

INHIBIDORES DE PEQUEÑAS MOLÉCULAS DE MUTANTE G12C DE KRAS

CAMPO DE LA INVENCION

La presente divulgación se refiere a ciertos compuestos heteroarilo y sus sales farmacéuticamente aceptables que inhiben el mutante G12C de la proteína del sarcoma de rata de Kirsten (KRAS) y se espera que tengan utilidad como agentes terapéuticos, por ejemplo, para el tratamiento del cáncer. La presente solicitud también se refiere a compuestos farmacéuticos que contienen dichos compuestos, así como a métodos de uso de compuestos para tratar el cáncer.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las proteínas RAS son proteínas de unión a nucleótidos de guanina asociadas a la membrana que funcionan como interruptores moleculares. Las proteínas RAS funcionan como componentes de las vías de señalización que transmiten señales desde los receptores de la superficie celular para regular la proliferación, supervivencia y diferenciación celular. Las proteínas RAS hacen un ciclo entre un estado unido a GDP inactivo y un estado unido a GTP activo.

Los miembros más notables de la subfamilia RAS son HRAS, KRAS y NRAS, principalmente implicados en muchos tipos de cáncer. Sin embargo, hay muchos otros miembros, que incluyen DIRAS1; DIRAS2; DIRAS3; ERAS; GEM; MRAS; KIRAS1; KIRAS2; NRAS; RALA; RALB; RAPIA; RAPIB; RAP2A; RAP2B; RAP2C; RASD1; RASD2; RASL10A; RASL10B; RASL11A; RASL11B; RASL12; REM1; REM2; RERG; RERGL; RRAD; RRAS y RRAS2.

Las mutaciones en cualquiera de las tres isoformas principales de los genes RAS (HRAS, NRAS o KRAS) se encuentran entre los eventos más comunes en la tumorigénesis humana. Las mutaciones de KRAS se detectan en el 25–30 % de los tumores. En comparación, las tasas de mutación oncogénica que ocurren en los miembros de la familia NRAS y HRAS son mucho más bajas (8 % y 3 %, respectivamente).

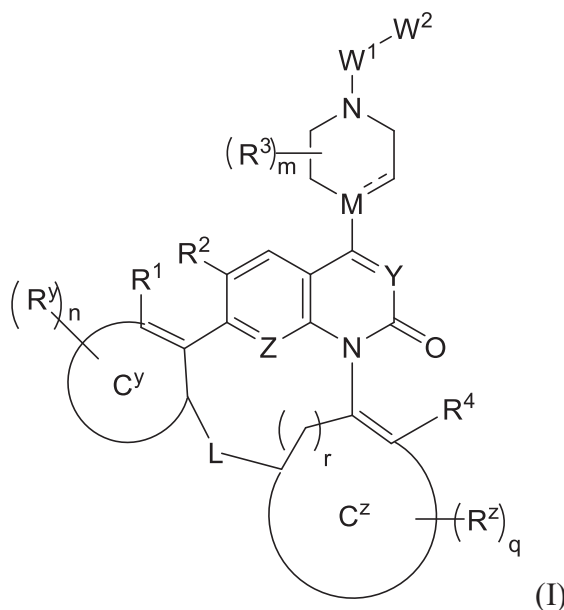
El intercambio de una glicina por una cisteína en el residuo 12 de RAS (la mutación G12C) resulta de una mutación que se encuentra comúnmente en los genes RAS. Los estudios de secuenciación del cáncer en gran escala indican que la mutación G12C apareció con mayor frecuencia en los cánceres de pulmón, colorrectal y pancreático. El análisis histológico de siete tipos de cáncer indicó que el cáncer de pulmón de células no pequeñas contribuyó más, 70–75 %, a la incidencia de la mutación G12C.

a los casos de cáncer que tenían la mutación G12C de KRAS. Véase Lindsay, C. R., *et al.*, *Br J Cancer* 121, 197–198 (2019).

Por consiguiente, aunque se ha avanzado en este campo, sigue existiendo una necesidad en la técnica de compuestos y métodos mejorados para el tratamiento del cáncer, por ejemplo, mediante la inhibición de una proteína KRAS, HRAS o NRAS mutante (*por ejemplo*, G12C de KRAS). Las formas de realización de la presente divulgación satisfacen esta necesidad y proporcionan ventajas relacionadas adicionales.

SUMARIO DE LA DIVULGACIÓN

La presente divulgación proporciona compuestos que modulan las proteínas mutantes KRAS, HRAS y/o NRAS y pueden ser compuestos valiosos farmacéuticamente activos para el tratamiento del cáncer. En algunas formas de realización, los compuestos descritos inhiben selectivamente la proteína KRAS (G12C). Los compuestos de la fórmula (I)



Compuestos de la divulgación

En la forma de realización N.º 1, la presente divulgación proporciona un compuesto que tiene la fórmula estructural (I) como se muestra con anterioridad, en donde:

5 Y es N o C(H);

Z es N o C(R⁵);

M es C o N;

la línea de puntos en el anillo ilustrado que contiene M indica un enlace doble opcional;

L es alquilenos C₁-C₇ o heteroalquilenos C₁-C₇,

10 en donde dicho alquilenos o heteroalquilenos no está sustituido o está sustituido con 1 a 5 sustituyentes que se seleccionan, de modo independiente, de oxo, fluoro, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, amino e hidroxilo;

o, de modo alternativo, dos sustituciones geminales, vecinales u hominales de dicho alquilenos o heteroalquilenos pueden formar, junto con los átomos de carbono

15 a los que están unidos, un anillo C^L, en donde dicho anillo C^L es cicloalquilo C₃-C₆, y en donde dicho anillo C^L no está sustituido o está sustituido con 1 a 3 fluoro;

R¹ es halo, H, alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, o hidroxialquilo C₁-C₄;

R² es H, CH₃, o halo;

20 cada R³ es, de modo independiente:

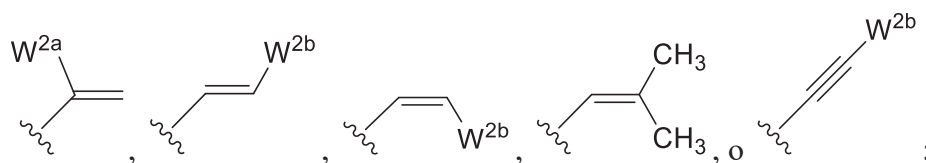
(a) alquilo C₁-C₄, cianoalquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, hidroxialquilo C₁-C₄, alquil C₁-C₄-fenilo, oxo, o carboxi;

(b) o, de modo alternativo, dos sustituyentes R³, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un sistema de anillo biciclo o espirocíclico de 3 a

25 6 miembros con el anillo ilustrado que contiene M;

W¹ es -C(O)- o -S(O)₂-;

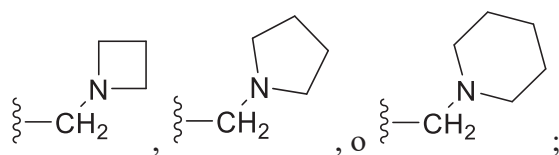
W² es un grupo de la fórmula:



en donde

W^{2a} es H, CH₃, F, ciano, CH₂OH, CH₂CH₂OH, o CH₂Br;

W^{2b} es CH₃, CH₂NH₂, CH₂N(H)CH₃, CH₂N(CH₃)₂, CH₂-NH-ciclopropilo,



R⁴ es H, alquilo C₁-C₄, o cicloalquilo C₃-C₅;

5 R⁵ es H o halo;

anillo Cy es:

- (a) fenilo,
- (b) un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de N, O y S; o
- 10 (c) un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de N, O y S;

cada R^Y es, de modo independiente halo, hidroxilo, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, ciano, hidroxilo, o hidroxialquilo C₁-C₃;

anillo Cz es:

- 15 (a) fenilo o
- (b) un heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de N, O y S;

cada R^Z es, de modo independiente halo, hidroxilo, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, ciano, o hidroxialquilo C₁-C₃;

20 el subíndice m es 0, 1, 2, o 3;

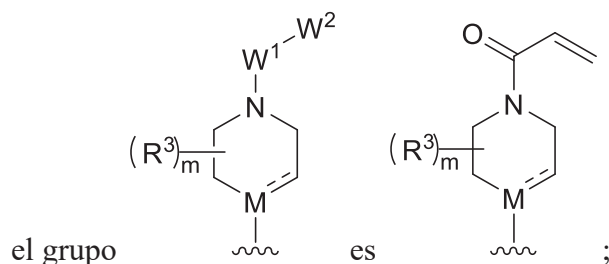
el subíndice n es 0, 1, 2, 3, o 4;

el subíndice q es 0, 1, 2, 3, o 4; y

el subíndice r es 0 o 1;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 En la forma de realización N.º 2,



cada R^3 es, de modo independiente:

- (a) alquilo C1-C4, cianoalquilo C1-C4, fluoroalquilo C1-C4, hidroxialquilo C1-C4, alquil C1-C4-fenilo, oxo, o carboxi;
- (b) o, de modo alternativo, dos sustituyentes R^3 , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, pueden formar un sistema de anillo biciclo o espirocíclico de 3 a 6 miembros con el anillo ilustrado que contiene M; y

cada R^Y es, de modo independiente halo, hidroxilo, alquilo C1-C3, fluoroalquilo C1-C3, alcoxi C1-C3, ciano, hidroxilo, o hidroxialquilo C1-C3.

las demás variables son como se establece en la forma de realización N.º 1.

En la forma de realización N.º 3, la presente divulgación proporciona un compuesto de la fórmula (I), en donde L es un grupo $-X^1-X^2-X^5-X^4-X^3-$, en donde:

X^1 y X^3 son, de modo independiente, $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)-$, o $-\text{N}(\text{H})-$;

X^2 es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{C}(\text{H})(\text{F})-$, $-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-$, $-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{H})-$, o $-\text{C}(\text{O})-$;

X^4 está ausente, $-\text{CF}_2-$, $-\text{C}(\text{H})(\text{F})-$, $-\text{C}(\text{H})(\text{OH})-$, $-\text{C}(\text{H})(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{H})-$, o $-\text{C}(\text{O})-$;

X^5 está ausente, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{C}(\text{H})(\text{F})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{N}(\text{H})-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}-$;

en donde:

cuando X^1 es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, o $-\text{N}(\text{H})-$, entonces X^2 es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{C}(\text{O})-$;

cuando X^2 es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, o $-\text{N}(\text{H})-$, entonces X^1 es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{C}(\text{O})-$ y X^5 , de estar presente, es $-\text{CH}_2-$, $-\text{CF}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

cuando X^3 es $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, o $-\text{N}(\text{H})-$, entonces X^4 es $-\text{CH}_2-$ o $-\text{C}(\text{O})-$;

cuando X^4 es $-O-$, $-S-$, o $-N(H)-$ entonces X^3 es $-CH_2-$ y X^5 , de estar presente, es $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, o $-CH_2CH_2CH_2-$; y

cuando X^5 es $-O-$, $-S-$, o $-N(H)-$, entonces X^2 y X^4 son ambos $-CH_2-$;

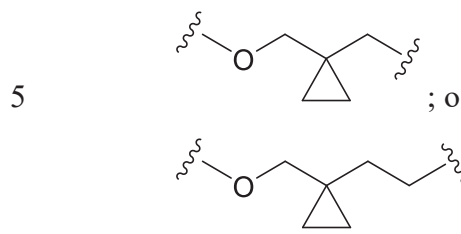
y las demás variables son como se establece en la forma de realización N.º 1 o 2. En la

5 forma de realización N.º 3 y todas las otras formas de realización, en donde L es el grupo $-X^1-X^2-X^5-X^4-X^3-$, X^1 está unido a anillo Cy y X^3 está unido a anillo Cz.

En la forma de realización N.º 4, la presente divulgación proporciona un compuesto de la fórmula (I), en donde L es:

- 10 $-O-CH_2CH_2CH_2-O-$;
 $-CH_2CH_2CH_2-O-$;
 $-O-CH_2CH_2CH_2-$;
 $-O-C(H)(CH_3)CH_2CH_2-$;
 $-O-CH_2CH_2CH_2CH_2-$;
 $-O-CH_2CF_2CH_2CH_2-$;
15 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-O-$;
 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$;
 $-CH_2CH_2CH_2-$;
 $-CH_2CH_2C(H)(OH)CH_2-$;
 $-CH_2C(H)(OH)CH_2CH_2-$;
20 $-O-CH_2CH_2-$;
 $-CH_2CH_2-O-$;
 $-O-CH_2CH_2-O-$;
 $-O-CH_2C(H)(CH_3)-O-$;
 $-O-C(H)(CH_3)CH_2-O-$;
25 $-O-CH_2CF_2CH_2-O-$;
 $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$;
 $-O-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-O-$;
 $-CH_2-O-CH_2CH_2-$;
 $-CH_2CH_2-O-CH_2-$;
30 $-N(H)-CH_2CH_2CH_2-$;

$-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$;
 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-$;
 $-\text{N}(\text{H})-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$;



y las demás variables son las que se establecen en la forma de realización N.º 1 o 2. En estos
 radicales, el átomo de la cadena de enlace más a la izquierda está unido al anillo Cy y el átomo de
 10 la cadena de enlace más a la derecha está unido al anillo Cz.

En la forma de realización N.º 5, la presente divulgación proporciona un compuesto de la
 fórmula (I), en la que L es:

15
 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$;
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$;
 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;
 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;
 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;
 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$;
 20
 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_2-\text{O}-$;
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;
 $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{H})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$; o
 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

y las demás variables son como se establece en la forma de realización N.º 1 o 2.

25 En la forma de realización N.º 6, la presente divulgación proporciona un compuesto de la
 fórmula (I), en donde el grupo $-\text{X}^1-\text{X}^2-\text{X}^5-\text{X}^4-\text{X}^3-$ es:

$-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;
 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$;
 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$; o



y las demás variables son como se establece en la forma de realización N.º 1 o 2.

En la forma de realización N.º 7, la presente divulgación proporciona un compuesto de la fórmula (I), en donde R^1 es flúor, y las demás variables son como se establecen en cualquiera de las formas de realización N.º 1–6.

En la forma de realización N.º 8, la presente divulgación proporciona un compuesto de la fórmula (I), en donde R^2 es flúor o cloro, y las demás variables son como se establecen en cualquiera de las formas de realización N.º 1–7.

En la forma de realización N.º 9, la presente divulgación proporciona un compuesto de la fórmula (I), en donde R^4 es H o isopropilo, y las demás variables son como se establecen en cualquiera de las formas de realización N.º 1–8.

En la forma de realización N.º 10, la presente divulgación proporciona un compuesto de la fórmula (I), en donde el subíndice m es 0, 1 o 2, y las demás variables son como se establecen en cualquiera de las formas de realización N.º 1–9.

En la forma de realización N.º 11, la presente divulgación proporciona un compuesto de la fórmula (I), en donde el subíndice m es 0 o 1, y las demás variables son como se establecen en cualquiera de las formas de realización N.º 1–9.

En la forma de realización N.º 12, el subíndice m es 0, y las demás variables son como se establecen en cualquiera de las formas de realización N.º 1–9.

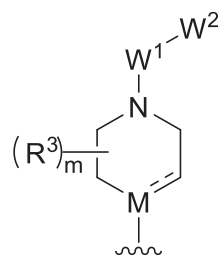
En la forma de realización N.º 13, el subíndice m es 1, y las demás variables son como se establecen en cualquiera de las formas de realización N.º 1–9.

En la forma de realización N.º 14, el subíndice m es 2, y las demás variables son como se establecen en cualquiera de las formas de realización N.º 1–9.

En la forma de realización N.º 15, la presente divulgación proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se establece en la forma de realización N.º 10, 11, 13, o 14, en donde R^3 es metilo o $-\text{CH}_2-\text{CN}$, y las demás variables son como se establecen en cualquiera de las formas de realización N.º 1–9.

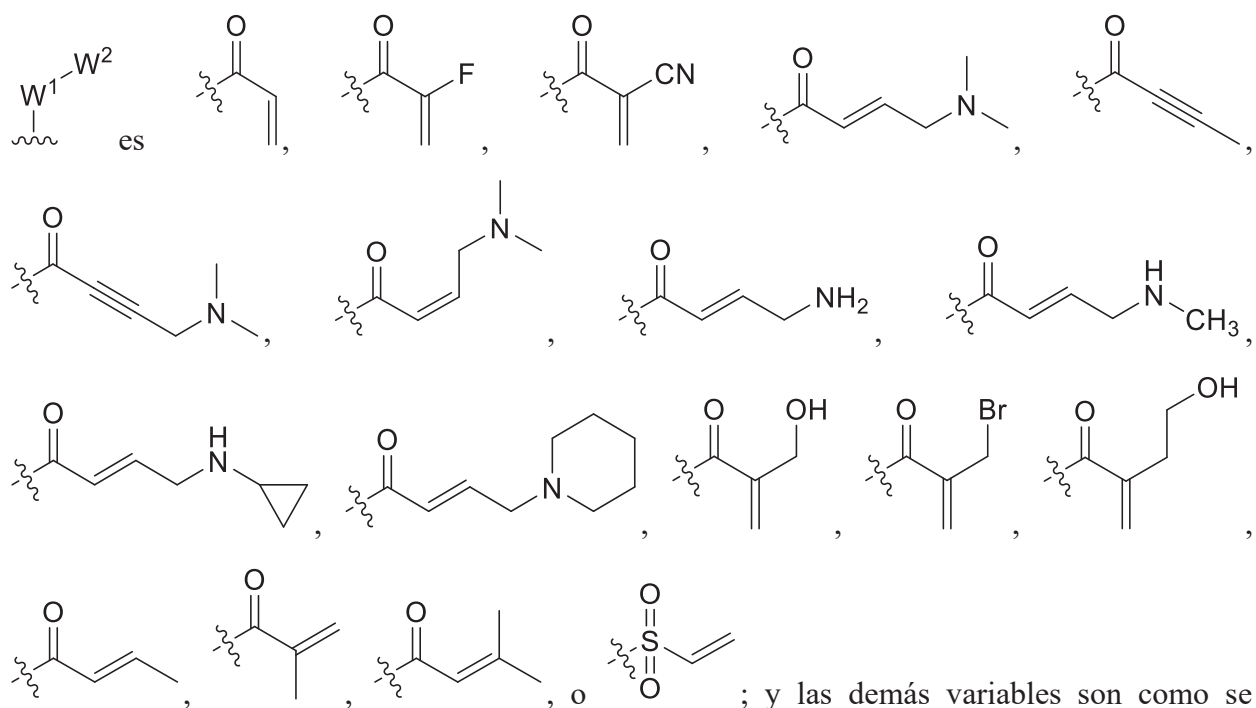
En la forma de realización N.º 16, la presente divulgación proporciona un compuesto de la fórmula (I), en donde M es N, y las demás variables son como se establecen en cualquiera de las formas de realización N.º 1–15.

En la forma de realización N.º 17, la presente divulgación proporciona un compuesto de la fórmula (I), en donde en el grupo



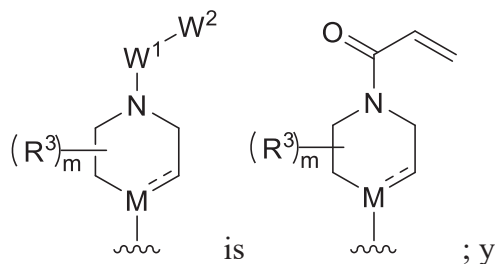
el enlace doble está ausente, M es N y las demás variables son como se establecen en cualquiera de las formas de realización N.º 1-15.

En la forma de realización N.º 18, la presente divulgación proporciona un compuesto de la fórmula (I), en donde el grupo



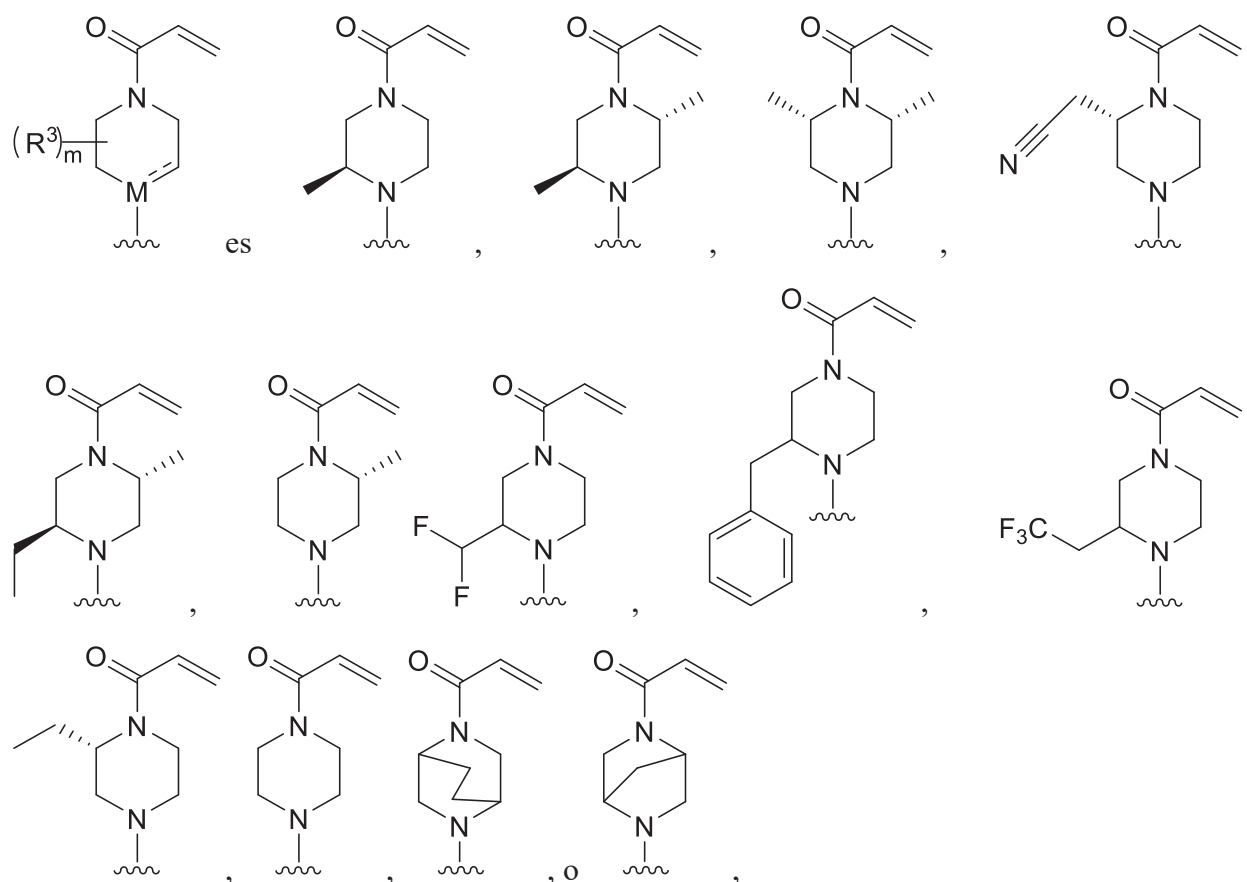
establece en la forma de realización N.º 1.

En la forma de realización N.º 19, la presente divulgación proporciona un compuesto de la fórmula (I), en donde en el grupo



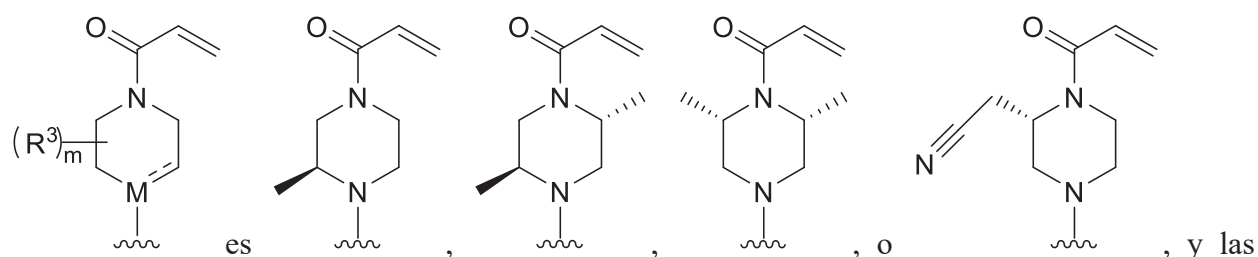
el enlace doble está ausente, M es N y las demás variables son como se establecen en cualquiera de las formas de realización N.º 1-15.

En la forma de realización N.º 20, la presente divulgación proporciona un compuesto de la fórmula (I), como se establece en la forma de realización N.º 19, en donde el grupo



y las demás variables son como se establecen en cualquiera de las formas de realización N.º 1–15.

En la forma de realización N.º 21, la presente divulgación proporciona un compuesto de la fórmula (I) como se establece en la forma de realización N.º 19, en donde el grupo

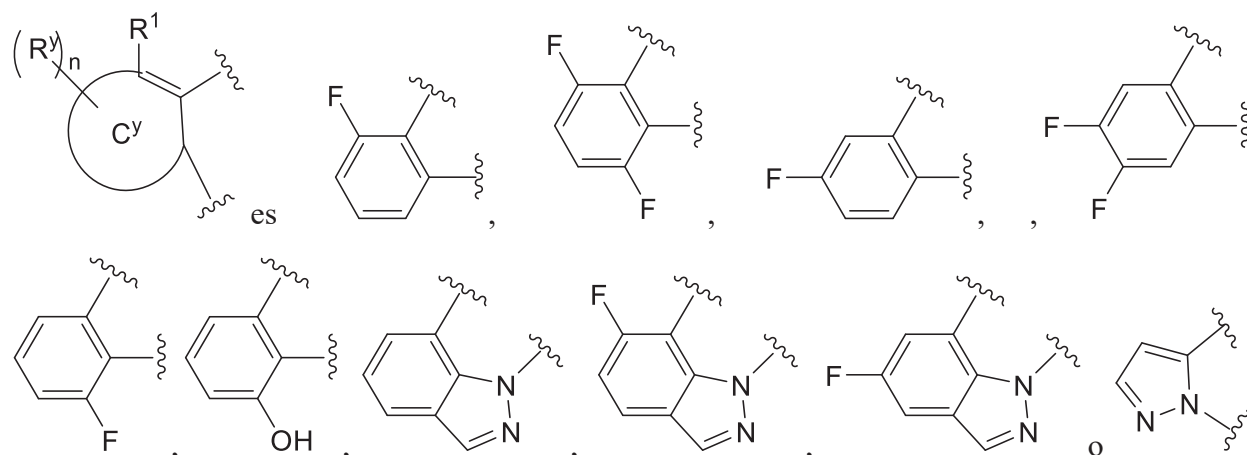


demás variables son como se establecen en cualquiera de las formas de realización N.º 1–15.

En la forma de realización N.º 22, la presente divulgación proporciona un compuesto de la fórmula (I), en donde CY es fenilo o un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de N, O y S; y las demás variables son como se establecen en cualquiera de las formas de realización N.º 1–21.

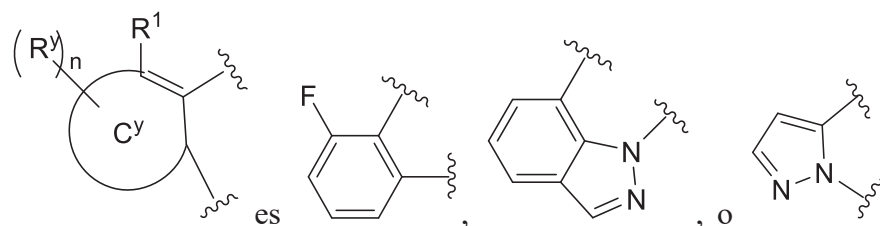
En la forma de realización N.º 23, CY es fenilo, y las demás variables son como se establecen en cualquiera de las formas de realización N.º 1–22.

En la forma de realización N.º 24, la presente divulgación proporciona un compuesto de la fórmula (I), en donde el grupo



5 , y las demás variables son como se establecen en cualquiera de las formas de realización N.º 1–6 y 8–21.

En la forma de realización N.º 25, la presente divulgación proporciona un compuesto de la fórmula (I), en donde el grupo

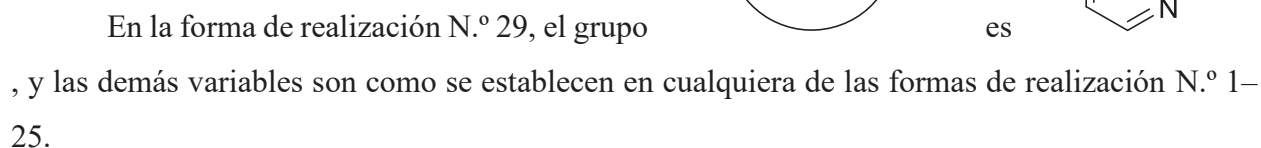


10 , o , y las demás variables son como se establecen en cualquiera de las formas de realización N.º 1–6 y 8–21.

En la forma de realización N.º 26, la presente divulgación proporciona un compuesto de la fórmula (I), en donde C^Z es fenilo o un heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene de uno a tres heteroátomos seleccionados de N, O y S; y las demás variables son como se establecen en cualquiera de las formas de realización N.º 1–25.

15 En la forma de realización N.º 27, C^Z es fenilo o piridina, y las demás variables son como se establecen en cualquiera de las formas de realización N.º 1–26.

En la forma de realización N.º 28, la presente divulgación proporciona un compuesto de la fórmula (I), en donde el grupo



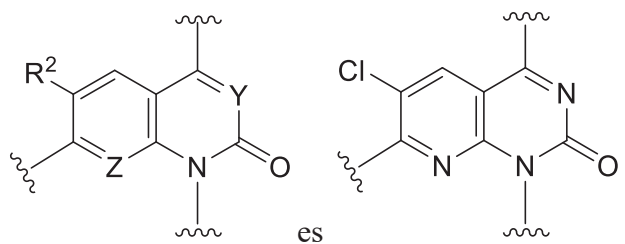
En la forma de realización N.º 30, la presente divulgación proporciona un compuesto de la fórmula (I), en donde Y es N, y las demás variables son como se establecen en cualquiera de las formas de realización N.º 1–29.

En la forma de realización N.º 31, la presente divulgación proporciona un compuesto de la
10 fórmula (I), en donde Z es N, y las demás variables son como se establecen en cualquiera de las
formas de realización N.º 1-30.

En la forma de realización N.º 32, la presente divulgación proporciona un compuesto de la fórmula (I), en donde el grupo



En la forma de realización N.º 33, la presente divulgación proporciona un compuesto de la fórmula (I), en donde el grupo

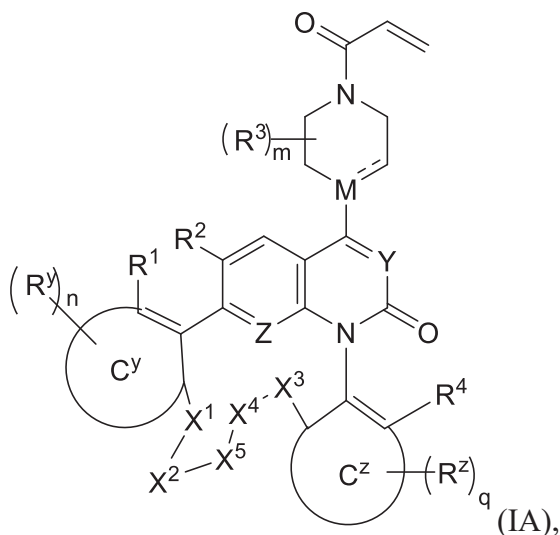


y las demás variables son como se establecen en cualquiera de las formas de realización N.º 1–29.

En la forma de realización N.º 34, la presente divulgación proporciona un compuesto de la fórmula (I), en donde el subíndice r es 0, y las demás variables son como se establecen en cualquiera de las formas de realización N.º 1–27 y 30–33.

En la forma de realización N.º 35, la presente divulgación proporciona un compuesto de la fórmula (I), en donde el subíndice r es 1, y las demás variables son como se establecen en cualquiera de las formas de realización N.º 1–27 y 30–33.

En la forma de realización N.º 36, el compuesto de la fórmula (I) tiene la fórmula (IA)



en donde el grupo $-X^1-X^2-X^5-X^4-X^3-$ es como se establece en la forma de realización N.º 3;

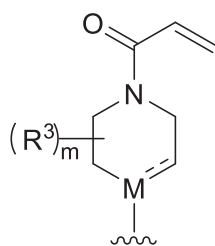
cada R^3 y cada R^Y son como se establece en la forma de realización N.º 2; y

R^1 , R^2 , R^4 , R^Z , Y , Z , anillo C^Y , anillo C^Z , y los subíndices m , n y q son como se establece en la forma de realización N.º 1.

En la forma de realización N.º 37 del compuesto que tiene la fórmula (IA), el grupo $-X^1-X^2-X^5-X^4-X^3-$ es como se establece en la forma de realización N.º 5.

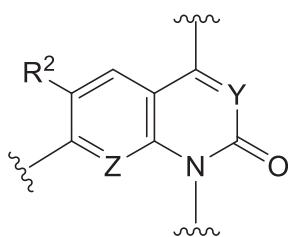
En la forma de realización N.º 38, la presente divulgación proporciona un compuesto de la fórmula (IA), en donde

el grupo



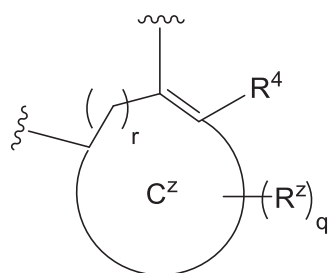
es como se establece en la forma de realización N.º 21,

el grupo



es como se establece en la forma de realización N.º 32,

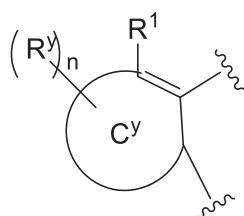
el grupo



5

es como se establece en la forma de realización N.º 28,

el grupo

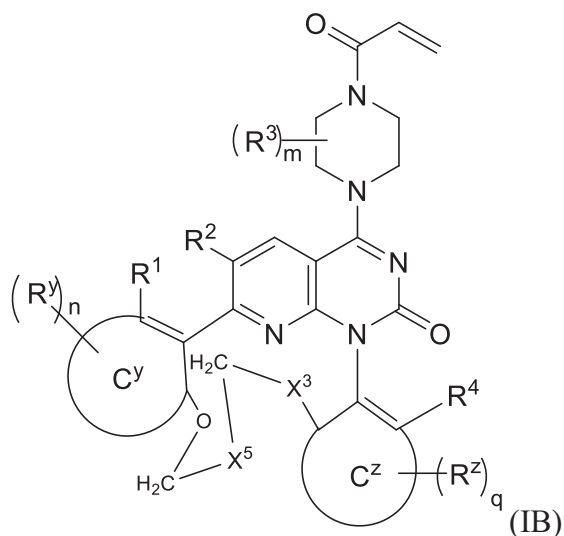


es como se establece en la forma de realización N.º 25, y

L es como se establece en la forma de realización N.º 5.

En la forma de realización N.º 39, la presente divulgación proporciona el compuesto de la

10 fórmula (I) que tiene la fórmula (IB)



en donde:

Cy es fenilo;

Cz es piridilo;

5 X³ es -CH₂- u -O-;

X⁵ está ausente, -CH₂-, -CF₂-, o -C(H)(F)-;

R¹ es flúor o cloro;

R² es flúor o cloro;

R⁴ es alquilo C₁-C₄; y

10 las demás variables son como se establece en la forma de realización N.º 1.

En la forma de realización N.º 40, el compuesto tiene la fórmula (IB) y el grupo

-O-CH₂-X⁵-CH₂-X³- es:

-O-CH₂CH₂CH₂-;

-O-CH₂CH₂CH₂CH₂-;

15 -O-CH₂CH₂-O-; o

-O-CH₂CF₂CH₂CH₂-; y

las demás variables son como se establece en la forma de realización N.º 39.

En la forma de realización N.º 41, el compuesto tiene la fórmula (IB) y el grupo

-O-CH₂-X⁵-CH₂-X³- es -O-CH₂CH₂CH₂-.

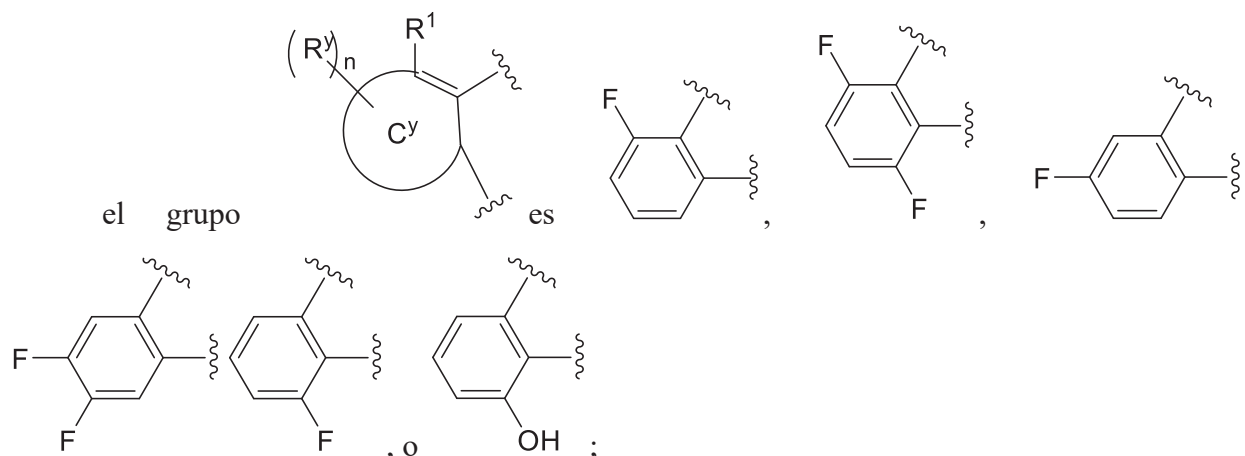
20 En la forma de realización N.º 42, el compuesto tiene la fórmula (IB) y el grupo

-O-CH₂-X⁵-CH₂-X³- es -O-CH₂CH₂CH₂CH₂-.

En la forma de realización N.º 43, el compuesto tiene la fórmula (IB) y el grupo $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{X}^5-\text{CH}_2-\text{X}^3-$ es $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$.

En la forma de realización N.º 44, el compuesto tiene la fórmula (IB) y el grupo $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{X}^5-\text{CH}_2-\text{X}^3-$ es $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

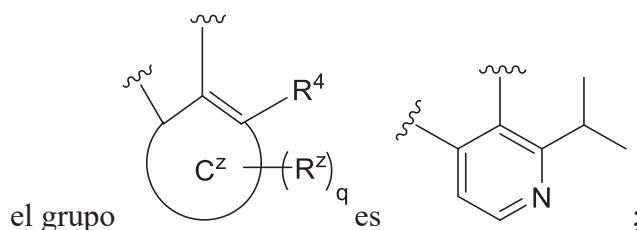
5 En la forma de realización N.º 45, el compuesto tiene la fórmula (IB), en donde



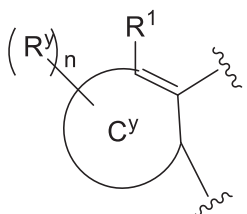
10 el grupo $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{X}^5-\text{CH}_2-\text{X}^3-$ es como se establece en cualquiera de las formas de realización N.º 39-44; y

las demás variables son como se establece en la forma de realización N.º 39.

En la forma de realización N.º 46, el compuesto tiene la fórmula (IB), en donde



el grupo

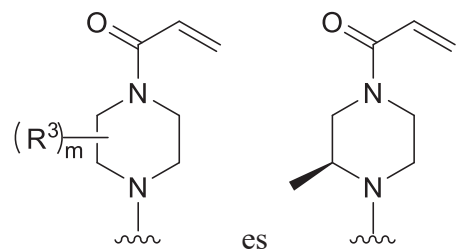


es como se establece en la forma de realización N.º 39 o 45;

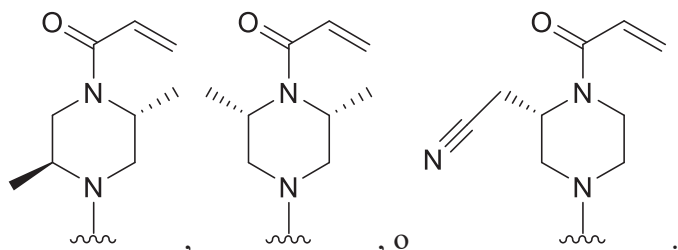
15 el grupo $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{X}^5-\text{CH}_2-\text{X}^3-$ es como se establece en cualquiera de las formas de realización N.º 39-44; y

las demás variables son como se establece en la forma de realización N.º 39.

En la forma de realización N.º 47, el compuesto tiene la fórmula (IB) como se establece en



la forma de realización N.º 39 o 46, en donde el grupo



En la forma de realización N.º 48, la presente divulgación proporciona un compuesto como se describe en cualquiera de los Ejemplos 1–20, 50–52, 54–68, 70 y 73–126 como se establece más abajo, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona compuestos que tienen dosis orales humanas bajas previstas (*por ejemplo*, administración oral una vez al día < 500 mg, preferentemente < 200 mg) que resultan de altas potencias celulares (*por ejemplo*, IC₅₀ < 100 nM a 2 h de tiempo de incubación en el ensayo de fosfo–ERK) y propiedades farmacocinéticas y de estabilidad preclínicas superiores (*por ejemplo*, como las medidas en la concentración de los compuestos en plasma de rata y perro y en estudios de clearance plasmática).

La presente divulgación incluye las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos definidos en este documento, incluidas las sales farmacéuticamente aceptables de todas las fórmulas estructurales, formas de realización y clases definidas en este documento. La referencia a los compuestos de la fórmula estructural (I) incluye los compuestos de otras fórmulas estructurales genéricas, tales como las fórmulas (IA) e (IB), y las formas de realización que caen dentro del alcance de la fórmula (I).

Definiciones

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la materia la que pertenece esta invención.

Como se usa a lo largo de esta descripción, se debe entender que “un compuesto de la fórmula (I)” incluye “un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente

aceptables”. Y se debe entender que “un compuesto de la fórmula (I)” incluye “un compuesto de la fórmula (IA)” y “un compuesto de la fórmula (IB)” (y sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de la fórmula (IA) y la fórmula (IB)).

“Alquilo”, así como otros grupos que tienen el prefijo “alq”, tales como alcoxi y similares, significa cadenas de carbono que pueden ser lineales o ramificadas, o sus combinaciones, que contienen el número indicado de átomos de carbono. En formas de realización particulares, los grupos alquilo lineales tienen 1–6 átomos de carbono y los grupos alquilo ramificados tienen 3–7 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *sec*- y *ter*-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y similares.

“Alquileno” se refiere a radicales alquileno opcionalmente sustituidos. Se puede dar un intervalo numérico, que se refiere a la longitud total de la cadena. Por ejemplo, el alquileno C₃-C₄ tiene una longitud de cadena de 3 o 4 átomos. A menos que se indique lo contrario en la memoria descriptiva, los grupos alquileno pueden estar sustituidos en los átomos de carbono de los radicales con uno o más sustituyentes que son independientemente oxo, flúor, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, amino, hidroxilo o dos sustituciones geminales, vecinales u hominales se pueden combinar con los átomos de carbono con los que están sustituidos para formar un cicloalquilo C₃-C₆.

“Alcoxi” y “alquil-O-” se usan indistintamente y se refieren a un grupo alquilo unido a oxígeno.

“Alquilfenilo” se refiere a un alquilo C₁-C₄ sustituido con un grupo fenilo. El grupo fenilo puede estar en cualquier parte de la cadena de carbono, por ejemplo, al final de la cadena de carbono.

“Sistema de anillo biciclo” se refiere a dos anillos unidos. Los anillos pueden estar fusionados, es decir, compartir dos átomos adyacentes, o “espirocíclicos”, es decir, compartir sólo un átomo.

“Cianoalquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo ciano.

“Cicloalquilo” significa un radical hidrocarbonado cíclico saturado. En formas de realización particulares, el grupo cicloalquilo tiene 3–12 átomos de carbono, formando 1–3 anillos carbocíclicos que están fusionados. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo y similares.

“Fluoroalquilo” incluye grupos alquilo monosustituidos, así como múltiples grupos alquilo sustituidos con flúor, hasta alquilo sustituido con perfluoro. Por ejemplo, se incluyen fluorometilo, 1,1-difluoroetilo, trifluorometilo o 1,1,1,2,2-pentafluorobutilo.

“Geminalmente sustituido” se refiere a sustituciones (por ejemplo, grupos funcionales) que están unidos al mismo átomo en una molécula. Por ejemplo, el 1,1-dicloroetano es una molécula de etano que está sustituida geminalmente con dos átomos de cloro.

El término “heteroalquileo” se refiere a radicales alquileo opcionalmente sustituidos, que tienen uno o más átomos de cadena esquelética seleccionados de un átomo distinto al carbono, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno o azufre de este. Se puede dar un intervalo numérico, que se refiere a la longitud total de la cadena. Por ejemplo, el heteroalquileo C₁-C₇ tiene una longitud de cadena de 1 a 7 átomos. Por ejemplo, un radical —OCH₂CH₂CH₂O— se denomina “heteroalquileo C₅”, que incluye dos heteroátomos en la descripción de la longitud de la cadena del átomo. Las conexiones con el resto de la molécula se realizan a través de átomos terminales de carbono, nitrógeno, oxígeno o azufre en la cadena de heteroalquileo (por ejemplo, con los átomos del anillo de Cy y Cz). Los grupos heteroalquileo pueden estar sustituidos. A menos que se indique lo contrario en la memoria descriptiva, los grupos heteroalquileo pueden estar sustituidos en los átomos de carbono de los radicales con uno o más sustituyentes que son independientemente oxo, flúor, alquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, amino, hidroxí o dos sustituciones geminales, vecinales u hominales se pueden combinar con los átomos de carbono con los que están sustituidos para formar un cicloalquilo C₃-C₆. En algunas formas de realización, los grupos heteroalquileo tienen 1–2 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno y oxígeno en la cadena de átomos. En algunas formas de realización, los grupos heteroalquileo tienen 1 heteroátomo seleccionado entre átomos de nitrógeno y oxígeno en la cadena de átomos.

“Heteroarilo” se refiere a estructuras de anillo aromáticas monocíclicas y bicíclicas en las que uno o más átomos en el anillo, el heteroátomo, es un elemento distinto del carbono. Los heteroátomos son típicamente átomos de O, S o N. Los ejemplos de grupos heteroaromáticos incluyen piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, piridazinilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, indolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo e imidazolilo.

“Halógeno” o “halo”, a menos que se indique lo contrario, incluye flúor (flúor), cloro (cloro), bromo (bromo) y yodo (yodo). En una forma de realización, halo es flúor (–F) o cloro (–Cl).

“Hominalmente sustituido” se refiere a sustituciones o grupos que están unidos a una molécula en una relación 1,3. Por ejemplo, el 1,3-dicloropropano ClCH₂CH₂CH₂Cl es una molécula de propano que está hominalmente sustituida con dos átomos de cloro.

“Hidroxi alquilo” incluye grupos alquilo monosustituidos, así como grupos alquilo múltiples sustituidos con hidroxí.

Cuando cualquier variable (*por ejemplo*, R³, RY, etc.) aparece más de una vez en cualquier constituyente o en la fórmula (I) u otras fórmulas genéricas de la presente, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables. Al elegir los compuestos de la presente divulgación, alguien con conocimientos básicos de la técnica reconocerá que los diversos sustituyentes, *es decir*, R³, RY, etc., deben elegirse de conformidad con principios bien conocidos de conectividad y estabilidad de estructuras químicas. A menos que se indique expresamente lo contrario, se permite la sustitución por un sustituyente mencionado en cualquier átomo de un anillo (*por ejemplo*, arilo, un anillo heteroarilo o un anillo heterocicloalquilo saturado) siempre que dicha sustitución del anillo se permita químicamente y dé como resultado un compuesto estable. Un compuesto “estable” es un compuesto que se puede preparar y aislar y cuya estructura y propiedades permanecen o se puede hacer que permanezcan esencialmente sin cambios durante un período de tiempo suficiente para permitir el uso del compuesto para los fines descritos en este documento (*por ejemplo*, administración terapéutica o profiláctica a un sujeto).

Se considerará que el término “sustituido” incluye múltiples grados de sustitución por un sustituyente nombrado. Cuando se describen o reivindican múltiples restos sustituyentes, el compuesto sustituido puede sustituirse independientemente con uno o más de los restos sustituyentes descritos o reivindicados, individualmente o en plural. Por sustituidos independientemente, se entiende que los (dos o más) sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

“Sustituido vecinalmente” se refiere a sustituciones o grupos que están unidos a los átomos adyacentes en una molécula. Por ejemplo, el 1,2–dicloroetano es una molécula de etano que está sustituida vecinalmente con dos átomos de cloro.

A menos que se indique expresamente o se describa de otro modo, las variables representadas en una fórmula estructural con un enlace “flotante”, como R³ o RY en la fórmula (I), están permitidas en cualquier átomo de carbono disponible en el anillo al que está unida la variable. Cuando un resto se indica como “opcionalmente sustituido” en la fórmula (I) o en cualquier forma de realización de ella, significa que la fórmula (I) o su forma de realización abarca compuestos que contienen el sustituyente (o sustituyentes) indicado en el resto y también compuestos que no contienen el sustituyente (o sustituyentes) indicado en el resto.

La línea ondulada ~~~~~, como se usa en este documento, indica un punto de unión al resto del compuesto.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden contener uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden presentarse como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoisoméricas y diastereoisómeros individuales. Los centros de asimetría que están presentes en los compuestos de la fórmula (I) pueden tener todos, independientemente entre sí, configuración S o configuración R. Los compuestos de esta divulgación incluyen todos los posibles enantiómeros y diastereómeros y mezclas de dos o más estereoisómeros, por ejemplo, mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros, en todas las proporciones. Por lo tanto, los enantiómeros son objeto de la divulgación en forma enantioméricamente pura, tanto como antípodas levorrotatorias como dextrorrotatorias, en forma de racematos y en forma de mezclas de los dos enantiómeros en todas las proporciones. En el caso de una isomería cis/trans, la divulgación incluye tanto la forma cis como la forma trans, así como mezclas de estas formas en todas las proporciones. La presente divulgación pretende comprender todas estas formas estereoisoméricas de los compuestos de la fórmula (I). Cuando una fórmula estructural o un nombre químico especifican una configuración particular en un estereocentro, se entiende el enantiómero o estereoisómero del compuesto resultante de ese estereocentro especificado. Cuando una fórmula estructural de los compuestos de la fórmula (I) indica una línea recta en un centro quiral, la fórmula estructural incluye tanto los estereoisómeros S como R asociados con el centro quiral y mezclas de ellos.

Los compuestos de la fórmula (I) pueden separarse en sus diastereoisómeros individuales mediante, por ejemplo, cristalización fraccionada de un disolvente adecuado, por ejemplo, metanol o acetato de etilo o una mezcla de ellos, o mediante cromatografía quiral usando una fase estacionaria ópticamente activa. La estereoquímica absoluta puede determinarse mediante cristalografía de rayos X de productos cristalinos o intermedios cristalinos que se derivatizan, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida. El dicroísmo circular vibratorio (VCD) también se puede utilizar para determinar la estereoquímica absoluta. Alternativamente, cualquier estereoisómero o isómeros de un compuesto de la fórmula (I) puede obtenerse mediante síntesis estereoespecífica usando materiales de partida ópticamente puros o reactivos de configuración absoluta conocida.

Si se desea, se pueden separar mezclas racémicas de los compuestos de modo que se aislen los enantiómeros individuales. La separación se puede llevar a cabo mediante métodos bien conocidos en la técnica, tales como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos a un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereoisomérica, seguido de la separación de los diastereoisómeros individuales mediante métodos estándar, tales como

cristalización fraccionada o cromatografía. La reacción de acoplamiento es a menudo la formación de sales usando un ácido o una base enantioméricamente puros. Los derivados diastereoisómeros se pueden convertir luego en los enantiómeros puros por escisión del residuo quiral añadido. La mezcla racémica de los compuestos también se puede separar directamente mediante métodos cromatográficos utilizando fases estacionarias quirales, métodos que son bien conocidos en la técnica.

Para los compuestos de la fórmula (I) descritos en el presente documento que contienen dobles enlaces olefinicos, a menos que se especifique lo contrario, se pretende que incluyan tanto isómeros geométricos E como Z.

Algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden existir como tautómeros que tienen diferentes puntos de unión de hidrógeno acompañados de uno o más desplazamientos de enlace doble. Por ejemplo, una cetona y su forma enólica son tautómeros ceto-enólicos. Los tautómeros individuales, así como las mezclas de ellos, se incluyen en los compuestos de la fórmula I de la presente divulgación.

Algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden existir como atropisómeros cuando la barrera de energía rotacional alrededor de un enlace simple es suficientemente alta para evitar la rotación libre a una temperatura dada, lo que permite el aislamiento de conformeros individuales con propiedades distintas. Un ejemplo típico de atropisómeros estables se ejemplifica mediante los intermedios Int-4d-1 e Int-4d-2 (descritos a continuación), que pueden resolverse mediante separación por cromatografía de fluidos supercríticos. Los atropisómeros individuales, así como sus mezclas, están incluidos en los compuestos de la fórmula I de la presente divulgación. Cuando se resuelven, los atropisómeros individuales pueden designarse mediante convenciones establecidas, como las especificadas por las recomendaciones de la International Union of Pure Applied Chemistry (IUPAC) 2013.

En los compuestos de la fórmula (I), los átomos pueden exhibir sus abundancias isotópicas naturales, o uno o más de los átomos pueden estar enriquecidos artificialmente en un isótopo particular que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra predominantemente en la naturaleza. La presente divulgación como se describe y reivindica en el presente documento pretende incluir todas las variaciones isotópicas adecuadas de los compuestos de la fórmula (I) y sus formas de realización. Por ejemplo, las diferentes formas isotópicas de hidrógeno (H) incluyen protio (^1H) y deuterio (^2H , también denominado aquí como D). El protio es el isótopo de hidrógeno predominante que se encuentra en la naturaleza. El enriquecimiento de deuterio puede

proporcionar ciertas ventajas terapéuticas, como aumentar la vida media *in vivo* o reducir los requisitos de dosificación, o puede proporcionar un compuesto útil como estándar para la caracterización de muestras biológicas. Los compuestos de la fórmula (I) enriquecidos isotópicamente pueden prepararse sin experimentación indebida mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia o mediante procesos análogos a los descritos en los Esquemas y Ejemplos del presente documento, usando reactivos y/o intermedios enriquecidos isotópicamente apropiados.

La expresión “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Cuando el compuesto de la presente divulgación es ácido, su sal correspondiente se puede preparar convenientemente a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluidas bases inorgánicas y bases orgánicas. Las sales derivadas de tales bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre (ico y oso), férricas, ferrosas, de litio, de magnesio, de manganeso (ico y oso), de potasio, de sodio, de zinc y sales similares. Se prefieren las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales preparadas a partir de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias derivadas de fuentes tanto naturales como sintéticas. Las bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables a partir de las cuales se pueden formar sales incluyen, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, dicitclohexilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, y similares.

Cuando el compuesto de la presente divulgación es básico, su sal correspondiente puede prepararse convenientemente a partir de ácidos orgánicos e inorgánicos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Dichos ácidos incluyen, por ejemplo, ácido acético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares. Se prefieren los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico. Si los compuestos de la fórmula (I) contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la divulgación también incluye, además de las formas de sal mencionadas, sales internas o betaínas (zwitteriones). Las sales pueden obtenerse a partir de

los compuestos de la fórmula (I) mediante métodos habituales que son conocidos por el experto en la materia, por ejemplo, mediante combinación con un ácido o base orgánicos o inorgánicos en un disolvente o dispersante, o mediante intercambio aniónico o intercambio catiónico de otras sales. La presente divulgación también incluye todas las sales de los compuestos de la fórmula (I) que, debido a su baja compatibilidad fisiológica, no son directamente adecuadas para su uso en productos farmacéuticos, pero que pueden usarse, por ejemplo, como intermedios para reacciones químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.

Además, los compuestos de la presente divulgación pueden existir en forma amorfa y/o una o más formas cristalinas, y como tal, se pretende que estén incluidas todas las formas amorfas y cristalinas y sus mezclas de los compuestos de la fórmula (I), incluidos los Ejemplos, dentro del alcance de la presente divulgación. Además, algunos de los compuestos de la presente divulgación pueden formar solvatos con agua (*es decir*, un hidrato) o disolventes orgánicos comunes tales como, pero sin limitación, acetato de etilo. Dichos solvatos e hidratos, particularmente los solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, de los presentes compuestos están igualmente englobados dentro del alcance de esta divulgación, junto con las formas anhidras y no solvatadas.

Cualquier modificación de profármaco farmacéuticamente aceptable de un compuesto de esta divulgación que dé como resultado la conversión *in vivo* en un compuesto dentro del alcance de esta divulgación también está dentro del alcance de esta divulgación.

La presente divulgación también se refiere a procesos para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) que se describen a continuación y mediante los cuales se pueden obtener los compuestos de la divulgación.

Las expresiones “cantidad terapéuticamente eficaz (o efectiva)” y descripciones similares como “una cantidad eficaz para el tratamiento” pretenden significar la cantidad de un compuesto de la fórmula (I) que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, un sistema, animal o humano que está buscando un investigador, veterinario, médico u otro clínico. En una forma de realización preferida, la expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad de un compuesto de la fórmula (I) que alivia al menos un síntoma clínico en un paciente humano. Las expresiones “cantidad profilácticamente eficaz (o efectiva)” y descripciones similares como “una cantidad eficaz para la prevención” pretenden significar la cantidad de un compuesto de la fórmula (I) que evitará o reducirá el riesgo de aparición del evento médico o biológico que un investigador, veterinario, médico u otro clínico busca prevenir en un tejido, sistema, animal o humano.

Dosis de los compuestos de la fórmula (I)

El régimen de dosificación que utiliza un compuesto de la presente divulgación se selecciona de acuerdo con una variedad de factores que incluyen tipo, especie, edad, peso, sexo y condición médica del paciente; la gravedad de la afección por tratar; la potencia del compuesto elegido para administrar; la vía de administración; y la función renal y hepática del paciente. La consideración de estos factores está dentro del alcance del médico habitualmente experto con el fin de determinar la cantidad de dosificación terapéuticamente eficaz o profilácticamente eficaz necesaria para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la afección. Se entiende que una cantidad de dosificación diaria específica puede ser al mismo tiempo una cantidad terapéuticamente eficaz, *por ejemplo*, para el tratamiento de una afección oncológica, y una cantidad profilácticamente eficaz, *por ejemplo*, para la prevención de una afección oncológica.

Si bien las necesidades individuales varían, la determinación de los intervalos óptimos de cantidades efectivas del compuesto de la divulgación está dentro del conocimiento de la técnica. Para la administración a un ser humano en el tratamiento curativo o profiláctico de las afecciones y trastornos identificados en este documento, por ejemplo, las dosis típicas de los compuestos de la presente divulgación pueden ser de aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día, por ejemplo, al menos 0,05 mg/kg, al menos 0,08 mg/kg, al menos 0,1 mg/kg, al menos 0,2 mg/kg, al menos 0,3 mg/kg, al menos 0,4 mg/kg, o al menos 0,5 mg/kg, y preferentemente 50 mg/kg o menos, 40 mg/kg o menos, 30 mg/kg o menos, 20 mg/kg o menos, o 10 mg/kg o menos, que puede ser de aproximadamente 2,5 mg/día (0,5 mg/kg x 5 kg) a aproximadamente 5000 mg/día (50 mg/kg x 100 kg), por ejemplo. Por ejemplo, las dosis de los compuestos pueden ser de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día, aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 5 mg/kg/día, aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 3 mg/kg/día, aproximadamente 0,07 mg/kg/día a aproximadamente 3 mg/kg/día, aproximadamente 0,09 mg/kg/día a aproximadamente 3 mg/kg/día, aproximadamente 0,05 mg/kg/día a aproximadamente 0,1 mg/kg/día, aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 1 mg/kg/día, aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día, aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 5 mg/kg/día, aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 3 mg/kg/día, aproximadamente 3 mg/día a aproximadamente 500 mg/día, aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 250 mg/día, aproximadamente 10 mg/día a aproximadamente 100 mg/día, aproximadamente 3 mg/día a aproximadamente 10 mg/día, o aproximadamente 100 mg/día a aproximadamente 250 mg/día. Estas dosis se pueden administrar en una dosis única o se pueden dividir en múltiples dosis.

Composiciones farmacéuticas

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden administrar a animales, preferentemente a mamíferos, y en particular a humanos, como productos farmacéuticos por sí mismos, en mezclas entre sí o en forma de composiciones farmacéuticas. El término “sujeto” o “paciente” incluye animales, preferentemente mamíferos y en especial humanos, que usan los presentes agentes activos para la prevención o el tratamiento de una afección médica. La administración del fármaco al sujeto incluye tanto la autoadministración como la administración al paciente por otra persona. El sujeto puede necesitar, o desear, tratamiento para una enfermedad o afección médica existente, o puede necesitar o desear un tratamiento profiláctico para prevenir o reducir el riesgo de aparición de dicha enfermedad o afección médica. Como se usa en el presente documento, un sujeto “que necesita” tratamiento de una afección existente o tratamiento profiláctico abarca tanto la determinación de la necesidad por parte de un profesional médico como el deseo de un paciente de tal tratamiento.

Por lo tanto, la presente divulgación también proporciona los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso como productos farmacéuticos, su uso para modular la actividad de proteínas mutantes KRAS, HRAS y/o NRAS y en particular su uso en la terapia y profilaxis de las enfermedades o trastornos mencionados a continuación, así como su uso para preparar medicamentos para estos fines. En determinadas formas de realización, los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables inhiben la proteína G12C de KRAS.

Además, la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden como componente activo una dosis eficaz de al menos un compuesto de la fórmula (I) y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un portador habitual farmacéuticamente aceptable, *es decir*, una o más sustancias portadoras y/o aditivos farmacéuticamente aceptables.

Por lo tanto, la presente divulgación proporciona, por ejemplo, dicho compuesto y sus sales farmacéuticamente aceptables para su uso como composiciones farmacéuticas que comprenden como componente activo una dosis eficaz del compuesto de la fórmula (I) y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un portador habitual farmacéuticamente aceptable y los usos de dicho compuesto y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la terapia o profilaxis de las enfermedades o trastornos mencionados a continuación, *por ejemplo*, cáncer, así como su uso para preparar medicamentos para estos fines.

Las composiciones farmacéuticas según la divulgación se pueden administrar por vía oral, por ejemplo, en forma de píldoras, comprimidos, comprimidos laqueados, comprimidos recubiertos de azúcar, gránulos, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones acuosas, alcohólicas u oleosas, jarabes, emulsiones o suspensiones, o por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios. La administración también se puede realizar por vía parenteral, por ejemplo, por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa en forma de soluciones para inyección o infusión.

Otras formas de administración adecuadas son, por ejemplo, la administración percutánea o tópica, por ejemplo, en forma de ungüentos, tinturas, aerosoles o sistemas terapéuticos transdérmicos, o, por ejemplo, microcápsulas, implantes o varillas. La forma de administración preferida depende, por ejemplo, de la enfermedad por tratar y de su gravedad.

La cantidad de compuesto activo de la fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables en la composición farmacéutica normalmente es de 0,01 a 200 mg, tales como de 0,1 a 200 mg, preferentemente de 1 a 200 mg por dosis, pero dependiendo del tipo de composición farmacéutica, también puede ser mayor. En algunas formas de realización, la cantidad de compuesto activo de la fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables en la composición farmacéutica es de 0,01 a 10 mg por dosis. Las composiciones farmacéuticas normalmente comprenden del 0,5 al 90 por ciento en peso del compuesto de la fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables. La preparación de las composiciones farmacéuticas se puede llevar a cabo de una manera conocida *per se*. Para ello, uno o más compuestos de la fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con una o más sustancias portadoras farmacéuticas sólidas o líquidas y/o aditivos (o sustancias auxiliares) y, si se desea, en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos que tienen acción terapéutica o profiláctica se llevan a una forma de administración o forma de dosificación adecuada que luego se puede usar como un producto farmacéutico en medicina humana o veterinaria.

Para la producción de píldoras, comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar y cápsulas de gelatina dura, es posible utilizar, por ejemplo, lactosa, almidón, por ejemplo, almidón de maíz o derivados del almidón, talco, ácido esteárico o sus sales, etc. Los portadores para cápsulas de gelatina blanda y supositorios son, por ejemplo, grasas, ceras, polioles semisólidos y líquidos, aceites naturales o endurecidos, etc. Los portadores adecuados para la preparación de soluciones, por ejemplo, de soluciones para inyección, o de emulsiones o jarabes son, por ejemplo, agua, solución fisiológicamente aceptable de cloruro de sodio, alcoholes como etanol, glicerol, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, manitol, aceites vegetales, etc. También es posible liofilizar los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables y utilizar los

liofilizados resultantes, por ejemplo, para obtener preparaciones para inyección o infusión. Los portadores adecuados para microcápsulas, implantes o varillas son, por ejemplo, copolímeros de ácido glicólico y ácido láctico.

Además de los compuestos activos y portadores, las composiciones farmacéuticas también pueden contener aditivos habituales, por ejemplo, rellenos, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, agentes humectantes, estabilizadores, emulsionantes, dispersantes, conservantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, aromatizantes, espesantes, diluyentes, sustancias tamponantes, disolventes, solubilizantes, agentes para conseguir un efecto de depósito, sales para alterar la presión osmótica, agentes de recubrimiento o antioxidantes.

Métodos de uso de los compuestos de la fórmula (I)

La presente solicitud proporciona un método para inhibir la señalización celular mediada por RAS que comprende poner en contacto una célula con un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. La inhibición de la transducción de señales mediada por RAS puede evaluarse y demostrarse mediante una amplia variedad de formas conocidas en la técnica. Los ejemplos no limitantes incluyen (a) una disminución en la actividad GTPasa de RAS; (b) una disminución en la afinidad de unión a GTP o un aumento en la afinidad de unión a GDP; (c) un aumento en K_{off} de GTP o una disminución en K_{off} de GDP; (d) una disminución en los niveles de moléculas de transducción de señalización corriente abajo en la vía RAS, tal como una disminución en los niveles de pMEK, pERK o pAKT; y/o (e) una disminución en la unión del complejo RAS a moléculas de señalización corriente abajo que incluyen, pero no se limitan a Raf. Se pueden utilizar kits y ensayos disponibles comercialmente para determinar uno o más de los anteriores.

La presente solicitud también proporciona métodos para usar los compuestos de la fórmula (I) (o sus sales farmacéuticamente aceptables) o composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos para tratar afecciones patológicas, incluidas, entre otras, afecciones implicadas por proteínas mutantes KRAS, HRAS y/o NRAS (*por ejemplo*, cáncer) y, en algunas formas de realización, el mutante G12C de KRAS.

En algunas formas de realización, se proporciona un método para el tratamiento del cáncer, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) (o una de sus sales farmacéuticamente aceptables) o cualquiera de las composiciones farmacéuticas anteriores que comprenden dicho compuesto a un sujeto que necesita de tal tratamiento. En algunas formas de realización, el cáncer está mediado por una mutación KRAS,

HRAS o NRAS, *por ejemplo*, la mutación G12C de KRAS. En varias formas de realización, el cáncer es cáncer de páncreas, cáncer colorrectal o cáncer de pulmón. En algunas formas de realización, el cáncer es cáncer de vesícula biliar, cáncer de tiroides o cáncer de vías biliares.

En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona un método para
5 tratar un trastorno en un sujeto que lo necesita, en el que dicho método comprende determinar si el sujeto tiene una mutación KRAS, HRAS o NRAS (*por ejemplo*, mutación G12C de KRAS) y si se determina que el sujeto tiene la mutación KRAS, HRAS o NRAS, se administra luego al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 Los compuestos divulgados inhiben el crecimiento celular independiente del anclaje y, por tanto, tienen el potencial de inhibir la metástasis tumoral. Por consiguiente, otra forma de realización de la presente divulgación proporciona un método para inhibir la metástasis tumoral, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto divulgado en este documento.

También se han identificado mutaciones de KRAS, HRAS o NRAS en neoplasias malignas
15 hematológicas (*por ejemplo*, cánceres que afectan la sangre, la médula ósea y/o los ganglios linfáticos). Por consiguiente, ciertas formas de realización están dirigidas a la administración de los compuestos de la fórmula (I) (*por ejemplo*, en forma de una composición farmacéutica) a un sujeto que necesita tratamiento de una neoplasia maligna hematológica. Tales neoplasias malignas incluyen, pero no se limitan a leucemias y linfomas. Por ejemplo, los compuestos divulgados
20 actualmente se pueden usar para el tratamiento de enfermedades tales como leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielógena aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CLL), linfoma linfocítico pequeño (SLL), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia monocítica aguda (AMoL) y/u otras leucemias. En otras formas de realización, los compuestos son útiles para el tratamiento de linfomas tales como linfoma de Hodgkin o linfoma no Hodgkin. En varias formas
25 de realización, los compuestos son útiles para el tratamiento de neoplasias malignas de células plasmáticas tales como mieloma múltiple, linfoma de células del manto y macroglobulinemia de Waldenstrom.

La determinación de si un tumor o cáncer comprende una mutación de KRAS, HRAS o NRAS (*por ejemplo*, la mutación G12C de KRAS) se puede realizar evaluando la secuencia de
30 nucleótidos que codifica la proteína KRAS, HRAS o NRAS, evaluando la secuencia de aminoácidos de proteína KRAS, HRAS o NRAS, o evaluando las características de una supuesta proteína mutante KRAS, HRAS o NRAS. Las secuencias de KRAS, HRAS o NRAS humanas de tipo salvaje son conocidas en la técnica.

Los expertos en la materia también conocen métodos para detectar una mutación en una secuencia de nucleótidos de KRAS, HRAS o NRAS. Estos métodos incluyen, pero sin limitación, ensayos de polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción de reacción en cadena de polimerasa (PCR–RFLP), ensayos de polimorfismo de conformación de cadena simple de reacción en cadena de polimerasa (PCR–SSCP), ensayos de PCR en tiempo real, secuenciación de PCR, ensayos de amplificación por PCR de alelos específicos mutantes (MASA), secuenciación directa, reacciones de extensión de cebadores, electroforesis, ensayos de ligación de oligonucleótidos, ensayos de hibridación, ensayos TaqMan, ensayos de genotipado de SNP, ensayos de fusión de alta resolución y análisis de microchip de ADN. En algunas formas de realización, las muestras se evalúan en busca de mutaciones de KRAS, HRAS o NRAS (*por ejemplo*, la mutación G12C de KRAS) mediante PCR en tiempo real. En la PCR en tiempo real, se utilizan sondas fluorescentes específicas para la mutación G12C de KRAS, HRAS o NRAS. Cuando hay una mutación, la sonda se une y se detecta la fluorescencia. En algunas formas de realización, la mutación de KRAS, HRAS o NRAS se identifica usando un método de secuenciación directa de regiones específicas (*por ejemplo*, exón 2 y/o exón 3) en el gen KRAS, HRAS o NRAS.

Los expertos en la materia conocen métodos para detectar una mutación en una proteína KRAS, HRAS o NRAS (*por ejemplo*, la mutación G12C de KRAS). Estos métodos incluyen, pero sin limitación, la detección de un mutante KRAS, HRAS o NRAS usando un agente de unión (*por ejemplo*, un anticuerpo) específico para la proteína mutante, electroforesis de proteínas y transferencia Western y secuenciación directa de péptidos.

Se pueden evaluar varias muestras de tejido para determinar si un tumor o cáncer comprende una mutación de KRAS, HRAS o NRAS (*por ejemplo*, la mutación G12C de KRAS). En algunas formas de realización, la muestra se toma de un sujeto que tiene un tumor o cáncer. En algunas formas de realización, la muestra es una muestra fresca de tumor/cáncer. En algunas formas de realización, la muestra es una muestra de tumor/cáncer congelada. En algunas formas de realización, la muestra es una muestra incluida en parafina fijada con formalina. En algunas formas de realización, la muestra es una muestra de células tumorales circulantes (CTC). En algunas formas de realización, la muestra se procesa hasta obtener un lisado celular. En algunas formas de realización, la muestra se procesa a ADN o ARN.

La presente solicitud también proporciona un método para tratar un trastorno hiperproliferativo que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la divulgación, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, a un sujeto que lo necesite. En algunas formas de realización, dicho método se refiere al tratamiento de un sujeto que

sufre de un cáncer como leucemia mieloide aguda, cáncer en adolescentes, carcinoma adrenocortical infantil, cánceres relacionados con el SIDA (por ejemplo, linfoma y sarcoma de Kaposi), cáncer anal, cáncer de apéndice, astrocitomas, teratoide atípico, carcinoma de células basales, cáncer de vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer de hueso, glioma de tronco encefálico, tumor cerebral, cáncer de mama, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt, tumor carcinoide, teratoide atípico, tumores embrionarios, tumor de células germinales, linfoma primario, cáncer de cuello uterino, cánceres infantiles, cordoma, tumores cardíacos, leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia mielógena crónica (CML), trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfoma cutáneo de linfocitos T, carcinoma ductal extrahepático *in situ* (DCIS), tumores embrionarios, cáncer del SNC, cáncer de endometrio, ependimoma, cáncer de esófago, estesioneuroblastoma, sarcoma de Ewing, tumor extracraneal de células germinales, tumor de células germinales extragonadal, cáncer de ojo, histiocitoma fibroso de hueso, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, tumor carcinoide gastrointestinal, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumor de células germinales, tumor trofoblástico gestacional, leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de corazón, cáncer de hígado, linfoma de Hodgkin, cáncer de hipofaringe, melanoma intraocular, tumores de células de los islotes, tumores neuroendocrinos de páncreas, cáncer de riñón, cáncer de laringe, cáncer de labio y cavidad oral, cáncer de hígado, carcinoma lobulillar *in situ* (CLIS), cáncer de pulmón, linfoma, cáncer de cuello escamoso metastásico con carcinoma del tracto medio primario oculto, cáncer de boca; síndromes de neoplasia endocrina múltiple, mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas, micosis fungoide, síndromes de mielodisplasia, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, mieloma múltiple, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma maligno, histiocitoma fibroso maligno de hueso y osteosarcoma, cáncer de la cavidad nasal y el seno paranasal, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cáncer oral, cáncer de labio y cavidad oral, cáncer orofaríngeo, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, papilomatosis, paraganglioma, cáncer de senos paranasales y de cavidad nasal, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer de faringe, blastoma pleuropulmonar, linfoma primario del sistema nervioso central (SNC), cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer de células de transición, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de glándulas salivales, cáncer de piel, cáncer de estómago (gástrico), cáncer de pulmón de células pequeñas; cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejido blando, linfoma de linfocitos T, cáncer de testículo, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células de transición de la pelvis renal y el uréter, tumor trofoblástico, cánceres inusuales de la infancia, cáncer de

uretra, sarcoma uterino, cáncer de vagina, cáncer de vulva o cáncer inducido por virus. En algunas formas de realización, dicho método se refiere al tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso tal como hiperplasia benigna de la piel (*por ejemplo*, psoriasis), reestenosis o próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (BPH)).

5 En algunas formas de realización, los métodos de tratamiento están dirigidos a tratar cánceres de pulmón y los métodos comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la divulgación (o composición farmacéutica que comprende dichos compuestos) a un sujeto que lo necesite. En determinadas formas de realización, el cáncer de pulmón es un carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), por ejemplo, adenocarcinoma, carcinoma de pulmón de células escamosas o carcinoma de pulmón de células grandes. En algunas formas de realización, el cáncer de pulmón es un carcinoma de pulmón de células pequeñas. Otros cánceres de pulmón para los que los compuestos de la fórmula (I) pueden proporcionar un beneficio terapéutico incluyen, pero sin limitación, tumores glandulares, tumores carcinoides y carcinomas indiferenciados.

15 La presente divulgación también proporciona métodos para modular la actividad de una proteína mutante KRAS, HRAS o NRAS (*por ejemplo*, actividad resultante de la mutación G12C de KRAS) poniendo en contacto la proteína con una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I). La modulación puede inhibir o activar la actividad de la proteína. En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona métodos para inhibir la actividad proteica poniendo en contacto la proteína mutante KRAS, HRAS o NRAS (por ejemplo, mutante G12C de KRAS) con una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) en solución. En algunas formas de realización, la presente divulgación proporciona métodos para inhibir la actividad de la proteína mutante KRAS, HRAS o NRAS poniendo en contacto una célula, tejido u órgano que expresa la proteína de interés. En algunas formas de realización, la divulgación proporciona métodos para inhibir la actividad proteica en sujetos que incluyen, pero sin limitación, roedores y mamíferos (*por ejemplo*, seres humanos) administrando a los sujetos una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I).

Terapias combinadas

30 Se pueden administrar uno o más agentes farmacológicamente activos adicionales en combinación con un compuesto de la fórmula (I) (o una de sus sales farmacéuticamente aceptables). Un agente (o agentes) activo adicional pretende significar un agente (o agentes) farmacéuticamente activo que es activo en el cuerpo, incluidos los profármacos que se convierten

en una forma farmacéuticamente activa después de la administración, que son diferentes del compuesto de la fórmula (I). Los agentes activos adicionales también incluyen sales de ácido libre, de base libre y farmacéuticamente aceptables de dichos agentes activos adicionales. Generalmente, cualquier agente o agentes activos adicionales adecuados, incluidos agentes quimioterapéuticos o anticuerpos terapéuticos, puede usarse en cualquier combinación con el compuesto de la fórmula (I) en una formulación de dosis única (por ejemplo, una combinación de medicamentos de dosis fija), o en una o formulaciones de dosificación más separadas que permiten la administración simultánea o secuencial de los agentes activos (coadministración de los agentes activos separados) a los sujetos. Además, los compuestos de la fórmula (I) (o sus sales farmacéuticamente aceptables) se pueden administrar en combinación con radioterapia, terapia hormonal, cirugía o inmunoterapia.

La presente solicitud también proporciona métodos para terapias de combinación en las que se sabe que el agente activo adicional modula otras vías u otros componentes de la misma vía, o incluso conjuntos superpuestos de enzimas diana que se usan en combinación con un compuesto de la fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una forma de realización, dicha terapia incluye, pero sin limitación, la combinación de uno o más compuestos de la fórmula (I) con agentes quimioterapéuticos, agentes inmunoterapéuticos, agentes hormonales y antihormonales, agentes de terapia dirigida y agentes antiangiogénesis, para proporcionar un efecto terapéutico sinérgico o aditivo. En otra forma de realización, tal terapia incluye tratamiento con radiación para proporcionar un efecto terapéutico sinérgico o aditivo.

Ejemplos de agentes activos adicionales (es decir, agentes anticancerígenos adicionales) incluyen agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, agentes citotóxicos), agentes inmunoterapéuticos, agentes hormonales y antihormonales, agentes de terapia dirigida y agentes antiangiogénesis. Muchos agentes anticancerígenos se pueden clasificar dentro de uno o más de estos grupos. Si bien ciertos agentes anticancerígenos se han categorizado dentro de un grupo o subgrupos específicos en el presente documento, muchos de estos agentes también se pueden enumerar dentro de uno o más de otros grupos o subgrupos, como se entendería actualmente en la técnica. Debe entenderse que la clasificación en este documento de un agente particular en un grupo particular no pretende ser limitante. Actualmente, se conocen en la técnica muchos agentes anticancerígenos y se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente divulgación.

Además, un agente puede ser un agonista, antagonista, modulador alostérico, toxina o, más generalmente, puede actuar para inhibir o estimular su diana (por ejemplo, activación o inhibición de un receptor o enzima). Por ejemplo, son adecuados para su uso uno o más agentes (por ejemplo,

anticuerpos, regiones de unión a antígenos o receptores solubles) que se unen e inhiben específicamente la actividad de los factores de crecimiento, como los antagonistas del factor de crecimiento de los hepatocitos (HGF, también conocido como factor de dispersión) y anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen específicamente a su receptor “c–met”.

5 En una forma de realización, el agente anticancerígeno adicional es un agente quimioterapéutico, un agente inmunoterapéutico, un agente hormonal, un agente antihormonal, un agente de terapia dirigida o un agente antiangiogénesis (o inhibidor de la angiogénesis). En una forma de realización, el agente anticancerígeno adicional se selecciona del grupo que consiste en
10 un agente quimioterapéutico, un inhibidor mitótico, un alcaloide vegetal, un agente alquilante, un antimetabolito, un análogo de platino, una enzima, un inhibidor de la topoisomerasa, un retinoide, una aziridina, un antibiótico, un agente hormonal, un agente antihormonal, un antiestrógeno, un antiandrógeno, un antiadrenal, un andrógeno, un agente de terapia dirigida, un agente inmunoterapéutico, un modificador de la respuesta biológica, un inhibidor de citoquinas, una vacuna antitumoral, un anticuerpo monoclonal, un inhibidor de puntos de control inmunológico,
15 un agente anti–PD–1, un agente anti–PD–L1, un factor estimulante de colonias, un inmunomodulador, una imida inmunomoduladora (IMiD), un agente anti–CTLA4, un agente anti–LAG1, un agente anti–OX40, un agonista de GITR, una célula CAR–T, un BiTE, un inhibidor de la transducción de señales, un inhibidor del factor de crecimiento, un inhibidor de la tirosina quinasa, un inhibidor del EGFR, un inhibidor de histona desacetilasa (HDAC), un inhibidor del
20 proteasoma, un inhibidor del ciclo celular o, un agente antiangiogénesis, un inhibidor de metaloproteínasa de matriz (MMP), un inhibidor del factor de crecimiento de hepatocitos, un inhibidor de TOR, un inhibidor de KDR, un inhibidor de VEGF, un inhibidor de HIF–1 α , un inhibidor de HIF–2 α , un inhibidor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), un inhibidor de RAF, un inhibidor de MEK, un inhibidor de ERK, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de AKT,
25 un inhibidor de MCL–1, un inhibidor de BCL–2, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de HER–2, un inhibidor de BRAF, un modulador de la expresión génica, un inhibidor de la autofagia, un inductor de apoptosis, un agente antiproliferativo y un inhibidor de la glucólisis.

 En una forma de realización, el agente o agentes anticancerígenos adicionales son un agente quimioterapéutico. Los ejemplos no limitantes de agentes quimioterapéuticos incluyen
30 inhibidores mitóticos y alcaloides vegetales, agentes alquilantes, antimetabolitos, análogos de platino, enzimas, inhibidores de topoisomerasa, retinoides, aziridinas y antibióticos.

 Los ejemplos no limitantes de inhibidores mitóticos y alcaloides vegetales incluyen taxanos tales como cabazitaxel, docetaxel, larotaxel, ortataxel, paclitaxel y tesetaxel; demecolcina;

epotilona; eribulina; etopósido (VP-16); fosfato de etopósido; navelbina; noscapina; tenipósido; taliblastina; vinblastina; vincristina; vindesina; vinflunina; y vinorelbina.

Los ejemplos no limitantes de agentes alquilantes incluyen mostazas nitrogenadas como clorambucilo, clornafazina, colofosfamida, citofosfano, estramustina, ifosfamida, manomustina, 5 mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembichina, fenesterina, prednimustina, tris(2-cloroetil)amida, trifosfamida y mostaza de uracilo; sulfonatos de alquilo tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; nitrosoureas como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina, estreptozotocina y TA-07; etileniminas y 10 metilamelaminas tales como altretamina, tiotepa, trietilenmelamina, trietilentiofosforamida, trietilenfosforamida y trimetilolomelamina; ambamustina; bendamustina; dacarbazina; etoglucid; irofulven; mafosfamida; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; procarbazona; temozolomida; treosulfán; y triaziquona.

Los ejemplos no limitantes de antimetabolitos incluyen análogos del ácido fólico tales como aminopterina, denopterina, edatrexato, metotrexato, pteropterina, raltitrexed y trimetrexato; 15 análogos de purina tales como 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fludarabina, forodesina, tiamiprina y tioguanina; análogos de pirimidina como 5-fluorouracilo (5-FU), 6-azauridina, ancitabina, azacitidina, capecitabina, carmofur, citarabina, decitabina, didesoxiuridina, doxifuridina, doxiluridina, enocitabina, floxuridina, gemcitabina, y sapacitabina; tiosemicarbazona de 3-aminopiridin-2-carboxaldehído; broxuridina; cladribina; ciclofosfamida; 20 citarabina; emitefur; hidroxiurea; mercaptopurina; nelarabina; pemetrexed; pentostatina; tegafur; y troxacitabina.

Los ejemplos no limitantes de análogos de platino incluyen carboplatino, cisplatino, dicicloplatino, heptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, oxaliplatino, satraplatino y tetranitrato de triplatino.

25 Los ejemplos no limitantes de enzimas incluyen asparaginasa y pegaspargasa.

Los ejemplos no limitantes de inhibidores de la topoisomerasa incluyen acridina carboxamida, amonafida, amsacrina, belotecán, acetato de eliptinio, exatecán, indolocarbazol, irinotecán, lurtotecán, mitoxantrona, razoxano, rubitecán, SN-38, sobuzoxano y topotecán.

Los ejemplos no limitantes de retinoides incluyen alitretinoína, bexaroteno, fenretinida, 30 isotretinoína, liarozol, retinamida RII y tretinoína.

Los ejemplos no limitantes de aziridinas incluyen benzodopa, carbocuna, meturedopa y uredopa.

Los ejemplos no limitantes de antibióticos incluyen antibióticos intercalados; antracenodionas; antibióticos de antraciclina tales como aclarrubicina, amrubicina, daunomicina, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, menogaril, nogalamicina, pirarrubicina y valrubicina; 6-diazo-5-oxo-L-norleucina; aclacinomicinas; actinomicina; autramicina; 5 azaserina; bleomicinas; cactinomicina; caliqueamicina; carabicina; carminomicina; carzinofilina; cromomicinas; dactinomicina; detorrubicina; esorrubicina; esperamicinas; geldanamicina; marcelomicina; mitomicinas; mitomicina C; ácido micofenólico; olivomicinas; novantrona; peplomicina; porfiromicina; potfiromicina; puromicina; quelamicina; rebecamicina; rodorrubicina; estreptonigrina; estreptozocina; *tanespimicina*; tubercidina; ubenimex; zinostatina; 10 estimalámero de zinostatina; y zorrubicina.

En una forma de realización, el agente o agentes anticancerígenos adicionales son un agente hormonal y/o antihormonal (es decir, terapia hormonal). Los ejemplos no limitantes de agentes hormonales y antihormonales incluyen antiandrógenos tales como abiraterona, apalutamida, bicalutamida, darolutamida, enzalutamida, flutamida, goserelina, leuprolida y 15 nilutamida; anti-estrógenos tales como 4-hidroxi-tamoxifeno, 4(5)-imidazoles inhibidores de la aromataasa, EM-800, fosfestrol, fulvestrant, keoxifeno, LY 117018, onapristona, raloxifeno, tamoxifeno, toremifeno y trioxifeno; antiadrenales tales como aminoglutetimida, dexamínoglutetimida, mitotano y trilostano; pirógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitioestano y testolactona; abarelix; anastrozol; cetorelix; 20 deslorelina; exemestano; fadrozol; finasterida; formestano; histrelina (RL 0903); gonadotropina coriónica humana; lanreotida; LDI 200 (Milkhaus); letrozol; leuprorelina; mifepristona; nafarelina; nafoxidina; osaterona; prednisona; tiotropina alfa; y triptorelina.

En una forma de realización, el agente o agentes anticancerígenos adicionales son un agente inmunoterapéutico (es decir, inmunoterapia). Los ejemplos no limitantes de agentes 25 inmunoterapéuticos incluyen modificadores de la respuesta biológica, inhibidores de citoquinas, vacunas tumorales, anticuerpos monoclonales, inhibidores de puntos de control inmunitarios, factores estimulantes de colonias e inmunomoduladores.

Los ejemplos no limitantes de modificadores de la respuesta biológica, incluidos los inhibidores de citoquinas (citoquinas) como los interferones y las interleucinas, incluyen interferón 30 alfa/interferón alfa como interferón alfa-2, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón alfacon-1, peginterferón alfa-2a, peginterferón alfa-2b e interferón alfa de leucocitos; interferón beta tal como interferón beta-1a e interferón beta-1b;

interferón gamma tal como interferón gamma-1a natural e interferón gamma-1b; aldesleucina; interleucina-1 beta; interleucina-2; oprelvekin; sonermina; tasonermina; y virulizina.

Los ejemplos no limitantes de vacunas tumorales incluyen APC 8015, AVICINE, vacuna contra el cáncer de vejiga, vacuna contra el cáncer (Biomira), inmunógeno de gastrina 17, vacuna Maruyama, vacuna de lisato de melanoma, vacuna de oncolisato de melanoma (New York Medical College), vacuna de melanoma (Universidad de Nueva York), vacuna contra el melanoma (Sloan Kettering Institute), TICE[®] BCG (Bacillus Calmette-Guerin) y vacuna de lisatos de células de melanoma viral (Royal Newcastle Hospital).

Los ejemplos no limitativos de anticuerpos monoclonales incluyen abagovomab, adecatumumab, aflibercept, alemtuzumab, blinatumomab, brentuximab vedotina, CA 125 MAb (Biomira), cáncer MAb (Japan Pharmaceutical Development), daclizumab, daratumumab, denosumab, edrecolomab, gemtuzumab zogamicina, HER-2 y Fc MAb (Medarex), ibritumomab tiuxetan, 105AD7 MAb idiopático (CRC Technology), CEA MAb idiopático (Trilex), ipilimumab, lintuzumab, LYM-1-yodo 131 MAb (Techni clone), mitumomab, moxetumomab, ofatumumab, itrio 90 de mucina epitelial polimórfico MAb (Antisoma), ranibizumab, rituximab y trastuzumab.

Los ejemplos no limitantes de inhibidores de puntos de control inmunitarios incluyen agentes o anticuerpos anti-PD-1 tales como cemiplimab, nivolumab y pembrolizumab; agentes o anticuerpos anti-PD-L1 tales como atezolizumab, avelumab y durvalumab; agentes anti-CTLA-4 o anticuerpos tales como ipilimumab; agentes anti-LAG1; y agentes anti-OX40.

Los ejemplos no limitantes de factores estimulantes de colonias incluyen darbepoetina alfa, epoetina alfa, epoetina beta, filgrastim, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, lenograstim, leridistim, mirimostim, molgramostim, nartograstim, pegfilgrastim y sargramostim.

Los ejemplos no limitantes de agentes inmunoterapéuticos adicionales incluyen BiTE, células CAR-T, agonistas de GTR, imiquimod, imidas inmunomoduladoras (IMiD), ARN bicatenario mal emparejado (Ampligen), resiquimod, SRL 172 y timalfasina.

En una forma de realización, el o los agentes anticancerígenos adicionales son un agente de terapia dirigida (es decir, terapia dirigida). Los agentes de terapia dirigida incluyen, por ejemplo, anticuerpos monoclonales y fármacos de molécula pequeña. Los ejemplos no limitantes de agentes de terapia dirigida incluyen inhibidores de la transducción de señales, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores de tirosina quinasa, inhibidores de EGFR, inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), inhibidores de proteasoma, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de la angiogénesis, inhibidores de metaloproteína de matriz (MMP), inhibidores del factor de

crecimiento de hepatocitos, inhibidores de TOR, inhibidores de KDR, inhibidores de VEGF, inhibidores de factores de crecimiento de fibroblastos (FGF), inhibidores de MEK, inhibidores de ERK, inhibidores de PI3K, inhibidores de AKT, inhibidores de MCL-1, inhibidores de BCL-2, inhibidores de SHP2, inhibidores de HER-2, inhibidores de BRAF, moduladores de la expresión
5 génica, inhibidores de la autofagia, inductores de apoptosis, agentes antiproliferativos e inhibidores de la glucólisis.

Los ejemplos no limitantes de inhibidores de la transducción de señales incluyen inhibidores de tirosina quinasa, inhibidores de quinasas múltiples, anlotinib, avapritinib, axitinib, dasatinib, dovitinib, imatinib, lenvatinib, lonidamina, nilotinib, nintedanib, pazopanib,
10 pegvisomant, ponatinib, vandetanib y agentes inhibidores de EGFR.

Los ejemplos no limitantes de agentes inhibidores de EGFR incluyen antagonistas de moléculas pequeñas de EGFR tales como afatinib, brigatinib, erlotinib, gefitinib, lapatinib y osimertinib; e inhibidores de EGFR basados en anticuerpos, incluyendo cualquier anticuerpo anti-EGFR o fragmento de anticuerpo que pueda bloquear parcial o completamente la activación de
15 EGFR por su ligando natural. Los agentes inhibidores de EGFR basados en anticuerpos pueden incluir, por ejemplo, los descritos en Modjtahedi, H., *et al.*, 1993, Br. J. Cancer 67:247-253; Teramoto, T., *et al.*, 1996, Cancer 77:639-645; Goldstein *et al.*, 1995, Clin. Cancer Res. 1: 1311-1318; Huang, S. M., *et al.*, 1999, Cancer Res. 15:59(8): 1935-40; y Yang, X., *et al.*, 1999, Cancer Res. 59: 1236-1243; anticuerpo monoclonal Mab E7.6.3 (Yang, 1999 *supra*); Mab C225 (N.º de acceso ATCC HB-8508), o un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que tiene la especificidad de
20 unión de este; nucleótido antisentido específico o siARN; afatinib, cetuximab; matuzumab; necitumumab; nimotuzumab; panitumumab; y zalutumumab.

Los ejemplos no limitantes de inhibidores de histona desacetilasa (HDAC) incluyen belinostat, panobinostat, romidepsina y vorinostat.

25 Los ejemplos no limitantes de inhibidores del proteasoma incluyen bortezomib, carfilzomib, ixazomib, marizomib (salinosporamida a) y oprozomib.

Los ejemplos no limitantes de inhibidores del ciclo celular, incluidos los inhibidores de CDK, incluyen abemaciclib, alvocidib, palbociclib y ribociclib.

En una forma de realización, el agente o los agentes anticancerígenos adicionales son un
30 agente antiangiogénico (o inhibidor de la angiogénesis) que incluye, pero sin limitación, inhibidores de metaloproteinasa de matriz (MMP); inhibidores de VEGF; inhibidores de EGFR; inhibidores de TOR como everolimus y temsirolimus; agentes inhibidores de la quinasa PDGFR tales como crenolanib; inhibidores de HIF-1 α tales como PX 478; inhibidores de HIF-2 α tales

como belzutifán y los inhibidores de HIF-2 α descritos en el documento WO 2015/035223; factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) o agentes inhibidores de FGFR tales como B-FGF y RG 13577; inhibidores del factor de crecimiento de hepatocitos; inhibidores de KDR; agentes anti-Ang1 y anti-Ang2; agentes inhibidores de quinasa anti-Tie2; antagonistas de Tek (documentos 5 US 2003/0162712; US 6.413.932); agentes anti-TWEAK (documento US 6.727.225); dominio de ADAM distintegrina para antagonizar la unión de la integrina a sus ligandos (documento US 2002/0042368); anticuerpos anti-receptor de eph y/o antiefrina o regiones de unión a antígeno (documentos US 5.981.245; 5.728.813; 5.969.110; 6.596.852; 6.232.447; y 6.057.124); y antagonistas anti-PDGF-BB, así como anticuerpos o regiones de unión a antígeno que se unen 10 específicamente a ligandos de PDGF-BB.

Los ejemplos no limitantes de inhibidores de metaloproteinasa de matriz (MMP) incluyen inhibidores de MMP-2 (metaloproteinasa de matriz 2), inhibidores de MMP-9 (metaloproteinasa de matriz 9), prinomastat, RO 32-3555 y RS 13-0830. Ejemplos de inhibidores de metaloproteinasas de matriz útiles se describen, por ejemplo, en los documentos WO 96/33172, 15 WO 96/27583, EP 1004578, WO 98/07697, WO 98/03516, WO 98/34918, WO 98/34915, WO 98/33768, WO 98/30566, EP 0606046, EP 0931788, WO 90/05719, WO 99/52910, WO 99/52889, WO 99/29667, WO 1999/007675, EP 1786785, EP 1181017, US 2009/0012085, US 5.863.949, US 5.861.510 y EP 0780386. Los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 preferidos son aquellos que tienen poca o ninguna actividad inhibidora de MMP-1. Son más preferidos aquellos que inhiben 20 selectivamente MMP-2 y/o MMP-9 en relación con las otras metaloproteinasas de matriz (es decir, MAP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 y MMP-13).

Ejemplos no limitantes de agentes inhibidores de VEGF y VEGFR incluyen bevacizumab, cediranib, CEP 7055, CP 547632, KRN 633, orantinib, pazopanib, pegaptanib, pegaptanib 25 octasodio, semaxanib, sorafenib, sunitinib, antagonista de VEGF (Borealis, Dinamarca) TRAP™.

El o los agentes anticancerígenos adicionales también pueden ser otro agente antiangiogénico que incluye, pero sin limitación, 2-metoxiestradiol, AE 941, alemtuzumab, alfa-D148 Mab (Amgen, EE. UU.), alfastatina, acetato de anecortave, angiocidina, inhibidores de la angiogénesis, (SUGEN, EE. UU.), angiostatina, anti-Vn Mab (Crucell, Países Bajos), atiprimod, 30 axitinib, AZD 9935, BAY RES 2690 (Bayer, Alemania, BC 1 (Instituto de Investigación del Cáncer de Génova, Italia), beloranib, benefin (Lane Labs, EE. UU.), cabozantinib, CDP 791 (Celltech Group, Reino Unido), condroitinasa AC, cilengitida, profármaco de combretastatina A4, CP 564959 (OSI, EE. UU.), CV247, CYC 381 (Universidad de Harvard, EE. UU.), E 7820, EHT

0101, endostatina, clorhidrato de enzastaurina, ER-68203-00 (IVAX, EE. UU.), fragmento de fibrinógeno-E, Flk-1 (ImClone Systems, EE. UU.), formas de FLT 1 (VEGFR 1), FR-111142, GCS-100, GW 2286 (GlaxoSmithKline, Reino Unido), IL-8, ilomastat, IM-862, irsogladina, KM-2550 (Kyowa Hakko, Japón), enalidomida, lenvatinib, MAb alpha5beta3 integrina, segunda
5 generación (Applied Molecular Evolution, EE. UU. y MedImmune, EE. UU.), MAb VEGF (Xenova, Reino Unido), marimastat, maspina (Sosei, Japón), metastatina, motuporamina C, M-PGA, ombrabulina, OXI4503, PI 88, factor plaquetario 4, PPI 2458, ramucirumab, rBPI 21 y antiangiogénico derivado de BPI (XOMA, EE. UU.), regorafenib, SC-236, SD-7784 (Pfizer, EE. UU.), SDX 103 (Universidad de California en San Diego, EE. UU.), SG 292 (Telios, EE. UU.),
10 SU-0879 (Pfizer, EE. UU.), TAN-1120, TBC-1635, tesevatinib, tetratiomolibdato, talidomida, inhibidor de trombospondina 1, ligandos Tie-2 (Regeneron, EE. UU.), inhibidores de la vía del factor tisular (EntreMed, EE. UU.), factor de necrosis tumoral alfa inhibidores, tumstatina, TZ 93, inhibidores del activador del plasminógeno uroquinasa, vadimezan, vandetanib, vasostatina, vatalanib, antagonistas de VE-cadherina-2, xantorrizol, XL 784 (Exelixis, EE. UU.), ziv-
15 aflibercept y ZD 6126.

En formas de realización, el agente o los agentes anticancerígenos adicionales son un agente activo adicional que interrumpe o inhibe las rutas de señalización de RAS-RAF-ERK o PI3K-AKT-TOR o es un antagonista de PD-1 y/o PD-L1. En las formas de realización, el agente o agentes anticancerígenos adicionales son un inhibidor de RAF, un inhibidor de EGFR, un
20 inhibidor de MEK, un inhibidor de ERK, un inhibidor de PI3K, un inhibidor de AKT, un inhibidor de TOR, un inhibidor de MCL-1, un inhibidor de BCL-2, un inhibidor de SHP2, un inhibidor de proteasoma, o inmunoterapia, que incluye anticuerpos monoclonales, imidas inmunomoduladoras (IMiD), agentes anti-PD-1, anti-PDL-1, anti-CTLA4, anti-LAG1 y anti-OX40, agonistas de GITR, linfocitos CAR-T y BiTE.

25 Los ejemplos no limitantes de inhibidores de RAF incluyen dabrafenib, encorafenib, regorafenib, sorafenib y vemurafenib.

Los ejemplos no limitantes de inhibidores de MEK incluyen binimetinib, CI-1040, cobimetinib, PD318088, PD325901, PD334581, PD98059, refametinib, selumetinib y trametinib.

Los ejemplos no limitantes de inhibidores de ERK incluyen LY3214996, LTT462, MK-
30 8353, SCH772984, ravoxertinib, ulixertinib y un ERKi como se describe en el documento WO 2017/068412.

Los ejemplos no limitantes de inhibidores de PI3K incluyen análogos de 17-hidroxivortmanina (*por ejemplo*, documento WO 06/044453); AEZS-136; alpelisib; AS-252424;

buparlisib; CAL263; copanlisib; CUDC-907; dactolisib (documento WO 06/122806); demetoxviridina; duvelisib; GNE-477; GSK1059615; IC87114; idelalisib; INK1117; LY294002; Palomid 529; paxalisib; perifosina; PI-103; clorhidrato de PI-103; pictilisib (*por ejemplo*, documentos WO 09/036.082; WO 09/055.730); PIK 90; PWT33597; SF1126; sonolisib; TGI 00-115; TGX-221; XL147; XL-765; wortmanina; y ZSTK474.

Los ejemplos no limitantes de inhibidores de AKT incluyen Akt-1-1 (inhibe Akt1) (Barnett y col. (2005) *Biochem. J.*, 385 (Pt. 2), 399-408); Akt-1-1,2 (Barnett *et al.* (2005) *Biochem. J.*, 385 (Pt. 2), 399-408); Akt-1-1,2 (Barnett *et al.* (2005) *Biochem. J.* 385 (Pt. 2), 399-408); API-59CJ-Ome (*e.g.*, Jin *et al.* (2004) *Br. J. Cancer* 91, 1808-12); compuestos de 1-H-imidazo[4,5-c]piridinilo (*por ejemplo*, documento WO05011700); indol-3-carbinol y sus derivados (*por ejemplo*, patente US N.º 6.656.963; Sarkar y Li (2004) *J Nutr.* 134 (12 Suppl), 3493S-3498S); perifosina, Dasmahapatra *et al.* (2004) *Clin. Cancer Res.* 10(15), 5242-52, 2004); análogos de lípidos de éter de fosfatidilinositol (*por ejemplo*, Gills y Dennis (2004) *Expert. Opin. Investig. Drugs* 13, 787-97); triciribina (Yang *et al.* (2004) *Cancer Res.* 64, 4394-9); compuestos de imidazooxazona que incluyen clorhidrato de trans-3-amino-1-metil-3-[4-(3-fenil-5H-imidazo[1,2-c]pirido[3,4-e][1,3]oxazin-2-il)fenil]-ciclobutanol (WO documento 2012/137870); afuresertib; capivasertib; MK2206; y patasertib.

Los ejemplos no limitantes de inhibidores de TOR incluyen deforolimus; inhibidores de TORC1/TORC2 competitivos con ATP, incluidos PI-103, PP242, PP30 y torina 1; inhibidores de TOR en el potenciador de FKBP12, rapamicinas y sus derivados, incluyendo temsirolimus, everolimus, WO 9409010; rapalogs, *por ejemplo* como se describe en los documentos WO 98/02441 y WO 01/14387, *por ejemplo* AP23573, AP23464 o AP23841; 40-(2-hidroxi-etil)rapamicina, 40-[3-hidroxi(hidroximetil)metilpropanoato]-rapamicina; 40-epi-(tetrazolil)-rapamicina (también llamada ABT578); 32-desoxorapamicina; 16-pentiniloxi-32(S)-dihidrorapamicina y otros derivados descritos en el documento WO 05/005434; derivados descritos en los documentos US 5.258.389, WO 94/090101, WO 92/05179, US 5.118.677, US 5.118.678, US 5.100.883, US 5.151.413, US 5.120.842, WO 93/111130, WO 94/02136, WO 94/02485, WO 95/14023, WO 94/02136, WO 95/16691, WO 96/41807, WO 96/41807 y US 5.256.790; y derivados de rapamicina que contienen fósforo (*por ejemplo*, WO 05/016252).

Los ejemplos no limitantes de inhibidores de MCL-1 incluyen AMG-176, MIK665 y S63845.

Los ejemplos no limitantes de inhibidores de SHP2 incluyen inhibidores de SHP2 descritos en los documentos WO 2019/167000 y WO 2020/022323.

Ejemplos adicionales no limitantes de agentes anticancerígenos que son adecuados para su uso incluyen 2-etilhidrazida, 2,2',2''-triclorotrietilamina, ABVD, aceglatona, acemanano, glucósido de aldofosfamida, alfaradina, amifostina, ácido aminolevulínico, anagrelida, ANCER, aneastim, inmunotoxinas anti-CD22, hierbas antitumorigénicas, apaziquona, arglabina, trióxido de arsénico, azatioprina, BAM 002 (Novelos), bcl-2 (Genta), bestrabucil, biricodar, bisantreno, bromocriptina, brostalicina, briostatina, butionilina sulculinilina, caliculina, agentes antineoplásicos no específicos del ciclo celular, celmoleuquina, clodronato, clotrimazol, ocfosfato de citarabina, DA 3030 (Dong-A), defofamina, denileuquina diftitox, dexrazoxano, diaziquona, ácido dicloroacético, dilazep, discodermolida, docosanol, doxercalciferol, edelfosina, eflornitina, EL532 (Elan), elfomitina, elsamitrucina, eniluracilo, etanidazol, exisulind, ferruginol, reforzador de ácido fólico tales como ácido frolínico, gacitosina, nitrato de galio, combinación de gimeracil/oteracil/tegafur (S-1), glicopina, diclorhidrato de histamina, HIT diclofenaco, terapia génica de HLA-B7 (Vical), fetoproteína alfa fetal humana, ibandronato, ácido ibandrónico, régimen quimioterapéutico ICE, imexon, iobenguane, IT-101 (CRLX101), laniquidar, LC 9018 (Yakult), leflunomida, lentinano, levamisol + fluorouracilo, lovastatina, lucantona, masoprocol, melarsoprol, metoclopramida, miltefosina, miproxifeno, mitoguazona, mitozolomida, mopidamol, motexafina gadolinio, MX6 (Galderma), naloxona + pentazocina, nitracrina, nolatrexed, NSC 631570 octreotide (Ucrania), olaparib, proteína P-30, PAC-1, palifermina, pamidronato, ácido pamidrónico, polisulfato de pentosano sódico, fenamet, picibanilo, pixantrona, platino, ácido podofilínico, porfímero de sodio, PSK (polisacárido-K), anticuerpo policlonal antitimocítico de conejo, rasburiembodiment, ácido retinoico, etidronato de renio Re 186, romurtide, samario (153 Sm) lexicidronam, sizofiran, fenilacetato de sodio, ácido esparfósico, espirogermanio, cloruro de estroncio 89, suramina, swainsonina, talaporfina, tariquidar, tazaroteno, tegafur-uracilo, temoporfina, ácido tenuazónico, tetraclorodecaóxido, trombopoyetina, etil etiopurpurina de estaño, tirapazamina, TLC ELL-12, tositumomab-yodo 131, combinación de trifluridina y tipiracilo, troponina I (Harvard University, US), uretano, valspodar, verteporfina, ácido zoledrónico y zosuquidar.

La presente divulgación proporciona además un método para usar los compuestos de la fórmula (I) o las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento, en combinación con radioterapia para tratar el cáncer. Las técnicas para administrar radioterapia se conocen en la técnica y estas técnicas se pueden usar en la terapia de combinación descrita en este documento. La administración del compuesto de la fórmula (I) en esta terapia de combinación se puede determinar como se describe en el presente documento.

La radioterapia se puede administrar a través de uno de varios métodos, o una combinación de métodos, que incluyen, sin limitación, terapia de haz externo, radioterapia interna, radiación de implante, radiocirugía estereotáctica, radioterapia sistémica, radioterapia y braquiterapia intersticial permanente o temporal. El término “braquiterapia”, como se usa en este documento, se refiere a la radioterapia administrada por un material radiactivo confinado espacialmente insertado en el cuerpo en o cerca de un tumor u otro sitio de enfermedad de tejido proliferativo. El término pretende, sin limitación, incluir la exposición a isótopos radiactivos (por ejemplo, At-211, I-131, I-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32, e isótopos radiactivos de Lu). Las fuentes de radiación adecuadas para su uso como acondicionador celular de la presente divulgación incluyen tanto sólidos como líquidos. A modo de ejemplo no limitativo, la fuente de radiación puede ser un radionúclido, como I-125, I-131, Yb-169, Ir-192 como fuente sólida, I-125 como fuente sólida u otros radionucleidos que emiten fotones, partículas beta, radiación gamma u otros rayos terapéuticos. El material radiactivo también puede ser un fluido elaborado a partir de cualquier solución de radionúclido (s), por ejemplo, una solución de I-125 o I-131, o se puede producir un fluido radiactivo utilizando una suspensión de un fluido adecuado que contenga pequeñas partículas de radionucleidos sólidos, tales como Au-198, Y-90. Además, el o los radionúclidos pueden incorporarse en un gel o microesferas radiactivas.

La presente divulgación también proporciona métodos para terapias de combinación en las que se sabe que el agente activo adicional modula otras vías, u otros componentes de la misma vía, o incluso conjuntos superpuestos de enzimas diana que se utilizan en combinación con un compuesto de la fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En una forma de realización, tal terapia incluye, pero sin limitación, la combinación de uno o más compuestos de la fórmula (I) con agentes quimioterapéuticos, agentes inmunoterapéuticos, agentes de terapia hormonal, anticuerpos terapéuticos, agentes de terapia dirigida y tratamiento con radiación, para proporcionar un efecto terapéutico sinérgico o aditivo.

Los compuestos de la divulgación se pueden usar en combinación con los agentes descritos en este documento u otros agentes adecuados, dependiendo de la afección que se esté tratando. Por lo tanto, en algunas formas de realización, el uno o más compuestos de la divulgación se coadministrarán con otros agentes como se describió con anterioridad. Cuando se usa en terapia de combinación, los compuestos descritos en este documento se administran con el segundo agente de forma simultánea o separada. Esta administración en combinación puede incluir la administración simultánea de los dos agentes en la misma forma de dosificación, la administración simultánea en formas de dosificación separadas y la administración por separado. Es decir, un

compuesto de la fórmula (I) y cualquiera de los agentes descritos con anterioridad pueden formularse juntos en la misma forma de dosificación y administrarse simultáneamente. De modo alternativo, un compuesto de la fórmula (I) y cualquiera de los agentes descritos con anterioridad pueden administrarse simultáneamente, en donde ambos agentes están presentes en formulaciones separadas. En otra alternativa, se puede administrar un compuesto de la fórmula (I) seguido de cualquiera de los agentes descritos con anterioridad, o viceversa. En algunas formas de realización del protocolo de administración por separado, un compuesto de la fórmula (I) y cualquiera de los agentes descritos con anterioridad se administran con unos pocos minutos de diferencia, unas pocas horas o unos pocos días de diferencia.

Dado que un aspecto de la presente divulgación contempla el tratamiento de la enfermedad/afecciones con una combinación de compuestos farmacéuticamente activos que pueden administrarse por separado, la divulgación se refiere además a la combinación de composiciones farmacéuticas separadas en forma de kit. El kit comprende dos composiciones farmacéuticas independientes: un compuesto de la fórmula (I) y un segundo compuesto farmacéutico. El kit comprende un recipiente para contener las composiciones separadas, como una botella dividida o un paquete de aluminio dividido. Ejemplos adicionales de contenedores incluyen jeringas, cajas y bolsas. En algunas formas de realización, el kit comprende instrucciones para el uso de los componentes separados. La forma de kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferentemente en diferentes formas de dosificación (por ejemplo, oral y parenteral), se administran a diferentes intervalos de dosificación, o cuando el profesional de la salud que prescribe desea la titulación de los componentes individuales de la combinación.

La presente divulgación también proporciona el compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso en terapia, o el uso del compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, en terapia. La presente divulgación también proporciona el compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento del cáncer, o el uso de un compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento del cáncer. La presente divulgación también proporciona el compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer, o el uso del compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer. La presente divulgación también proporciona el compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, y un agente anticancerígeno adicional, para su uso en el tratamiento del cáncer, o el uso

del compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable y el agente anticancerígeno adicional para tratar el cáncer. La divulgación también proporciona el compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, y un agente anticancerígeno adicional, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer, o el uso del compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, y el agente anticancerígeno adicional, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer. La presente divulgación también proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, para su uso en el tratamiento del cáncer, o el uso de la composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, para tratar el cáncer. La presente divulgación también proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, y un agente anticancerígeno adicional, para su uso en el tratamiento del cáncer, o el uso de la composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula (I), o su sal farmacéuticamente aceptable, y el agente anticancerígeno adicional, para tratar el cáncer.

Métodos para preparar los compuestos de la divulgación

En los siguientes ejemplos se describen varios métodos para preparar los compuestos de esta divulgación. Los materiales de partida y los intermedios se compran, se preparan a partir de procedimientos conocidos o como se ilustra de otro modo.

En todos los ejemplos y esquemas sintéticos, las abreviaturas y acrónimos pueden usarse con los siguientes significados a menos que se indique lo contrario:

anhidr. = anhidro; ac. = acuoso; atm = atmósfera; Bodipy-GDP = mezcla de ((2R,3S,4R,5R)-5-(2-amino-6-oxo-1,6-dihidro-9H-purin-9-il)-3-(((2-(3-(5,5-difluoro-7,9-dimetil-5H-4l4,5l4-dipirrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-rinin-3-il)propanamido)etil)carbamoil)oxi)-4-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metil hidrógeno difosfato y ((2R,3R,4R,5R)-5-(2-amino-6-oxo-1,6-dihidro-9H-purin-9-il)-4-(((2-(3-(5,5-difluoro-7,9-dimetil-5H-4l4,5l4-dipirrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-3-il)propanamido)etil)carbamoil)oxi)-3-hidroxitetrahidrofuran-2-il)metil hidrógeno difosfato (InvitrogenTM, número de catálogo G22360); br s = singlete ancho; Bu = butilo; t-Bu = *ter*-butilo; cataCxium[®] C = trans-Di(μ-acetato)bi [o-(di-o-tolilfosfino) bencil]dipaladio (II), C = CDCl₃ = cloroformo deuterado; CDI = 1,1'-carbonildiimidazol, CELITE = tierra de diatomeas; CF₃ = trifluorometilo; cGMP = monofosfato de guanosina cíclico; CH₃NO₂ = nitrometano; DCM = diclorometano; DETA-NO = aducto de dietilentriamina / óxido nítrico;

DIAD = azodicarboxilato de diisopropilo; DIEA / DIPEA = *N,N*-Diisopropiletilamina; DME = dimetoxietano, DMEA = *N*, *N*-dimetiletanamina, DMF = *N,N*-dimetilformamida; DMP = peryodinano de Dess–Martin; DMS = dimetilsulfuro; DMSO = dimetilsulfóxido; DPPF o dppf = 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; DTT = ditiotreitól; EDTA = ácido etilendiaminotetraacético; equiv, eq. = equivalente (s); Et = etilo; Et₃N = trietilamina; EtOAc = acetato de etilo; EtOH = etanol; catalizador de Grubbs = (1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidiniliden)dicloro(fenilmetilen)(triciclohexilfosfina) rutenio; GTP = trifosfato de guanosina; h = hora; HEPES = ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico; HMDS = hexametidisilazano; HPLC = cromatografía líquida de alta presión; En t. = intermedio; iPr = isopropilo; IP = puntos de inflexión; *i*-PrOH = isopropanol; KHMDs = bis(trimetilsilil)amida de potasio; LCMS, LC/MS = cromatografía líquida-espectrometría de masas; min, min. = minuto; LDA = diisopropilamida de litio; M = molar; Me = metilo; MeCN, ACN = acetonitrilo; MeOH = metanol; pf, p.f. = punto de fusión; mpk = miligramos por kilogramo; MsCl = cloruro de metanosulfonilo; MPLC = cromatografía líquida de media presión; N = normal; NaOMe = metóxido de sodio; NMR = resonancia magnética nuclear; N.D. = no determinado; PDA = matriz de fotodiodos; pet. éter = éter de petróleo; Pd-C = paladio sobre carbono; Pd₂(dba)₃ = tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0); Ph = fenilo; Pr = propilo; psi = libras por pulgada cuadrada de calibre; POCl₃ = cloruro de óxido de fósforo (V); PTLC, TLC preparativa = cromatografía en capa fina preparativa; rac = racémico; RT = tiempo de retención; RP-HPLC = HPLC de fase inversa; ta = temperatura ambiente; sat. = saturado; SFC = cromatografía de fluidos supercríticos; SOS = Son of Sevenless; Sphos Pd G3 = (2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) metanosulfonato; TBAF = fluoruro de tetra-*n*-butilamonio; TBSCl = cloruro de *ter*-butildimetilsililo; TFA = ácido trifluoroacético; TLC = cromatografía en capa fina; THF = tetrahidrofurano; TMS = trimetilsililo; TWEEN = monolaurato de polioxietilen(20)sorbitano; VCD = dicroísmo circular vibracional; v, v/v = volumen, volumen a volumen; p, p/p = peso, peso a peso, XPhos-Pd-G3 = metanosulfonato de (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)] paladio (II); μm = micrómetro.

EJEMPLOS

Los compuestos descritos en el presente documento se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos de los siguientes esquemas y ejemplos, usando materiales apropiados y se ejemplifican adicionalmente mediante los siguientes ejemplos específicos. Sin embargo, los compuestos ilustrados en los ejemplos no deben interpretarse como que forman el único género

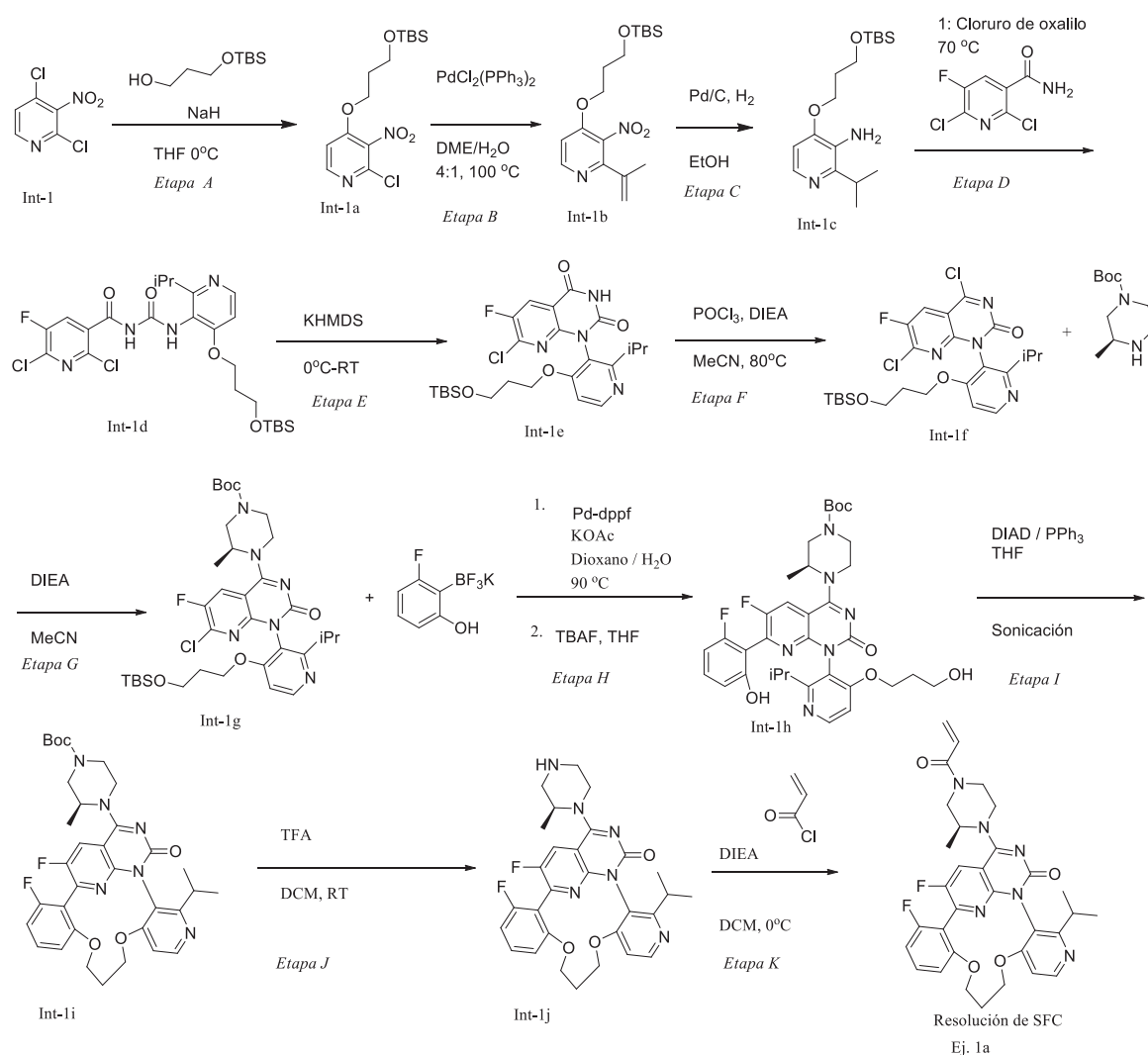
que se considera como la divulgación. Los ejemplos ilustran adicionalmente detalles para la preparación de los compuestos de la presente divulgación. Los expertos en la materia comprenderán fácilmente que pueden usarse variaciones conocidas de las condiciones y procesos de los siguientes procedimientos preparativos para preparar estos compuestos. Estos ejemplos se proporcionan únicamente con el propósito de ilustrar más y no pretenden ser limitaciones de la divulgación. Cualquier intermedio descrito a continuación se puede denominar en este documento por su número precedido por “Int–”.

La concentración se refiere a la eliminación de los componentes volátiles a presión reducida (por ejemplo, mediante evaporación rotatoria), a menos que se indique lo contrario. Todas las temperaturas están en grados Celsius a menos que se indique lo contrario. Los espectros de masas (MS) se midieron mediante espectroscopia de masas de iones (ESI) por electropulverización en modo de detección de iones positivos y m/z se refiere al ión $[M + H]^+$ a menos que se indique lo contrario. Los espectros de ^1H RMN se registraron a 400–500 MHz a temperatura ambiente, a menos que se indique lo contrario. Los protones reportados como 0,5 H se deben a señales rotaméricas. RP–HPLC se refiere a HPLC de fase inversa en columnas preparativas o semipreparativas funcionalizadas en C18 con elución en gradiente usando acetonitrilo y agua modificada con ácido trifluoroacético o hidróxido de amonio como eluyentes y las fracciones se liofilizaron o concentraron por evaporación rotativa, a menos que se indique lo contrario. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice se logró usando un sistema de cromatografía ultrarrápida (por ejemplo, ISCO® o Biotage®) y columnas comerciales de gel de sílice preempaquetadas con elución usando los sistemas de disolventes indicados. Los compuestos descritos en el presente documento se sintetizaron como racematos, a menos que se indique lo contrario, en los procedimientos experimentales y las tablas de compuestos. Ciertos productos/intermedios en los ejemplos incluyen la indicación de “Pico 1” y/o “Pico 2”, que se refieren al orden de elución del producto/intermedio indicado de la columna de cromatografía (*por ejemplo*, una columna SFC) utilizada para aislar el compuesto en las condiciones especificadas. Así, por ejemplo, el pico 1 se refiere al primer compuesto que eluye, por ejemplo, el primer estereoisómero que eluye (*por ejemplo*, un primer atropisómero que eluye), en las condiciones especificadas. Los materiales de partida 2,5–dicloro–3–nitropiridina y (E)–*ter*–butildimetil((4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)but–3–en–1–il)oxi)silano se adquirieron de Sigma Aldrich.

Las columnas SFC utilizadas en la resolución quiral de estereoisómeros se resumen en la siguiente tabla:

Columna de SFC	Abreviación de columna de SFC
AD-H, 21 mm × 250 mm	Columna A
AD-H, 30 mm × 250 mm	Columna B
AD-H, 50 mm × 250 mm	Columna C
AD, 30 mm × 250 mm	Columna D
AS, 30 mm × 250 mm	Columna E
OD-H, 30 mm × 250 mm	Columna F
OD-H, 21 mm × 250 mm	Columna G
OD, 30 mm × 250 mm	Columna H
IA, 21 mm × 250 mm	Columna I
IC, 30 mm × 250 mm	Columna J
IF, 21 mm × 250 mm	Columna K
IG, 30 mm × 250 mm	Columna L
IG, 50 mm × 250 mm	Columna M
Phenomenex-Cellulose-2, 50 mm × 250 mm	Columna N
Phenomenex Lux Cellulose-4, 30 mm x 250 mm	Columna O
Phenomenex-Cellulose-2, 30 mm × 250 mm	Columna P
Lux-2, 21 mm × 250 mm	Columna Q
Lux-2, 30 mm × 250 mm	Columna R
OJ-H, 21 mm × 250 mm	Columna S
(<i>R,R</i>)-Whelk-O1, 21 mm × 250 mm	Columna T
ChromegaChiral SFC CCO, 21 mm × 250 mm	Columna U
AD, 50 mm × 250 mm	Columna V

Ejemplo 1a: 18,21-Difluoro-2-[(2*S*)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-12,13-dihidro-4*H*,11*H*-1,19-etenopirido[4,3-*f*]pirimido[1,6-*h*][1,5,8,10]benzodioxadiazaciclotridecin-4-ona



Etapa A: 4-(3-((*ter*-Butildimetilsilil)oxi)propoxi)-2-cloro-3-nitropiridina (**Int-1a**)

3-((*ter*-Butildimetilsilil)oxi)propan-1-ol (7,60 g, 39,9 mmol) se disolvió en tetrahydrofurano (121 ml), se enfrió hasta 0 °C y se cargó con hidruro de sodio (1,60 g, 39,9 mmol) y se dejó agitar a esa temperatura durante 30 minutos. La reacción se cargó con 2,4-dicloro-3-nitropiridina (7,00 g, 36,3 mmol) en porciones y se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se neutralizó con cloruro de amonio acuoso saturado, se diluyó con EtOAc, se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó en gel de sílice 0-25 % de EtOAc/hexanos para proporcionar 4-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-2-cloro-3-nitropiridina (**Int-1a**). MS (ESI) [M+H]⁺ *m/z* 347.

Etapa B: 4-(3-((*ter*-Butildimetilsilil)oxi)propoxi)-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (**Int-1b**)

Se añadió 4-(3-((*ter*-Butildimetilsilil)oxi)propoxi)-2-cloro-3-nitropiridina (5,00 g, 14,4 mmol) y carbonato de cesio (14,1 g, 43,2 mmol) a un matraz de base redonda de 200 ml equipado

con barra de agitación magnética, se evacuaron bajo nitrógeno y se cargó con DME (38,4 ml) / agua (9,6 ml) y éster pinacólico de ácido isopropenilborónico (3,25 ml, 17,3 mmol), se desgasificó bajo nitrógeno tres veces y se cargó con dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,01 g, 1,44 mmol). La reacción se desgasificó bajo nitrógeno, se fijó con un condensador de reflujo y se calentó hasta 100 °C durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se neutralizó con 50 ml de cloruro de amonio acuoso saturado, se extrajo 2 × 100 ml de EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó en gel de sílice 10–50 % de EtOAc / hexanos para proporcionar 4–(3–((*ter*–butildimetilsilil)oxi)propoxi)–3–nitro–2–(prop–1–en–2–il)piridina (**Int–1b**). MS (ESI) m/z 353.

10

Etapas C: 4–(3–((*ter*–Butildimetilsilil)oxi)propoxi)–2–isopropilpiridin–3–amina (**Int–1c**)

4–(3–((*ter*–Butildimetilsilil)oxi)propoxi)–3–nitro–2–(prop–1–en–2–il)piridina (4,20 g, 11,9 mmol) se disolvió en etanol (100 ml), se desgasificó bajo nitrógeno, se cargó con Pd–C (10 % p/p, húmedo) (840 mg), se desgasificó bajo nitrógeno, se evacuó bajo balón de hidrógeno y se dejó agitar durante 24 h a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. La reacción se filtró por CELITE y se concentró al vacío para proporcionar 4–(3–((*ter*–butildimetilsilil)oxi)propoxi)–2–isopropilpiridin–3–amina (**Int–1c**), que se usó sin purificación adicional. MS (ESI) $[M+H]^+$: m/z 325.

15

20 Etapas D: *N*–((4–(3–((*ter*–Butildimetilsilil)oxi)propoxi)–2–isopropilpiridin–3–il)carbamoil)–2,6–dicloro–5–fluoronicotinamida (**Int–1d**)

A una solución agitada de 2,6–dicloro–5–fluoronicotinamida (1,15 g, 5,48 mmol) en THF (25 ml) se añadió una solución 2 M de cloruro de oxalilo en DCM (2,60 ml, 5,20 mmol) y la reacción se calentó hasta 75 °C con un condensador de reflujo adjunto durante 1 h. La reacción se enfrió hasta 0 °C y una solución de 4–(3–((*ter*–butildimetilsilil)oxi)propoxi)–2–isopropilpiridin–3–amina (1,87 g, 5,75 mmol) en THF (5 ml) se añadió gota a gota. La reacción se dejó bajo agitación durante 1 h. La reacción se neutralizó con 10 ml de cloruro de sodio y amonio saturado, se extrajo 2 × 50 ml de EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró al vacío y se purificó en gel de sílice 0–100 % hexanos / 3:1 EtOAc/EtOH para proporcionar *N*–((4–(3–((*ter*–butildimetilsilil)oxi)propoxi)–2–isopropilpiridin–3–il)carbamoil)–2,6–dicloro–5–fluoronicotinamida (**Int–1d**). MS (ESI) $[M+H]^+$: m/z 559 / 561.

25

30

Etapla E: 1-(4-(3-((*ter*-Butildimetilsilil)oxi)propoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoropirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Int-1e)

5 *N*-((4-(3-((*ter*-Butildimetilsilil)oxi)propoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)carbamoil)-2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida (1,72 g, 3,07 mmol) se disolvió en THF (20 ml), se enfrió hasta 0 °C, se cargó con una solución 1 M de KHMDs en THF (6,46 mL, 6,46 mmol) y se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se neutralizó con 10 ml de cloruro de amonio saturado, se extrajo 2 × 50 ml de EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 1-(4-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoropirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Int-1e), que
10 se usó sin purificación adicional. MS (ESI) [M+H]⁺: *m/z* 523.

Etapla F: 1-(4-(3-((*ter*-Butildimetilsilil)oxi)propoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-4,7-dicloro-6-fluoropirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (Int-1f)

15 1-(4-(3-((*ter*-Butildimetilsilil)oxi)propoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoropirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (1,57 g, 3,00 mmol) se disolvió en CH₃CN (20 ml), se cargó con DIEA (1,05 ml, 6,00 mmol) y POCl₃ (0,336 ml, 3,60 mmol) y se calentó hasta 80 °C durante 1 h. La reacción se evaporó en el rotovap y se secó a alto vacío durante 10 minutos para proporcionar 1-(4-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-4,7-dicloro-6-fluoropirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (Int-1f) y se usó sin purificación adicional
20 MS (ESI) [M+H]⁺: *m/z* 540,8 / 542,9.

Etapla G: *ter*-butil (*S*)-4-(1-(4-(3-((*ter*-Butildimetilsilil)oxi)propoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (Int-1g)

25 1-(4-(3-((*ter*-Butildimetilsilil)oxi)propoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-4,7-dicloro-6-fluoropirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (1,63 g, 3,00 mmol) se disolvió en acetonitrilo (20 ml), se enfrió hasta 0 °C, se cargó con DIEA (2,01 ml, 12,0 mmol), luego *ter*-butil (*S*)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (0,721 g, 3,60 mmol) y se dejó agitar durante 30 minutos. La reacción se neutralizó con 1:1 bicarbonato de sodio saturado / agua, se dejó agitar durante 5
30 minutos y las capas orgánicas se separaron. La capa acuosa se extrajo con 2 × 25 ml de EtOAc, se combinó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó en gel de sílice 0-100 % 3:1 EtOAc/EtOH / hexanos para proporcionar *ter*-butil (*S*)-4-(1-(4-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoro-2-oxo-1,2-

dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-1g**) MS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*: 705.

Etapas H: *ter*-Butil (3*S*)-4-(6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(4-(3-hidroxipropoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-1h**)

Se añadió *ter*-Butil (3*S*)-4-(1-(4-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (0,500 g, 0,709 mmol), 3-fluoro-2-(trifluoro-λ⁴-boraneil)fenolato de potasio (0,200 g, 0,922 mmol), acetato de potasio (0,278 g, 2,84 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) a un vial de centelleo de 20 ml equipado con barra de agitación magnética, se desgasificó bajo nitrógeno, se cargó con dioxano (3,0 ml) / agua (0,50 ml), se desgasificó 3 veces bajo nitrógeno y se calentó hasta 90 °C durante 1 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se neutralizó con 10 ml 1:1 agua / bicarbonato de sodio saturado, se extrajo 2 × 25 ml de EtOAc, se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El residuo crudo se extrajo en 10 ml de THF, se cargó con una solución 1 M de TBAF en THF (1,77 ml, 1,77 mmol) y se dejó agitar durante 1,5 h a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con NH₄Cl saturado, se extrajo una vez EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró al vacío y se purificó en gel de sílice 0-100 % 3:1 EtOAc/EtOH / hexanos para proporcionar *ter*-butil (3*S*)-4-(6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(4-(3-hidroxipropoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-1h**). MS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*:667.

Etapas I: (**Int-1i**)

ter-Butil (3*S*)-4-(6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(4-(3-hidroxipropoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (61 mg, 0,091 mmol) y trifenilfosfina (60,0 mg, 0,229 mmol) se cargaron con THF (4,7 ml), se desgasificó bajo nitrógeno, se cargó con azodicarboxilato de diisopropilo (36,0 µl, 0,183 mmol) y se sonicó durante 10 minutos. Los solventes se removieron al vacío y el residuo se purificó en gel de sílice 0-100 % hexanos / 3:1 EtOAc/EtOH para proporcionar **Int-1i**. MS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*:647.

Etapas J: **Int-1j**

Int-1i (137 mg, 0,211 mmol) se disolvió en DCM (4 ml), se cargó con TFA (0,814 ml, 10,6 mmol) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se evaporó al vacío para proporcionar **Int-1j**+3TFA crudo y se usó sin purificación adicional. MS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*: 549.

5

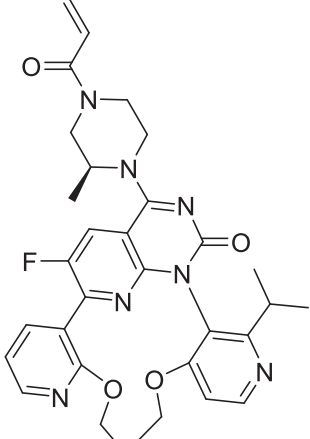
Etapas K: Ej. 1a: 18,21-difluoro-2-[(2*S*)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-12,13-dihidro-4*H*,11*H*-1,19-etenopirido[4,3-*f*]pirimido[1,6-*h*][1,5,8,10]benzodioxadiazaciclotridecin-4-ona

Int-1j+3TFA (200 mg, 0,225 mmol) se disolvió en DCM (2,25 ml), se enfrió hasta 0 °C, se cargó con DIEA (157 µL, 0,898 mmol), cloruro de acrilóilo (20 µl, 0,25 mmol) y se dejó agitar durante 1 h. La reacción se neutralizó por adición de 2 ml de bicarbonato de sodio saturado, se extrajo 2 × 10 ml de EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío, se purificó en gel de sílice, 0–100 % 3:1 EtOAc/EtOH. El material racémico se resolvió por Columna SFC A, Condición: MeOH con 0,1 % de NH₄OH para proporcionar 18,21-difluoro-2-[(2*S*)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-12,13-dihidro-4*H*,11*H*-1,19-etenopirido[4,3-*f*]pirimido[1,6-*h*][1,5,8,10]benzodioxadiazaciclotridecin-4-ona (**Ej. 1a**, pico 1) en forma de un atropisómero simple.

MS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*: 603 ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,38 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,52 – 7,45 (m, 1H), 7,06 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 6,98 – 6,90 (m, 2H), 6,90 – 6,79 (m, 1H), 6,26 – 6,16 (m, 1H), 5,77 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,45 (m, 2H), 4,32 (m, 1H), 4,19 – 4,06 (m, 2H), 3,99 (m, 2H), 3,67 – 3,47 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,90 – 1,76 (m, 1H), 1,41 (m, 3H), 1,13 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,90 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

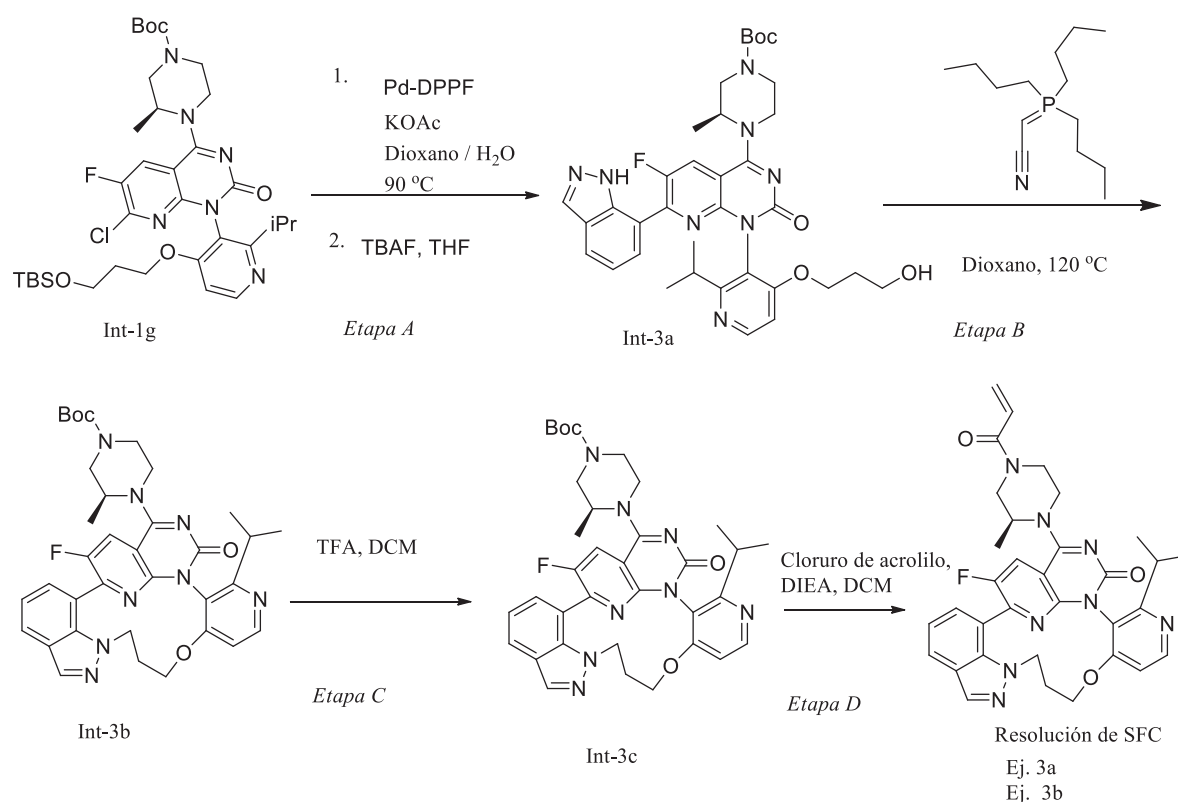
El Ejemplo 2a se preparó como se describió en el Ejemplo 1 usando **Int-1g** con (ácido 2-hidroxipiridin-3-il)borónico).

Ej. N.º	Estructura	Nombre del compuesto	[M+H] ⁺ hallado	Condiciones de SFC
---------	------------	----------------------	----------------------------	--------------------

2a		21-fluoro-2-[(2 <i>S</i>)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-12,13-dihidro-4 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -1,19-(etandiiliden)dipirido[4,3- <i>b</i> :3',2'- <i>h</i>]pirimido[1,6- <i>d</i>][1,10,4,6]dioxadiazac iclotridecin-4-ona (Pico 1)	586	Columna S MeOH con 0,1 % de NH ₄ OH 20 % de CO ₂ Pico 1
----	---	---	-----	--

Ejemplo 3a/3b: 22-fluoro-2-[(2*S*)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-12,13-dihidro-4*H*,11*H*-1,20-etenopirido[4',3':2,3]pirimido[1',6':4,5][1,4,6,10]oxatriazac iclotridecino[8,9,10-*hi*]indazol-4-ona

5



Etapa A: *ter*-butil (S)-4-(6-fluoro-1-(4-(3-hidroxipropoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-(1*H*-indazol-7-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-3a**)

Se añadió *ter*-Butil (S)-4-(1-(4-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-1g**) (71,4 mg, 0,101 mmol), 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indazol (0,037 g, 0,152 mmol), acetato de potasio (0,040 g, 0,405 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (8,3 mg, 10,1 μ mol) a un vial de centelleo de 20 ml equipado con barra de agitación magnética, se desgasificó bajo nitrógeno, se cargó con dioxano (0,87 ml) / agua (0,15 ml), se desgasificó tres veces bajo nitrógeno y se calentó hasta 90 °C durante 30 min. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se neutralizó con 2 ml 1:1 agua / cloruro de amonio saturado, se extrajo 1 $\times$ 25 ml de EtOAc, se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El residuo crudo se extrajo en 5 ml de THF, se cargó con solución 1,0 M de TBAF en THF (0,506 ml, 0,506 mmol) y se dejó agitar durante 1,5 h a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con NH₄Cl saturado, se extrajo 1 $\times$ 15 ml de EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró al vacío y se purificó en gel de sílice 0-100 % 3:1 EtOAc/EtOH / DCM para proporcionar *ter*-butil (S)-4-(6-fluoro-1-(4-(3-hidroxi)propoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-(1*H*-indazol-7-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato. **Int-3a** MS (ESI) [M+H]⁺ *m/z* 673.

Etapas B: **Int-3b**

ter-Butil (S)-4-(6-fluoro-1-(4-(3-hidroxi)propoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-(1*H*-indazol-7-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (58 mg, 0,086 mmol) se disolvió en dioxano (4,3 ml), se cargó con cianometiltributylfosforano (45,2 μ l, 0,172 mmol), se desgasificó bajo nitrógeno y se calentó hasta 120 °C durante la noche. La reacción se concentró al vacío, se purificó en gel de sílice, 0-100 % 3:1 (EtOAc/EtOH) / DCM para proporcionar **Int 3b** con impurezas. La resina se trituró con hexanos, se sonizó, se filtró, se lavó 1 $\times$ hexanos para proporcionar **Int-3b** MS (ESI) [M+H]⁺ *m/z* 655.

Etapas C: **Int-3c**

Int-3b (68 mg, 0,104 mmol) se disolvió en DCM (2,0 ml), se cargó con TFA (800 μ l, 10,4 mmol) y se dejó agitar durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío para proporcionar **Int-3c**+3TFA en forma de un residuo crudo usado sin purificación adicional. MS (ESI) [M+H]⁺ *m/z* 555.

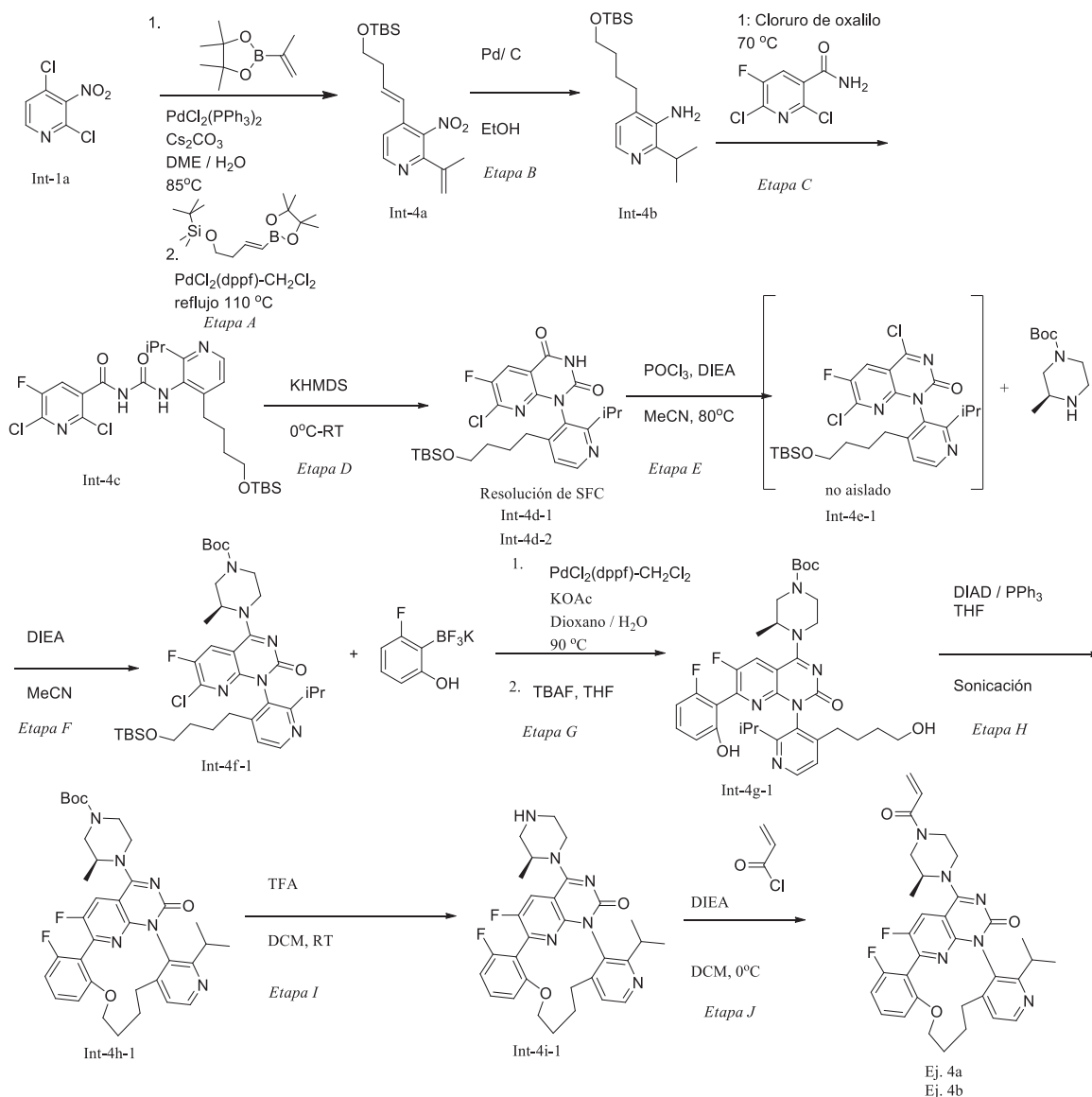
Etapa D: Ej. 3a/3b 22-fluoro-2-[(2S)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-12,13-dihidro-4H,11H-1,20-etenopirido[4',3':2,3]pirimido[1',6':4,5][1,4,6,10]oxatriazaciclotridecino[8,9,10-hi]indazol-4-ona

5 **Int-3c** (90 mg, 0,146 mmol) se disolvió en 4 ml de DCM, se cargó con DIEA (153 µl, 0,876 mmol), se enfrió hasta 0 °C, se cargó con cloruro de acrilóilo (14,0 µl, 0,175 mmol) y se dejó agitar a esa temperatura durante 1 h. La reacción se neutralizó con 2 ml de 1:1 bicarbonato de sodio saturado / agua, se filtró a través de un separador de fases de 4 ml, se extrajo una vez con 5 ml de DCM, se concentró al vacío y se purificó en gel de sílice, 0-100 % 3:1 EtOAc/EtOH /
10 DCM para proporcionar producto racémico. El producto se resolvió por cromatografía SFC, usando Columna T, Condición: MeOH con 0,25 % de DMEA, 50 % de CO₂ para proporcionar 22-fluoro-2-[(2S)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-12,13-dihidro-4H,11H-1,20-etenopirido[4',3':2,3]pirimido[1',6':4,5][1,4,6,10]oxatriazaciclotridecino[8,9,10-hi]indazol-4-ona (**Ej. 3a**, pico 1) en forma de un atropisómero simple.

15 MS (ESI) [M+H]⁺ *m/z* 609. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 16,9, 10,4 Hz, 1H), 6,22 (dd, J = 16,8, 8,6 Hz, 1H), 5,78 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 5,11 (m, 1H), 4,45 (d, J = 13,6 Hz, 0,5H), 4,34 (d, J = 13,4 Hz, 0,5H), 4,18 (m, 2,5H), 4,08 (d, J = 13,9 Hz, 0,5H), 4,00 – 3,77 (m, 3H), 3,72 (d, J = 13,5
20 Hz, 0,5H), 3,53 (dt, J = 14,0, 7,6 Hz, 1H), 3,37 (m, ov. 1H) 3,00 (t, J = 11,8 Hz, 0,5H), 2,91 (m, 1H), 2,41 – 2,24 (m, 1H), 2,16 (s, 1H), 1,37 – 1,23 (m, 3H), 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ej. 3b, *Pico 2* – 22-fluoro-2-[(2S)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-12,13-dihidro-4H,11H-1,20-etenopirido[4',3':2,3]pirimido[1',6':4,5][1,4,6,10]oxatriazaciclotridecino[8,9,10-hi]indazol-4-ona (**Ej. 3b**). MS (ESI) [M+H]⁺ *m/z* 609. ¹H RMN (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,35 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,88 (td, J = 17,5, 11,1 Hz, 1H), 6,22 (t, J = 14,1 Hz, 1H), 5,78 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,80 (m, 0,5H), 4,77 (m, 0,5H), 4,48 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 13,3 Hz, 0,5H), 4,27 (d, J = 13,4 Hz, 0,5H), 4,17 (m, 1,5zH), 4,03 (d, J = 13,8 Hz, 0,5H), 3,93 – 3,75 (m, 2H), 3,74 – 3,54 (m, 2H), 3,50 (dt, J = 13,8, 7,4 Hz, 1H), 3,29 (m, ov. 0,5H), 3,23 (d, J = 13,3 Hz, 0,5H), 2,91 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 2,36 – 2,25 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,47 – 1,39 (m, 3H), 1,15 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 4: 18,21-difluoro-2-[(2*S*)-2-metil-4-(prop-2-enil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,19-etenopirido[4,3-*f*]pirimido[1,6-*h*][1,8,10]benzoxadiazaciclodecin-4-ona



5

Etapa A: (*E*)-4-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)but-1-en-1-il)-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (**Int-4a**)

Se añadió 2,4-Dicloro-3-nitropiridina (**Int-1a**) (10,7 g, 55,5 mmol), carbonato de cesio (63,3 g, 194 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfito)paladio (II) (3,90 g, 5,55 mmol) a un matraz de base redonda de 250 ml equipado con barra de agitación magnética, se desgasificó bajo nitrógeno, se cargó con DME (90 ml) / agua (22,5 ml), se desgasificó dos veces bajo nitrógeno, se cargó con éster pinacólico de ácido isopropenilborónico (11,0 ml, 58,3 mmol). El matraz se equipó

con un condensador de reflujo y se dejó agitar durante 5 h a 85 °C. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente en un baño de hielo y sobre un embudo de argón, se cargó con (*E*)-*ter*-butildimetil((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-3-en-1-il)oxi)silano (22,7 mL, 63,8 mmol) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (4,53 g, 5,55 mmol). La reacción se desgasificó 3 veces bajo nitrógeno y se calentó a reflujo a 110 °C durante 16 h. La reacción se diluyó con 300 ml de EtOAc y 200 ml de cloruro de amonio saturado. Las capas acuosa y orgánica se filtraron a través de un taco de CELITE y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con 250 ml de EtOAc. Las capas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó en gel de sílice 0-40 % de EtOAc / hexanos, seguido por lento gradiente 0-15 % de EtOAc / hexanos para proporcionar (*E*)-4-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)but-1-en-1-il)-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (**Int-4a**). MS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*:349.

Etapa B: 4-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)butil)-2-isopropilpiridin-3-amina (**Int-4b**)

4-(4-((*ter*-Butildimetilsilil)oxi)butil)-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (1,67 g, 4,76 mmol) se disolvió en EtOH (24,0 ml), se desgasificó bajo nitrógeno, se cargó con Pd-C (0,101 g, 0,953 mmol), se desgasificó bajo nitrógeno y se dejó agitar en una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La reacción se filtró por un taco de CELITE y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 5 ml de DCM y se filtró a través de un filtro de 0,2 um para remover paladio sobre carbón residual en trazas para proporcionar 4-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)butil)-2-isopropilpiridin-3-amina. (**Int-4b**) MS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*:323. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,70 (m, 4H), 3,07 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 2,55 – 2,50 (m, 2H), 1,73 (m, 2H), 1,68 – 1,62 (m, 2H), 1,33 (m, 6H), 0,92 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

Etapa C: *N*-((4-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)butil)-2-isopropilpiridin-3-il)carbamoil)-2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida (**Int-4c**)

A una solución agitada de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida (4,42 g, 21,2 mmol) en THF (20 ml) a 75 °C se añadió una solución 2 M de cloruro de oxalilo en DCM (12,5 mL, 25,0 mmol) y la reacción se calentó hasta 75 °C con condensador de reflujo adjunto durante 1 h. La reacción se evaporó al vacío y se secó a alto vacío durante 30 minutos. El residuo se cargó con 20 ml de THF, se enfrió hasta 0 °C y una solución de 4-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)butil)-2-isopropilpiridin-3-amina (6,20 g, 19,2 mmol) en THF (10 ml) se añadió gota a gota. La reacción se dejó bajo agitación durante 1 h a 0 °C, luego se neutralizó a 0 °C con cloruro de amonio saturado

y se diluyó con 100 ml de EtOAc. La reacción se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación en gel de sílice, 0–50 % 3:1 EtOAc–EtOH / DCM dio *N*–((4–(4–((*ter*–butildimetilsilil)oxi)butil)–2–isopropilpiridin–3–il)carbamoil)–2,6–dicloro–5–fluoronicotinamida (**Int–4c**). MS (ESI) [M+H]⁺ *m/z* 557 / 559.

5

Etapas D: 1–(4–(4–((*ter*–butildimetilsilil)oxi)butil)–2–isopropilpiridin–3–il)–7–cloro–6–fluoropirido[2,3–*d*]pirimidin–2,4(1*H*,3*H*)–diona (Pico 1 SFC) (**Int–4d–1**)

N–((4–(4–((*ter*–Butildimetilsilil)oxi)butil)–2–isopropilpiridin–3–il)carbamoil)–2,6–dicloro–5–fluoronicotinamida (5,10 g, 9,15 mmol) se disolvió en THF (15,2 ml), se enfrió hasta 0 °C, se cargó con KHMDS (19,2 ml, 19,2 mmol) y se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se enfrió hasta 0 °C, se neutralizó con 100 ml de cloruro de amonio saturado, se extrajo 2 × 150 ml de EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, 0–100 % 3:1 EtOAc/EtOH / DCM para proporcionar 1–(4–(4–((*ter*–butildimetilsilil)oxi)butil)–2–isopropilpiridin–3–il)–7–cloro–6–fluoropirido[2,3–*d*]pirimidin–2,4(1*H*,3*H*)–diona (mezcla de atropisómeros). El producto se resolvió mediante SFC, Columna Q, Condición: 100 % de MeOH, 15 % de modificador en CO₂, para proporcionar:

Pico 1 – Int–4d–1 – 1–(4–(4–((*ter*–butildimetilsilil)oxi)butil)–2–isopropilpiridin–3–il)–7–cloro–6–fluoropirido[2,3–*d*]pirimidin–2,4(1*H*,3*H*)–diona. MS (ESI) [M+H]⁺ *m/z* 521; y

Pico 2 – Int–4d–2 – 1–(4–(4–((*ter*–butildimetilsilil)oxi)butil)–2–isopropilpiridin–3–il)–7–cloro–6–fluoropirido[2,3–*d*]pirimidin–2,4(1*H*,3*H*)–diona. MS (ESI) [M+H]⁺ *m/z* 521.

Etapas E y F: *ter*–Butil (*S*)–4–(1–(4–(4–((*ter*–butildimetilsilil)oxi)butil)–2–isopropilpiridin–3–il)–7–cloro–6–fluoro–2–oxo–1,2–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–4–il)–3–metilpiperazin–1–carboxilato (**Int–4f–1**)

1–(4–(4–((*ter*–Butildimetilsilil)oxi)butil)–2–isopropilpiridin–3–il)–7–cloro–6–fluoropirido[2,3–*d*]pirimidin–2,4(1*H*,3*H*)–diona (Pico 1 SFC) (**Int–4d–1**) (1,80 g, 3,45 mmol) se cargó con acetonitrilo (17,3 ml), DIEA (1,81 ml, 10,36 mmol), POCl₃ (0,386 ml, 4,15 mmol) se desgasificó bajo nitrógeno y se calentó hasta 80 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción con 1–(4–(4–((*ter*–butildimetilsilil)oxi)butil)–2–isopropilpiridin–3–il)–4,7–dicloro–6–fluoropirido[2,3–*d*]pirimidin–2(1*H*)–ona (**Int–4e–1**) se enfrió hasta 0 °C, se cargó con DIEA (1,81 ml, 10,4 mmol) y *ter*–butil (*S*)–3–metilpiperazin–1–carboxilato (0,830 g, 4,15 mmol) y se dejó agitar a esa temperatura durante 20 minutos. La reacción se neutralizó con 10 ml agua, se extrajo

2 × 25 ml de EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó en gel de sílice, 0–100 % 3:1 EtOAc/ EtOH / hexanos para proporcionar *ter*-butil (S)-4-(1-(4-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)butil)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-4f-1**). MS (ESI) [M+H]⁺ *m/z* 703.

Etapla G: *ter*-Butil (3S)-4-(6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(4-(4-hidroxibutil)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-4g-1**)

Se añadió *ter*-Butil (S)-4-(1-(4-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)butil)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (1,50 g, 2,13 mmol), 3-fluoro-2-(trifluoro-λ⁴-boraneil)fenolato (602 mg, 2,77 mmol), acetato de potasio (837 mg, 8,53 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (174 mg, 0,213 mmol) a un vial de centelleo de 20 ml equipado con barra de agitación magnética, se desgasificó bajo nitrógeno, se cargó con dioxano (9 ml) / agua (1,5 ml), se desgasificó 3 veces bajo nitrógeno y se calentó hasta 90 °C durante 1 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se neutralizó con 10 ml 1:1 agua / bicarbonato de sodio saturado, se extrajo 2 × 25 ml de EtOAc, se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El residuo crudo se extrajo en 10 ml de THF, se cargó con una solución 1 M de TBAF en THF (6,40 ml, 6,40 mmol) y se dejó agitar durante 1,5 h a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con 50 ml de NH₄Cl saturado / 100 ml de EtOAc y se dejó agitar durante 5 minutos con agitación vigorosa. La capa orgánica se separó, se lavó 1 × 25 ml de cloruro de amonio saturado, 25 ml salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró al vacío y se purificó en gel de sílice 0–100 % 3:1 EtOAc/EtOH / hexanos para proporcionar *ter*-butil (3S)-4-(6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(4-(4-hidroxibutil)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-4g-1**). MS (ESI) [M+H]⁺ *m/z* 665.

Etapla H: (**Int-4h-1**).

ter-Butil (3S)-4-(6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(4-(4-hidroxibutil)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (1,10 g, 1,66 mmol) y trifenilfosfina (1,09 g, 4,14 mmol) se cargaron con THF (66 ml), se desgasificó bajo nitrógeno, se sonicó y se cargó con azodicarboxilato de diisopropilo (652 µl,

3,31 mmol) gota a gota. La reacción se sonicó durante 30 minutos, los solventes se removieron al vacío y el residuo se purificó en gel de sílice 0–100 % 3:1 EtOAc/EtOH / hexanos para proporcionar **Int-4h-1**. MS (ESI) $[M+H]^+$ m/z 647.

5 Etapas I: **Int-4i-1**

Int-4i-1 (370 mg, 0,572 mmol) se disolvió en DCM (3,8 ml), se cargó con TFA (1,1 ml, 14,3 mmol) y se dejó agitar durante 20 minutos a temperatura ambiente. Los solventes se removieron al vacío y el residuo se azeotropó 1 × tolueno / 1 × pentano para proporcionar **Int-4i-1** en forma de una sal de tris-TFA. MS (ESI) $[M+H]^+$ m/z 547.

10

Etapas J: 18,21-difluoro-2-[(2*S*)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,19-etenopirido[4,3-*f*]pirimido[1,6-*h*][1,8,10]benzoxadiazaciclotridecin-4-ona (**Ejemplo 4a**)

Int-4i-1+3TFA (385 mg, 0,433 mmol) se disolvió en DCM (5,8 ml), se enfrió hasta 0 °C, se cargó con DIEA (378 µl, 2,17 mmol) seguido por cloruro de acrilóilo (38,7 µl, 0,48 mmol). La reacción se dejó bajo agitación durante 15 minutos y se neutralizó con 2 ml de bicarbonato de sodio saturado, se vertió a través de un separador de fases, se lavó 1 × 6 ml de DCM, se evaporó al vacío y se purificó en gel de sílice 0–100 % hexanos (3:1 EtOAc/etanol) para proporcionar

10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,19-etenopirido[4,3-*f*]pirimido[1,6-*h*][1,8,10]benzoxadiazaciclotridecin-4-ona (**Ejemplo 4a**). MS (ESI) $[M+H]^+$ m/z 601. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,39 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,36–8,27 (m, 1H), 7,46 (q, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,97 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 6,94 – 6,78 (m, 1H), 6,25–6,17 (m, 1H), 5,81–5,74 (m, 1H), 4,90 (br s, 1H), 4,46–4,36 (m, 2H), 4,31–4,11 (m, 1H), 4,06–3,98 (m, 2H), 3,91–3,83 (m, 1H), 3,72–3,6 (m, 1H), 3,61–3,52 (m, 1H), 3,29 – 3,11 (m, 1H), 2,73 – 2,56 (m, 2H), 2,45–2,35 (m, 1H), 1,36–1,29 (m superpuesto, 4H), 1,30 – 1,11 (m, 1H), 1,05 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,83 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

18,21-Difluoro-2-[(2*S*)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,19-etenopirido[4,3-*f*]pirimido[1,6-*h*][1,8,10]benzoxadiazaciclotridecin-4-ona (**Ejemplo 4b**)

30

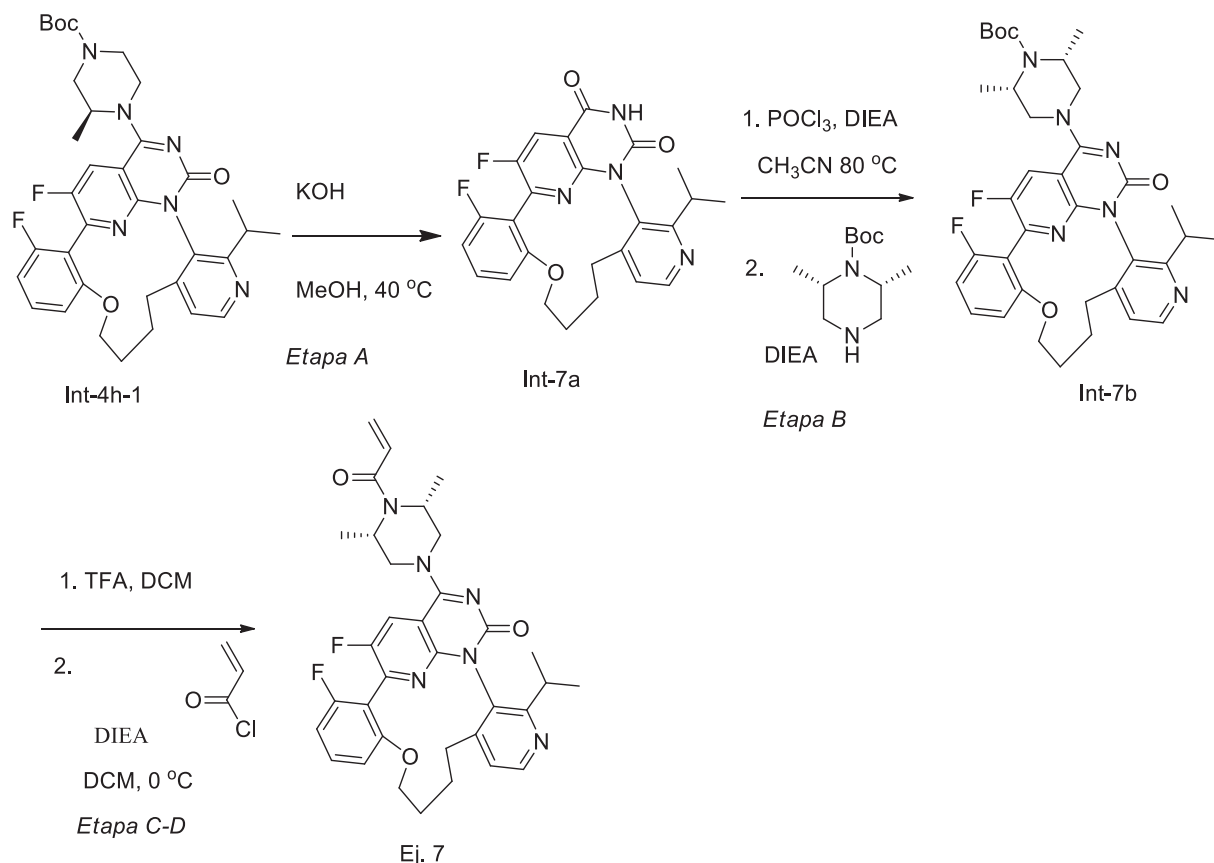
Ejemplo 4b se preparó usando las etapas descritas con anterioridad para el **Ejemplo 4a** a partir del segundo isómero eluido de la SFC, **Int-4d-2**.

Ejemplo 4b: MS (ESI) $[M+H]^+$ m/z 601. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,45 – 8,32 (m, 2H), 7,46 (q, J = 8,3 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,96 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 6,94 – 6,79 (m, 1H), 6,25–6,17 (m, 1H), 5,8–5,74 (m, 1H), 5,02 (brs, 1H), 4,45–4,37 (m, 1H), 4,35–4,25 (m, 1H), 4,18–4,12 (m, 1H), 4,08–4,0 (m, 2H), 3,9–3,83 (m, 1H), 3,82–3,73 (m, 1H), 3,7–3,64 (m, 1H), 3,16–3,06 (m, 1H), 2,68–2,58 (m, 2H), 2,46–2,35 (m, 1H), 1,39–1,2 (m superpuesto, 5H), 1,05 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,81 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Los Ejemplos 5 y 6 se prepararon de una manera similar al **Ejemplo 4a**, con **Int-4f-1** sustituyendo ácido (1*H*-pirazol-5-il)borónico o ácido de 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indazol para la Etapa G.

Ej. N.º	Estructura	Nombre del compuesto	$[M+H]^+$ hallado
5		20-fluoro-2-[(2 <i>S</i>)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4 <i>H</i> -1,18-(etandiiliden)pirazolo[5,1- <i>e</i>]pirido[4,3- <i>k</i>]pirimido[1,6- <i>a</i>][1,3,6]triazaciclododecin-4-ona	557,3
6		22-fluoro-2-[(2 <i>S</i>)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4 <i>H</i> -1,20-(etandiiliden)pirido[4',3':12,13]pirimido[1',6':1,2][1,3,7]triazaciclotridecino[5,6,7- <i>hi</i>]indazol-4-ona	607,3

Ejemplo 7: 2-[(3*R*,5*S*)-3,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-18,21-difluoro-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,19-etenopirido[4,3-*f*]pirimido[1,6-*h*][1,8,10]benzoxadiazaciclotridecin-4-ona



Etapa A: **Int-7a**

Int-4h-1 (330 mg, 0,510 mmol) se disolvió en MeOH (2,55 ml), se cargó con KOH (1 m en metanol) (1,53 ml, 1,53 mmol) y se calentó hasta 40 °C durante 2 hrs, luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con 20 ml de EtOAc, se vertió en 50 ml de cloruro de amonio saturado, se agitó y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó en gel de sílice, 0–100 % 3:1 EtOAc/EtOH / hexanos para proporcionar **Int-7a**. MS (ESI) [M+H]⁺ *m/z* 465.

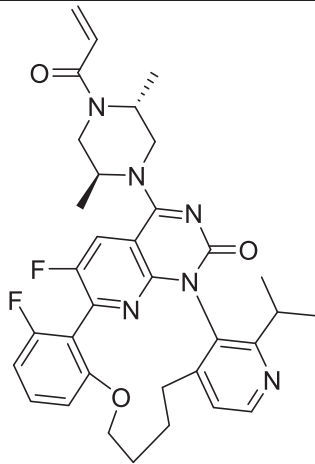
Etapa B: **Int-7b**

Int-7a (16,5 mg, 0,036 mmol) se disolvió en acetonitrilo (710 µl), se cargó con DIEA (18,6 µl, 0,107 mmol), POCl₃ (3,97 µl, 0,043 mmol) y se calentó hasta 80 °C durante 30 minutos. La reacción se enfrió hasta 0 °C, se cargó con una porción adicional de DIEA (18,61 µl, 0,107 mmol) y *ter*-butil (2*R*,6*S*)-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato (9,5 mg, 0,044 mmol) y se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se concentró al vacío, se purificó en gel de sílice, 0–100 % 3:1 EtOAc/EtOH / hexanos para proporcionar **Int-7b**. MS (ESI) [M+H]⁺ *m/z* 661.

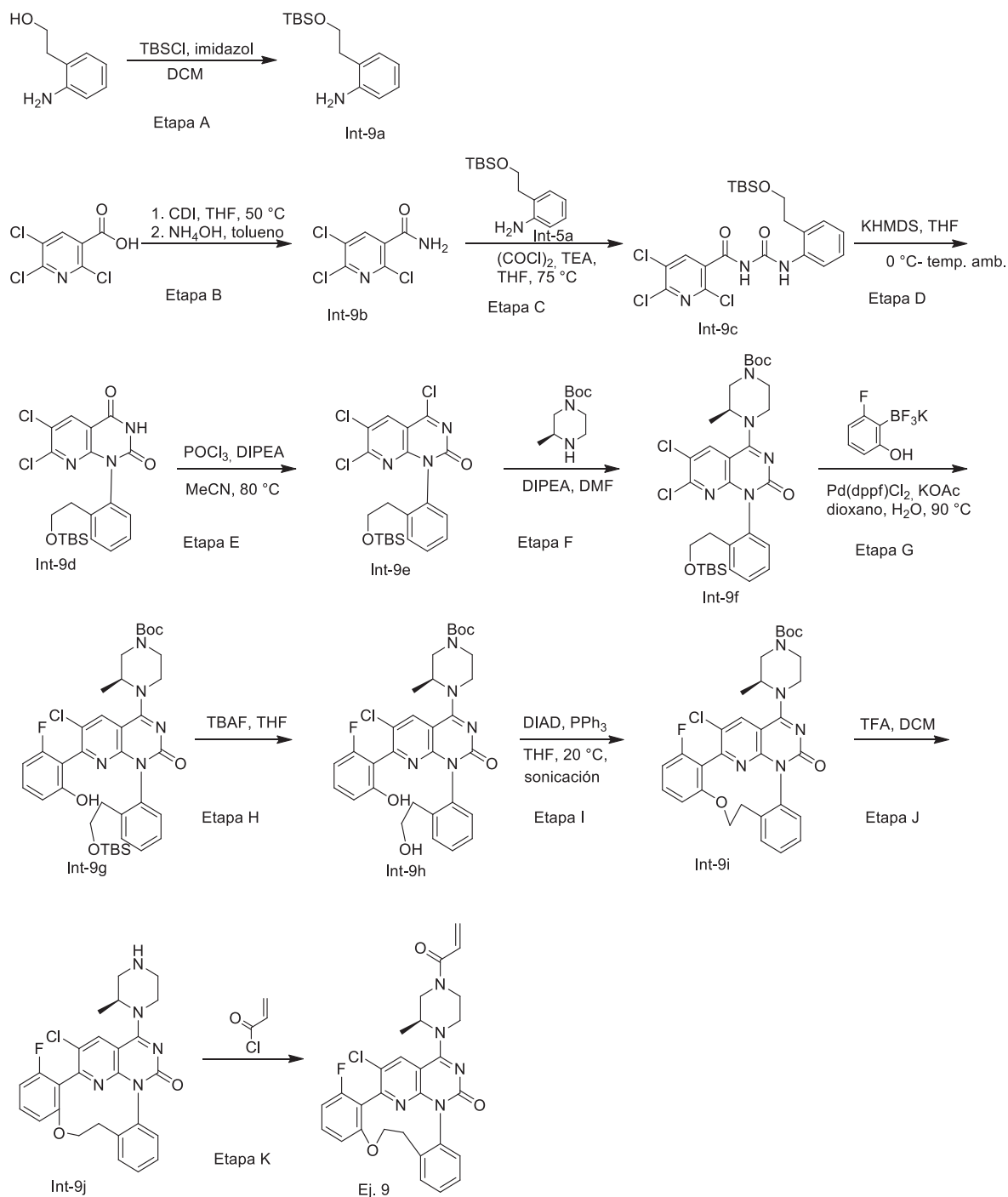
Etapas C–D: Ejemplo 7

Int-7b (10 mg, 0,015 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂, se cargó con TFA (58,3 µl, 0,757 mmol), se dejó agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos, se concentró al vacío, se disolvió en CH₂Cl₂, se cargó con DIEA (13,2 µl, 0,076 mmol), se enfrió hasta 0 °C y se cargó con cloruro de acrilóilo (1,2 µl, 0,015 mmol) y se dejó agitar durante 30 minutos. La reacción se neutralizó con 1 ml de bicarbonato de sodio saturado, se vertió a través de un separador de fases, se lavó 1 × 3 ml de CH₂Cl₂, se concentró y se purificó en gel de sílice, 0–100 % 3:1 EtOAc/ EtOH / hexanos para proporcionar 2-[(3*R*,5*S*)-3,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-18,21-difluoro-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,19-etenopirido[4,3-*f*]pirimido[1,6-*h*][1,8,10]benzoxadiazaciclotridecin-4-ona (**Ej. 7**). MS (ESI) [M+H]⁺ *m/z* 615.

El **Ejemplo 8** se preparó de una manera similar al **Ejemplo 7**, con **Int-7a** sustituyendo *ter*-butil (2*R*,5*S*)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato por el componente de piperazina en la Etapa B.

Ej. N.º	Estructura	Nombre del compuesto	[M+H] ⁺ hallado
8		2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-18,21-difluoro-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4 <i>H</i> -1,19-etenopirido[4,3- <i>f</i>]pirimido[1,6- <i>h</i>][1,8,10]benzoxadiazaciclotridecin-4-ona	615,3

Ejemplo 9: 19-Cloro-16-fluoro-2-[(2*S*)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-10,11-dihidro-4*H*-1,17-etenodibenzo[*b,h*]pirimido[6,1-*f*][1,5,7]oxadiazacicloundecin-4-ona



Etapa A: 2-(2-((ter-Butildimetilsilil)oxi)etil)anilina (**Int-9a**)

5 A una solución agitada de 2-(2-aminofenil)etanol (2,00 g, 14,6 mmol) en DCM (30 ml) se añadió TBSCl (2,86 g, 19,0 mmol) e imidazol (2,98 g, 43,7 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por gel de sílice, 0–10 % de EtOAc / éter de petróleo para dar 2-(2-((ter-butildimetilsilil)oxi)etil)anilina (**Int-9a**). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,96–7,09 (m, 2H), 6,62–

6,80 (m, 2H), 3,98 (br s, 2H), 3,87 (t, $J=6,24$ Hz, 2H), 2,78 (t, $J=6,11$ Hz, 2H), 0,87 (d, $J=1,71$ Hz, 9H), -0,01 (s, 6H).

Etapla B: 2,5,6-Tricloronicotinamida (**Int-9b**)

5 A una solución agitada de ácido 2,5,6-tricloronicotínico (8,70 g, 38,4 mmol) en THF (90 ml) se añadió CDI (6,85 g, 42,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 h en una atmósfera de N₂. A continuación, tolueno (20 ml) e hidróxido de amonio (concentrado, 10,7 ml, 77,0 mmol) se añadió a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se neutralizó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 150 ml). Las capas
10 orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice, 0–100 % de EtOAc / éter de petróleo para dar 2,5,6-tricloronicotinamida (**Int-9b**). MS (ESI): m/z (M+MeCN+H) + 266,1, 268,1.

15 Etapla C: *N*-((2-(2-((*ter*-Butildimetilsilil)oxi)etil)fenil)carbamoil)-2,5,6-tricloronicotinamida (**Int-9c**)

A una solución agitada de 2,5,6-tricloronicotinamida (**Int-9b**) (2,50 g, 11,1 mmol) en THF (50 ml) se añadió cloruro de oxalilo (0,932 ml, 10,6 mmol) a 20 °C y la mezcla se agitó a 65 °C durante 30 min en una atmósfera de N₂. A continuación, se enfrió hasta 20 °C y se añadió 2-(2-
20 ((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)anilina (**Int-9a**) (2,93 g, 11,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se neutralizó con salmuera (40 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice, 0–30 % de EtOAc / éter de petróleo para dar *N*-((2-(2-((*ter*-
25 butildimetilsilil)oxi)etil)fenil)carbamoil)-2,5,6-tricloronicotinamida (**Int-9c**). MS (ESI): [M+H]⁺ m/z 502,3 / 504,3

Etapla D: 1-(2-(2-((*ter*-Butildimetilsilil)oxi)etil)fenil)-6,7-dicloropirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**Int-9d**)

30 A una solución agitada de *N*-((2-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)fenil)carbamoil)-2,5,6-tricloronicotinamida (3,00 g, 5,97 mmol) en THF (50 ml) se añadió una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida de potasio en THF (11,9 ml, 11,9 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se neutralizó con cloruro de amonio

acuoso (saturado, 35 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se evaporó a presión reducida para proporcionar 1-(2-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)fenil)-6,7-dicloropirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**Int-9d**). El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI): [M+H]⁺ *m/z* 466,2 / 468,1

Etapas E: 1-(2-(2-((*ter*-Butildimetilsilil)oxi)etil)fenil)-4,6,7-tricloropirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (**Int-9e**)

A una solución agitada de 1-(2-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)fenil)-6,7-dicloropirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (2,30 g, 4,93 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se añadió DIEA (2,15 ml, 12,3 mmol) y POCl₃ (0,689 ml, 7,40 mmol) a 25 °C y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se concentró para obtener 1-(2-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)fenil)-4,6,7-tricloropirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (**Int-9e**), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI): *m/z* (M+H)⁺ 484,0 / 486,0.

Etapas F: *ter*-Butil (S)-4-(1-(2-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)fenil)-6,7-dicloro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-9f**)

A una solución agitada de 1-(2-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)fenil)-4,6,7-tricloropirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (2,39 g, 4,93 mmol) en DMF (40 ml) se añadió DIEA (2,15 ml, 12,3 mmol) y (*S*)-*ter*-butil 3-metilpiperazin-1-carboxilato (1,23 g, 6,16 mmol) a 20 °C y la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó en gel de sílice, 0-40 % de EtOAc / éter de petróleo para dar (*S*)-*ter*-butil 4-(1-(2-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)fenil)-6,7-dicloro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-9f**). MS (ESI): [M+H]⁺ *m/z* 648,2 / 650,2.

Etapas G: *ter*-Butil (3*S*)-4-(1-(2-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)fenil)-6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-9g**)

A una solución agitada de (*S*)-*ter*-butil 4-(1-(2-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)fenil)-6,7-dicloro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (1,00 g, 1,54 mmol), acetato de potasio (0,756 g, 7,71 mmol) y complejo de dicloruro de 1,1'-

bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (0,063 g, 0,077 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (2 ml) se añadió 3-fluoro-2-(trifluoro- λ^4 -boraneil)fenol, sal potásica (0,538 g, 2,47 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) a 90 °C en una atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se neutralizó con salmuera (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice, 0-50 % de EtOAc / éter de petróleo para dar (3*S*)-*ter*-butil 4-(1-(2-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)fenil)-6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-9g**). MS (ESI): [M+H]⁺ *m/z* 724,4.

Etapas H: *ter*-Butil (3*S*)-4-(6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(2-(2-hidroxi)etil)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-9h**)

A una solución agitada de (3*S*)-*ter*-butil 4-(1-(2-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)fenil)-6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (1,00 g, 1,38 mmol) en THF (10 ml) se añadió una solución 1 M de TBAF en THF (4,14 ml, 4,14 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó en gel de sílice, 0-8 % de MeOH / DCM para dar (3*S*)-*ter*-butil 4-(6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(2-(2-hidroxi)etil)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-9h**) MS (ESI): [M+H]⁺ *m/z* 610,4

Etapas I: **Int-9i**

A una solución agitada de (3*S*)-*ter*-butil 4-(6-cloro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(2-(2-hidroxi)etil)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (300 mg, 0,492 mmol) en THF (30 ml) se añadió trifenilfosfina (871 mg, 1,23 mmol) (37 % de carga en resina) y luego DIAD (0,096 ml, 0,492 mmol) se añadió a 70 °C. La mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h en una atmósfera de N₂. La mezcla se filtró y la torta filtrante se lavó con diclorometano (30 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa, agua (10 mM de NH₄HCO₃) / MeCN para proporcionar **Int-9i**. MS (ESI): [M+H]⁺ *m/z* 592,2

Etapas J: **Int-9j**

A una solución agitada de **Int-9i** (20 mg, 0,034 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (0,5 ml) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa agua (10 mM de NH₄HCO₃) / MeCN para proporcionar **Int-9j**. MS (ESI): [M+H]⁺ *m/z* 492,2

5

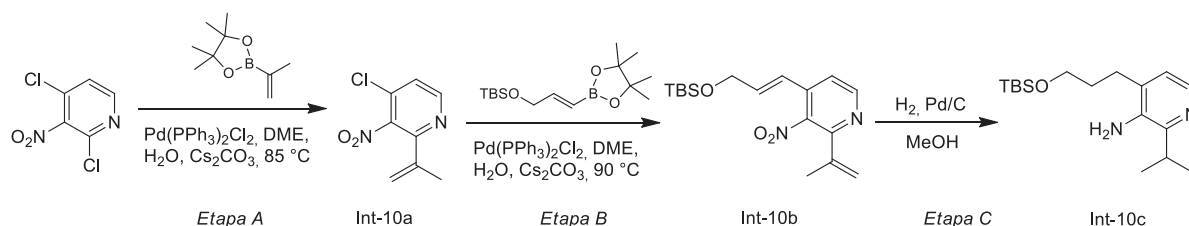
Etapa K: 19-Cloro-16-fluoro-2-[(2*S*)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-10,11-dihidro-4*H*-1,17-etenodibenzo[*b,h*]pirimido[6,1-*f*][1,5,7]oxadiazacicoundecin-4-ona (**Ej. 9**)

A una solución agitada de **Int-9j**+TFA (20,5 mg, 0,034 mmol) en DCM (1,0 ml) se añadió DIEA (0,024 ml, 0,135 mmol) y cloruro de acrilóilo (3,67 mg, 0,041 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min en una atmósfera de N₂. Se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa, agua (10 mM de NH₄HCO₃) / MeCN para proporcionar 19-cloro-16-fluoro-2-[(2*S*)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-10,11-dihidro-4*H*-1,17-etenodibenzo[*b,h*]pirimido[6,1-*f*][1,5,7]oxadiazacicoundecin-4-ona (**Ej. 9**) en forma de una mezcla de atropisómeros. MS (ESI): [M+H]⁺ *m/z* 546,2 (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,43–8,30 (m, 1H), 7,47–7,38 (m, 1H), 7,37–7,27 (m, 3H), 7,20 (br d, *J*=8,07 Hz, 1H), 6,97 (d, *J*=8,31 Hz, 1H), 6,91–6,75 (m, 2H), 6,31 (br d, *J*=16,14 Hz, 1H), 5,84 (dd, *J*=1,83, 10,64 Hz, 1H), 5,32 (br s, 1H), 4,96 (br d, *J*=9,54 Hz, 1H), 4,81 (br s, 1H), 4,74–4,59 (m, 1H), 4,57–4,35 (m, 1H), 4,27–3,96 (m, 2H), 3,78–3,40 (m, 2H), 2,95 (br dd, *J*=7,70, 13,57 Hz, 1H), 2,36 (br dd, *J*=6,36, 15,41 Hz, 1H), 1,57–1,36 (m, 3H).

20

Ejemplos 10–15

Preparación de 4-(3-((*ter*-Butildimetilsilil)oxi)propil)-2-isopropilpiridin-3-amina (**Int-10c**)



Etapa A: 4-Cloro-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (**Int-10a**)

Una solución agitada de 2,4-dicloro-3-nitropiridina (11,0 g, 57,0 mmol) en DME (150 ml) y agua (30 ml) se añadió Cs₂CO₃ (55,7 g, 171 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (9,58 g, 57,0 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (4,00 g, 5,70 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 85 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (200 ml × 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice,

éter de petróleo/EtOAc= 10/1 para dar 4-cloro-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (**Int-10a**). MS (ESI): $[M+H]^+$ m/z 198,8.

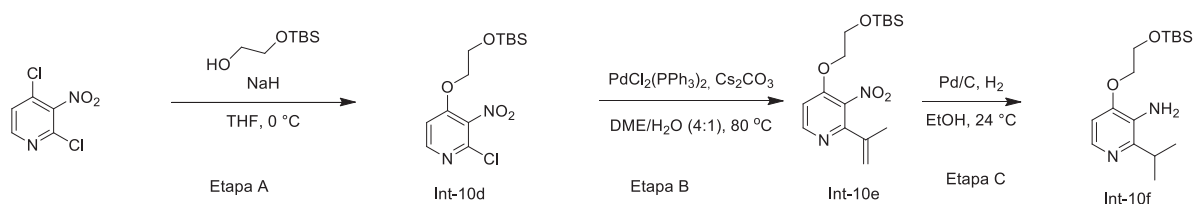
Etapas B: (E)-4-(3-((ter-Butildimetilsilil)oxi)prop-1-en-1-il)-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (**Int-10b**)

Una solución agitada de 4-cloro-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (10,0 g, 50,4 mmol) en DME (100 ml) y agua (20 ml) se añadió Cs_2CO_3 (49,2 g, 151 mmol), (E)-ter-butildimetil((3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)alil)oxi)silano (16,52 g, 55,4 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (3,53 g, 5,04 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 16 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (200 ml $\times$ 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo/ EtOAc= 5/1, para dar (E)-4-(3-((ter-butildimetilsilil)oxi)prop-1-en-1-il)-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina MS (ESI): $[M+H]^+$ m/z 335,1.

Etapas C: 4-(3-((ter-Butildimetilsilil)oxi)propil)-2-isopropilpiridin-3-amina (**Int-10c**)

A una mezcla de (E)-4-(3-((ter-butildimetilsilil)oxi)prop-1-en-1-il)-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (9,2 g, 27,5 mmol) en MeOH (300 ml) se añadió Pd-C seco (2,93 g, 27,5 mmol, 10 % p/p) en una atmósfera de argón y la mezcla se desgasificó y se purgó con H_2 tres veces y se agitó a 25 °C durante 15 h en una atmósfera de H_2 (40 psi). La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío para dar producto crudo. El producto crudo se purificó en gel de sílice, 0-30 % de EtOAc/ éter de petróleo para dar 4-(3-((ter-butildimetilsilil)oxi)propil)-2-isopropilpiridin-3-amina (**Int-10c**). MS (ESI): $[M+H]^+$ m/z 309,3. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,87 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 3,79 (br s, 2H), 3,57 (t, $J=5,7$ Hz, 2H), 2,97 (spt, $J=6,7$ Hz, 1H), 2,52 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 1,79 – 1,68 (m, 2H), 1,23 (d, $J=6,6$ Hz, 6H), 0,85 – 0,83 (m, 9H), 0,00 (s, 6H).

Preparación de 4-(2-((ter-Butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-isopropilpiridin-3-amina (**Int-10f**)



Etapas A: 4-(2-((ter-Butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-cloro-3-nitropiridina (**Int-10d**)

2-((*ter*-Butildimetilsilil)oxi)etan-1-ol (9,05 g, 51,3 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (155 ml), se enfrió hasta 0 °C y se cargó con hidruro de sodio (2,05 g, 51,3 mmol) y se dejó agitar a esa temperatura durante 30 minutos. La reacción se cargó con 2,4-dicloro-3-nitropiridina (9,00 g, 46,6 mmol) en porciones y se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante 2 h.

5 La reacción se neutralizó con cloruro de amonio, se diluyó con EtOAc, se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó en gel de sílice eluyendo con 0-25 % de EtOAc/hexanos para proporcionar 4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-cloro-3-nitropiridina (**Int-10d**). MS (ESI) [M+H]⁺ *m/z* 333.

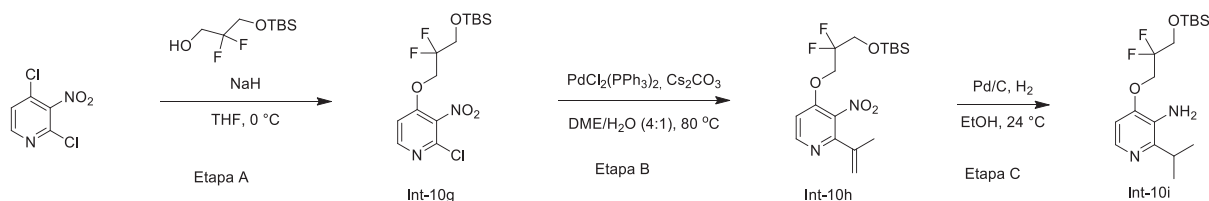
10 Etapla B: 4-(2-((*ter*-Butildimetilsilil)oxi)etoxi)-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (**Int-10e**)

Se añadió 4-(2-((*ter*-Butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-cloro-3-nitropiridina (12,0 g, 36,1 mmol), carbonato de cesio (35,2 g, 108 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (2,53 g, 3,61 mmol) a un matraz de base redonda de 250 ml equipado con barra de agitación magnética, se desgasificó bajo nitrógeno, se cargó con DME (72 ml) y agua (18 ml), se desgasificó dos veces
15 bajo nitrógeno, se cargó con éster pinacólico de ácido isopropenilborónico (7,45 ml, 39,7 mmol) y se dejó agitar durante 3 h a 85 °C. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 100 ml de EtOAc, se lavó con 50 ml de cloruro de amonio saturado, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación en gel de sílice 0-20 % de EtOAc/hexanos dio 4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina
20 (**Int-10e**). MS (ESI) [M+H]⁺ *m/z* 339.

Etapla C: 4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-isopropilpiridin-3-amina (**Int-10f**)

4-(2-((*ter*-Butildimetilsilil)oxi)etoxi)-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (10,0 g, 29,5 mmol) se disolvió en EtOH (148 ml), se desgasificó bajo nitrógeno, se cargó con Pd-C (0,629 g, 5,91 mmol, 10 % p/p), se desgasificó bajo nitrógeno y se dejó agitar bajo una atmósfera de
25 hidrógeno durante 24 h. La mezcla de producto se purgó bien con nitrógeno. La mezcla de producto purgada se filtró por un taco de CELITE. El filtrado se concentró hasta sequedad para obtener 4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-isopropilpiridin-3-amina (**Int-10f**). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,73 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,09 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H), 3,95 (dd, *J* = 5,4, 4,1 Hz, 2H), 3,16 (p, *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,14 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H),
30 0,88 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

Preparación de 4-(3-((*ter*-Butildimetilsilil)oxi)-2,2-difluoropropoxi)-2-isopropilpiridin-3-amina (**Int-10i**)



Etapa A: 4-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-difluoropropoxi)-2-cloro-3-nitropiridina (**Int-10g**)

3-((*ter*-Butildimetilsilil)oxi)-2,2-difluoropropan-1-ol (6,45 g, 28,5 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (86 ml), se enfrió hasta 0 °C y se cargó con hidruro de sodio (1,14 g, 28,5 mmol) y se dejó agitar a esa temperatura durante 30 minutos. La reacción se cargó con 2,4-dicloro-3-nitropiridina (5,00 g, 25,9 mmol) en porciones y se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se neutralizó con cloruro de amonio, se diluyó con EtOAc, se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó en gel de sílice, eluyendo con 0-25 % de EtOAc/hexanos, para proporcionar 4-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-difluoropropoxi)-2-cloro-3-nitropiridina (**Int-10g**). MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 383.

Etapa B: 4-(3-((*ter*-Butildimetilsilil)oxi)-2,2-difluoropropoxi)-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (**Int-10h**)

Se añadió 4-(3-((*ter*-Butildimetilsilil)oxi)-2,2-difluoropropoxi)-2-cloro-3-nitropiridina (7,00 g, 18,3 mmol), carbonato de cesio (17,9 g, 54,8 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,28 g, 1,83 mmol) a un matraz de base redonda de 250 ml equipado con barra de agitación magnética, se desgasificó bajo nitrógeno, se cargó con DME (36 ml) y agua (9,1 ml), se desgasificó dos veces bajo nitrógeno, se cargó con éster pinacólico de ácido isopropenilborónico (3,78 ml, 20,1 mmol) y se dejó agitar durante 3 h a 85 °C. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 100 ml de EtOAc, se lavó con 50 ml de cloruro de amonio saturado, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación en gel de sílice 0-20 % de EtOAc/hexanos dio 4-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-difluoropropoxi)-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il) (**Int-10h**). MS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 389.

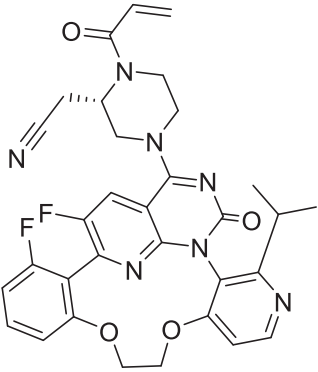
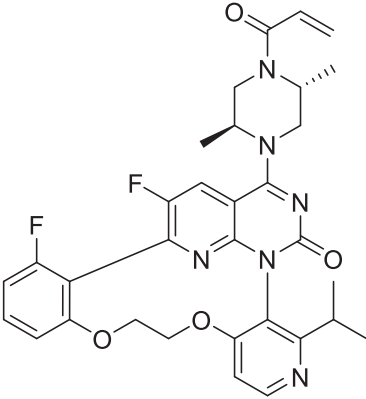
Etapa C: 4-(3-((*ter*-Butildimetilsilil)oxi)-2,2-difluoropropoxi)-2-isopropilpiridin-3-amina (**Int-10i**)

4-(3-((*ter*-Butildimetilsilil)oxi)-2,2-difluoropropoxi)-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (6,60 g, 17,0 mmol) se disolvió en EtOH (85 ml), se desgasificó bajo nitrógeno, se cargó con Pd-C (0,362 g, 3,40 mmol, 10 % p/p), se desgasificó bajo nitrógeno y se dejó agitar en una atmósfera de hidrógeno durante 24 h. La mezcla de producto se purgó bien con nitrógeno. La mezcla de producto purgada se filtró por un taco de CELITE. El filtrado se concentró para obtener 4-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-difluoropropoxi)-2-isopropilpiridin-3-amina (**Int-10i**). MS (ESI) [M+H]⁺ *m/z* 361.

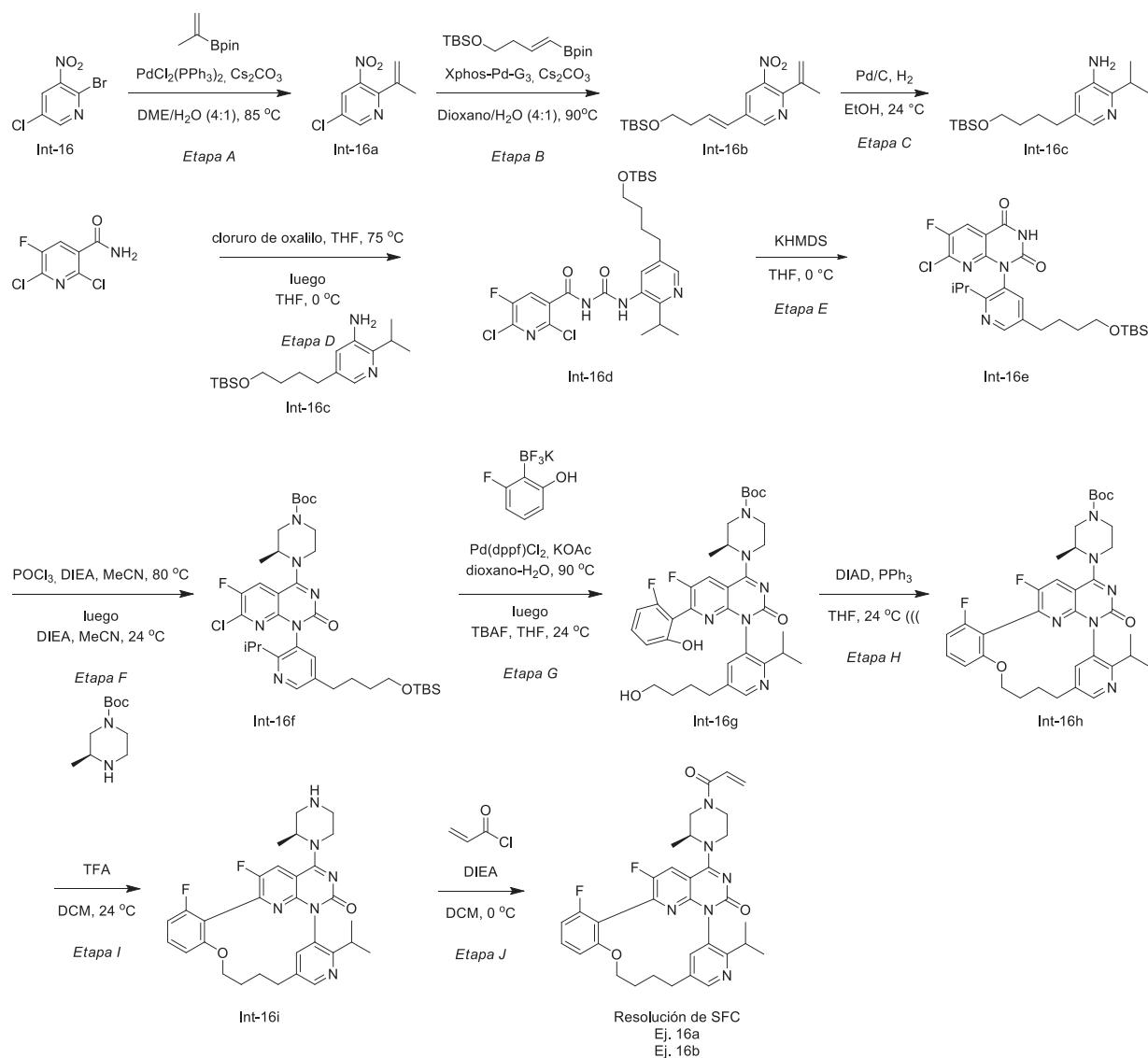
Ejemplos 10-15 se prepararon en un método similar al Ejemplo 1, usando **Int-10c**, **Int-10f** e **Int-10i** en la *etapa D* y sustituyendo una piperazina protegida sustituida para la etapa G. El Ejemplo 11 utilizó (*S*)-2-(cianometil)piperazin-1-carboxilato de bencilo en forma de la piperazina sustituida protegida en la etapa G e hidróxido de paladio sustituido/ H₂ en MeOH para la etapa J. Los Ejemplos designados como “N.º ## a” corresponden al primer pico de elución en SFC. Los Ejemplos designados como “N.º ##b” corresponden al segundo pico de elución en SFC. El Ejemplo 15 utilizó (*S*)-2-(piperazin-2-il)acetonitrilo bis(clorhidrato) para la etapa G.

Ej. N.º	Estructura	Nombre del compuesto	[M+H] ⁺ hallado	Condiciones de SFC
10a		17,20-difluoro-2-[(2 <i>S</i>)-2-metil-4-(prop-2-en-1-il)-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -1,18-etenopirido[4,3- <i>e</i>]pirimido[1,6- <i>g</i>][1,7,9]benzoxadiazaciclododecín-4-ona	587	Columna F EtOH con 0,1 % de NH ₄ OH, Pico 1
10b		17,20-difluoro-2-[(2 <i>S</i>)-2-metil-4-(prop-2-en-1-il)-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -1,18-etenopirido[4,3- <i>e</i>]pirimido[1,6- <i>g</i>][1,7,9]benzoxadiazaciclododecín-4-ona	587	Columna F EtOH con 0,1 % de NH ₄ OH, Pico 2

Ej. N.º	Estructura	Nombre del compuesto	[M+H] + hallado	Condiciones de SFC
11a		[(2 <i>S</i>)-4-[17,20-difluoro-4-oxo-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -1,18-etenopirido[4,3- <i>e</i>]pirimido[1,6- <i>g</i>][1,7,9]benzoxadiazaciclodecin-2-il]-1-(prop-2-enoil)piperazin-2-il]acetonitrilo	612	Columna B EtOH con 0,1 NH ₄ OH, Pico 1
12a		17,20-difluoro-2-[(2 <i>S</i>)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4 <i>H</i> -1,18-(etandiiliden)pirido[4,3- <i>e</i>]pirimido[1,6- <i>g</i>][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclododecin-4-ona	589	Columna G MeOH con 0,25 % de DMEA 60 %CO ₂ Pico 1
13a		2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-12,12,18,21-tetrafluoro-6-(propan-2-il)-12,13-dihidro-4 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -1,19-(etandiiliden)pirido[4,3- <i>f</i>]pirimido[1,6- <i>h</i>][1,5,8,10]benzodioxadiazaciclodecin-4-ona	653,5	Columna G MeOH con 0,25 % de DMEA 75 % de CO ₂ Pico 1
13b		2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-12,12,18,21-tetrafluoro-6-(propan-2-il)-12,13-dihidro-4 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -1,19-(etandiiliden)pirido[4,3- <i>f</i>]pirimido[1,6- <i>h</i>][1,5,8,10]benzodioxadiazaciclodecin-4-ona	653,5	Columna G MeOH con 0,25 % de DMEA 75 % de CO ₂ Pico 2

Ej. N.º	Estructura	Nombre del compuesto	[M+H] + hallado	Condiciones de SFC
14a		[(2 <i>S</i>)-4-[17,20-difluoro-4-oxo-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4 <i>H</i> -1,18-(etandiiliden)pirido[4,3- <i>e</i>]pirimido[1,6- <i>g</i>][1,4,7,9]benzodioxadiazacilododecin-2-il]-1-(prop-2-enil)piperazin-2-il]acetonitrilo	614,2	Columna G MeOH con 0,25 % de DMEA 60 % de CO ₂ Pico 1
15a		2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enil)piperazin-1-il]-17,20-difluoro-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4 <i>H</i> -1,18-(etandiiliden)pirido[4,3- <i>e</i>]pirimido[1,6- <i>g</i>][1,4,7,9]benzodioxadiazacilododecin-4-ona	603,3	Columna G MeOH con 0,25 % de DMEA 60 % de CO ₂ Pico 1

Ejemplo 16a/b: 19,22-Difluoro-2-[(2*S*)-2-metil-4-(prop-2-enil)piperazin-1-il]-7-(propan-2-il)-11,12,13,14-tetrahidro-4*H*-1,20-(etandiiliden)-6,10-(meteno)pirimido[1,6-*k*][1,8,11,13]benzoxatriazaciclohexadecin-4-ona



Etapa A: 5–Cloro–3–nitro–2–(prop–1–en–2–il)piridina (**Int–16a**)

Se añadió 2–Bromo–5–cloro–3–nitropiridina (**Int–16**) (5,00 g, 21,1 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,48 g, 2,11 mmol) y carbonato de cesio (13,7 g, 42,1 mmol) en un matraz de base redonda de 250 ml. El recipiente de reacción se evacuó y se rellenó con un balón de nitrógeno tres veces. Se añadió DME (56 ml) y agua (14 ml) al recipiente de reacción y la mezcla resultante se evacuó y se rellenó con un balón de nitrógeno tres veces. 4,4,5,5–Tetrametil–2–(prop–1–en–2–il)–1,3,2–dioxaborolano (4,16 ml, 22,1 mmol) se añadió al recipiente de reacción y la mezcla resultante se calentó hasta 85 °C durante 4 h. La mezcla de producto se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La mezcla de producto diluido se lavó tres veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3 × 10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. La solución seca se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía flash en columna con gel de sílice, eluyendo con hexanos inicialmente, para dar

20 % de acetato de etilo–hexanos, gradiente lineal para obtener 5–cloro–3–nitro–2–(prop–1–en–2–il)piridina (**Int–16a**). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,74 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 5,38 (dd, *J* = 1,7, 0,7 Hz, 1H), 5,17 (t, *J* = 1,0 Hz, 1H), 2,22 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).

5 Etapa B: (E)–5–(4–((*ter*–Butildimetilsilil)oxi)but–1–en–1–il)–3–nitro–2–(prop–1–en–2–il)piridina (**Int–16b**)

Se añadió 5–Cloro–3–nitro–2–(prop–1–en–2–il)piridina (3,80 g, 19,1 mmol), carbonato de cesio (12,1 g, 38,3 mmol) y XPhos–Pd–G3 (0,810 g, 0,957 mmol) a un matraz de base redonda de 250 ml. El recipiente de reacción se evacuó y se rellenó con un balón de nitrógeno. Se añadió dioxano (51 ml) y agua (13 ml) al recipiente de reacción y la mezcla resultante se desgasificó burbujeando nitrógeno durante 30 segundos. (*E*)–*ter*–Butildimetil((4–(4,4,5,5–tetrametil–1,3,2–dioxaborolan–2–il)but–3–en–1–il)oxi)silano (7,17 g, 23,0 mmol) se añadió al recipiente de reacción y la mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de producto se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de producto enfriada se transfirió a un embudo de separación. La capa orgánica se aisló y la capa orgánica aislada se secó sobre sulfato de sodio. La solución seca se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía flash en columna con gel de sílice, eluyendo con hexanos inicialmente, para dar 20 % de acetato de etilo–hexanos, gradiente lineal, para obtener (*E*)–5–(4–((*ter*–butildimetilsilil)oxi)but–1–en–1–il)–3–nitro–2–(prop–1–en–2–il)piridina (**Int–16b**). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,67 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,46 (t, *J* = 1,8 Hz, 2H), 5,34 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,19 – 5,04 (m, 1H), 3,76 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,49 (q, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

Etapa C: 5–(4–((*ter*–Butildimetilsilil)oxi)butil)–2–isopropilpiridin–3–amina (**Int–16c**)

25 (*E*)–5–(4–((*ter*–Butildimetilsilil)oxi)but–1–en–1–il)–3–nitro–2–(prop–1–en–2–il)piridina (6,42 g, 18,4 mmol) se disolvió en EtOH (92 ml), se desgasificó bajo nitrógeno, se cargó con Pd–C (0,392 g, 3,68 mmol, 10 % p/p), se desgasificó bajo nitrógeno y se dejó agitar en una atmósfera de hidrógeno durante 24 h. La mezcla de producto se purgó bien con nitrógeno. La mezcla de producto purgada se filtró por un taco de CELITE. El filtrado se concentró para proporcionar 5–(4–((*ter*–butildimetilsilil)oxi)butil)–2–isopropilpiridin–3–amina (**Int–16c**). MS (ESI): [M+H]⁺ *m/z* 323.

Etapla D: *N*–((5–(4–((*ter*–Butildimetilsilil)oxi)butil)–2–isopropilpiridin–3–il)carbamoil)–2,6–dicloro–5–fluoronicotinamida (**Int–16d**)

2,6–di–cloro–5–fluoronicotinamida (2,00 g, 9,57 mmol) se añadió en a 40 ml vial. El recipiente de reacción se evacuó y se rellenó con un balón de nitrógeno tres veces. THF (9,57 ml) se añadió al recipiente de reacción para disolver el material de partida. Una solución 2 M de dicloruro de oxalilo (5,74 ml, 11,5 mmol) se añadió gota a gota al recipiente de reacción y la mezcla resultante se calentó a 75 °C durante 1 h. La solución intermedia se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La solución intermedia enfriada se concentró hasta la mitad de su volumen. THF (5 ml) se añadió al recipiente de reacción y la mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C. En un vial separado de 4 ml, se disolvió 5–(4–((*ter*–butildimetilsilil)oxi)butil)–2–isopropilpiridin–3–amina (**Int–16c**, 3,09 g, 9,57 mmol) en THF (5 ml). La solución de amina se añadió gota a gota al recipiente de reacción y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla de producto se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla de producto calentada se neutralizó con 2 ml de 1:1 mezcla de solución acuosa saturada de cloruro de sodio y solución acuosa de cloruro de amonio. La mezcla de producto neutralizada se extrajo tres veces con acetato de etilo (3 × 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía flash en columna en gel de sílice, eluyendo con 5 % (acetato de etilo:etanol = 3:1 v/v)–diclorometano, inicialmente, para dar 100 % (acetato de etilo:etanol = 3:1 v/v), gradiente lineal, para obtener *N*–((5–(4–((*ter*–butildimetilsilil)oxi)butil)–2–isopropilpiridin–3–il)carbamoil)–2,6–dicloro–5–fluoronicotinamida (**Int–16d**). MS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*: 557 / 559.

Etapla E: 1–(5–(4–((*ter*–Butildimetilsilil)oxi)butil)–2–isopropilpiridin–3–il)–7–cloro–6–fluoropirido[2,3–*d*]pirimidin–2,4(1*H*,3*H*)–diona (**Int–16e**)

N–((5–(4–((*ter*–Butildimetilsilil)oxi)butil)–2–isopropilpiridin–3–il)carbamoil)–2,6–dicloro–5–fluoronicotinamida (2,90 g, 5,20 mmol) se añadió en a 30 ml vial. El recipiente de reacción se evacuó y se rellenó con un balón de nitrógeno tres veces. THF (10,4 ml) se añadió al recipiente de reacción y la mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C. Una solución 1 M de bis(trimetilsilil)amida de potasio (10,4 ml, 10,4 mmol) se añadió al recipiente de reacción y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla de producto se neutralizó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (3 ml). La mezcla de producto neutralizada se extrajo tres veces con acetato de etilo (3 × 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. La solución seca se filtró y el filtrado se concentró

hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó por gel de sílice cromatografía flash en columna 0–100 EtOAc/hexanos, para proporcionar 1–(5–(4–((*ter*–butildimetilsilil)oxi)butil)–2–isopropilpiridin–3–il)–7–cloro–6–fluoropirido[2,3–*d*]pirimidin–2,4(1*H*,3*H*)–diona (**Int–16e**). MS (ESI) $[M+H]^+$ *m/z*: 521.

5

Etapa F: *ter*–Butil (S)–4–(1–(5–(4–((*ter*–butildimetilsilil)oxi)butil)–2–isopropilpiridin–3–il)–7–cloro–6–fluoro–2–oxo–1,2–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–4–il)–3–metilpiperazin–1–carboxilato (**Int–16f**)

1–(5–(4–((*ter*–Butildimetilsilil)oxi)butil)–2–isopropilpiridin–3–il)–7–cloro–6–
10 fluoropirido[2,3–*d*]pirimidin–2,4(1*H*,3*H*)–diona (500 mg, 0,959 mmol) se añadió en un vial de 20 ml. El recipiente de reacción se evacuó y se rellenó con un balón de nitrógeno tres veces. Se añadió acetonitrilo (1,9 ml), *N,N*–diisopropiletilamina (256 μ l, 1,44 mmol) y tricloruro de fosforilo (116 μ l, 1,25 mmol) al recipiente de reacción y la mezcla resultante se calentó hasta 80 °C durante 1 h. La mezcla de producto se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en acetonitrilo (1,9 ml).
15 Se añadió *N,N*–Diisopropiletilamina (512 μ l, 2,88 mmol) y *ter*–butil (S)–3–metilpiperazin–1–carboxilato (288 mg, 1,44 mmol) en forma secuencial al recipiente de reacción. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 24 °C. La mezcla de producto se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La mezcla de producto diluido se lavó tres veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3 $\times$ 10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. La solución seca se filtró y
20 el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía flash en columna con gel de sílice, eluyendo con hexanos inicialmente, para dar 66 % (acetato de etilo–etanol = 3:1 v/v)–hexanos, gradiente lineal, para proporcionar *ter*–butil (S)–4–(1–(5–(4–((*ter*–butildimetilsilil)oxi)butil)–2–isopropilpiridin–3–il)–7–cloro–6–fluoro–2–oxo–1,2–
dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–4–il)–3–metilpiperazin–1–carboxilato (**Int–16f**). MS (ESI)
25 $[M+H]^+$ *m/z*: 703.

Etapa G: *ter*–Butil (3*S*)–4–(6–fluoro–7–(2–fluoro–6–hidroxifenil)–1–(5–(4–hidroxibutil)–2–isopropilpiridin–3–il)–2–oxo–1,2–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–4–il)–3–metilpiperazin–1–carboxilato (**Int–16g**)

30 Se añadió *ter*–Butil (S)–4–(1–(5–(4–((*ter*–butildimetilsilil)oxi)butil)–2–isopropilpiridin–3–il)–7–cloro–6–fluoro–2–oxo–1,2–dihidropirido[2,3–*d*]pirimidin–4–il)–3–metilpiperazin–1–carboxilato (535 mg, 0,761 mmol), 3–fluoro–2–(trifluoro– λ^4 –boraneil)fenolato de potasio (215 mg, 0,989 mmol), acetato de potasio (299 mg, 3,04 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'–

bis(difenilfosfino)ferroceno–paladio (II)–diclorometano (62,1 mg, 0,076 mmol) a un vial de centelleo de 20 ml equipado con barra de agitación magnética, se desgasificó bajo nitrógeno, se cargó con dioxano (3,3 ml) y agua (543 µl), se desgasificó 3x bajo nitrógeno y se calentó hasta 90 °C durante 1 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se neutralizó con 10 ml 1:1 agua / bicarbonato de sodio saturado, se extrajo 2 × 25 ml de EtOAc, se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El residuo crudo se extrajo en 10 ml de THF, se cargó con una solución 1 M de TBAF en THF (1,90 ml, 1,90 mmol) y se dejó agitar durante 1,5 h a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con cloruro de amonio saturado, se extrajo 1 × EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró al vacío y se purificó en gel de sílice 0–100 % de EtOAc:EtOH, 3:1 / hexanos para proporcionar *ter*-butil (3*S*)-4-(6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(5-(4-hidroxibutil)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-16g**). MS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*: 665.

Etapas H: (**Int-16h**)

ter-Butil (3*S*)-4-(6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(5-(4-hidroxibutil)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (100 mg, 0,150 mmol) y trifenilfosfina (99 mg, 0,376 mmol) se disolvieron en THF (7,5 ml) en un matraz de base redonda de 100 ml bajo nitrógeno. Bajo sonicación, diisopropil diacen-1,2-dicarboxilato (59,2 µl, 0,301 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla de reacción se sonicó durante 15 min. La mezcla de producto se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía flash en columna con gel de sílice, eluyendo con hexanos inicialmente, para dar 100 % (acetato de etilo–etanol = 3:1 v/v), gradiente lineal, para proporcionar (**Int-16h**). MS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*: 647.

Etapas I: **Int-16i**

Int-16h (130 mg, 0,201 mmol) se añadió en un vial de 20 ml. El recipiente de reacción se evacuó y se rellenó con un balón de nitrógeno tres veces. Se añadió DCM (2,0 ml) al recipiente de reacción. Ácido trifluoroacético (769 µl, 10,1 mmol) se añadió gota a gota al recipiente de reacción y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a 24 °C. La mezcla de producto se concentró para proporcionar **Int-16i**. MS (ESI) [M+H]⁺ *m/z*: 547.

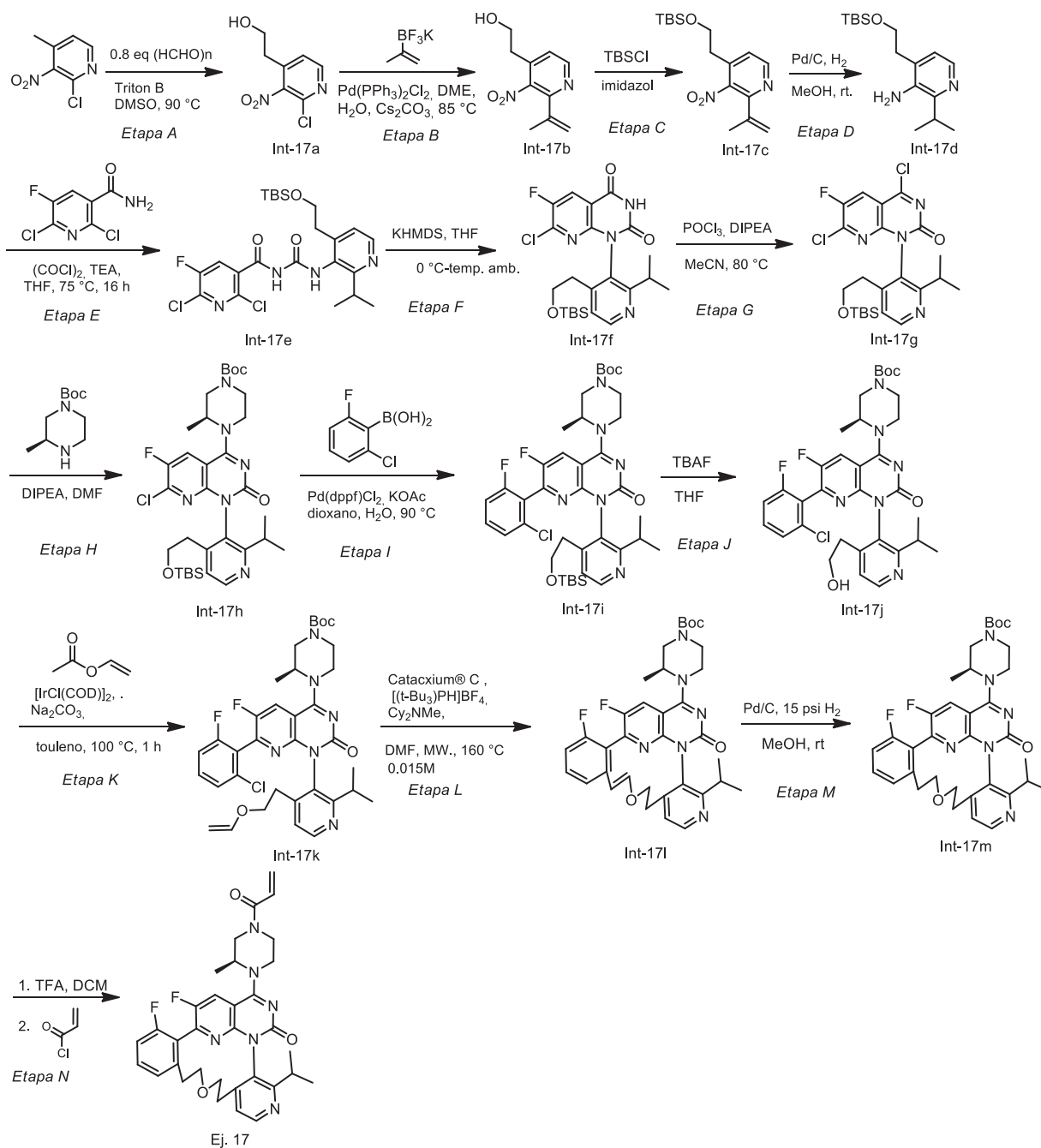
Etapa J: 19,22-difluoro-2-[(2S)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-7-(propan-2-il)-11,12,13,14-tetrahidro-4H-1,20-(etandiiliden)-6,10-(meteno)pirimido[1,6-k][1,8,11,13]benzoxatriazaciclohexadecin-4-ona (Ej. 16a)

Int-16i+3-TFA (160 mg, 0,180 mmol) se añadió en un vial de 20 ml. El recipiente de reacción se evacuó y se rellenó con un balón de nitrógeno tres veces. DCM (1,8 ml) se añadió al recipiente de reacción y la solución resultante se enfrió hasta 0 °C. Se añadió *N,N*-Diisopropiletilamina (160 µl, 0,900 mmol) y cloruro de aciloilo (21,4 µl, 0,270 mmol) al recipiente de reacción y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla de producto se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La mezcla de producto diluido se lavó tres veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3 × 10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. La solución seca se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía flash en columna con gel de sílice, eluyendo con hexanos inicialmente, para dar 100 % (acetato de etilo:etanol = 3:1). El material racémico se resolvió por Columna U SFC, Condición: 35 % de modificador: MeOH con 0,25 % *N,N*-dimetiletilamina para proporcionar los atropisómeros separados:

Pico 1 – Ej. 16a – MS (ESI) $[M+H]^+$ m/z : 601. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,38 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,22 (dd, $J = 18,8, 9,2$ Hz, 1H), 7,57 – 7,34 (m, 2H), 7,10 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,01 – 6,78 (m, 2H), 6,21 (dd, $J = 16,8, 9,3$ Hz, 1H), 5,90 – 5,71 (m, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,55 – 3,91 (m, 3H), 3,82 (td, $J = 9,7, 4,7$ Hz, 1H), 3,67 – 3,47 (m, 3H), 3,19 (d, $J = 21,4$ Hz, 1H), 2,96 (p, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,86 – 2,70 (m, 1H), 2,57 (d, $J = 4,2$ Hz, 1H), 1,85 (td, $J = 10,8, 10,2, 5,7$ Hz, 1H), 1,72 (t, $J = 18,1$ Hz, 1H), 1,54 – 1,42 (m, 1H), 1,40 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,28 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 1,17 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,87 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); y

Pico 2 – Ej. 16b – 19,22-difluoro-2-[(2S)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-7-(propan-2-il)-11,12,13,14-tetrahidro-4H-1,20-(etandiiliden)-6,10-(meteno)pirimido[1,6-k][1,8,11,13]benzoxatriazaciclohexadecin-4-ona. MS (ESI) $[M+H]^+$ m/z : 601.

Ejemplo 17: 18,21-Difluoro-2-[(2S)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-10,11,13,14-tetrahidro-4H-1,19-etenopirido[3,4-e]pirimido[6,1-c][9,2,4]benzoxadiazaciotridecin-4-ona



Etapa A: 2-(2-cloro-3-nitropiridin-4-il)etanol (**Int-17a**)

A una solución agitada de 2-cloro-4-metil-3-nitropiridina (50,0 g, 290 mmol) en DMSO (150 ml) se añadió paraformaldehído (6,96 g, 232 mmol) e hidróxido de benciltrimetilamonio (5,3 ml, ~0,02 eq, 40 % en metanol) a 20 °C y la mezcla se agitó a 90 °C durante 4 h en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se neutralizó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 400 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (4 × 60 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por eluyente de cromatografía flash en gel de sílice de 0~60 % de EtOAc / éter de petróleo para proporcionar 2-(2-cloro-3-nitropiridin-4-il)etanol (**Int-17a**). MS (ESI): [M+H]⁺ *m/z*: 202.

Etapla B: 2-(3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridin-4-il)etanol (**Int-17b**)

A una solución agitada de 2-(2-cloro-3-nitropiridin-4-il)etanol (10 g, 49,4 mmol) en DME (100 ml) y agua (20 ml) se añadió Cs₂CO₃ (48,2 g, 148 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (9,95 g, 59,2 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,73 g, 2,47 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 85 °C durante 16 h. La reacción se extrajo con EtOAc (200 ml × 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash de gel de sílice éter de petróleo / EtOAc=10/1, para proporcionar 2-(3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridin-4-il)etanol (**Int-17b**).

MS (ESI): [M+H]⁺ *m/z*:208.

Etapla C: 4-(2-((*ter*-Butildimetilsilil)oxi)etil)-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (**Int-17c**)

A una solución agitada de 2-(3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridin-4-il)etanol (9,1 g, 43,7 mmol) en DCM (120 ml) se añadió TBSCl (8,56 g, 56,8 mmol) e imidazol (8,93 g, 131 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se neutralizó con agua (60 ml) y se extrajo con diclorometano (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se evaporó a presión reducida, que se purificó por eluyente de cromatografía flash en gel de sílice de 0~8 % de gradiente de EtOAc / éter de petróleo para proporcionar 4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (**Int-17c**). MS (ESI): [M+H]⁺ *m/z*:323.

Etapla D: 4-(2-((*ter*-Butildimetilsilil)oxi)etil)-2-isopropilpiridin-3-amina (**Int-17d**)

A una solución agitada 4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (13 g, 40,3 mmol) en MeOH (100 ml) se añadió PdC (2,15 g, 2,02 mmol, 10 % p/p) en una atmósfera de N₂ y la mezcla se desgasificó y se purgó con hidrógeno tres veces. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 16 h bajo balón de hidrógeno (presión: 15 psi). La mezcla se filtró y la torta filtrada se lavó con metanol (100 ml). El filtrado se concentró al vacío para dar 4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-isopropilpiridin-3-amina (**Int-17d**) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI): [M+H]⁺ *m/z*:295.

Etapla E: N-((4-(2-((*ter*-Butildimetilsilil)oxi)etil)-2-isopropilpiridin-3-il)carbamoil)-2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida (**Int-17e**)

A una solución agitada de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida (3,00 g, 14,4 mmol) en THF (40 ml) se añadió dicloruro de oxalilo (1,19 ml, 13,6 mmol) a 20 °C y la mezcla se agitó a 65 °C durante 30 min en una atmósfera de N₂. La mezcla se enfrió hasta 20 °C y se añadió a una mezcla de 4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-isopropilpiridin-3-amina (**Int-17d**, 4,65 g, 15,8 mmol) en DCM (40 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se neutralizó con carbonato de hidrógeno y sodio acuoso (saturado, 30 ml) y se extrajo con diclorometano (2 × 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por eluyente de cromatografía flash en gel de sílice de 0~40 % de EtOAc / éter de petróleo para dar *N*-((4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-isopropilpiridin-3-il)carbamoil)-2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida (**Int-17e**). MS (ESI): [M+H]⁺ *m/z*: 529.

Etapas F: 1-(4-(2-((*ter*-Butildimetilsilil)oxi)etil)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoropirido [2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**Int-17f**)

A una solución agitada de *N*-((4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-isopropilpiridin-3-il)carbamoil)-2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida (4,00 g, 7,55 mmol) en THF (60 ml) se añadió bis(trimetilsilil)amida de potasio (15,1 ml, 15,1 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se neutralizó con cloruro de amonio acuoso (saturado, 20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se evaporó a presión reducida para dar el producto crudo 1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoropirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**Int-17f**), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI): [M+H]⁺ *m/z*: 493.

Etapas G: 1-(4-(2-((*ter*-Butildimetilsilil)oxi)etil)-2-isopropilpiridin-3-il)-4,7-dicloro-6-fluoropirido [2,3-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (**Int-17g**)

A una solución agitada de 1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoropirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (3,72 g, 7,54 mmol) en acetonitrilo (50 ml) se añadió DIEA (3,29 ml, 18,9 mmol) y POCl₃ (1,06 ml, 11,3 mmol) a 25 °C y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el producto crudo 1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-isopropilpiridin-3-il)-4,7-dicloro-6-fluoropirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (**Int-17g**), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI): [M-Cl+MeOH]⁺ *m/z*: 507.

Etapla H: *ter*-Butil (S)-4-(1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-17h**)

5 A una solución agitada de 1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-isopropilpiridin-3-il)-4,7-dicloro-6-fluoropirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (3,86 g, 7,55 mmol) en DMF (40 ml) se añadió DIPEA (3,30 ml, 18,9 mmol) y (*S*)-*ter*-butil 3-metilpiperazin-1-carboxilato (1,89 g, 9,43 mmol) a 25 °C y la mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min en una atmósfera de N₂. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice,
10 eluyente de 0~40 % de EtOAc / éter de petróleo para dar (*S*)-*ter*-butil 4-(1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-17h**). MS (ESI): [M+H]⁺ *m/z*: 675.

15 Etapla I: (3*S*)-*ter*-Butil 4-(1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-17i**)

A una solución agitada de *ter*-butil (S)-4-(1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-
20 metilpiperazin-1-carboxilato (300 mg, 0,444 mmol), acetato de potasio (218 mg, 2,22 mmol) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (18 mg, 0,022 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml), agua (2 ml) se añadió (2-cloro-6-fluorofenil)borónico (116 mg, 0,666 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 2 h en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se neutralizó con salmuera (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 10
25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por eluyente de cromatografía flash en gel de sílice de 0~50 % de gradiente de EtOAc / éter de petróleo para dar (3*S*)-*ter*-butil 4-(1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-
30 carboxilato (**Int-17i**). MS (ESI): [M+H]⁺ *m/z*: 769.

Etapla J: (3*S*)-*ter*-Butil 4-(7-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-fluoro-1-(4-(2-hidroxi)etil)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (Int-17j)

A una solución agitada de (3*S*)-*ter*-butil 4-(1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (240 mg, 0,312 mmol) en THF (5 ml) se añadió una solución 1 M de TBAF en THF (0,936 mL, 0,936 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por eluyente de cromatografía flash en gel de sílice de 0~8 % de MeOH / DCM para dar (3*S*)-*ter*-butil 4-(7-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-fluoro-1-(4-(2-hidroxi)etil)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (Int-17j). MS (ESI): [M+H]⁺ *m/z*: 655.

Etapla K: (3*S*)-*ter*-Butil 4-(7-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-(2-(viniloxi)etil)piridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (Int-17k)

A una solución agitada de (3*S*)-*ter*-butil 4-(7-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-fluoro-1-(4-(2-hidroxi)etil)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (500 mg, 0,763 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)iridio(I) (103 mg, 0,153 mmol), Na₂CO₃ (162 mg, 1,53 mmol) y acetato de vinilo (131 mg, 1,53 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por eluyente de cromatografía flash en gel de sílice de 0~40 % de EtOAc / éter de petróleo para proporcionar (3*S*)-*ter*-butil 4-(7-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-(2-(viniloxi)etil)piridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (Int-17k). MS (ESI): [M+H]⁺ *m/z*: 681.

Etapla L: Int-17l

A una solución agitada de (3*S*)-*ter*-butil 4-(7-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-(2-(viniloxi)etil)piridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (150 mg, 0,220 mmol) en DMF (15 ml) se añadió *N,N*-diciclohexilmetilamina (688 mg, 3,52 mmol), tetrafluoroborato de tri-*ter*-butilfosfonio (128 mg, 0,440 mmol) y cataCxiu[®] C (206 mg, 0,220 mmol) y la mezcla se agitó a 160 °C durante 1 h en

una atmósfera de N₂ en el microondas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía Al₂O₃ (eluyente de 0~10 % de MeOH / DCM) para dar **Int-17l**. MS (ESI): [M+H]⁺ *m/z*:645.

5 Etapa M: **Int-17m**

A una mezcla agitada de **Int-17l** (90 mg, 0,070 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió Pd-C (22 mg, 0,021 mmol, 10 % p/p) y la mezcla se desgasificó y se purgó con hidrógeno tres veces. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 16 h bajo hidrógeno (presión: 15 psi). La mezcla se filtró y la torta filtrante se lavó con metanol (20 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía HPLC preparativa, agua (0,1 % de TFA)-MeCN para dar **Int-17m**. MS (ESI): [M+H]⁺ *m/z*:647.

Etapa N: 18,21-difluoro-2-[(2*S*)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-10,11,13,14-tetrahidro-4*H*-1,19-etenopirido[3,4-*e*]pirimido[6,1-

15 *c*][9,2,4]benzoxadiazaciclotridecin-4-ona (**Ej. 17a y 17b**)

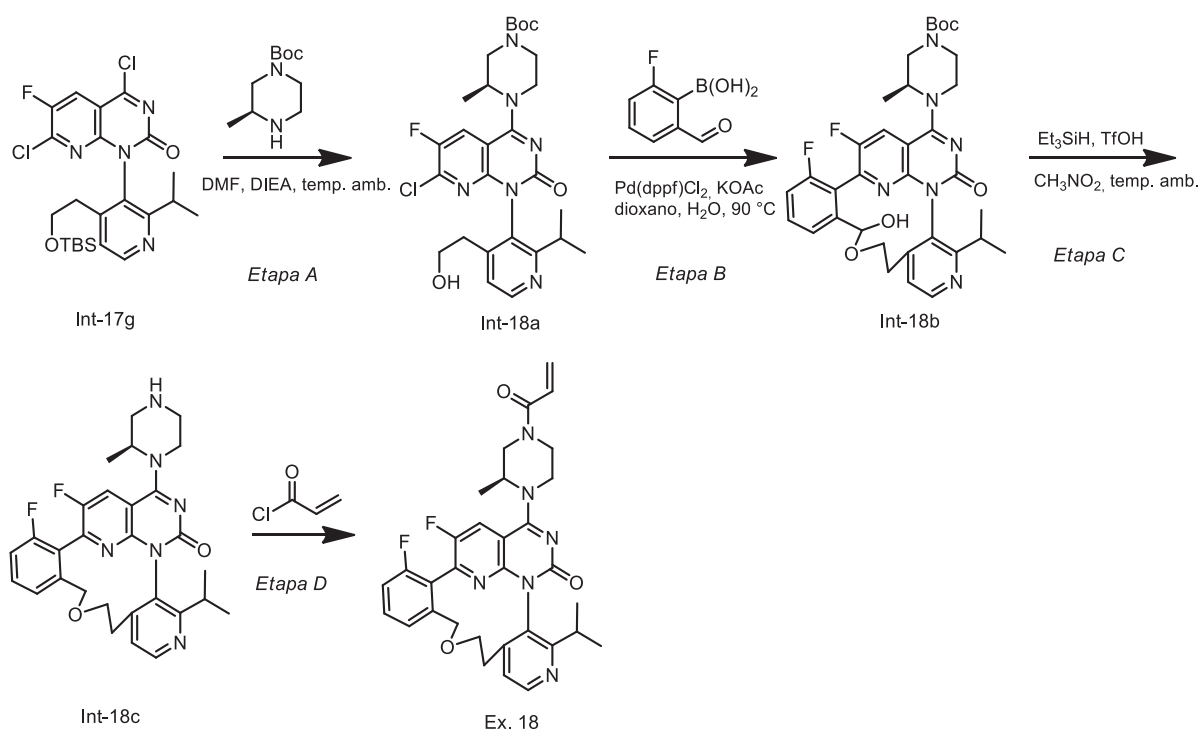
A una solución agitada de **Int-17m** (30 mg, 0,046 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (0,5 ml) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en DCM (2 ml) y luego DIEA (0,041 ml, 0,23 mmol) y cloruro de acrilóilo (6,3 mg, 0,070 mmol) se añadió. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 5 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante placa de TLC preparativa eluyendo con 10 % de MeOH / DCM. El material racémico se resolvió por Columna B SFC, Condición: agua (0,1 % de NH₄OH)-MeOH 35 % para proporcionar los atropisómeros separados:

Pico 1 – Ej. 17a – 18,21-difluoro-2-[(2*S*)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-10,11,13,14-tetrahidro-4*H*-1,19-etenopirido[3,4-*e*]pirimido[6,1-
25 *c*][9,2,4]benzoxadiazaciclotridecin-4-ona. MS (ESI): [M+H]⁺ *m/z*: 601; ¹H RMN (500 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,42 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 8,33 – 8,21 (m, 1H), 7,37 (dt, *J*=5,9, 8,0 Hz, 1H), 7,30 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,08 (d, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,01 (t, *J*=8,9 Hz, 1H), 6,93 – 6,76 (m, 1H), 6,32 (br d, *J*=16,0 Hz, 1H), 5,84 (dd, *J*=1,8, 10,6 Hz, 1H), 5,02 (br s, 1H), 4,67 – 4,50 (m, 2H), 4,43 – 4,26 (m, 1H), 4,02 – 3,71 (m, 2H), 3,61 – 3,53 (m, 1H), 3,47 (br s, 1H), 3,42 – 3,32 (m, 3H), 2,86 (br
30 d, *J*=7,9 Hz, 1H), 2,73 – 2,63 (m, 2H), 2,49 – 2,33 (m, 2H), 1,55 (br t, *J*=6,7 Hz, 3H), 1,20 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 0,99 (br d, *J*=6,1 Hz, 3H); y

Pico 2 – Ej. 17b – 18,21-difluoro-2-[(2*S*)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-10,11,13,14-tetrahidro-4*H*-1,19-etenopirido[3,4-*e*]pirimido[6,1-

c][9,2,4]benzoxadiazaciclodecin-4-ona. MS (ESI) m/z (M+H)⁺: 601; ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,42 (d, J=5,5 Hz, 1H), 8,33 (br t, J=8,2 Hz, 1H), 7,45 – 7,35 (m, 1H), 7,31 (d, J=5,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,02 (t, J=8,6 Hz, 1H), 6,93 – 6,76 (m, 1H), 6,33 (br d, J=17,2 Hz, 1H), 5,84 (dd, J=2,0, 10,6 Hz, 1H), 5,23 (br s, 1H), 4,60 (br s, 2H), 4,46 (br d, J=13,7 Hz, 1H), 4,26 – 4,09 (m, 1H), 3,97 (br s, 1H), 3,78 – 3,40 (m, 3H), 3,37 – 3,15 (m, 2H), 2,84 (br d, J=6,7 Hz, 1H), 2,68 (br dd, J=5,5, 13,3 Hz, 2H), 2,47 (br s, 1H), 2,35 (td, J=6,8, 12,9 Hz, 1H), 1,46 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,19 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,99 (br d, J=6,3 Hz, 3H).

Ejemplo 18a: 17,20-difluoro-2-[(2*S*)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-10,11-dihidro-1,18-etenopirido[3,4-*e*]pirimido[6,1-*c*][9,2,4]benzoxadiazaciclododecin-4(13*H*)-ona



Etapa A: (S)-*ter*-Butil 4-(7-cloro-6-fluoro-1-(4-(2-hidroxietil)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-18a**)

A una solución agitada de 1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-isopropilpiridin-3-il)-4,7-dicloro-6-fluoropirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (**Int-17g**, 3,20 g, 6,26 mmol) en DMF (50 ml) se añadió DIEA (2,73 ml, 15,6 mmol) y (S)-*ter*-butil 3-metilpiperazin-1-carboxilato (1,57 g, 7,82 mmol) a 25 °C y la mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min en una atmósfera de N₂. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash de gel de sílice con un eluyente de 0~100 % de gradiente de EtOAc / éter de petróleo para dar (S)-

ter-butil 4-(7-cloro-6-fluoro-1-(4-(2-hidroxietil)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-18a**). MS (ESI): $[M+H]^+$ *m/z*: 561.

5 Etapla B: **Int-18b**

A una solución agitada de (*S*)-*ter*-butil 4-(7-cloro-6-fluoro-1-(4-(2-hidroxietil)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (300 mg, 0,535 mmol), acetato de potasio (262 mg, 2,67 mmol) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (43,7 mg, 0,053 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1 ml) se añadió ácido (2-fluoro-6-formilfenil)borónico (180 mg, 1,07 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 30 min en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se separó y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash de gel de sílice con un eluyente de 0~5 % de gradiente de MeOH / DCM, seguido por MPLC de fase inversa 0%~100 % MeCN (0,5TFA)/H₂O para dar **Int-18b** MS (ESI): $[M+H]^+$ *m/z*: 649.

Etapla C: **Int-18c**

A una solución agitada de **Int-18b** (60 mg, 0,092 mmol) en CH₃NO₂ (6 ml) se añadió trietilsilano (0,120 ml, 0,751 mmol) y TfOH (0,0500 ml, 0,563 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa eluyendo con agua (0,04 % de NH₃H₂O+10 mM de NH₄HCO₃)-MeCN 10- 100 % B para proporcionar **Int-18c**. MS (ESI): $[M+H]^+$ *m/z*: 533.

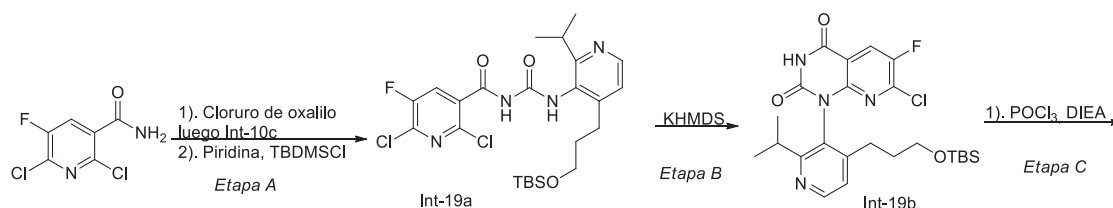
Etapla D: 17,20-Difluoro-2-[(2*S*)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-10,11-dihidro-1,18-etenopirido[3,4-*e*]pirimido[6,1-*c*][9,2,4]benzoxadiazaciclododecin-4(13*H*)-ona (**Ej. 18a**)

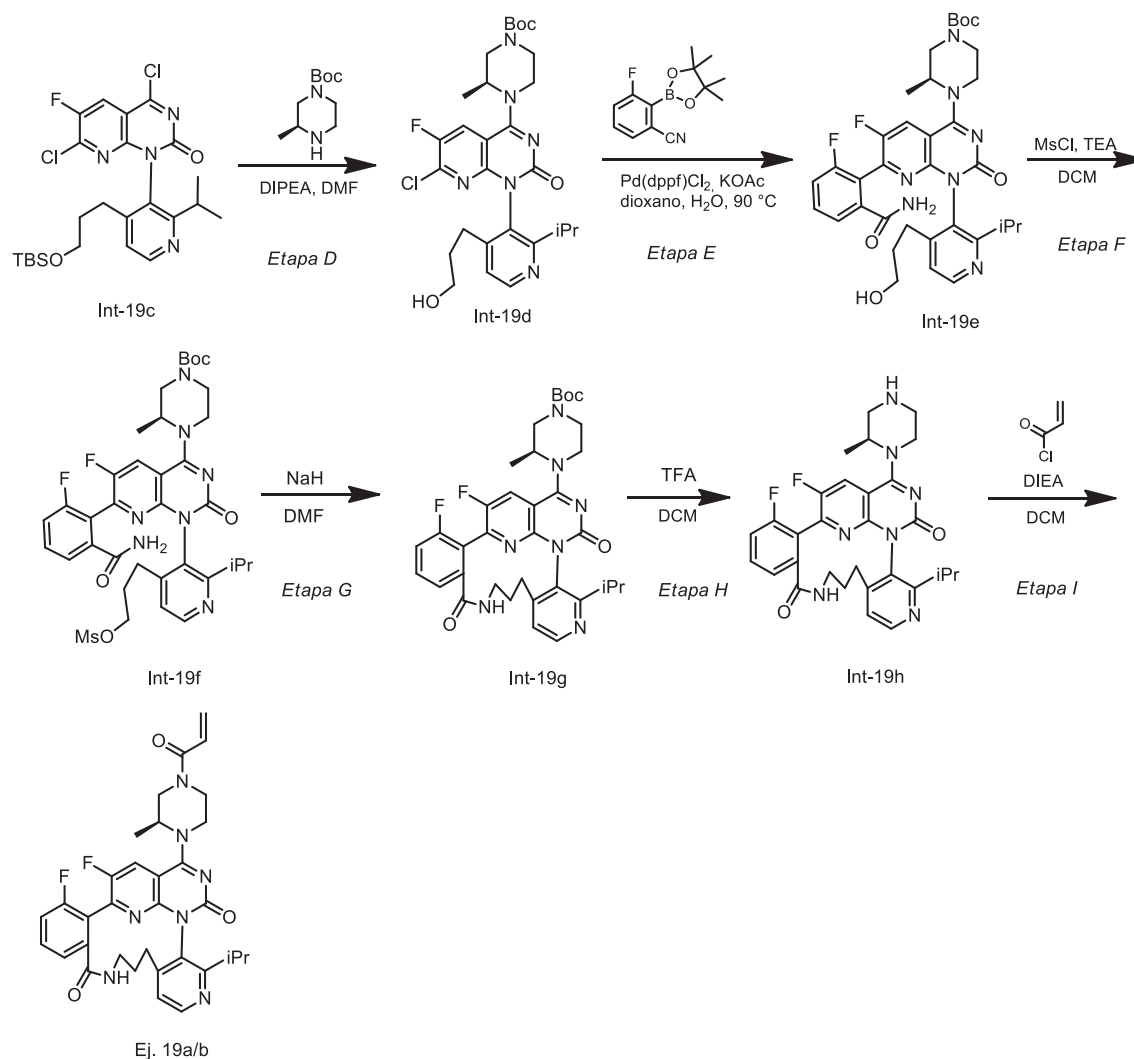
A una solución agitada de **Int-18c** (99,0 mg, 0,186 mmol) en DCM (2,0 ml) se añadió DIEA (0,0970 ml, 0,558 mmol) y cloruro de acrilóilo (20,2 mg, 0,223 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 10 min en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa, eluyendo con agua (0,04 % de NH₃H₂O+10 mM de NH₄HCO₃)-MeCN. El material racémico se resolvió por Columna L SFC preparativa, Condición: 0,1 % de NH₄OH EtOH, 55 %, para proporcionar los atropisómeros separados:

Pico 1 – Ex 18a – 17,20-difluoro-2-[(2*S*)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-10,11-dihidro-1,18-etenopirido[3,4-*e*]pirimido[6,1-*c*][9,2,4]benzoxadiazaciclododecin-4(13*H*)-ona. MS (ESI) m/z (M+H)⁺: 587; ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,50 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 8,19 (br t, $J=10,8$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 7,46 (dt, $J=5,5, 8,0$ Hz, 1H), 7,24 – 7,15 (m, 2H), 6,96 – 6,76 (m, 1H), 6,32 (br d, $J=17,2$ Hz, 1H), 5,84 (br d, $J=11,0$ Hz, 1H), 4,97 – 4,91 (m, 1H), 4,70 (br t, $J=15,1$ Hz, 1H), 4,59 – 4,37 (m, 2H), 4,22 – 4,05 (m, 2H), 4,00 (d, $J=9,4$ Hz, 1H), 3,86 – 3,63 (m, 3H), 3,44 – 3,32 (m, 1H), 3,07 (quin, $J=6,7$ Hz, 1H), 2,59 – 2,47 (m, 1H), 2,44 – 2,29 (m, 1H), 1,58 (br t, $J=7,2$ Hz, 3H), 1,27 (d, $J=6,7$ Hz, 3H), 1,01 (d, $J=7,0$ Hz, 3H).

10

Ejemplo 19: 18,21-Difluoro-2-[(2*S*)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-1,19-etenopirido[3,4-*e*]pirimido[6,1-*c*][2,4,10]benzotriazaciclotridecin-4,14-diona





Etapa A: N-((4-(3-((ter-butildimetilsilil)oxi)propil)-2-isopropilpiridin-3-il)carbamoil)-2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida (**Int-19a**)

Bajo una atmósfera de nitrógeno, un matraz se cargó con 2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida (2,0 g, 9,6 mmol), THF (40 ml) y cloruro de oxalilo (2,0 M en DCM, 4,8 ml, 9,6 mmol). La mezcla se calentó hasta 65 °C durante 30 minutos. Después de 30 minutos, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y luego una mezcla de 4-(3-((ter-butildimetilsilil)oxi)propil)-2-isopropilpiridin-3-amina (**Int-10c**, 3,25 g, 10,5 mmol) en THF (20 ml) se añadió. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de 1 hora, la mezcla se concentró a presión reducida. A la mezcla resultante se añadió piridina (50 ml) y la mezcla luego se enfrió hasta 0 °C. Ter-butildimetilclorosilano (1,6 g, 10 mmol) se añadió. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se dejó agitar a temperatura ambiente durante una hora. Después de una hora, la mezcla se concentró a presión reducida y luego se purificó por cromatografía en columna de sílice (0-60 % de gradiente de acetato de etilo en hexanos) para obtener una mezcla impura. La mezcla se repurificó (0-70 % de gradiente de metil ter-butil éter

en hexanos) para obtener N-((4-(3-((ter-butildimetilsilil)oxi)propil)-2-isopropilpiridin-3-il)carbamoil)-2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida (**Int-19a**). MS (ESI) m/z 543 $[M+H]^+$

Etapas B: 1-(4-(3-((ter-butildimetilsilil)oxi)propil)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoropirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**Int-19b**)

A una mezcla de N-((4-(3-((ter-butildimetilsilil)oxi)propil)-2-isopropilpiridin-3-il)carbamoil)-2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida (**Int-19a**, 6,3 g, 12 mmol) en THF (60 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió bis(trimetilsilil)amida de potasio (1,0 M en THF, 23 ml, 23 mmol). La mezcla luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la mezcla se neutralizó con cloruro de amonio acuoso saturado (15 ml) y luego se extrajo con acetato de etilo (2 X 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 1-(4-(3-((ter-butildimetilsilil)oxi)propil)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoropirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona cruda (**Int-19b**) que se usó sin purificación adicional o caracterización. MS (ESI) m/z 507 $[M+H]^+$

Etapas C: 1-(4-(3-((ter-butildimetilsilil)oxi)propil)-2-isopropilpiridin-3-il)-4,7-dicloro-6-fluoropirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (**Int-19c**)

A un matraz que contiene 1-(4-(3-((ter-butildimetilsilil)oxi)propil)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoropirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona cruda (**Int-19b**) en acetonitrilo (100 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió DIEA (11 ml, 62 mmol) y oxiclورو de fósforo (1,7 ml, 18 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla luego se calentó hasta 80 °C durante 2 horas. Después de 2 horas, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para obtener 1-(4-(3-((ter-butildimetilsilil)oxi)propil)-2-isopropilpiridin-3-il)-4,7-dicloro-6-fluoropirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (**Int-19c**) que se usó sin purificación adicional o caracterización. MS (ESI) m/z 526 $[M+H]^+$

Etapas D: (S)-ter-Butil 4-(7-cloro-6-fluoro-1-(4-(3-hidroxipropil)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-19d**)

A una solución agitada de 1-(4-(3-((ter-butildimetilsilil)oxi)propil)-2-isopropilpiridin-3-il)-4,7-dicloro-6-fluoropirido[2,3-d]pirimidin-2(1H)-ona (**Int-19c**, 6,22 g, 11,8 mmol) en acetonitrilo (60 ml) se añadió DIPEA (4,13 ml, 23,7 mmol) y (S)-ter-butil 3-metilpiperazin-1-

carboxilato (3,56 g, 17,8 mmol) a 30 °C y la mezcla se agitó a 30 °C durante 1 h en una atmósfera de N₂. El residuo se purificó por eluyente de cromatografía flash en gel de sílice de 0~100 % de EtOAc / Pet. para proporcionar (*S*)-*ter*-butil 4-(7-cloro-6-fluoro-1-(4-(3-hidroxipropil)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-19d**). MS (ESI): [M+H]⁺ *m/z*:575.

Etapa E: (3*S*)-*ter*-Butil 4-(7-(2-carbamoil-6-fluorofenil)-6-fluoro-1-(4-(3-hidroxipropil)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-19E**)

A una solución agitada de 3-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (387 mg, 1,56 mmol), (*S*)-*ter*-butil 4-(7-cloro-6-fluoro-1-(4-(3-hidroxipropil)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-19d**, 600 mg, 1,04 mmol) y acetato de potasio (512 mg, 5,22 mmol) en 1,4-dioxano (7 ml) y agua (2 ml) se añadió complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (85,0 mg, 0,104 mmol) a 20 °C en una atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó a 90 °C durante 15 h en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se neutralizó con salmuera (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por eluyente de cromatografía flash en gel de sílice de 0~10 % de gradiente de DCM / MeOH para proporcionar (3*S*)-*ter*-butil 4-(7-(2-carbamoil-6-fluorofenil)-6-fluoro-1-(4-(3-hidroxipropil)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-19e**). MS (ESI): [M+H]⁺ *m/z*:678.

Etapa F: (3*S*)-*ter*-Butil 4-(7-(2-carbamoil-6-fluorofenil)-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-(3-((metilsul fonil)oxi)propil)piridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-19f**)

A una solución agitada de (3*S*)-*ter*-butil 4-(7-(2-carbamoil-6-fluorofenil)-6-fluoro-1-(4-(3-hidroxipropil)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-19e**, 600 mg, 0,885 mmol) en DCM (10 ml) se añadió Et₃N (0,370 ml, 2,66 mmol) y MsCl (0,207 ml, 2,66 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 30 °C durante 15 h en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se neutralizó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (2 × 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron

sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se evaporó a presión reducida para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía flash en gel de sílice, 0–100 % de éter de petróleo/ EtOAc, para dar (3*S*)-*ter*-butil 4-(7-(2-carbamoyl-6-fluorofenil)-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-(3-((metilsulfonil)oxi)propil)piridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-19f**). MS (ESI): [M+H]⁺ *m/z*:756.

Etapas G: Int-19g

A una solución agitada de *ter*-butil (3*S*)-4-(7-(2-carbamoyl-6-fluorofenil)-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-(3-((metilsulfonil)oxi)propil)piridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-19f**, 371 mg, 0,491 mmol) en DMF (5 ml) se añadió NaH (39,3 mg, 0,982 mmol) (60 % en aceite mineral) a 0 °C y la mezcla se agitó a 30 °C durante 15 h en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se neutralizó con cloruro de amonio acuoso (saturado, 15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC prep (EtOAc puro) para dar **Int-19g**. MS (ESI): [M+H]⁺ *m/z*:660.

Etapas H: Int-19h

A una solución agitada de **Int-19g** (220 mg, 0,333 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) se añadió TFA (1,5 ml) a 30 °C y la mezcla se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener **Int-19h**. MS (ESI): [M+H]⁺ *m/z*:560.

Etapas I: 18,21-Difluoro-2-[(2*S*)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-1,19-etenopirido[3,4-*e*]pirimido[6,1-*c*][2,4,10]benzotriazaciclotridecin-4,14-diona (**Ej. 19a y 19b**)

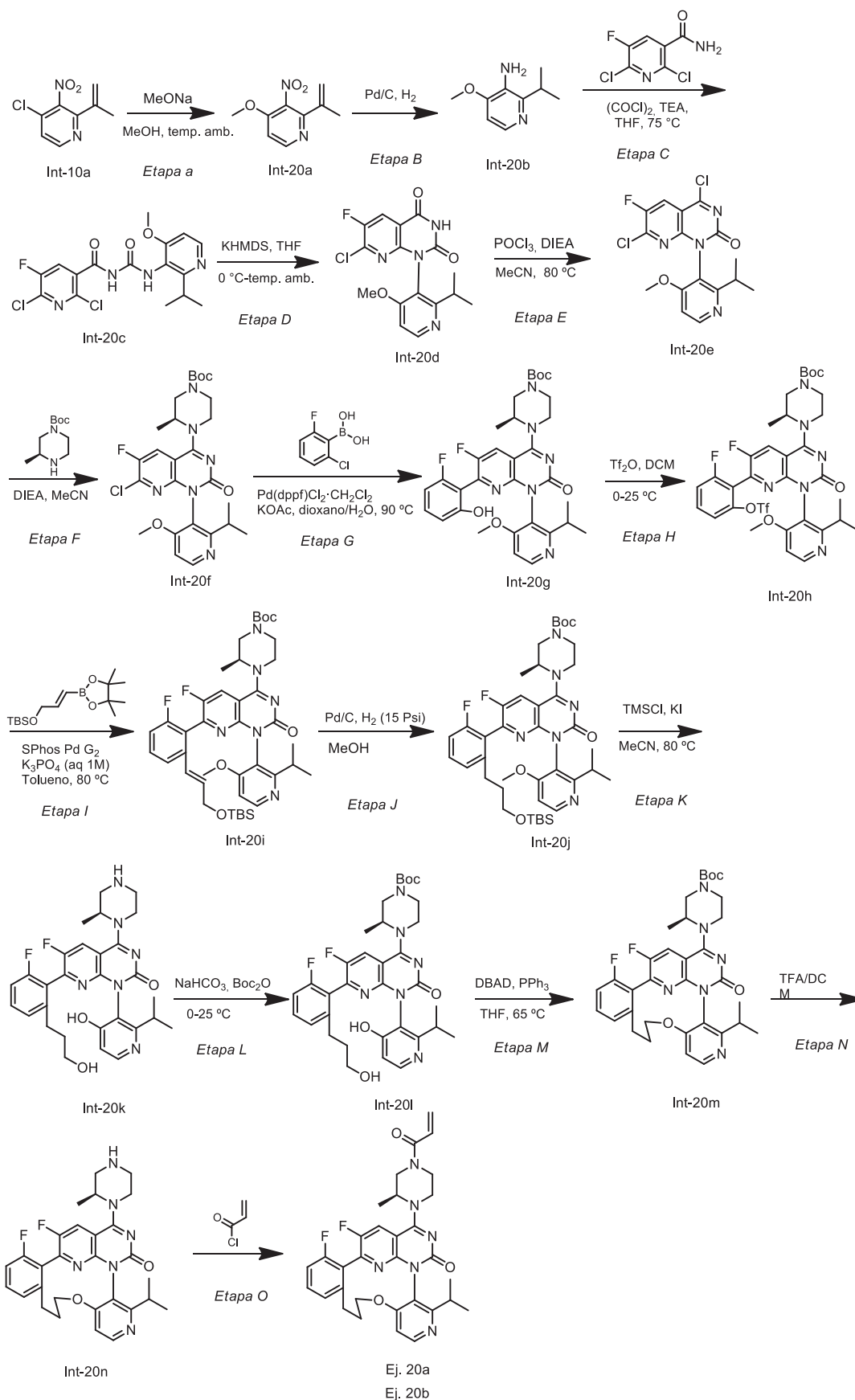
A una solución agitada de **Int-19h**+TFA crudo (91,0 mg, 0,163 mmol) en DCM (2 ml) se añadió DIEA (0,0280 ml, 0,163 mmol) y cloruro de acrilóilo (14,7 mg, 0,163 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min. El residuo se purificó mediante TLC prep (DCM:MeOH=10:1). El material racémico se separó por Columna H SFC preparativa, Condición: 0,1 % de NH₄OH EtOH 35 % para proporcionar:

Pico 1 – **Ej. 19a** – 18,21-difluoro-2-[(2*S*)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-1,19-etenopirido[3,4-*e*]pirimido[6,1-*c*][2,4,10]benzotriazaciclotridecin-4,14-diona. MS (ESI): [M+H]⁺ *m/z*:614; (500 HMz, metanol–

*d*₄) δ : 8,48 (d, *J*=5,0 Hz, 1H), 8,33 (br dd, *J*=9,1, 14,1 Hz, 1H), 7,54 (dt, *J*=5,3, 8,0 Hz, 1H), 7,42 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,32 (t, *J*=8,7 Hz, 1H), 7,26 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 6,98 – 6,78 (m, 1H), 6,34 (br dd, *J*=4,7, 16,8 Hz, 1H), 5,86 (dd, *J*=1,8, 10,5 Hz, 1H), 5,19 – 5,07 (m, 1H), 4,55 – 4,46 (m, 2H), 4,24 – 4,12 (m, 1H), 3,90 (br d, *J*=9,9 Hz, 1H), 3,83 – 3,60 (m, 2H), 3,40 – 3,30 (br s, 1H), 3,19 – 3,06 (m, 1H), 2,78 – 2,65 (m, 1H), 2,64 – 2,47 (m, 2H), 2,21 – 2,08 (m, 1H), 1,99 – 1,82 (m, 1H), 1,52 (br t, *J*=5,5 Hz, 3H), 1,16 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 0,82 (br d, *J*=6,6 Hz, 3H); y

Pico 2 – Ej. 19b –18,21–difluoro–2–[(2*S*)–2–metil–4–(prop–2–enoil)piperazin–1–il]–6–(propan–2–il)–10,11,12,13–tetrahidro–1,19–etenopirido[3,4–*e*]pirimido[6,1–*c*][2,4,10]benzotriazaciclodecin–4,14–diona. MS (ESI): [M+H]⁺ *m/z*: 614; ¹H RMN (500 HMz, metanol–*d*₄) δ : 8,36 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 8,21 (br t, *J*=9,1 Hz, 1H), 7,41 (dt, *J*=5,3, 8,0 Hz, 1H), 7,30 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,19 (t, *J*=8,7 Hz, 1H), 7,13 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 6,82 – 6,68 (m, 1H), 6,22 (br dd, *J*=4,0, 16,8 Hz, 1H), 5,74 (br d, *J*=10,7 Hz, 1H), 5,09 – 4,97 (m, 1H), 4,48 – 4,29 (m, 2H), 4,13 – 4,00 (m, 1H), 3,79 (br s, 1H), 3,70 – 3,46 (m, 2H), 3,34 – 3,13 (m, 1H), 2,99 (td, *J*=4,5, 14,0 Hz, 1H), 2,65 – 2,51 (m, 1H), 2,50 – 2,38 (m, 2H), 2,08 – 1,96 (m, 1H), 1,88 – 1,75 (m, 1H), 1,38 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 1,03 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 0,68 (br d, *J*=6,6 Hz, 3H).

Ejemplos 20a y 20b: 17,20–Difluoro–2–[(2*S*)–2–metil–4–(prop–2–enoil)piperazin–1–il]–6–(propan–2–il)–12,13–dihidro–1,18–etenopirido[3,4–*e*]pirimido[6,1–*c*][7,2,4]benzoxadiazaciclododecin–4(1*H*)–ona



EtapA A: 4-Metoxi-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (**Int-20a**)

A una solución agitada de 4-cloro-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (**Int-10a**, 8,00 g, 40,3 mmol) en MeOH (80 ml) se añadió metóxido de sodio (5,44 g, 101 mmol). La mezcla resultante se agitó a 75 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se dividió entre agua (40 ml) y EtOAc (100 ml × 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice, éter de petróleo/ EtOAc =3/1, para dar 4-metoxi-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (**Int-20a**). MS (ESI): [M+H]⁺ *m/z*:195.

10 EtapA B: 2-Isopropil-4-metoxipiridin-3-amina (**Int-20b**)

A una solución de 4-metoxi-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (**Int-20a**, 13,0 g, 66,9 mmol) en MeOH (300 ml) se añadió Pd-C (1,59 g, 0,67 mmol, 5 % p/p) en una atmósfera de argón a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C en una atmósfera de H₂ (15 psi) durante 15 h. Después de 15 h, otro lote Pd-C (4,76 g, 2,01 mmol, 5 % p/p) se añadió y la mezcla se agitó a 25 °C en una atmósfera de H₂ (30 psi) durante 15 h. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía flash de gel de sílice con un eluyente de 0~30 % de gradiente de acetato de etilo/ éter de petróleo para dar 2-isopropil-4-metoxipiridin-3-amina (**Int-20b**). MS (ESI): [M+H]⁺ *m/z*:167.

20 EtapA C: 2,6-Dicloro-5-fluoro-N-((2-isopropil-4-metoxipiridin-3-il)carbamoil)nicotinamida (**Int-20c**)

A una solución de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida (8,70 g, 41,6 mmol) en THF (82 ml) se añadió cloruro de oxalilo (3,52 ml, 41,6 mmol) a 25 °C en una atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó a 65 °C durante 30 min. A continuación, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, 2-isopropil-4-metoxipiridin-3-amina (**Int-20b**, 6,92 g, 41,6 mmol) en THF (65 ml) se añadió y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó a presión reducida para dar el producto crudo, que se purificó por eluyente de cromatografía flash en gel de sílice de 0~10 % de gradiente de MeOH/ DCM para dar 2,6-dicloro-5-fluoro-N-((2-isopropil-4-metoxipiridin-3-il)carbamoil)nicotinamida (**Int-20c**). MS (ESI): [M+H]⁺ *m/z*:401.

30 EtapA D: 7-cloro-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metoxipiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)- dione (**Int-20d**)

A una solución de 2,6-dicloro-5-fluoro-*N*-((2-isopropil-4-metoxipiridin-3-il)carbamoil)nicotinamida (**Int-20c**, 11,5 g, 28,7 mmol) en THF (220 ml) se añadió KHMDS (71,7 ml, 71,7 mmol) (1,0 M en THF) a 0 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min. La mezcla se evaporó a presión reducida para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía flash de gel de sílice con un eluyente de 0~10 % de gradiente de MeOH/ DCM para dar 7-cloro-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metoxipiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**Int-20d**). MS (ESI): [M+H]⁺ *m/z*:365.

Etapas E: 4,7-Dicloro-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metoxipiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (**Int-20e**)

A una solución agitada de 7-cloro-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metoxipiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**Int-20d**, 3,64 g, 9,98 mmol) en MeCN (40 ml) se añadió DIEA (4,36 ml, 25,0 mmol) y POCl₃ (2,33 ml, 25,0 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar 4,7-dicloro-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metoxipiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional (**Int-20e**). MS (ESI): [M+H]⁺ *m/z*:383.

Etapas F: *ter*-Butil (*S*)-4-(7-cloro-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-20f**)

A una solución agitada de 4,7-dicloro-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metoxipiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (**Int-20e**, 3,80 g, 9,92 mmol) en MeCN (40 ml) se añadió DIEA (5,20 ml, 29,7 mmol) y (*S*)-*ter*-butil 3-metilpiperazin-1-carboxilato (3,97 g, 19,8 mmol) a 25 °C y la mezcla se agitó a 80 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con un eluyente de éter de petróleo/ EtOAc=1/1, para dar (*S*)-*ter*-butil 4-(7-cloro-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-20f**). MS (ESI): [M+H]⁺ *m/z*:548.

Etapas G: *ter*-Butil (3*S*)-4-(6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(2-isopropil-4-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-20g**)

A una solución agitada de (*S*)-*ter*-butil 4-(7-cloro-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-

carboxilato (**Int-20f**, 1,14 g, 2,08 mmol), acetato de potasio (1,02 g, 10,4 mmol) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (0,170 g, 0,208 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y agua (3 ml) se añadió trifluoro(2-fluoro-6-hidroxifenil)borato de potasio (0,909 g, 4,17 mmol) disuelto en 1,4-dioxano (0,5 ml) a 90 °C en una atmósfera de N₂. La
 5 mezcla se agitó a 90 °C durante 0,5 h en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se neutralizó con salmuera (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por eluyente de cromatografía flash en gel de sílice de 0~50 % de gradiente de DCM/MeOH para dar (3*S*)-*ter*-butil 4-(6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(2-isopropil-4-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-20g**). MS (ESI): [M+H]⁺ *m/z*:624.

Etapas H: *ter*-Butil (3*S*)-4-(6-fluoro-7-(2-fluoro-6-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)fenil)-1-(2-isopropil-4-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-20h**)

A una solución agitada de (3*S*)-*ter*-butil 4-(6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(2-isopropil-4-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-20g**, 500 mg, 0,803 mmol) en DCM (8 ml) se añadió piridina (191 mg, 2,41 mmol), seguido por TPh₂O (0,407 ml, 2,41 mmol) a 0 °C bajo una atmósfera de N₂.
 20 La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h bajo la atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se neutralizó con salmuera (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash de gel de sílice usando un eluyente de 0~10 % de gradiente de DCM/ MeOH para dar (3*S*)-*ter*-butil 4-(6-fluoro-7-(2-fluoro-6-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)fenil)-1-(2-isopropil-4-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-20h**). MS (ESI): [M+H]⁺ *m/z*:755.

Etapas I: *ter*-Butil (3*S*)-4-(7-(2-((*E*)-3-(((*ter*-butildimetilsilil)oxi)prop-1-en-1-il)-6-fluorofenil)-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-20i**)

A una solución agitada de (3*S*)-*ter*-butil 4-(6-fluoro-7-(2-fluoro-6-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)fenil)-1-(2-isopropil-4-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-1,2-

dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-20h**, 350 mg, 0,464 mmol) en tolueno (6 ml) se añadió (*E*)-*ter*-butildimetil((3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)alil)oxi)silano (208 mg, 0,696 mmol), fosfato de potasio (1,39 mL, 1,39 mmol) (1 M en agua) y cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) (33,4 mg, 0,046 mmol) a 25 °C en una atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h en una atmósfera de N₂. La reacción se neutralizó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml × 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice, eluyendo con éter de petróleo/ EtOAc=1/2, para dar (3*S*)-*ter*-butil 4-(7-(2-((*E*)-3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)prop-1-en-1-il)-6-fluorofenil)-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato **Int-20i**. MS (ESI): [M+H]⁺ *m/z*:777.

Etapas J: *ter*-Butil (3*S*)-4-(7-(2-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propil)-6-fluorofenil)-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-20j**)

A una solución agitada de (3*S*)-*ter*-butil 4-(7-(2-((*E*)-3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)prop-1-en-1-il)-6-fluorofenil)-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-20i**, 200 mg, 0,257 mmol) en MeOH (5 ml) se añadió Pd-C (27,4 mg, 0,257 mmol, 10 % p/p) a 25 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se desgasificó y se purgó con hidrógeno tres veces y se agitó a 25 °C durante 12 h bajo balón de H₂ (15 psi). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar (3*S*)-*ter*-butil 4-(7-(2-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propil)-6-fluorofenil)-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-20j**). MS (ESI): [M+H]⁺ *m/z*:779.

Etapas K: 6-fluoro-7-(2-fluoro-6-(3-hidroxipropil)fenil)-1-(4-hidroxi-2-isopropilpiridin-3-il)-4-((*S*)-2-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (**Int-20k**)

A una solución agitada de (3*S*)-*ter*-butil 4-(7-(2-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propil)-6-fluorofenil)-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metoxipiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-20j**, 110 mg, 0,141 mmol) en MeCN (1,5 ml) se añadió KI (23,4 mg, 0,141 mmol) y clorotrimetilsilano (15,3 mg, 0,141 mmol) y la mezcla

resultante se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. (**Int-20k**). MS (ESI): $[M+H]^+$ m/z :551.

Etapas L: *ter*-Butil (3*S*)-4-(6-fluoro-7-(2-fluoro-6-(3-hidroxi-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-20l**)

A una solución agitada de 6-fluoro-7-(2-fluoro-6-(3-hidroxi-2-isopropilpiridin-3-il)-4-((*S*)-2-metilpiperazin-1-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (**Int-20k**, 110 mg, 0,100 mmol) en MeCN (1 ml) se añadió bicarbonato de sodio (8,4 mg, 0,10 mmol) en agua (0,2 ml) y Boc₂O (0,035 ml, 0,15 mmol) a 0 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h en una atmósfera de N₂. La mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml x 3) y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante placa de TLC preparativa (SiO₂, DCM/MeOH=10/1) para dar *ter*-butil (3*S*)-4-(6-fluoro-7-(2-fluoro-6-(3-hidroxi-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-20l**). MS (ESI): $[M+H]^+$ m/z :651.

Etapas M: **Int-20m**

A una solución agitada de (3*S*)-*ter*-butil 4-(6-fluoro-7-(2-fluoro-6-(3-hidroxi-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-20l**, 35,0 mg, 0,0550 mmol) en THF (3,0 ml) se añadió trifetilfosfina (36,0 mg, 0,137 mmol). La mezcla se agitó a 65 °C en una atmósfera de N₂ y luego (*E*)-di-*ter*-butil diacen-1,2-dicarboxilato (25,3 mg, 0,110 mmol) se añadió. La reacción se agitó a 65 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se purificó directamente mediante placa de TLC preparativa (SiO₂, DCM/MeOH=10/1) para proporcionar **Int-20m**. MS (ESI): $[M+H]^+$ m/z :633.

Etapas N: **Int-20n**

Una solución de **Int-20m** (22 mg, 0,035 mmol) en DCM (0,5 ml) y TFA (0,1 ml) se agitó a 25 °C durante 10 min. La mezcla se concentró al vacío para dar **Int-20n**, que se usó en la siguiente etapa con purificación adicional. MS (ESI): $[M+H]^+$ m/z :533.

Etapa O: 17,20-difluoro-2-[(2S)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-12,13-dihidro-1,18-etenopirido[3,4-e]pirimido[6,1-c][7,2,4]benzoxadiazaciclododecin-4(11H)-ona (Ej. 20a y 20b)

A una solución agitada de **Int-20n** (18,5 mg, 0,0350 mmol) en DCM (0,5 ml) se añadió DIEA (0,0180 ml, 0,104 mmol) y cloruro de acrilóilo (6,3 mg, 0,070 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 min. La mezcla se purificó mediante placa de TLC preparativa directamente (SiO₂, DCM/MeOH=10/1). El material racémico se separó por Columna N SFC preparativa,; Condición: 0,1 % de NH₄OH MeOH, 55 %, para obtener resolved atropisómeros:

Pico 1 – Ej. 20a –17,20-difluoro-2-[(2S)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-12,13-dihidro-1,18-etenopirido[3,4-e]pirimido[6,1-c][7,2,4]benzoxadiazaciclododecin-4(11H)-ona. MS (ESI): [M+H]⁺ *m/z*:587; ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ: 8,40 (d, J=5,9 Hz, 1H), 8,17 (br d, J=8,2 Hz, 1H), 7,49 – 7,32 (m, 1H), 7,18 – 7,09 (m, 2H), 7,05 (t, J=9,0 Hz, 1H), 6,95 – 6,74 (m, 1H), 6,31 (br d, J=16,4 Hz, 1H), 5,84 (br d, J=10,2 Hz, 1H), 4,77 – 4,62 (m, 2H), 4,59 (br s, 1H), 4,51 – 4,15 (m, 1H), 4,03 – 3,94 (m, 1H), 3,70 (br d, J=13,7 Hz, 2H), 3,43 – 3,31 (m, 1H), 3,07 – 2,93 (m, 1H), 2,85 (br, 1H), 2,18 – 2,06 (m, 1H), 1,94 (br, 1H), 1,81 – 1,65 (m, 2H), 1,57 (br t, J=7,4 Hz, 3H), 1,28 (d, J=6,7 Hz, 3H), 0,99 (d, J=6,7 Hz, 3H); y

Pico 2 – Ej. 20b –17,20-difluoro-2-[(2S)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-12,13-dihidro-1,18-etenopirido[3,4-e]pirimido[6,1-c][7,2,4]benzoxadiazaciclododecin-4(11H)-ona. MS (ESI): [M+H]⁺ *m/z*:587; ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ: 8,40 (d, J=5,9 Hz, 1H), 8,32 (br d, J=8,6 Hz, 1H), 7,46–7,37 (m, 1H), 7,13 (dd, J=12,5, 7,0 Hz, 2H), 7,04 (t, J=9,0 Hz, 1H), 6,84 (br dd, J=16,4, 9,8 Hz, 1H), 6,32 (br d, J=16,8 Hz, 1H), 5,84 (dd, J=10,6, 2,0 Hz, 1H), 5,33 (br s, 1H), 4,72 (br d, J=11,7 Hz, 1H), 4,59 (br, 1H), 4,46–4,22 (m, 2H), 4,12–3,78 (m, 3H), 3,46 (br s, 1H), 3,00 (br d, J=6,7 Hz, 1H), 2,83 (br s, 1H), 2,11 (br t, J=10,6 Hz, 1H), 1,93 (br s, 1H), 1,79–1,64 (m, 1H), 1,37 (br s, 3H), 1,28 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,99 (d, J=6,7 Hz, 3H).

Preparación de 2-cloro-5-fluoro-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)nicotinonitrilo (**Int-21**)



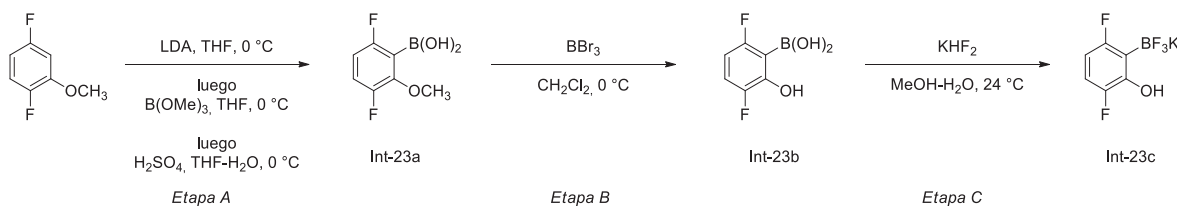
30,0 mmol) se combinaron en un matraz de base redonda de 500 ml. El matraz se purgó con nitrógeno 3 veces. Se añadió dioxano (150 ml) y agua (15 ml) (10:1). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo 3–4 veces y se secó con Na₂SO₄ anhidro, luego el solvente se evaporó al vacío y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando 10 %–30 % de EtOAc/Hexano para dar 2–cloro–5–fluoro–6–(2–fluoro–6–hidroxifenil)nicotinonitrilo (**Int-21**). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,91 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (q, J = 1,6 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,79–6,75 (m, 1H).

Preparación de 2-(3-amino-2-isopropilpiridin-4-il)etanol (**Int-22**)

Etapas A

de 0–100 % de EtOAc / éter de petróleo para dar 2–(3–amino–2–isopropilpiridin–4–il)etanol (**Int–22**). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,99 (d, *J*=4,7 Hz, 1H), 6,84 (d, *J*=4,7 Hz, 1H), 3,97 (t, *J*=6,1 Hz, 4H), 3,16 – 2,95 (m, 1H), 2,80 (t, *J*=6,1 Hz, 2H), 1,31 (d, *J*=6,7 Hz, 6H).

Preparación de (3,6-difluoro-2-hidroxifenil)trifluoroborato de potasio (**Int-23c**)



Etapa A: ácido (3,6-difluoro-2-metoxifenil)borónico (**Int-23a**)

1,4-Difluoro-2-metoxibenceno (2,40 ml, 20,8 mmol) se disolvió en THF (20,8 ml) bajo nitrógeno. La solución resultante se enfrió hasta 0 °C. Una solución 1 M de diisopropilamida de litio (25,0 ml, 25,0 mmol) en THF-hexanos se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 15 min a 0 °C y luego borato de trimetilo (2,79 ml, 25,0 mmol) se añadió gota a gota al recipiente de reacción. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C. Una solución acuosa 2 M helada de ácido sulfúrico (52,0 ml, 104 mmol) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0 °C. La mezcla de producto se extrajo tres veces con cloroformo (3×100 ml). Las capas orgánicas se combinaron y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. La solución seca se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido con ácido (3,6-difluoro-2-metoxifenil)borónico (**Int-23a**) se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa B: ácido (3,6-difluoro-2-hidroxifenil)borónico (**Int-23b**)

El ácido (3,6-Difluoro-2-metoxifenil)borónico (2,8 g, 14,9 mmol) se disolvió en DCM (49,7 ml) bajo nitrógeno. La solución resultante se enfrió hasta 0 °C. Tribromoborano puro (4,31 ml, 44,7 mmol) se añadió gota a gota al recipiente de reacción con cuidado. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a 0 °C cuando la TLC mostró la conversión total del material de partida. La mezcla de producto se neutralizó con cuidado por adición gota a gota de agua helada (5 ml). La mezcla de producto se extrajo tres veces con cloroformo (3×100 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio. La solución seca se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido con ácido (3,6-difluoro-2-hidroxifenil)borónico (**Int-23b**) se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapa C: (3,6-difluoro-2-hidroxifenil)trifluoroborato de potasio (**Int-23c**)

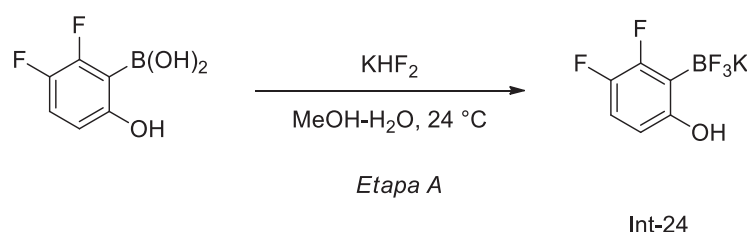
El ácido (3,6-Difluoro-2-hidroxifenil)borónico (2,59 g, 14,9 mmol) se añadió a un matraz de base redonda de 250 ml. El recipiente de reacción se evacuó y se rellenoó con nitrógeno tres veces. Metanol (18,6 ml) se añadió al recipiente de reacción para disolver el material de partida.

En un vial separado de 40 ml se añadió bifluoruro de potasio (4,65 g, 59,6 mmol) y agua (18,6 ml). La solución de fluoruro resultante se añadió en dirección de la corriente al recipiente de reacción. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 24 °C. La mezcla de producto se diluyó con acetona (50 ml). La mezcla de producto diluido se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad.

- 5 El residuo obtenido se diluyó con acetona (100 ml). La mezcla diluida se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se diluyó con acetona (3 ml) y luego la solución se trituró con hexanos (200 ml). El producto se recolectó por filtración para obtener (3,6-difluoro-2-hidroxifenil)trifluoroborato de potasio (**Int-23c**). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,14 (q, *J* = 14,7 Hz, 1H), 6,86 (ddd, *J* = 10,8, 8,8, 5,2 Hz, 1H), 6,32 (td, *J* = 8,3, 3,2 Hz, 1H).

10

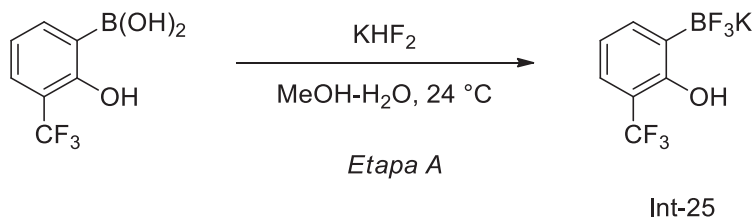
Preparación de (3,6-difluoro-2-hidroxifenil)trifluoroborato de potasio (**Int-24**)



- El ácido (2,3-Difluoro-6-hidroxifenil)borónico (0,500 g, 2,88 mmol) se añadió a un matraz de base redonda de 250 ml. El recipiente de reacción se evacuó y se rellenó con un balón de nitrógeno tres veces. Metanol (3,59 ml) se añadió al recipiente de reacción para disolver el material de partida. En un vial separado de 40 ml se añadió bifluoruro de potasio (0,898 g, 11,5 mmol) y agua (3,59 ml). La solución de fluoruro resultante se añadió en dirección de la corriente al recipiente de reacción. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 24 °C. La mezcla de producto se diluyó con acetona (20 ml). La mezcla de producto diluido se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se diluyó con acetona (40 ml). La mezcla diluida se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se diluyó con acetona (3 ml) y luego la solución se trituró con hexanos (200 ml). El producto se recolectó por filtración para obtener (3,6-difluoro-2-hidroxifenil)trifluoroborato de potasio (**Int-24**). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,84 (q, *J* = 13,3 Hz, 1H), 6,91 (q, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,32 (dd, *J* = 10,0, 5,0 Hz, 1H).

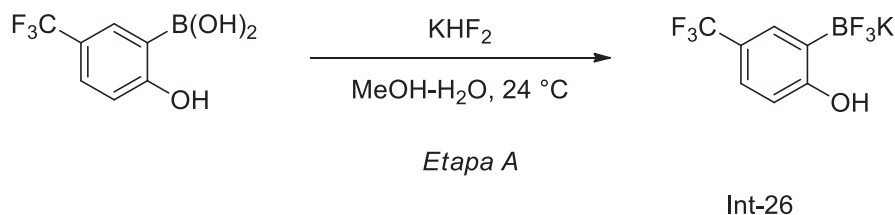
25

Preparación de trifluoro(2-hidroxi-3-(trifluorometil)fenil)borato de potasio (**Int-25**)



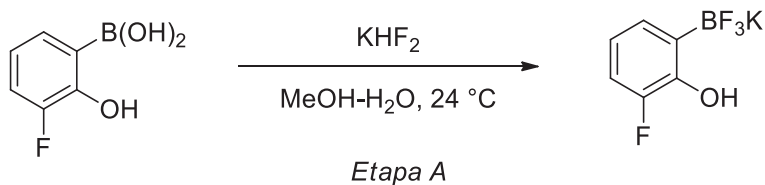
Al ácido 2-hidroxi-3-(trifluorometil)fenilborónico (500 mg, 2,43 mmol) en metanol (3,04 ml)/agua (3,04 ml) se añadió bifluoruro de potasio (759 mg, 9,71 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetona (20 ml) y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se redisolvió exclusivamente en acetona. Hexano se añadió (~4 ml) y la mezcla se volvió a filtrar. Las capas orgánicas se concentraron de nuevo para dar trifluoro(2-hidroxi-3-(trifluorometil)fenil)borato de potasio (**Int-25**). MS (ESI) m/z 229 $[M-K]^-$.

10 Preparación de trifluoro(2-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil)borato de potasio (**Int-26**)



El ácido (2-Hidroxi-5-(trifluorometil)fenil)borónico (0,500 g, 2,43 mmol) se añadió a un matraz de base redonda de 250 ml. El recipiente de reacción se evacuó y se rellenoó con nitrógeno tres veces. Metanol (3,04 ml) se añadió al recipiente de reacción para disolver el material de partida. En un vial separado de 40 ml se añadió bifluoruro de potasio (0,759 g, 9,71 mmol) y agua (3,04 ml). La solución de fluoruro resultante se añadió en dirección de la corriente al recipiente de reacción. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 24 °C. La mezcla de producto se diluyó con acetona (25 ml). La mezcla de producto diluido se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se diluyó con acetona (50 ml). La mezcla diluida se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se diluyó con acetona (3 ml) y luego la solución se trituroó con hexanos (50 ml). El producto se recolectó por filtración para obtener trifluoro(2-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil)borato de potasio (**Int-26**). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,91 (q, $J = 9,7$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 8,4, 2,5$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H).

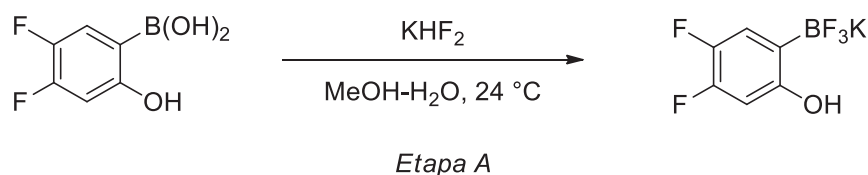
Preparación de trifluoro(3-fluoro-2-hidroxifenil)borato de potasio (**Int-27**)



Int-27

El ácido (3-Fluoro-2-hidroxifenil)borónico (1,15 g, 7,38 mmol) se añadió a un matraz de base redonda de 50 ml. El recipiente de reacción se evacuó y se rellenó con un balón de nitrógeno tres veces. Metanol (14,8 ml) se añadió al recipiente de reacción para disolver el material de partida. En un vial separado de 40 ml se añadió bifluoruro de potasio (2,30 g, 29,5 mmol) y agua (14,8 ml). La solución de fluoruro resultante se añadió en dirección de la corriente al recipiente de reacción. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 24 °C. La mezcla de producto se diluyó con acetona (50 ml). La mezcla de producto diluido se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se diluyó con acetona (100 ml). La mezcla diluida se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se diluyó con acetona (3 ml) y luego la solución se trituró con hexanos (200 ml). El producto se recolectó por filtración para obtener trifluoro(3-fluoro-2-hidroxifenil)borato de potasio (**Int-27**). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,43 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 6,83 (ddd, *J* = 11,8, 7,9, 1,7 Hz, 1H), 6,60 (td, *J* = 7,6, 4,3 Hz, 1H).

Preparación de (4,5-difluoro-2-hidroxifenil)trifluoroborato de potasio (**Int-28**)

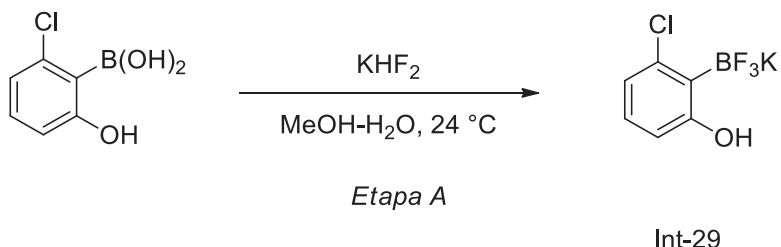


Int-28

El ácido (4,5-Difluoro-2-hidroxifenil)borónico (0,500 g, 2,88 mmol) se añadió a un matraz de base redonda de 250 ml. El recipiente de reacción se evacuó y se rellenó con un balón de nitrógeno tres veces. Metanol (3,59 ml) se añadió al recipiente de reacción para disolver el material de partida. En un vial separado de 40 ml se añadió bifluoruro de potasio (0,898 g, 11,5 mmol) y agua (3,59 ml). La solución de fluoruro resultante se añadió en dirección de la corriente al recipiente de reacción. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 24 °C. La mezcla de producto se diluyó con acetona (25 ml). La mezcla de producto diluido se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se diluyó con acetona (40 ml). La mezcla diluida se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se diluyó con acetona (3 ml) y luego la

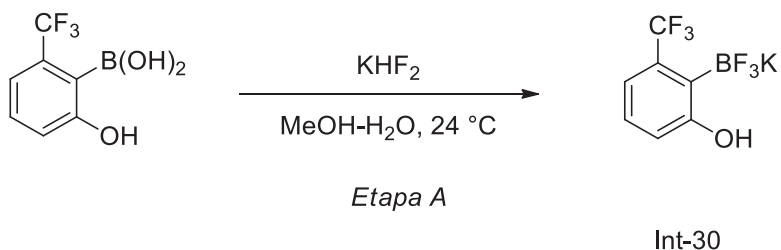
solución se trituró con hexanos (~20 ml). El producto se recolectó por filtración para obtener (4,5-difluoro-2-hidroxifenil)trifluoroborato de potasio (**Int-28**). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,52 (qd, $J = 9,7, 1,4$ Hz, 1H), 6,92 (t, $J = 10,9$ Hz, 1H), 6,51 (dd, $J = 12,8, 6,5$ Hz, 1H).

5 Preparación de (2-cloro-6-hidroxifenil)trifluoroborato de potasio (**Int-29**)



El ácido (2-Cloro-6-hidroxifenil)borónico (0,500 g, 2,90 mmol) se añadió a un matraz de base redonda de 250 ml. El recipiente de reacción se evacuó y se rellenó con un balón de nitrógeno tres veces. Metanol (3,63 ml) se añadió al recipiente de reacción para disolver el material de partida. En un vial separado de 40 ml se añadió bifluoruro de potasio (0,906 g, 11,6 mmol) y agua (3,63 ml). La solución de fluoruro resultante se añadió en dirección de la corriente al recipiente de reacción. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 24 °C. La mezcla de producto se diluyó con acetona (50 ml). La mezcla de producto diluido se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se diluyó con acetona (100 ml). La mezcla diluida se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se diluyó con acetona (3 ml) y luego la solución se trituró con hexanos (200 ml). El producto se recolectó por filtración para obtener (2-cloro-6-hidroxifenil)trifluoroborato de potasio (**Int-29**). ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,45 (q, $J = 16,7$ Hz, 1H), 6,92 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

20 Preparación de trifluoro(2-hidroxi-6-(trifluorometil)fenil)borato de potasio (**Int-30**)

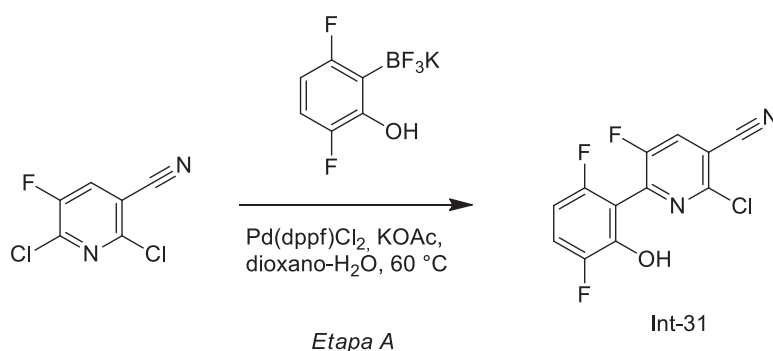


El ácido (2-Hidroxi-6-(trifluorometil)fenil)borónico (0,500 g, 2,43 mmol) se añadió a un matraz de base redonda de 250 ml. El recipiente de reacción se evacuó y se rellenó con un balón de nitrógeno tres veces. Metanol (3,04 ml) se añadió al recipiente de reacción para disolver el material de partida. En un vial separado de 40 ml se añadió bifluoruro de potasio (0,759 g, 9,71

mmol) y agua (3,04 ml). La solución de fluoruro resultante se añadió en dirección de la corriente al recipiente de reacción. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 24 °C. La mezcla de producto se diluyó con acetona (25 ml). La mezcla de producto diluido se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se diluyó con acetona (40 ml). La mezcla diluida se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se diluyó con acetona (3 ml) y luego la solución se trituroó con hexanos (~20 ml). El producto se recolectó por filtración para obtener trifluoro(2-hidroxi-6-(trifluorometil)fenil)borato de potasio (**Int-30**). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,60 (q, *J* = 16,7 Hz, 1H), 7,12 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H).

10

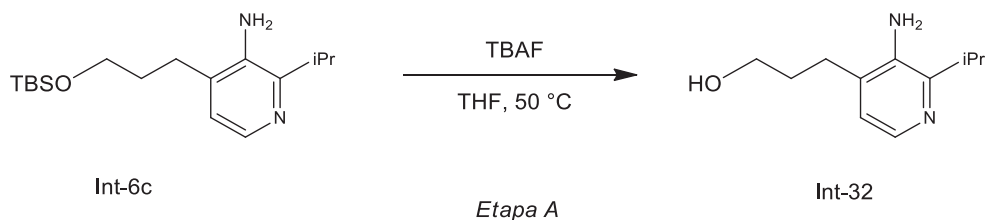
Preparación de 2-cloro-6-(3,6-difluoro-2-hidroxifenil)-5-fluoronicotinonitrilo (**Int-31**)



2,6-Dicloro-5-fluoronicotinonitrilo (0,382 g, 2,00 mmol), potasio (3,6-difluoro-2-hidroxifenil)trifluoroborato (0,472 g, 2,00 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (0,146 g, 0,200 mmol) y acetato de potasio (0,393 g, 4,00 mmol) se combinaron en un matraz de base redonda de 50 ml. El matraz se purgó con nitrógeno 3 veces. Se añadió dioxano (15,3 ml) y agua (0,955 ml) (15:1). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo-hexano 10 %-20 % para obtener 2-cloro-6-(3,6-difluoro-2-hidroxifenil)-5-fluoronicotinonitrilo (**Int-31**). ¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ 7,94 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,26 (td, *J* = 9,5, 5,0 Hz, 1H), 6,75 (td, *J* = 9,2, 3,7 Hz, 1H).

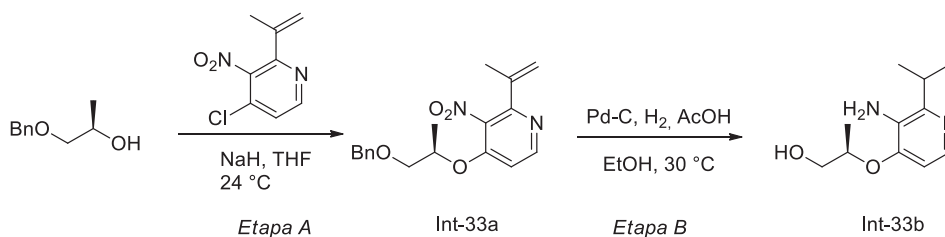
20

Preparación de 3-(3-amino-2-isopropilpiridin-4-il)propan-1-ol (**Int-32**)



A un matraz que contiene 4-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propil)-2-isopropilpiridin-3-amina (**Int-10c**, 2,00 g, 6,48 mmol) se añadió THF (13 ml) y luego TBAF (19,5 ml, 19,5 mmol, 1M en THF). La mezcla se calentó hasta 50 °C durante una hora. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida y luego el producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando 0–30 % de acetato de etilo en hexanos para obtener 3-(3-amino-2-isopropilpiridin-4-il)propan-1-ol (**Int-32**). MS (ESI) m/z 195 $[M+H]^+$.

Preparación de (*R*)-3-(3-amino-2-isopropilpiridin-4-il)propan-1-ol (**Int-33b**)



Etapa A: (*R*)-4-((1-(benciloxi)propan-2-il)oxi)-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (**Int-33a**)

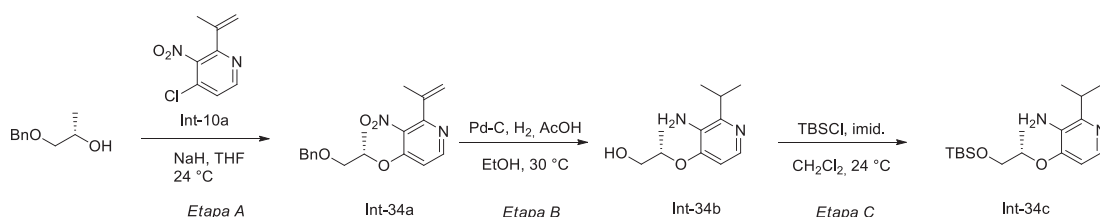
(*R*)-1-(Benciloxi)propan-2-ol (0,178 ml, 1,10 mmol) se disolvió en THF (2,98 ml) y se enfrió hasta 0 °C. A continuación, hidruro de sodio (0,044 g, 1,1 mmol, 60 % en peso en aceite mineral) se añadió lentamente y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Después de eso, 4-cloro-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (**Int-10a**, 0,199 g, 1,00 mmol) se añadió gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 2 h hasta que el material de partida se consumió. A continuación, se neutralizó con cloruro de amonio saturado y se diluyó con acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron.

El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna para obtener (*R*)-4-((1-(benciloxi)propan-2-il)oxi)-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (**Int-33a**). ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ 8,47 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 7,40 – 7,29 (m, 5H), 6,98 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 5,36 (dq, $J = 2,1, 1,3$ Hz, 1H), 5,30 – 5,22 (m, 1H), 4,78 (pd, $J = 6,5, 3,9$ Hz, 1H), 4,62 – 4,50 (m, 2H), 3,66 (dd, $J = 10,6, 6,8$ Hz, 1H), 3,62 (dd, $J = 10,6, 3,9$ Hz, 1H), 2,19 (t, $J = 1,2$ Hz, 3H), 1,38 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H).

Etapa B: (R)-2-((3-amino-2-isopropilpiridin-4-il)oxi)propan-1-ol (Int-33b)

La mezcla de (R)-4-((1-(benciloxi)propan-2-il)oxi)-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (4 g, 12 mmol), AcOH (4 ml) y Pd/C (2 g) en EtOH (40 ml) se agitó durante la noche a 30 °C bajo H₂. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para obtener (R)-2-((3-amino-2-isopropilpiridin-4-il)oxi)propan-1-ol (**Int-33b**). ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7,78 (d, *J*=5,6 Hz, 1H), 6,80 (d, *J*=5,6 Hz, 1H), 4,64 – 4,56 (m, 1H), 3,78 – 3,68 (m, 2H), 3,19 (s, 1H), 1,33 (d, *J*=6,4 Hz, 3H), 1,25 (dd, *J*=1,2, 6,6 Hz, 6H).

Preparación de (S)-3-(3-amino-2-isopropilpiridin-4-il)propan-1-ol (Int-34c)



Etapa A: (S)-4-((1-(benciloxi)propan-2-il)oxi)-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (Int-34a)

A una mezcla de (S)-1-(benciloxi)propan-2-ol (4,20 g, 25,3 mmol) en THF (40 ml) se añadió NaH (2,50 g, 63,3 mmol, 60 % en peso) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego 4-cloro-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (**Int-10a**, 5,00 g, 25,3 mmol) en THF (10 ml) se añadió. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución anterior se vertió en solución de NH₄Cl. La solución se extrajo con EtOAc (80 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc=50:1) para dar (S)-4-((1-(benciloxi)propan-2-il)oxi)-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (**Int-34a**). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,47 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,40 – 7,28 (m, 5H), 6,97 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,36 – 5,24 (m, 2H), 4,81 – 4,75 (m, 1H), 4,61 – 4,52 (m, 2H), 3,69 – 3,57 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,38 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

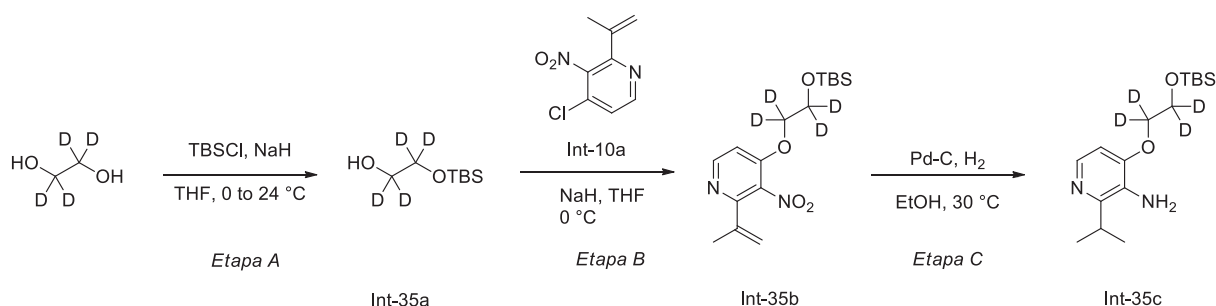
Etapa B: (S)-2-((3-amino-2-isopropilpiridin-4-il)oxi)propan-1-ol (Int-34b)

La mezcla de (S)-4-((1-(benciloxi)propan-2-il)oxi)-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (4,0 g, 12 mmol), AcOH (4ml) y Pd/C (2,0 g, 10 % en peso) en EtOH (40 ml) se agitó durante la noche a 30 °C bajo H₂. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar (S)-2-((3-amino-2-isopropilpiridin-4-il)oxi)propan-1-ol (**Int-34b**) sin purificación adicional.

Etapa C: (S)-3-(3-amino-2-isopropilpiridin-4-il)propan-1-ol (Int-34c)

A una mezcla de (*S*)-2-((3-amino-2-isopropilpiridin-4-il)oxi)propan-1-ol (10,0 g, 47,6 mmol) e imidazol (6,50 g, 95,2 mmol) en DCM (100 ml) se añadió *ter*-butilclorodimetilsilano (10,7 g, 71,4 mol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con agua (20 ml) y se concentró. El producto
5 crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (DCM/MeOH=100:1) para dar (*S*)-3-(3-amino-2-isopropilpiridin-4-il)propan-1-ol (**Int-34c**). MS (ESI) *m/z* 325 [M+H]⁺.

Preparación de 4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi-1,1,2,2-*d*₄)-2-isopropilpiridin-3-amina (**Int-35c**)



Etapa A: 2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etan-1,1,2,2-*d*₄-1-ol (**Int-35a**)

Etano-*d*₄-1,2-diol (5,0 g, 76 mmol) se añadió en un matraz de base redonda de 500 ml. El recipiente de reacción se evacuó y se rellenó con nitrógeno tres veces. Se añadió THF (100 ml) al recipiente de reacción. Hidruro de sodio (3,0 g, 76 mmol de suspensión al 60 % en aceite mineral)
15 se añadió al recipiente de reacción en seis porciones iguales durante 15 min a 24 °C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 24 °C. En un matraz en punta de 200 ml, el *ter*-butilclorodimetilsilano (11,4 g, 76,0 mmol) se disolvió en 30 ml de THF bajo nitrógeno. La mezcla resultante se añadió gota a gota al recipiente de reacción a través de una cánula. Se añadió THF (2
20 × 10 ml) al matraz que contenía el cloruro de sililo y los enjuagues se añadieron gota a gota al recipiente de reacción. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 24 °C. La mezcla de producto se neutralizó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml). La mezcla de producto neutralizada se extrajo tres veces con éter (3 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. La solución seca se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El
25 residuo se purificó por cromatografía flash en columna, eluyendo con 0 al 30 % de acetato de etilo-hexanos para obtener 2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etan-1,1,2,2-*d*₄-1-ol (**Int-35a**). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 0,93 (s, 9H), 0,11 (s, 6H).

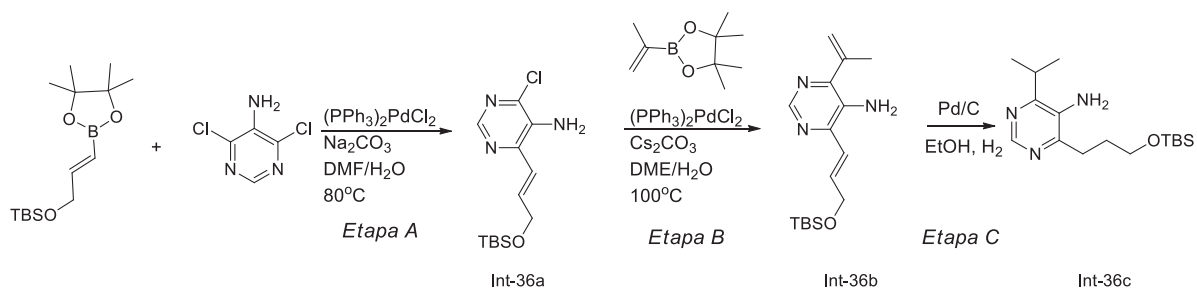
Etapa B: 4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi-1,1,2,2-*d*₄)-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (**Int-35b**)

2-((*ter*-Butildimetilsilil)oxi)etan-1,1,2,2-*d*₄-1-ol (4,82 g, 26,7 mmol) se añadió a un matraz de base redonda de 500 ml. El recipiente de reacción se evacuó y se rellenoó con nitrógeno tres veces. Se añadió THF (50 ml) al recipiente de reacción. La mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C. Hidruro de sodio (1,12 g, 28,0 mmol suspensión al 60 % en aceite mineral) se añadió en cinco porciones iguales en 15 min. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C. En un matraz en punta de 100 ml, 4-cloro-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (**Int-10a**, 5,05 g, 25,4 mmol) se disolvió en THF (25 ml) bajo nitrógeno. La solución resultante se transfirió a la mezcla de reacción gota a gota a través de una cánula a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a 0 °C. La mezcla de producto se neutralizó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml). La mezcla de producto neutralizada se extrajo tres veces con acetato de etilo (3 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. La solución seca se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía flash en columna eluyendo con 0 al 40 % de acetato de etilo-hexanos para obtener 4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi-1,1,2,2-*d*₄)-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (**Int-35b**). ¹H RMN (500 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 8,49 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 5,45 – 5,26 (m, 1H), 5,21 – 4,97 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

Etapa C: 4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi-1,1,2,2-*d*₄)-2-isopropilpiridin-3-amina (**Int-35c**)

4-(2-((*ter*-Butildimetilsilil)oxi)etoxi-1,1,2,2-*d*₄)-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (4,82 g, 14,1 mmol) se disolvió en EtOH (70 ml), se desgasificó bajo nitrógeno, se cargó con Pd-C (10 % en peso, 0,300 g, 2,81 mmol), se desgasificó bajo nitrógeno y se dejó agitar en una atmósfera de hidrógeno durante 24 h. La mezcla de producto se purgó bien con nitrógeno. La mezcla de reacción purgada se filtró por un taco de CELITE. El filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y la mezcla de producto diluido se filtró por un filtro de jeringa para remover luego el catalizador residual/carbón activado. El filtrado se concentró hasta sequedad para obtener 4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi-1,1,2,2-*d*₄)-2-isopropilpiridin-3-amina (**Int-35c**). ¹H RMN (500 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 7,84 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,11 (p, *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,23 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H), 0,92 (s, 9H), 0,11 (s, 6H).

Preparación de 4-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propil)-6-isopropilpirimidin-5-amina (**Int-36c**)



Etapa A: 4-[(1E)-3-[(*ter*-butyldimethylsilyl)oxy]prop-1-en-1-yl]-6-cloropirimidin-5-amina (Int-36a**)**

En un matraz de base redonda de 3 bocas de 5000 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó DME (2000 ml), H₂O (400 ml), Na₂CO₃ (248 g, 2343 mmol, 3,00 equiv), *ter*-butyldimetil[[(2E)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)prop-2-en-1-il]oxi]silano (233 g, 781 mmol, 1,00 equiv), 4,6-dicloropirimidin-5-amina (128 g, 781 mmol, 1,00 equiv), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (47 g, 67 mmol, 0,10 equiv). La solución resultante se agitó durante 3 h a 80 °C en un baño de aceite. La solución resultante se enfrió hasta temperatura ambiente, se extrajo con 2 × 500 ml de acetato de etilo y las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para obtener 4-[(1E)-3-[(*ter*-butyldimethylsilyl)oxy]prop-1-en-1-yl]-6-cloropirimidin-5-amina (**Int-36a**). MS (ESI) *m/z* 300 [M+H]⁺.

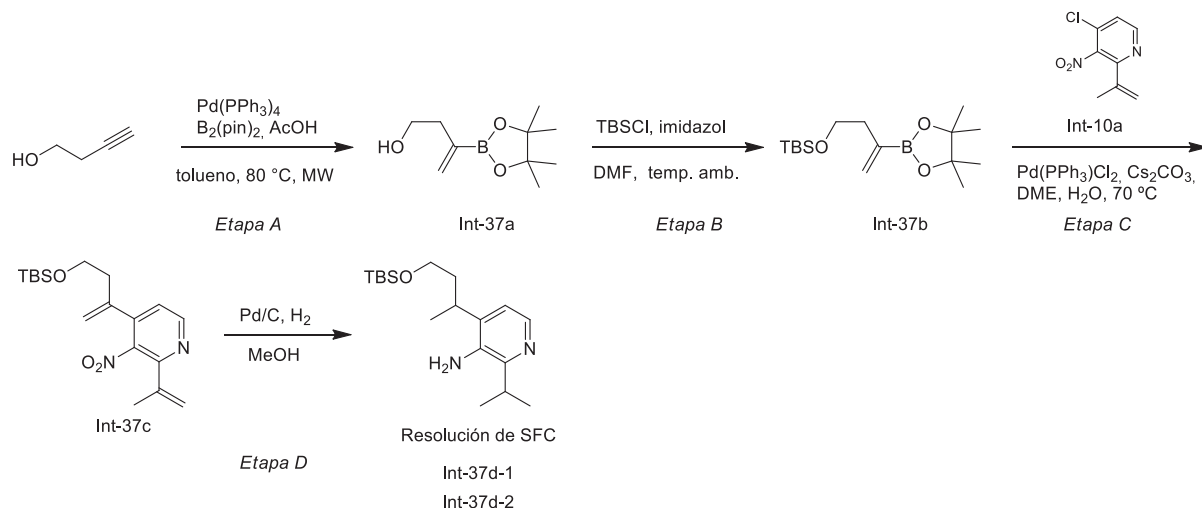
Etapa B: 4-[(1E)-3-[(*ter*-butyldimethylsilyl)oxy]prop-1-en-1-yl]-6-(prop-1-en-2-il)pirimidin-5-amina (Int-36b**)**

En un matraz de base redonda de 3 bocas de 5000 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó DME (2000 ml), H₂O (400 ml), Cs₂CO₃ (531 g, 1630 mmol, 3 equiv), 4-[(1E)-3-[(*ter*-butyldimethylsilyl)oxy]prop-1-en-1-yl]-6-cloropirimidin-5-amina (163 g, 543 mmol, 1,00 equiv), 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-2-en-1-il)-1,3,2-dioxaborolano (91 g, 544 mmol, 1,00 equiv), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (38 g, 54 mmol, 0,1 equiv). La solución resultante se agitó durante 12 h a 100 °C en un baño de aceite. La solución resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con 2 × 500 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para obtener 4-[(1E)-3-[(*ter*-butyldimethylsilyl)oxy]prop-1-en-1-yl]-6-(prop-1-en-2-il)pirimidin-5-amina (**Int-36b**). MS (ESI) *m/z* 306 [M+H]⁺.

Etapa C: 4-[3-[(*ter*-butyldimethylsilyl)oxy]propil]-6-isopropilpirimidin-5-amina (Int-36c**)**

En un matraz de base redonda de 3 bocas de 3000 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó etanol (1500 ml), 4-[(1*E*)-3-[(*ter*-butildimetilsilil)oxi]prop-1-en-1-il]-6-(prop-1-en-2-il)pirimidin-5-amina (107 g, 350 mmol, 1,00 equiv), y Pd/C (3,73 g, 35,0 mmol, 0,1 equiv). Se introdujo H₂ (gas) en la mezcla. La solución resultante se agitó durante 12 h a 25 °C. Los sólidos se filtraron. La mezcla resultante se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:éter de petróleo=1:1) para obtener 4-[3-[(*ter*-butildimetilsilil)oxi]propil]-6-isopropilpirimidin-5-amina (**Int-36c**). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,28 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,66 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,29–3,12 (m, 1H), 2,63 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,93–1,77 (m, 2H), 1,14 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H), 0,86 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).

Preparación de 4-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)butan-2-il)-2-isopropilpiridin-3-amina (**Int-37d-1 e Int-37d-2**)



Etapa A: 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-3-en-1-ol (**Int-37a**)

Un vial de microondas que contenía una barra de agitación magnética se cargó con Pd(Ph₃P)₄ (4,01 g, 3,47 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (26,4 g, 104 mmol). El vial se evacuó y se rellenó con nitrógeno tres veces. Tolueno (24 ml) se añadió, seguido por but-3-in-1-ol (6,08 g, 87 mmol) y ácido acético (4,4 ml). La mezcla de reacción se preagitó durante 5 min antes de calentar hasta 80 °C durante 30 min en el microondas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc=50:1 a 20:1) para dar 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-3-en-1-ol (**Int-37a**). La reacción se estableció en cuatro lotes (1,52 g cada uno). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 5,89 (d, *J*=3,0 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 3,67 (t, *J*=6,0 Hz, 2H), 2,42 (t, *J*=6,0 Hz, 2H), 1,26 (s, 12H).

Etapla B: *ter*-butildimetil((3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-3-en-1-il)oxi)silano (**Int-37b**)

A una solución agitada de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-3-en-1-ol (15 g, 76 mmol) en DCM (260 ml) se añadió *ter*-butilclorodimetilsilano (17,1 g, 114 mmol) e imidazol (10,3 g, 151 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h bajo una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se neutralizó con agua (200 ml) y se extrajo con diclorometano (250 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (180 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se evaporó a presión reducida, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 60 : 1 a 30:1) para dar *ter*-butildimetil((3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-3-en-1-il)oxi)silano (**Int-37b**). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,78 (d, *J*=3,2 Hz, 1H), 5,62 (s, 1H), 3,61 (t, *J*=7,2 Hz, 2H), 2,33 (t, *J*=7,2 Hz, 2H), 1,21 (s, 12H), 0,84 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Etapla C: 4-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)but-1-en-2-il)-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (**Int-37c**)

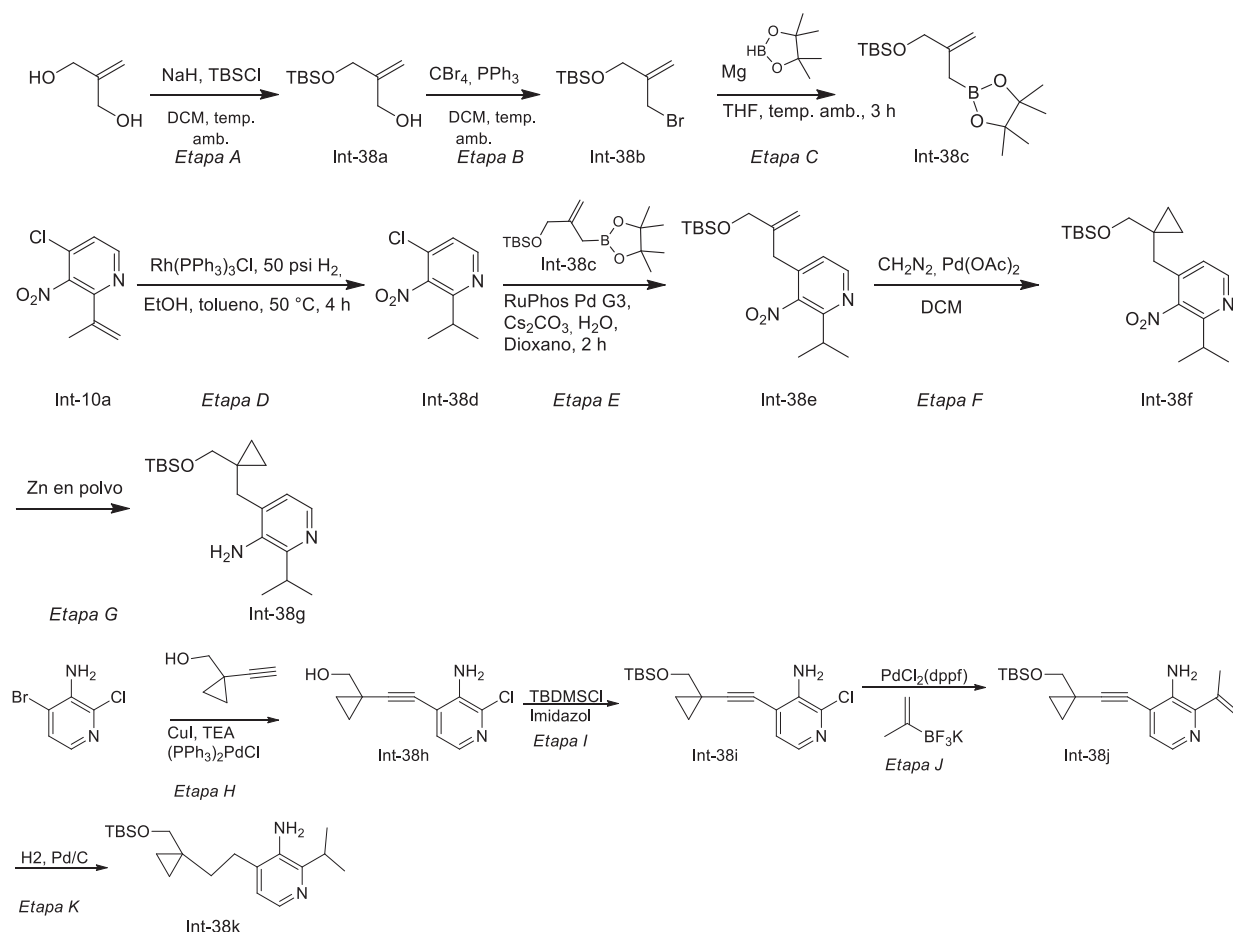
Una solución agitada de 4-cloro-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (**Int-10a**, 4,00 g, 20,1 mmol) en DME (175 ml) y agua (25 ml) se añadió carbonato de cesio (13,1 g, 40,3 mmol), *ter*-butildimetil((3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-3-en-1-il)oxi)silano (9,44 g, 30,2 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,707 g, 1,01 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 16 h bajo un balón de N₂. La mezcla se enfrió, se diluyó con agua (200 ml), se extrajo con EtOAc (2 × 300 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el solvente se evaporó a presión reducida para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/ éter de petróleo, 1:10 a 1:5) para dar 4-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)but-1-en-2-il)-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (**Int-37c**). MS (ESI) *m/z* 349 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,58 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 7,18 (d, *J*=5,2 Hz, 1H), 5,31 (d, *J*=4,4 Hz, 2H), 5,15 (d, *J*=11,2 Hz, 2H), 3,69 (t, *J*=6,4 Hz, 2H), 2,57 (t, *J*=6,4 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Etapla D: 4-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)butan-2-il)-2-isopropilpiridin-3-amina (**Int-37d-1 e Int-37d-2**)

A una solución agitada 4-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)but-1-en-2-il)-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (4,00 g, 11,5 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió Pd-C (1,22 g, 1,15 mmol) (10 % en peso) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se desgasificó y se purgó con hidrógeno

tres veces. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 4 h bajo balón de hidrógeno (presión: 15 psi). La mezcla se filtró y la torta filtrada se lavó con metanol (100 ml). El filtrado se concentró al vacío para dar 4-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)butan-2-il)-2-isopropilpiridin-3-amina. El material racémico se separó por Columna M SFC preparativa, Condición: 0,1 % de NH₃H₂O IPA para dar 4-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)butan-2-il)-2-isopropilpiridin-3-amina (**Int-37d-1**) como pico 1. MS (ESI) *m/z* 323 [M+H]⁺. Y 4-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)butan-2-il)-2-isopropilpiridin-3-amina (**Int-37d-2**) como pico 2. MS (ESI) *m/z* 323 [M+H]⁺.

Preparación de 4-((1-(((*ter*-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropil)metil)-2-isopropilpiridin-3-amina (**Int-38g**)



Etapa A: 2-(((*ter*-butildimetilsilil)oxi)metil)prop-2-en-1-ol (**Int-38a**)

Se añadió NaH (60 %) (8,85 g, 221 mmol) a una solución de 2-metilenpropano-1,3-diol (15,0 g, 170 mmol) en THF (800 ml) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 0,5 h, *ter*-butilclorodimetilsilano (26,9 g, 179 mmol) se añadió a la mezcla a 0 °C para dar una mezcla blanca. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante otras 2 h. La reacción se vertió lentamente en 200 ml de agua helada. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (2 × 300 ml) y las capas

orgánicas se combinaron. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el producto crudo en forma de un aceite. El aceite se purificó por cromatografía flash de gel de sílice (0~3 % de EtOAc/ éter de petróleo) para dar 2-(((*ter*-butildimetilsilil)oxi)metil)prop-2-en-1-ol (**Int-38a**). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 5,09 (dd, J=0,8, 9,0 Hz, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,17 (d, J=5,8 Hz, 2H), 0,91 (s, 9H), 0,09 (s, 6H).

Etapla B: ((2-(bromometil)allil)oxi)(*ter*-butil)dimetilsilano (**Int-38b**)

A una solución agitada de 2-(((*ter*-butildimetilsilil)oxi)metil)prop-2-en-1-ol (33,0 g, 163 mmol) en CH₂Cl₂ (500 ml) a 0° C se añadió trifenilfosfina (51,3 g, 196 mmol) seguido por perbromometano (64,9 g, 196 mmol). La solución se agitó a 15 °C durante 17 h. La solución se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cromatografió en gel de sílice (EtOAc/ éter de petróleo, variando de 0:100 a 5:95) para dar ((2-(bromometil)allil)oxi)(*ter*-butil)dimetilsilano (**Int-38b**). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 5,27 – 5,21 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 0,92 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

Etapla C: *ter*-butildimetil((2-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)allil)oxi)silano (**Int-38c**)

Un matraz de base redonda de dos bocas equipado con una barra de agitación magnética y un condensador se cargó con magnesio (3,30 g, 136 mmol) y se equipó con un septo de goma. El matraz se purgó con argón y se cargó con THF seco (500 ml) seguido por 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (14,5 g, 113 mmol). A la mezcla de reacción se añadió ((2-(bromometil)allil)oxi)(*ter*-butil)dimetilsilano (30,0 g, 113 mmol) gota a gota con agitación constante a 25 °C. Después de 90 min de agitación a 25 °C, la reacción se diluyó con hexanos (200 ml) y se neutralizó con NH₄Cl saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml × 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar *ter*-butildimetil((2-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)allil)oxi)silano (**Int-38c**). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 5,00 (d, J=1,8 Hz, 1H), 4,81 (d, J=1,7 Hz, 1H), 4,07 (s, 2H), 1,67 (s, 2H), 1,24 (s, 12H), 0,91 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

Etapla D: 4-cloro-2-isopropil-3-nitropiridina (**Int-38d**)

A una solución agitada 4-cloro-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (**Int-10a**, 6,00 g, 30,2 mmol) en etanol (100 ml) y tolueno (20 ml) se añadió cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (I)

(2,80 g, 3,02 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se desgasificó y se purgó con hidrógeno tres veces. La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 6 h bajo hidrógeno (presión: 50 psi). La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash de gel de sílice (eluyente de 0~8 % de gradiente de EtOAc / éter de petróleo) para dar 4-cloro-2-isopropil-3-nitropiridina (**Int-38d**). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,59 (d, J=5,1 Hz, 1H), 7,33 (d, J=5,1 Hz, 1H), 3,12 – 3,01 (m, 1H), 1,31 (d, J=6,7 Hz, 6H).

Etapas E: 4-(2-(((*ter*-butildimetilsilil)oxi)metil)allil)-2-isopropil-3-nitropiridina (**Int-38e**)

A una solución agitada de 4-cloro-2-isopropil-3-nitropiridina (4,90 g, 24,4 mmol) en dioxano (100 ml) se añadió *ter*-butildimetil((2-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)allil)oxi)silano (22,9 g, 73,3 mmol), Cs₂CO₃ (16,3 ml, 48,8 mmol) (aq. 3 M) y RuPhos Pd G3 (1,90 g, 2,44 mmol) a 25 °C en una atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 h en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se neutralizó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía flash de gel de sílice (eluyente de 0~2 % de EtOAc/ éter de petróleo) para dar 4-(2-(((*ter*-butildimetilsilil)oxi)metil)allil)-2-isopropil-3-nitropiridina (**Int-38e**). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,59 (d, J=4,9 Hz, 1H), 7,19 – 7,12 (m, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,83 (d, J=1,2 Hz, 1H), 4,08 – 3,99 (m, 2H), 3,40 – 3,31 (m, 2H), 3,11 – 2,99 (m, 1H), 1,31 (d, J=6,7 Hz, 6H), 0,88 (s, 9H), 0,05 – 0,02 (m, 6H).

Etapas F: 4-((1-(((*ter*-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropil)metil)-2-isopropil-3-nitropiridina (**Int-38f**)

A una solución agitada de 4-(2-(((*ter*-butildimetilsilil)oxi)metil)allil)-2-isopropil-3-nitropiridina (6,00 g, 17,1 mmol) y Pd(OAc)₂ (0,192 g, 0,856 mmol) en DCM (200 ml) se añadió gota a gota diazometano (1,03 l, 514 mmol) (solución ~0,5 M de Et₂O) a una temperatura de -20 °C a -10 °C en 3 h. La mezcla se filtró y la torta filtrada se lavó con diclorometano (50 ml). El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash de gel de sílice (eluyente de 0~10 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 4-((1-(((*ter*-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropil)metil)-2-isopropil-3-nitropiridina (**Int-38f**). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,57 (d, J=5,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J=5,1 Hz, 1H), 3,39 – 3,29 (m, 2H), 3,02 (td, J=6,7, 13,4 Hz, 1H), 2,77 – 2,67 (m, 2H), 1,30 (d, J=6,6 Hz, 6H), 0,86 (s, 9H), 0,55 – 0,49 (m, 2H), 0,48 – 0,43 (m, 2H), 0,00 – -0,05 (m, 6H).

Etapas G: 4-((1-(((*ter*-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropil)metil)-2-isopropilpiridin-3-amina (Int-38g)

A una solución agitada de 4-((1-(((*ter*-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropil)metil)-2-isopropil-3-nitropiridina (2,60 g, 7,13 mmol) en THF (30 ml) se añadió zinc en polvo (3,73 g, 57,1 mmol) y cloruro de amonio (6,10 ml, solución acuosa saturada) en agua (5 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla se filtró y la torta filtrada se lavó con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash de gel de sílice (eluyente de 0~20 % de EtOAc / éter de petróleo) para dar 4-((1-(((*ter*-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropil)metil)-2-isopropilpiridin-3-amina (Int-38g). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,92 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 6,75 (d, *J*=4,9 Hz, 1H), 4,23 – 4,08 (s, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,06 (spt, *J*=6,7 Hz, 1H), 2,71 (s, 2H), 0,97 (s, 9H), 0,91 – 0,82 (m, 6H), 0,38 (br d, *J*=3,4 Hz, 4H), 0,03 (s, 6H).

Etapas H: (1-((3-amino-2-cloropiridin-4-il)etnil)ciclopropil)metanol (Int-38h)

A un matraz que contiene 4-bromo-2-cloropiridin-3-amina (0,45 g, 2,2 mmol) en TEA (5,4 ml, 39 mmol) se añadió (1-etnilciclopropil)metanol (0,25 g, 2,6 mmol), yoduro de cobre (I) (21 mg, 0,11 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (29 mg, 0,043 mmol). El matraz se purgó con nitrógeno y luego se calentó hasta 75 °C durante tres horas. Después de 3 horas, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego más (1-etnilciclopropil)metanol (98 mg, 1,02 mmol) se añadió. La mezcla luego se calentó hasta 75 °C durante 1 hora. Después de 1 hora, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos y a 3:1 mezcla de acetato de etilo:etanol) para obtener (1-((3-amino-2-cloropiridin-4-il)etnil)ciclopropil)metanol (Int-38h). MS (ESI) *m/z* 223 [M+H]⁺

Etapas I: 4-((1-(((*ter*-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropil)etnil)-2-cloropiridin-3-amina (Int-38i)

Un recipiente que contiene (1-((3-amino-2-cloropiridin-4-il)etnil)ciclopropil)metanol (Int-38h, 0,38 g, 1,7 mmol) en DCM (5,0 ml) y DMF (0,50 ml) se enfrió hasta 0 °C. Se añadió

ter-butilclorodimetilsilano (0,34 g, 2,2 mmol) e imidazol (0,35 g, 5,2 mmol), la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 3 horas. Después de 3 horas, la mezcla se concentró a presión reducida. Se añadió acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de acetato de etilo en hexanos) para obtener 4-((1-(((ter-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropil)etinil)-2-cloropiridin-3-amina (**Int-38i**). MS (ESI) m/z 337 $[M+H]^+$

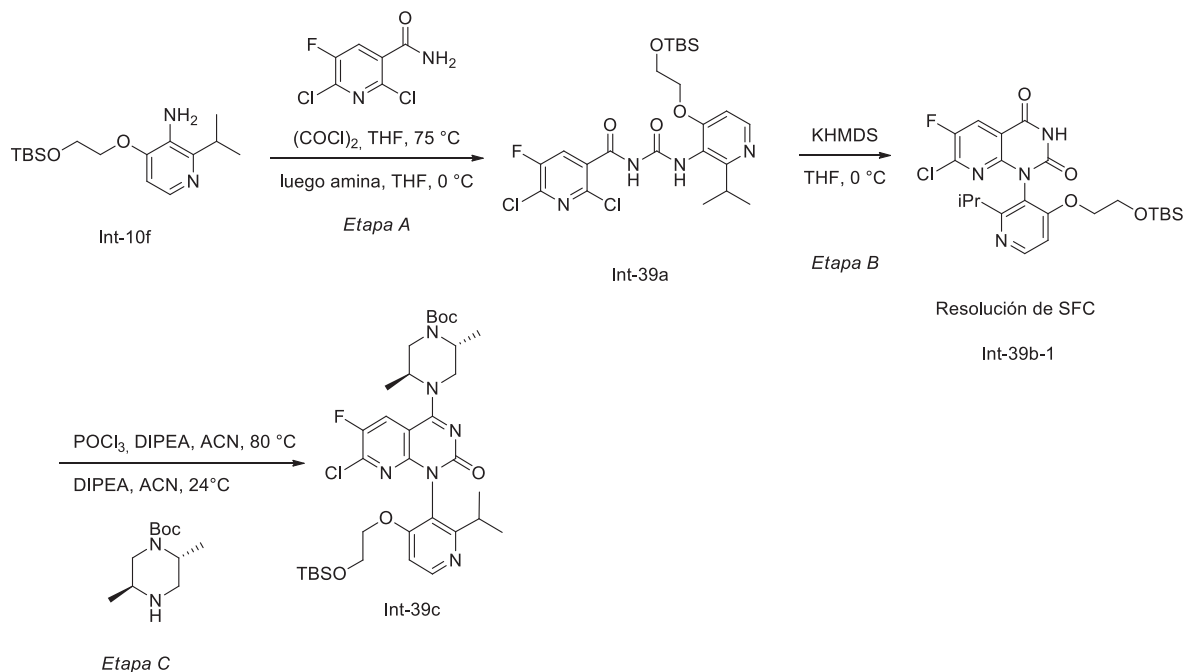
Etapas J: 4-((1-(((ter-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropil)etinil)-2-(prop-1-en-2-il)piridin-3-amina (**Int-38j**)

A un vial que contiene 4-((1-(((ter-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropil)etinil)-2-cloropiridin-3-amina (**Int-38i**, 0,32 g, 0,96 mmol), isopropeniltrifluoroborato de potasio (0,17 g, 1,1 mmol), aducto de $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (78 mg, 0,096 mmol) y carbonato de potasio (0,26 g, 1,9 mmol) se añadió dioxano (1,0 ml) y agua (0,15 ml). El vial se purgó con nitrógeno y luego se calentó hasta 90 °C durante 3 horas. Después de 3 horas, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla luego se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos y a 3:1 mezcla de acetato de etilo:etanol) para obtener 4-((1-(((ter-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropil)etinil)-2-(prop-1-en-2-il)piridin-3-amina (**Int-38j**). MS (ESI) m/z 343 $[M+H]^+$

Etapas K: 4-(2-(1-(((ter-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropil)etil)-2-isopropilpiridin-3-amina (**Int-38k**)

Un matraz que contiene 4-((1-(((ter-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropil)etinil)-2-(prop-1-en-2-il)piridin-3-amina (**Int-38j**, 0,32 g, 0,94 mmol) en metanol (10 ml) se purgó con nitrógeno. Paladio sobre carbono (10 % de carga de catalizador, 32 mg, 0,030 mmol) se añadió. El matraz luego se evacuó y se purgó con hidrógeno. La mezcla luego se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después de una hora, la mezcla se filtró por celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos y una mezcla 3:1 de acetato de etilo:etanol) para obtener 4-(2-(1-(((ter-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropil)etil)-2-isopropilpiridin-3-amina (**Int-38k**). MS (ESI) m/z 349 $[M+H]^+$

Preparación de *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-39c**)



5 Etapa A: *N*-((4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)carbamoil)-2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida (**Int-39a**)

2,6-Dicloro-5-fluoronicotinamida (500 mg, 2,39 mmol) se añadió en un vial de 8 ml. El recipiente de reacción se evacuó y se rellenó con un balón de nitrógeno tres veces. Se añadió THF (2,4 ml) al recipiente de reacción para disolver el material de partida. Una solución 2 M de dicloruro de oxalilo (1,44 ml, 2,87 mmol) se añadió gota a gota al recipiente de reacción y la mezcla resultante se calentó a 75 °C durante 1 h. La solución intermedia se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La solución intermedia enfriada se concentró hasta la mitad de su volumen. Se añadió THF (200 µl) al recipiente de reacción y la mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C. En un vial separado de 4 ml, 4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-isopropilpiridin-3-amina (**Int-10f**, 743 mg, 2,39 mmol) se disolvió en THF (200 µl). La solución de amina se añadió gota a gota al recipiente de reacción y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla de producto se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con 2 ml de 1:1 mezcla de solución acuosa saturada de cloruro de sodio y solución acuosa de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo (3 × 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. La solución seca se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía flash en columna eluyendo con 5 % (acetato de etilo:etanol, 3:1, v/v)-diclorometano al 50 % (acetato de

etilo:etanol, 3:1, v/v)-diclorometano para obtener *N*-((4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)carbamoil)-2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida (**Int-39a**). MS (ESI) *m/z* 545 [M+H]⁺

5 Etapla B: 1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoropirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**Int-39b-1**)

N-((4-(2-((*ter*-Butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)carbamoil)-2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida (830 mg, 1,52 mmol) se añadió a un vial de 20 ml. El recipiente de reacción se evacuó y se rellenó con nitrógeno tres veces. Se añadió THF (3,0 ml) al recipiente de
10 reacción. La mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C. Bis(trimetilsilil)amida de potasio (3,04 mL, 3,04 mmol, 1 M en THF) se añadió gota a gota al recipiente de reacción. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla de producto se neutralizó con solución acuosa saturada de bicarbonato de amonio (2 ml). La mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo (3 × 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. La solución seca se
15 filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía flash en columna eluyendo con hexanos al 66 % (acetato de etilo-etanol = 3:1 v/v)-hexanos. El material racémico se resolvió por Columna C SFC, Condición: MeOH con 0,05 % dietilamina para proporcionar el Pico 1 1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoropirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**Int-39b-1**). MS (ESI) *m/z*: 509
20 [M+H]⁺.

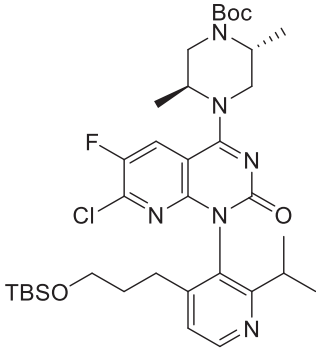
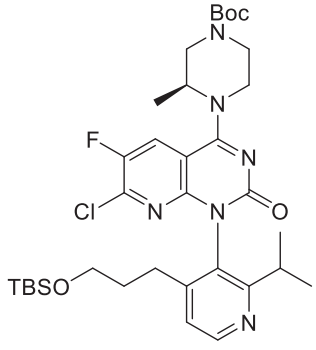
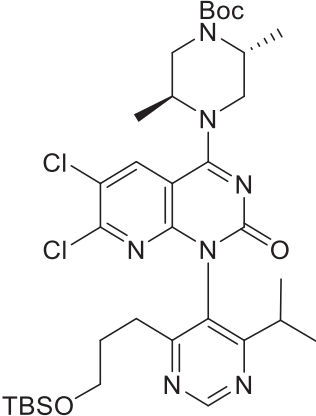
Etapla C: *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-39c-1**)

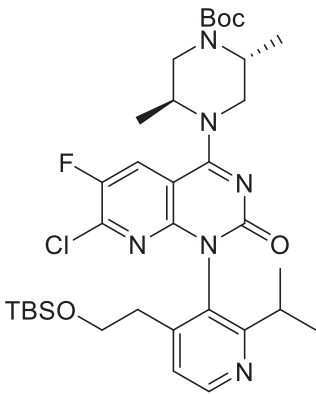
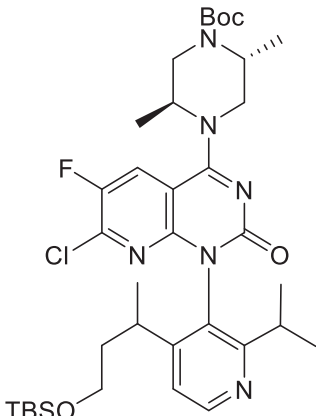
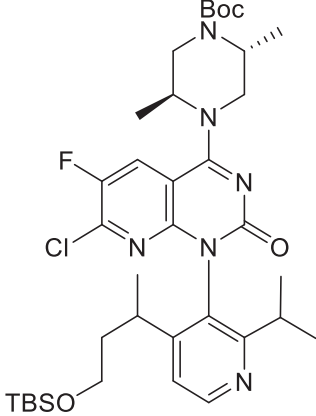
25 1-(4-(2-((*ter*-Butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoropirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**Int-39b-1**, 630 mg, 1,24 mmol) se añadió a un vial de 20 ml. El recipiente de reacción se evacuó y se rellenó con nitrógeno tres veces. Se añadió acetonitrilo (2,5 ml), *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (330 µl, 1,86 mmol) y tricloruro de fosforilo (150 µl, 1,601 mmol) al recipiente de reacción y la mezcla resultante se calentó a 80 °C
30 durante 1 h. La mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en acetonitrilo (1,3 ml) en un vial de 20 ml. Se añadió *N*-Etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (341 µl, 1,91 mmol) y *ter*-butil (2*R*,5*S*)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (205 mg, 0,956 mmol) al recipiente de reacción. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 24 °C. La mezcla de producto se diluyó con

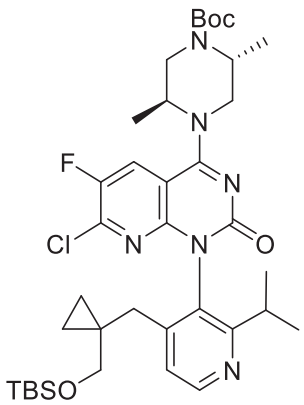
acetato de etilo (100 ml). La mezcla se lavó tres veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3 × 10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. La solución seca se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó por cromatografía flash en columna eluyendo con hexanos al 66 % (acetato de etilo-etanol = 3:1 v/v)-hexanos para obtener *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-39c-1**). MS (ESI) *m/z* 706 [M+H]⁺.

Los intermedios **Int-40-1** a **Int-48** se prepararon de una manera similar al intermedio **Int-39c-1**, usando los materiales de partida apropiados.

Intermedio N.º	Estructura	Nombre del compuesto	[M+H] ⁺ hallado	Condiciones de SFC y fracción pico aislada
Int-40-1		<i>ter</i> -Butil (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-(1-(4-(2-((<i>ter</i> -butildimetilsilil)oxi)etoxi)-1,1,2,2- <i>d</i> ₄)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato	709	Columna I MeOH con 0,1 % p/ de NH ₄ OH 80 % de CO ₂ Pico 1
Int-41-1		<i>ter</i> -Butil (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-(1-(4-(3-((<i>ter</i> -butildimetilsilil)oxi)-2,2-difluoropropoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-6,7-dicloro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-2,5-	771	Columna I MeOH con 0,1 % p/ de NH ₄ OH 90 % de CO ₂ Pico 1

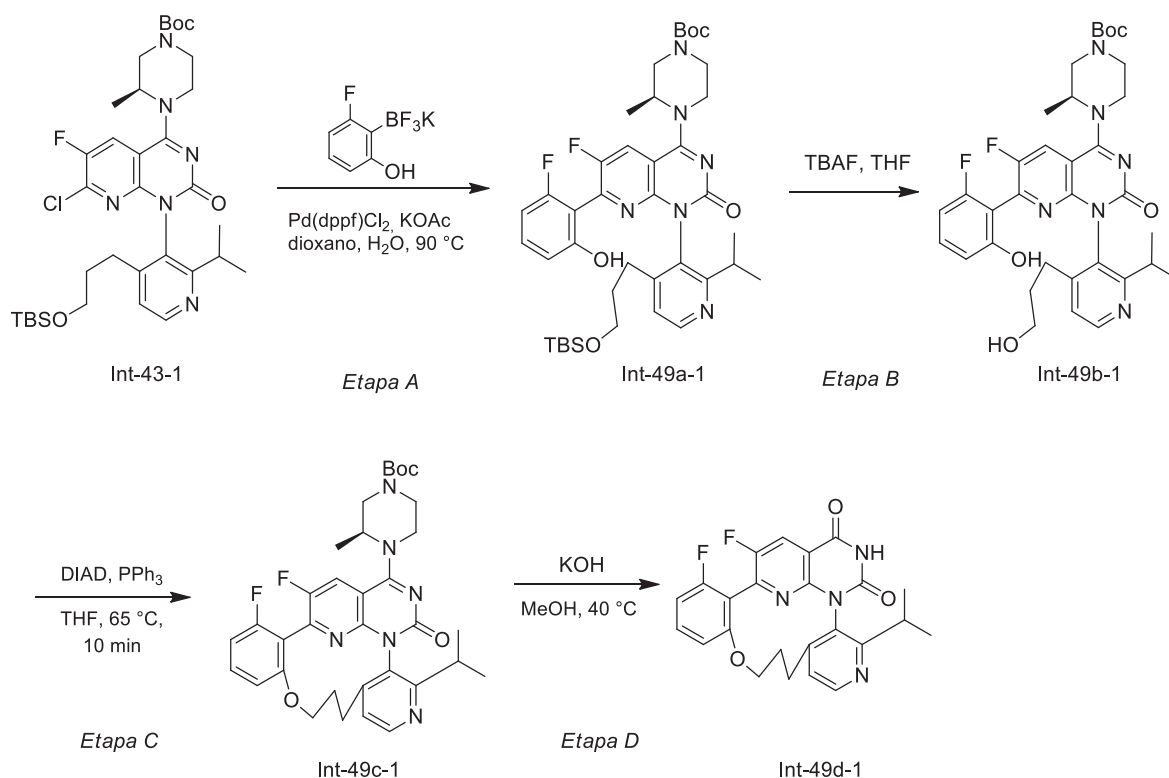
		dimetilpiperazin-1-carboxilato		
Int-42-1		<i>ter</i> -Butil (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-(1-(4-(3-((<i>ter</i> -butildimetilsilil)oxi)propil)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato	703	Columna N MeOH con 0,1 % p/ de NH ₄ OH 70 % de CO ₂ Pico 1
Int-43-1		<i>ter</i> -Butil (<i>S</i>)-4-(1-(4-(3-((<i>ter</i> -butildimetilsilil)oxi)propil)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato	689	Columna N MeOH con 0,1 % p/ de NH ₄ OH 70 % de CO ₂ Pico 1
Int-44		<i>ter</i> -Butil (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-(1-(4-(3-((<i>ter</i> -butildimetilsilil)oxi)propil)-6-isopropilpirimidin-5-il)-6,7-dicloro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato	722	Este intermedio no se resolvió

Int-45		<i>ter</i> -butil (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-(1-(4-(2-((<i>ter</i> -butildimetilsilil)oxi)etil)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato	689	Este intermedio no se resolvió
Int-46		<i>ter</i> -butil (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-(1-(4-(4-((<i>ter</i> -butildimetilsilil)oxi)butan-2-il)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato	718	Atropisómeros no se resolvieron.*
Int-47		<i>ter</i> -butil (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-(1-(4-(4-((<i>ter</i> -butildimetilsilil)oxi)butan-2-il)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato	718	Atropisómeros no se resolvieron.*

Int-48		<i>ter</i> -butil (2 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-(1-(4-((1-(((<i>ter</i> -butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropil)metil)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato	730	Este intermedio no se resolvió
---------------	---	--	-----	--------------------------------

*Int-46 e Int-47 resultaron de la resolución de la aminopiridina sustituida inicial y se usaron a partir de los enantiómeros resueltos a través de las Etapas A-C.

5 Preparación de 17,20-difluoro-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-2*H*,10*H*-1,18-etenopirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,7,9]benzoxadiazaciclododecin-2,4(3*H*)-diona (**Int-49d**)



Etapas A: (3*S*)-*ter*-butil 4-(1-(4-(3-(((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propil)-2-isopropilpiridin-3-il)-6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-49a-1**)

A una solución agitada de (S)-*ter*-butil 4-(1-(4-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propil)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-43-1**, 10,5 g, 15,2 mmol), acetato de potasio (7,47 g, 76,0 mmol) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfinoferroceno-paladio(II)-diclorometano (0,62 g, 0,76 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) y agua (20 ml) se añadió 3-fluoro-2-(trifluoro-4-boraneil)fenol, sal potásica (4,98 g, 22,8 mmol) en 1,4-dioxano (0,2 ml)/ agua (0,1 ml) a 90 °C bajo una atmósfera de N₂ y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h bajo una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por eluyente de cromatografía flash en gel de sílice de 0~50 % de EtOAc / éter de petróleo para dar (3S)-*ter*-butil 4-(1-(4-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propil)-2-isopropilpiridin-3-il)-6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-49a-1**). MS (ESI) *m/z* 765 [M+H]⁺.

Etapla B: (3S)-*ter*-butil 4-(6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(4-(3-hidroxipropil)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-49b-1**)

A una solución agitada de (3S)-*ter*-butil 4-(1-(4-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propil)-2-isopropilpiridin-3-il)-6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-49a-1**, 8,90 g, 11,6 mmol) en THF (100 ml) se añadió TBAF (34,9 ml, 34,9 mmol) (1 M en THF) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h bajo una atmósfera de N₂. El residuo se purificó por cromatografía flash de gel de sílice usando un eluyente de 0~8 % de MeOH / DCM para dar (3S)-*ter*-butil 4-(6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(4-(3-hidroxipropil)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-49b-1**). MS (ESI) *m/z* 651 [M+H]⁺.

Etapla C: **Int-49c-1**

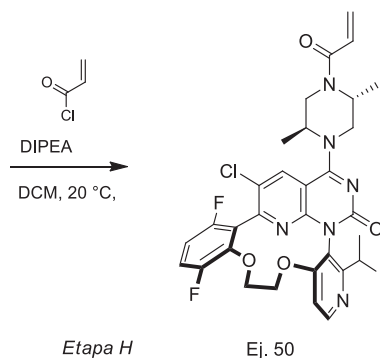
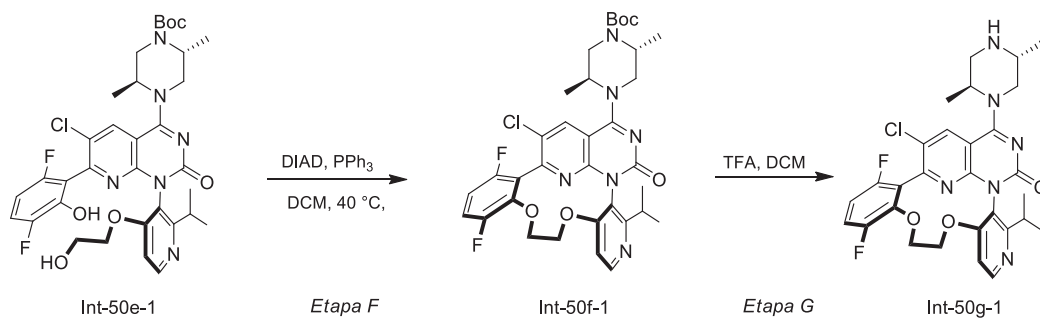
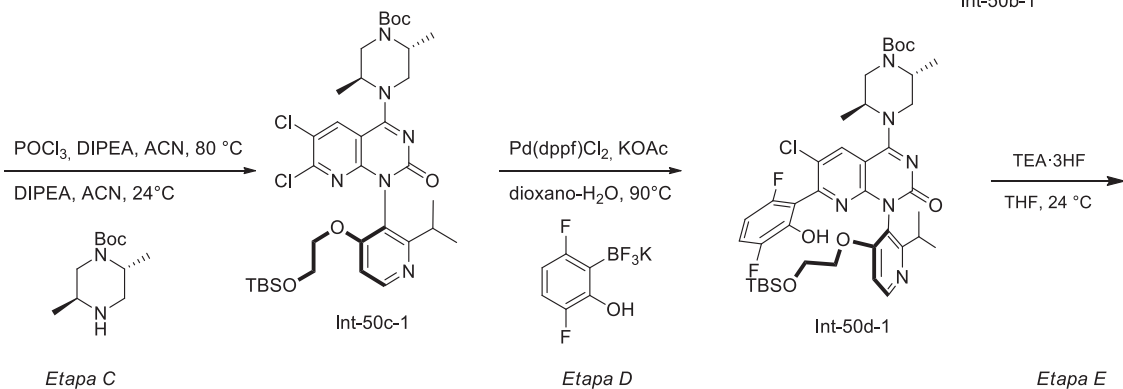
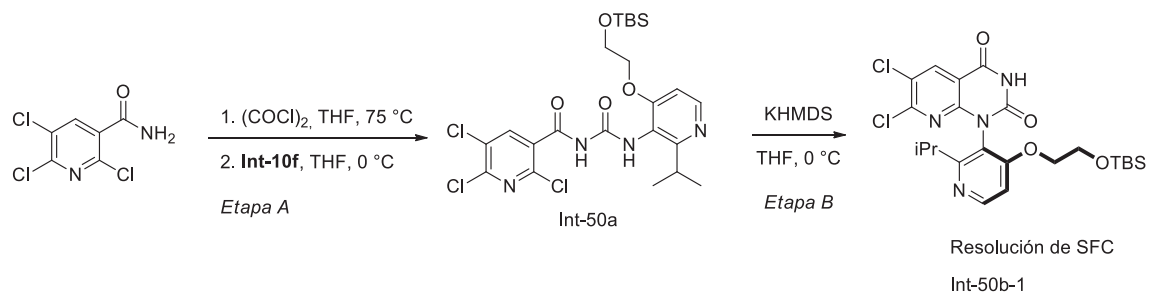
A una solución agitada de (3S)-*ter*-butil 4-(6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-1-(4-(3-hidroxipropil)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-49b-1**, 7,10 g, 10,9 mmol) en THF (350 ml) se añadió trifenilfosfina (7,15 g, 27,3 mmol) y la mezcla se agitó a 65 °C en una atmósfera de N₂ y luego DIAD (4,24 ml, 21,8 mmol) se añadió. La reacción se agitó a 65 °C durante 10 min. La mezcla de

reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por eluyente de cromatografía flash en gel de sílice de 0~10 % CH₂Cl₂/MeOH para dar **Int-49c-1**. MS (ESI) *m/z* 633 [M+H]⁺.

Etapa D: 17,20-difluoro-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-2*H*,10*H*-1,18-etenopirido[4,3-
e]pirimido[1,6-*g*][1,7,9]benzoxadiazaciclododecin-2,4(3*H*)-diona (**Int-49d-1**)

Int-49c-1 (3,50 g, 5,53 mmol) se disolvió en MeOH (50 ml). A continuación, KOH (0,93 g, 16,6 mmol) se añadió a la mezcla y se calentó hasta 40 °C. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 15 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se neutralizó con 100 ml de cloruro de amonio saturado, se diluyó con 150 ml de EtOAc, los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por eluyente de cromatografía flash en gel de sílice de 0~60 % de EtOAc/ éter de petróleo para dar 17,20-difluoro-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-2*H*,10*H*-1,18-etenopirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,7,9]benzoxadiazaciclododecin-2,4(3*H*)-diona (**Int-49d-1**). MS (ESI) *m/z* 451 [M+H]⁺.

Ejemplo 50: (5*aS*_a,17*aR*_a)-20-cloro-2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-14,17-difluoro-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*-1,18-(etandiiliden)pirido[4,3-
e]pirimido[1,6-*g*][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclododecin-4-ona



Etapa A: *N*-((4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)carbamoil)-2,5,6-tricloronicotinamida (Int-50a)

Se añadió 2,5,6-Tricloronicotinamida (1,09 g, 4,83 mmol) en un matraz de base redonda de 100 ml. El recipiente de reacción se evacuó y se rellenó con un balón de nitrógeno tres veces. Se añadió THF (4,83 ml) al recipiente de reacción para disolver el material de partida. Una solución 2 M de dicloruro de oxalilo (2,90 ml, 5,80 mmol) se añadió gota a gota al recipiente de

reacción y la mezcla resultante se calentó a 75 °C durante 1 h. La solución intermedia se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La solución intermedia enfriada se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se secó al vacío durante 1 h. El recipiente de reacción se rellenó con un balón de nitrógeno y se añadió THF (10 ml) al recipiente de reacción. La mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C. En un matraz separado de 25 ml, 4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-isopropilpiridin-3-amina (**Int-10f**, 1,50 g, 4,83 mmol) se disolvió en THF (9,3 ml). La solución de amina se añadió gota a gota al recipiente de reacción y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla de producto se neutralizó con cuidado por adición de amortiguador de pH 7 (10 ml). La mezcla de producto neutralizada se extrajo tres veces con acetato de etilo (3 × 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. La solución seca se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna con una columna de gel de sílice, eluyendo con 5% (acetato de etilo:etanol, 3:1, v/v)-diclorometano, inicialmente, para dar 50 % (acetato de etilo:etanol, 3:1, v/v)-diclorometano, gradiente lineal, para obtener *N*-((4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)carbamoil)-2,5,6-tricloronicotinamida (**Int-50a**). MS (ESI) *m/z* 563 [M+H]⁺.

Etapas B: 5aS_a-1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-6,7-dicloropirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**Int-50b-1**)

Se añadió *N*-((4-(2-((*ter*-Butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)carbamoil)-2,5,6-tricloronicotinamida (**Int-50a**, 2,00 g, 3,56 mmol) a un matraz de 100 ml. El recipiente de reacción se evacuó y se rellenó con un balón de nitrógeno tres veces. Se añadió THF (7,1 ml) al recipiente de reacción. La mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C. Una solución de THF 1 M de bis(trimetilsilil)amida de potasio (7,12 ml, 7,12 mmol) se añadió gota a gota al recipiente de reacción. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C. La mezcla de producto se neutralizó con solución acuosa saturada de bicarbonato de amonio (25 ml). La mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo (3 × 100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. La solución seca se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna con una columna de gel de sílice, eluyendo con hexanos inicialmente, para dar 66 % (acetato de etilo-etanol = 3:1 v/v)-hexanos, gradiente lineal, para obtener 1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-6,7-dicloropirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona. El material racémico se resolvió mediante Columna K SFC, condición: MeOH con 0,1 % de NH₄OH para proporcionar Pico 1 5aS_a-1-(4-

(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-6,7-dicloropirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**Int-50b-1**) en forma de un atropisómero simple. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,62 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,50 (s, 1 H), 6,87 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,06–4,09 (m, 2H), 3,75–3,79 (m, 2H), 2,74–2,81 (m, 1H), 1,23 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H), 1,18 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,76 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,11 (s, 3H).

Etapla C: *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-6,7-dicloro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-50c-1**)

Se añadió 5a_{Sa}-1-(4-(2-((*ter*-Butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-6,7-dicloropirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**Int-50b-1**, 800 mg, 1,52 mmol) en un vial de 20 ml. El recipiente de reacción se evacuó y se rellenó con un balón de nitrógeno tres veces. Se añadió acetonitrilo (3,0 ml), *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (407 µL, 2,28 mmol) y tricloruro de fosforilo (184 µL, 1,97 mmol) al recipiente de reacción y la mezcla resultante se calentó hasta 80 °C durante 1 h. La mezcla de producto se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de producto enfriada se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en acetonitrilo (3,04 ml) en un vial de 20 ml. Se añadió *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (812 µL, 4,56 mmol) y *ter*-butil (2*R*,5*S*)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (489 mg, 2,28 mmol) al recipiente de reacción. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 24 °C. La mezcla de producto se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La mezcla de producto diluido se lavó tres veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3 × 10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. La solución seca se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna con una columna de gel de sílice, eluyendo con hexanos inicialmente, para dar 66 % (acetato de etilo-etanol = 3:1 v/v)-hexanos, gradiente lineal, para obtener *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-6,7-dicloro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-50c-1**). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8,48 (s, 1H), 8,43 (s, 1 H), 7,07 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,00–4,04 (m, 3H), 3,95 (s, 1H), 3,64–3,67 (m, 3H), 2,63–2,69 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,29 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,13 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 1,07 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,02 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,68 (s, 9H), 0,17 (s, 6H).

Etapla D: (2R,5S)-ter-butil 4-(1-(4-(2-((ter-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-6-cloro-7-(3,6-difluoro-2-hidroxifenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (Int-50d-1)

A una solución agitada de *ter*-butil (2R,5S)-4-(1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-6,7-dicloro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-50c-1**, 12,0 g, 16,6 mmol) en dioxano (200 ml) y agua (20 ml) se añadió acetato de potasio (6,53 g, 66,5 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (1,35 g, 1,66 mmol) a 25°C y la mezcla se agitó a 90 °C durante 5 min en una atmósfera de N₂. A continuación, se añadió (3,6-difluoro-2-hidroxifenil)trifluoroborato de potasio (**Int-23c**, 6,50 g, 27,5 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (20 ml) a la mezcla anterior y la mezcla se agitó a 90 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se neutralizó con salmuera (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante eluyente de cromatografía flash en gel de sílice de 0~100 % de EtOAc / éter de petróleo para dar (2R,5S)-*ter*-butil 4-(1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-6-cloro-7-(3,6-difluoro-2-hidroxifenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-50d-1**). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,44 – 8,32 (m, 2H), 7,10 (dt, *J*=5,3, 9,7 Hz, 1H), 6,99 (d, *J*=5,9 Hz, 1H), 6,55 (dt, *J*=3,4, 8,8 Hz, 1H), 4,92 – 4,86 (m, 1H), 4,59 – 4,38 (m, 2H), 4,09 – 4,04 (m, 1H), 4,00 – 3,93 (m, 1H), 3,91 – 3,79 (m, 2H), 3,77 – 3,69 (m, 1H), 3,68 – 3,61 (m, 1H), 3,59 – 3,39 (m, 1H), 2,93 (td, *J*=6,5, 13,3 Hz, 1H), 1,57 – 1,49 (m, 12H), 1,36 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,23 – 1,20 (m, 3H), 1,07 (d, *J*=6,6 Hz, 3H), 0,78 (s, 9H), –0,11 (d, *J*=5,6 Hz, 6H).

Etapla E: (2R,5S)-ter-butil 4-(6-cloro-7-(3,6-difluoro-2-hidroxifenil)-1-(4-(2-hidroxietoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (Int-50e-1)

A una solución agitada de (2R,5S)-*ter*-butil 4-(1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-6-cloro-7-(3,6-difluoro-2-hidroxifenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-50d-1**, 17,0 g, 20,9 mmol) en DCM (200 ml) se añadió trifluorhidrato de trietilamina (10,2 ml, 62,5 mmol) a 20 °C y la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con 300 ml de DCM, se neutralizó con carbonato de hidrógeno y sodio acuoso (saturado, 200 ml) y se extrajo con

diclorometano (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron y el solvente se evaporó a presión reducida para dar (2*R*,5*S*)-*ter*-butil

4-(6-cloro-7-(3,6-difluoro-2-hidroxifenil)-1-(4-(2-hidroxietoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-50e-1**). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,45 – 8,33 (m, 2H), 7,06 (dt, *J*=5,4, 9,7 Hz, 1H), 7,00 (d, *J*=5,9 Hz, 1H), 6,58 – 6,39 (m, 1H), 4,97 – 4,88 (m, 1H), 4,55 – 4,31 (m, 2H), 4,17 – 4,08 (m, 1H), 3,98 (td, *J*=4,9, 10,1 Hz, 1H), 3,94 – 3,79 (m, 2H), 3,66 – 3,46 (m, 3H), 2,98 – 2,84 (m, 1H), 1,51 (s, 12H), 1,31 (br d, *J*=6,4 Hz, 3H), 1,23 – 1,18 (m, 3H), 1,07 (d, *J*=6,8 Hz, 3H).

Etapa F: **Int-50f-1**

A una solución agitada de (2*R*,5*S*)-*ter*-butil 4-(6-cloro-7-(3,6-difluoro-2-hidroxifenil)-1-(4-(2-hidroxietoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-50e-1**, 14,0 g, 20,0 mmol) y trifenilfosfina (10,5 g, 39,9 mmol) en DCM (750 ml) se añadió gota a gota DIAD (8,07 g, 39,9 mmol) a 40 °C. La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 30 min en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante eluyente de cromatografía flash en gel de sílice de 0~0,5 % de MeOH / DCM para dar **Int-50f-1**. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,41 (d, *J*=5,9 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,30 (ddd, *J*=5,1, 9,4, 11,0 Hz, 1H), 7,05 (d, *J*=5,9 Hz, 1H), 6,95 (dt, *J*=3,5, 8,8 Hz, 1H), 4,83 – 4,60 (m, 4H), 4,59 – 4,45 (m, 1H), 4,39 – 4,28 (m, 1H), 4,17 – 4,08 (m, 1H), 3,87 (d, *J*=13,7 Hz, 1H), 3,70 – 3,61 (m, 1H), 3,51 – 3,33 (m, 1H), 3,10 (td, *J*=6,9, 13,5 Hz, 1H), 1,60 (br d, *J*=5,9 Hz, 3H), 1,52 (br d, *J*=5,5 Hz, 9H), 1,40 (br d, *J*=6,3 Hz, 3H), 1,29 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,05 (d, *J*=7,0 Hz, 3H).

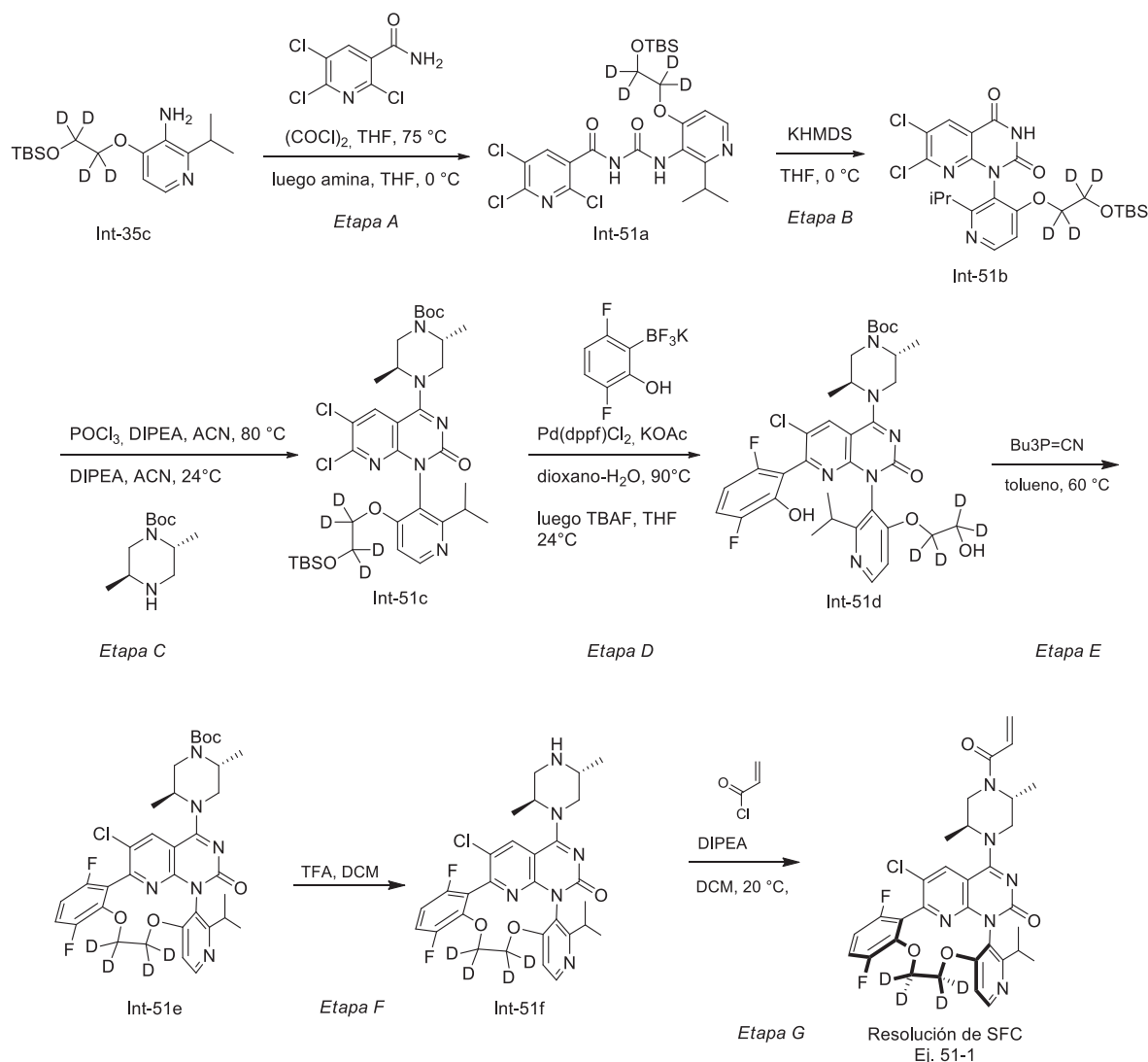
Etapa G: **Int-50g-1**

A una solución de **Int-50f-1** (11,0 g, 16,1 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se añadió TFA (50 ml) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener **Int-50g-1**. MS (ESI) *m/z* 583 [M+H]⁺.

Etapa H: (5*aS*_a,17*aR*_a)-20-cloro-2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-14,17-difluoro-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*-1,18-(etandiiliden)pirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclododecin-4-ona (**Ej. 50**)

A una solución agitada de (**Int-50g-1**, 16,4 g, 20,5 mmol) y DIEA (35,9 ml, 205 mmol) en CH₂Cl₂ (200 ml) se añadió gota a gota cloruro de acrilóilo (2,42 g, 26,7 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se lavó con agua (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice usando un eluyente de 0~10 % de MeOH / DCM, seguido por HPLC preparativa (Columna: YMC Triart C18 250 mm * 50 mm, 7 µm; agua (0,04 % de NH₃H₂O+10 mM de NH₄HCO₃)–MeOH Inicio B 25, Fin B 60; tiempo de gradiente (min): 20; 100 % de B de tiempo de mantenimiento (min): 3; tasa de flujo (ml/min) 110. El producto luego se purificó mediante Columna E SFC preparativa, Condición: 0,1 % de NH₃·H₂O MeOH, Inicio B 25 %, Fin B 25 %; tasa de flujo (ml/min): 200; inyecciones: 210”) para dar (5a*S*_a,17a*R*_a)–20–cloro–2–[(2*S*,5*R*)–2,5–dimetil–4–(prop–2–enoil)piperazin–1–il]–14,17–difluoro–6–(propan–2–il)–11,12–dihidro–4*H*–1,18–(etandiiliden)pirido[4,3–*e*]pirimido[1,6–*g*][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclododecin–4–ona (**Ej. 50**) en forma de un atropisómero simple. MS (ESI) *m/z* 637 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, Metanol–*d*₄) δ 8,41 (d, *J*=5,8 Hz, 1H), 8,33 (d, *J*=17,9 Hz, 1H), 7,30 (ddd, *J*=5,1, 9,4, 10,8 Hz, 1H), 7,05 (d, *J*=6,0 Hz, 1H), 6,95 (dt, *J*=3,4, 8,8 Hz, 1H), 6,92 – 6,74 (m, 1H), 6,34 – 6,25 (m, 1H), 5,86 – 5,79 (m, 1H), 5,06 – 4,88 (m, 1H), 4,83 (br d, *J*=10,8 Hz, 1H), 4,78 – 4,27 (m, 5H), 4,18 – 4,09 (m, 1H), 3,95 – 3,72 (m, 1H), 3,66 (br d, *J*=14,0 Hz, 1H), 3,10 (qd, *J*=6,8, 10,5 Hz, 1H), 1,59 (br dd, *J*=7,0, 9,2 Hz, 3H), 1,47 (dd, *J*=6,7, 19,2 Hz, 3H), 1,29 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 1,05 (dd, *J*=3,4, 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 51–1: (5a*S*_a,17a*R*_a)–20–Cloro–2–[(2*S*,5*R*)–2,5–dimetil–4–(prop–2–enoil)piperazin–1–il]–14,17–difluoro–6–(propan–2–il)–11,12–di[(²H)hidro](11,12–²H₂)–4*H*–1,18–(etandiiliden)pirido[4,3–*e*]pirimido[1,6–*g*][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclododecin–4–ona



Etapa A: N -((4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi-1,1,2,2- d_4)-2-isopropilpiridin-3-il)carbamoil)-2,5,6-tricloronicotinamida (**Int-51a**)

Se añadió 2,5,6-Tricloronicotinamida (1,72 g, 7,63 mmol) a un matraz de base redonda de 100 ml equipado con un condensador de reflujo. El recipiente de reacción se evacuó y se relleno con un balón de nitrógeno tres veces. Se añadió THF (7,6 ml) al recipiente de reacción para disolver el material de partida. Una solución 2 M de dicloruro de oxalilo (4,58 ml, 9,16 mmol) se añadió gota a gota al recipiente de reacción y la mezcla resultante se calentó a 75 °C durante 1 h. La solución intermedia se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La solución intermedia enfriada se concentró hasta la mitad de su volumen. Se añadió THF (3,8 ml) al recipiente de reacción y la mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C. En un vial separado de 20 ml, 4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi-1,1,2,2- d_4)-2-isopropilpiridin-3-amina (**Int-35c**, 2,40 g, 7,63 mmol) se disolvió en THF (3,8 ml). La solución de amina se añadió gota a gota al recipiente de reacción y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla de producto se calentó hasta

temperatura ambiente. La mezcla de producto calentada se neutralizó con 20 ml de solución de pH 7. La mezcla de producto neutralizada se extrajo tres veces con acetato de etilo (3 × 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. La solución seca se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna con una columna de gel de sílice, eluyendo con 5 % (acetato de etilo:etanol, 3:1, v/v)-diclorometano, inicialmente, para dar 50% (acetato de etilo:etanol, 3:1, v/v)-diclorometano, gradiente lineal, para obtener *N*-((4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi-1,1,2,2-*d*₄)-2-isopropilpiridin-3-il)carbamoil)-2,5,6-tricloronicotinamida (**Int-51a**). MS (ESI) *m/z* 567 [M+H]⁺.

Etapas B: 1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi-1,1,2,2-*d*₄)-2-isopropilpiridin-3-il)-6,7-dicloropirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**Int-51b**)

Se añadió *N*-((4-(2-((*ter*-Butildimetilsilil)oxi)etoxi-1,1,2,2-*d*₄)-2-isopropilpiridin-3-il)carbamoil)-2,5,6-tricloronicotinamida (3,35 g, 5,92 mmol) a un matraz de 100 ml. El recipiente de reacción se evacuó y se rellenó con un balón de nitrógeno tres veces. Se añadió THF (11,8 ml) al recipiente de reacción. La mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C. Una solución de THF 1 M de bis(trimetilsilil)amida de potasio (11,8 ml, 11,8 mmol) se añadió gota a gota al recipiente de reacción. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C. La mezcla de producto se neutralizó con solución acuosa saturada de bicarbonato de amonio (25 ml). La mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo (3 × 100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. La solución seca se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna con una columna de gel de sílice, eluyendo con hexanos inicialmente, para dar 66 % (acetato de etilo-etanol = 3:1 v/v)-hexanos, gradiente lineal, para obtener 1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi-1,1,2,2-*d*₄)-2-isopropilpiridin-3-il)-6,7-dicloropirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**Int-51b**). MS (ESI) *m/z* 529 [M+H]⁺.

Etapas C: *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi-1,1,2,2-*d*₄)-2-isopropilpiridin-3-il)-6,7-dicloro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-51c**)

Se añadió 1-(4-(2-((*ter*-Butildimetilsilil)oxi)etoxi-1,1,2,2-*d*₄)-2-isopropilpiridin-3-il)-6,7-dicloropirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (2,95 g, 5,57 mmol) a un vial de 20 ml. El recipiente de reacción se evacuó y se rellenó con un balón de nitrógeno tres veces. Se añadió acetonitrilo (11,1 ml), *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (1,49 ml, 8,36 mmol) y tricloruro de

fosforilo (0,67 ml, 7,2 mmol) al recipiente de reacción y la mezcla resultante se calentó hasta 80 °C durante 1 h. La mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C. Se añadió *N*-Etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (2,98 ml, 16,7 mmol) y *ter*-butil (2*R*,5*S*)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (1,79 g, 8,36 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla resultante se agitó durante 30 min a 0 °C. La mezcla de producto se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La mezcla de producto diluido se lavó tres veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3 × 50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. La solución seca se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna con 80-g de columna de gel de sílice, eluyendo con DCM inicialmente, para dar 50 % de acetato de etilo:etanol = 3:1 – DCM, gradiente lineal, para obtener *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi-1,1,2,2-*d*₄)-2-isopropilpiridin-3-il)-6,7-dicloro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-51c**). MS (ESI) *m/z* 725 [M+H]⁺.

15 Etapla D: *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(6-cloro-7-(3,6-difluoro-2-hidroxifenil)-1-(4-(2-hidroxietoxi-1,1,2,2-*d*₄)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-51d**)

Se añadió *ter*-Butil (2*R*,5*S*)-4-(1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi-1,1,2,2-*d*₄)-2-isopropilpiridin-3-il)-6,7-dicloro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (1,00 g, 1,38 mmol), (3,6-difluoro-2-hidroxifenil)trifluoroborato de potasio (**Int-23c**, 0,421 g, 1,79 mmol), acetato de potasio (0,540 g, 5,51 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (0,113 g, 0,138 mmol) a un vial de centelleo de 20 ml equipado con barra de agitación magnética, se desgasificó bajo nitrógeno, se cargó con dioxano (5,9 ml) / agua (0,98 ml), se desgasificó tres veces bajo nitrógeno y se calentó hasta 90 °C durante 1 h. La reacción se enfrió hasta 24 °C, se neutralizó con 10 ml 1:1 agua / bicarbonato de sodio saturado, se extrajo 2 × 25 ml de EtOAc, se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El residuo crudo se extrajo en 10 ml de THF, se cargó con solución 1 M de TBAF en THF (3,44 ml, 3,44 mmol) y se dejó agitar durante 1,5 h a 24 °C. La reacción se neutralizó con NH₄Cl saturado, se extrajo una vez con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró al vacío y se purificó en gel de sílice 0-100 % 3:1 EtOAc/EtOH / hexanos para proporcionar *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(6-cloro-7-(3,6-difluoro-2-hidroxifenil)-1-(4-(2-hidroxietoxi-1,1,2,2-*d*₄)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-

dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-51d**). MS (ESI) m/z 705 [M+H]⁺.

Etapas E: **Int-51e**

5 Se añadió *ter*-Butil (2*R*,5*S*)-4-(6-cloro-7-(3,6-difluoro-2-hidroxifenil)-1-(4-(2-hidroxietoxi-1,1,2,2-*d*₄)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (802 mg, 1,14 mmol) en un matraz de 100 ml equipado con un condensador de reflujo. El recipiente de reacción se evacuó y se rellenoó con un balón de nitrógeno tres veces. Se añadió tolueno (45,5 ml) y cianometiltributylfosforano (1,0 M en tolueno, 2,3 ml, 2,3 mmol) al recipiente de reacción. La mezcla resultante se calentó hasta 60 °C durante 24 h. La mezcla de producto se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna con una columna de gel de sílice, eluyendo con hexanos, inicialmente, para dar 100 % de acetato de etilo:etanol 3:1, gradiente lineal para obtener **Int-51e**. MS (ESI) m/z 687 [M+H]⁺.

15

Etapas F: **Int-51f**

Int-51e (2,21 g, 0,322 mmol) se disolvió en DCM (3,2 ml) bajo nitrógeno. Se añadió ácido trifluoroacético (1,23 ml, 16,1 mmol) al recipiente de reacción. La mezcla resultante se agitó durante 1 h y la mezcla de producto se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido con **Int-51f** se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

20

Etapas G: (5*aS*_a,17*aR*_a)-20-cloro-2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-14,17-difluoro-6-(propan-2-il)-11,12-di[(²H)hidro](11,12-²H₂)-4*H*-1,18-(etandiiliden)pirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclododecin-4-ona (**Ej. 51-1**)

25

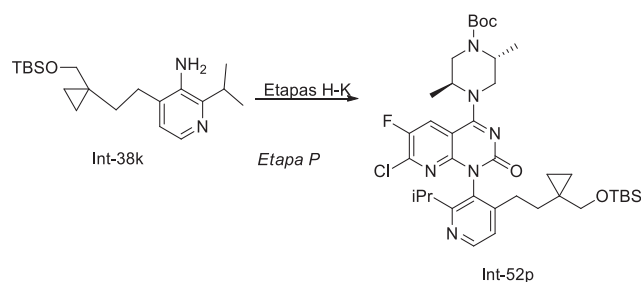
Se añadió **Int-51f** (299 mg, 322 µmol) a un vial de 20 ml. La mezcla resultante se disolvió con DCM (1,6 ml). La solución obtenida se enfrió hasta 0 °C. Se añadió *N*-Etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (287 µL, 1,61 mmol) y cloruro de acrilóilo (39 µL, 0,48 mmol) al recipiente de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla de producto se neutralizó con solución acuosa saturada de bicarbonato de amonio (2 ml). La mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo (3 × 20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. La solución seca se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El material racémico se resolvió mediante Columna G SFC, Condición: MeOH con 0,25 % de DMEA para proporcionar

30

el Pico 1 de (5a*S*_a,17a*R*_a)-20-Cloro-2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-14,17-difluoro-6-(propan-2-il)-11,12-di[(²H)hidro](11,12-²H₂)-4*H*-1,18-(etandiiliden)pirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclododecin-4-ona (**Ej. 51-1**) en forma de un atropisómero simple. MS (ESI) *m/z* 641 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,41 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 19,9 Hz, 1H), 7,50 (ddd, *J* = 11,1, 9,3, 5,2 Hz, 1H), 7,34 – 7,09 (m, 2H), 6,84 (ddd, *J* = 50,1, 16,7, 10,5 Hz, 1H), 6,19 (ddd, *J* = 16,8, 8,1, 2,4 Hz, 1H), 5,76 (ddd, *J* = 10,4, 4,9, 2,3 Hz, 1H), 4,88 (s, 0,5H), 4,74 (s, 0,5H), 4,69 – 4,49 (m, 2H), 4,21 (d, *J* = 13,8 Hz, 0,5H), 3,85 (d, *J* = 14,1 Hz, 0,5H), 3,77 – 3,58 (m, 0,5H), 3,52 (t, *J* = 15,8 Hz, 1H), 3,25 (dd, *J* = 13,9, 3,9 Hz, 0,5), 3,05 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H), 1,46 (t, *J* = 7,8 Hz, 3H), 1,40 – 1,32 (m, 3H), 1,17 (dd, *J* = 6,8, 2,0 Hz, 3H), 0,98 (dd, *J* = 6,7, 4,1 Hz, 3H).

Ejemplo 52: (5a*R*_a,18a*R*_a)-2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-12,12,18,21-tetrafluoro-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,19-(etandiiliden)pirido[4,3-*f*]pirimido[1,6-*h*][1,8,10]benzoxadiazaciclotridecin-4-ona





Etapa A: 1-(benciloxi)but-3-in-2-ol (**Int-52a**)

Se añadió 2-(Benciloxi)acetaldehído (6,20 g, 41,3 mmol) a un matraz de base redonda de 250 ml. El recipiente de reacción se evacuó y se rellenó con un balón de nitrógeno tres veces. Se añadió THF (103 ml) al recipiente de reacción. La mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C. Bromuro de etinilmagnesio (0,50 M en THF, 100 ml, 49,5 mmol) se añadió gota a gota y se agitó durante 2 h a 0 °C. La mezcla de producto se neutralizó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml). La mezcla de producto neutralizada se extrajo tres veces con acetato de etilo (3 × 100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna con una columna de gel de sílice, eluyendo con hexanos inicialmente, para dar 30 % de acetato de etilo-hexanos, gradiente lineal, para obtener 1-(benciloxi)but-3-in-2-ol. (**Int-52a**). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,41 – 7,28 (m, 5H), 4,69 – 4,58 (m, 2H), 3,67 (dd, *J* = 9,8, 3,6 Hz, 1H), 3,59 (dd, *J* = 9,8, 7,1 Hz, 1H), 2,46 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H).

Etapa B: 1-(benciloxi)but-3-in-2-ona (**Int-52b**)

1-(Benciloxi)but-3-in-2-ol (**Int-52a**, 7,10 g, 40,3 mmol) se disolvió en DCM (agua saturada) (101 ml) en un matraz de base redonda de 250 ml. Se añadió Peryodinano de Dess-Martin (20,5 g, 48,4 mmol) en 5 porciones iguales al recipiente de reacción. La mezcla resultante se agitó durante 30 min. La mezcla de producto se diluyó con éter (100 ml). La mezcla de producto diluido se neutralizó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y solución saturada acuosa de tiosulfato de sodio (50 ml). La mezcla neutralizada se extrajo tres veces con éter (3 × 100 ml). Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio. La solución seca se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó dos veces mediante cromatografía flash en columna con una columna de gel de sílice, eluyendo con hexanos inicialmente, para dar 25 % de acetato de etilo-hexanos, gradiente lineal para obtener 1-(benciloxi)but-3-in-2-ona (**Int-52b**). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,54 – 7,30 (m, 5H), 4,67 (s, 2H), 4,27 (s, 2H), 3,34 (s, 1H).

Etapla C: 2,2-difluorobut-3-in-1-il)oxi)metil)benceno (**Int-52c**)

Se añadió tetrafluoroborato de dietilamino(difluoro)sulfanio (13,0 g, 56,8 mmol) a un tubo de plástico de 100 ml. Se añadió trifluorhidrato de trietilamina (12,3 ml, 76,0 mmol) al recipiente de reacción. La mezcla resultante se agitó durante 5 min. En un vial separado, 1-(benciloxi)but-3-in-2-ona (**Int-52b**, 6,60 g, 37,9 mmol) se disolvió en DCM (30 ml). La solución de material de partida se añadió gota a gota a la mezcla de reacción a través de una pipeta de plástico. El recipiente de material de partida se enjuagó dos veces con DCM (2 × 4 ml). Los enjuagues se añadieron al recipiente de reacción. La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 24 °C. La mezcla de producto se enfrió hasta 0 °C. Se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) al recipiente de reacción. La mezcla bifásica resultante luego se neutralizó mediante transferencia gota a gota en una solución súper saturada enfriada (0 °C) de superbicarbonato de sodio (100 ml + 20 g de sólido). La mezcla resultante se agitó durante 30 min. La mezcla resultante se extrajo tres veces con éter (3 × 200 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. La solución seca se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna dos veces con una columna de gel de sílice, eluyendo con hexanos inicialmente, para dar 20 % de acetato de etilo-hexanos, gradiente lineal para obtener (((2,2-difluorobut-3-in-1-il)oxi)metil)benceno (**Int-52c**). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7,52 – 7,30 (m, 5H), 4,74 (s, 2H), 3,81 (t, *J* = 12,1 Hz, 2H), 2,85 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H).

Etapla D: (*E*)-(4-(benciloxi)-3,3-difluorobut-1-en-1-il)trifluoroborato de potasio (**Int-52d**)

Se añadió 2,5-Dimetilhexa-2,4-dieno (26,0 ml, 182 mmol) a un matraz de base redonda de 500 ml bajo nitrógeno. Se añadió THF (14,3 ml) al recipiente de reacción y la solución resultante se enfrió hasta 0 °C. Una solución 1 M de aducto de borano-THF (83,0 ml, 83,0 mmol) en THF se añadió gota a gota al recipiente de reacción durante 15 min para mantener la temperatura de reacción por debajo de 5 °C. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a 0 °C. En un recipiente separado, (((2,2-difluorobut-3-in-1-il)oxi)metil)benceno (**Int-52c**, 6,50 g, 33,1 mmol) se disolvió en THF (25 ml) bajo nitrógeno. La solución de material de partida se añadió gota a gota al recipiente de reacción durante 25 min para mantener la temperatura de reacción por debajo de 5 °C. El recipiente que contenía el material de partida se enjuagó con THF (2 × 5 ml) y los enjuagues se añadieron gota a gota al recipiente de reacción. El baño de enfriamiento se removió y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se enfrió hasta 0 °C y se añadió agua (11,9 ml) gota a gota al recipiente de reacción, manteniendo así la temperatura de reacción

por debajo de 5 °C. La mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 30 min y la mezcla resultante se agitó durante 2 h a 24 °C. Una solución acuosa al 37 % p/p de formaldehído (29,6 ml, 398 mmol) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción. Se observó un evento ligeramente exotérmico. La mezcla resultante se enfrió con un baño de agua y se agitó a 24 °C durante 12 h. La mezcla resultante se neutralizó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (30 ml). La mezcla resultante se transfirió a un embudo de separación. La capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo (3 × 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. La solución seca se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se diluyó con acetonitrilo (143 ml). En un recipiente separado, el fluoruro de potasio (7,70 g, 133 mmol) se disolvió en agua (11,0 ml). La solución de fluoruro de potasio se añadió en dirección de la corriente al recipiente de reacción y la mezcla resultante se agitó durante 15 min, cuando no se observó turbidez. En un recipiente separado, ácido *L*-(+)-tartárico (9,94 g, 66,3 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (51,0 ml). La solución resultante se transfirió a un embudo de adición. La solución de ácido tartárico se añadió gota a gota a la mezcla de reacción durante 20 min a 24 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min a 24 °C. La mezcla resultante se filtró y la torta filtrante se lavó bien con acetonitrilo (3 × 50 ml). El residuo obtenido se azeotropó tres veces con éter (3 × 200 ml). El residuo obtenido se diluyó con éter (100 ml). La mezcla se agitó vigorosamente y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió éter (200 ml) y hexanos (200 ml) a la mezcla y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a 0 °C. La precipitación se recolectó y el sólido obtenido se lavó con 20 % de éter-hexanos (10 × 50 ml). El producto era (*E*)-(4-(benciloxi)-3,3-difluorobut-1-en-1-il)trifluoroborato de potasio. (**Int-52d**). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,40 – 7,26 (m, 5H), 5,97 (dq, *J* = 18,2, 3,1 Hz, 1H), 5,75 – 5,46 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,66 (t, *J* = 13,7 Hz, 2H).

25 Etapa E: (*E*)-4-(4-(benciloxi)-3,3-difluorobut-1-en-1-il)-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (**Int-52e**)

Se añadió 4-Cloro-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (**Int-10a**, 2,10 g, 10,6 mmol), (*E*)-(4-(benciloxi)-3,3-difluorobut-1-en-1-il)trifluoroborato de potasio (**Int-52d**, 3,54 g, 11,6 mmol) y catacixium[®] A-Pd-G3 (0,385 g, 0,529 mmol) a un matraz de base redonda de 250 ml de 3 bocas equipado con dos septos y un condensador de reflujo. El recipiente de reacción se evacuó y se rellenó con un balón de nitrógeno tres veces. Se añadió THF (35 ml) y una solución acuosa 1 M de fosfato de potasio tribásico (21,2 ml, 21,2 mmol) al recipiente de reacción. La mezcla resultante se desgasificó dos veces y se calentó a 60 °C durante 16 h. El análisis de TLC mostró

conversión total. La mezcla de producto se enfrió, se diluyó con éter (100 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. La solución seca se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna con una columna de gel de sílice, eluyendo con hexanos inicialmente, para dar 20 % de acetato de etilo–hexanos, gradiente lineal para obtener el producto deseado (*E*)-4-(4-(benciloxi)-3,3-difluorobut-1-en-1-il)-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (**Int-52e**). ¹H RMN (500 MHz, Acetonitrilo-*d*₃): δ 8,72 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,44 – 7,26 (m, 5H), 6,89 (dt, *J* = 16,0, 2,6 Hz, 1H), 6,71 (dt, *J* = 16,1, 10,9 Hz, 1H), 5,50 – 5,30 (m, 1H), 5,17 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,88 (t, *J* = 12,8 Hz, 2H), 2,19 (t, *J* = 1,2 Hz, 3H).

Etapla F: 4-(4-(benciloxi)-3,3-difluorobutil)-2-isopropilpiridin-3-amina (**Int-52f**)

Se añadió (*E*)-4-(4-(Benciloxi)-3,3-difluorobut-1-en-1-il)-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (**Int-52e**, 3,13 g, 8,69 mmol) a un recipiente de agitador Parr de 500 ml. Se añadió metanol (87 ml) al recipiente de reacción. El recipiente de reacción se evacuó y se rellenó con un balón de nitrógeno tres veces. Se añadió paladio sobre carbón (0,924 g, 0,869 mmol, 10 % en peso Pd) al recipiente de reacción. La mezcla resultante se cargó con 50 psi de hidrógeno y se hizo reaccionar durante 16 h. La mezcla de producto se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad para proporcionar 4-(4-(benciloxi)-3,3-difluorobutil)-2-isopropilpiridin-3-amina (**Int-52f**). MS (ESI): *m/z* 335 [M+H]⁺.

Etapla G: 4-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-3,3-difluorobutil)-2-isopropilpiridin-3-amina (**Int-52g**)

Se añadió 4-(4-(Benciloxi)-3,3-difluorobutil)-2-isopropilpiridin-3-amina (**Int-52f**, 3,00 g, 8,97 mmol) a un recipiente de agitador Parr de 500 ml. Se añadió metanol (45 ml) al recipiente de reacción. El recipiente de reacción se evacuó y se rellenó con un balón de nitrógeno tres veces. Se añadió una solución 1,25 M de ácido clorhídrico (28,7 ml, 35,9 mmol) en metanol al recipiente de reacción seguido por paladio sobre carbón (0,955 g, 0,897 mmol), el recipiente de reacción se cargó con 50 psi de hidrógeno en un agitador Parr y se hizo reaccionar durante 16^oh. La mezcla resultante se purgó con nitrógeno y la mezcla se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en DMF (20 ml). Se añadió trietilamina (25,0 ml, 179 mmol) y *ter*-butilclorodimetilsilano (13,5 g, 90,0 mmol) al recipiente de reacción y la mezcla resultante se calentó hasta 45 °C durante 6 h. La mezcla de producto se diluyó con acetato de etilo

(400 ml) La mezcla de producto diluido se lavó una vez con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) y cinco veces con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (5 × 30 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. La solución seca se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó con columna de gel de sílice de 220 g, eluyendo con hexanos inicialmente, para dar 100 % de acetato de etilo:etano = 3:1, gradiente lineal, para obtener 4-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-3,3-difluorobutil)-2-isopropilpiridin-3-amina (**Int-52g**). ¹H RMN (500 MHz, Acetonitrilo-*d*₃): δ 7,84 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,08 (q, *J* = 5,4, 3,8 Hz, 2H), 3,88 (t, *J* = 12,9 Hz, 2H), 3,13 (hept, *J* = 6,6 Hz, 1H), 2,81 – 2,52 (m, 2H), 2,31 – 2,19 (m, 2H), 1,23 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H), 0,93 (s, 9H), 0,13 (s, 6H).

Etapas H: *N*-((4-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-difluorobutil)-2-isopropilpiridin-3-il)carbamoil)-2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida (**Int-52h**)

A una solución agitada de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida (1,34 g, 6,41 mmol) en THF (6,4 ml) a 75 °C se añadió cloruro de oxalilo (3,85 ml, 7,70 mmol, 2 M en diclorometano) y la reacción se calentó hasta 75 °C con condensador de reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y se secó al vacío durante 30 minutos. El residuo luego se cargó con THF (6,4 ml), se enfrió hasta 0 °C y una solución de 4-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-difluorobutil)-2-isopropilpiridin-3-amina (**Int-52g**, 2,3 g, 6,41 mmol) en THF (6,4 ml) se añadió gota a gota. La reacción se dejó bajo agitación durante 1 h a 0 °C y se neutralizó a 0 °C con 130 ml 1:1 pH 7 de amortiguador / salmuera. Esta mezcla luego se diluyó con 100 ml de EtOAc, se extrajo una segunda vez con 100 ml de EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación en gel de sílice, 0–50 % 3:1 EtOAc / EtOH / hexanos dio *N*-((4-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-2,2-difluorobutil)-2-isopropilpiridin-3-il)carbamoil)-2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida (**Int-52h**). MS (ESI): *m/z* 593 [M+H]⁺.

Etapas I: 1-(4-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-3,3-difluorobutil)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoropirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**Int-52i-1**)

N-((4-(4-((*ter*-Butildimetilsilil)oxi)-3,3-difluorobutil)-2-isopropilpiridin-3-il)carbamoil)-2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida (**Int-52h**, 3,35 g, 5,64 mmol) se disolvió en THF (9,4 ml), se enfrió hasta 0 °C, se cargó con KHMDS (11,8 ml, 11,8 mmol, 1 M en THF) y se dejó agitar durante 5 minutos. La reacción estaba completa mediante LC/MS. Luego se enfrió hasta 0 °C, se neutralizó con 100 ml de cloruro de amonio saturado y se extrajo con 2 × 150 ml de EtOAc. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se

concentraron al vacío. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice, 10–100 % hexanos / 3:1 EtOAc/EtOH. El material racémico se resolvió mediante Columna R SFC, Condición: 15 % de CO₂ / MeOH para proporcionar: para proporcionar el Pico 1 en forma de 1-(4-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-3,3-difluorobutil)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoropirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**Int-52i-1**) en forma de un atropisómero simple MS (ESI): *m/z* 557 [M+H]⁺.

Etapla J: (2*R*,5*S*)-4-(1-(4-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-3,3-difluorobutil)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-52j-1**)

1-(4-(4-((*ter*-Butildimetilsilil)oxi)-3,3-difluorobutil)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoropirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**Int-52i-1**, 658 mg, 1,18 mmol) se cargó con acetonitrilo (4725 µL), DIEA (619 µL, 3,54 mmol), POCl₃ (132 µL, 1,42 mmol), se desgasificó bajo nitrógeno y se calentó hasta 80 °C durante 30 minutos. La reacción se enfrió hasta 0 °C, se añadió una segunda porción de DIEA (619 µL, 3,54 mmol), seguido por *ter*-butil (2*R*,5*S*)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato sólido (304 mg, 1,42 mmol) y la reacción se dejó bajo agitación durante 20 minutos a la misma temperatura. La reacción se evaporó al vacío y se purificó en gel de sílice, 0–60 % 3:1 EtOAc/EtOH / hexanos para proporcionar *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(1-(4-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-3,3-difluorobutil)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-52j-1**). MS (ESI): *m/z* 753 [M+H]⁺.

Etapla K: *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(1-(4-(3,3-difluoro-4-hidroxibutil)-2-isopropilpiridin-3-il)-6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-52k-1**)

Se añadió *ter*-Butil (2*R*,5*S*)-4-(1-(4-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-3,3-difluorobutil)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (200 mg, 0,265 mmol), trifluoro(2-fluoro-6-hidroxifenil)borato de potasio (75 mg, 0,35 mmol), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (22 mg, 0,027 mmol), acetato de potasio (104 mg, 1,06 mmol) a un vial de centelleo de 20 ml, se desgasificó bajo nitrógeno, se cargó con dioxano (1,1 ml)/agua (190 µL), se desgasificó tres veces bajo nitrógeno y se calentó hasta 90 °C durante 30 minutos. La reacción se enfrió hasta 24 °C, se neutralizó con 3 ml de cloruro de amonio saturado acuoso y se diluyó con

10 ml de EtOAc. Las capas orgánicas se separaron, se lavaron una vez salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en 4 ml de THF, se cargó con solución 1 M de THF de TBAF (1,06 ml, 1,06 mmol) y se dejó agitar a 24 °C durante 3 h. La reacción se neutralizó con 5 ml de cloruro de amonio saturado, se diluyeron 5 ml de EtOAc, las capas se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo anaranjado se purificó en gel de sílice 0–80 % 3:1 EtOAc/EtOH/hexanos para proporcionar *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(1-(4-(3,3-difluoro-4-hidroxibutil)-2-isopropilpiridin-3-il)-6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-52k-1**). MS (ESI): *m/z* 715 [M+H]⁺.

Etapas L: **Int-52l-1**

Se añadió *ter*-Butil (2*R*,5*S*)-4-(1-(4-(3,3-difluoro-4-hidroxibutil)-2-isopropilpiridin-3-il)-6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (100 mg, 0,140 mmol) en un vial de 20 ml. El recipiente de reacción se evacuó y se rellenó con un balón de nitrógeno tres veces. Se añadió tolueno (7,0 ml) y CMBP (67,5 mg, 0,280 mmol) al recipiente de reacción. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 16 h. Las mezclas de producto se enfriaron hasta temperatura ambiente. La mezcla de producto enfriada se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna con una columna de gel de sílice, eluyendo con hexanos inicialmente, para dar 100 % de acetato de etilo:etanol = 3:1, gradiente lineal, para obtener **Int-52l-1**. MS (ESI): *m/z* 697 [M+H]⁺.

Etapas M: **Int-52m-1**

Se añadió **Int-52l-1** (67,9 mg, 0,097 mmol) a un vial de 20 ml. El recipiente de reacción se evacuó y se rellenó con un balón de nitrógeno. Se añadió DCM (975 µL) al recipiente de reacción seguido por adición gota a gota de ácido trifluoroacético (373 µL, 4,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 24 °C. La mezcla de producto se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se azeotropó una vez con tolueno (5 ml). El residuo obtenido que contenía **Int-52m-1** se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapla N: (5aR_a,18aR_a)-2-[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-12,12,18,21-tetrafluoro-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4H-1,19-(etandiiliden)pirido[4,3-f]pirimido[1,6-h][1,8,10]benzoxadiazaciclodecín-4-ona (Ej. 52)

Se añadió **Int-52m-1** a un vial de 20 ml. La mezcla resultante se disolvió con DCM (485 μ L). La solución obtenida se enfrió hasta 0 °C. Se añadió *N*-Etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (86 μ L, 0,49 mmol) y cloruro de acrilóilo (12 μ L, 0,15 mmol) al recipiente de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla de producto se neutralizó con solución acuosa saturada de bicarbonato de amonio (2 ml). La mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo (3 $\times$ 20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. La solución seca se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna con una columna de gel de sílice, eluyendo con hexanos inicialmente, para dar 100% de acetato de etilo-etanol = 3:1 v/v, gradiente lineal, para obtener (5aR_a,18aR_a)-2-[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-12,12,18,21-tetrafluoro-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4H-1,19-(etandiiliden)pirido[4,3-f]pirimido[1,6-h][1,8,10]benzoxadiazaciclodecín-4-ona (**Ej. 52**). MS (ESI): m/z 651 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, Acetonitrilo-*d*₃): δ 8,48 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 8,9, 6,7 Hz, 1H), 7,50 (td, J = 8,5, 6,8 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,76 (ddd, J = 47,1, 16,8, 10,5 Hz, 1H), 6,37 – 6,19 (m, 1H), 5,84 – 5,65 (m, 1H), 4,52 – 4,85 (m, 1,5H), 4,58 – 4,25 (m, 2H), 4,15 (q, J = 10,1 Hz, 1H), 3,96 – 3,65 (m, 3H), 3,40 (dd, J = 13,9, 4,0 Hz, 0,5H), 2,83 (h, J = 6,9 Hz, 1H), 2,75 (dd, J = 8,0, 5,9 Hz, 2H), 2,25 – 2,18 (m, 2H), 1,49 (dd, J = 6,8, 2,7 Hz, 3H), 1,32 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,12 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,92 – 0,87 (m, 3H).

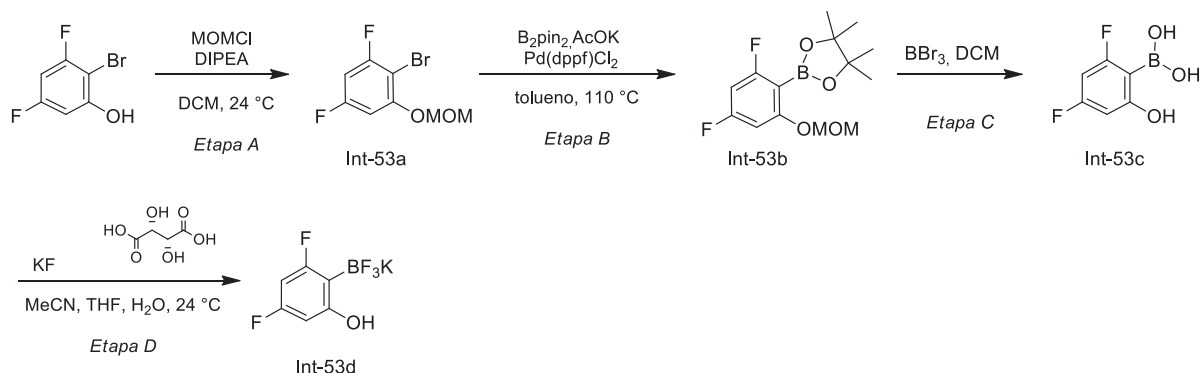
Etapla O: ter-butil (2R,5S)-4-(1-(4-(4-((ter-butildimetilsilil)oxi)-3,3-difluorobutil)-6-isopropilpirimidin-5-il)-7-cloro-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-52o**)

Int-52o se preparó de una manera similar a **Int-52k-1** usando **Int-69d** siguiendo las etapas h–k. MS (ESI): m/z 754 [M+H]⁺.

Etapla P: ter-butil (2R,5S)-4-(1-(4-(2-(1-(((ter-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclopropil)etil)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-52p**)

Int-52p se preparó de una manera similar a **Int-52k-1** usando **Int-38k** siguiendo las etapas h–k. MS (ESI): m/z 743 [M+H]⁺.

Preparación de (2,4-difluoro-6-hidroxifenil)trifluoroborato de potasio (**Int-53d**)



Etapa A: 2-bromo-1,5-difluoro-3-(metoximetoxi)benceno (**Int-53a**)

5 A una solución de 2-bromo-3,5-difluorofenol (4,00 g, 19,1 mmol) y DIPEA (4,01 ml, 23,0 mmol) en DCM (40 ml) se añadió cloro(metoxi)metano (1,75 ml, 23,0 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2 . El solvente de la reacción se evaporó a presión reducida para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice Éter de petróleo / EtOAc = 1/1 para dar 2-bromo-1,5-difluoro-3-(metoximetoxi)benceno (**Int-53a**). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,75 (dt, $J=10,39, 2,26$ Hz, 1 H), 6,58 (td, $J=8,56, 2,69$ Hz, 1 H), 5,23 (s, 2 H), 3,50 (s, 3 H).

10

Etapa B: 2-(2,4-difluoro-6-(metoximetoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**Int-53b**)

15 A una solución agitada de 2-bromo-1,5-difluoro-3-(metoximetoxi)benceno (2,50 g, 9,88 mmol), 4,4,4',4',5,5,5'-heptametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (7,11 g, 29,6 mmol) y acetato de potasio (3,88 g, 39,5 mmol) en tolueno (25 ml) se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con diclorometano (0,807 g, 0,988 mmol) en una atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h en una atmósfera de N_2 . La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice éter de petróleo/ EtOAc = 1/1, para dar 2-(2,4-difluoro-6-(metoximetoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (**Int-53b**). ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,59 – 6,51 (m, 1H), 6,44 – 6,34 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 1,34 (s, 12H).

20

25

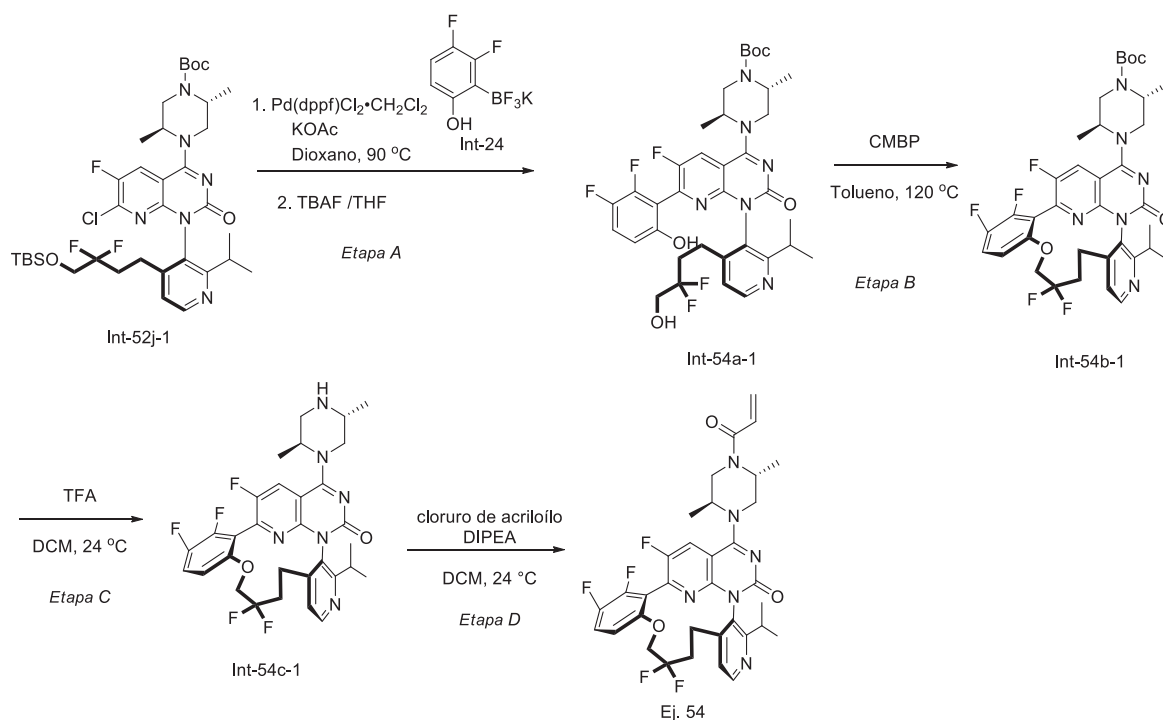
Etapa C: ácido (2,4-difluoro-6-hidroxifenil)borónico (**Int-53c**)

A una solución agitada de 2-(2,4-difluoro-6-(metoximetoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (300 mg, 1,00 mmol) en DCM seca (3 ml) se añadió BBr₃ (0,473 ml, 5,00 mmol) gota a gota a 0 °C en una atmósfera de N₂. Después de agitar durante 20 min, la mezcla de reacción se vertió en agua helada, se alcalinizó a pH ~ 10 por NaOH 3 N y la capa orgánica se separó. La capa acuosa separada se ajustó a pH ~ 3 con 1 N HCl y se extrajo con EtOAc (20 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para obtener ácido (2,4-difluoro-6-hidroxifenil)borónico (**Int-53c**). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄): δ 6,44 – 6,23 (m, 2H).

10 Etapla D: (2,4-difluoro-6-hidroxifenil)trifluoroborato de potasio (**Int-53d**)

A una solución agitada de ácido (2,4-difluoro-6-hidroxifenil)borónico (170 mg, 0,978 mmol) en MeCN (3 ml) se añadió fluoruro de potasio (227 mg, 3,91 mmol) disuelto en agua (0,5 ml) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 10 min. Se añadió una solución de ácido *L*-(+)-tartárico (367 mg, 2,44 mmol) en THF (2 ml) a la solución anterior gota a gota y la mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 15 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para obtener el producto crudo. Se añadió acetonitrilo (3,0 ml) y la mezcla luego se filtró. Los sólidos resultantes se recolectaron para obtener (2,4-difluoro-6-hidroxifenil)trifluoroborato de potasio (**Int-53d**). ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄): δ 6,44 – 5,94 (m, 2H).

20 **Ejemplo 54:** (5a*R*_a,18a*R*_a)-2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-12,12,17,18,21-pentafluoro-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,19-(etandiiliden)pirido[4,3-*f*]pirimido[1,6-*h*][1,8,10]benzoxadiazaciclotridecin-4-ona



Etapas A: *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(1-(4-(3,3-difluoro-4-hidroxibutil)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-(2,3-difluoro-6-hidroxifenil)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-54a-1**)

- 5 Se añadió *ter*-Butil (2*R*,5*S*)-4-(1-(4-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-3,3-difluorobutil)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-52j-1**, 150 mg, 0,199 mmol), 3,4-difluoro-2-(trifluoro-14-boraneil)fenolato de potasio (**Int-24**, 61 mg, 0,26 mmol), acetato de potasio (78 mg, 0,80 mmol) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (16 mg, 0,020 mmol) a un vial de centelleo de 20 ml equipado con barra de agitación magnética, se
- 10 desgasificó bajo nitrógeno, se cargó con dioxano (853 μ L) / agua (142 μ L), se desgasificó tres veces bajo nitrógeno y se calentó hasta 90 °C durante 1 h. La reacción se enfrió hasta 24 °C, se neutralizó con 10 ml 1:1 agua / bicarbonato de sodio saturado, se extrajo dos veces con 25 ml de EtOAc, se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El residuo crudo se extrajo en 10 ml de THF,
- 15 se cargó con una solución 1 M de THF de TBAF (498 μ L, 0,498 mmol) y se dejó agitar durante 1,5 h a 24 °C. La reacción se neutralizó con NH₄Cl saturado, se extrajo una vez con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice 0-100 % 3:1 EtOAc/EtOH / hexanos para proporcionar *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(1-(4-(3,3-difluoro-4-hidroxibutil)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-(2,3-difluoro-6-
- 20 hidroxifenil)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-54a-1**). MS (ESI): m/z 733 [M+H]⁺.

Etapas B: Int-54b-1

Se añadió *ter*-Butil (2*R*,5*S*)-4-(1-(4-(3,3-difluoro-4-hidroxibutil)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-(2,3-difluoro-6-hidroxifenil)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-54a-1**, 125 mg, 0,171 mmol) a un vial de 20 ml. El recipiente de reacción se evacuó y se rellenó con un balón de nitrógeno tres veces. Se añadió tolueno (8,5 ml) y CMBP (82 mg, 0,34 mmol) al recipiente de reacción. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 16 h. La mezcla de producto se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna con una columna de gel de sílice, eluyendo con DCM inicialmente, para dar 100% de acetato de etilo:etanol 3:1, gradiente lineal, para obtener **Int-54b-1**. MS (ESI): *m/z* 715 [M+H]⁺.

Etapas C: Int-54c-1

Se añadió **Int-54b-1** (76,7 mg, 0,107 mmol) a un vial de 20 ml. El recipiente de reacción se evacuó y se rellenó con un balón de nitrógeno. Se añadió DCM (1,1 ml) al recipiente de reacción seguido por adición gota a gota de ácido trifluoroacético (411 µL, 5,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 24 °C. La mezcla de producto se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se azeotropó una vez con tolueno (5 ml). El residuo obtenido que contenía **Int-54c-1** se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Etapas D: (5*aR_a*,18*aR_a*)-2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-12,12,17,18,21-pentafluoro-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,19-(etandiiliden)pirido[4,3-*f*]pirimido[1,6-*h*][1,8,10]benzoxadiazaciclodecín-4-ona (**Ej. 54**)

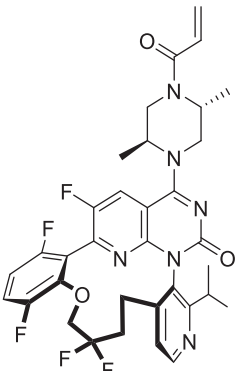
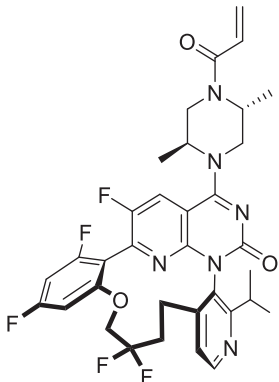
Se añadió **Int-54c-1** a un vial de 20 ml. La mezcla resultante se disolvió con DCM (550 µL). La solución obtenida se enfrió hasta 0 °C. Se añadió *N*-Etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (98 µL, 0,55 mmol) y cloruro de acrilóilo (13 µL, 0,17 mmol) al recipiente de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla de producto se neutralizó con solución acuosa saturada de bicarbonato de amonio (2 ml). La mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo (3 × 20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. La solución seca se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna con gel de sílice, eluyendo con hexanos inicialmente, para dar 100 % de acetato de etilo-etanol = 3:1 v/v, gradiente lineal, para obtener (5*aR_a*,18*aR_a*)-2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-12,12,17,18,21-pentafluoro-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-

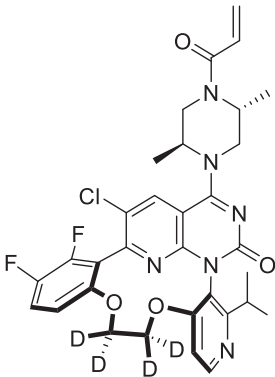
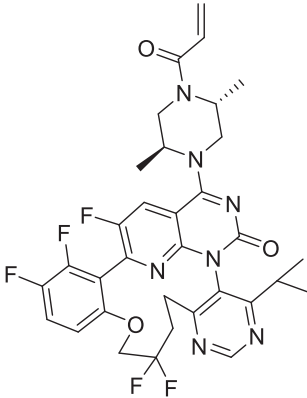
tetrahidro-4*H*-1,19-(etandiiliden)pirido[4,3-*f*]pirimido[1,6-

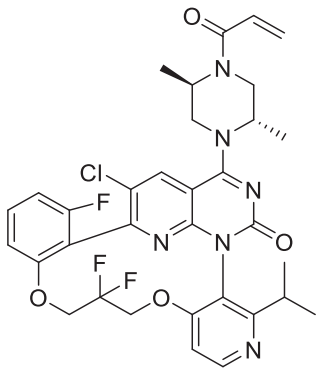
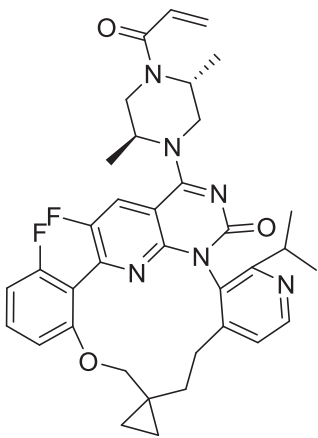
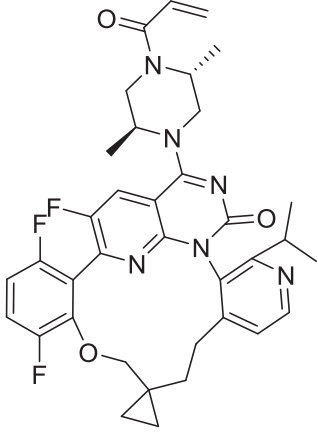
h][1,8,10]benzoxadiazaciclotridecin-4-ona (**Ej. 54**). MS (ESI): *m/z* 669 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* = 9,0, 6,3 Hz, 1H), 7,40 (dt, *J* = 10,3, 9,3 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,02 (ddd, *J* = 9,3, 3,7, 1,9 Hz, 1H), 6,76 (ddd, *J* = 46,0, 16,7, 10,6 Hz, 1H), 6,25 (ddd, *J* = 16,8, 5,9, 2,3 Hz, 1H), 5,75 (ddd, *J* = 10,2, 7,4, 2,2 Hz, 1H), 4,90 (br s, 1,5H), 4,50 – 4,21 (m, 2H), 4,18 – 4,05 (m, 1H), 3,80 (q, *J* = 9,9, 8,6 Hz, 3H), 3,41 (dd, *J* = 13,9, 4,1 Hz, 0,5H), 3,05 – 2,60 (m, 3H), 2,23 – 2,18 (m, 1H), 2,15 – 2,07 (m, 1H), 1,48 (dd, *J* = 6,8, 3,5 Hz, 3H), 1,34 (dd, *J* = 33,8, 6,8 Hz, 3H), 1,11 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,92 (dd, *J* = 6,7, 3,0 Hz, 3H).

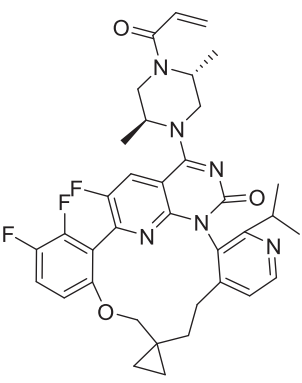
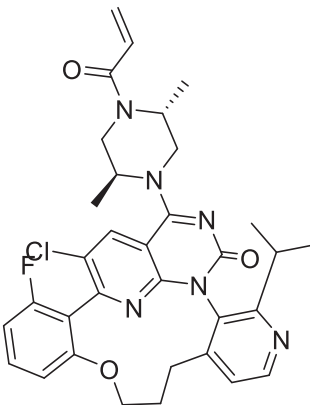
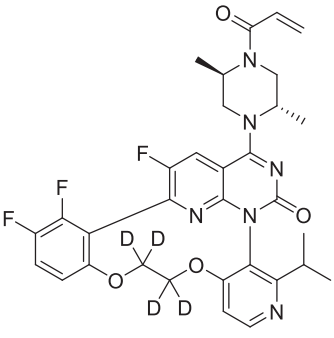
10

Los Ejemplos **55** a **68** se prepararon usando procedimientos similares a los descritos en el **Ejemplo 54** a partir de los intermedios indicados.

Ej. N.º	Intermedio usado	Estructura	Nombre del compuesto	[M+H] ⁺ hallado
55	Int-52j-1		(5 <i>aR</i> _a ,18 <i>aR</i> _a)-2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-12,12,15,18,21-pentafluoro-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4 <i>H</i> -1,19-(etandiiliden)pirido[4,3- <i>f</i>]pirimido[1,6- <i>h</i>][1,8,10]benzoxadiazaciclotridecin-4-ona	669
56	Int-52j-1		(5 <i>aR</i> _a ,18 <i>aR</i> _a)-2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-12,12,16,18,21-pentafluoro-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4 <i>H</i> -1,19-(etandiiliden)pirido[4,3- <i>f</i>]pirimido[1,6-	669

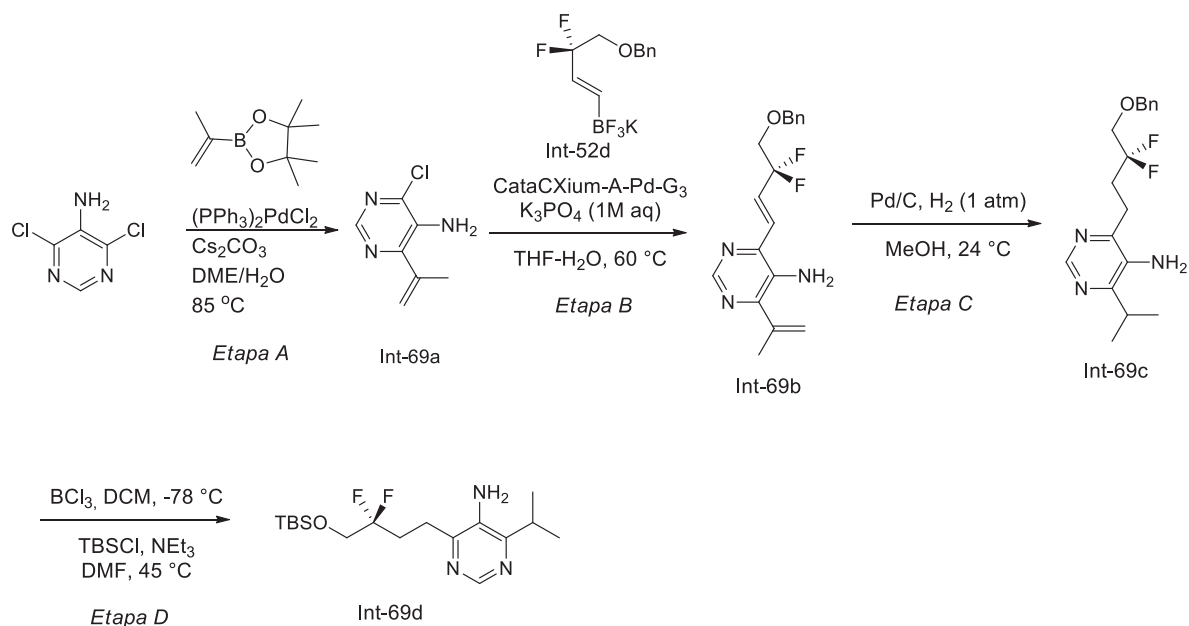
			<i>h</i>][1,8,10]benzoxadiazaciclodecino-4-ona	
57	Int-51c		(5 <i>aS</i> _a ,17 <i>aR</i> _a)-20-cloro-2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enil)piperazin-1-il]-16,17-difluoro-6-(propan-2-il)-11,12-di[(² H)hidro](11,12- ² H ₂)-4 <i>H</i> -1,18-(etandiiliden)pirido[4,3- <i>e</i>]pirimido[1,6- <i>g</i>][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclodecino-4-ona	641
58	Int-52o		2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enil)piperazin-1-il]-12,12,17,18,21-pentafluoro-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4 <i>H</i> -1,19-(etandiiliden)dipirimido[4,5- <i>f</i> :1',6'- <i>h</i>][1,8,10]benzoxadiazaciclodecino-4-ona	670

59	Int-41-1		21-cloro-2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-12,12,18-trifluoro-6-(propan-2-il)-12,13-dihidro-4 <i>H</i> ,11 <i>H</i> -1,19-(etandiiliden)pirido[4,3- <i>f</i>]pirimido[1,6- <i>h</i>][1,5,8,10]benzodioxadiazaciclodecin-4-ona	669
60	Int-52p		2'-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-18',21'-difluoro-6'-(propan-2-il)-10',11'-dihidro-4' <i>H</i> ,13' <i>H</i> -spiro[ciclopropan-1,12'-[14]oxa[3,5,7,20]tetraaza[1,19](etandiiliden)pirido[4,3- <i>f</i>]pirimido[1,6- <i>h</i>][1,8,10]benzoxadiazaciclodecino]-4'-ona	641
61	Int-52p		2'-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-15',18',21'-trifluoro-6'-(propan-2-il)-10',11'-dihidro-4' <i>H</i> ,13' <i>H</i> -spiro[ciclopropan-1,12'-[14]oxa[3,5,7,20]tetraaza[1,19](etandiiliden)pirido[4,3- <i>f</i>]pirimido[1,6- <i>h</i>][1,8,10]benzoxadiazaciclodecino]-4'-ona	659

62	Int-52p		2'-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-17',18',21'-trifluoro-6'-(propan-2-il)-10',11'-dihidro-4' <i>H</i> ,13' <i>H</i> -spiro[ciclopropan-1,12'-[14]oxa[3,5,7,20]tetraaza[1,19](etandiiliden)pirido[4,3- <i>f</i>]pirimido[1,6- <i>h</i>][1,8,10]benzoxadiazacitridecin]-4'-ona	659
63	Int-44		20-cloro-2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-17-fluoro-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -1,18-(etandiiliden)pirido[4,3- <i>e</i>]pirimido[1,6- <i>g</i>][1,7,9]benzoxadiazacitridecin-4-ona	617
64	Int-40-1		2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-Dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-16,17,20-trifluoro-6-(propan-2-il)-11,12-di[(² H)hidro](11,12- ² H ₂)-4 <i>H</i> -1,18-(etandiiliden)pirido[4,3- <i>e</i>]pirimido[1,6- <i>g</i>][1,4,7,9]benzodioxadiazacitridecin-4-ona	625

65	Int-52j-1		12,12,17,18,21-pentafluoro-6-(propan-2-il)-2-[4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-10,11,12,13-tetrahidro-4 <i>H</i> -1,19-(etandiiliden)pirido[4,3- <i>f</i>]pirimido[1,6- <i>h</i>][1,8,10]benzoxadiazaciclodecino-4-ona	641
66	Int-52j-1		12,12,17,18,21-pentafluoro-2-[(3 <i>R</i>)-3-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4 <i>H</i> -1,19-(etandiiliden)pirido[4,3- <i>f</i>]pirimido[1,6- <i>h</i>][1,8,10]benzoxadiazaciclodecino-4-ona	655
67	Int-40-1		2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-Dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-14,17,20-trifluoro-6-(propan-2-il)-11,12-di[(² H)hidro](11,12- ² H ₂)-4 <i>H</i> -1,18-(etandiiliden)pirido[4,3- <i>e</i>]pirimido[1,6- <i>g</i>][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclodecino-4-ona	625
68	Int-16f		2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-22-fluoro-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4 <i>H</i> -1,20-(etandiiliden)pirido[4',3':12,13]pirimido[1',6':1,2][1,3,7]triazaciclodecino[5,6,7- <i>hi</i>]indazol-4-ona	621

Preparación de 4-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-3,3-difluorobutil)-6-isopropilpirimidin-5-amina (**Int-69d**)



Etapa A: 4-cloro-6-(prop-1-en-2-il)pirimidin-5-amina (**Int-69a**)

5 Se extrajo éster pinacólico de ácido isopropenilborónico (6,88 ml, 36,6 mmol) en DME (81 ml) y se añadió a un vial de microondas que contenía 4,6-dicloropirimidin-5-amina (5,00 g, 30,5 mmol). Se añadió carbonato de cesio (29,8 g, 91,0 mmol) seguido por agua (20,3 ml) y se burbujeó argón a través de la mezcla. Se añadió dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (2,14 g, 3,05 mmol) y se burbujeó argón a través de la mezcla durante 4 minutos. La mezcla luego se calentó hasta 85 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta 24 °C, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. Se usó columna cromatografía para purificación (0–20 % de gradiente de acetato de etilo en hexanos) para obtener 4-cloro-6-(prop-1-en-2-il)pirimidin-5-amina (**Int-69a**). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,22 (s, 1H), 5,61 – 5,57 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 5,46 (t, *J* = 1,1 Hz, 1H), 2,07 (t, *J* = 1,3 Hz, 3H).

10

15

Etapa B: (*E*)-4-(4-(benciloxi)-3,3-difluorobut-1-en-1-il)-6-(prop-1-en-2-il)pirimidin-5-amina (**Int-69b**)

20 4-Cloro-6-(prop-1-en-2-il)pirimidin-5-amina (1,00 g, 5,90 mmol) y (*E*)-(4-(benciloxi)-3,3-difluorobut-1-en-1-il)trifluoroborato de potasio (**Int-52d**, 1,97, 6,49 mmol) se colocaron en un vial y se añadió THF (13,8 ml). Se burbujeó argón a través de la mezcla. Se añadió catacxiom A-Pd-G3 (215 mg, 0,295 mmol), fosfato de potasio tribásico (2,50 g, 11,8 mmol) y

luego agua (5,9 ml), y se burbujeó argón a través de la mezcla durante cinco minutos. La reacción luego se calentó hasta 60 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta 24 °C, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía en columna (0–20 % de gradiente de acetato de etilo en hexanos) para obtener (*E*)-4-(4-(benciloxi)-3,3-difluorobut-1-en-1-il)-6-(prop-1-en-2-il)pirimidin-5-amina (**Int-69b**). ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,39 (s, 1H), 7,47 (dt, *J* = 15,3, 2,7 Hz, 1H), 7,43 – 7,22 (m, 5H), 6,95 (dt, *J* = 15,3, 12,3 Hz, 1H), 5,62 – 5,49 (m, 3H), 5,38 (t, *J* = 1,2 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,93 (t, *J* = 13,3 Hz, 2H), 2,07 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H).

Etapas C: 4-(4-(benciloxi)-3,3-difluorobutil)-6-isopropilpirimidin-5-amina (**Int-69c**)

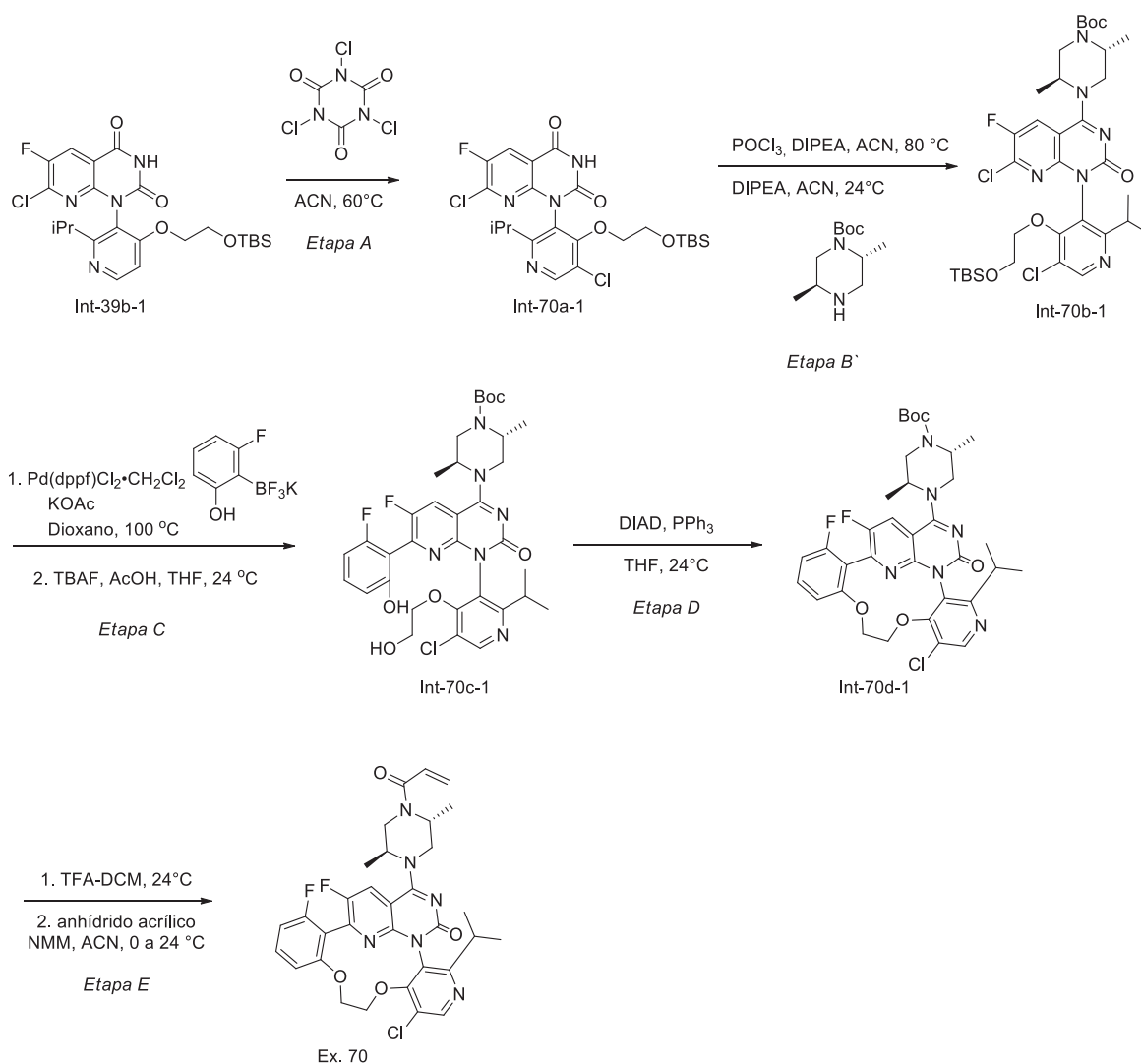
Un matraz que contenía (*E*)-4-(4-(benciloxi)-3,3-difluorobut-1-en-1-il)-6-(prop-1-en-2-il)pirimidin-5-amina (903 mg, 2,73 mmol) y metanol (14 ml) se desgasificó con nitrógeno a través de burbujeo subsuperficial. Se añadió Pd/C (10 % en peso, 29,0 mg, 0,273 mmol) y el matraz se evacuó y luego se purgó 5 veces con hidrógeno. La mezcla se agitó durante 16 h a 24 °C. La mezcla luego se filtró a través de CELITE y el filtrado se concentró a presión reducida. La mezcla resultante que contenía 4-(4-(benciloxi)-3,3-difluorobutil)-6-isopropilpirimidin-5-amina (**Int-69c**) se usó en la reacción posterior sin purificación adicional.

Etapas D: 4-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-3,3-difluorobutil)-6-isopropilpirimidin-5-amina (**Int-69d**)

4-(4-(Benciloxi)-3,3-difluorobutil)-6-isopropilpirimidin-5-amina (710 mg, 2,12 mmol) se disolvió en DCM (11 ml) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se enfrió hasta –78 °C. Tricloroborano (1,0 M en DCM, 6,4 ml, 6,4 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a –78 °C y se neutralizó con una mezcla 1:1 MeOH/DCM (2 ml) a –78 °C. La mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad. El residuo obtenido se disolvió en DMF (1 ml). Se añadió trietilamina (2,93 ml, 21,2 mmol) y *ter*-butildimetilclorosilano (638 mg, 4,23 mmol) al recipiente de reacción. La mezcla resultante se calentó hasta 45 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de producto se diluyó con acetato de etilo (20 ml). La mezcla de producto diluido se lavó tres veces con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3 × 20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna con columna de gel de sílice, eluyendo con DCM

inicialmente, para dar 80 % de acetato de etilo:etanol 3:1-DCM, gradiente lineal para obtener 4-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-3,3-difluorobutil)-6-isopropilpirimidin-5-amina (**Int-69d**). MS (ESI): m/z 360 $[M+H]^+$.

5 **Ejemplo 70 :** 9-cloro-2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-17,20-difluoro-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*-1,18-(etandiiliden)pirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclododecin-4-ona



10 **Etapa A:** 1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-5-cloro-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoropirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**Int-70a-1**)

1-(4-(2-((*ter*-Butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoropirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**Int-39b-1**, 100 mg, 0,196 mmol) en acetonitrilo (2,0 ml) se trató a 24 °C con ácido tricloroisocianúrico (91 mg, 0,39 mmol). El vial se tapó y se

calentó a 60 °C durante 24 h. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se trató con solución acuosa saturada de carbonato de sodio (1 ml) seguido por solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio (0,5 ml) y luego agua (0,5 ml, para facilitar la agitación). La mezcla obtenida se extrajo con acetato de etilo (3 × 2 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en mínima cantidad de diclorometano y se aplicó a una columna de gel de sílice. La purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice (0 al 100 % de EtOAc/ hexanos; el producto se eluye a 30 %) dio 1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-5-cloro-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoropirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**Int-70a-1**). MS (ESI) *m/z* 543 [M+H]⁺.

10

Etapas B: *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-5-cloro-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-70b-1**)

1-(4-(2-((*ter*-Butildimetilsilil)oxi)etoxi)-5-cloro-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoropirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**Int-70a-1**, 169 mg, 0,311 mmol) en acetonitrilo (2,0 ml) se trató a 24 °C con DIEA (0,109 ml, 0,622 mmol) y POCl₃ (0,043 ml, 0,47 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla resultante se enfrió hasta 24 °C y se concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo (2,0 ml) y se trató con DIEA (0,109 ml, 0,622 mmol) y (2*R*,5*S*)-*ter*-butil 2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (133 mg, 0,622 mmol). La mezcla se agitó a 24 °C durante 16 h. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en mínima cantidad de diclorometano y se cargó en una columna de gel de sílice. La purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice (0 al 100 % de EtOAc/ hexanos; producto eluido a 60–65%) dio *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-5-cloro-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-70b-1**). MS (ESI) *m/z* 739 [M+H]⁺.

Etapas C: *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(1-(5-cloro-4-(2-hidroxietoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-70c-1**)

Se añadió *ter*-Butil (2*R*,5*S*)-4-(1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-5-cloro-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-

dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-70b-1**, 110 mg, 0,149 mmol), trifluoro(2-fluoro-6-hidroxifenil)borato de potasio (48,4 mg, 0,223 mmol), acetato de potasio (58,4 mg, 0,595 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (24 mg, 0,030 mmol) a un vial de centelleo de 20 ml equipado con barra de agitación magnética, se

5 desgaseificó bajo nitrógeno, se cargó con dioxano (1 ml) / agua (167 μ L), se desgaseificó tres veces bajo nitrógeno y se calentó a 100 °C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió hasta 24 °C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de un taco o 1:1 v/v FLORISIL/ sulfato de sodio anhidro. El desplazamiento del taco se enjuagó con acetato de etilo y el filtrado combinado se concentró. Este residuo se disolvió en THF (6 ml) para obtener una solución amarilla pálido y

10 se trató con TBAF (1 M en THF, 297 μ L, 0,297 mmol) seguido por ácido acético (10 μ L, 0,18 mmol). Esta mezcla se agitó a 24 °C durante 16 h. La mezcla de producto se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso (10 ml), se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice

15 (0 al 100 % de EtOAc/ hexanos; producto eluido a 60%) dio *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(1-(5-cloro-4-(2-hidroxietoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-70c-1**). MS (ESI) m/z 701 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, Acetona-*d*₆): δ 8,56 (s, 1H), 8,29 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,33 (td, J = 8,3, 6,5 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,72 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,49 (d, J

20 = 38,4 Hz, 1H), 4,34 – 4,17 (m, 2H), 4,11 – 3,93 (m, 3H), 3,93 – 3,79 (m, 1H), 3,72 – 3,49 (m, 4H), 2,07 (p, J = 2,2 Hz, 1H), 1,51 (s, 12H), 1,30 (s, 3H), 1,18 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Etapas D: **Int-70d-1**

25 Una solución de trifenilfosfina (187 mg, 0,713 mmol) en tetrahidrofurano (3,0 ml) se enfrió hasta 0 °C bajo nitrógeno y se trató gota a gota con DIAD (0,139 ml, 0,713 mmol). La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 15 minutos y luego se trató gota a gota con una solución de *ter*-butil

(2*R*,5*S*)-4-(1-(5-cloro-4-(2-hidroxietoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-6-fluoro-7-(2-fluoro-6-hidroxifenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-70c-1**, 100 mg, 0,143 mmol) en tetrahidrofurano (2,00 ml). La mezcla se calentó

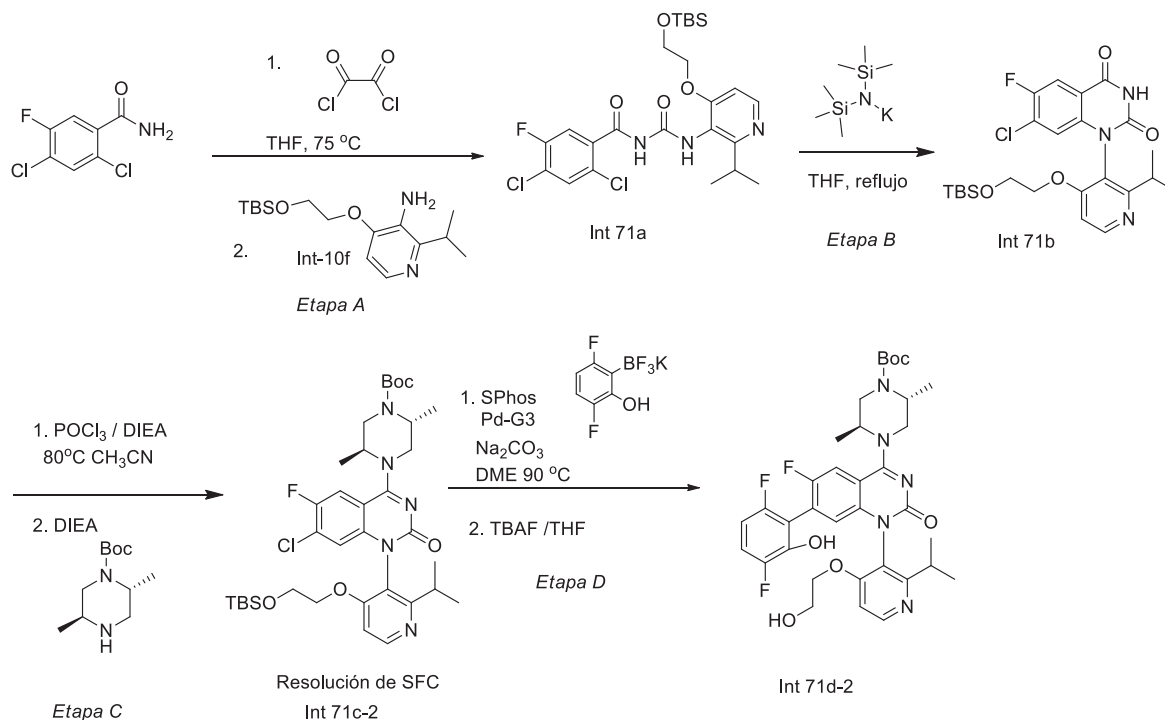
30 hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h para dar una suspensión. Se añadió agua (0,2 ml) y la suspensión se disolvió para obtener una solución transparente. La mezcla se diluyó con agua adicional (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (5 ml). Las capas orgánicas combinadas se

lavaron con agua, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el filtrado se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice (0 al 100% [1:3 EtOH/EtOAc]/ hexanos) dio **Int-70d-1**. MS (ESI) m/z 683 $[M+H]^+$.

5 Etapa E: 9-cloro-2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-17,20-difluoro-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*-1,18-(etandiiliden)pirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-
g][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclododecin-4-ona (Ej. 70)

Int-70d-1 (25 mg, 0,037 mmol) en diclorometano (1,0 ml) se trató a 24 °C con TFA (0,250 ml). La mezcla se agitó a 24 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se
10 disolvió en acetonitrilo (2 ml) y se concentró. El residuo se secó al vacío durante la noche y luego se disolvió en diclorometano (2 ml) enfriado hasta 0 °C y se trató con *N*-metilmorfolina (100 µL, 0,910 mmol) y anhídrido acrílico (50 µL, 0,43 mmol). La mezcla resultante se agitó a 24 °C durante 1 h. El residuo se cargó directamente en una columna de gel de sílice de 40 g. La purificación mediante cromatografía en columna en gel de sílice (0 al 100 % de EtOAc/ hexanos)
15 luego se lavó con 3:1 acetato de etilo/ etanol. Las fracciones se concentraron, el residuo obtenido se purificó adicionalmente mediante HPLC en fase inversa en una columna funcionalizada con C18 con elución de gradiente usando acetonitrilo y agua modificada con hidróxido de amonio para obtener 9-cloro-2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-17,20-difluoro-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*-1,18-(etandiiliden)pirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-
20 g][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclododecin-4-ona (**Ej. 70**). MS (ESI) m/z 637 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, Acetona-*d*₆): δ 8,40 (s, 1H), 8,16 (dd, J = 18,3, 9,1 Hz, 1H), 7,52 (td, J = 8,4, 6,7 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,94 – 6,75 (m, 1H), 6,37 – 6,16 (m, 1H), 5,74 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 5,62 (dd, J = 13,7, 2,6 Hz, 1H), 5,06 – 4,87 (m, 1,5H), 4,81 (d, J = 13,9 Hz, 0,5H), 4,73 – 4,57 (m, 2H), 4,42 (d, J = 13,8 Hz, 0,5H), 4,35 (ddd, J = 14,1, 9,7, 1,3 Hz, 1H),
25 4,08 – 4,02 (m, 1H), 3,97 (d, J = 14,1 Hz, 0,5H), 3,84 (dd, J = 13,9, 3,7 Hz, 0,5H), 3,79 – 3,64 (m, 1H), 3,41 – 3,31 (m, 0,5H), 3,02 – 2,91 (m, 1H), 1,60 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,54 – 1,48 (m, 3H), 1,18 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,94 (dd, J = 6,8, 4,3 Hz, 3H).

Preparación de *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(7-(3,6-difluoro-2-hidroxifenil)-6-fluoro-1-(4-(2-
30 hidroxietoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-4-il)-2,5-
dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-71d-2**)



Etapa A: *N*-((4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)carbamoil)-2,4-dicloro-5-fluorobenzamida (Int-71a)

A una solución agitada de 2,4-dicloro-5-fluorobenzamida (2,04 g, 9,81 mmol) en THF (9,8 ml) a 24 °C se añadió cloruro de oxalilo (5,86 ml, 11,7 mmol, solución 2 M en diclorometano) y la reacción se calentó hasta 75 °C con condensador de reflujo durante 1 h. La reacción se evaporó hasta sequedad y se secó a alto vacío durante 30 minutos. El residuo luego se cargó con 20 ml de THF, se enfrió hasta 0 °C y una solución de 4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-isopropilpiridin-3-amina (**Int-10f**, 3,26 g, 9,76 mmol) en THF (9,8 ml) se añadió gota a gota. La reacción se dejó bajo agitación durante 1 h a 0 °C, luego se neutralizó a 0 °C con 130 ml 1:1 pH 7 amortiguador / salmuera. y se diluyó con 100 ml de EtOAc. La reacción se extrajo una segunda vez con 100 ml de EtOAc, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación en gel de sílice, 0–10 % DCM /MeOH dio *N*-((4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)carbamoil)-2,4-dicloro-5-fluorobenzamida (**Int-71a**). MS (ESI) *m/z* 544 [M+H]⁺

Etapa B: 1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoroquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Int-71b)

N-((4-(2-((*ter*-Butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)carbamoil)-2,4-dicloro-5-fluorobenzamida (**Int-71a**, 3,00 g, 5,51 mmol) se disolvió en THF (22,0 ml), se enfrió hasta –20 °C, se cargó con solución 1 M de THF de KHMDS (11,6 ml, 11,6 mmol), luego se

calentó hasta reflujo durante 1 h. La reacción se enfrió hasta 24 °C, se neutralizó con cloruro de amonio saturado, se extrajo dos veces con 100 ml de EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice 0–10% de MeOH / DCM para proporcionar 1–(4–(2–((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)–2–isopropilpiridin–3–il)–7–cloro–6–fluoroquinazolin–2,4(1*H*,3*H*)–diona (**Int-71b**) MS (ESI) *m/z* 508 [M+H]⁺.

Etapas C: *ter*-butil (2*R*,5*S*)–4–(1–(4–(2–((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)–2–isopropilpiridin–3–il)–7–cloro–6–fluoro–2–oxo–1,2–dihidroquinazolin–4–il)–2,5–dimetilpiperazin–1–carboxilato (**Int-71c-2**)

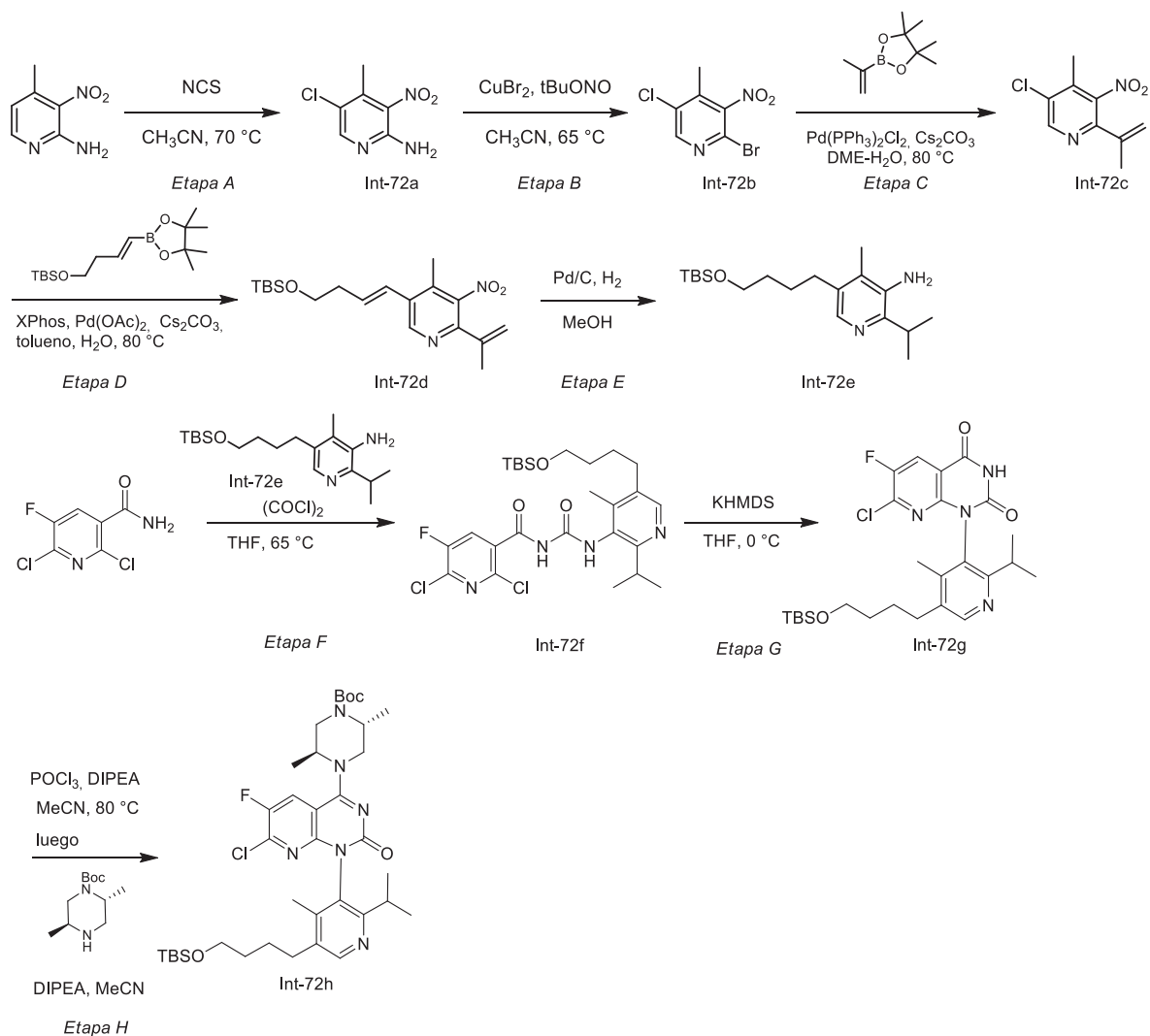
1–(4–(2–((*ter*-Butildimetilsilil)oxi)etoxi)–2–isopropilpiridin–3–il)–7–cloro–6–fluoroquinazolin–2,4(1*H*,3*H*)–diona (**Int-71b**) se disolvió en acetonitrilo (13,0 ml), se cargó con DIEA (1,36 ml, 7,79 mmol) seguido por POCl₃ (0,291 ml, 3,12 mmol) y se calentó hasta 80 °C durante 1 h. La reacción se enfrió hasta 0 °C, se cargó con una porción adicional de DIEA (1,36 ml, 7,79 mmol) y se cargó con *ter*-butil (2*R*,5*S*)–2,5–dimetilpiperazin–1–carboxilato (0,67 g, 3,1 mmol) y se dejó agitar durante 20 minutos. La reacción se evaporó al vacío, se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con 0–5 % de MeOH/DCM para proporcionar *ter*-butil (2*R*,5*S*)–4–(1–(4–(2–((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)–2–isopropilpiridin–3–il)–7–cloro–6–fluoro–2–oxo–1,2–dihidroquinazolin–4–il)–2,5–dimetilpiperazin–1–carboxilato. El material racémico se sometió a purificación mediante SFC usando Columna T, Condición: MeOH con 0,1 % de NH₄OH, 20 % de CO₂ para proporcionar el Pico 2 en forma de *ter*-butil (2*R*,5*S*)–4–(1–(4–(2–((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)–2–isopropilpiridin–3–il)–7–cloro–6–fluoro–2–oxo–1,2–dihidroquinazolin–4–il)–2,5–dimetilpiperazin–1–carboxilato (**Int-71c-2**) MS (ESI) *m/z* 704 [M+H]⁺

Etapas D: *ter*-butil (2*R*,5*S*)–4–(7–(3,6–difluoro–2–hidroxifenil)–6–fluoro–1–(4–(2–hidroxietoxi)–2–isopropilpiridin–3–il)–2–oxo–1,2–dihidroquinazolin–4–il)–2,5–dimetilpiperazin–1–carboxilato (**Int-71d-2**)

Se añadió *ter*-Butil (2*R*,5*S*)–4–(1–(4–(2–((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)–2–isopropilpiridin–3–il)–7–cloro–6–fluoro–2–oxo–1,2–dihidroquinazolin–4–il)–2,5–dimetilpiperazin–1–carboxilato (**Int-71c-2**, 299 mg, 0,425 mmol), (2–diciclohexilfosfino–2',6'–dimetoxibifenil) [2–(2'-amino–1,1'-bifenil)]paladio(II) metanosulfonato (33 mg, 0,042 mmol), (3,6–difluoro–2–hidroxifenil)trifluoroborato de potasio (**Int-23c**, 200 mg, 0,849 mmol) a un vial

de centelleo de 20 ml, se desgasificó bajo nitrógeno y se cargó con DME (4,2 ml), solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (637 μ L, 1,27 mmol) y se calentó hasta 90 °C durante 2 h. La reacción se enfrió hasta 24 °C, se neutralizó con 3 ml de cloruro de amonio saturado, se extrajo una vez con 20 ml de EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cargó con 5 ml de THF y TBAF (solución 1 M en THF, 1,27 ml, 1,27 mmol) y se dejó agitar durante la noche a 24 °C. La reacción se neutralizó con 3 ml de cloruro de amonio saturado, se extrajo dos veces con 20 ml de EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó en gel de sílice (0–100 % de EtOAc/EtOH 3:1 / hexanos) para proporcionar *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(7-(3,6-difluoro-2-hidroxifenil)-6-fluoro-1-(4-(2-hidroxietoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidroquinazolin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-71d-2**). MS (ESI) *m/z* 684 [M+H]⁺

Preparación de *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(1-(5-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)butil)-2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-72h**)



Etapa A: 5-cloro-4-metil-3-nitropiridin-2-amina (**Int-72a**)

A una solución agitada de 4-metil-3-nitropiridin-2-amina (95,0 g, 620 mmol) en MeCN (900 ml) se añadió 1-cloropirrolidin-2,5-diona (108 g, 806 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 12 h en una atmósfera de N₂. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo/ EtOAc = 3 / 1) para dar 5-cloro-4-metil-3-nitropiridin-2-amina (**Int-72a**). MS (ESI) *m/z* 188 [M+H]⁺,

Etapa B: 2-bromo-5-cloro-4-metil-3-nitropiridina (**Int-72b**)

A una solución de bromuro de cobre (II) anhidro (29,4 g, 205 mmol) y 5-cloro-4-metil-3-nitropiridin-2-amina (32,0 g, 171 mmol) en acetonitrilo anhidro (350 ml) se añadió *ter*-butil nitrito (26,4 g, 256 mmol) en porciones durante un período de 10 min a 65 °C. La mezcla de reacción se mantuvo a 65 °C durante 2 h y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción luego se vertió en 50 ml de solución acuosa 2 M de HCl, seguido por extracción

con acetato de etilo (300 ml × 2). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna usando 95:5 v/v hexano : acetato de etilo como solvente para obtener 2-bromo-5-cloro-4-metil-3-nitropiridina (**Int-72b**). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,58 – 8,39 (m, 1H), 2,40 (s, 3H).

Etapas C: 5-cloro-4-metil-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (**Int-72c**)

A una solución agitada de 2-bromo-5-cloro-4-metil-3-nitropiridina (9,00 g, 35,8 mmol) en DME (90 ml) y agua (15 ml) se añadió Cs₂CO₃ (23,3 g, 71,6 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (6,31 g, 37,6 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (2,51 g, 3,58 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 h. La reacción se extrajo con EtOAc (200 ml × 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice (éter de petróleo/ EtOAc = 10 / 1) para dar 5-cloro-4-metil-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (**Int-72c**). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,59 (s, 1H), 5,33 (d, *J*=0,8 Hz, 1H), 5,20 (s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

Etapas D: (E)-5-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)but-1-en-1-il)-4-metil-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (**Int-72d**)

A una solución agitada de 5-cloro-4-metil-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (6,40 g, 30,1 mmol) en tolueno (70 ml) y agua (10 ml) se añadió Cs₂CO₃ (24,2 g, 75 mmol), (*E*)-*ter*-butildimetil((4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)but-3-en-1-il)oxi)silano (14,1 g, 45,1 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (1,44 g, 3,01 mmol) y Pd(OAc)₂ (0,338 g, 1,505 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 h en una atmósfera de N₂. La reacción se concentró al vacío y el residuo se neutralizó con H₂O (15 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml × 2). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice (éter de petróleo / EtOAc = 10 / 1) para dar (E)-5-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)but-1-en-1-il)-4-metil-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (**Int-72d**). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,60 (s, 1H), 6,51 (d, *J*=16,0 Hz, 1H), 6,25 (td, *J*=6,9, 15,8 Hz, 1H), 5,30 (d, *J*=3,1 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 3,76 (t, *J*=6,3 Hz, 2H), 2,48 (q, *J*=6,3 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

Etapas E: 5-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)butil)-2-isopropil-4-metilpiridin-3-amina (**Int-72e**)

A una solución agitada de (*E*)-5-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)but-1-en-1-il)-4-metil-3-nitro-2-(prop-1-en-2-il)piridina (7,00 g, 19,3 mmol) en MeOH (100 ml) se añadió 10 % Pd-C (2,06 g, 19,3 mmol, 10 % en peso) en una atmósfera de N₂ y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h en una atmósfera de H₂ (15 psi). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo/ EtOAc=3/1) para dar 5-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)butil)-2-isopropil-4-metilpiridin-3-amina (**Int-72e**). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7,85 (s, 1H), 3,65 – 3,54 (m, 4H), 3,07 – 2,88 (m, 1H), 2,57 (br t, *J*=7,4 Hz, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,61 – 1,54 (m, 4H), 1,29 (d, *J*=7,0 Hz, 6H), 0,87 (s, 9H), 0,03 (s, 6H).

Etapas F: *N*-((5-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)butil)-2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)carbamoil)-2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida (**Int-72f**)

A una solución agitada de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida (3,00 g, 14,4 mmol) en THF (40 ml) se añadió dicloruro de oxalilo (1,26 ml, 14,4 mmol) a 20 °C y la mezcla se agitó a 65 °C durante 30 min en una atmósfera de N₂. A continuación, la mezcla se enfrió hasta 20 °C y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en THF (50 ml) y se añadió 5-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)butil)-2-isopropil-4-metilpiridin-3-amina (**Int-72e**, 4,83 g, 14,4 mmol) en THF (40 ml). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó con NH₄Cl (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice (0~30 % de éter de petróleo/ EtOAc) para dar *N*-((5-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)butil)-2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)carbamoil)-2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida (**Int-72f**). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 9,70 (s, 1H), 9,44 (br s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,01 (d, *J*=7,0 Hz, 1H), 3,66 (t, *J*=5,7 Hz, 2H), 3,22 (quin, *J*=6,8 Hz, 1H), 2,64 (br t, *J*=7,2 Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,66 – 1,59 (m, 4H), 1,25 (d, *J*=6,7 Hz, 6H), 0,89 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

Etapas G: 1-(5-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)butil)-2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoropirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**Int-72g**)

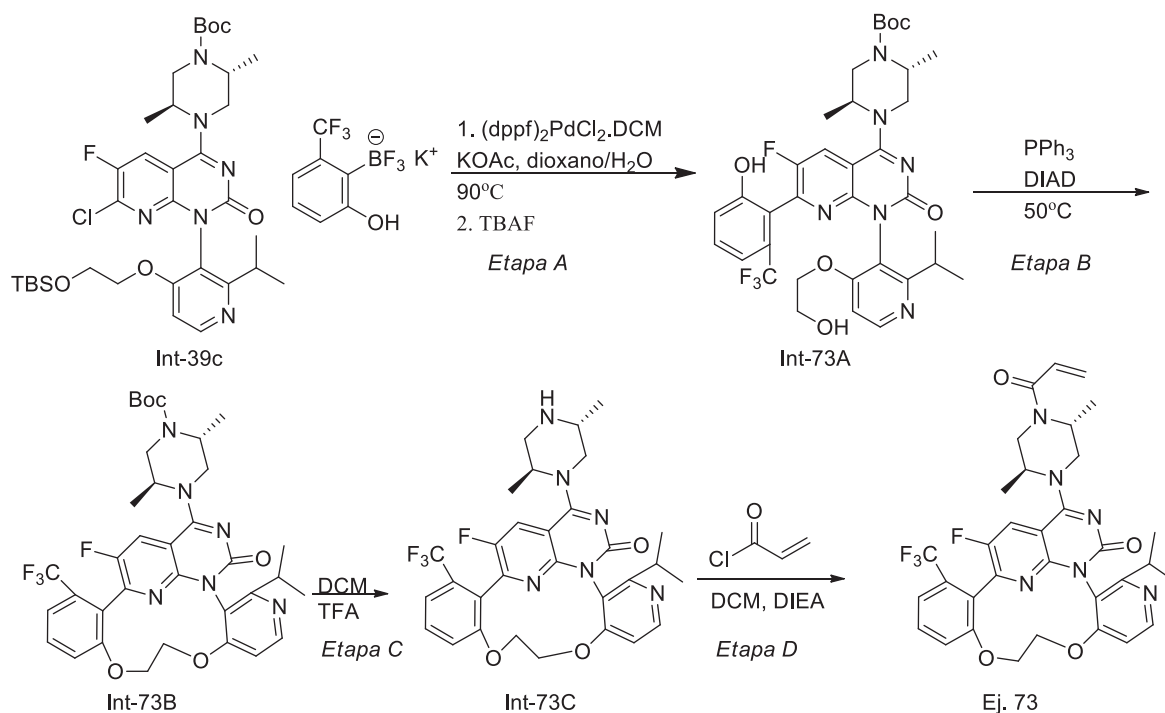
A una solución agitada de *N*-((5-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)butil)-2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)carbamoil)-2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida (**Int-72f**, 5,00 g, 8,75 mmol) en THF (500 ml) se añadió bis(trimetilsilil)amida de potasio (17,5 ml, 17,5 mmol) (solución 1 M de THF) a 0 °C y la mezcla se agitó a 20 °C durante 10 min en una atmósfera de N₂. La mezcla de

reacción se neutralizó con solución saturada de NH₄Cl (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (DCM / MeOH = 10 / 1) para dar 1-(5-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)butil)-2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoropirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**Int-72g**). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,50 (s, 2H), 3,66 (t, *J*=5,9 Hz, 2H), 2,74 – 2,63 (m, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,71 – 1,62 (m, 4H), 1,21 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 1,11 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

10 Etapa H: *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(1-(5-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)butil)-2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-72h**)

A una solución agitada de 1-(5-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)butil)-2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoropirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**Int-72g**, 1,15 g, 2,15 mmol) en MeCN (20 ml) se añadió DIEA (1,88 ml, 10,8 mmol) y POCl₃ (1,40 ml, 15,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo obtenido se disolvió en MeCN (20 ml). Se añadió DIEA (1,13 ml, 6,45 mmol) y (2*R*,5*S*)-*ter*-butil 2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (0,507 g, 2,37 mmol) a la mezcla de reacción a 25 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc=1/1) para dar *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(1-(5-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)butil)-2-isopropil-4-metilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-72h**). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,44 (d, *J*=2,7 Hz, 1H), 7,77 (br d, *J*=7,4 Hz, 1H), 5,10 – 4,74 (m, 1H), 4,61 – 4,27 (m, 1H), 4,05 – 3,70 (m, 3H), 3,65 (br t, *J*=5,5 Hz, 2H), 3,60 – 3,38 (m, 1H), 2,70 – 2,62 (m, 2H), 2,61 – 2,43 (m, 1H), 1,93 (d, *J*=6,3 Hz, 3H), 1,73 – 1,62 (m, 4H), 1,49 (s, 9H), 1,40 (br s, 3H), 1,24 – 1,16 (m, 6H), 1,12 – 1,02 (m, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

30 **Ejemplo 73:** 2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-20-fluoro-6-(propan-2-il)-17-(trifluorometil)-11,12-dihidro-4*H*-1,18-(etandiiliden)pirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclododecin-4-ona.



Etapa A: *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(6-fluoro-7-(2-hidroxi-6-(trifluorometil)fenil)-1-(4-(2-hidroxietoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (Int-73A)

A un matraz que contenía *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(1-(4-(2-(((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (0,10 g, 0,14 mmol) se añadió dioxano (1,5 ml). Se añadió trifluoro(2-hidroxi-6-(trifluorometil)fenil)borato de potasio (**Int-30**, 57 mg, 0,21 mmol) y acetato de potasio (56 mg, 0,57 mmol) seguido por agua (0,25 ml). Se burbujeó argón a través de la mezcla durante 3 minutos. Se añadió complejo de dicloruro de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)-diclorometano (12 mg, 0,014 mmol) y se burbujeó argón a través de la mezcla. La mezcla se calentó hasta 90 °C durante 18 horas y luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. A la mezcla resultante se añadió THF (1,5 ml) seguido por TBAF (1,0 M en THF, 0,35 ml, 0,35 mmol). La mezcla se calentó hasta 50 °C durante 1 hora. Después de 1 hora, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (0-100 % (3:1 acetato de etilo:etanol) gradiente en hexanos) para obtener *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(6-fluoro-7-

(2-hidroxi-6-(trifluorometil)fenil)-1-(4-(2-hidroxietoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-73a**). MS (ESI) m/z 717 $[M+H]^+$,

5 Etapla B: Int-73b

A un matraz que contenía *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(6-fluoro-7-(2-hidroxi-6-(trifluorometil)fenil)-1-(4-(2-hidroxietoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-73a**, 69 mg, 0,096 mmol) y THF (3,9 ml) se añadió trifenilfosfina (63 mg, 0,24 mmol) y luego azodicarboxilato de diisopropilo (37 μ L, 0,19 mmol). La mezcla luego se calentó hasta 50 °C durante 3 horas. Después de 3 horas, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla luego se concentró a presión reducida. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía en columna (0-100% gradiente 3:1 de acetato de etilo:etanol en hexanos) para obtener **Int-73b**. MS (ESI) m/z 699 $[M+H]^+$.

15

Etapla C: Int-73c

A un matraz que contenía **Int-73b** (33 mg, 0,047 mmol) se añadió diclorometano (1,5 ml) y luego TFA (0,50 ml). La mezcla se calentó hasta 45 °C durante una hora. Después de una hora, la mezcla se concentró a presión reducida y se usó en la siguiente etapa sin purificación o caracterización adicional. MS (ESI) m/z 599 $[M+H]^+$.

20

Etapla D: 2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-20-fluoro-6-(propan-2-il)-17-(trifluorometil)-11,12-dihidro-4*H*-1,18-(etandiiliden)pirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclododecin-4-ona (**Ej. 73**)

A un matraz que contenía **Int-73c** (28 mg, 0,047 mmol) se añadió diclorometano (1,5 ml) seguido por base de Hunig (31 μ L, 0,18 mmol) y luego cloruro de acrilóilo (7,6 μ L, 0,094 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después de una hora, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía en columna (0-100 % (3:1 acetato de etilo:etanol) gradiente en hexanos para obtener 2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-20-fluoro-6-(propan-2-il)-17-(trifluorometil)-11,12-dihidro-4*H*-1,18-(etandiiliden)pirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclododecin-4-ona (**Ej. 73**). MS (ESI) m/z 653 $[M+H]^+$. ¹H RMN

30

(500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,37 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,04 (dd, *J* = 20,4, 9,0 Hz, 1H), 7,72 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 6,84 (ddd, *J* = 46,9, 16,6, 10,3 Hz, 1H), 6,19 (dd, *J* = 16,7, 6,8 Hz, 1H), 5,76 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 4,87 (s, 0,5H), 4,81 – 4,48 (m, 5H), 4,25 (t, *J* = 13,2 Hz, 1,5H), 3,94 – 3,84 (m, 1,5H), 3,70 (d, *J* = 14,0 Hz, 0,5H), 3,53 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 3,07 (q, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,52 – 1,35 (m, 6H), 1,19 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,92 (t, *J* = 5,7 Hz, 3H).

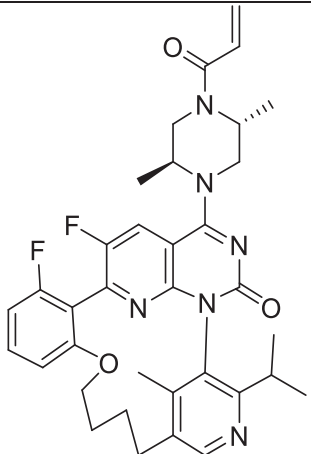
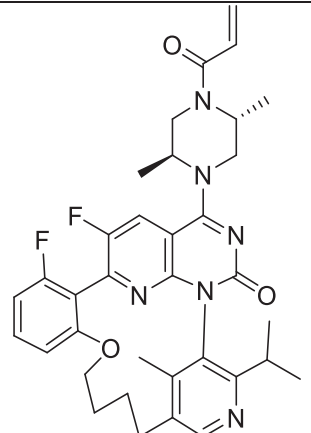
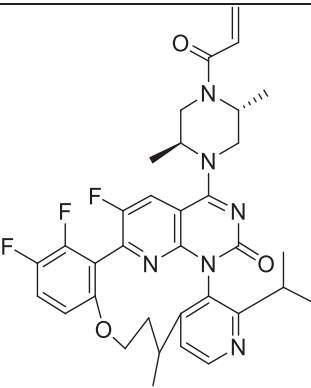
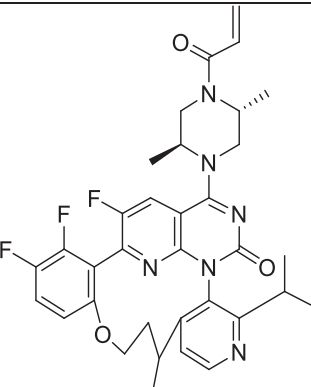
Los Ejemplos **74** a **92** se prepararon de una manera similar al **Ejemplo 73**. En los Ejemplos **74**, **76–78**, **80–82**, **90** y **91**, DBAD se usó en vez de DIAD en la Etapa B. Para el Ejemplo 85, se usaron ácido 2-fluoroacrílico y T3P en vez de cloruro de acrilóilo para la Etapa D.

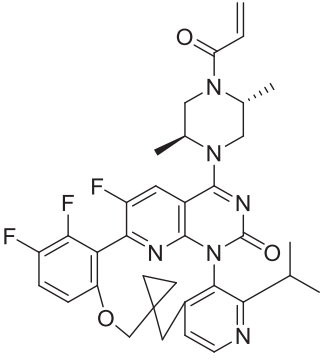
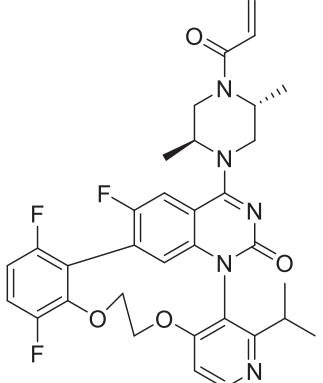
Ej. N.º	Estructura	Nombre del compuesto	[M+H] + hallado
74		20-cloro-2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-16,17-difluoro-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -1,18-etenodipirimido[4,5- <i>e</i> :1',6'-g][1,7,9]benzoxadiazaciclododecin-4-ona	636
75		2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-17,20-difluoro-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -1,18-etenopirido[4,3- <i>e</i>]pirimido[1,6- <i>g</i>][1,7,9]benzoxadiazaciclododecin-4-ona	601

76		17-cloro-2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-20-fluoro-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -1,18-etenopirido[4,3- <i>e</i>]pirimido[1,6- <i>g</i>][1,7,9]benzoxadiazaciclododecin-4-ona	617
77		2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-14,16,17,20-tetrafluoro-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -1,18-etenopirido[4,3- <i>e</i>]pirimido[1,6- <i>g</i>][1,7,9]benzoxadiazaciclododecin-4-ona	637
78		2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-16,17,20-trifluoro-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -1,18-etenopirido[4,3- <i>e</i>]pirimido[1,6- <i>g</i>][1,7,9]benzoxadiazaciclododecin-4-ona	619
79		15,18,21-trifluoro-2-[(2 <i>S</i>)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4 <i>H</i> -1,19-(etandiiliden)pirido[4,3- <i>f</i>]pirimido[1,6- <i>h</i>][1,8,10]benzoxadiazaciclotridecin-4-ona	619

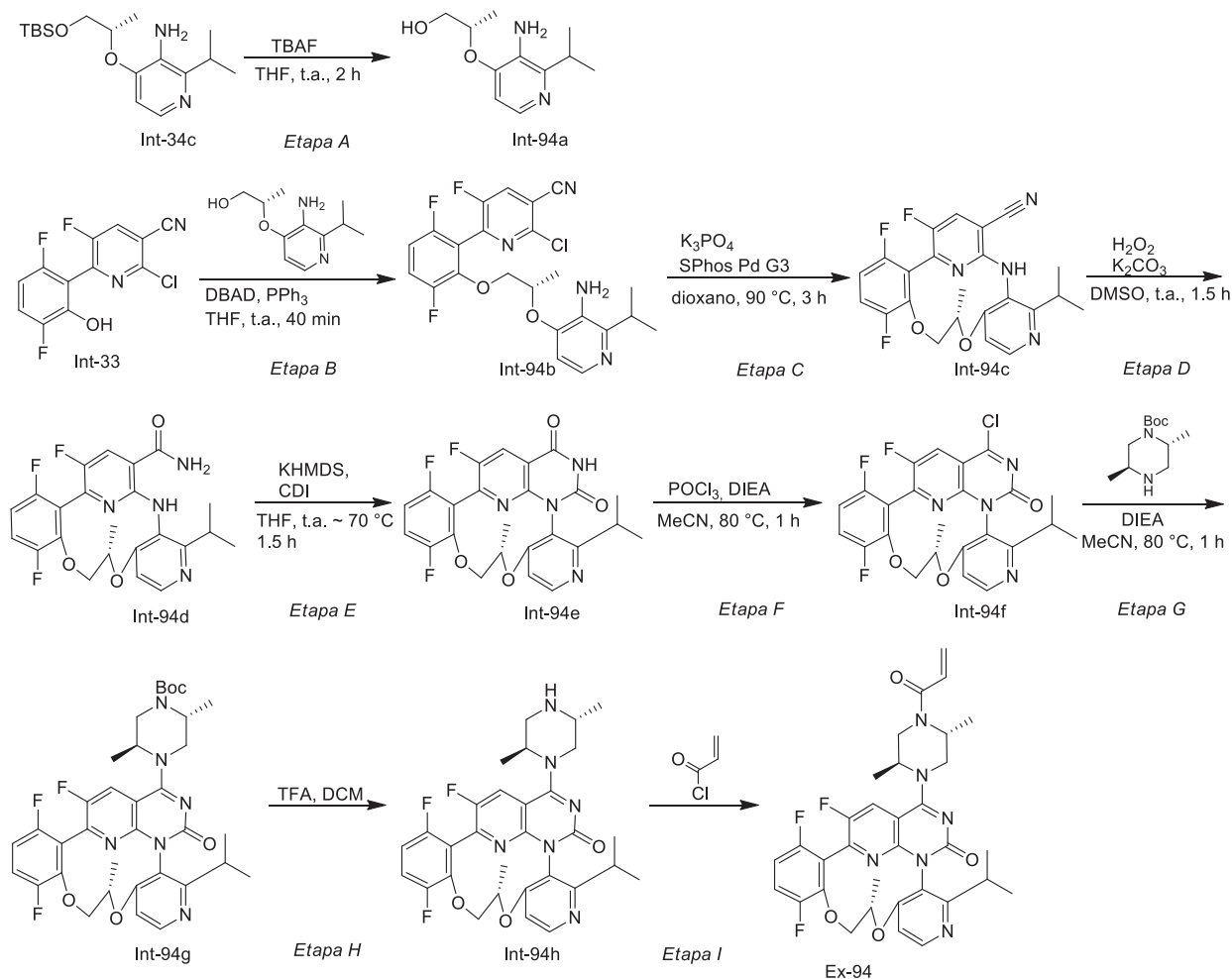
80		2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-15,16,17,20-tetrafluoro-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -1,18-etenopirido[4,3- <i>e</i>]pirimido[1,6- <i>g</i>][1,7,9]benzoxadiazaciclododecin-4-ona	637
81		2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-17,20-difluoro-12-metil-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -1,18-etenopirido[4,3- <i>e</i>]pirimido[1,6- <i>g</i>][1,7,9]benzoxadiazaciclododecin-4-ona (enantiómero simple, configuración absoluta de metilo desconocida)	615
82		20-cloro-2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-14,16-difluoro-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -1,18-etenopirido[4,3- <i>e</i>]pirimido[1,6- <i>g</i>][1,7,9]benzoxadiazaciclododecin-4-ona	635
83		17-cloro-2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-20-fluoro-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4 <i>H</i> -1,18-(etandiiliden)pirido[4,3- <i>e</i>]pirimido[1,6- <i>g</i>][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclododecin-4-ona	619

84		2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-15,16,20-trifluoro-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4 <i>H</i> -1,18-(etandiiliden)pirido[4,3- <i>e</i>]pirimido[1,6- <i>g</i>][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclododecin-4-ona	621
85		18,21-difluoro-2-[(2 <i>S</i>)-4-(2-fluoroprop-2-enoil)-2-metilpiperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4 <i>H</i> -1,19-etenopirido[4,3- <i>f</i>]pirimido[1,6- <i>h</i>][1,8,10]benzoxadiazaciclotridecin-4-ona	619
86		2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-20-fluoro-6-(propan-2-il)-16-(trifluorometil)-11,12-dihidro-4 <i>H</i> -1,18-(etandiiliden)pirido[4,3- <i>e</i>]pirimido[1,6- <i>g</i>][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclododecin-4-ona	653
87		6-cloro-2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-14,17,20-trifluoro-11,12-dihidro-4 <i>H</i> -1,18-etenopirido[4,3- <i>e</i>]pirimido[1,6- <i>g</i>][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclododecin-4-ona	613

88		2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-19,22-difluoro-24-metil-7-(propan-2-il)-11,12,13,14-tetrahidro-4 <i>H</i> -1,20-eteno-6,10-(meteno)pirimido[1,6- <i>k</i>][1,8,11,13]benzoxatriazaciclohexadecin-4-ona	629
89		2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-19,22-difluoro-24-metil-7-(propan-2-il)-11,12,13,14-tetrahidro-4 <i>H</i> -1,20-eteno-6,10-(meteno)pirimido[1,6- <i>k</i>][1,8,11,13]benzoxatriazaciclohexadecin-4-ona (atropisómero de Ejemplo 88)	629
90		2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-16,17,20-trifluoro-10-metil-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -1,18-etenopirido[4,3- <i>e</i>]pirimido[1,6- <i>g</i>][1,7,9]benzoxadiazaciclododecin-4-ona (diastereómero de Ejemplo 91)	633
91		2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-16,17,20-trifluoro-10-metil-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -1,18-etenopirido[4,3- <i>e</i>]pirimido[1,6- <i>g</i>][1,7,9]benzoxadiazaciclododecin-4-ona (Diastereómero de Ejemplo 90)	633

92		2'-[(2<i>S</i>,5<i>R</i>)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-16',17',20'-trifluoro-6'-(propan-2-il)-4'<i>H</i>,10'<i>H</i>,12'<i>H</i>-spiro[ciclopropan-1,11'-[13]oxa[3,5,7,19]tetraaza[1,18]etenopirido[4,3-<i>e</i>]pirimido[1,6-<i>g</i>][1,7,9]benzoxadiazaciclododecin]-4'-ona	645
93		2-[(2<i>S</i>,5<i>R</i>)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-14,17,20-trifluoro-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4<i>H</i>-1,18-(etandiiliden)pirido[4,3-<i>e</i>]pirimido[1,6-<i>g</i>][1,4,7]benzodioxazaciclododecin-4-ona	620

Ejemplo 94: (11*S*)-2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-14,17,20-trifluoro-11-metil-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*-1,18-etenopirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclododecin-4-ona



Etapa A: (*S*)-2-((3-amino-2-isopropilpiridin-4-il)oxi)propan-1-ol (**Int-94a**)

A una mezcla de (*S*)-4-((1-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)oxi)-2-isopropilpiridin-3-amina (1,0 g, 3,1 mmol) en THF (6,0 ml) se añadió TBAF (1,0 M en THF, 6,2 ml, 6,2 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0–90% de gradiente de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener (*S*)-2-((3-amino-2-isopropilpiridin-4-il)oxi)propan-1-ol (**Int-94a**) en forma de un sólido. MS (ESI): m/z $[M+H]^+$ 211. ^1H RMN (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,78 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J=5,6$ Hz, 1H), 4,64 – 4,56 (m, 1H), 3,78 – 3,68 (m, 2H), 3,19 (s, 1H), 1,33 (d, $J=6,4$ Hz, 3H), 1,25 (dd, $J=1,2, 6,6$ Hz, 6H).

Etapa B: 6-(2-((*S*)-2-((3-amino-2-isopropilpiridin-4-il)oxi)propoxi)-3,6-difluorofenil)-2-cloro-5-fluoronicotinonitrilo (**Int-94b**)

A una mezcla de 2-cloro-6-(3,6-difluoro-2-hidroxifenil)-5-fluoronicotinonitrilo (0,70 g, 2,5 mmol) en THF (15 ml) se añadió (*S*)-2-((3-amino-2-isopropilpiridin-4-il)oxi)propan-1-

ol (**Int-94a**, 0,52 g, 2,5 mmol) y trifenilfosfina (1,3 g, 4,9 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió una mezcla de di-*ter*-butil azodicarboxilato (1,1 g, 4,9 mmol) en THF (5,0 ml) y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 40 minutos. Después de 40 minutos, la mezcla se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se purificó mediante HPLC preparativa (40 % MeCN en agua) para obtener 6-(2-((*S*)-2-((3-amino-2-isopropilpiridin-4-il)oxi)propoxi)-3,6-difluorofenil)-2-cloro-5-fluoronicotinonitrilo (**Int-94b**). MS (ESI): m/z $[M+H]^+$ 477. ^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ 8,09 (br s, 1H), 7,73 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,45 – 7,39 (m, 1H), 7,07 – 7,01 (m, 1H), 6,60 (br s, 1H), 4,76 – 4,63 (m, 1H), 4,44 (br d, $J=10,7$ Hz, 1H), 4,26 (dd, $J=7,3, 10,7$ Hz, 1H), 3,23 – 3,16 (m, 1H), 1,34 (d, $J=6,7$ Hz, 3H), 1,23 (d, $J=2,4$ Hz, 3H), 1,22 – 1,20 (m, 3H).

Etapas C: **Int-94c**

A una mezcla de 6-(2-((*S*)-2-((3-amino-2-isopropilpiridin-4-il)oxi)propoxi)-3,6-difluorofenil)-2-cloro-5-fluoronicotinonitrilo (**Int-94b**, 0,29 g, 0,61 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadió fosfato de potasio, tribásico (0,20 g, 0,92 mmol) y SPhos Pd G3 (48 mg, 0,061 mmol) a temperatura ambiente en una guantera. La mezcla se calentó hasta 90 °C durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de 3 horas, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0–30 % de gradiente de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener **Int-94c**. MS (ESI): m/z $[M+H]^+$ 441. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (d, $J=5,5$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,11 (br d, $J=6,7$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J=3,5, 8,2$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J=5,9$ Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 4,88 – 4,81 (m, 1H), 4,53 – 4,48 (m, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,37 (s, 1H), 1,42 (d, $J=6,3$ Hz, 3H), 1,33 (d, $J=6,7$ Hz, 3H), 1,21 (d, $J=6,7$ Hz, 3H).

Etapas D: **Int-94d**

A una mezcla de **Int-94c** (0,33 g, 0,75 mmol) en DMSO (5,0 ml) se añadió carbonato de potasio (0,52 g, 3,8 mmol) y peróxido de hidrógeno (30 % en agua, 0,38 ml, 3,8 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1,5 horas, la mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 $\times$ 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con sulfito de sodio acuoso saturado (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0–45% de gradiente de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener **Int-94d**. MS (ESI): m/z 459 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ 8,16 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J=9,2$ Hz, 1H),

7,26 – 7,19 (m, 1H), 6,93 (d, $J=6,1$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 5,02 – 4,96 (m, 1H), 4,54 – 4,50 (m, 1H), 4,10 – 4,07 (m, 1H), 3,47 – 3,40 (m, 1H), 1,36 (d, $J=6,4$ Hz, 3H), 1,29 (d, $J=6,7$ Hz, 3H), 1,19 (d, $J=7,0$ Hz, 3H).

5 Etapla E: Int-94e

A una mezcla de **Int-94d** (0,25 g, 0,55 mmol) en THF (5,0 ml) se añadió bis(trimetilsilil)amida de potasio (0,44 g, 2,2 mmol) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (0,10 g, 0,65 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 70 °C durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno. Después de 1 hora, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se purificó directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0–50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener **Int-94e**. MS (ESI): m/z 485 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ 8,42 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,30 (br dd, $J=1,4, 5,0$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 6,97 (dt, $J=3,5, 8,8$ Hz, 1H), 5,07 – 5,01 (m, 1H), 4,49 (br s, 1H), 4,16 (d, $J=11,3$ Hz, 1H), 3,10 – 3,04 (m, 1H), 1,31 (dd, $J=4,1, 6,6$ Hz, 6H), 0,96 (d, $J=6,7$ Hz, 3H).

Etapla F: Int-94f

A una mezcla de **Int-94e** (0,10 g, 0,21 mmol) en acetonitrilo (3,0 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (72 μ L, 0,41 mmol) y oxiclورو de fósforo (29 μ L, 0,31 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla luego se calentó hasta 80 °C durante 1 hora. Después de 1 hora, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. El producto crudo resultante **Int-94f** se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI): m/z 503 $[M+H]^+$.

25 Etapla G: Int-94g

A una mezcla de **Int-94f** (0,10 g, 0,20 mmol) en acetonitrilo (3,0 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,15 ml, 0,86 mmol) y (2*R*,5*S*)-*ter*-butil 2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (64 mg, 0,30 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla luego se calentó hasta 80 °C durante 1 hora. Después de 1 hora, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (en gel de sílice, con acetato de etilo como eluyente) para obtener **Int-94g**. MS (ESI): m/z 681 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ 8,40 (d, $J=6,1$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,34 – 7,28 (m, 1H), 7,06 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 6,98 (br d, $J=3,1$ Hz, 1H), 5,04 – 4,98 (m, 1H), 4,84 – 4,73 (m, 1H), 4,72

– 4,61 (m, 1H), 4,60 – 4,44 (m, 2H), 4,20 – 4,15 (m, 1H), 3,89 – 3,84 (m, 1H), 3,72 – 3,64 (m, 1H), 3,50 – 3,36 (m, 1H), 3,06 (s, 1H), 1,59 (br d, $J=6,4$ Hz, 3H), 1,52 (br d, $J=7,0$ Hz, 9H), 1,38 (d, $J=6,7$ Hz, 3H), 1,29 (d, $J=6,7$ Hz, 3H), 1,24 – 1,22 (m, 3H), 1,02 (d, $J=7,0$ Hz, 3H).

5 Etapa H: **Int-94h**

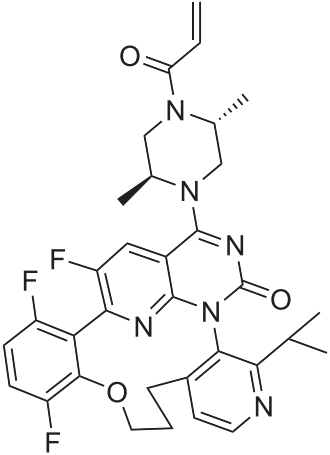
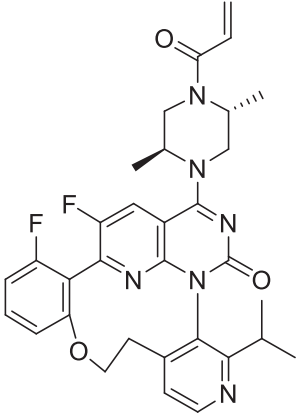
A una mezcla de **Int-94g** (50 mg, 0,073 mmol) en diclorometano (2,0 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml, 13 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla se concentró a presión reducida para obtener producto crudo **Int-94h** que se usó en la siguiente etapa sin purificación o caracterización adicional. MS (ESI): m/z 581[M+H]⁺.

10 Etapa I: (11*S*)-2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-14,17,20-trifluoro-11-metil-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*-1,18-etenopirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclododecin-4-ona (**Ex-94**)

15 A una mezcla de **Int-94h** (42 mg, 0,072 mmol) en diclorometano (1,0 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (50 μ L, 0,29 mmol) y cloruro de acrilóilo (20 μ L, 0,25 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC inversa preparativa (Columna: Agela DuraShell C18 150 * 25 mm * 5 μ m; Condición: agua (0,04 % de NH₃·H₂O + 10 mM de NH₄HCO₃)-ACN; para obtener (11*S*)-2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-14,17,20-trifluoro-11-metil-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*-1,18-etenopirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclododecin-4-ona (**Ex-94**). MS (ESI): m/z 635 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,41 (d, $J=5,8$ Hz, 1H), 8,15 (dd, $J=8,7, 17,2$ Hz, 1H), 7,34 – 7,28 (m, 1H), 7,07 (d, $J=6,1$ Hz, 1H), 6,97 (br d, $J=3,4$ Hz, 1H), 6,93 – 6,74 (m, 1H), 6,29 (ddd, $J=1,7, 5,8, 16,6$ Hz, 1H), 5,83 (t, $J=11,1$ Hz, 1H), 5,04 – 4,90 (m, 2H), 4,84 – 4,67 (m, 1H), 4,64 – 4,36 (m, 2H), 4,18 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 3,95 – 3,74 (m, 1H), 3,69 (br d, $J=14,0$ Hz, 1H), 3,37 – 3,32 (m, 1H), 3,10 – 3,03 (m, 1H), 1,58 (dd, $J=7,0, 8,9$ Hz, 3H), 1,51 – 1,42 (m, 3H), 1,29 (d, $J=6,7$ Hz, 3H), 1,24 (d, $J=6,7$ Hz, 3H), 1,02 (dd, $J=4,9, 6,7$ Hz, 3H).

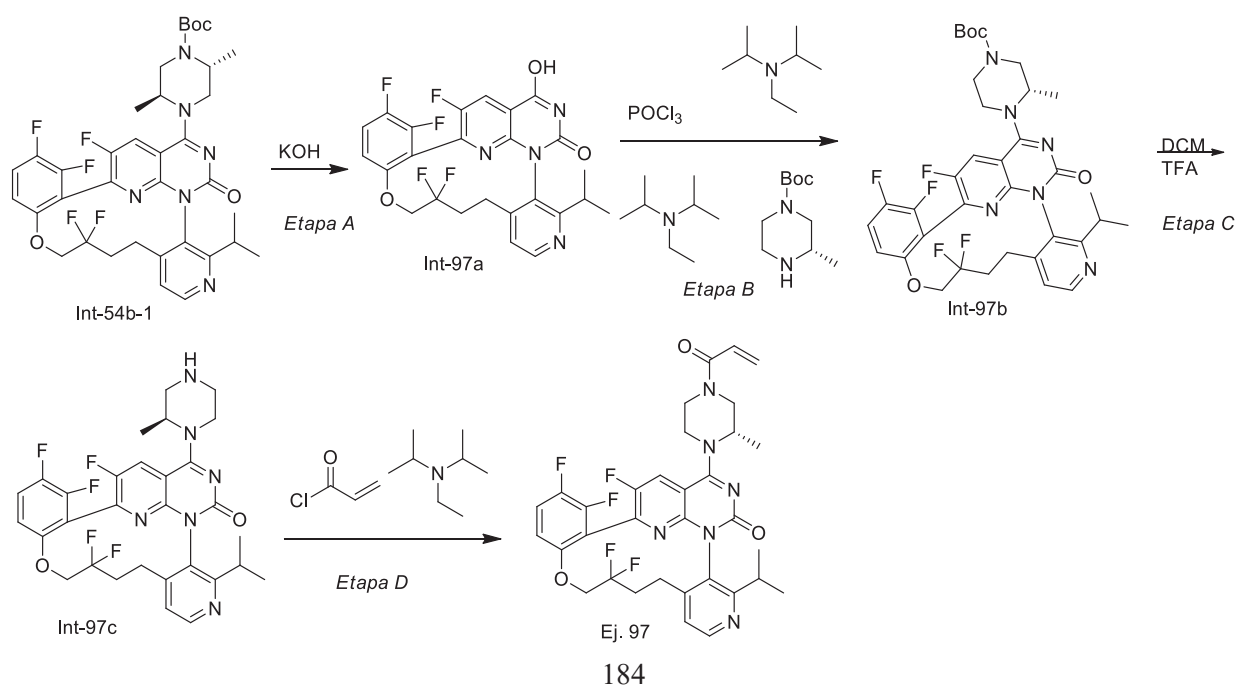
30 Los Ejemplos **95** y **96** se prepararon de una manera similar al **Ejemplo 94** usando precursores de piridina apropiadamente sustituidos.

Ej. N.º	Estructura	Nombre del compuesto	[M+H] ⁺ hallado
------------	------------	----------------------	-------------------------------

95		2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-14,17,20-trifluoro-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -1,18-(etandiiliden)pirido[4,3- <i>e</i>]pirimido[1,6- <i>g</i>][1,7,9]benzoxadiazaciclododecin-4-ona	619
96		2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-16,19-difluoro-6-(propan-2-il)-10,11-dihidro-4 <i>H</i> -1,17-etenopirido[4,3- <i>d</i>]pirimido[1,6- <i>f</i>][1,6,8]benzoxadiazacicloundecin-4-ona	587

Ejemplo 97: 12,12,17,18,21-pentafluoro-2-[(2*S*)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,19-(etandiiliden)pirido[4,3-*f*]pirimido[1,6-*h*][1,8,10]benzoxadiazaciclodecine-4-ona

5



Etapas A: Int-97a

A un matraz que contenía **Int-54b-1** (150 mg, 0,210 mmol) se añadió metanol (1,0 ml) y luego hidróxido de potasio (1,0 M en metanol, 0,63 ml, 0,63 mmol). El recipiente de reacción se selló y el matraz de reacción sellado se evacuó y se rellenó con un balón de nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se calentó hasta 40 °C durante 16 horas. Después de 16 horas, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se neutralizó con cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml). La mezcla de producto neutralizada se extrajo tres veces con cloroformo:isopropanol (3:1 mezcla, 3 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener **Int-97a**. MS (ESI) m/z 519 $[M+H]^+$.

Etapas B: Int-97b

Un matraz que contenía **Int-97a** (40 mg, 0,077 mmol) se evacuó y se rellenó con un balón de nitrógeno tres veces. Se añadió acetonitrilo (0,40 ml), *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (21 µL, 0,12 mmol) y tricloruro de fosforilo (9,0 µL, 0,10 mmol) al recipiente de reacción y la mezcla resultante se calentó hasta 80 °C durante 1 h. Después de 1 hora, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se concentró hasta sequedad a presión reducida. La mezcla resultante se disolvió en acetonitrilo (0,40 ml). Se añadió *N*-Etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (69 µL, 0,39 mmol) a la mezcla de reacción seguido por la adición de *ter*-butil (*S*)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (23 mg, 0,12 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de producto luego se diluyó con acetato de etilo (50 ml). La mezcla de producto diluido se lavó tres veces con bicarbonato de sodio acuoso saturado (3 × 10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía flash en columna (0–100% (3:1 acetato de etilo:etanol) en diclorometano) para obtener **Int-97b**. MS (ESI) m/z 701 $[M+H]^+$.

Etapas C: Int-97c

Un vial que contenía **Int-97b** (39 mg, 0,056 mmol) se evacuó y se rellenó con un balón de nitrógeno. Se añadió diclorometano (0,60 ml) al recipiente de reacción seguido por adición gota a gota de ácido trifluoroacético (0,20 ml, 2,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a 24 °C. Después de 1,5 horas, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se

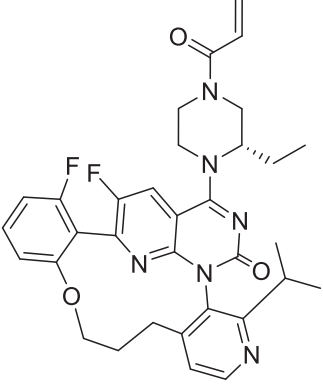
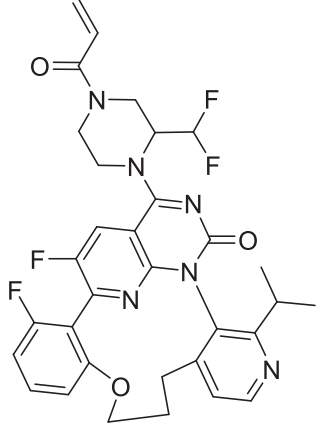
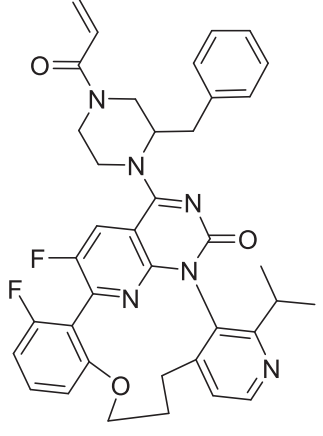
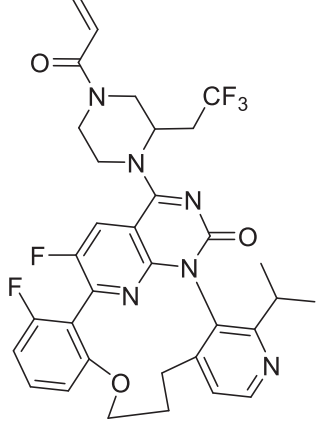
azeotropó una vez con tolueno (1 ml). El residuo obtenido (**Int-97c**) se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación o caracterización.

Etapas D: 12,12,17,18,21-pentafluoro-2-[(2*S*)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,19-(etandiiliden)pirido[4,3-*f*]pirimido[1,6-*h*][1,8,10]benzoxadiazaciclotridecin-4-ona (**Ej. 97**)

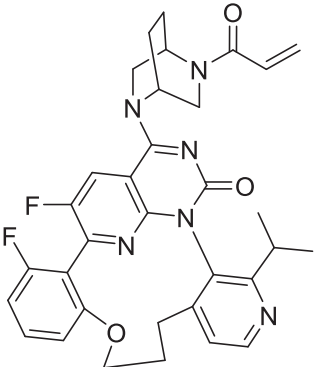
Un matraz que contenía **Int-97c** (53 mg, 0,056 mmol) y diclorometano (0,30 ml) se enfrió hasta 0 °C. Se añadió *N*-Etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (50 µL, 0,28 mmol) y cloruro de acrilóilo (7,0 µL, 0,084 mmol) al recipiente de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0 °C. Después de 1 hora, la mezcla de producto se neutralizó con bicarbonato de amonio acuoso saturado (50 ml). La mezcla resultante se extrajo tres veces con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y luego se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (0-100 % (3:1 acetato de etilo:etanol) en hexanos) para obtener 12,12,17,18,21-pentafluoro-2-[(2*S*)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,19-(etandiiliden)pirido[4,3-*f*]pirimido[1,6-*h*][1,8,10]benzoxadiazaciclotridecin-4-ona (**Ej. 97**). MS (ESI) *m/z* 655 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,46 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,40 (dd, *J* = 20,8, 9,2 Hz, 1H), 7,62 (q, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,24 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 6,92 – 6,82 (m, 1H), 6,30 – 6,13 (m, 1H), 5,78 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 4,96 – 4,83 (m, 1H), 4,49 – 4,41 (m, 1H), 4,41 – 4,35 (m, 1H), 4,31 – 4,19 (m, 2H), 4,19 – 4,12 (m, 1H), 4,08 – 3,97 (m, 1H), 3,91 – 3,77 (m, 1H), 3,74 – 3,61 (m, 2H), 3,29 – 3,22 (m, 1H), 2,75 – 2,61 (m, 2H), 1,46 – 1,32 (m, 3H), 1,06 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,84 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

Los Ejemplos **98** a **106** se prepararon de una manera similar al **Ejemplo 97** usando Int-49d-1 y una piperazina apropiadamente sustituida.

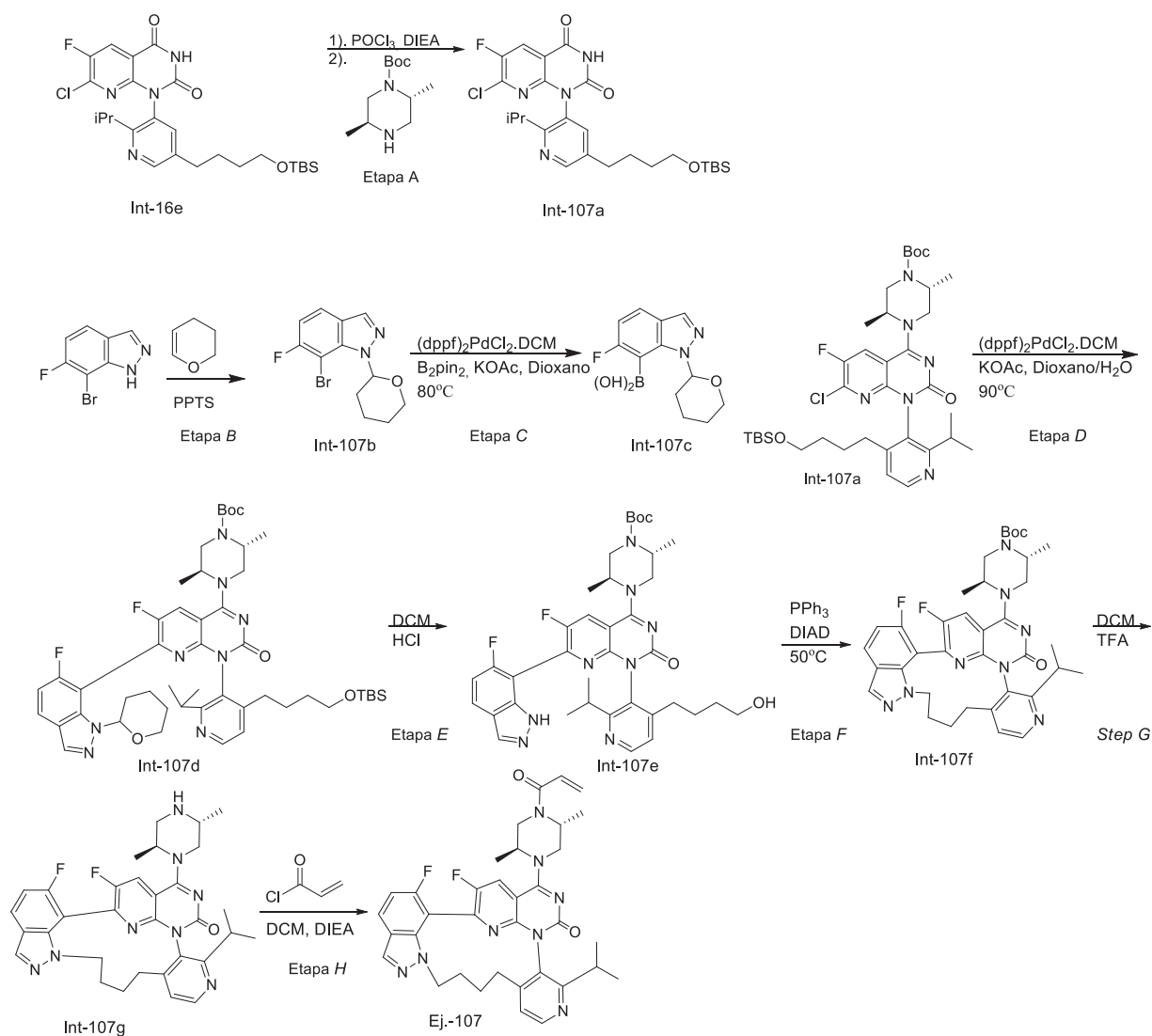
Ej. N.º	Estructura	Nombre del compuesto	[M+H] ⁺ hallado
------------	------------	----------------------	-------------------------------

98		2-[(2 <i>S</i>)-2-etil-4-(prop-2-enil)piperazin-1-il]-17,20-difluoro-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -1,18-(etandiiliden)pirido[4,3- <i>e</i>]pirimido[1,6- <i>g</i>][1,7,9]benzoxadiazaciclododecin-4-ona	601
99		2-[2-(difluorometil)-4-(prop-2-enil)piperazin-1-il]-17,20-difluoro-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -1,18-etenopirido[4,3- <i>e</i>]pirimido[1,6- <i>g</i>][1,7,9]benzoxadiazaciclododecin-4-ona	623
100		2-[2-bencil-4-(prop-2-enil)piperazin-1-il]-17,20-difluoro-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -1,18-etenopirido[4,3- <i>e</i>]pirimido[1,6- <i>g</i>][1,7,9]benzoxadiazaciclododecin-4-ona	663
101		17,20-difluoro-6-(propan-2-il)-2-[4-(prop-2-enil)-2-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]-11,12-dihidro-4 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -1,18-(etandiiliden)pirido[4,3- <i>e</i>]pirimido[1,6- <i>g</i>][1,7,9]benzoxadiazaciclododecin-4-ona	655

102		2-[2,2-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-17,20-difluoro-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -1,18-etenopirido[4,3- <i>e</i>]pirimido[1,6- <i>g</i>][1,7,9]benzoxadiazaciclododecin-4-ona	601
103		2-[(3 <i>S</i>)-3-etil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-17,20-difluoro-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -1,18-etenopirido[4,3- <i>e</i>]pirimido[1,6- <i>g</i>][1,7,9]benzoxadiazaciclododecin-4-ona	601
104		18,21-difluoro-6-(propan-2-il)-2-[(1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-5-(prop-2-enoil)-2,5-diazabicciclo[2,2,1]heptan-2-il]-10,11,12,13-tetrahidro-4 <i>H</i> -1,19-etenopirido[4,3- <i>f</i>]pirimido[1,6- <i>h</i>][1,8,10]benzoxadiazaciclotridecin-4-ona	599
105		17,20-difluoro-6-(propan-2-il)-2-[5-(prop-2-enoil)-2,5-diazabicciclo[2,2,2]octan-2-il]-11,12-dihidro-4 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -1,18-etenopirido[4,3- <i>e</i>]pirimido[1,6- <i>g</i>][1,7,9]benzoxadiazaciclododecin-4-ona	599

106		17,20-difluoro-4-oxo-6-(propan-2-il)-2-[5-(prop-2-enoil)-2,5-diazabicyclo[2,2,2]octan-2-il]-11,12-dihidro-4<i>H</i>,10<i>H</i>-1,18-etenopirido[4,3-<i>e</i>]pirimido[1,6-<i>g</i>][1,7,9]benzoxadiazaciclododecin-4-ona	599
-------------------	---	---	------------

Ejemplo 107: 2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-19,22-difluoro-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,20-(etandiiliden)pirido[4',3':12,13]pirimido[1',6':1,2][1,3,7]triazaciclotridecino[5,6,7-*hi*]indazol-4-ona



Etapas A: ter-butil (2R,5S)-4-(1-(4-(4-((ter-butildimetilsilil)oxi)butil)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-107a**)

A un matraz que contenía 1-(4-(4-((ter-butildimetilsilil)oxi)butil)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoropirido[2,3-d]pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (**Int-16e**, 0,16 mg, 0,30 mmol) en acetonitrilo (2,00 ml) se añadió DIEA (0,10 ml, 0,60 mmol) y oxicloruro de fósforo (0,034 ml, 0,36 mmol). La mezcla se calentó hasta 80 °C durante una hora. Después de una hora, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se secó al vacío durante 15 minutos. A esta mezcla se añadió acetonitrilo (2,0 ml) y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. DIEA (0,21 ml, 1,2 mmol) y luego se añadió lentamente una mezcla de ter-butil (2R,5S)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (77 mg, 0,362 mmol) en acetonitrilo (0,50 ml). Después de 30 minutos, la mezcla se neutralizó con agua fría y luego se añadió acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y luego se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos y una mezcla 3:1 de acetato de etilo:etanol) para obtener ter-butil (2R,5S)-4-(1-(4-(4-((ter-butildimetilsilil)oxi)butil)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-107a**). MS (ESI) m/z 717 $[M+H]^+$

Etapas B: 7-bromo-6-fluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (**Int-107b**)

A un matraz que contenía 7-bromo-6-fluoro-1H-indazol (1,0 g, 4,7 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió p-toluenosulfonato de piridinio (117 mg, 0,465 mmol) seguido por 3,4-dihidro-2H-piran (0,85 ml, 9,3 mmol). Se añadió acetonitrilo (2 ml) y la mezcla se dejó bajo agitación durante 48 horas. Después de 48 horas, la mezcla se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100 % (3:1 acetato de etilo:etanol) en hexanos) para obtener 7-bromo-6-fluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (**Int-107b**). MS (ESI) m/z 299 $[M+H]^+$.

Etapas C: (6-fluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol-7-il)borónico (**Int-107c**)

A un matraz que contenía 7-bromo-6-fluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-indazol (**Int-107b**, 0,50 g, 1,7 mmol) se añadió bis(pinacolato)diboro (0,64 g, 2,5 mmol), acetato de potasio (0,49 g, 5,0 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropalladio(II), complejo de diclorometano (72 mg, 0,089 mmol) y dioxano (8,3 ml). El vial se purgó con nitrógeno a través de

rociado subsuperficial y se calentó hasta 80 °C durante 16 horas. Después de 16 h, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0–100 % (3:1 acetato de etilo:etanol) en hexanos) para obtener (6-fluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-yl)-1H-indazol-7-yl)borónico (**Int-107c**). MS (ESI) m/z 265 $[M+H]^+$.

Etapas D: *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(1-(4-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)butil)-2-isopropilpiridin-3-yl)-6-fluoro-7-(6-fluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-yl)-1H-indazol-7-yl)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-yl)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-107d**)

A un matraz que contenía *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(1-(4-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)butil)-2-isopropilpiridin-3-yl)-7-cloro-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-yl)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-107a**, 70 mg, 0,098 mmol) se añadió ácido (6-fluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-yl)-1H-indazol-7-yl)borónico (**Int-107c**, 31 mg, 0,12 mmol) complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio-diclorometano (8,0 mg, 9,8 μ mol), acetato de potasio (38 mg, 0,39 mmol) y dioxano (0,80 ml) y agua (0,20 ml). El vial se purgó con nitrógeno a través de rociado subsuperficial y luego se calentó hasta 90 °C durante 18 horas. Después de 18 horas, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se usó en la siguiente etapa sin purificación o caracterización adicional.

Etapas E: *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(6-fluoro-7-(6-fluoro-1H-indazol-7-yl)-1-(4-(4-hidroxibutil)-2-isopropilpiridin-3-yl)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-yl)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-107e**)

A un matraz que contenía *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(1-(4-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)butil)-2-isopropilpiridin-3-yl)-6-fluoro-7-(6-fluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-2-yl)-1H-indazol-7-yl)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-yl)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-107d**, 88 mg, 0,098 mmol) se añadió diclorometano (0,5 ml) seguido por HCl (4 M en agua, 30 μ L, 0,12 mmol). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 45 minutos. Después de 45 minutos, la mezcla se concentró a presión reducida. A la mezcla se añadió diclorometano y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. Este proceso se repitió dos veces más. El aceite resultante se usó en la siguiente etapa sin purificación o caracterización adicional.

Etapas F: **Int-107f**

A un matraz que contenía *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(6-fluoro-7-(6-fluoro-1*H*-indazol-7-il)-1-(4-(4-hidroxibutil)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-107e**, 29 mg, 0,041 mmol) se añadió tetrahydrofurano (1,7 ml), azodicarboxilato de diisopropilo (16 µL, 0,083 mmol) y trifenilfosfina (27 mg, 0,10 mmol). La mezcla se calentó hasta 50 °C durante 3 horas. Después de 3 horas, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el solvente se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0–100 % (3:1 acetato de etilo:etanol) en hexanos) para obtener **Int-107f**. MS (ESI) *m/z* 685 [M+H]⁺.

10 Etapas G: **Int-107g**

A un matraz que contenía **Int-107f** (15 mg, 0,022 mmol) se añadió diclorometano (1,0 ml) seguido por ácido trifluoroacético (0,043 ml, 0,66 mmol). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante una hora. Después de una hora, la mezcla se concentró a presión reducida para obtener **Int-107g**, que se usó sin purificación o caracterización adicional.

15 Etapas H: 2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-19,22-difluoro-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,20-(etandiiliden)pirido[4',3':12,13]pirimido[1',6':1,2][1,3,7]triazaciclotridecino[5,6,7-*hi*]indazol-4-ona (**Ej. 107**)

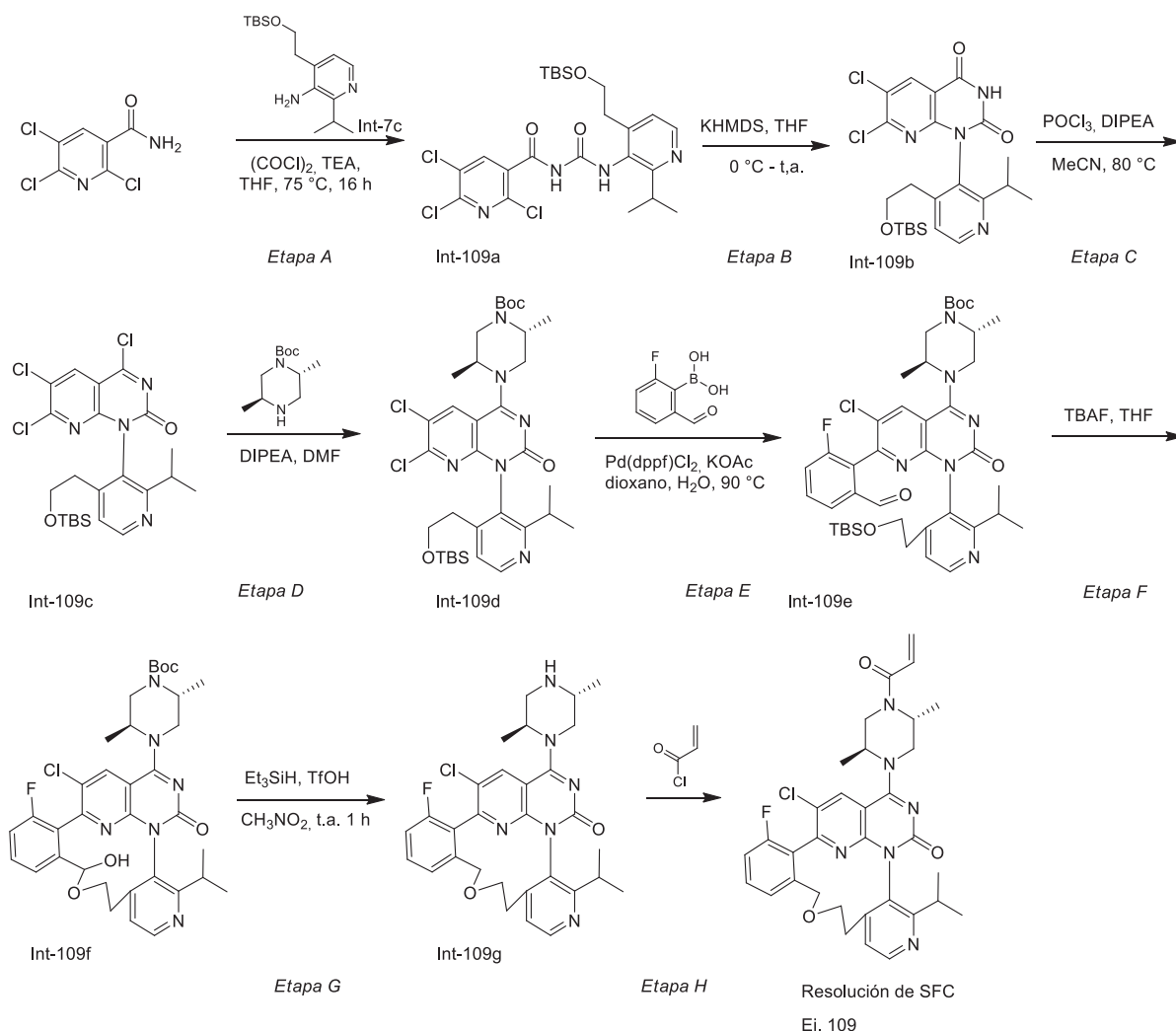
20 Un matraz que contenía producto crudo **Int-107g** (15 mg, 0,026 mmol) y diclorometano (1,7 ml) se enfrió hasta 0 °C. *N,N*-Diisopropiletilamina (18 µL, 0,10 mmol) y luego se añadió cloruro de acrilóilo (2,3 µL, 0,028 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de 30 minutos, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se
25 concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice 0–10 % de MeOH/DCM para obtener 2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-19,22-difluoro-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,20-(etandiiliden)pirido[4',3':12,13]pirimido[1',6':1,2][1,3,7]triazaciclotridecino[5,6,7-*hi*]indazol-4-ona (**Ej. 107**). MS (ESI) *m/z* 639 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,43 – 8,36 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 7,98 – 7,93 (m, 1H), 7,21 – 7,13 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,31 – 5,99 (m, 2H), 5,85 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 4,99 – 4,82 (m, 1H), 4,47 – 4,32 (m, 1H), 4,21 (d, *J* = 19,8 Hz, 1H), 4,06 – 3,98 (m, 1H), 3,91 – 3,84 (m, 1H), 3,84 – 3,76 (m, 1H), 2,81 – 2,72 (m, 1H), 2,50 – 2,46 (m, 2H),
30

1,85 – 1,74 (m, 1H), 1,74 – 1,61 (m, 1H), 1,39 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,31 – 1,23 (m, 4H), 1,21 – 1,17 (m, 2H), 1,07 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,86 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

El Ejemplo 108 se preparó de una manera similar al Ejemplo 107 usando un fluorindazol apropiadamente sustituido.

Ej. N.º	Estructura	Nombre del compuesto	[M+H] ⁺ hallado
108		2-[(2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-18,22-difluoro-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4 <i>H</i> -1,20-(etandiiliden)pirido[4',3':12,13]pirimido[1',6':1,2][1,3,7]triazaciclotridecino[5,6,7- <i>hi</i>]indazol-4-ona	639

Ejemplo 109: 20-cloro-2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-17-fluoro-6-(propan-2-il)-10,11-dihidro-1,18-etenopirido[3,4-*e*]pirimido[6,1-*c*][9,2,4]benzoxadiazaciclododecin-4(13*H*)-ona



Etapa A: *N*-((4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-isopropilpiridin-3-il)carbamoil)-2,5,6-tricloronicotinamida (Int-109a**)**

A una mezcla agitada de 2,5,6-tricloronicotinamida (1,0 g, 4,4 mmol) en tetrahydrofurano (18 ml) se añadió dicloruro de oxalilo (0,43 ml, 4,9 mmol). La mezcla luego se calentó hasta 65°C durante 30 min en una atmósfera de nitrógeno. Después de 30 minutos, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió diclorometano (10 ml). La mezcla resultante se añadió a una mezcla de 4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-isopropilpiridin-3-amina (**Int-7c**, 1,3 g, 4,4 mmol) en DCM (10 ml) en una porción. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla de reacción luego se neutralizó con salmuera (50 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-30 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener *N*-((4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-isopropilpiridin-3-

il)carbamoil)-2,5,6-tricloronicotinamida (**Int-109a**). MS (ESI): m/z 547 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4): δ 8,40 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,29 (d, $J=4,9$ Hz, 1H), 3,93 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 3,42 – 3,35 (m, 1H), 2,92 (t, $J=6,2$ Hz, 2H), 1,29 (d, $J=6,8$ Hz, 6H), 0,84 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

5

Etapas B: 1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-isopropilpiridin-3-il)-6,7-dicloropirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**Int-109b**)

Una mezcla de *N*-((4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-isopropilpiridin-3-il)carbamoil)-2,5,6-tricloronicotinamida (**Int-109a**, 1,2 g, 2,2 mmol) en THF (8,0 ml) se enfrió hasta 0 °C. Se añadió bis(trimetilsilil)amida de potasio (1,0 M en THF, 4,4 ml, 4,4 mmol), la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla luego se neutralizó con cloruro de amonio acuoso saturado (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-isopropilpiridin-3-il)-6,7-dicloropirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**Int-109b**). MS (ESI): m/z 509 $[M+H]^+$.

15

Etapas C y D: (2*R*,5*S*)-*ter*-butil 4-(1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-isopropilpiridin-3-il)-6,7-dicloro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-109d**)

20

A una mezcla de 1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-isopropilpiridin-3-il)-6,7-dicloropirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**Int-109b**, 1,0 g, 2,0 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (3,4 ml, 20 mmol) y luego oxiclورو de fósforo (0,37 ml, 3,9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla luego se calentó hasta 80 °C durante 30 min en una atmósfera de N_2 . Después de 30 minutos, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se añadió (2*R*,5*S*)-*ter*-butil 2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (0,98 g, 3,9 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. La mezcla luego se neutralizó con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 10 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0–50 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener (2*R*,5*S*)-*ter*-butil 4-(1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-isopropilpiridin-3-il)-6,7-dicloro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-109d**). MS (ESI): m/z 706 $[M+H]^+$.

30

Etapas E: (2*R*,5*S*)-*ter*-butil 4-(1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-isopropilpiridin-3-il)-6-cloro-7-(2-fluoro-6-formilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-109e**)

5 A una mezcla de (2*R*,5*S*)-*ter*-butil 4-(1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-isopropilpiridin-3-il)-6,7-dicloro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-109d**, 300 mg, 0,425 mmol), acetato de potasio (209 mg, 2,13 mmol) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (35 mg, 0,043 mmol) en 1,4-dioxano (3,0 ml) y agua (0,30 ml) se añadió ácido (2-
10 fluoro-6-formilfenil)borónico (93 mg, 0,55 mmol) y la mezcla se calentó hasta 90 °C durante 30 min en una atmósfera de nitrógeno. Después de 30 minutos, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla luego se neutralizó con agua (5,0 ml) y luego se extrajo con acetato de etilo (3 × 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante
15 se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-60 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener (2*R*,5*S*)-*ter*-butil 4-(1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-isopropilpiridin-3-il)-6-cloro-7-(2-fluoro-6-formilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-
20 *d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-109e**). MS (ESI): *m/z* 793 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄) δ 9,87 – 9,74 (m, 1H), 8,52 – 8,42 (m, 1H), 8,37 (dd, *J*=1,4, 5,0 Hz, 1H), 7,88 – 7,79 (m, 1H), 7,78 – 7,68 (m, 1H), 7,58 – 7,44 (m, 1H), 7,34 – 7,24 (m, 1H), 4,98 (br d, *J*=19,5 Hz, 1H), 4,50 – 4,28 (m, 2H), 4,05 – 3,94 (m, 1H), 3,85 (br s, 1H), 3,72 – 3,57 (m, 3H), 2,83 – 2,64 (m, 1H), 2,58 – 2,45 (m, 2H), 1,52 (s, 12H), 1,31 – 1,25 (m, 3H), 1,18 – 1,15 (m, 3H), 0,99 – 0,91 (m, 3H), 0,85 – 0,82 (m, 9H), -0,02 – -0,09 (m, 6H).

25 Etapas F: **Int-109f**

Una mezcla de (2*R*,5*S*)-*ter*-butil 4-(1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-isopropilpiridin-3-il)-6-cloro-7-(2-fluoro-6-formilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-
30 *d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-109e**, 220 mg, 0,277 mmol) en THF (3,0 ml) se enfrió hasta 0 °C. Se añadió TBAF (1,0 M en THF, 0,56 ml, 0,56 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla luego se neutralizó con agua (5,0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 5 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante MPLC inversa (C18, 0-60 %

acetonitrilo gradiente en agua con un modificador al 0,5 % de TFA) para obtener **Int-109f**. MS (ESI): m/z 679 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 9,80 (d, $J=18,4$ Hz, 1H), 8,65 – 8,46 (m, 2H), 7,86 – 7,40 (m, 4H), 4,99 (br s, 1H), 4,46 (br s, 2H), 4,01 (br s, 1H), 3,90 – 3,73 (m, 2H), 3,73 – 3,53 (m, 2H), 3,27 – 3,20 (m, 1H), 3,16 – 2,88 (m, 1H), 2,86 – 2,55 (m, 2H), 1,51 (s, 12H), 1,31 – 1,24 (m, 6H), 1,13 – 1,05 (m, 3H).

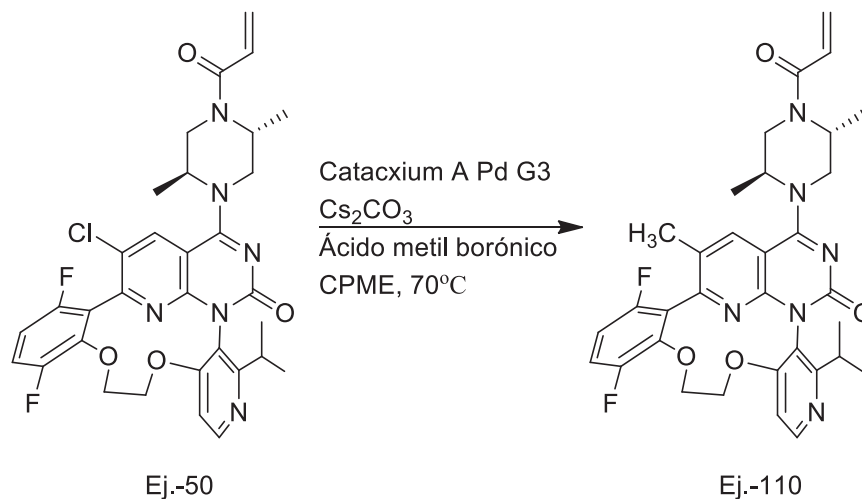
Etapas G: **Int-109g**

A una mezcla de **Int-109f** (0,10 g, 0,15 mmol) en CH_3NO_2 (12 ml) se añadió ácido triflico (0,13 ml, 1,5 mmol) y trietilsilano (0,24 ml, 1,5 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla luego se concentró a presión reducida para obtener **Int-109g**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI): m/z 563 $[M+H]^+$.

Etapas H: 20-cloro-2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-17-fluoro-6-(propan-2-il)-10,11-dihidro-1,18-etenopirido[3,4-*e*]pirimido[6,1-*c*][9,2,4]benzoxadiazaciclododecin-4(13*H*)-ona (**Ej. 109**)

A una mezcla de **Int-109g** (60 mg, 0,11 mmol) en DCM (2,0 ml) se añadió DIEA (0,056 ml, 0,32 mmol) y cloruro de acrilóilo (17 μ L, 0,21 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla luego se concentró a presión reducida y luego se purificó mediante placa de TLC preparativa (7 % de MeOH en DCM en sílice. La mezcla luego se resolvió mediante Columna F SFC preparativa, Condición: 0,1 % de $NH_3 \cdot H_2O$ EtOH para obtener Pico 1, 20-cloro-2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-17-fluoro-6-(propan-2-il)-10,11-dihidro-1,18-etenopirido[3,4-*e*]pirimido[6,1-*c*][9,2,4]benzoxadiazaciclododecin-4(13*H*)-ona (**Ej. 109**) en forma de un atropisómero simple. MS (ESI): m/z 617 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, metanol- d_4) δ 8,47 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J=15,7$ Hz, 1H), 7,52 – 7,43 (m, 2H), 7,24 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,16 (t, $J=9,0$ Hz, 1H), 6,95 – 6,73 (m, 1H), 6,35 – 6,24 (m, 1H), 5,83 (dt, $J=1,8, 10,7$ Hz, 1H), 5,11 – 4,92 (m, 1H), 4,82 – 4,59 (m, 1H), 4,43 – 3,90 (m, 4H), 3,81 – 3,57 (m, 3H), 3,39 – 3,31 (m, 1H), 3,11 – 3,02 (m, 1H), 2,51 – 2,44 (m, 2H), 1,62 (br t, $J=7,2$ Hz, 3H), 1,52 – 1,43 (m, 3H), 1,24 (d, $J=6,7$ Hz, 3H), 1,03 (br t, $J=3,4$ Hz, 3H).

Ejemplo 110: 2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-14,17-difluoro-20-metil-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*-1,18-etenopirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclododecin-4-ona



5 Un matraz que contenía 20-cloro-2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-14,17-difluoro-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*-1,18-(etandiiliden)pirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclododecin-4-ona (**Ej. 50**) (50 mg, 0,78 mmol), metil borónico (14 mg, 0,24 mmol) y Catacxium A Pd G3 (6,0 mg, 0,078 mmol) se evacuó y se rellenoó con nitrógeno tres veces. Se añadió ciclopentil metil éter (0,40 ml) y carbonato de cesio

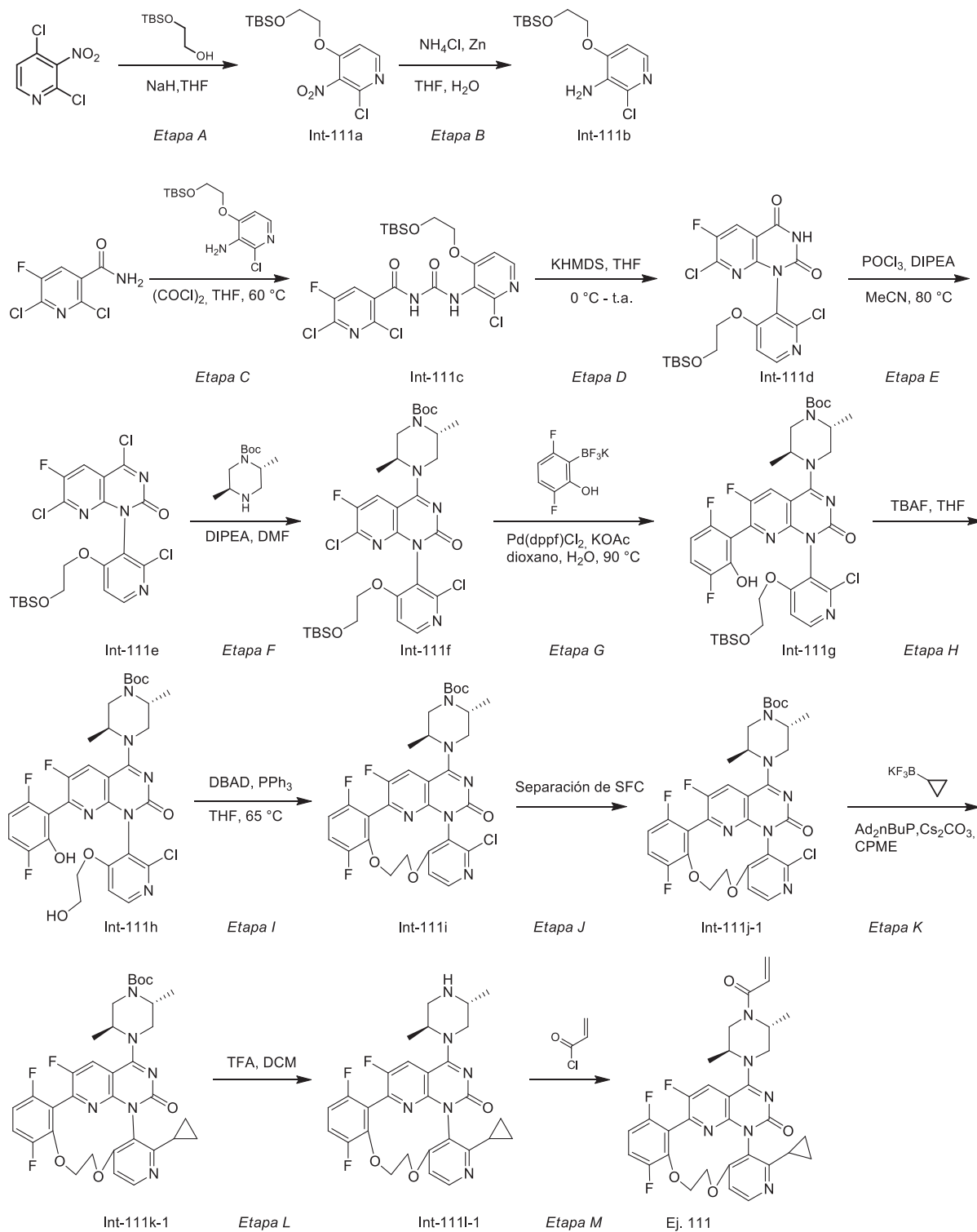
10 acuoso (1,5 M en H₂O, 0,16 ml, 0,24 mmol). La mezcla luego se calentó hasta 70 °C durante 3 h. Después de 3 horas, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla luego se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (3 × 10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100%

15 (3:1 acetato de etilo:etanol) gradiente en hexanos) para obtener 2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-14,17-difluoro-20-metil-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*-1,18-etenopirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclododecin-4-ona (**Ej. 110**). MS (ESI) *m/z*: 617 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, Acetonitrilo-*d*₃) δ 8,42 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 7,28 (ddd, *J* = 11,1, 9,3, 5,3 Hz, 1H), 6,97 (td, *J* = 8,9, 3,6 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 6,82 (dd, *J* = 16,8, 10,6 Hz, 0,5H), 6,71 (dd, *J* = 16,7, 10,6 Hz, 0,5H), 6,24 (ddd, *J* = 16,7, 4,1, 2,2 Hz, 1H), 5,75 (td, *J* = 10,2, 2,3 Hz, 1H), 4,99 (d, *J* = 8,1 Hz, 0,5H), 4,85 – 4,72 (m, 1H), 4,67 – 4,59 (m, 2,5H), 4,58 – 4,42 (m, 1H), 4,34 (d, *J* = 13,8 Hz, 0,5H), 4,27 – 4,19 (m, 1H), 4,13 – 4,04 (m, 1H), 3,84 – 3,67 (m, 1H), 3,59 (ddd, *J* = 18,2, 14,1, 3,9 Hz, 1H), 3,27 (dd, *J* = 13,7, 4,1 Hz, 0,5H), 3,16 (pd, *J* = 6,7, 3,7 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,56 – 1,41 (m, 6H), 1,24 (d, *J* = 6,7

20 Hz, 3H), 1,00 (dd, *J* = 6,8, 2,8 Hz, 3H).

Ejemplo 111: 6-ciclopropil-2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enil)piperazin-1-il]-14,17,20-trifluoro-11,12-dihidro-4*H*-1,18-etenopirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclododecin-4-ona

5



EtapA A: 4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-cloro-3-nitropiridine(Int-111a)

A una mezcla de 2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etanol (50,3 g, 285 mmol) en THF (150 ml) 0 °C se añadió NaH (60 % de dispersión en aceite mineral, 15,5 g, 389 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla se añadió gota a gota a una mezcla de 2,4-dicloro-3-nitropiridina (50 g, 0,26 mol) en THF (150 ml) y la mezcla se mantuvo a 0 °C durante 30 minutos. Después de 30 minutos, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción luego se neutralizó con cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml) y luego se extrajo con acetato de etilo (3 × 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y luego se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-25 % de gradiente de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener 4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-cloro-3-nitropiridina (**Int-111a**). MS (ESI): *m/z* 333 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (d, *J* = 5,87 Hz, 1 H), 7,00 (d, *J* = 5,87 Hz, 1 H), 4,22 (t, *J* = 4,65 Hz, 2 H), 3,91 (t, *J* = 4,65 Hz, 2 H), 0,82 (s, 9 H), 0,00 (s, 6 H).

EtapA B: 4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-cloropiridin-3-amina (Int-111b)

A una mezcla de 4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-cloro-3-nitropiridina (10 g, 30 mmol) en THF (90 ml) a 0 °C se añadió una mezcla de zinc en polvo (15,7 g, 240 mmol) y cloruro de amonio (25,7 g, 481 mmol) en agua (20 ml). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 15 horas. Después de 15 horas, la mezcla se filtró y la torta filtrada se lavó con EtOAc (100 ml). El filtrado luego se extrajo con acetato de etilo (3 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml). La capa orgánica luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-25 % de gradiente de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener 4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-cloropiridin-3-amina (**Int-111b**). MS (ESI): *m/z* 303 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (d, *J* = 5,38 Hz, 1 H), 6,61 (d, *J* = 5,38 Hz, 1 H), 4,03 – 4,07 (m, 2 H), 3,99 (br s, 2 H), 3,89 – 3,92 (m, 2 H), 0,81 (s, 9 H), 0,00 (s, 6 H).

EtapA C: N-((4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-cloropiridin-3-il)carbamoil)-2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida(Int-111c)

A una mezcla de 2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida (5,0 g, 24 mmol) en THF (60 ml) se añadió dicloruro de oxalilo (2,3 ml, 26 mmol, 2 M en diclorometano) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla luego se calentó hasta 60 °C durante 30 min. Después de 30 minutos, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. A la mezcla resultante se añadió THF (60 ml) y luego 4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-cloropiridin-3-amina (**Int-111b**, 7,25 g, 23,9 mmol) a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, la mezcla se neutralizó con agua (100 ml), se ajustó a un pH ~ 8 con bicarbonato de sodio y luego se extrajo con EtOAc (3 × 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y luego se concentraron a presión reducida. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-50 % de gradiente de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener *N*-((4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-cloropiridin-3-il)carbamoil)-2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida (**Int-111c**). MS (ESI): *m/z* 537 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 9,68 (br s, 1 H), 8,19 (d, *J* = 5,87 Hz, 1 H), 8,02 – 8,08 (m, 1 H), 7,93 (d, *J* = 7,09 Hz, 1 H), 6,88 (d, *J* = 5,87 Hz, 1 H), 4,13 – 4,16 (m, 2 H), 3,93 (t, *J* = 4,77 Hz, 2 H), 0,81 (s, 9 H), 0,00 (s, 6 H).

Etapas D: 1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-cloropiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoropirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**Int-111d**)

A una mezcla de *N*-((4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-cloropiridin-3-il)carbamoil)-2,6-dicloro-5-fluoronicotinamida (2,0 g, 3,7 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno se añadió bis(trimetilsilil)amida de potasio (1,0 M en THF, 7,4 ml, 7,4 mmol). La mezcla luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla luego se neutralizó con agua (20 ml), se ajustó a un pH ~ 8 con bicarbonato de sodio y luego se extrajo con EtOAc (3 × 70 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-50% de gradiente de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener 1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-cloropiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoropirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**Int-111d**). MS (ESI): *m/z* 501 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,41 (d, *J* = 5,87 Hz, 2 H), 8,21 (d, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 7,04 (d, *J* = 5,87 Hz, 1 H), 4,12 – 4,17 (m, 2 H), 3,77 – 3,85 (m, 2 H), 0,76 (s, 9 H), -0,07 (s, 3H), -0,11 (s, 3 H).

Etapas E: 1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-cloropiridin-3-il)-4,7-dicloro-6-fluoropirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (**Int-111e**)

A una mezcla de 1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-cloropiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoropirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (1,4 g, 2,8 mmol) en MeCN (10 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (2,5 ml, 14 mmol) y oxocloruro de fósforo (0,52 ml, 5,6 mmol). La mezcla luego se calentó hasta 80 °C durante 30 min. La mezcla luego se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar el producto crudo 1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-cloropiridin-3-il)-4,7-dicloro-6-fluoropirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (**Int-111e**) que se usó sin purificación o caracterización adicional. MS (ESI): m/z 519 [M+H]⁺.

Etapas F: (2*R*,5*S*)-*ter*-butil 4-(1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-cloropiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-111f**)

A una mezcla de 1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-cloropiridin-3-il)-4,7-dicloro-6-fluoropirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (18,7 g, 35,9 mmol) en MeCN (180 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (6,3 ml, 36 mmol) y (2*R*,5*S*)-*ter*-butil 2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (11,5 g, 53,8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de 16 horas, la mezcla se neutralizó con agua (20 ml), se ajustó a un pH ~ 8 con bicarbonato de sodio y luego se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0–50 % de gradiente de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener (2*R*,5*S*)-*ter*-butil 4-(1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-cloropiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-111f**). MS (ESI): m/z 697 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,96 – 7,89 (m, 1H), 7,18 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 5,16 – 4,89 (m, 1H), 4,81 – 4,48 (m, 1H), 4,36 – 4,29 (m, 2H), 4,29 – 4,09 (m, 2H), 4,08 – 3,97 (m, 2H), 3,96 – 3,91 (m, 2H), 1,68 (s, 9H), 1,48 – 1,36 (m, 6H), 0,92 (d, *J* = 8,1 Hz, 9H), 0,10 – –0,01 (m, 6H).

Etapa G: (2R,5S)-ter-butil 4-(1-(4-(2-((ter-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-cloropiridin-3-il)-7-(3,6-difluoro-2-hidroxifenil)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato(Int-111g)

A una mezcla de (2R,5S)-ter-butil 4-(1-(4-(2-((ter-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-cloropiridin-3-il)-7-(3,6-difluoro-2-hidroxifenil)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (5,0 g, 7,2 mmol), (3,6-difluoro-2-hidroxifenil)trifluoroborato de potasio (**Int-23c**, 2,0 g, 8,6 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,52 g, 0,72 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) y agua (15 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió acetato de potasio (3,5 g, 36 mmol). La mezcla luego se calentó hasta 90 °C durante 2 horas. Después de 2 horas, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se neutralizó con salmuera (20 ml). La mezcla luego se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y luego se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-50 % de gradiente de acetato de etilo en éter de petróleo para obtener (2R,5S)-ter-butil 4-(1-(4-(2-((ter-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-cloropiridin-3-il)-7-(3,6-difluoro-2-hidroxifenil)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-111g**). MS (ESI): m/z 791 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9,36 (br s, 1H), 8,61 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,15 – 8,06 (m, 1H), 7,32 – 7,25 (m, 2H), 6,87 – 6,80 (m, 1H), 5,29 – 4,95 (m, 1H), 4,92 – 4,50 (m, 2H), 4,45 – 4,35 (m, 2H), 4,34 – 4,21 (m, 2H), 4,16 (br s, 1H), 4,03 – 3,97 (m, 2H), 1,72 (s, 9H), 1,59 – 1,40 (m, 6H), 0,90 (d, $J = 4,9$ Hz, 9H), 0,05 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H), 0,01 (d, $J = 10,8$ Hz, 3H).

Etapa H: (2R,5S)-ter-butil 4-(1-(2-cloro-4-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)-7-(3,6-difluoro-2-hidroxifenil)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (Int-111h)

A una mezcla de (2R,5S)-ter-butil 4-(1-(4-(2-((ter-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-cloropiridin-3-il)-7-(3,6-difluoro-2-hidroxifenil)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (5,6 g, 7,1 mmol) en THF (40 ml) a 0 °C se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 14,2 ml, 14,2 mmol). La mezcla resultante se dejó agitar a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla luego se vertió en agua, se ajustó a un pH ~ 5 con HCl acuoso (1,0 N) y se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas luego se alcalinizaron a un pH ~ 8 con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el filtrado se concentró a

presión reducida para obtener (2*R*,5*S*)-*ter*-butil 4-(1-(2-cloro-4-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)-7-(3,6-difluoro-2-hidroxifenil)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-111h**). MS (ESI): m/z 677 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 8,24 (dd, $J = 5,9, 1,0$ Hz, 1H), 8,17 – 8,14 (m, 1H), 7,17 (dd, $J = 5,9, 3,4$ Hz, 1H), 7,10 – 7,00 (m, 1H), 6,44 (dt, $J = 3,4, 9,0$ Hz, 1H), 4,96 (br s, 1H), 4,38 – 4,36 (m, 1H), 4,18 – 4,13 (m, 1H), 3,96 – 3,70 (m, 1H), 3,92 – 3,68 (m, 1H), 3,67 – 3,46 (m, 3H), 3,22 – 3,12 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,42 – 1,22 (m, 6H).

Etapas I: **Int-111i**

A una mezcla de (2*R*,5*S*)-*ter*-butil 4-(1-(2-cloro-4-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)-7-(3,6-difluoro-2-hidroxifenil)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (5,3 g, 7,8 mmol) en THF (350 ml) se añadió trifenilfosfina (10,3 g, 39,1 mmol) y di-*ter*-butil azodicarboxilato (9,0 g, 39 mmol). La mezcla se desgasificó y se purgó con nitrógeno durante 1 minuto. La mezcla luego se calentó hasta 65 °C durante 30 min. Después de 30 minutos, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0–50 % de gradiente de acetato de etilo en éter de petróleo). La mezcla luego se purificó mediante MPLC (10–100 % acetonitrilo gradiente en agua con 0,5 % de modificador de TFA) para obtener **Int-111i**. MS (ESI): m/z 659 [M+H]⁺.

Etapas J: **Int-111j-1**

Los atropisómeros de **Int-111i** (2,0 g, 3,0 mmol) se separaron mediante Columna H SFC preparativa, Condición: fase móvil: A 0,1 % de NH₃H₂O MeOH, para obtener el Pico 1 como **Int-110j-1**. MS (ESI): m/z 659 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8,29 (br s, 1H), 8,13 (br s, 1H), 7,42 – 7,22 (m, 2H), 7,00 (br s, 1H), 4,86 – 4,62 (m, 4H), 4,59 – 4,35 (m, 2H), 4,14 (br s, 1H), 3,85 (br s, 1H), 3,65 (br s, 1H), 3,43 (br s, 1H), 1,60 (br s, 3H), 1,51 (br s, 9H), 1,36 (br s, 3H).

Etapas K: **Int-111k-1**

A una mezcla de **Int-111j-1** (0,10 g, 0,15 mmol) en ciclopentil metil éter (1,5 ml) en una atmósfera de nitrógeno se añadió ciclopropiltrifluoroborato de potasio (0,22 g, 1,5 mmol), cloro[(di(1-adamantil)-*n*-butilfosfina)-2-(2-aminobifenil)]paladio(II) (10 mg, 0,015 mmol) y carbonato de cesio acuoso (0,030 M, 20 ml, 0,61 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta

60°C durante 15 horas. Después de 15 horas, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se neutralizó con salmuera (2 ml). La mezcla luego se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante
5 placa de TLC (gel de sílice, 100 % de acetato de etilo) para obtener **Int-111k**. MS (ESI): m/z 665 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,36 – 7,28 (m, 1H), 7,01 – 6,95 (m, 2H), 4,75 – 4,72 (m, 2H), 4,70 – 4,60 (m, 2H), 4,38 – 4,30 (m, 1H), 4,18 – 4,10 (m, 1H), 3,87 – 3,65 (m, 2H), 3,47 – 3,31 (m, 2H), 1,97 (br d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 1,51 (br d, $J = 2,7$ Hz, 9H), 1,48 – 1,27 (m, 6H), 1,04 – 0,92 (m, 4H).

10

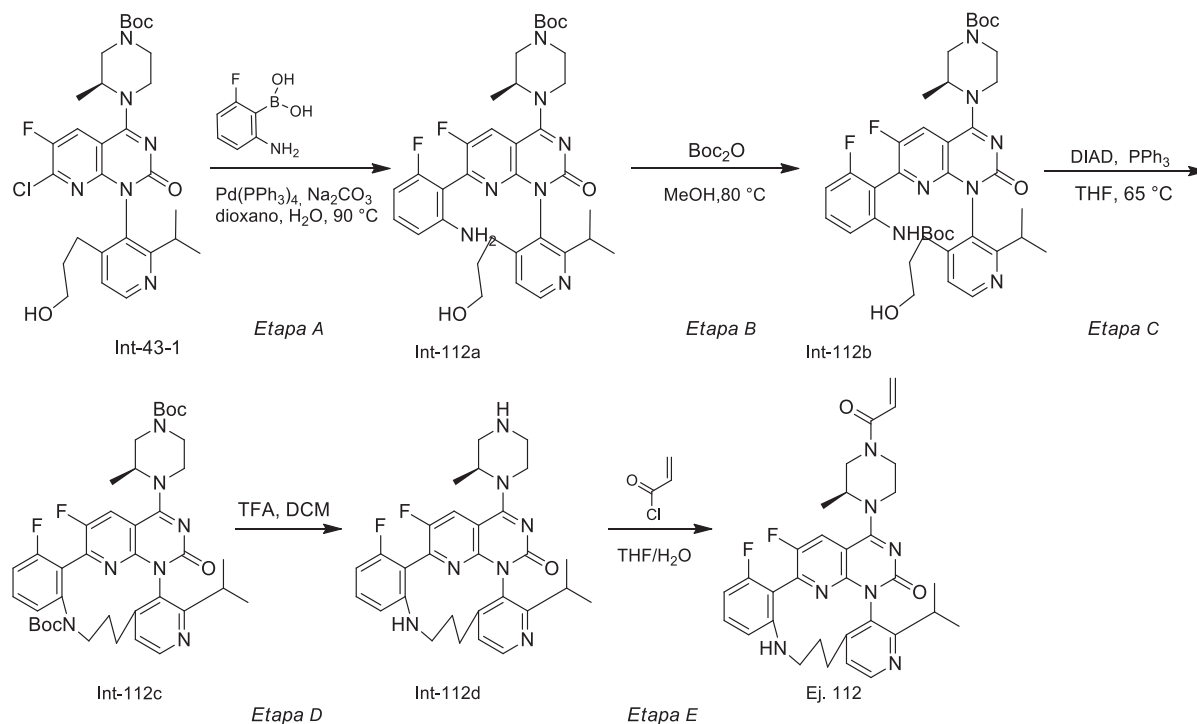
Etapas L: **Int-111l-1**

A una mezcla de **Int-111k-1** (28 mg, 0,042 mmol) en diclorometano (1,0 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml, 13 mmol). La mezcla resultante se dejó bajo agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla luego se concentró a presión reducida para obtener
15 **Int-111l-1** que se usó en la siguiente etapa sin purificación o caracterización adicional. MS (ESI): m/z 565 $[M+H]^+$.

Etapas M: 6-ciclopropil-2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-14,17,20-trifluoro-11,12-dihidro-4*H*-1,18-etenopirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-
20 g][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclododecin-4-ona (**Ej. 111**)

A una mezcla de **Int-111l-1** (24 mg, 0,042 mmol) en diclorometano (2,0 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (13 μ L, 0,076 mmol) y cloruro de acrilóilo (0,40 ml, 0,076 mmol). La mezcla resultante se dejó bajo agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante
25 HPLC preparativa (Columna: Agela DuraShell C18 150 mm * 25 mm * 5 μ m; Condición: agua (0,04 % de NH_3H_2O +10 mM de NH_4HCO_3)-ACN para obtener 6-ciclopropil-2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-14,17,20-trifluoro-11,12-dihidro-4*H*-1,18-etenopirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-
30 g][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclododecin-4-ona (**Ej. 111**). MS (ESI): m/z 619 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,29 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 8,16 – 8,11 (m, 1H), 7,43 – 7,25 (m, 1H), 7,11 – 6,95 (m, 2H), 6,93 – 6,69 (m, 1H), 6,32 – 6,28 (m, 1H), 5,86 – 5,82 (m, 1H), 5,02 (br s, 1H), 4,86 – 4,73 (m, 3H), 4,71 – 4,59 (m, 2H), 4,41 – 4,34 (m, 1H), 4,21 – 4,12 (m, 1H), 3,96 – 3,76 (m, 1H), 3,70 – 3,67 (m, 1H), 2,07 – 1,93 (m, 1H), 1,60 – 1,57 (m, 3H), 1,46 – 1,43 (m, 3H), 1,08 – 0,78 (m, 4H).

Ejemplo 112: 17,20-difluoro-2-[(2*S*)-2-metil-4-(prop-2-enil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,18-etenopirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,7,9]benzotriazaciclododecin-4-ona



5

Etapa A: (3*S*)-*ter*-butil 4-(7-(2-amino-6-fluorofenil)-6-fluoro-1-(4-(3-hidroxipropil)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-112a**)

- 10 A una mezcla de (*S*)-*ter*-butil 4-(7-cloro-6-fluoro-1-(4-(3-hidroxipropil)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-43-1**, 700 mg, 1,22 mmol) en 1,4-dioxano (7,0 ml) y agua (2,0 ml) se añadió ácido (2-amino-6-fluorofenil)borónico (377 mg, 2,43 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (141 mg, 0,122 mmol) y carbonato de potasio (336 mg, 2,43 mmol) en una atmósfera de nitrógeno.
- 15 La mezcla luego se calentó hasta 90°C durante 15 horas. Después de 15 horas, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se neutralizó con salmuera (10 ml). La mezcla luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100 % de acetato de
- 20 etilo en éter de petróleo) para obtener (3*S*)-*ter*-butil 4-(7-(2-amino-6-fluorofenil)-6-fluoro-1-

(4-(3-hidroxipropil)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-112a**). MS (ESI): m/z 650 [M+H]⁺.

Etapas B: (3*S*)-*ter*-butil 4-(7-(2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-6-fluorofenil)-6-fluoro-1-(4-(3-hidroxipropil)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-112b**)

A una mezcla de (3*S*)-*ter*-butil 4-(7-(2-amino-6-fluorofenil)-6-fluoro-1-(4-(3-hidroxipropil)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-112a**, 620 mg, 0,95 mmol) en MeOH (6,0 ml) se añadió di-*ter*-butil dicarbonato (3,0 ml, 13 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla luego se calentó hasta 65 °C durante 15 horas. Después de 15 horas, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se añadió más di-*ter*-butil dicarbonato (3,0 ml, 13 mmol). La mezcla luego se calentó hasta 65 °C durante 15 horas. Después de 15 horas, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se añadió más di-*ter*-butil dicarbonato (3,0 ml, 13 mmol). La mezcla luego se calentó hasta 65 °C durante 15 horas. Después de 15 horas, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener (3*S*)-*ter*-butil 4-(7-(2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-6-fluorofenil)-6-fluoro-1-(4-(3-hidroxipropil)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-112b**). MS (ESI): m/z 750 [M+H]⁺.

Etapas C: **Int-112c**

A una mezcla de (3*S*)-*ter*-butil 4-(7-(2-((*ter*-butoxicarbonil)amino)-6-fluorofenil)-6-fluoro-1-(4-(3-hidroxipropil)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-112b**, 450 mg, 0,600 mmol) en THF (35 ml) se añadió trifenilfosfina (1,26 g, 4,80 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 65 °C. Se añadió diisopropil azodicarboxilato (1,8 ml, 9,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 minutos a 65 °C. Después de 20 minutos, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-20 % metanol en diclorometano) para obtener **Int-112c**. MS (ESI): m/z 732 [M+H]⁺.

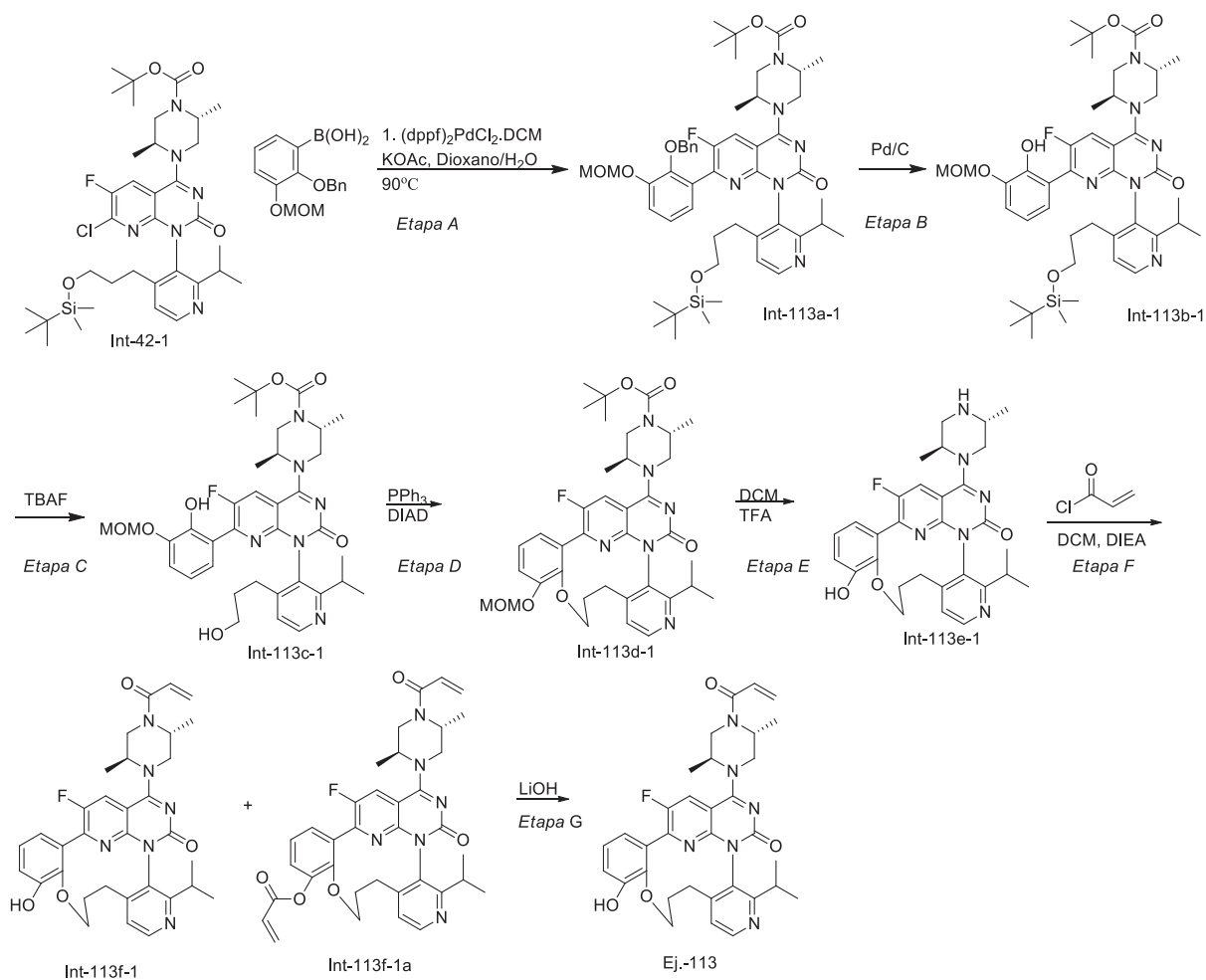
Etapla D: Int-112d

A una mezcla de **Int-112c** (290 mg, 0,396 mmol) en DCM (5,0 ml) se añadió TFA (2,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla luego se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante TLC preperativa (CH₂Cl₂/MeOH=10:1) para obtener **Int-112d**. MS (ESI): *m/z* 532 [M+H]⁺.

Etapla E: 17,20-difluoro-2-[(2S)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4H-1,18-etenopirido[4,3-e]pirimido[1,6-g][1,7,9]benzotriazaciclododecin-4-ona (Ej. 112)

Una mezcla de **Int-112d** (90 mg, 0,17 mmol) en THF (2,0 ml) y agua (0,50 ml) se enfrió hasta 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió DIPEA (0,15 ml, 0,85 mmol) y cloruro de acrilóilo (14 µL, 0,17 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con salmuera (10 ml) y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante TLC prep (100 % de acetato de etilo). El material racémico luego se purificó mediante Columna D SFC, Condición: 0,1 % de NH₃H₂O EtOH para obtener 17,20-difluoro-2-[(2S)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4H-1,18-etenopirido[4,3-e]pirimido[1,6-g][1,7,9]benzotriazaciclododecin-4-ona (**Ej. 112**). MS (ESI): *m/z* 586 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄): δ 8,52 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,27 (br dd, *J* = 9,1, 15,3 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,34 – 7,25 (m, 1H), 6,94 – 6,79 (m, 1H), 6,74 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,59 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 6,34 (br d, *J* = 16,8 Hz, 1H), 5,87 (br d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,94 (br s, 1H), 4,87 – 3,44 (m, 6H), 3,36 (br s, 1H), 3,00 – 2,82 (m, 2H), 2,72 (br d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 2,61 – 2,50 (m, 1H), 2,42 (br t, *J* = 11,3 Hz, 1H), 2,12 – 1,97 (m, 1H), 1,65 – 1,55 (m, 3H), 1,25 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,98 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 113: 2-[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-20-fluoro-14-hidroxi-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4H,10H-1,18-(etandiiliden)pirido[4,3-e]pirimido[1,6-g][1,7,9]benzoxadiazaciclododecin-4-ona



Etapa A: *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(7-(2-(benciloxi)-3-(metoximetoxi)fenil)-1-(4-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propil)-2-isopropilpiridin-3-il)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato(Int-113a-1)

Un matraz que contenía ácido (2-(benciloxi)-3-(metoximetoxi)fenil)borónico (0,100 g, 0,347 mmol), acetato de potasio (112 mg, 1,14 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (23,0 mg, 0,028 mmol), *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(1-(4-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propil)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (Int-42-1, 0,200 g, 0,284 mmol) se selló y se purgó con argón. Se añadió dioxano (1,2 ml) y agua (0,20 ml) y la mezcla se purgó durante 10 min. La mezcla de reacción luego se calentó hasta 100 °C durante 18 horas. Después de 18 horas, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (125 ml) y agua (125 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se

filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se usó en la siguiente etapa sin purificación o caracterización adicional.

Etapa B: *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(1-(4-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propil)-2-isopropilpiridin-3-il)-6-fluoro-7-(2-hidroxi-3-(metoximetoxi)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato(**Int-113b-1**)

Un matraz que contenía *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(7-(2-(benciloxi)-3-(metoximetoxi)fenil)-1-(4-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propil)-2-isopropilpiridin-3-il)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato crudo (**Int-113a-1**, 246 mg, 0,270 mmol) en EtOH (1,4 ml) se lavó con nitrógeno. Luego se añadió paladio sobre carbón (10 % en peso, 58 mg, 0,054 mmol). El matraz se equipó con un balón de hidrógeno. Se burbujeó hidrógeno a través de la mezcla por burbujeo subsuperficial. Luego se dejó burbujear hidrógeno a través de la mezcla durante 30 minutos. La mezcla luego se agitó durante 18 horas. Después de 18 horas, el balón de hidrógeno se removió y la mezcla se agitó al aire libre. La mezcla luego se filtró a través de CELITE y el filtrado se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0–100% (3:1 acetato de etilo:etanol) gradiente en hexanos) para obtener *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(1-(4-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propil)-2-isopropilpiridin-3-il)-6-fluoro-7-(2-hidroxi-3-(metoximetoxi)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-113b-1**). MS (ESI): *m/z* 821 [*M*+*H*]⁺.

Etapa C: *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(6-fluoro-7-(2-hidroxi-3-(metoximetoxi)fenil)-1-(4-(3-hidroxipropil)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-113c-1**)

Un matraz que contenía *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(1-(4-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propil)-2-isopropilpiridin-3-il)-6-fluoro-7-(2-hidroxi-3-(metoximetoxi)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-113b-1**, 186 mg, 0,227 mmol) en THF (1,0 ml) se enfrió hasta 0 °C. Se añadió TBAF (1,0 M en THF, 1,0 ml, 1,0 mmol) y la mezcla luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de 4 horas, la mezcla se concentró a presión reducida y la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0–100 % (3:1 acetato de etilo:etanol) gradiente en hexanos) para obtener *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(6-fluoro-7-(2-hidroxi-3-(metoximetoxi)fenil)-1-(4-(3-hidroxipropil)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-

1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-113c-1**). MS (ESI): *m/z* 707 [M+H]⁺.

Etapas D: **Int-113d-1**

5 A una mezcla de *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(6-fluoro-7-(2-hidroxi-3-(metoximetoxi)fenil)-1-(4-(3-hidroxipropil)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-113c-1**, 0,13 g, 0,19 mmol) en THF (6,2 ml) se añadió trifenilfosfina (0,12 g, 0,46 mmol) seguido por azodicarboxilato de diisopropilo (72 µL, 0,37 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla
10 se concentró a presión reducida y luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0–100 % (3:1 acetato de etilo:etanol) gradiente en hexanos) para obtener **Int-113d-1**. MS (ESI): *m/z* 689 [M+H]⁺.

Etapas E: **Int-113e-1**

15 A un matraz que contenía **Int-113d-1** (0,090 g, 0,13 mmol) en DCM (5,0 ml) se añadió TFA (1,0 ml, 13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de 18 horas, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo resultante se usó sin purificación o caracterización adicional.

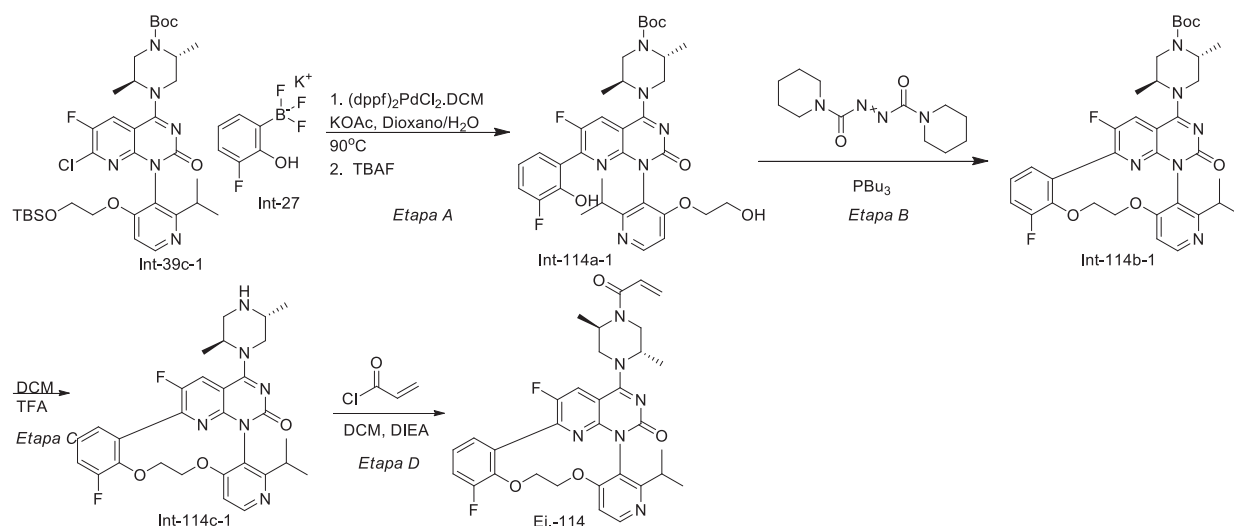
Etapas F: **Int-113f-1** e **Int-113f-1a**

20 A una mezcla de producto crudo **Int-113e-1** (71 mg, 0,13 mmol) en diclorometano (2,0 ml) se añadió DIPEA (0,23 ml, 1,3 mmol) seguido por cloruro de acrilóilo (12 µL, 0,14 mmol) 0,012 ml, 0,143 mmol). La mezcla se dejó bajo agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla se concentró a presión reducida y luego se purificó mediante
25 cromatografía en columna de gel de sílice (0–100 % (3:1 acetato de etilo:etanol) gradiente en hexanos) para obtener una mezcla 1:1 de **Int-113f-1** e **Int-113f-1a**. Esta mezcla se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapas G: 2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enil)piperazin-1-il]-20-fluoro-14-hidroxi-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*,10*H*-1,18-(etandiiliden)pirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-
30 g][1,7,9]benzoxadiazaciclododecin-4-ona (**Ej. 113**)

A una mezcla 1:1 de producto crudo **Int-113f-1** e **Int-113f-1a** (50 mg total) en THF (1,0 ml) se añadió hidróxido de litio (10 mg, 0,42 mmol). La mezcla de reacción se dejó bajo agitación durante 18 horas a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la mezcla resultante se purificó mediante RP-HPLC ((C-18), Acetonitrilo/agua + 0,1 % de TFA). Las fracciones que contenían producto se reunieron y luego se concentraron a presión reducida para obtener el producto deseado. La mezcla luego se purificó mediante RP-HPLC ulterior ((C-18), Acetonitrilo/Agua + 0,1 % de TFA). Las fracciones que contenían producto se reunieron y se concentraron a presión reducida para obtener 2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-20-fluoro-14-hidroxi-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*,10*H*-1,18-(etandiiliden)pirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-3][1,7,9]benzoxadiazaciclododecin-4-ona (**Ej. 113**). MS (ESI): m/z 599 $[M+H]^+$. ^1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4): δ 8,65 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,19 (dd, $J = 19,3, 9,5$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,04 – 7,00 (m, 1H), 6,99 – 6,88 (m, 2H), 6,80 (dd, $J = 16,8, 10,7$ Hz, 1H), 6,32 (dd, $J = 16,7, 4,3$ Hz, 1H), 5,90 – 5,82 (m, 1H), 5,07 – 5,00 (m, 1H), 5,00 – 4,91 (m, 1H), 4,77 – 4,69 (m, 1H), 4,69 – 4,59 (m, 1H), 4,43 – 4,35 (m, 1H), 4,01 – 3,92 (m, 1H), 3,85 – 3,70 (m, 2H), 3,53 – 3,45 (m, 1H), 2,84 – 2,75 (m, 1H), 2,66 – 2,50 (m, 2H), 2,20 – 2,09 (m, 1H), 1,62 (dd, $J = 15,3, 6,6$ Hz, 3H), 1,46 (dd, $J = 18,8, 6,8$ Hz, 3H), 1,38 (d, $J = 5,6$ Hz, 3H), 1,18 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Ejemplo 114: 2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-14,20-difluoro-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*-1,18-(etandiiliden)pirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclododecin-4-ona



Etapa A: ter-butil (2*R*,5*S*)-4-(6-fluoro-7-(3-fluoro-2-hidroxifenil)-1-(4-(2-hidroxietoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-114a-1**)

Un matraz que contenía *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-39c-1**, 0,10 g, 0,14 mmol), trifluoro(3-fluoro-2-hidroxifenil)borato de potasio (**Int-27**, 40,0 mg, 0,180 mmol), acetato de potasio (56 mg, 0,57 mmol), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (12,0 mg, 0,014 mmol) se desgasificó con nitrógeno y luego se añadió dioxano (0,60 ml) y agua (0,10 ml). Se continuó el desgasificado de la mezcla y luego la mezcla se calentó hasta 90 °C durante 1 hora. Después de 1 hora, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se neutralizó con una mezcla 1:1 de agua y bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 × 25 ml) y las capas orgánicas combinadas luego se lavaron con salmuera y se concentraron a presión reducida. Al residuo resultante se añadió THF (10 ml) y luego TBAF (1,0 M en THF, 0,35 ml, 0,35 mmol). La mezcla se agitó durante 1,5 horas. La reacción luego se neutralizó con cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó y luego se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante luego se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100 % (3:1 acetato de etilo:etanol) gradiente en hexanos) para obtener *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(6-fluoro-7-(3-fluoro-2-hidroxifenil)-1-(4-(2-hidroxietoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-114a-1**). ¹H RMN (500 MHz, Acetonitrilo-*d*₃): δ 11,76 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (dd, *J* = 10,0, 8,2 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 6,93 (td, *J* = 8,2, 5,2 Hz, 1H), 4,86 – 4,73 (m, 1H), 4,54 – 4,45 (m, 1H), 4,44 – 4,34 (m, 1H), 4,26 (d, *J* = 13,7 Hz, 1H), 4,21 – 4,14 (m, 1H), 4,02 – 3,94 (m, 1H), 3,86 – 3,74 (m, 2H), 3,60 – 3,53 (m, 1H), 3,53 – 3,45 (m, 1H), 3,04 – 2,93 (m, 1H), 2,80 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,48 (s, 3H), 1,27 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,18 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,07 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H).

Etapas B: **Int-114b-1**

Un matraz que contenía *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(6-fluoro-7-(3-fluoro-2-hidroxifenil)-1-(4-(2-hidroxietoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-114a-1**, 50,0 mg, 0,075 mmol) se evacuó y se rellenoó con un balón de nitrógeno tres veces. Se añadió diclorometano (4,0 ml) y tributilfosfina (46 µL, 0,19 mmol) al recipiente de reacción. Se añadió diazen-1,2-diilbis(piperidin-1-ilmetanona) (38 mg, 0,15 mmol) al recipiente de reacción y la mezcla se agitó durante 3 horas. Después de 3 horas,

la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0–100 % (3:1 acetato de etilo:etanol) gradiente en hexanos). Las fracciones que contenían producto se reunieron, se concentraron a presión reducida y luego se purificaron a través de RP–HPLC (15–100 % acetonitrilo gradiente en agua con un modificador al 0,1 % de TFA). Las fracciones que contenían producto se reunieron y se concentraron a presión reducida para obtener **Int–114b–1**. MS (ESI): m/z 649 $[M+H]^+$.

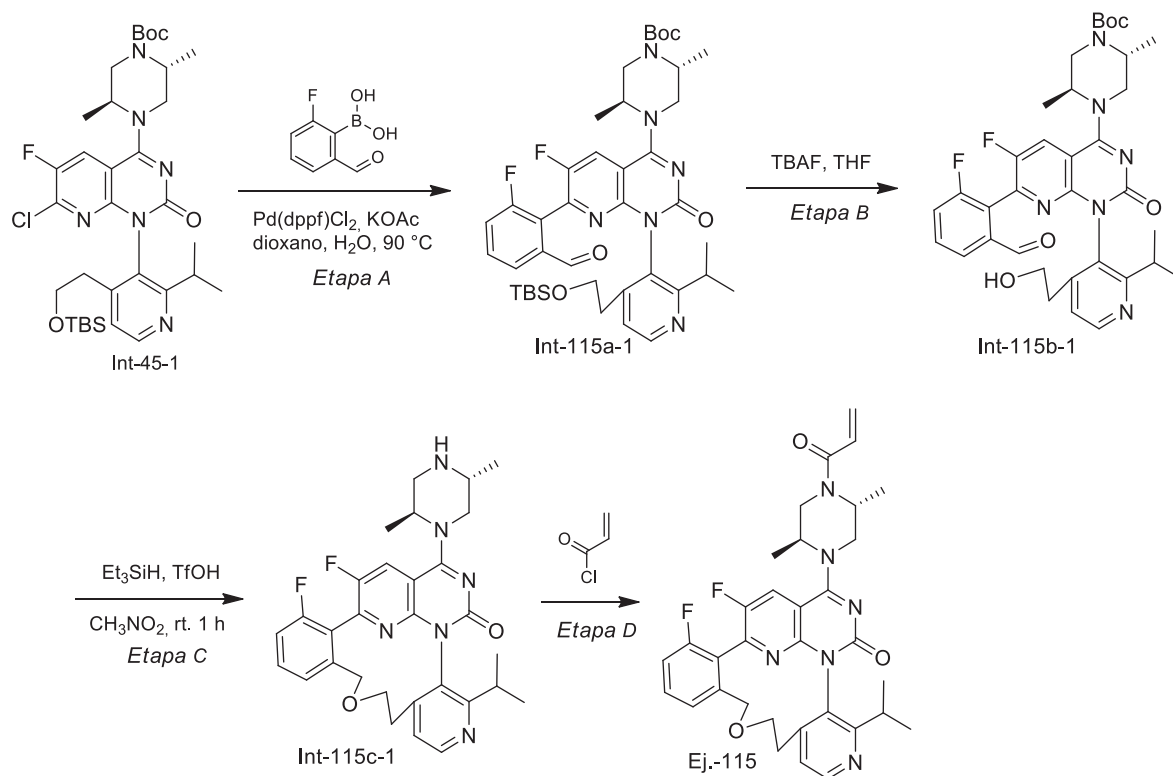
Etapas C: **Int–114c–1**

A un matraz que contenía **Int–114b–1** se añadió diclorometano (0,40 ml) y TFA (0,30 ml, 3,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se usó en la reacción posterior sin purificación adicional. MS (ESI): m/z 549 $[M+H]^+$.

Etapas D: 2–[(2*S*,5*R*)–2,5–dimetil–4–(prop–2–enoil)piperazin–1–il]–14,20–difluoro–6–(propan–2–il)–11,12–dihidro–4*H*–1,18–(etandiiliden)pirido[4,3–*e*]pirimido[1,6–*g*][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclododecin–4–ona (Ej. **114**)

Un matraz que contenía producto crudo **Int–114c–1** y diclorometano (0,25 ml) se enfrió hasta 0 °C. Se añadió *N*–Etil–*N*–isopropilpropan–2–amina (40 µL, 0,23 mmol) y cloruro de acrilóilo (5,50 µL, 0,067 mmol) al recipiente de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante una hora. La mezcla de producto luego se neutralizó con bicarbonato de amonio acuoso saturado (2,0 ml). La mezcla resultante se extrajo acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0–100 % (3:1 acetato de etilo:etanol) gradiente en hexanos) para obtener 2–[(2*S*,5*R*)–2,5–dimetil–4–(prop–2–enoil)piperazin–1–il]–14,20–difluoro–6–(propan–2–il)–11,12–dihidro–4*H*–1,18–(etandiiliden)pirido[4,3–*e*]pirimido[1,6–*g*][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclododecin–4–ona (Ej. **114**). MS (ESI): m/z 603 $[M+H]^+$. ¹H RMN (500 MHz, DMSO–*d*₆): δ 8,41 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 17,5, 9,2 Hz, 1H), 7,51 – 7,39 (m, 1H), 7,30 – 7,20 (m, 2H), 7,15 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,94 – 6,76 (m, 1H), 6,23 – 6,16 (m, 1H), 5,80 – 5,73 (m, 1H), 4,81 – 4,75 (m, 1H), 4,60 – 4,48 (m, 2H), 4,37 – 4,30 (m, 1H), 4,21 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,05 – 3,97 (m, 1H), 3,89 – 3,82 (m, 1H), 3,69 – 3,62 (m, 1H), 3,62 – 3,53 (m, 1H), 3,27 – 3,18 (m, 1H), 3,01 – 2,91 (m, 1H), 1,49 – 1,42 (m, 3H), 1,38 – 1,30 (m, 3H), 1,20 – 1,14 (m, 3H), 0,96 – 0,90 (m, 3H).

Ejemplo 115: 2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enil)piperazin-1-il]-17,20-difluoro-6-(propan-2-il)-10,11-dihidro-1,18-etenopirido[3,4-*e*]pirimido[6,1-*c*][9,2,4]benzoxadiazaciclododecin-4(13*H*)-ona



5

Etapa A: (2*R*,5*S*)-*ter*-butil 4-(1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-isopropilpiridin-3-il)-6-fluoro-7-(2-fluoro-6-formilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-115a-1**)

A una mezcla de (2*R*,5*S*)-*ter*-butil 4-(1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-

10 dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-45-1**, 0,77 g, 1,1 mmol), acetato de potasio (0,55 mg, 5,6 mmol) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (91 mg, 0,11 mmol) en 1,4-dioxano (18 ml), agua (2,0 ml) se añadió ácido (2-fluoro-6-formilfenil)borónico (0,38 g, 2,2 mmol). La mezcla se calentó hasta 90 °C durante 30 min en una

15 atmósfera de nitrógeno, se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se diluyó con acetato de etilo (35 ml). La mezcla se lavó con salmuera (2 x 15 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-10 % metanol/ diclorometano) para obtener (2*R*,5*S*)-*ter*-butil 4-(1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-isopropilpiridin-3-il)-6-fluoro-7-(2-fluoro-6-

formilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-115a-1**). MS (ESI): *m/z* 777 [M+H]⁺.

Etapas B: *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(6-fluoro-7-(2-fluoro-6-formilfenil)-1-(4-(2-hidroxietil)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-115b-1**)

A una mezcla de (2*R*,5*S*)-*ter*-butil 4-(1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etil)-2-isopropilpiridin-3-il)-6-fluoro-7-(2-fluoro-6-formilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-115a-1**, 0,40 g, 0,52 mmol) en THF (6,0 ml) a 0 °C se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 1,0 ml, 1,0 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla se neutralizó con salmuera (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (40 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 × 8 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se purificó mediante MPLC en fase inversa (C18, 20–35 µm, elución de gradiente 0–34 % MeCN en agua con 0,5 % de modificador de ácido trifluoroacético) para obtener *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(6-fluoro-7-(2-fluoro-6-formilfenil)-1-(4-(2-hidroxietil)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato **Int-115b-1**. MS (ESI): *m/z* 663 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9,82 (s, 1H), 8,89 (br d, *J*=5,9 Hz, 1H), 7,92 (br d, *J*=8,2 Hz, 1H), 7,79 – 7,63 (m, 3H), 7,51 – 7,37 (m, 1H), 5,00 (br s, 1H), 4,73 – 4,39 (m, 1H), 4,39 – 4,15 (m, 1H), 3,95 (br s, 2H), 3,86 – 3,78 (m, 3H), 3,49 (br d, *J*=12,5 Hz, 1H), 2,89 (br s, 1H), 2,73 (br d, *J*=18,4 Hz, 2H), 1,52 (s, 12H), 1,44 – 1,38 (m, 3H), 1,32 (br d, *J*=5,9 Hz, 3H), 1,22 – 1,13 (m, 3H).

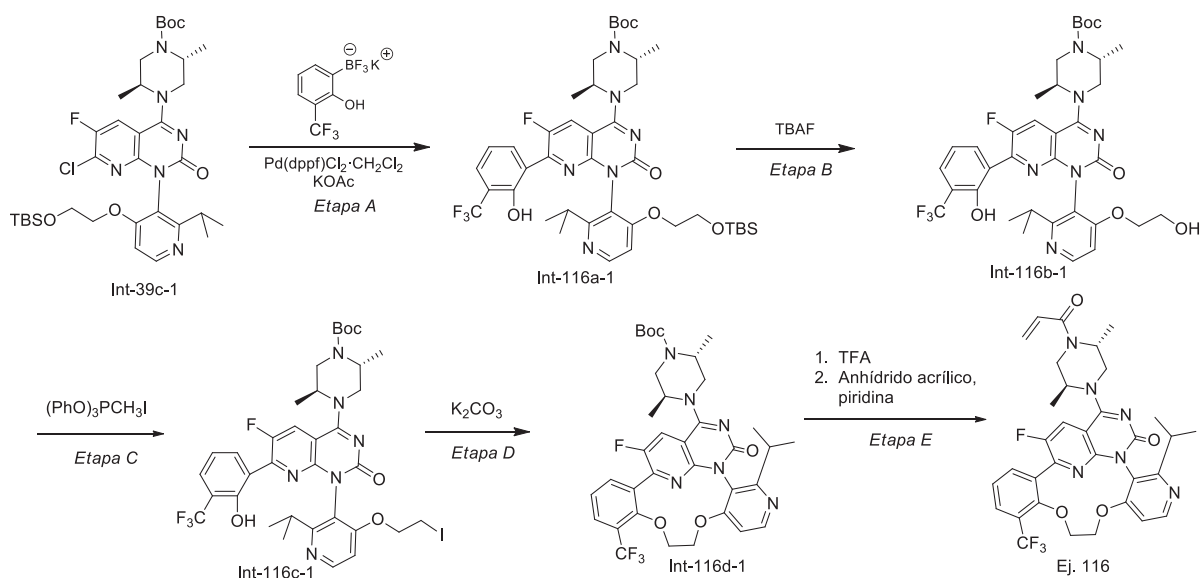
Etapas C: **Int-115c-1**

A una mezcla de **Int-115b-1** (0,10 g, 0,15 mmol) en CH₃NO₂ (12 ml) se añadió ácido triflico (0,20 ml, 2,3 mmol) y trietilsilano (0,24 ml, 1,5 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener **Int-115c-1**, que se usó sin purificación adicional. MS (ESI): *m/z* 547 [M+H]⁺.

Etapa D: 2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enil)piperazin-1-il]-17,20-difluoro-6-(propan-2-il)-10,11-dihidro-1,18-etenopirido[3,4-*e*]pirimido[6,1-*c*][9,2,4]benzoxadiazaciclododecin-4(13*H*)-ona (Ej. 115)

A una mezcla de **Int-115c-1** (80 mg, 0,15 mmol) en diclorometano (2,0 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (77 μ L, 0,44 mmol) y cloruro de acilo (24 μ L, 0,29 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 5 minutos y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (7 % metanol en DCM). La mancha superior de la TLC preparativa luego se purificó mediante SFC (Columna O, Condición: 45 % (0,1 % de hidróxido de amonio/ etanol) para obtener 2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enil)piperazin-1-il]-17,20-difluoro-6-(propan-2-il)-10,11-dihidro-1,18-etenopirido[3,4-*e*]pirimido[6,1-*c*][9,2,4]benzoxadiazaciclododecin-4(13*H*)-ona (**Ej. 115**): MS (ESI): m/z 601 $[M+H]^+$: ^1H RMN (500 MHz, Metanol- d_4) δ 8,40 (d, $J=5,2$ Hz, 1H), 8,23 (dd, $J=6,6, 8,9$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J=5,3$ Hz, 1H), 7,38 (dt, $J=5,8, 7,9$ Hz, 1H), 7,18 – 7,07 (m, 2H), 6,81 – 6,66 (m, 1H), 6,20 (ddd, $J=1,8, 10,4, 16,7$ Hz, 1H), 5,77 – 5,68 (m, 1H), 5,10 (br s, 1H), 4,41 – 4,34 (m, 1H), 4,21 – 4,03 (m, 3H), 3,94 – 3,80 (m, 2H), 3,73 – 3,68 (m, 1H), 3,65 – 3,58 (m, 1H), 3,12 (q, $J=7,2$ Hz, 1H), 2,86 (td, $J=6,8, 13,5$ Hz, 1H), 2,48 – 2,37 (m, 2H), 1,36 – 1,29 (m, 3H), 1,27 (d, $J=6,6$ Hz, 3H), 1,16 – 1,11 (m, 3H), 0,89 (d, $J=6,9$ Hz, 3H).

Ejemplo 116: 2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enil)piperazin-1-il]-20-fluoro-6-(propan-2-il)-14-(trifluorometil)-11,12-dihidro-4*H*-1,18-etenopirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclododecin-4-ona



EtapA A: *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-6-fluoro-7-(2-hidroxi-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (Int-116a)

Un matraz que contenía complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-
5 paladio (II)-diclorometano (23 mg, 0,028 mmol), trifluoro(2-hidroxi-3-(trifluorometil)fenil)borato de potasio (Int-30, 76 mg, 0,28 mmol), acetato de potasio (83 mg, 0,85 mmol) y *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (Int-39c, 0,20 g, 0,28 mmol) se selló en un tubo y se purgó con nitrógeno. Se añadió
10 dioxano (1,8 ml) y agua (0,36 ml) y la mezcla se roció de forma subsuperficial con nitrógeno durante 10 minutos. La mezcla se calentó hasta 100 °C durante 18 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% (3:1 acetato de etilo:etanol)/hexanos) para obtener *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-6-fluoro-7-(2-hidroxi-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (Int-116a-1). MS (ESI) *m/z*: 831 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,62 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,41 – 8,32 (m, 2H), 7,70 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,10 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,99 – 4,93 (m, 1H), 4,57 – 4,40 (m, 2H), 4,18 – 4,13 (m, 2H), 3,95 – 3,86 (m, 2H), 3,77 – 3,73 (m, 2H), 3,05 – 2,93 (m, 1H), 1,36 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,27 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H),
15 1,23 – 1,20 (m, 9H), 1,12 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,69 (s, 9H), -0,15 (s, 3H), -0,16 (s, 3H).
20

EtapA B: *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(6-fluoro-7-(2-hidroxi-3-(trifluorometil)fenil)-1-(4-(2-hidroxi)etoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (Int-116b-1)

25 A un matraz que contenía *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(1-(4-(2-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-6-fluoro-7-(2-hidroxi-3-(trifluorometil)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (Int-116a-1, 151 mg, 0,182 mmol) en THF (2,0 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 0,55 ml, 0,55 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de
30 reacción luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% (3:1 acetato de etilo:etanol) gradiente en hexanos) para obtener *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(6-fluoro-7-(2-hidroxi-3-(trifluorometil)fenil)-1-

(4-(2-hidroxietoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-116b-1**). MS (ESI) *m/z*: 717 [M+H]⁺.

Etapas C: *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(6-fluoro-7-(2-hidroxi-3-(trifluorometil)fenil)-1-(4-(2-yodoetoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-

dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-116c-1**)

A un matraz que contenía *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(6-fluoro-7-(2-hidroxi-3-(trifluorometil)fenil)-1-(4-(2-hidroxietoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-116b-1**, 50 mg, 0,070) en diclorometano (0,70 ml) se añadió yoduro de metiltrifenoxifosfonio (35 mg, 0,077 mmol) y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100 % (3:1 acetato de etilo:etanol)/ hexanos) para dar *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(6-fluoro-7-(2-hidroxi-3-(trifluorometil)fenil)-1-(4-(2-yodoetoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-116c-1**). MS (ESI) *m/z*: 827 [M+H]⁺.

Etapas D: (**Int-116d-1**)

A un matraz que contenía *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(6-fluoro-7-(2-hidroxi-3-(trifluorometil)fenil)-1-(4-(2-yodoetoxi)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-116c-1**, 25 mg, 0,030 mmol) en DMF (1,5 ml) se añadió carbonato de potasio (21 mg, 0,15 mmol). La mezcla se calentó hasta 70 °C durante 18 horas. Después de 18 horas, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se purificó mediante RP-HPLC (columna C-18, acetonitrilo/agua + 0,1 % de TFA). Las fracciones que contenían producto se concentraron a presión reducida para obtener **Int-116d-1**. MS (ESI) *m/z*: 699 [M+H]⁺.

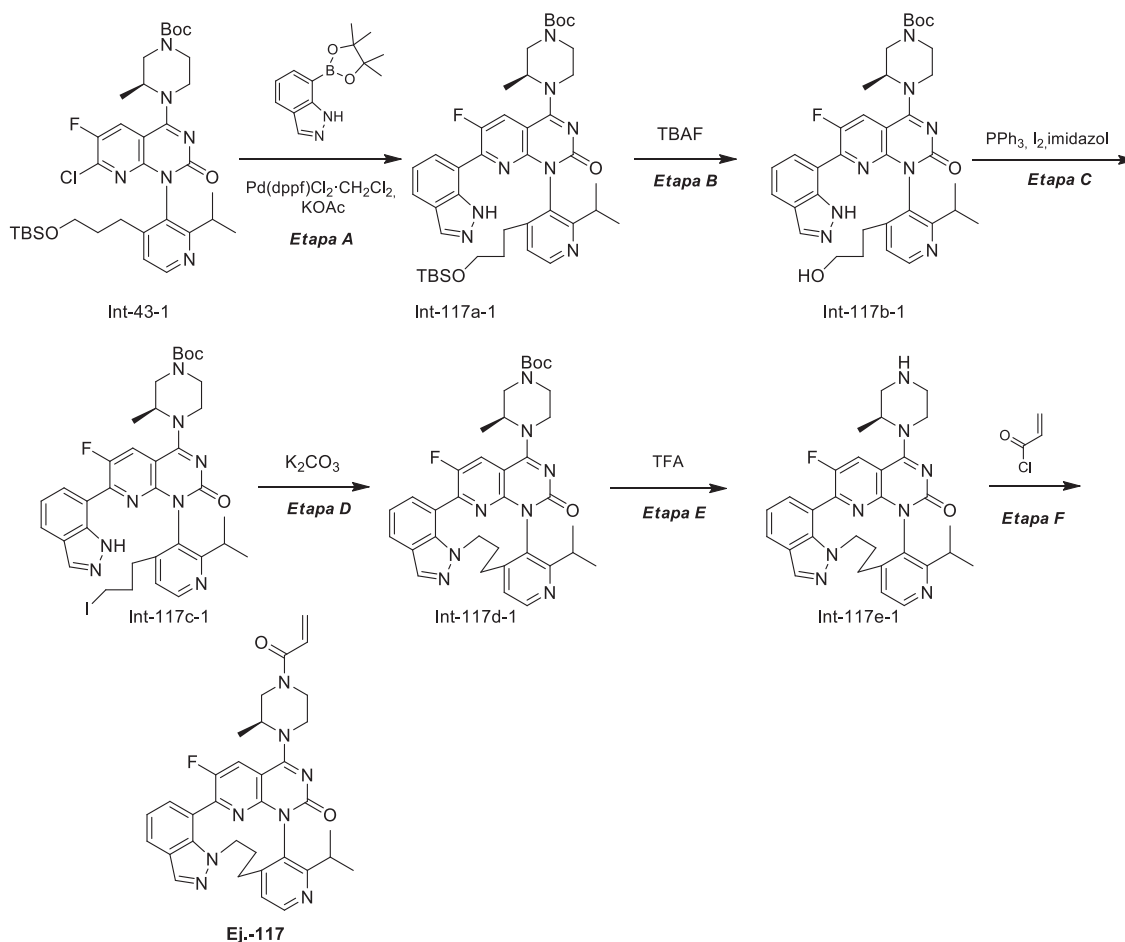
Etapas E: 2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enil)piperazin-1-il]-20-fluoro-6-(propan-2-il)-14-(trifluorometil)-11,12-dihidro-4*H*-1,18-etenopirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclododecin-4-ona (Ej. 116)

A un matraz que contenía **Int-116d-1** (5,3 mg, 7,6 μmol) en cloroformo (2,0 ml) se añadió TFA (5,0 μL, 65 μmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo resultante se añadió DMSO (2,0 ml) seguido por

piridina (20 μ L, 0,25 mmol) y anhídrido acrílico (50 μ L, 0,43 mmol). La mezcla se dejó bajo agitación durante 2 horas. La mezcla luego se filtró y el filtrado se purificó mediante RP-HPLC (C-18, acetonitrilo/agua + 0,1 % de TFA) para obtener 2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enil)piperazin-1-il]-20-fluoro-6-(propan-2-il)-14-(trifluorometil)-11,12-dihidro-4*H*-1,18-etenopirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,4,7,9]benzodioxadiazaciclododecin-4-ona (**Ej. 116**). MS (ESI) m/z : 653 $[M+H]^+$, ^1H RMN (600 MHz, metanol- d_4) δ 8,70 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,25 (dd, $J = 23,8, 8,7$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,95 – 7,92 (m, 1H), 7,82 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,45 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,98 – 6,72 (m, 1H), 6,39 – 6,25 (m, 1H), 5,86 (t, $J = 11,3$ Hz, 1H), 5,39 (t, $J = 11,6$ Hz, 1H), 4,44 (d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 4,35 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 4,05 (d, $J = 10,7$ Hz, 1H), 3,97 (d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 3,80 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 3,59 – 3,52 (m, 1H), 3,48 (bs, 1H), 3,38 – 3,34 (m, 1H), 1,69 – 1,58 (m, 3H), 1,54 – 1,41 (m, 6H), 1,25 (s, 3H).

Ejemplo 117: 22-fluoro-9-[(2*S*)-2-metil-4-(prop-2-enil)piperazin-1-il]-13-(propan-2-il)-18,19-dihidro-11*H*,17*H*-6,8-

etenopirido[4',3':11,12]pirimido[1',6':1,2][1,3,7]triazaciclododecino[5,6,7-*hi*]indazol-11-ona



Etapa A: (S)-ter-butil 4-(1-(4-(3-((ter-butildimetilsilil)oxi)propil)-2-isopropilpiridin-3-il)-6-fluoro-7-(1H-indazol-7-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (Int-117a-1)

A una mezcla de (S)-ter-butil 4-(1-(4-(3-((ter-butildimetilsilil)oxi)propil)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-cloro-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (0,30 g, 0,44 mmol) en 1,4-dioxano (6,0 ml) y agua (1,0 ml) se añadió 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (159 mg, 0,653 mmol), acetato de potasio (Int-43-1, 171 mg, 1,74 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (36 mg, 0,044 mmol) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 90 °C durante 30 min. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se neutralizó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100 % de gradiente de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener (S)-ter-butil 4-(1-(4-(3-((ter-butildimetilsilil)oxi)propil)-2-isopropilpiridin-3-il)-6-fluoro-7-(1H-indazol-7-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (Int-117a-1). MS (ESI): *m/z* 772 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,80 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 8,36 (dd, *J* = 16,0, 12,5 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 5,1, 2,0 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,14 – 4,94 (m, 1H), 4,53 – 4,33 (m, 1H), 4,20 – 4,09 (m, 1H), 4,01 (br d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 3,92 – 3,71 (m, 1H), 3,55 – 3,40 (m, 3H), 3,30 – 3,15 (m, 1H), 2,95 – 2,80 (m, 1H), 2,62 – 2,47 (m, 2H), 1,75 (br dd, *J* = 13,5, 7,2 Hz, 1H), 1,69 – 1,59 (m, 1H), 1,55 – 1,49 (m, 12H), 1,25 – 1,19 (m, 3H), 0,89 (dd, *J* = 6,7, 5,1 Hz, 3H), 0,65 (s, 9H), -0,17 (s, 3H), -0,22 (d, *J* = 0,8 Hz, 3H).

Etapa B: (S)-ter-butil 4-(6-fluoro-1-(2-(3-hidroxi)propil)-6-isopropilfenil)-7-(1H-indazol-7-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (Int-117b-1)

A una mezcla de (S)-ter-butil 4-(1-(2-(3-((ter-butildimetilsilil)oxi)propil)-6-isopropilfenil)-6-fluoro-7-(1H-indazol-7-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (Int-117a-1, 280 mg, 0,364 mmol) en THF (5,0 ml) se añadió TBAF (1,0 M en THF, 0,73 ml, 0,73 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h en una atmósfera de nitrógeno. Después de 1 h, la mezcla se concentró a presión reducida y el

residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0–100 % de gradiente de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener (*S*)-*ter*-butil-4-(6-fluoro-1-(2-(3-hidroxi)propil)-6-isopropilfenil)-7-(1*H*-indazol-7-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-

d]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-117b-1**). MS (ESI): *m/z* 657 [M+H]⁺. ¹H

5 RMN (Metanol-*d*₄) δ: 8,78 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,33 (dd, *J* = 12,5, 8,3 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,02 (br d, *J* = 16,9 Hz, 1H), 4,50 – 4,32 (m, 1H), 4,12 (br d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 3,99 (br d, *J* = 13,4 Hz, 1H), 3,80 (br d, *J* = 12,2 Hz, 1H), 3,48 – 3,31 (m, 4H), 2,87 – 2,70 (m, 1H), 2,62 – 2,42 (m, 2H), 1,83 – 1,71 (m, 1H), 1,67 – 1,57 (m, 1H), 1,55 – 1,46 (m, 12H), 1,24 – 1,19 (m, 3H), 0,90 –
10 0,80 (m, 3H).

Etapas C: (*S*)-*ter*-butil 4-(6-fluoro-7-(1*H*-indazol-7-il)-1-(4-(3-yodopropil)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-117c-1**)

15 A una mezcla de (*S*)-*ter*-butil-4-(6-fluoro-1-(4-(3-hidroxi)propil)-2-isopropilpiridin-3-il)-7-(1*H*-indazol-7-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (0,11 g, 0,17 mmol) en diclorometano (2,0 ml) se añadió trifenilfosfina (132 mg, 0,502 mmol), I₂ (170 mg, 0,670 mmol) y 1*H*-imidazol (46 mg, 0,67 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Después de 5 h, la mezcla se concentró a presión reducida y el
20 residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0–10% metanol gradiente en diclorometano) para obtener (*S*)-*ter*-butil-4-(6-fluoro-7-(1*H*-indazol-7-il)-1-(4-(3-yodopropil)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-117c-1**). MS (ESI): *m/z* 768 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ: 8,81 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,36 (dd, *J* = 12,5, 9,8 Hz, 1H),
25 8,04 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,14 – 4,96 (m, 1H), 4,54 – 4,37 (m, 1H), 4,20 – 4,11 (m, 1H), 4,50 – 3,95 (m, 1H), 3,93 – 3,70 (m, 1H), 3,34 (s, 2H), 3,19 – 3,09 (m, 1H), 3,08 – 2,95 (m, 1H), 2,86 (br dd, *J* = 16,8, 6,7 Hz, 1H), 2,67 – 2,54 (m, 2H), 2,01 – 1,93 (m, 1H), 1,92 – 1,78 (m, 1H), 1,57 – 1,50 (m, 12H), 1,24 – 1,22 (m, 3H), 0,89 (dd, *J* = 6,7, 4,7 Hz, 3H).

30

Etapas D: **Int-117d-1**

A una mezcla de (*S*)-*ter*-butil-4-(6-fluoro-7-(1*H*-indazol-7-il)-1-(4-(3-yodopropil)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-

carboxilato (**Int-117c-1**, 0,25 mg, 0,26 mmol) en DMF (4,0 ml) se añadió carbonato de potasio (0,11 g, 0,78 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla luego se calentó hasta 80 °C durante 5 horas. Después de 5 horas, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el residuo resultante se purificó mediante TLC preparativa (100 % de acetato de etilo) para obtener **Int-117d**. MS (ESI): m/z 639 $[M+H]^+$.

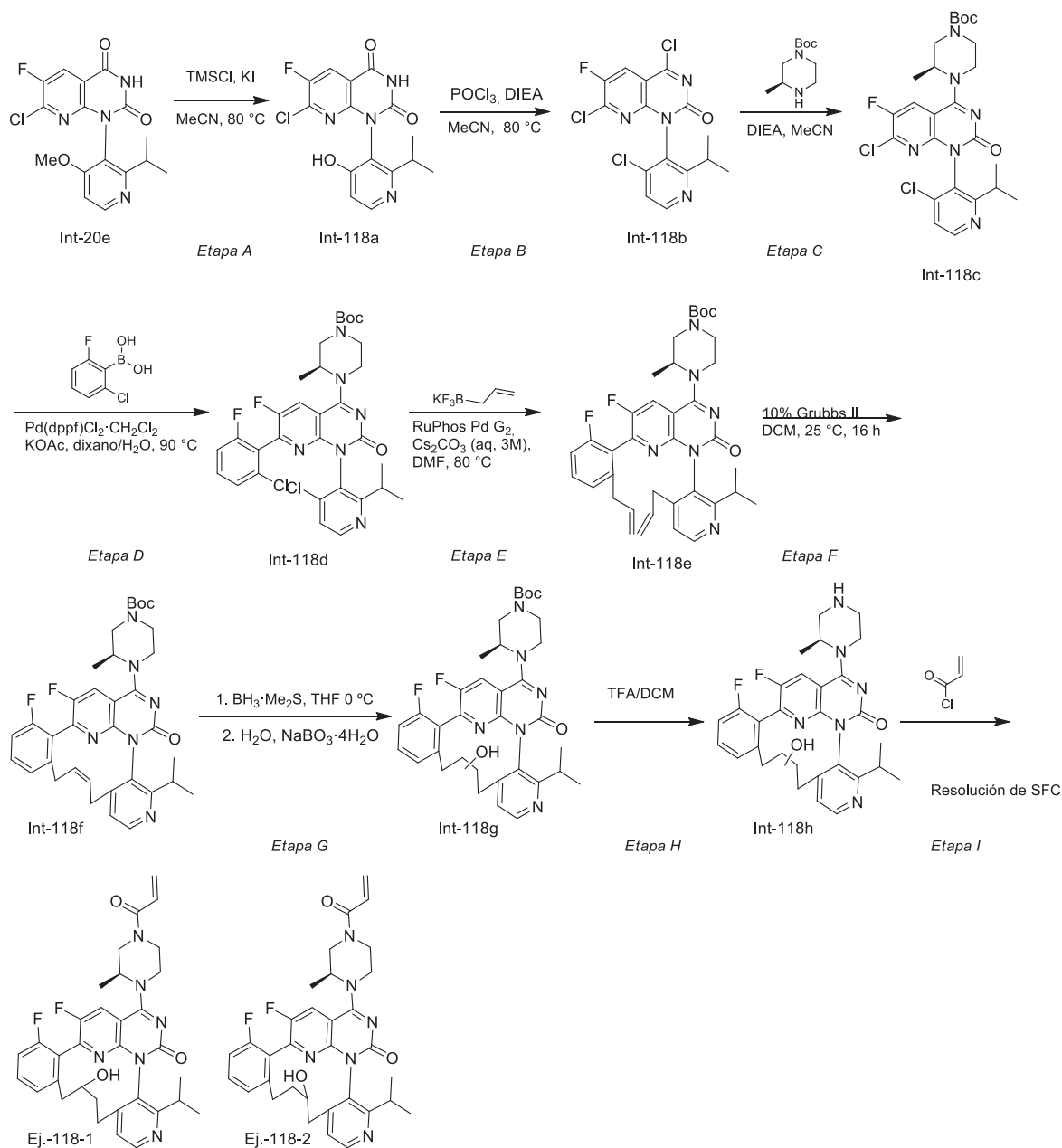
Etapas E: **Int-117e-1**

Una mezcla de **Int-117d-1** (0,15 g, 0,19 mmol) en diclorometano (2,0 ml) y TFA (0,40 ml) se agitó a 25 °C durante 10 min en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla luego se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Phenomenex Luna C18, 75 mm x 30 mm, 3 μ m; 15–45 % acetonitrilo/ agua con 0,1 % de TFA) para obtener **Int-117e-1**. MS (ESI): m/z 539 $[M+H]^+$.

Etapas F: 22-fluoro-9-[(2S)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-13-(propan-2-il)-18,19-dihidro-11H,17H-6,8-etenopirido[4',3':11,12]pirimido[1',6':1,2][1,3,7]triazaciclododecino[5,6,7-hi]indazol-11-ona (Ej. 117)

A una mezcla de **Int-117e-1** (80 mg, 0,12 mmol) en diclorometano (1,0 ml) a 0 °C se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (62 μ L, 0,36 mmol) y cloruro de acrilóilo (29 μ L, 0,36 mmol). La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y luego se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Agela DuraShell C18, 150 mm x 25 mm, 5 μ m; 29 al 59 % agua (0,05% de NH_3H_2O + 10 mM de NH_4HCO_3)/acetonitrilo 25 ml/min) para obtener el material racémico que se purificó adicionalmente mediante Columna D SFC preparativa, Condición: 50 % agua (0,1% de NH_3H_2O) / isopropanol) para obtener 22-fluoro-9-[(2S)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-13-(propan-2-il)-18,19-dihidro-11H,17H-6,8-etenopirido[4',3':11,12]pirimido[1',6':1,2][1,3,7]triazaciclododecino[5,6,7-hi]indazol-11-ona (**Ej. 117**). MS (ESI): m/z 593 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,40 – 8,27 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,86 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,29 – 7,18 (m, 2H), 6,97 – 6,74 (m, 1H), 6,32 (br d, J = 16,0 Hz, 1H), 5,85 (br d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,97 (br s, 1H), 4,74 – 4,38 (m, 2H), 4,28 – 4,02 (m, 2H), 3,84 – 3,68 (m, 2H), 3,50 – 3,34 (m, 2H), 2,92 (quin, J = 6,7 Hz, 1H), 2,84 – 2,72 (m, 1H), 2,46 – 2,20 (m, 2H), 2,14 (br d, J = 14,5 Hz, 1H), 1,58 (br dd, J = 6,7, 13,3 Hz, 3H), 1,22 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Ejemplo 118: 17,20-difluoro-12-hidroxi-2-[(2*S*)-2-metil-4-(prop-2-enil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,18-etenopirido[3,4-*e*]pirimido[6,1-*c*][2,4]benzodiazaciclododecin-4-ona (Ej. 118-2) y 17,20-difluoro-11-hidroxi-2-[(2*S*)-2-metil-4-(prop-2-enil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,18-etenopirido[3,4-*e*]pirimido[6,1-*c*][2,4]benzodiazaciclododecin-4-ona (Ej. 118-1)



Etapa A: 7-cloro-6-fluoro-1-(4-hidroxi-2-isopropilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**Int-118a**)

A una mezcla de 7-cloro-6-fluoro-1-(2-isopropil-4-metoxipiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (Int-20e, 4,95 g, 13,6 mmol) en acetonitrilo (60 ml) se añadió

yoduro de potasio (4,51 g, 27,1 mmol) y clorotrimetilsilano (2,95 g, 27,1 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 80 °C durante 10 horas. Después de 10 horas, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. Se añadió agua (10 ml) y los sólidos que se formaron se filtraron y se recolectaron para obtener 7-cloro-6-fluoro-1-(4-hidroxi-2-isopropilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**Int-118a**). MS (ESI): *m/z* 351 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄): δ 8,35 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,25 – 3,12 (m, 1H), 1,33 – 1,19 (m, 6H).

Etapas B: 4,7-dicloro-1-(4-cloro-2-isopropilpiridin-3-il)-6-fluoropirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (**Int-118b**)

A una mezcla de 7-cloro-6-fluoro-1-(4-hidroxi-2-isopropilpiridin-3-il)pirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (6,0 g, 17 mmol) en MeCN (80 ml) se añadió *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (8,9 ml, 51 mmol) y POCl₃ (9,6 ml, 0,10 mol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla luego se calentó hasta 80 °C durante 1 hora. Después de 1 hora, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para obtener 4,7-dicloro-1-(4-cloro-2-isopropilpiridin-3-il)-6-fluoropirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona cruda (**Int-118b**) que se usó sin purificación adicional. MS (ESI): *m/z* 387 [M+H]⁺.

Etapas C: *ter*-butil (*S*)-4-(7-cloro-1-(4-cloro-2-isopropilpiridin-3-il)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-118c**)

A una mezcla de 4,7-dicloro-1-(4-cloro-2-isopropilpiridin-3-il)-6-fluoropirido[2,3-*d*]pirimidin-2(1*H*)-ona (6,63 g, 17,1 mmol) en acetonitrilo (80 ml) se añadió *N,N*-Diisopropiletilamina (8,9 ml, 51 mmol) y (*S*)-*ter*-butil 3-metilpiperazin-1-carboxilato (6,85 g, 34,2 mmol). La mezcla se calentó hasta 80 °C durante 10 min. Después de 10 minutos, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0–33 % de gradiente de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener *ter*-butil (*S*)-4-(7-cloro-1-(4-cloro-2-isopropilpiridin-3-il)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-118c**). MS (ESI): *m/z* 551 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,60 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 7,4, 2,0 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 5,3, 1,0 Hz, 1H), 4,84 (br s, 1H), 4,27 (br s, 1H), 4,11 – 3,88 (m, 2H), 3,64 (br s, 1H), 3,16 (br s, 2H), 2,77 (br dd,

$J = 14,7, 7,2$ Hz, 1H), 1,51 (s, 9H), 1,46 (s, 3H), 1,25 (dd, $J = 6,7, 3,9$ Hz, 3H), 1,15 (t, $J = 6,5$ Hz, 3H).

Etapa D: *ter*-butil (3*S*)-4-(1-(4-cloro-2-isopropilpiridin-3-il)-7-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (Int-118d)

A una mezcla de *ter*-butil (3*S*)-4-(7-cloro-1-(4-cloro-2-isopropilpiridin-3-il)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (2,0 g, 3,6 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (2,0 ml) se añadió acetato de potasio (1,78 g, 18,1 mmol), (2-cloro-6-fluorofenil)borónico (1,9 g, 11 mmol) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II)-diclorometano (0,30 g, 0,36 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 90 °C durante 12 horas. Después de 12 horas, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se neutralizó con salmuera (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-50 % de gradiente de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener *ter*-butil (3*S*)-4-(1-(4-cloro-2-isopropilpiridin-3-il)-7-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (Int-118d). MS (ESI): m/z 645 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,50 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,40 – 7,31 (m, 1H), 7,28 (br d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,05 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,87 (br s, 1H), 4,52 – 3,94 (m, 3H), 3,66 (br s, 1H), 3,29 (br s, 2H), 2,91 (br s, 1H), 1,56 – 1,44 (m, 12H), 1,30 – 1,24 (m, 3H), 1,16 – 0,97 (m, 3H).

Etapa E: *ter*-butil (3*S*)-4-(1-(4-alil-2-isopropilpiridin-3-il)-7-(2-alil-6-fluorofenil)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (Int-118e)

En una guantera, a una mezcla de *ter*-butil (3*S*)-4-(1-(4-cloro-2-isopropilpiridin-3-il)-7-(2-cloro-6-fluorofenil)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (0,30 g, 0,46 mmol) en DMF (5,0 ml) se añadió aliltrifluoroborato de potasio (0,20 g, 1,4 mmol), Cs₂CO₃ acuoso (3,0 M, 0,46 ml, 1,4 mmol) y cloruro de (2'-amino-[1,1'-bifenil]-2-il)(d ciclohexil(2',6'-diisopropoxi-[1,1'-bifenil]-2-il)fosforanil)paladio(III) (35 mg, 0,046 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla luego se

calentó hasta 80 °C durante 12 horas. Después de 12 horas, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se neutralizó con agua (30 ml). La mezcla luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La mezcla resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0–50 % de gradiente de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener (3*S*)-*ter*-butil 4-(1-(4-alil-2-isopropilpiridin-3-il)-7-(2-alil-6-fluorofenil)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (**Int-118e**). MS (ESI): *m/z* 657 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8,54 (br d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 7,82 (br d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,38 – 7,29 (m, 1H), 7,50 – 7,06 (m, 1H), 7,04 – 6,94 (m, 2H), 5,72 (br s, 1H), 5,45 (br s, 1H), 5,02 – 4,80 (m, 4H), 4,46 – 4,20 (m, 2H), 4,05 – 3,90 (m, 1H), 3,68 (br s, 1H), 3,21 (br d, *J* = 14,9 Hz, 1H), 3,16 – 2,89 (m, 4H), 2,86 – 2,55 (m, 1H), 1,51 (s, 12H), 1,22 – 1,15 (m, 3H), 1,14 – 1,04 (m, 2H), 0,97 – 0,79 (m, 3H).

Etapas F: **Int-118f**

La siguiente reacción se dividió en 10 lotes de 50 mg cada uno. A una mezcla de (3*S*)-*ter*-butil 4-(1-(4-alil-2-isopropilpiridin-3-il)-7-(2-alil-6-fluorofenil)-6-fluoro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-3-metilpiperazin-1-carboxilato (0,50 g, 0,61 mmol) en DCM (24 ml) se añadió catalizador de Grubbs II (103 mg, 0,122 mmol) a 25 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla luego se concentró a presión reducida y la mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0–50 % de gradiente de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener **Int-118f**. MS (ESI): *m/z* 629 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄): δ 8,72 – 8,57 (m, 1H), 8,37 – 8,23 (m, 1H), 8,00 – 7,82 (m, 1H), 7,49 – 7,35 (m, 1H), 7,25 – 7,01 (m, 2H), 5,32 – 4,90 (m, 2H), 4,63 – 4,21 (m, 1H), 4,14 (br d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 4,01 – 3,65 (m, 2H), 3,50 – 3,31 (m, 6H), 3,19 – 2,92 (m, 2H), 1,59 – 1,44 (m, 12H), 1,40 – 1,30 (m, 3H), 1,22 – 1,09 (m, 3H).

Etapas G: **Int-118g**

A una mezcla de **Int-118f** (0,50 g, 0,80 mmol) en THF (8,0 ml) se añadió BH₃·DMS (10 M en THF, 0,15 ml, 1,5 mmol) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 1 hora. Se añadió agua (0,5 ml) y luego perborato de sodio tetrahidrato (367 mg, 2,39 mmol) y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla luego se neutralizó con Na₂SO₃ acuoso saturado (1,0 ml) y agua (5,0 ml). Se extrajo la mezcla con EtOAc (2 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y el

filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0–10 % metanol gradiente en diclorometano) para obtener **Int-118g**. MS (ESI): m/z 647 $[M+H]^+$.

5 Etapa H: **Int-118h**

A una mezcla de **Int-118g** (0,500 g, 0,387 mmol) en DCM (6,0 ml) se añadió TFA (2,0 ml, 26 mmol) a 25 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla luego se concentró a presión reducida para obtener **Int-118h**, que se usó sin purificación o caracterización adicional. MS (ESI): m/z 547 $[M+H]^+$.

10

Etapa I: 17,20-difluoro-11-hidroxi-2-[(2S)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4H-1,18-etenopirido[3,4-e]pirimido[6,1-c][2,4]benzodiazaciclododecin-4-ona (Ej. **118-1**) y 17,20-difluoro-12-hidroxi-2-[(2S)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4H-1,18-etenopirido[3,4-e]pirimido[6,1-c][2,4]benzodiazaciclododecin-4-ona (Ej. **118-2**)

15

A una mezcla de **Int-118h** (0,30 g, 0,27 mmol) en DCM (1,5 ml) se añadió DIEA (0,14 ml, 0,82 mmol) y cloruro de acrilóilo (67 μ L, 0,82 mmol) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y luego se agitó durante 10 minutos. La mezcla luego se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante placa de TLC preparativa (8°% metanol en DCM, dos veces). La mezcla aislada luego se purificó mediante Columna L SFC, Condición: 0,1 % de NH_3H_2O IPA para obtener 3 picos. El segundo pico de elución correspondía a 17,20-difluoro-12-hidroxi-2-[(2S)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4H-1,18-etenopirido[3,4-e]pirimido[6,1-c][2,4]benzodiazaciclododecin-4-ona (Ej. **118-1**). El primer pico de elución (una mezcla de 6 isómeros) se purificó adicionalmente mediante Columna J SFC preparativa, Condición: 0,1 % de NH_3H_2O ETOH, para obtener 4 picos. El tercer pico de elución (una mezcla de 3 isómeros) se purificó adicionalmente mediante Columna N SFC, Condición: 0,1 % de NH_3H_2O MEOH. El segundo isómero de elución correspondía a 17,20-difluoro-11-hidroxi-2-[(2S)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4H-1,18-etenopirido[3,4-e]pirimido[6,1-c][2,4]benzodiazaciclododecin-4-ona (Ej. **118-2**).

20

25

30

Datos de caracterización para 17,20-difluoro-12-hidroxi-2-[(2S)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4H-1,18-etenopirido[3,4-e]pirimido[6,1-c][2,4]benzodiazaciclododecin-4-ona (Ej. **118-1**): ^1H RMN (400 MHz, Metanol-

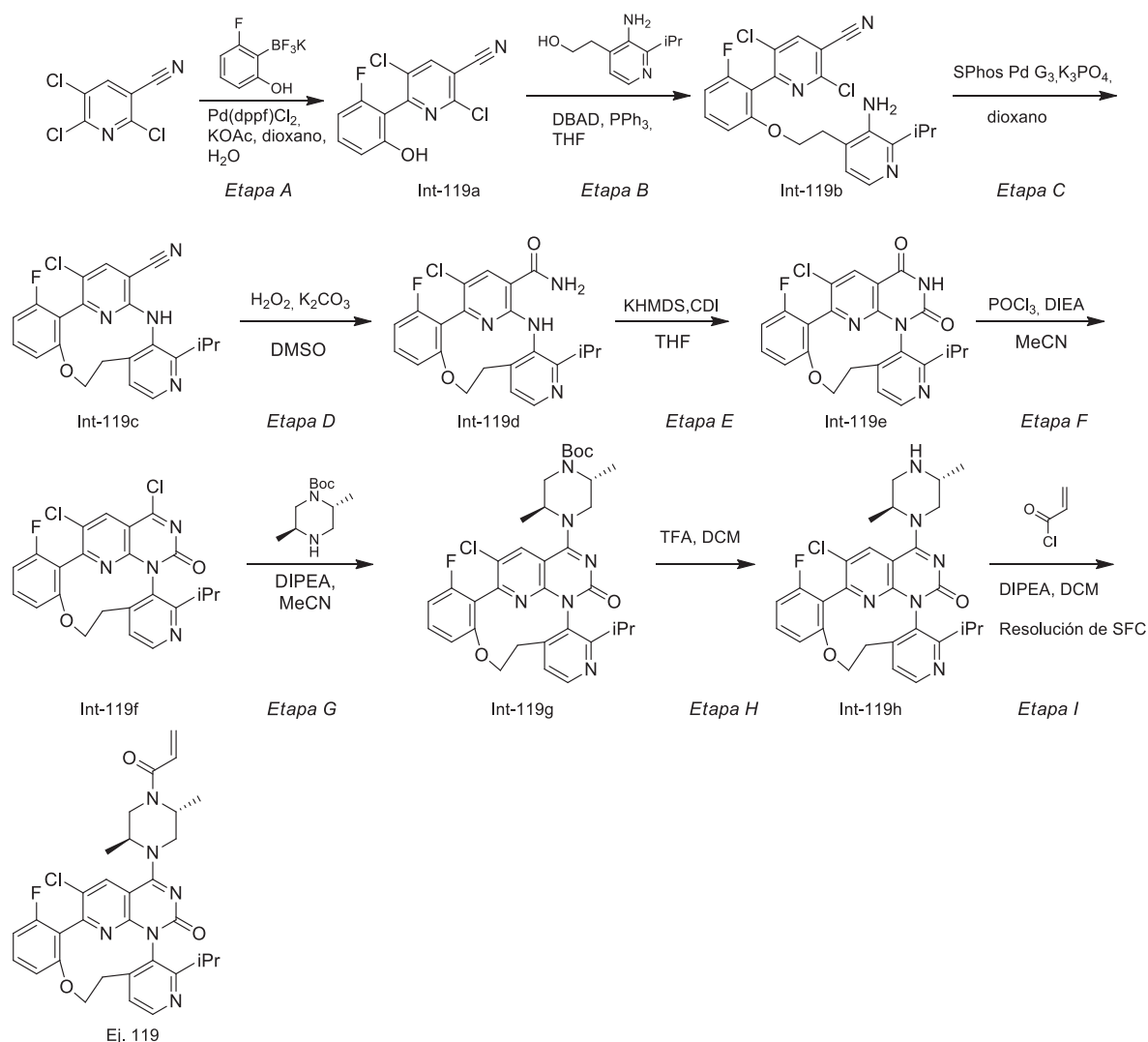
d_4): δ 8,48 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,34 (br d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,46 – 7,35 (m, 1H), 7,35 – 7,28 (m, 1H), 7,06 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 6,82 (br d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 6,32 (br d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 5,84 (dd, $J = 2,0, 10,6$ Hz, 1H), 5,43 – 5,20 (m, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,46 – 4,34 (m, 1H), 4,29 – 4,06 (m, 1H), 4,01 (br s, 1H), 3,53 – 3,34 (m, 2H), 2,85 (br s, 1H), 2,65 (br s, 1H),
 5 2,35 (br d, $J = 19,2$ Hz, 4H), 1,86 (br s, 2H), 1,39 (br d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,23 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,93 (br d, $J = 6,7$ Hz, 3H). MS (ESI): m/z 601 $[M+H]^+$.

Datos de caracterización para 17,20-difluoro-11-hidroxi-2-[(2S)-2-metil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4H-1,18-etenopirido[3,4-

e]pirimido[6,1-c][2,4]benzodiazaciclododecin-4-ona (Ej. **118-2**): ^1H RMN (400 MHz, Metanol-

d_4): δ 8,40 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,35 (br d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,44 – 7,35 (m, 1H), 7,12 (br d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,02 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,93 – 6,76 (m, 1H), 6,32 (br d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 5,84 (dd, $J = 2,0, 10,6$ Hz, 1H), 5,27 (br s, 1H), 4,58 (br s, 1H), 4,39 (br d, $J = 13,7$ Hz, 1H), 4,29 – 4,07 (m, 1H), 3,99 (br s, 1H), 3,84 – 3,67 (m, 2H), 3,52 – 3,39 (m, 1H), 2,91 – 2,68 (m, 3H), 2,58 (br s, 1H), 1,69 (br d, $J = 10,2$ Hz, 3H), 1,40 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,21 (d, $J =$
 15 7,0 Hz, 3H), 0,93 (br d, $J = 5,9$ Hz, 3H). MS (ESI): m/z 601 $[M+H]^+$.

Ejemplo 119: 19-cloro-2-[(2S,5R)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-16-fluoro-6-(propan-2-il)-10,11-dihidro-4H-1,17-etenopirido[4,3-d]pirimido[1,6-f][1,6,8]benzoxadiazacicloundecin-4-ona



Etapa A: 2,5-dicloro-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)nicotinonitrilo (**Int-119a**)

A una mezcla de 2,5,6-tricloronicotinonitrilo (4,00 g, 19,3 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) y agua (8,0 ml) se añadió acetato de potasio (3,78 g, 38,6 mmol) y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) (1,41 g, 1,93 mmol) a temperatura ambiente en una atmósfera de N_2 . La mezcla se calentó hasta 90 °C durante 5 min en una atmósfera de N_2 . A continuación, se añadió trifluoro (2-fluoro-6-hidroxifenil) borato de potasio (4,62 g, 21,2 mmol) en 1,4-dioxano (24 ml) y agua (8,0 ml) a la mezcla y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h en una atmósfera de N_2 . Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice (éter de petróleo/EtOAc=5/1) para obtener 2,5-dicloro-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)nicotinonitrilo (**Int-119a**). ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,51 (s, 1H), 7,32 (dt, $J=6,8, 8,3$ Hz, 1H), 6,77 – 6,66 (m, 2H).

Etapas B: 6-(2-(2-(3-amino-2-isopropilpiridin-4-il)etoxi)-6-fluorofenil)-2,5-dicloronicotinonitrilo (**Int-119b**)

A una mezcla de 2,5-dicloro-6-(2-fluoro-6-hidroxifenil)nicotinonitrilo (2,40 g, 8,48 mmol), 2-(3-amino-2-isopropilpiridin-4-il)etanol (1,99 g, 11,0 mmol) y trifenilfosfina (4,45 g, 17,0 mmol) en THF (25 ml) se añadió una solución de DBAD (3,90 g, 17,0 mmol) en THF (15 ml) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar hasta 25 °C y luego se agitó a 25 °C durante 1 h en una atmósfera de N₂. La reacción luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice (éter de petróleo/ EtOAc=1/1) para obtener 6-(2-(2-(3-amino-2-isopropilpiridin-4-il)etoxi)-6-fluorofenil)-2,5-dicloronicotinonitrilo (**Int-119b**). MS (ESI): *m/z* 445 [M+H]⁺.

Etapas C: **Int-119c**

A una mezcla agitada de 6-(2-(2-(3-amino-2-isopropilpiridin-4-il)etoxi)-6-fluorofenil)-2,5-dicloronicotinonitrilo (500 mg, 1,12 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) se añadió K₃PO₄ (357 mg, 1,68 mmol) y (2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil) [2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio(II) metanosulfonato (SPhos Pd G3, 88 mg, 0,11 mmol) en una guantera. La mezcla se calentó hasta 90 °C durante 2 h en una atmósfera de N₂. Después de 2 h, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo/ EtOAc=2/1) para obtener **Int-119c**. MS (ESI): *m/z* 409 [M+H]⁺.

Etapas D: **Int-119d**

A una mezcla agitada de **Int-119c** (520 mg, 1,27 mmol) en DMSO (10 ml) se añadió K₂CO₃ (88 mg, 0,64 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 10 min. Se añadió gota a gota H₂O₂ (30 % en agua, 0,111 ml, 1,27 mmol) a la mezcla a 20 °C. Después de 1 h, la mezcla de reacción se neutralizó con Na₂SO₃ acuoso saturado (2,0 ml). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y la mezcla se lavó con salmuera (3 x 5 ml) y agua (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice (éter de petróleo/ EtOAc=1/1) para dar **Int-119d**. MS (ESI): *m/z* 427 [M+H]⁺.

Etapas E: **Int-119e**

A una mezcla agitada de **Int-119d** (150 mg, 0,351 mmol) en THF (3,0 ml) se añadió KHMDS (1,0 M en THF, 1,05 ml, 1,05 mmol) a 20 °C. Después de agitar a 20 °C durante 10 min, se añadió CDI (63 mg, 0,39 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 70 °C durante 1 h en una atmósfera de nitrógeno. Después de 1 h, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante placa de TLC preparativa (SiO₂, éter de petróleo/ EtOAc=1/1) para obtener **Int-119e**. MS (ESI): *m/z* 453 [M+H]⁺.

Etapas F: Int-119f

A una mezcla agitada de **Int-119e** (60 mg, 0,13 mmol) en acetonitrilo (2,0 ml) se añadió DIEA (93 µL, 0,53 mmol) y POCl₃ (25 µL, 0,27 mmol) y la mezcla se calentó hasta 80 °C durante 0,5 h. Después de 0,5 h, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener **Int-119f**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI): *m/z* 471 [M+H]⁺.

Etapas G: Int-119g

A una mezcla agitada de **Int-119f** (63 mg, 0,13 mmol) en acetonitrilo (2,0 ml) se añadió DIEA (69 µL, 0,40 mmol) y (2*R*,5*S*)-*ter*-butil 2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (37 mg, 0,17 mmol) a 20 °C en una atmósfera de nitrógeno. Después de 5 min, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (DCM/MeOH=20/1) para obtener **Int-119g**. MS (ESI): *m/z* 649 [M+H]⁺.

Etapas H: Int-119h

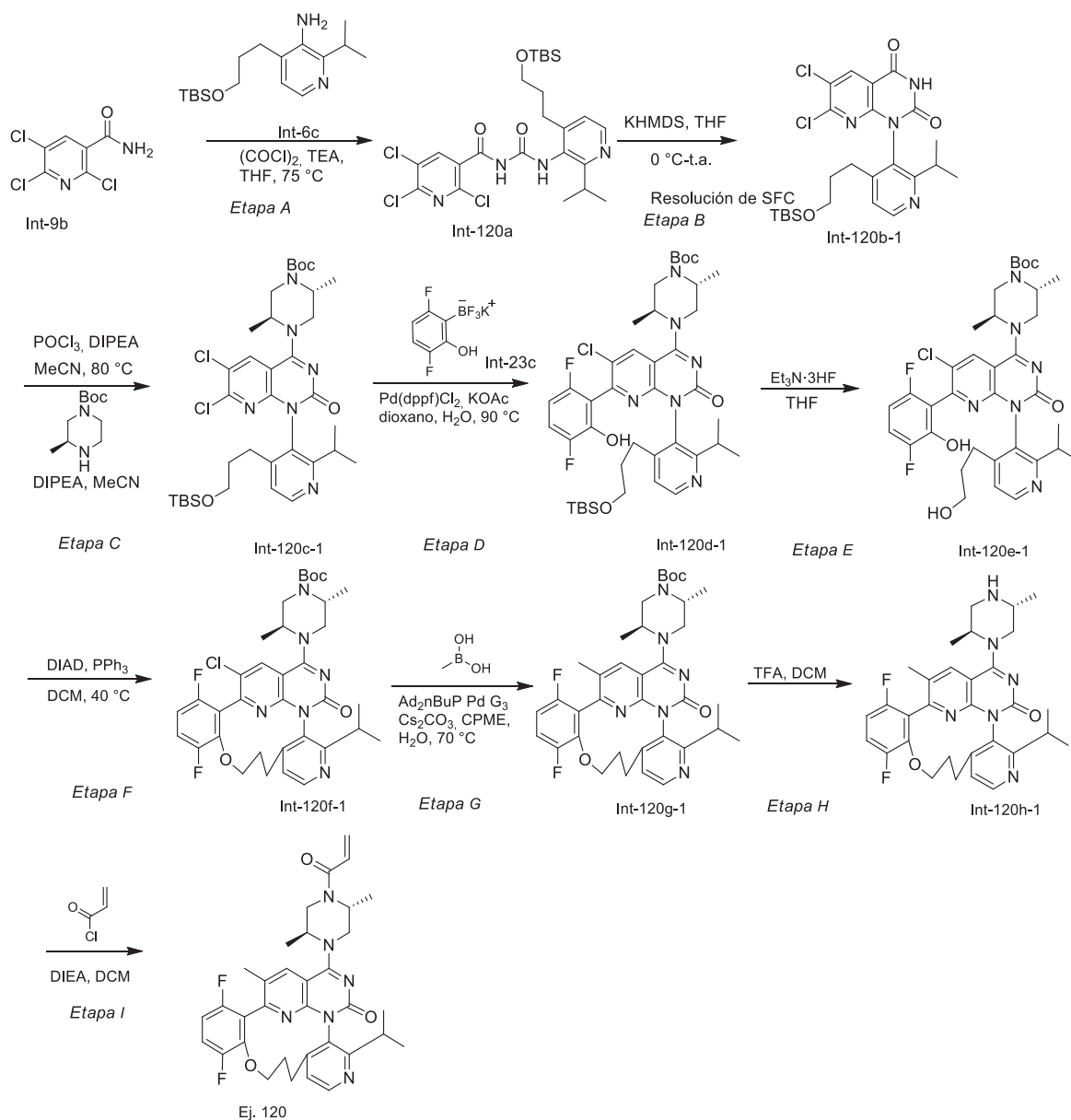
Una mezcla agitada de **Int-119g** (55 mg, 0,085 mmol) en DCM (2,0 ml) y TFA (0,75 ml) se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción luego se concentró a presión reducida para obtener **Int-119h**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI): *m/z* 549 [M+H]⁺.

Etapas I: 19-cloro-2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-16-fluoro-6-(propan-2-il)-10,11-dihidro-4*H*-1,17-etenopirido[4,3-*d*]pirimido[1,6-*f*][1,6,8]benzoxadiazacicloudécin-4-ona (**Ej. 119**)

A una mezcla agitada de **Int-119h** (46 mg, 0,085 mmol) en DCM (2,0 ml) se añadió DIEA (44 µL, 0,25 mmol) y cloruro de acrilóilo (21 µL, 0,25 mmol) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar

hasta 25 °C y luego se agitó a 25 °C durante 10 min. La mezcla de reacción luego se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Agela DuraShell C18 150 mm x 25 mm, 5 µm; Condición: agua (0,04 % de NH₃H₂O+10 mM de NH₄HCO₃)–ACN). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron a presión reducida. Los atropisómeros se separaron mediante SFC preparativa (Columna D; Condición: 0,1 % de NH₃H₂O–IPA; 40 % de modificador; tasa de flujo (ml/min): 80). El primer isómero de elución correspondía a 19-cloro-2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-16-fluoro-6-(propan-2-il)-10,11-dihidro-4*H*-1,17-etenopirido[4,3-*d*]pirimido[1,6-*f*][1,6,8]benzoxadiazacicoundecin-4-ona (**Ej. 119**). MS (ESI): *m/z* 603 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄) δ 8,33 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 7,38 – 7,26 (m, 1H), 7,13 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,83 – 6,62 (m, 2H), 6,30 – 6,16 (m, 1H), 5,85 – 5,64 (m, 1H), 4,98 – 4,78 (m, 3H), 4,56 – 4,28 (m, 1H), 3,99 (br dd, *J* = 9,2, 7,2 Hz, 1H), 3,86 – 3,50 (m, 2H), 3,27 – 3,21 (m, 1H), 2,94 (dtd, *J* = 13,4, 6,7, 2,9 Hz, 1H), 2,85 (br dd, *J* = 14,4, 7,4 Hz, 1H), 2,26 (dd, *J* = 15,3, 6,4 Hz, 1H), 1,51 (br t, *J* = 7,7 Hz, 3H), 1,37 (br dd, *J* = 18,3, 6,7 Hz, 3H), 1,17 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,91 (dd, *J* = 6,7, 3,5 Hz, 3H).

Ejemplo 120: 2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enoil)piperazin-1-il]-14,17-difluoro-20-metil-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*,10*H*-1,18-etenopirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,7,9]benzoxadiazaciclododecin-4-ona



Etapa A: N-((4-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propil)-2-isopropilpiridin-3-il)carbamoil)-2,5,6-tricloronicotinamida (Int-120a)

- 5 A una mezcla agitada de 2,5,6-tricloronicotinamida (22 g, 98 mmol) en THF (150ml) se añadió dicloruro de oxalilo (12,8 ml, 146 mmol) a temperatura ambiente 20°C . La mezcla se calentó hasta 60°C durante 30 min en una atmósfera de N_2 . Después de 30 minutos, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. Se añadió THF (150 ml) a la mezcla y luego se añadió 4-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propil)-2-isopropilpiridin-3-amina (30,1 g, 98,0 mmol). La mezcla se agitó a 25°C durante 10 min. La mezcla de reacción
- 10 luego se neutralizó con agua (200 ml) y se ajustó a un pH ~ 8 con bicarbonato de sodio sólido. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2×300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron

con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice (0~35 % de gradiente de EtOAc/ éter de petróleo) para obtener *N*-((4-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propil)-2-isopropilpiridin-3-il)carbamoil)-2,5,6-tricloronicotinamida (**Int-120a**). MS (ESI): *m/z* 559 [M+H]⁺.

Etapla B: 1-(4-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propil)-2-isopropilpiridin-3-il)-6,7-dicloropirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**Int-120b-1**)

A una mezcla de *N*-((4-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propil)-2-isopropilpiridin-3-il)carbamoil)-2,5,6-tricloronicotinamida (57,0 g, 102 mmol) en THF (400 ml) se añadió bis(trimetilsilil)amida de potasio (1,0 M en THF, 204 ml, 204 mmol) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó calentar hasta 20 °C y luego se agitó a 20 °C durante 30 min. La mezcla de reacción luego se neutralizó con cloruro de amonio acuoso saturado (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 × 600 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice (0~30 % de EtOAc/Hexanos). Las fracciones que contenían producto se recolectaron y se concentraron a presión reducida. Los atropisómeros se separaron mediante SFC preparativa (Columna V, Condición 0,1 % de NH₃·H₂O en EtOH, 20 % de modificador; tasa de flujo (ml/min): 200). El primer pico que se eluyó correspondía a 1-(4-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propil)-2-isopropilpiridin-3-il)-6,7-dicloropirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (**Int-120b-1**). MS (ESI): *m/z* 523 [M+H]⁺.

Etapla C: *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(1-(4-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propil)-2-isopropilpiridin-3-il)-6,7-dicloro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-120c-1**)

A una mezcla de 1-(4-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propil)-2-isopropilpiridin-3-il)-6,7-dicloropirido[2,3-*d*]pirimidin-2,4(1*H*,3*H*)-diona (2,29 g, 4,37 mmol) en MeCN (10 ml) se añadió DIEA (1,5 ml, 8,7 mmol) y POCl₃ (490 µL, 5,25 mmol). La mezcla se calentó hasta 80 °C durante una hora. Después de una hora, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se colocó al vacío durante 15 min. Luego se añadió acetonitrilo (10 ml) y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se añadió lentamente DIEA (3,0 ml, 18 mmol) y una mezcla de *ter*-butil (2*R*,5*S*)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (1,12 g, 5,25

mmol) en acetonitrilo (0,50 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La mezcla luego se neutralizó con agua fría y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexanos con una mezcla 3:1 de acetato de etilo:etanol) para obtener *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(1-(4-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propil)-2-isopropilpiridin-3-il)-6,7-dicloro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-120c-1**). MS (ESI): *m/z* 719 [M+H]⁺.

Etapas D: (2*R*,5*S*)-*ter*-butil 4-(1-(4-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propil)-2-isopropilpiridin-3-il)-6-cloro-7-(3,6-difluoro-2-hidroxifenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-120d-1**)

A una mezcla agitada de *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(1-(4-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propil)-2-isopropilpiridin-3-il)-6,7-dicloro-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (300 mg, 0,417 mmol) en 1,4-dioxano (3,0 ml) y agua (0,30 ml) se añadió (3,6-difluoro-2-hidroxifenil)trifluoroborato de potasio (150 mg, 0,636 mmol), acetato de potasio (82 mg, 0,83 mmol) y complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (34 mg, 0,042 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 90 °C durante 15 h en una atmósfera de N₂. Después de 15 h, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con salmuera (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice (0~50% de EtOAc/ éter de petróleo) para obtener (2*R*,5*S*)-*ter*-butil 4-(1-(4-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propil)-2-isopropilpiridin-3-il)-6-cloro-7-(3,6-difluoro-2-hidroxifenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-120d-1**). MS (ESI): *m/z* 813 [M+H]⁺.

Etapas E: (2*R*,5*S*)-*ter*-butil 4-(6-cloro-7-(3,6-difluoro-2-hidroxifenil)-1-(4-(3-hidroxipropil)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-120e-1**)

A una mezcla agitada de (2*R*,5*S*)-*ter*-butil 4-(1-(4-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propil)-2-isopropilpiridin-3-il)-6-cloro-7-(3,6-difluoro-2-hidroxifenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (210 mg, 0,258 mmol) en THF (2,0 ml) se añadió trifluorhidrato de trietilamina (0,126 ml, 0,774 mmol) a 0 °C en una

atmósfera de nitrógeno. La mezcla luego se dejó calentar hasta 20 °C y la mezcla se agitó a 20°C durante 15 h. Después de 15 h, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (5,0 ml), se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (4,0 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener (2*R*,5*S*)-*ter*-butil 4-(6-cloro-7-(3,6-difluoro-2-hidroxifenil)-1-(4-(3-hidroxipropil)-2-isopropilpiridin-3-il)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (**Int-120e-1**), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI): *m/z* 699 [M+H]⁺.

10 Etapas F: **Int-120f-1**

A una mezcla agitada de *ter*-butil (2*R*,5*S*)-4-(1-(4-(3-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)propil)-2-isopropilpiridin-3-il)-6-cloro-7-(3,6-difluoro-2-hidroxifenil)-2-oxo-1,2-dihidropirido[2,3-*d*]pirimidin-4-il)-2,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato (0,14 g, 0,20 mmol) en DCM (7,0 ml) se añadió trifenilfosfina (263 mg, 1,00 mmol) y DIAD (0,195 ml, 1,00 mmol). La mezcla se calentó hasta 40 °C durante 1 h en una atmósfera de N₂. Después de 1 hora, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice de fase inversa (0 ~ 47 % H₂O / MeCN) para obtener **Int-120f-1**. MS (ESI): *m/z* 681 [M+H]⁺.

20 Etapas G: **Int-120g-1**

A una mezcla agitada de **Int-120f-1** (50 mg, 0,073 mmol) en ciclopentil metil éter (2,5 ml) y agua (0,20 ml) se añadió ácido metilborónico (13 mg, 0,22 mmol), Cs₂CO₃ (48 mg, 0,15 mmol) y cloro[(di(1-adamantil)-*n*-butilfosfina)-2-(2-aminobifenil)]paladio(II) (4,9 mg, 7,3 μmol) a temperatura ambiente (20 °C) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 90 °C durante 15 h. Después de 15 h, la mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla se neutralizó con salmuera (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener **Int-120g-1**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI): *m/z* 661 [M+H]⁺.

30 Etapas H: **Int-120h-1**

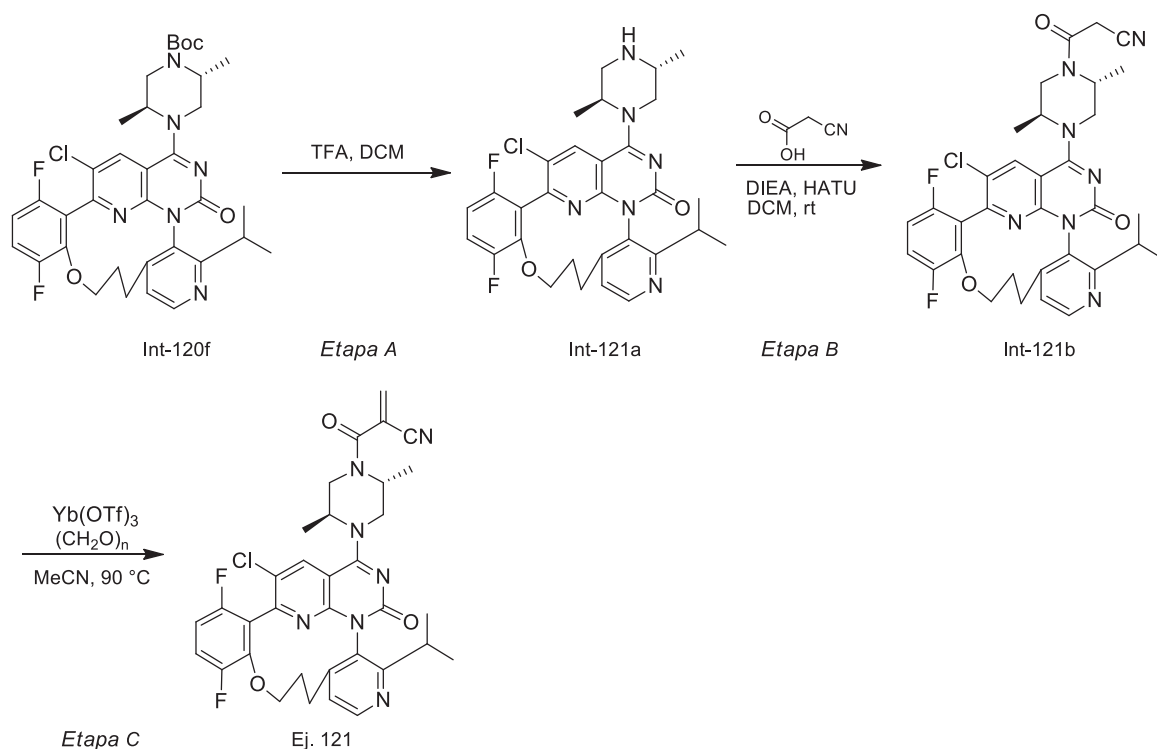
A una mezcla de **Int-120g-1** (48 mg, 0,073 mmol) en DCM (1,0 ml) se añadió TFA (2,0 ml, 26 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente (20 °C) durante 30 min. La mezcla

luego se concentró a presión reducida para obtener **Int-120h-1** y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI): m/z 561 $[M+H]^+$.

Etapas I: 2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enil)piperazin-1-il]-14,17-difluoro-20-metil-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*,10*H*-1,18-etenopirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,7,9]benzoxadiazaciclododecin-4-ona (Ej. 120)

A una mezcla de **Int-120h-1** (38 mg, 0,068 mmol) en DCM (2,0 ml) se añadió DIPEA (12 μ L, 0,068 mmol) y cloruro de acrilóilo (5,5 μ L, 0,068 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente (20 °C) durante 30 min. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Agela DuraShell C18 150 mm x 25 mm, 5 μ m; Condición: agua (0,04% de $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ +10 mM de NH_4HCO_3)-ACN) para obtener 2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(prop-2-enil)piperazin-1-il]-14,17-difluoro-20-metil-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*,10*H*-1,18-etenopirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,7,9]benzoxadiazaciclododecin-4-ona (**Ej. 120**). MS (ESI): m/z 615 $[M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, Metanol- d_4) δ 8,47 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J = 12,1$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,23 (ddd, $J = 11,3, 9,2, 5,3$ Hz, 1H), 6,96 – 6,73 (m, 2H), 6,34 – 6,25 (m, 1H), 5,86 – 5,78 (m, 1H), 5,05 (br s, 1H), 4,87 – 4,35 (m, 3H), 3,95 – 3,71 (m, 1H), 3,66 (br d, $J = 14,1$ Hz, 1H), 3,59 – 3,51 (m, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,10 – 2,99 (m, 1H), 2,52 – 2,43 (m, 1H), 2,42 – 2,28 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,15 – 2,02 (m, 1H), 1,61 (br dd, $J = 9,0, 7,0$ Hz, 3H), 1,47 (dd, $J = 12,3, 6,8$ Hz, 3H), 1,25 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,03 (dd, $J = 6,7, 3,9$ Hz, 3H).

Ejemplo 121: 2-{(2*R*,5*S*)-4-[20-cloro-14,17-difluoro-4-oxo-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*,10*H*-1,18-etenopirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,7,9]benzoxadiazaciclododecin-2-il]-2,5-dimetilpiperazin-1-carbonil}prop-2-enonitrilo



Etapa A: Int-121a

A una solución de **Int-120f** (330 mg, 0,484 mmol) en CH_2Cl_2 (1,5 ml) se añadió TFA (0,5 ml, 6,49 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró al vacío para dar **Int-121a**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI): m/z 581 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

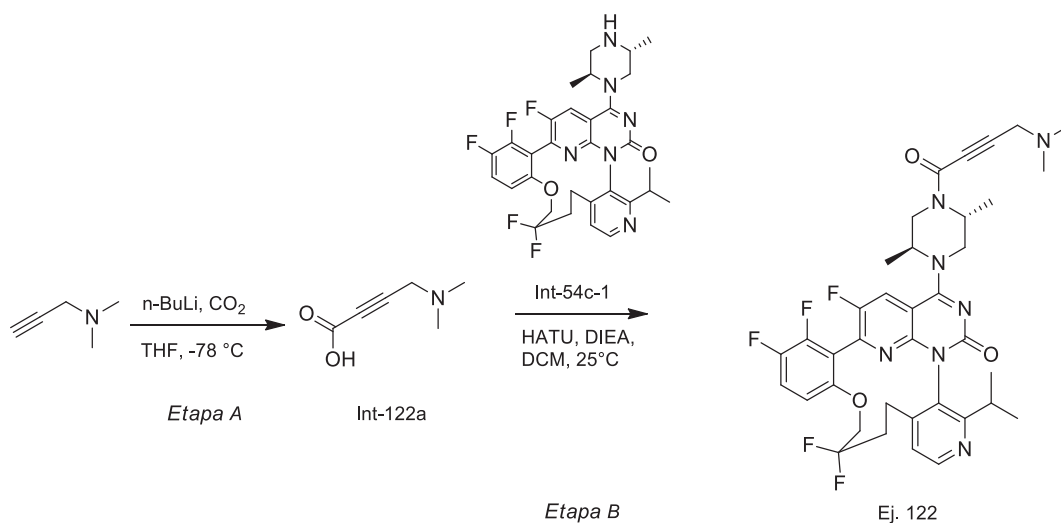
Etapa B: Int-121b

A una solución de ácido 2-cianoacético (13,2 mg, 0,155 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) se añadió DIEA (0,108 ml, 0,620 mmol) y HATU (118 mg, 0,310 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, en cuyo momento se añadió **Int-121a** (90 mg, 0,16 mmol) a la solución de reacción, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se neutralizó con agua (1 ml) y se extrajo con DCM (2×2 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y el solvente se evaporó a presión reducida para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa inversa (Columna: YMC-Actus Triart C18 100 mm x 30 mm, 5 μm ; Condición: agua (0,1% de TFA)-MeCN) para dar **Int-121b**. MS (ESI): m/z 648 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapa C: 2-{(2*R*,5*S*)-4-[20-cloro-14,17-difluoro-4-oxo-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*,10*H*-1,18-etenopirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,7,9]benzoxadiazaciclododecin-2-il]-2,5-dimetilpiperazin-1-carbonil}prop-2-enenitrilo (**Ej. 121**)

A una solución agitada de **Int-121b** (42 mg, 0,065 mmol) en MeCN (0,5 ml) se añadió paraformaldehído (3,9 mg, 0,13 mmol) y luego se agitó a 90 °C durante 30 min. A continuación, se añadió trifluorometanosulfonato de iterbio (III) (4,0 mg, 6,5 μmol) en MeCN (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 16 h en una atmósfera de N₂. Sin elaboración, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa inversa (Columna: YMC-Actus Triart C18 100 mm x 30 mm, 5 μm; Condición: agua (0,1 % de TFA)-MeCN) para dar 2-{(2*R*,5*S*)-4-[20-cloro-14,17-difluoro-4-oxo-6-(propan-2-il)-11,12-dihidro-4*H*,10*H*-1,18-etenopirido[4,3-*e*]pirimido[1,6-*g*][1,7,9]benzoxadiazaciclododecin-2-il]-2,5-dimetilpiperazin-1-carbonil}prop-2-enenitrilo (**Ej. 121**). MS (ESI): *m/z* 660 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄): δ 8,73 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 8,26 (br d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,31 (ddd, *J* = 5,1, 9,3, 11,4 Hz, 1H), 6,97 (dt, *J* = 3,5, 9,0 Hz, 1H), 6,57 – 6,42 (m, 2H), 4,83 (br s, 2H), 4,66 (br dd, *J* = 2,9, 9,6 Hz, 1H), 4,43 (br s, 1H), 4,24 – 3,77 (m, 1H), 3,70 (br d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 3,56 – 3,49 (m, 1H), 3,39 (br s, 2H), 2,68 – 2,60 (m, 1H), 2,56 – 2,45 (m, 1H), 2,43 – 2,32 (m, 1H), 2,22 – 2,12 (m, 1H), 1,59 (br d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,51 – 1,41 (m, 3H), 1,34 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,20 – 1,17 (m, 3H).

Ejemplo 122: 2-{(2*S*,5*R*)-4-[4-(dimetilamino)but-2-inoil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-12,12,17,18,21-pentafluoro-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,19-(etandiiliden)pirido[4,3-*f*]pirimido[1,6-*h*][1,8,10]benzoxadiazaciclodecine-4-ona



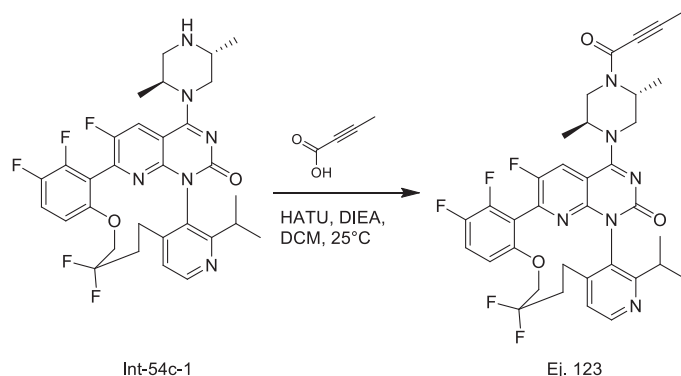
Etapa A: ácido 4-(dimetilamino)but-2-inoico (**Int-122a**)

A una solución de *N,N*-dimetilprop-2-in-1-amina (0,500 g, 6,01 mmol) en THF (5 ml) se añadió *n*-butil-litio (2,89 ml, 7,22 mmol) (2,5 M en hexanos) a -78 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min y luego se burbujeó dióxido de carbono en la solución de reacción durante 10 min. La mezcla se ajustó a pH 1 mediante adición de 35 % de HCl acuoso (3 ml) y la mezcla de reacción se concentró al vacío para remover THF. A continuación, el residuo se secó mediante liofilización. El sólido se disolvió en EtOH (5 ml) y se agitó a 65 °C para disolver el sólido. La mezcla de reacción transparente luego se agitó a 0 °C y se formó un precipitado. El precipitado se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar ácido 4-(dimetilamino)but-2-inoico (**Int-122a**). MS (ESI): *m/z* 128 [M+H]⁺.

Etapa B: 2-{(2*S*,5*R*)-4-[4-(dimetilamino)but-2-inoil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il}-12,12,17,18,21-pentafluoro-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,19-(etandiiliden)pirido[4,3-*f*]pirimido[1,6-*h*][1,8,10]benzoxadiazaciclodecín-4-ona (**Ej. 122**)

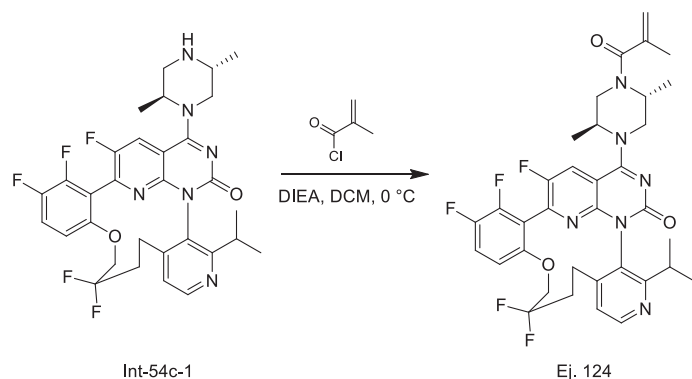
A una solución de **Int-54c-1** (20 mg, 0,033 mmol) en DCM (1 ml) se añadió ácido 4-(dimetilamino)but-2-inoico (6,2 mg, 0,049 mmol), DIEA (0,017 ml, 0,098 mmol) y HATU (19 mg, 0,049 mmol) a 25 °C. La solución resultante se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Agela DuraShell C18 150 mm x 25 mm, 5 µm; Condición: agua (0,04 % de NH₃H₂O+10mM de NH₄HCO₃)-ACN) para dar 2-{(2*S*,5*R*)-4-[4-(dimetilamino)but-2-inoil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il}-12,12,17,18,21-pentafluoro-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,19-(etandiiliden)pirido[4,3-*f*]pirimido[1,6-*h*][1,8,10]benzoxadiazaciclodecín-4-ona (**Ej. 122**). MS (ESI): *m/z* 724 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8,53 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,25 – 7,19 (m, 1H), 7,12 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 6,88 – 6,79 (m, 1H), 5,14 – 4,80 (m, 2H), 4,46 – 4,36 (m, 1H), 4,18 (br t, *J* = 13,1 Hz, 1H), 4,06 – 3,75 (m, 3H), 3,50 (d, *J* = 3,4 Hz, 2H), 3,49 – 3,40 (m, 1H), 2,88 – 2,74 (m, 2H), 2,62 – 2,51 (m, 1H), 2,36 (d, *J* = 3,8 Hz, 6H), 2,12 – 1,93 (m, 2H), 1,51 (dd, *J* = 6,9, 11,1 Hz, 3H), 1,45 – 1,30 (m, 3H), 1,18 (dd, *J* = 2,7, 6,7 Hz, 3H), 0,93 (dd, *J* = 6,7, 10,2 Hz, 3H).

Ejemplo 123: 2-[(2*S*,5*R*)-4-(but-2-inoil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-12,12,17,18,21-pentafluoro-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,19-(etandiiliden)pirido[4,3-*f*]pirimido[1,6-*h*][1,8,10]benzoxadiazaciclodecín-4-ona



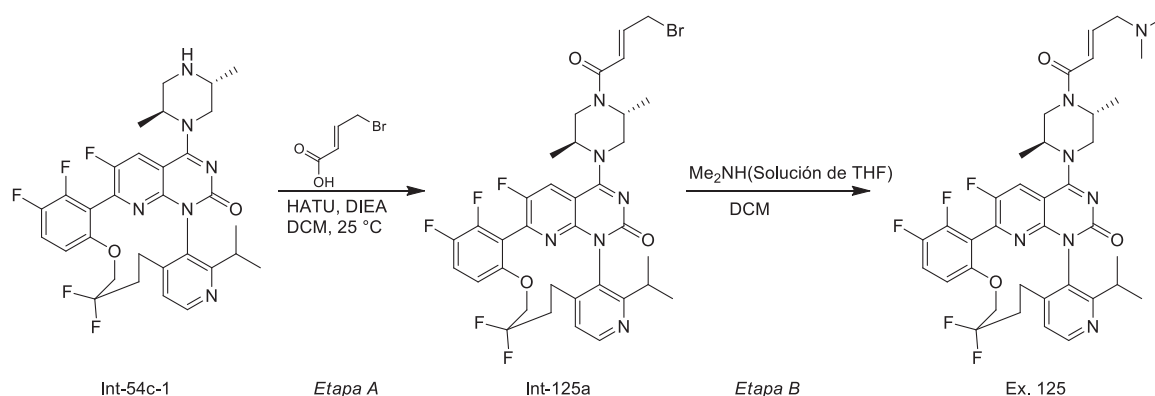
A una solución de **Int-54c-1** (20 mg, 0,033 mmol) en DCM (1 ml) se añadió but-2-inoic acid (3,3 mg, 0,039 mmol), DIEA (0,017 ml, 0,098 mmol) y HATU (19 mg, 0,049 mmol) a 25°C y la solución resultante se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Agela DuraShell C18 150 mm x 25 mm, 5 um; Condición: agua (0,05 % de NH₃H₂O+10 mM de NH₄HCO₃)–ACN) para dar 2–[(2*S*,5*R*)–4–(but-2-inoil)–2,5-dimetilpiperazin-1-il]–12,12,17,18,21-pentafluoro-6–(propan-2-il)–10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,19-(etandiiliden)pirido[4,3-*f*]pirimido[1,6-*h*][1,8,10]benzoxadiazacicotridecin-4-ona (**Ej. 123**). MS (ESI): *m/z* 681 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄): δ 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,33 (dd, *J* = 8,8, 13,5 Hz, 1H), 7,40 (q, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,08 (br d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,06 (br s, 1H), 4,82 – 4,49 (m, 2H), 4,33 – 4,19 (m, 1H), 4,13 (q, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,80 – 3,41 (m, 3H), 2,89 – 2,70 (m, 3H), 2,11 (d, *J* = 10,1 Hz, 5H), 1,61 – 1,50 (m, 3H), 1,46 – 1,28 (m, 3H), 1,18 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,95 (t, *J* = 6,3 Hz, 3H).

Ejemplo 124: 2–[(2*S*,5*R*)–2,5-dimetil-4–(2-metilprop-2-enoil)piperazin-1-il]–12,12,17,18,21-pentafluoro-6–(propan-2-il)–10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,19-(etandiiliden)pirido[4,3-*f*]pirimido[1,6-*h*][1,8,10]benzoxadiazacicotridecin-4-ona



A una solución de **Int-54c-1** (20 mg, 0,033 mmol) en DCM (1 ml) se añadió DIEA (0,017 ml, 0,098 mmol) y cloruro de metacrilóilo (6,8 mg, 0,065 mmol) a 0 °C y la solución resultante se agitó a 25 °C durante 0,5 h. El solvente se removió soplando nitrógeno y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Agela DuraShell C18 150 mm x 25 mm, 5 um; Condición: agua (0,05 % de NH₃H₂O+10 mM de NH₄HCO₃)-ACN) para dar 2-[(2*S*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(2-metilprop-2-enoil)piperazin-1-il]-12,12,17,18,21-pentafluoro-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,19-(etandiiliden)pirido[4,3-*f*]pirimido[1,6-*h*][1,8,10]benzoxadiazaciclodecin-4-ona (**Ej. 124**). MS (ESI): *m/z* 683 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄): δ 8,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,41 – 8,28 (m, 1H), 7,40 (q, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,12 – 7,02 (m, 1H), 5,34 (br d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,24 – 4,98 (m, 2H), 4,69 – 4,46 (m, 2H), 4,37 – 3,46 (m, 5H), 2,91 – 2,68 (m, 3H), 2,28 – 1,96 (m, 5H), 1,57 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,46 – 1,31 (m, 3H), 1,18 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,00 – 0,89 (m, 3H).

Ejemplo 125: 2-[(2*S*,5*R*)-4-[(2*E*)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-12,12,17,18,21-pentafluoro-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,19-(etandiiliden)pirido[4,3-*f*]pirimido[1,6-*h*][1,8,10]benzoxadiazaciclodecin-4-ona



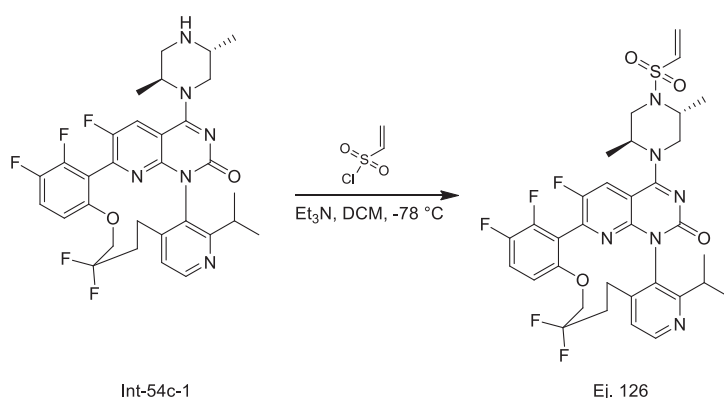
Etapa A: **Int-125a**

A una solución de **Int-54c-1** (20 mg, 0,033 mmol) en DCM (1 ml) se añadió ácido (*E*)-4-bromobut-2-enoico (6,4 mg, 0,039 mmol), DIEA (0,017 ml, 0,098 mmol) y HATU (19 mg, 0,049 mmol) a 25 °C y la solución resultante se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar **Int-125a**, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI): *m/z* 761 y 763 [M+H]⁺.

Etapa B: 2-{(2*S*,5*R*)-4-[(2*E*)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il}-12,12,17,18,21-pentafluoro-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,19-(etandiiliden)pirido[4,3-*f*]pirimido[1,6-*h*][1,8,10]benzoxadiazacicotridecin-4-ona (Ej. 125)

A una solución de **Int-125a** (24 mg, 0,025 mmol) en DCM (1 ml) se añadió dimetilamina (0,200 ml, 0,400 mmol) (2 M en THF) a 25 °C y la solución resultante se agitó a 25 °C durante 1 h. El solvente se removió soplando nitrógeno y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Agela DuraShell C18 150 mm x 25 mm, 5 um; Condición: agua (0,05% de NH₃H₂O+10 mM de NH₄HCO₃)-ACN) para dar 2-{(2*S*,5*R*)-4-[(2*E*)-4-(dimetilamino)but-2-enoil]-2,5-dimetilpiperazin-1-il}-12,12,17,18,21-pentafluoro-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,19-(etandiiliden)pirido[4,3-*f*]pirimido[1,6-*h*][1,8,10]benzoxadiazacicotridecin-4-ona (**Ej. 125**). MS (ESI): *m/z* 726 [M+H]⁺. ¹H RMN (500 MHz, Metanol-*d*₄): δ 8,36 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,23 (dd, *J* = 8,9, 20,0 Hz, 1H), 7,28 (q, *J* = 9,4 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,96 (br d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,88 – 6,75 (m, 1H), 6,74 – 6,64 (m, 1H), 5,01 – 4,78 (m, 2H), 4,62 – 4,24 (m, 2H), 4,01 (q, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,90 – 3,71 (m, 2H), 3,68 – 3,38 (m, 3H), 2,62 (d, *J* = 6,7 Hz, 9H), 2,16 – 1,88 (m, 2H), 1,45 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,36 – 1,20 (m, 3H), 1,06 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 0,82 (dd, *J* = 6,7, 11,9 Hz, 3H).

Ejemplo 126: 2-[(2*S*,5*R*)-4-(etenesulfonil)-2,5-dimetilpiperazin-1-il]-12,12,17,18,21-pentafluoro-6-(propan-2-il)-10,11,12,13-tetrahidro-4*H*-1,19-(etandiiliden)pirido[4,3-*f*]pirimido[1,6-*h*][1,8,10]benzoxadiazacicotridecin-4-ona



A una solución de **Int-54c-1** (20 mg, 0,033 mmol) en DCM (0,5 ml) se añadió TEA (0,014 ml, 0,098 mmol) y cloruro de etensulfonilo (6,2 mg, 0,049 mmol) disuelto en DCM (0,5 ml) a –78 °C y la solución resultante se agitó a –78 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se neutralizó con MeOH (0,5 ml) a –78 °C y el solvente se removió soplando nitrógeno. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Agela DuraShell C18 150 mm x 25 mm, 5 um; Condición:

agua (0,05 % de $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ +10 mM de NH_4HCO_3)–ACN) para dar 2–[(2*S*,5*R*)–4–(etenesulfonil)–2,5–dimetilpiperazin–1–il]–12,12,17,18,21–pentafluoro–6–(propan–2–il)–10,11,12,13–tetrahidro–4*H*–1,19–(etandiiliden)pirido[4,3–*f*]pirimido[1,6–*h*][1,8,10]benzoxadiazaciclotridecin–4–ona (**Ej. 126**). MS (ESI): m/z 705 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8,52 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 – 7,18 (m, 1H), 7,12 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 6,88 – 6,77 (m, 1H), 6,48 (dd, J = 9,8, 16,6 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,01 (br s, 1H), 4,32 – 4,22 (m, 2H), 3,99 – 3,89 (m, 2H), 3,64 – 3,57 (m, 1H), 3,51 – 3,45 (m, 2H), 2,87 – 2,74 (m, 2H), 2,61 – 2,49 (m, 1H), 2,12 – 1,95 (m, 2H), 1,60 (br s, 3H), 1,32 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

ENSAYOS BIOLÓGICOS:

Procedimiento para el ensayo de intercambio de nucleótidos catalizado por SOS

El ensayo de intercambio de nucleótidos catalizado por SOS utiliza un complejo preformado de proteína KRAS biotinilada recombinante que contiene mutaciones G12C/C51S/C80L/C118S (183 aminoácidos; biotina en K10; secuencia líder que es un AviTag; en adelante denominada SEQ ID NO: 1 o “Proteína G12C de KRAS biotinilada”), Bodipy–GDP y estreptavidina de terbio. Se añaden compuestos a este complejo y luego, después de la incubación durante 60 minutos, la mezcla se trata con proteína SOS recombinante y GTP sin marcar. Los inhibidores de molécula pequeña estabilizan el complejo Bodipy–GDP mientras que la proteína no tratada intercambia rápidamente Bodipy–GDP por GTP sin marcar, lo que da como resultado una señal TR–FRET reducida.

La proteína G12C de KRAS biotinilada (SEQ ID NO: 1) se diluye a 2 μM en un amortiguador de EDTA (HEPES 20 mM, cloruro de sodio 150 mM, EDTA 10 mM y Tween al 0,01 %) y se incuba a temperatura ambiente durante una hora. Esta mezcla se diluye luego a 90 nM en un amortiguador de ensayo (HEPES 20 mM, cloruro de sodio 150 mM, cloruro de magnesio 10 mM y Tween al 0,005 %) que contiene 15 nM de estreptavidina de terbio (Invitrogen, N.º de catálogo: PV3577) y 900 nM de Bodipy–GDP y se incuba a temperatura ambiente durante seis horas. Esta solución se conoce como mezcla de G12C de KRAS biotinilada.

Cada compuesto de prueba (solución madre 10 mM en DMSO) se diluye en DMSO para hacer una serie de diluciones triples de 10 puntos en una microplaca de bajo volumen muerto de 384 pocillos (Labcyte, N.º catálogo: LP–0200). Una vez realizadas las titulaciones, se dispensan acústicamente 10 nL de los compuestos diluidos en una placa de 384 pocillos (Corning, N.º de catálogo: 3820) utilizando un Echo 550 (Labcyte).

Cada pocillo de la placa recibe 3 μ L de mezcla de G12C de KRAS biotinilada que se había estado incubando durante seis horas y 3 μ L de amortiguador de ensayo utilizando un BioRAPTR (Beckman Coulter) y se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos. A continuación, cada pocillo recibe 3 μ L de proteína SOS humana recombinante 240 nM y GTP 9 mM (Sigma, G8877) en amortiguador de ensayo y se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos.

La señal de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo de la placa se mide en un lector de placas Envision (PerkinElmer): filtro de excitación = 340 nm; emisión1 = 495 nm; emisión2 = 520 nm; espejo dicróico = D400/D505; tiempo de retardo = 100 μ s. La señal de cada pocillo se determina como la relación entre la emisión a 520 nm respecto de 495 nm. El efecto porcentual de cada pocillo se determina después de la normalización para controlar los pocillos que contienen DMSO (sin efecto) o una concentración saturante de inhibidor (efecto máximo). El efecto aparente en función de la concentración del compuesto se ajusta a una ecuación logística de cuatro parámetros.

15 Procedimiento para el ensayo de fosfo-ERK celular

Se cultivaron células NCI-H358 (ATCC[®] CRL-5807[™]) en un matraz T150 en un medio de crecimiento (medio RPMI 1640-GlutaMAX[™]-I (ThermoFisher Scientific 61870) que contenía suero bovino fetal al 10 % (ThermoFisher Scientific 10091148)). Las células se recolectaron en el medio de crecimiento después de la digestión con TrypLE (ThermoFisher Scientific 12604021) y se sembraron en una placa de cultivo celular recubierta de colágeno de 384 pocillos (Corning 356702) a una densidad de 15.000 células/pocillo, y se incubaron a 37 °C, 5 % de CO₂ durante la noche. Se prepararon las titulaciones de respuesta a la dosis de compuesto y se dispensaron cantidades apropiadas de compuestos en una placa intermedia de 384 pocillos usando un manipulador de líquidos Echo 550. Se añadió medio RPMI 1640-GlutaMAX[™]-I a la placa intermedia y se transfirió a una placa de cultivo celular de 384 pocillos, que se incubó a 37°C, 5% de CO₂ durante 2 horas. Después de retirar el medio de la placa, las células se lisaron en amortiguador de lisis de Alpha SureFire[®] Ultra[™] Multiplex p-Erk y el kit de ensayo de Erk total (PerkinElmer MPSU-PTERK) que contenía un cóctel de inhibidor de fosfatasa y proteasa Halt[™] (ThermoFisher Scientific 78446) a temperatura ambiente con agitación constante a 300 rpm durante 30 minutos. A continuación, los lisados celulares se transfirieron a una placa OptiPlate-384 (PerkinElmer 6005620) y la fosforilación de Erk y los niveles de Erk total se detectaron mediante el kit Alpha SureFire Ultra Multiplex p-Erk (PerkinElmer MPSU-PTERK) siguiendo el protocolo del fabricante. Las placas de ensayo se leyeron en un lector de placas multimodo

EnVision (PerkinElmer), y se utilizó la relación de p-Erk frente a Erk total en cada pocillo como la lectura final. Las curvas de respuesta a la dosis se analizaron utilizando un modelo logístico de 4 parámetros para calcular los valores de IC₅₀ utilizando el *software* Spotfire.

5 Tabla 1. Potencia aparente *in vitro* (IC₅₀) en el ensayo de intercambio de nucleótidos catalizado por SOS con un tiempo de preincubación de 60 minutos antes de la adición de SOS. Potencia *in vitro* en el ensayo de fosfo-ERK celular después de 2 horas de incubación.

Ejemplo	IC ₅₀ (nM) a 60 min (SOS)	IC ₅₀ (nM) pERK (célula)
1a	11	21
2a	2677	13930
3a	4425	19090
3b	15	93
4a	2,4	1,5
4b	6886	1159
5	898	4445
6	9,2	45
7	6,9	34
8	3,5	2,2
9	1414	3832
10a	4,3	6,7
10b	2593	4382
11a	19	395
12a	3,9	6,9
13a	7,2	27
13b	8535	22100
14a	8,1	1240
15a	6,5	11
16a	9,8	79
16b	10	109
17a	11	66
17b	370	1179
18a	10	35
19a	6,8	117
19b	4525	>30.000
20a	12	30
20b	1379	4759
50	1,1	4,4
51-1	1,0	13
52	1,8	9,3

Ejemplo	IC₅₀ (nM) a 60 min (SOS)	IC₅₀ (nM) pERK (célula)
54	2,4	16
55	2,7	29
56	1,1	8,0
57	0,51	6,1
58	0,74	14
59	0,91	6,1
60	1,5	17
61	2,3	43
62	3,5	54
63	3,6	2,0
64	5,7	33
65	2,6	15
66	5,3	30
67	12	50
68	4,5	6,3
70	1,8	19
73	6,5	13
74	0,51	3,6
75	1,7	8,8
76	2,3	3,6
77	2,4	45
78	2,4	18
79	2,6	7,0
80	2,6	54
81	2,9	21
82	5,9	36
83	11	8,9
84	38	119
85	47	198
86	64	389
87	461	3210
88	1,1	96
89	71	4156
90	1,4	6,8
91	113	410
92	0,71	12
93	31	572
94	3,4	42
95	2,5	15
96	3,8	32
97	0,56	3,0

Ejemplo	IC ₅₀ (nM) a 60 min (SOS)	IC ₅₀ (nM) pERK (célula)
98	11	49
99	12	22
100	25	508
101	29	137
102	35	149
103	107	847
104	1468	8852
105	1910	3599
106	2553	5617
107	10	20
108	20	68
109	2,3	21
110	4,5	23
111	17	154
112	23	26
113	33	113
114	43	112
115	237	1021
116	1100	2726
117	17	44
118–1	192	651
118–2	54	1219
119	2,6	5,1
120	4,3	11
121	195	>30000

Secuencia de proteínas

Proteína G12C de KRAS biotinilada

GLNDIFEAQKIEWHETAYKLVVVGACGVGKSALTIQLIQNHFVDEYDPTIEDSYRKQVVI
 5 DGETSLLDILDTAGQEEYSAMRDQYMRTGEGFLLVFAINNTKSFEDIHHYREQIKRVKD
 SEDVPMVLVGNKSDLPSRTVDTKQAQDLARSYGIPFIETSAKTRQGVDDAFYTLVREIR
 KHKEK (SEQ ID NO: 1)