-6-(4-morfolinofenil)-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]acetato de etilo (*Ejemplo 64, etapa 1*) y tiazol-2-amina.

**Ejemplo 65**

**(2RS)-2-[4-cloro-6-[4-[(3R,4R)-1-etil-3-fluoro-4-piperidil]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida y (2RS)-2-[4-cloro-6-[4-[(3S,4S)-1-etil-3-fluoro-4-piperidil]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-**

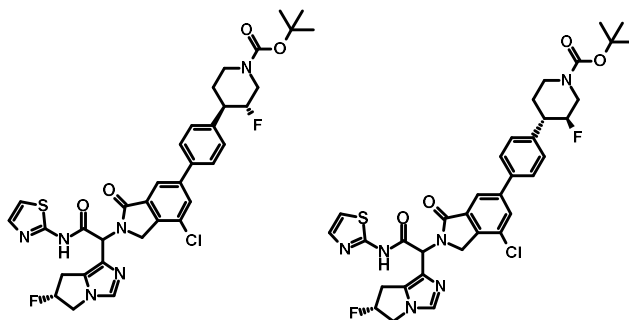
**2-il-acetamida**

Etapa 1: (3R,4R)-4-[4-[7-cloro-2-[(1RS)-2-etoxi-1-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-3-fluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y (3S,4S)-4-[4-[7-cloro-2-[(1RS)-2-etoxi-1-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-3-fluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Se obtuvieron los compuestos del título en forma de mezcla y de espuma marrón, EM:  $m/e=655,4$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 52, etapa 2, partiendo de (2RS)-2-(4-cloro-6-bromo-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]acetato de etilo (*Ejemplo 59, etapa 1*) y una mezcla de (3R,4R)-3-fluoro-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y (3S,4S)-3-fluoro-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 32, etapa 3*).

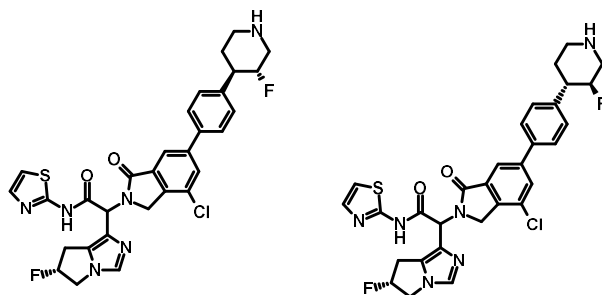
Etapa 2: (3R,4R)-4-[4-[7-cloro-2-[(1RS)-1-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-3-fluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y (3S,4S)-4-[4-[7-cloro-2-[(1RS)-1-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-3-fluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



Se obtuvieron los compuestos del título en forma de mezcla y de espuma marrón, EM:  $m/e=709,3$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 3, etapa 2, partiendo de una mezcla de (3R,4R)-4-[4-[7-cloro-2-[(1RS)-2-etoxi-1-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-etil]-3-oxo-

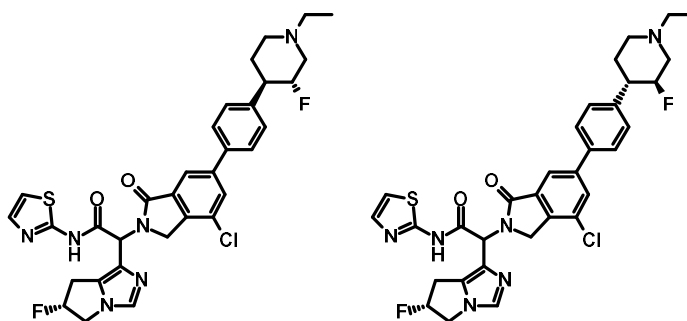
isoindolin-5-il]fenil]-3-fluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y (3S,4S)-4-[4-[7-cloro-2-[(1RS)-2-etoxi-1-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-3-fluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 65, etapa 1*) y tiazol-2-amina.

Etapas 3: (2RS)-2-[4-cloro-6-[4-[(3R,4R)-3-fluoro-4-piperidil]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida y (2RS)-2-[4-cloro-6-[4-[(3S,4S)-3-fluoro-4-piperidil]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



Se obtuvieron los compuestos del título en forma de mezcla y de espuma marrón, EM: m/e=609,3 (M+H<sup>+</sup>), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 3, etapa 3, partiendo de (3R,4R)-4-[4-[7-cloro-2-[(1RS)-1-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-3-fluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo y (3S,4S)-4-[4-[7-cloro-2-[(1RS)-1-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-3-fluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 65, etapa 2*).

Etapas 4: (2RS)-2-[4-cloro-6-[4-[(3R,4R)-1-etil-3-fluoro-4-piperidil]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida y (2RS)-2-[4-cloro-6-[4-[(3S,4S)-1-etil-3-fluoro-4-piperidil]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



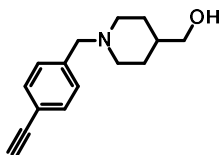
Se obtuvieron los compuestos del título en forma de mezcla y de espuma marrón pálido, EM: m/e=637,5 (M+H<sup>+</sup>), utilizando una reacción química similar a la

indicada en el Ejemplo 4, etapa 4, partiendo de una mezcla de (2RS)-2-[4-cloro-6-[4-[(3R,4R)-3-fluoro-4-piperidil]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida y (2RS)-2-[4-cloro-6-[4-[(3S,4S)-3-fluoro-4-piperidil]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (*Ejemplo 65, etapa 3*) y yoduro de etilo.

### Ejemplo 66

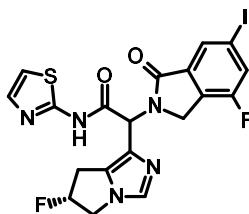
**(2RS)-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-c]imidazol-1-il]-2-[4-fluoro-6-[2-[4-[[4-(hidroximetil)-1-piperidil]metil]fenil]etinil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida**

Etapas 1: [1-[(4-etinilfenil)metil]-4-piperidil]metanol



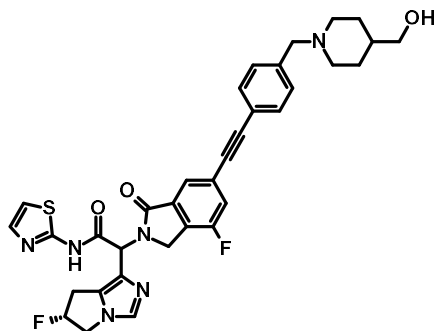
Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite naranja viscoso, EM: m/e=230,2 (M+H<sup>+</sup>) utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 1, etapa 10, partiendo de 4-etinilbenzaldehído y 4-piperidilmetanol.

Etapas 2: (2RS)-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-c]imidazol-1-il]-2-(4-fluoro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)-N-tiazol-2-il-acetamida



El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma marrón pálido, EM: m/e=542,0 (M+H<sup>+</sup>), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 3, etapa 2, partiendo de (2RS)-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-c]imidazol-1-il]-2-(4-fluoro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)acetato de etilo (*Ejemplo 50, etapa 1*) y tiazol-2-amina.

Etapas 3: (2RS)-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol-1,2-c]imidazol-1-il]-2-[4-fluoro-6-[2-[4-[[4-(hidroximetil)-1-piperidil]metil]fenil]etinil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

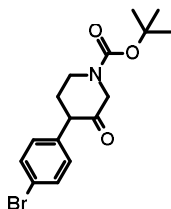


Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino, EM:  $m/e=643,5$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 1, etapa 9, partiendo de (2RS)-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-2-(4-fluoro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (*Ejemplo 66, etapa 2*) y [1-[(4-etinilfenil)metil]-4-piperidil]metanol (*Ejemplo 66, etapa 1*).

### Ejemplo 67

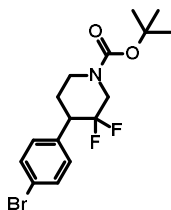
**(2RS)-2-[4-cloro-6-[4-(1-etil-3,3-difluoro-4-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida**

Etapa 1: 4-(4-bromofenil)-3-oxo-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



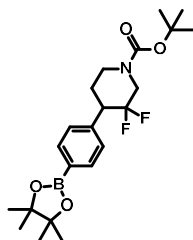
Se agrupó 4-(4-bromofenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (CAS 273727-44-9) (500 mg, 1,4 mmol) con 15 ml de diclorometano y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió periodinano de Dess-Martin (solución al 15 % en diclorometano) (5,95 g, 4,37 ml, 2,11 mmol, 1,5 equiv.) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en diclorometano y se extrajo con agua y solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ . La capa acuosa se reextrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se lavaron con solución de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ . Las capas orgánicas se agruparon, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano 0:100 a 50:50. El 4-(4-bromofenil)-3-oxo-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo deseado (450 mg, rendimiento de 72 %, pureza=80 %) se obtuvo en forma de un aceite incoloro, EM:  $m/e=300,0$  ( $M\text{-tBu}+H^+$ ).

Etapa 2: 4-(4-bromofenil)-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



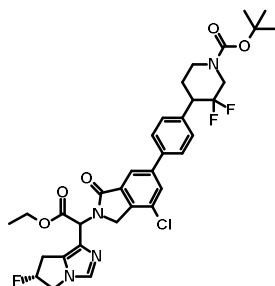
En un matraz de fondo redondo de 100 ml de plástico, una mezcla de 4-(4-bromofenil)-3-oxo-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 67, etapa 1*) (875 mg, 2,47 mmol), trihidrofluoruro de trietilamina (CAS 73602-61-6) (1,19 g, 1,21 ml, 7,41 mmol, 3 equiv.) y XtalFluor-E® (CAS 63517-29-3) (1,13 g, 4,94 mmol, 2 equiv.) en 40 ml de diclorometano se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se desactivó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se agitó durante 10 min y después se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas se agruparon, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a sequedad. Se purificó el producto en bruto mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano 0:100 a 30:70. El 4-(4-bromofenil)-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo deseado (680 mg, rendimiento de 70 %, pureza=95 %) se obtuvo en forma de un aceite incoloro, EM: m/e=320,0 (M-tBu+H<sup>+</sup>).

Etapa 3: 3,3-difluoro-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



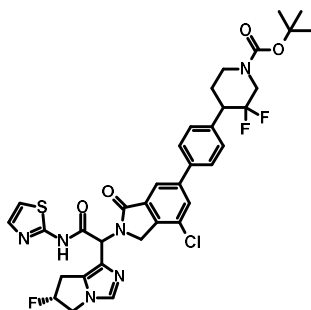
Se obtuvo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, EM: m/e=324,1 (M+H<sup>+</sup>), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 19, etapa 2, partiendo de 4-(4-bromofenil)-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 67, etapa 2*).

Etapa 4: 4-[4-[7-cloro-2-[(1RS)-2-etoxi-1-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



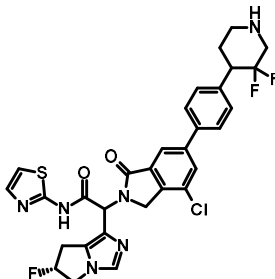
Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma blanquecina, EM:  $m/e=673,3$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 52, etapa 2, partiendo de (2RS)-2-(4-cloro-6-bromo-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]acetato de etilo (*Ejemplo 59, etapa 1*) y 3,3-difluoro-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 67, etapa 3*).

Etapa 5: 4-[4-[7-cloro-2-[(1RS)-1-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo



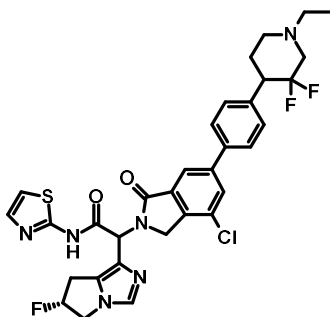
El compuesto del título se obtuvo en forma de una espuma marrón pálido, EM:  $m/e=727,3$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 3, etapa 2, partiendo de 4-[4-[7-cloro-2-[(1RS)-2-etoxi-1-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 67, etapa 4*) y tiazol-2-amina.

Etapa 6: (2RS)-2-[4-cloro-6-[4-(3,3-difluoro-4-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



Se obtuvo el compuesto del título en forma de una espuma marrón, EM:  $m/e=627,2$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 3, etapa 3, partiendo de 4-[4-[7-cloro-2-[(1RS)-1-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (*Ejemplo 67, etapa 5*).

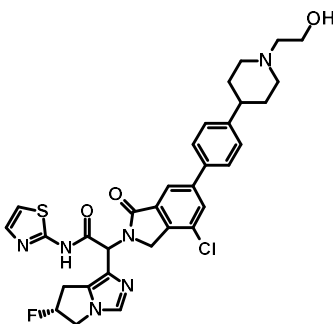
Etap 7: (2RS)-2-[4-cloro-6-[4-(1-etil-3,3-difluoro-4-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino, EM:  $m/e=655,2$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 1, etapa 10, partiendo de (2RS)-2-[4-cloro-6-[4-(3,3-difluoro-4-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (*Ejemplo 67, etapa 6*) y acetaldehído.

### Ejemplo 68

**(2RS)-2-[4-cloro-6-[4-[1-(2-hidroxietil)-4-piperidil]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida**



Se obtuvo el compuesto del título en forma de un sólido blanco, EM:  $m/e=635,4$  ( $M+H^+$ ), utilizando una reacción química similar a la indicada en el Ejemplo 1, etapa 10, partiendo de (2RS)-2-[4-cloro-1-oxo-6-[4-(4-piperidil)fenil]isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (*Ejemplo 54, etapa 3*) y 2-hidroxiacetaldehído.

- <sup>1</sup> Yarden, Y., Sliwkowski, MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nature Review Mol Cell Biol.* 2001 Feb;2(2): 127-37
- <sup>2</sup> Ciardiello, F., and Tortora, G. (2008). EGFR antagonists in cancer treatment. *The New England journal of medicine* 358, 1160-1174
- <sup>3</sup> Paez, J. *et al.* (2004). EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science (New York, NY)* 304, 1497-1500
- <sup>4</sup> Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer.* 2007 Mar;7(3): 169-81
- <sup>5</sup> Thress, K. S. *et al.* Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M. *Nat. Med.* 21, 560–562 (2015)
- <sup>6</sup> Wang *et al.* EGFR C797S mutation mediates resistance to third-generation inhibitors in T790M-positive non-small cell lung cancer, *J Hematol Oncol.* 2016; 9: 59
- <sup>7</sup> Yang *et al.*, Investigating Novel Resistance Mechanisms to Third-Generation EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Osimertinib in Non–Small Cell Lung Cancer Patients, *Clinical Cancer Research*, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2310
- <sup>8</sup> Lu *et al.* Targeting EGFR<sup>L858R/T790M</sup> and EGFR<sup>L858R/T790M/C797S</sup> resistance mutations in NSCLC: Current developments in medicinal chemistry, <https://doi.org/10.1002/med.21488>, *Med Res Rev* 2018; 1-32
- <sup>9</sup> Jia *et al.* Overcoming EGFR(T790M) and EGFR(C797S) resistance with mutant-selective allosteric inhibitors, June 2016, *Nature* 534, 129-132
- <sup>10</sup> WO2009158369
- <sup>11</sup> WO2016183534
- <sup>12</sup> *Biochem. Pharmacol.* (1973) 22:3099
- <sup>13</sup> IUPAC - Compendium of Chemical Terminology, 2nd, A. D. McNaught & A. Wilkinson (Eds). Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997)
- <sup>14</sup> CAS 869113-97-3
- <sup>15</sup> CAS 2090424-20-5
- <sup>16</sup> CAS 457613-78-4
- <sup>17</sup> CAS 919347-67-4
- <sup>18</sup> CAS 1522778-35-3
- <sup>19</sup> CAS 656257-45-3
- <sup>20</sup> CAS 1430472-07-3
- <sup>21</sup> CAS 1702698-94-9
- <sup>22</sup> CAS 27628-46-2
- <sup>23</sup> CAS 899821-27-3