COMPUESTOS DE ISOINDOLINONA E INDAZOL PARA LA DEGRADACIÓN DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EGFR)

REFERENCIA CRUZADA A LAS SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reclama el beneficio de la Solicitud Provisional de E.U.A. 62/951,464 que se presentó el 20 de diciembre del 2019, y la Solicitud Provisional de E.U.A. 62/951,467 que se presentó el 20 de diciembre del 2019, cuya totalidad se incorpora por referencia, para todos los fines.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención proporciona compuestos que degradan el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), incluyendo formas mutantes a través de la ubiquitinación de la proteína EGFR y la subsiguiente degradación proteasómica. Los compuestos son útiles para el tratamiento de varios tipos de cáncer.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los receptores de tirosina quinasas de la familia HER son mediadores del crecimiento, la diferenciación y la supervivencia celular. La familia de receptores incluye cuatro miembros diferentes, es decir, receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, ErbBl, o HER1), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) y HER4 (ErbB4). Tras la unión del ligando, los receptores forman homo y heterodímeros y la activación subsiguiente de la actividad intrínseca de la tirosina quinasa conduce a la auto-fosforilación de los receptores y la activación de las moléculas de señalización corriente abajo (Yarden, Y., Sliwkowski, MX. Untangling the ErbB signaling network. Nature Review Mol Cell Biol. 2001 Feb;2(2): 127-37). Estas moléculas de señalización promueven el crecimiento y proliferación celular. La desregulación de EGFR por sobreexpresión o mutación ha estado implicada en muchos tipos de cáncer humano incluyendo cáncer colorrectal, pancreático, gliomas, de cabeza y cuello y de pulmón, en particular cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC). Varios agentes dirigidos a EGFR se han desarrollado con los años (Ciardiello, F., and Tortora, G. (2008). EGFR antagonists in cancer treatment. The New England journal of medicine 358, 1160-1174). Erlotinib (Tarceva®), un inhibidor reversible de la tirosina quinasa EGFR se aprobó en numerosos países para el tratamiento de NSCLC recurrente.

Una impresionante actividad de agente único de los inhibidores de la tirosina quinasa de EGFR se observó en un subconjunto de pacientes con NSCLC cuyos tumores albergan mutaciones en el dominio de la quinasa somática, mientras que el beneficio clínico en pacientes con EGFR de tipo

silvestre se ve muy disminuido (Paez, J. *et al.* (2004). EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. Science (New York, NY 304, 1497-1500). Las mutaciones somáticas más comunes de EGFR son las deleciones del exón 19 con delta 746-750 la mutación más prevalente y las sustituciones de aminoácidos del exón 21 con L858R la mutación más frecuente (Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. Nat Rev Cancer. 2007 Mar;7(3): 169-81).

La resistencia al tratamiento surge con frecuencia, a menudo debido a la mutación secundaria de T790M dentro del sitio de ATP del receptor. Algunos inhibidores irreversibles mutantes selectivos desarrollados son altamente activos contra el mutante T790M, pero su eficacia se puede ver comprometida por la mutación adquirida de C797S, que es el residuo de cisteína con el cual pueden formar un enlace covalente clave (Thress, K. S. et al. Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M. Nat. Med. 21, 560-562 (2015)). Wang informó además que la mutación C797S es un mecanismo importante para la resistencia a los inhibidores de EGFR dirigidos a T790M (Wang *et al.* EGFR C797S mutation mediates resistance to third-generation inhibitors in T790M-positive non-small cell lung cancer, J Hematol Oncol. 2016; 9: 59). Las mutaciones adicionales que provocan resistencia a Osimertinib se describen por Yang, por ejemplo L718Q.(Yang *et al*, Investigating Novel Resistance Mechanisms to Third-Generation EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Osimertinib in Non–Small Cell Lung Cancer Patients, Clinical Cancer Research, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2310). Las estrategias de direccionamiento de mutaciones adicionales se conocen incluidas las mutaciones de resistencia dirigidas a EGFRL858R/T790M y EGFRL858R/T790M/C797S en el tratamiento del NSCLC (Lu *et al.* Targeting $EGFR^{L858R/T790M}$ and $EGFR^{L858R/T790M/C797S}$ resistance mutations in NSCLC: Current developments in medicinal chemistry, Med Res Rev 2018; 1-32).

Ejemplos adicionales de inhibidores de EGFR, en particular inhibidores selectivos de T790M que contienen mutantes de EGFR, también se han descrito incluyendo los descritos en WO2014081718, WO2014210354, WO2018/115218, WO2018220149, WO2020002487, y ZHOU *et al*., "Novel mutant-selective EGFR kinase inhibitors against EGFR T790M", NATURE, (20091224), vol. 462, no. 7276, doi:10.1038/nature08622, ISSN 0028-0836, páginas 1070 – 1074.

Dado que la mayoría de los inhibidores de la tirosina quinasa del EGFR disponibles se dirigen al sitio ATP de la quinasa, existe la necesidad de nuevos agentes terapéuticos que funcionen de manera diferente, por ejemplo, a través de mutantes de EGFR resistentes a los fármacos.

Estudios recientes sugieren que los sitios alostéricos que se dirigen deliberadamente conducen a inhibidores selectivos de mutantes (Jia *et al.* Overcoming EGFR(T790M) and EGFR(C797S) resistance with mutant-selective allosteric inhibitors, June 2016, Nature 534, 129-132).

El campo de la degradación de proteínas dirigida promovida por moléculas pequeñas se ha

estudiado intensamente (Collins *et al.*, Biochem J, 2017, 474(7), 1127-47). La degradación de proteínas juega un papel en varias funciones celulares. Por ejemplo, el cuerpo utiliza la degradación de proteínas para ajustar las concentraciones de las proteínas reguladoras a través de la degradación en pequeños péptidos para mantener la salud y la productividad de las células.

Cereblon es una proteína que forma un complejo de ubiquitina ligasa E3, que ubiquitina varias otras proteínas. Cereblon se conoce como el objetivo primario para los análogos de la talidomida contra el cáncer. Una expresión más alta de cereblon se ha relacionado con la eficiencia de los análogos de talidomida en la terapia del cáncer.

Los compuestos se han descritos como moduladores útiles de la ubiquitinación dirigida, por ejemplo, los compuestos descritos en WO2013020557, WO2013063560, WO2013106643, WO/2013170147, WO2016011906, y WO/2019183523 se pueden utilizar como ubiquitinación dirigida. Los moduladores adicionales para la ubiquitinación dirigida incluyen los descritos en Ranok Therapeutics Hangzhou WO2020206608 y WO2020207396; los descritos por Arvinas en WO2015160845, WO2016149668, WO2016197032, WO2017011590, WO2017030814, WO2018144649, WO2018226542, y WO2019199816; los descritos por Dana-Farber Cancer Institute en WO2016105518, WO2017007612, WO2017024317, WO2017024318, WO2017117473, WO2017117474, WO2018148443, WO2018148440, y WO2019165229; los descritos por Kymera en WO2019/060742, WO2019/140387, y WO2020/01022; y los descritos por C4 Therapeutics Inc. en WO2017197036, WO2017197046, WO2017197051, WO2017197055, WO2018237026, WO2019099868, WO2019191112, WO2019204353, WO2019236483, WO2020132561, WO2020181232, y WO2020210630.

Algunas de las moléculas específicas para la degradación de EGFR también se han descrito, por ejemplo, el Dana-Farber Cancer Institute describió los degradadores de EGFR en WO2017185036. F. Hoffman-La-Roche describió los degradadores de EGFR en WO2019121562 y WO2019149922. Arvinas ha descrito degradadores de EGFR en WO2018119441.

A pesar de estos esfuerzos, existe aún una necesidad de nuevos moduladores de EGFR para tratar trastornos mediados por EGFR en hospederos y en particular humanos, que lo necesitan.

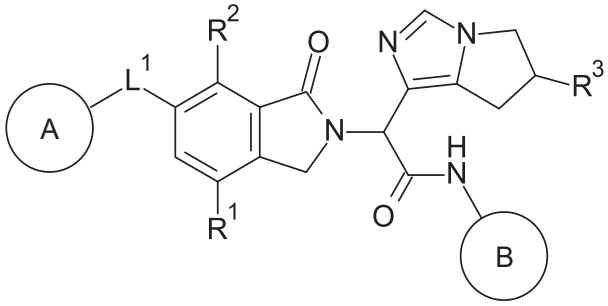
BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Se proporcionan compuestos y sus usos y fabricación que degradan la proteína del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) a través de la vía del proteosoma de la ubiquitina (UPP). La presente invención proporciona compuestos de la Fórmula I, II, III, o IV o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos que incluyen un Ligando de direccionamiento que se une a EGFR, una porción de unión a Ligasa E3 (típicamente a través de una subunidad de cereblon) y un Enlazador que une

covalentemente el Ligando de direccionamiento a la porción de unión a Ligasa E3. En ciertas modalidades, la porción de unión a Ligasa E3 es una porción de A o A*, el Enlazador es una porción de L^1 o L^2, y el resto de la molécula es la porción del Ligando de direccionamiento de EGFR. En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención degrada EGFR con una mutación o combinación de mutaciones, por ejemplo, una mutación seleccionada de T790M, L858R, y C797S; la combinación de dos mutaciones seleccionadas de T790M, L858R, y C797S; o la combinación de tres mutaciones seleccionadas de T790M, L858R, y C797S. En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención es un degradador selectivo de T790M/L858R, T790M/L858R/C797S, L858R, o L858R/C797S que contiene los mutantes de EGFR.

Un compuesto de la presente invención proporcionado en la presente o su sal farmacéuticamente aceptable y/o su composición farmacéuticamente aceptable se puede utilizar para tratar un trastorno que es mediado por EGFR. En algunas modalidades, un método para tratar a un paciente con un trastorno mediado por EGFR se proporciona, que incluye administrar una cantidad efectiva de uno o más compuestos como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, al paciente, normalmente un humano, opcionalmente en una composición farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula I

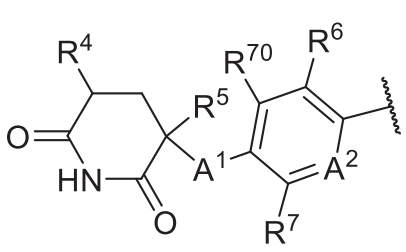


(I)

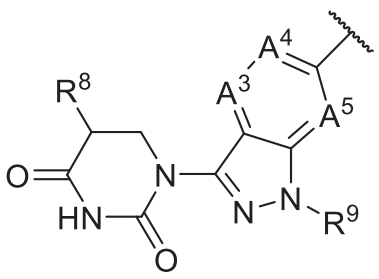
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde:

A se selecciona de los sistemas del anillo AF y AG;



AF



AG

A^1 se selecciona de

i) -NH-, y

ii) -O-;

A^2 se selecciona de

i) -N-, y

ii) $-CR^{52}-$;

A^3 se selecciona de

i) -N-, y

ii) $-CR^{53}-$;

A^4 se selecciona de

i) -N-, y

ii) $-CR^{54}-$;

A^5 se selecciona de

i) -N-, y

ii) $-CR^{55}-$;

R^1 se selecciona de

i) H,

ii) halógeno

iii) alquilo de C_{1-6};

R^{52} se selecciona de

i) H,

ii) halógeno,

iii) ciano,

iv) alcoxi de C_{1-6},

v) halo-C_{1-6}-alcoxi,

vi) alquilo de C_{1-6},

vii) halo-C_{1-6}-alquilo,

viii) cicloalquilo de C_{3-8}, y

ix) halo-C_{3-8}-cicloalquilo;

R^{53}, R^{54} y R^{55} se seleccionan independientemente de

i) H,

ii) halógeno,

iii) alquilo de C_{1-6},

iv) halo-C_{1-6}-alquilo,

v) cicloalquilo de C_{3-8}, y

vi) halo-C_{3-8}-cicloalquilo;

R^2 se selecciona de

i) H,

ii) halógeno,

iii) alquilo de C_{1-6},

iv) halo-C_{1-6}-alquilo,

v) cicloalquilo de C_{3-8}, y

vi) halo-C_{3-8}-cicloalquilo;

R^3 se selecciona de

i) H,

ii) halógeno,

iii) alquilo de C_{1-6},

iv) halo-C_{1-6}-alquilo,

v) cicloalquilo de C_{3-8}, y

vi) halo-C_{3-8}-cicloalquilo;

R^4 y R^5 son H;

o R^4 y R^5 juntos forman -$(CH_2)_q$-;

q es 1 o 2;

R^6 se selecciona de

i) H,

ii) halógeno,

iii) ciano,

iv) alcoxi de C_{1-6},

v) halo-C_{1-6}-alcoxi,

vi) alquilo de C_{1-6},

vii) halo-C_{1-6}-alquilo,

viii) cicloalquilo de C_{3-8}, y

ix) halo-C_{3-8}-cicloalquilo;

R^7 se selecciona de

i) H,

ii) halógeno,

iii) ciano,

iv) alquilo de C_{1-6},

v) halo-C_{1-6}-alquilo,

vi) cicloalquilo de C_{3-8}, y

vii) halo-C_{3-8}-cicloalquilo;

R^{70} se selecciona de

i) H,

ii) halógeno,

iii) ciano,

iv) alquilo de C_{1-6},

v) halo-C_{1-6}-alquilo,

vi) cicloalquilo de C_{3-8}, y

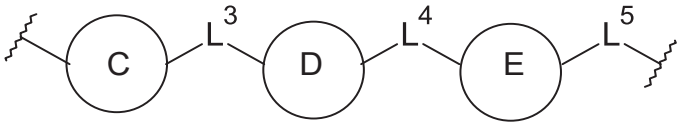
vii) halo-C_{3-8}-cicloalquilo;

R^8 es H;

R^9 se selecciona de

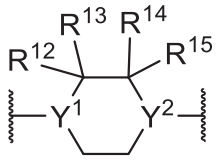
i) H, y

ii) alquilo de C_{1-6};

L^1 es 

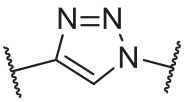
;

C está ausente o se selecciona de los sistemas del anillo F, G y H;



F


G



H

Y^1 se selecciona de

i) -N-, y

ii) -CH-;

Y^2 se selecciona de

i) -N-, y

ii) -CR^{16}-;

R^{12}, R^{13}, R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de

i) -H-,

ii) halógeno, e

iii) hidroxi-C_{1-6}-alquilo;

R^{16} se selecciona de

i) -H-,

ii) hidroxi, y

iii) fluoro;

L^3 está ausente o se selecciona de

i) $-(CH_2)_m-C(O)-$,

ii) $-C(O)-(CH_2)_p-$,

iii) $-C(O)-C(O)-$,

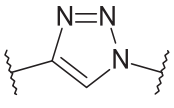
iv) $-NR^{10}-C(O)-$,

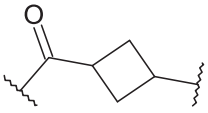
v) $-C(O)-NR^{10}-$,

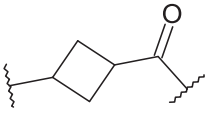
vi) $-C(O)O-$,

vii) $-CH_2-CF_2-CH_2-$,

viii) $-CH_2-$,

ix)  ,

x)  , y

xi)  ;

m es 0, 1 o 2;

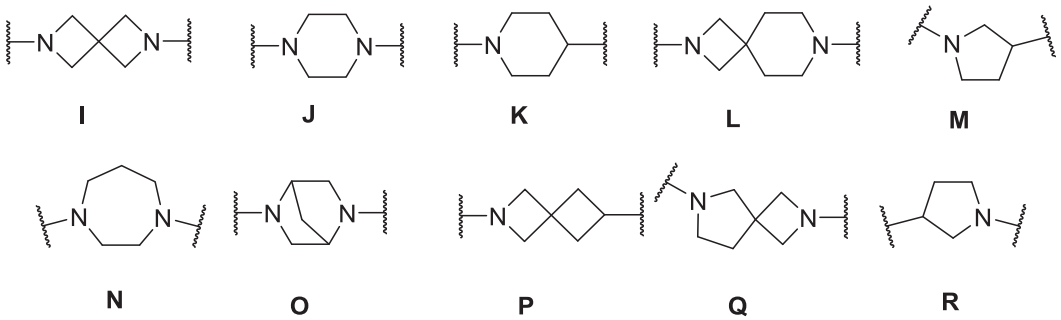
p es 0, 1, 2 o 3;

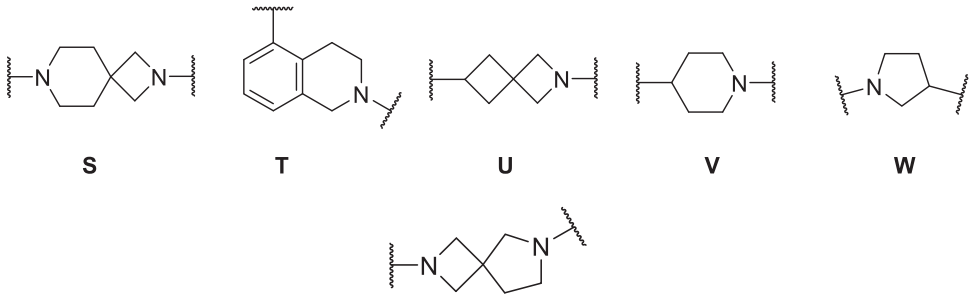
R^{10} se selecciona de

i) H, y

ii) alquilo de C_{1-6};

D se selecciona de los sistemas del anillo I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W y X, todos los sistemas del anillo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de R^{80}, R^{81} y R^{82};





S T U V W

X

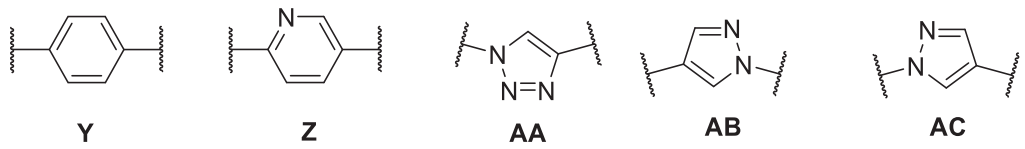
$R^{80,}$ R^{81} y R^{82} se seleccionan independientemente de

i) halógeno,
ii) ciano,
iii) hidroxi,
iv) hidroxi- C_{1-6}-alquilo,
v) alcoxi de C_{1-6},
vi) halo-C_{1-6}-alcoxi,
vii) alquilo de C_{1-6},
viii) halo-C_{1-6}-alquilo,
ix) cicloalquilo de C_{3-8}, y
x) halo-C_{3-8}-cicloalquilo;

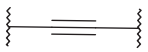
L^4 está ausente o se selecciona de

i) -NR^{11}-C(O)-,
ii) -CH_2-, y
iii) -O-;

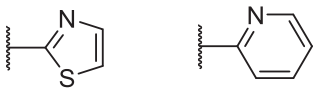
E se selecciona de los sistemas del anillo Y, Z, AA, AB y AC;



Y Z AA AB AC

L^5 está ausente o  ;

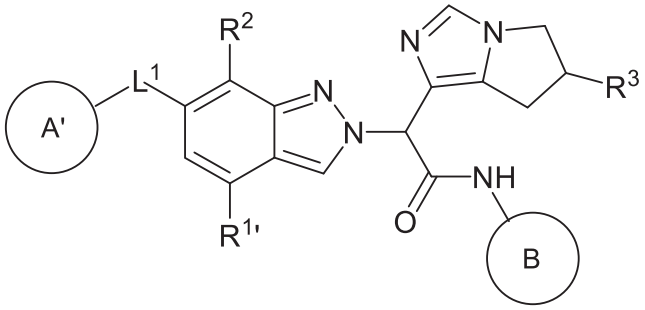
B se selecciona del sistema del anillo AD y AE;



AD AE .

En otro aspecto de la invención, un compuesto de la Fórmula II, o una sal farmacéuticamente

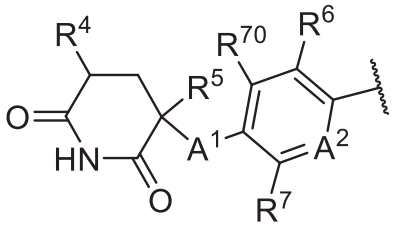
aceptable del mismo se proporciona



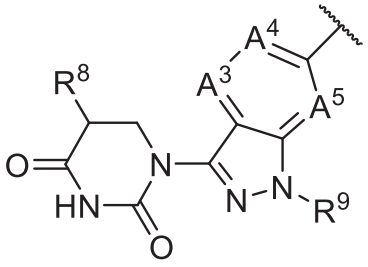
(II)

en donde

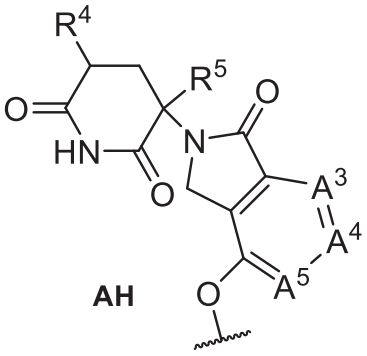
A' se selecciona de los sistemas del anillo AF, AG y AH;



AF



AG



AH

$R^{1'}$ se selecciona de

i) H,

ii) halógeno,

iii) alquilo de C_{1-6}

iv) ciano,

v) alcoxi de C_{1-6},

vi) halo-C_{1-6}-alcoxi,

vii) alquilo de C_{1-6},

viii) halo-C_{1-6}-alquilo,

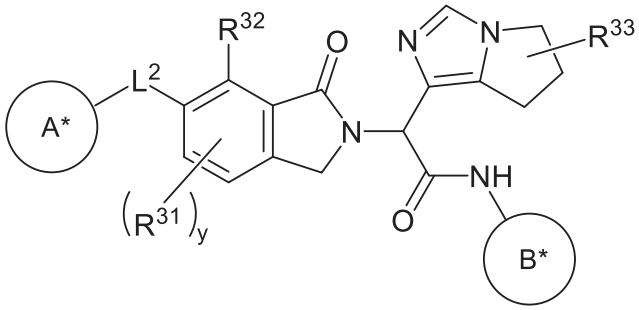
ix) cicloalquilo de C_{3-8}, y

x) halo-C_{3-8}-cicloalquilo;

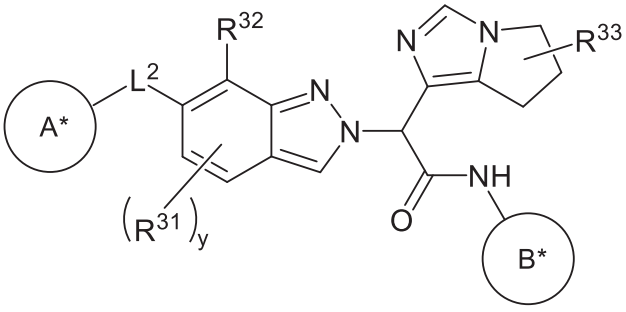
y las variables restantes son como se definen en la presente.

En ciertos aspectos, se proporciona un isótopo, N-óxido o estereoisómero de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composición del mismo. En otros aspectos, se proporciona un isótopo, N-óxido o estereoisómero de Fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composición del mismo.

Otros aspectos de la presente invención proporcionan un compuesto de la Fórmula III o Fórmula IV:



(III)

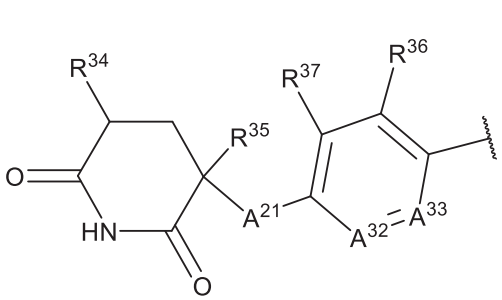


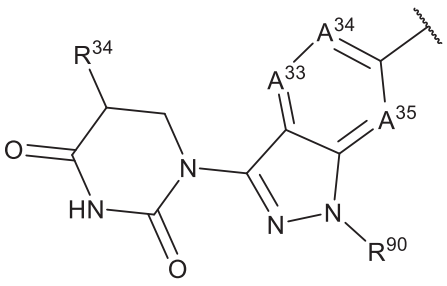
(IV)

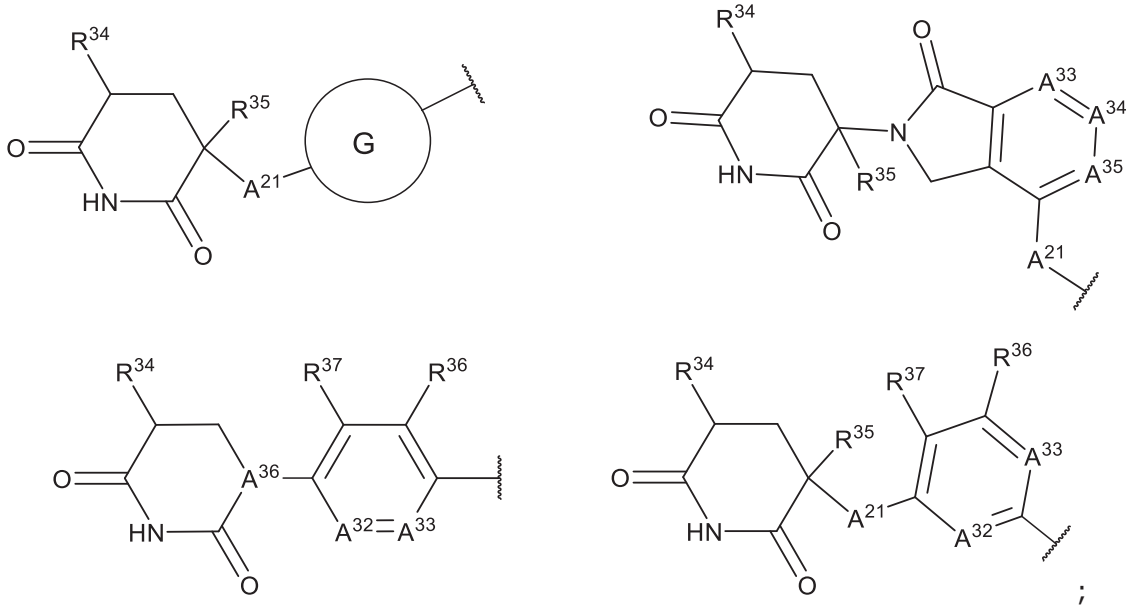
o una sal, isótopo, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable el mismo, opcionalmente como parte de una composición farmacéutica;

en donde:

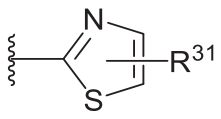
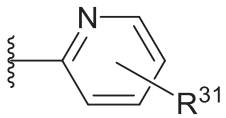
A* se selecciona de:



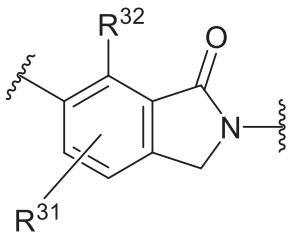
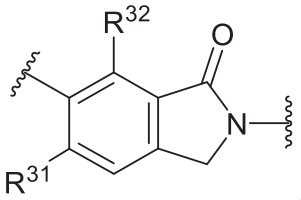
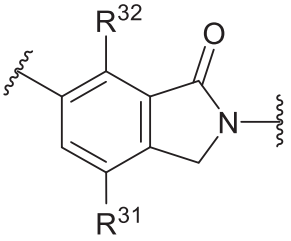
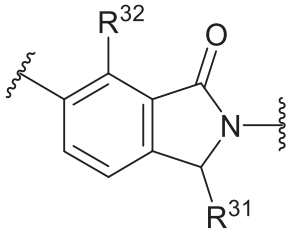




;

B* es heteroarilo o arilo que se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes R^{31}; en ciertas modalidades B* se selecciona de  y  ;

y es 0, 1, 2, o 3;

R^{31} se selecciona independientemente en cada aparición de H, halógeno (F, Cl, Br, o I), alquilo de C_{1-6}, ciano, alcoxi de C_{1-6}, halo-C_{1-6}-alcoxi, halo-C_{1-6}-alquilo, cicloalquilo de C_{3-8}, y halo-C_{3-8}-cicloalquilo y se puede ubicar en cualquier anillo en donde esté presente en un biciclo, por ejemplo incluye  ,  ,  , y  ;

R^{32} es hidrógeno, halógeno (F, Cl, Br, o I), alquilo de C_{1-6}, halo-C_{1-6}-alquilo, cicloalquilo de C_{3-8}, o halo-C_{3-8}-cicloalquilo;

R^{33} es hidrógeno, halógeno (F, Cl, Br, o I), alquilo de C_{1-6}, halo-C_{1-6}-alquilo, cicloalquilo de C_{3-}

$_{8}$, o halo-C_{3-8}-cicloalquilo y se puede ubicar en el anillo dihidropirrol o imidazol;

R^{34} se selecciona independientemente en cada aparición de H, F, alquilo de C_{1-6}, halo-C_{1-6}-alquilo, cicloalquilo de C_{3-8}, y halo-C_{3-8}-cicloalquilo;

R^{35} se selecciona en cada aparición de H, halógeno (F, Cl, Br, o I), alquilo de C_{1-6}, halo-C_{1-6}-alquilo, y cicloalquilo de C_{3-};

o R^{34} y R^{35} se combinan para formar $–(CH_2)_q-$;

R^{36} y R^{37} se seleccionan independientemente de H, halógeno (F, Cl, Br, o I), ciano, alcoxi de C_{1-6}, halo-C_{1-6}-alcoxi(por ejemplo F, Cl, o Br), alquilo de C_{1-6}, halo-C_{1-6}-alquilo (por ejemplo F, Cl, o Br), cicloalquilo de C_{3-8}, y halo-C_{3-8}-cicloalquilo;

o R^{36} y R^{37} juntos se combinan para formar un ciclo de 5- o 6- miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes R^{31};

R^{42} se selecciona independientemente en cada aparición de H, halógeno (F, Cl, Br, o I), ciano, alcoxi de C_{1-6}, halo-C_{1-6}-alcoxi, alquilo de C_{1-6}, halo-C_{1-6}-alquilo, cicloalquilo de C_{3-8}, y halo-C_{3-8}-cicloalquilo;

R^{90} es H, alquilo de C_{1-6}, o cicloalquilo de C_{3-6};

El anillo G es un heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{42}, por ejemplo, un anillo heteroarilo de 5- o 6-miembros con 1, 2, o 3 N heteroátomos;

A^{21} es -NH-, -O-, $-CH_2-$, o $-NR^{100}-$;

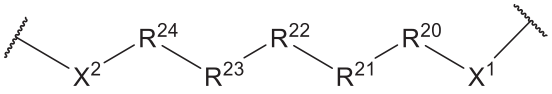
R^{100} es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo; o según lo permita la valencia R^{100} se puede combinar con R^{37} para formar un heterociclo de 5-8 miembros o heteroarilo de 5 miembros;

A^{32}, A^{33}, A^{34}, y A^{35} se seleccionan independientemente de -N- y $-CR^{42}-$;

A^{36} es -N- o $-CR^{35}-$;

L^2 es un grupo de enlace bivalente (un enlazador) que conecta A* y cualquiera de la isoindolinona o indazol, por ejemplo, pero sin limitarse a un grupo de enlace bivalente de la Fórmula LI; y en donde las variables restantes son como se definen en la presente.

En ciertas modalidades L^2 es de la fórmula:



(LI).

en donde,

X^1 y X^2 se seleccionan independientemente en cada aparición del enlace, heterociclo, arilo, heteroarilo, biciclo, alquilo, alifático, heteroalifático, $-NR^{27}-$, $-CR^{40}R^{41}-$, -O-, -C(O)-, $-C(NR^{27})-$, -C(S)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$ y–S-; cada uno de los cuales heterociclo, arilo, heteroarilo y biciclo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{40};

R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, y R^{24} se seleccionan independientemente en cada aparición del grupo que consiste en un enlace, alquilo, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -SO_2-, -S(O)-, -C(S)-, -C(O)NR^{27}-, -NR^{27}C(O)-, -O-, -S-, -NR^{27}-, oxialquileno, -C($R^{40}R^{40}$)-, -P(O)(OR^{26})O-, -P(O)(OR^{26})-, biciclo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxi, arilo, heterociclo, alifático, heteroalifático, heteroarilo, ácido láctico, ácido glicólico y carbociclo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{40};

R^{26} se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heterociclo, alifático y heteroalifático;

R^{27} se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alifático, heteroalifático, heterociclo, arilo, heteroarilo, -C(O)(alifático, arilo, heteroalifático o heteroarilo), -C(O)O(alifático, arilo , heteroalifático o heteroarilo), alqueno y alquino;

R^{40} se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en hidrógeno, R^{27}, alquilo, alqueno, alquino, fluoro, bromo, cloro, hidroxilo, alcoxi, azida, amino, ciano, -NH (alifático, incluyendo el alquilo), -N(alifático, incluyendo el alquilo)$_2$, -$NHSO_2$(alifático, incluyendo el alquilo), -N(alifático, incluyendo el alquilo)SO_2alquilo, -$NHSO_2$(arilo, heteroarilo o heterociclo), -N(alquilo)SO_2(arilo, heteroarilo o heterociclo), -$NHSO_2$alquenilo, -N(alquilo)SO_2alquenilo, -$NHSO_2$alquinilo, -N(alquilo)SO_2alquinilo, haloalquilo, alifático, heteroalifático, arilo, heteroarilo, heterociclo, oxo y cicloalquilo; además, cuando lo permita la valencia, dos grupos R^{40} unidos al mismo carbono pueden unirse para formar un espirociclo de 3 a 8 miembros; y,

R^{41} es alifático, arilo, heteroarilo, o hidrógeno.

Cada combinación de variables, sustituyentes, modalidades y los compuestos que resultan de estas combinaciones, se considera descrita de manera específica e individual, ya que dicha descripción es solo por conveniencia de espacio y no pretende describir solo un género o incluso un subgénero de compuestos.

Un compuesto de la presente invención se puede utilizar para tratar trastornos mediados por EGFR tales como cáncer de colon; cáncer de recto; cáncer de pulmón, incluido el cáncer de pulmón de células no pequeñas; cáncer de mama, incluyendo cáncer de mama positivo para HER-2, cáncer de mama ER+ (positivo para estrógeno), cáncer de mama PR+ (positivo para progesterona) o cáncer de mama triple negativo; cáncer de cabeza y cuello; glioblastoma; cáncer de páncreas; cáncer de tiroides; astrocitoma; cáncer de esófago; cáncer de cuello uterino; sarcoma sinovial; cáncer de ovarios; cáncer de hígado; cáncer de vejiga; o cáncer de riñón.

En ciertas modalidades, se proporciona un método de tratamiento que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula I, II, III, o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente en necesidad del mismo, por ejemplo, un humano, opcionalmente

en un portador farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, en ciertas modalidades, un compuesto de la Fórmula I, II, III, o IV se administra a un humano, para tratar un cáncer.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar cáncer de pulmón. En ciertas modalidades, el cáncer de pulmón es un cáncer de pulmón de células no pequeñas.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar cáncer de mama. En ciertas modalidades, el cáncer de mama es un cáncer de mama HER-2 positivo. En ciertas modalidades, el cáncer de mama es cáncer de mama ER+. En ciertas modalidades, el cáncer de mama es cáncer de mama PR+. En ciertas modalidades, el cáncer de mama es un cáncer de mama triple negativo.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar cáncer colorrectal o de recto.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar cáncer de cabeza y cuello o cáncer de esófago.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar glioblastoma. En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar cáncer de páncreas.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar cáncer de tiroides.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar cáncer de ovarios, cáncer de útero o cáncer de cuello uterino.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar cáncer de riñón, cáncer de hígado o cáncer de vejiga.

En ciertas modalidades, el compuesto de la presente invención proporciona una o más e incluso puede proporcionar múltiples ventajas sobre el tratamiento tradicional con un ligando del EGFR. Por ejemplo, el compuesto degradante de EGFR de la presente invención puede a) superar la resistencia en ciertos casos; b) prolongar la cinética del efecto del fármaco destruyendo la proteína, requiriendo de este modo la resíntesis de la proteína incluso después de que el compuesto haya sido metabolizado; c) apuntar a todas las funciones de una proteína a la vez en lugar de una actividad catalítica específica o un evento de unión; y/o d) tienen una mayor potencia en comparación con los inhibidores debido a la posibilidad de que la molécula pequeña actúe catalíticamente.

En un aspecto, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar un cáncer mediado por EGFR, en donde el EGFR ha mutado del tipo silvestre. Existen un número de posibilidades para las mutaciones del EGFR. En ciertas modalidades no limitativas, la mutación se encuentra en el exón 18, el exón 19, el exón 20 o el exón 21, o cualquier combinación de los mismos. En ciertas modalidades

no limitativas, la mutación está en la posición L858, E709, G719, C797, L861, T790, o L718 o cualquier combinación de las mismas. En ciertas modalidades, la mutación es una mutación L858R, T790M, L718Q, L792H, y/o C797S o cualquier combinación de las mismas.

En ciertos aspectos, el cáncer ha desarrollado una o más mutaciones del EGFR después del tratamiento con por lo menos un inhibidor de EGFR que puede ser un inhibidor no covalente (incluyendo, más no limitándose a, gefitinib, erlotinib, lapatinib o vandetanib) o un inhibidor covalente (tal como afatinib, osimertinib o dacomitinib). En otro aspecto, el cáncer ha desarrollado una o más mutaciones del EGFR después del tratamiento con un anticuerpo tal como cetuximab, panitumab o necitumab. En incluso otro aspecto, el cáncer tiene una o más mutaciones del EGFR o mutaciones no EGFR que hacen que el cáncer sea intrínsecamente resistente al tratamiento con inhibidores de EGFR, por ejemplo, una inserción somática del exón 20, una mutación asomática de PIK3CA, pérdida de la expresión de PTEN, amplificación de MET o una mutación de KRAS.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar un cáncer que es resistente a, o ha adquirido una resistencia a, un inhibidor de EGFR de primera generación tal como erlotinib, gefitinib, y/o lapatinib. En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar un cáncer que es resistente a, o ha adquirido una resistencia a un inhibidor de EGFR de segunda generación tal como afatinib y/o dacomitinib. En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar un cáncer que es resistente a, o ha adquirido una resistencia a un inhibidor de EGFR de tercera generación tal como osimertinib.

En algunas modalidades, la proteína del EGFR mutada en el tejido enfermo tiene una mutación L858, por ejemplo L858R.

En ciertas modalidades, el compuesto de la presente invención se utiliza para tratar un trastorno mediado por EGFR mutante, en el que EGFR tiene una mutación en uno de por lo menos uno de los sitios de aminoácidos enumerados a continuación o una combinación de los mismos. La mutación, por ejemplo, se puede seleccionar de una de las mutaciones ejemplares listadas, o puede ser una mutación diferente.

Aminoácido	**Mutaciones ejemplares**
C797	C797S
E709	E709A, E709G, E709K, E709V
G719	G719A, G719S, G719C, G719D
G724	G724S
G119	G119A
G796	G796S, G796C
L718	L718V, L718Q
L792	L792H; L792V
L858	L858R
L861	L861Q
S768	S768I

Aminoácido	Mutaciones ejemplares
T790	T790M

En determinadas modalidades, el trastorno mediado por EGFR mutante tiene dos mutaciones seleccionadas del cuadro anterior. En otras modalidades, el trastorno mediado por EGFR mutante tiene tres mutaciones seleccionadas del cuadro anterior. En otras modalidades, el trastorno mediado por EGFR mutante tiene cuatro o más mutaciones, que se pueden seleccionar opcionalmente del cuadro anterior.

En ciertas modalidades el trastorno mediado por EGFR mutante tiene una mutación L858R y una mutación adicional que puede ser seleccionada opcionalmente del cuadro anterior. En algunas de estas modalidades, el trastorno mediado por EGFR mutante tiene una mutación L858R y dos mutaciones adicionales que pueden ser seleccionadas opcionalmente del cuadro anterior. En otras modalidades el trastorno mediado por EGFR mutante tiene una mutación L858R y tres mutaciones adicionales que pueden ser seleccionadas opcionalmente del cuadro anterior.

En ciertas modalidades el trastorno mediado por EGFR mutante tiene una mutación T790M y una mutación adicional seleccionada opcionalmente del cuadro anterior. En otras modalidades, el trastorno mediado por EGFR mutante tiene una mutación T790M y dos mutaciones adicionales seleccionadas opcionalmente del cuadro anterior. En otras modalidades el trastorno mediado por EGFR mutante tiene una mutación T790M y tres mutaciones adicionales seleccionadas opcionalmente del cuadro anterior.

En ciertas modalidades el trastorno mediado por EGFR mutante tiene una mutación L718Q y una mutación adicional seleccionada opcionalmente del cuadro anterior. En otras modalidades, el trastorno mediado por EGFR mutante tiene una mutación L718Q y dos mutaciones adicionales seleccionadas opcionalmente del cuadro anterior. En otras modalidades el trastorno mediado por EGFR mutante tiene una mutación L718Q y tres mutaciones adicionales seleccionadas opcionalmente del cuadro anterior.

En ciertas modalidades, el trastorno mediado por EGFR es cáncer mediado por EGFR mutante.

En ciertas modalidades, el cáncer mediado por EGFR tiene una mutación de S768I, L718V, L792H, L792V, G796S, G796C, G724S, y/o G719A.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar un cáncer mediado por EGFR que tiene una mutación de cambio de marco, por ejemplo, una eliminación breve en el marco. En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar un cáncer mediado por EGFR, en donde el EGFR tiene una deleción del exón 19. En ciertas modalidades, la deleción del exón 19 es una deleción que incluye los aminoácidos LREA (L747-A750). En ciertas modalidades, la deleción del exón 19 es una deleción que incluye los aminoácidos ELREA (E746-A750).

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar un cáncer mediado por EGFR, en donde el EGFR tiene una mutación L858R en el exón 21.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención es más activo contra un trastorno impulsado por un EGFR mutante que un EGFR tipo silvestre.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar un cáncer mediado por EGFR, en donde el EGFR tiene una o más deleciones del exón 18.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar EGFR con una mutación E709, por ejemplo, E709A, E709G, E709K o E709V.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar EGFR con una mutación L718, por ejemplo, L718Q.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar EGFR con una mutación G719, por ejemplo, G719S, G719A, G719C o G719D.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar un cáncer mediado por EGFR, en donde el EGFR tiene una o más inserciones en el exón 19 y/o una o más inserciones en el exón 20.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar el cáncer de EGFR mutante S7681. En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar el cáncer de EGFR mutante EGFR L861Q. En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar el cáncer de EGFR mutante C797S.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar un cáncer de EGFR mutante T790M, L858R.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar un cáncer de EGFR mutante L718Q, L858R.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar un cáncer de EGFR mutante L792H, L858R.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar un cáncer de EGFR mutante C797S, L858R.

En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención proporciona un perfil mejorado de eficacia y/o seguridad en relación con por lo menos un inhibidor de EGFR conocido. Por ejemplo, el degradador de la presente invención tiene la eficiencia de una porción de unión a proteínas solo inhibidor combinada con la actividad de degradación catalítica de la degradación protesomal activada por cereblon. Esto proporciona actividad rápida contra el EGFR sobreexpresado objetivo por medio de una porción activa que puede "volver a la acción" rápidamente y repetir la función catalítica. De esta forma, el EGFR se destruye rápidamente como lo hizo con un inhibidor suicida covalente, tal como osimertinib, pero sin al mismo tiempo destruir el fármaco activo.

En ciertas modalidades, el compuesto degradador de la presente invención tiene una o más ventajas en el tratamiento de un trastorno mediado por EGFR que utilizando solo un inhibidor de

enzimas.

En ciertas modalidades, menos de los compuestos descritos en el presente se necesitan para el tratamiento de un trastorno mediado por EGFR, que por mol de la porción del Ligando de direccionamiento de EGFR solo.

En ciertas modalidades, el compuesto de la presente invención tiene menos de por lo menos un efecto secundario en el tratamiento de un trastorno mediado por EGFR, que por mol de la porción de Ligando de direccionamiento de EGFR solo.

En ciertas modalidades, un régimen de dosis menos frecuente de un compuesto seleccionado descrito en la presente se necesita para el tratamiento de un trastorno mediado por EGFR, que la dosis por mol de la porción del Ligando de direccionamiento de EGFR solo.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto como se describe en la presente, o un enantiómero, diastereómero o estereoisómero del mismo, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica, para usarse en la fabricación de un medicamento para inhibir o prevenir un trastorno mediado por EGFR o para modular o diminuir la cantidad del EFGR.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto como se describe en la presente, o un enantiómero, diastereómero o estereoisómero del mismo, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o su composición farmacéutica, para usarse en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por EGFR.

En ciertas modalidades, un compuesto seleccionado como se describe en la presente es útil para tratar un trastorno que comprende una proliferación celular anormal tal como un tumor o cáncer, en donde el EGFR es una proteína oncogénica o un mediador de señalización de la vía de proliferación celular anormal y su degradación disminuye el crecimiento celular anormal.

En ciertas modalidades, el compuesto seleccionado de la Fórmula I, II, III o IV o su sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tiene por lo menos una sustitución isotópica deseada de un átomo, en una cantidad por encima de la abundancia natural del isótopo, es decir, enriquecida.

En ciertas modalidades, el compuesto de la Fórmula I, II, III, o IV, o su sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incluye un átomo de deuterio o múltiples átomos de deuterio.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención es útil para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico del cáncer.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención tiene una porción de unión a Ubiquitina Ligasa E3 que está unida a una porción que se une a la proteína objetivo EGFR, en donde la proteína objetivo está próxima a la ubiquitina ligasa para efectuar la degradación de dicha proteína.

Otras características y ventajas de la presente invención serán evidentes de la siguiente descripción detallada.

La presente invención de este modo incluye por lo menos las siguientes características:

(a) Un compuesto de Fórmula I, II, III, o IV como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado isotópico (que incluye un derivado deuterado) del mismo;

(b) Un método para tratar un trastorno mediado por EGFR, tal como una proliferación celular anormal, incluyendo el cáncer, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I, II, III o IV, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente, a un paciente que lo necesite;

(c) Un compuesto de la Fórmula I, II, III, o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado isotópico (incluyendo un derivado deuterado) del mismo para usarse en el tratamiento de un trastorno que es mediado por EGFR, por ejemplo, una proliferación celular anormal tal como un tumor o cáncer;

(d) Uso de un compuesto de la Fórmula I, II, III, o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad efectiva en el tratamiento de un paciente que lo necesita, normalmente un humano, con un trastorno mediado por EGFR, por ejemplo, una proliferación celular anormal tal como un tumor o cáncer;

(e) Uso de un compuesto de la Fórmula I, II, III, o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado isotópico (incluyendo un derivado deuterado) del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por EGFR, por ejemplo, una proliferación celular anormal tal como un tumor o cáncer;

(f) Un método para tratar un trastorno mediado por EGFR mutante, tal como una proliferación celular anormal, incluyendo el cáncer, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I, II, III o IV, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se describe en la presente, a un paciente que lo necesite;

(g) Un compuesto de la Fórmula I, II, III, o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado isotópico (incluyendo un derivado deuterado) del mismo para usarse en el tratamiento de un trastorno que es mediado por EGFR mutante, por ejemplo, una proliferación celular anormal tal como un tumor o cáncer;

(h) Uso de un compuesto de la Fórmula I, II, III, o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad efectiva en el tratamiento de un paciente que lo necesita, normalmente un humano, con un trastorno mediado por EGFR mutante, por ejemplo, una proliferación celular anormal tal como un tumor o cáncer;

(i) Uso de un compuesto de la Fórmula I, II, III, o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado isotópico (incluyendo un derivado deuterado) del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por EGFR mutante, por ejemplo, una proliferación celular anormal tal como un tumor o cáncer;

(j) Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva para tratar a un paciente de un compuesto de la Fórmula I, II, III, o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable, derivado isotópico del mismo; y opcionalmente, un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable;

(k) Un compuesto de la Fórmula I, II, III, o IV, como se describe en la presente como una mezcla de enantiómeros o diastereómeros (según corresponda), que incluye un racemato;

(l) Un compuesto de la Fórmula I, II, III, o IV, como se describe en la presente en forma enriquecida enantiomérica o diastereoméricamente (según sea relevante), que incluye un enantiómero o diastereómero aislado (es decir, aproximadamente más del 85, 90, 95, 97 o 99% de pureza); y

(m) Un proceso para la preparación de productos terapéuticos que contienen una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula I, II, III, o IV, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se describe en la presente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Se proporcionan compuestos y sus usos y fabricación que degradan la proteína del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) a través de la vía del proteosoma de la ubiquitina (UPP). La presente invención proporciona compuestos de la Fórmula I, II, III, o IV o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos que incluyen un Ligando de direccionamiento que se une a EGFR, una porción de unión a Ligasa E3 (típicamente a través de una subunidad de cereblon) y un Enlazador que une covalentemente el Ligando de direccionamiento a la porción de unión a Ligasa E3. En ciertas modalidades, la porción de unión a Ligasa E3 es una porción de A o A*, el Enlazador es una porción de L^1 o L^2, y el resto de la molécula es la porción del Ligando de direccionamiento de EGFR. En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención degrada EGFR con una mutación o combinación de mutaciones, por ejemplo, una mutación seleccionada de T790M, L858R, y C797S; la combinación de dos mutaciones seleccionadas de T790M, L858R, y C797S; o la combinación de dos mutaciones seleccionadas de T790M, L858R, y C797S. En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención es un degradador selectivo de T790M/L858R, T790M/L858R/C797S, L858R, y/o L858R/C797S que contiene los mutantes de EGFR.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención proporciona un perfil mejorado de eficacia y/o seguridad con relación a por lo menos un inhibidor de EGFR conocido. Por ejemplo, el degradador de la presente invención tiene la eficiencia de una porción de unión a proteínas solo inhibidor combinada con la actividad de degradación catalítica de la degradación protesomal activada por cereblon. Esto proporciona actividad rápida contra el EGFR sobreexpresado objetivo por medio de una porción activa que puede "volver a la acción" rápidamente y repetir la función catalítica. De esta forma, el EGFR se destruye rápidamente como lo hizo con un inhibidor suicida covalente, tal como

osimertinib, pero sin al mismo tiempo destruir el fármaco activo.

I. Definiciones

Las siguientes definiciones de los términos generales usados en la presente descripción se aplican ya sea si los términos aparecen solos o en combinación con otros grupos.

A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos utilizados en esta solicitud, incluyendo la especificación y las reivindicaciones, tienen las definiciones como se dan a continuación. Debe tenerse en cuenta que, tal como se usan en la especificación y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

El término "alcoxi de C_{1-6}" denota un grupo de la fórmula -O-R', en donde R' es un grupo alquilo de C_{1-6}, particularmente alquilo de C_{1-3}. Ejemplos de los grupos alcoxi de C_{1-6} incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi y terc-butoxi. Ejemplos particulares son metoxi, etoxi e isopropoxi. El ejemplo más particular es metoxi.

El término "alquilo de C_{1-6}", solo o en combinación con otros grupos, representa un radical hidrocarburo que puede ser lineal o ramificado, con ramificación simple o múltiple, en donde el grupo alquilo en general comprende de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo (Me), etilo (Et), propilo, isopropilo (i-propilo), n-butilo, i-butilo (isobutilo), 2-butilo (sec-butilo), t-butilo (*terc*-butilo), isopentilo, 2-etil-propilo (2- metil-propilo), 1,2-dimetil-propilo y similares. Un grupo específico es metilo.

El término "ciano" representa un grupo -C≡N.

El término "cicloalcoxi de C_{3-8}" representa un grupo de la fórmula -O-R', en donde R' es un grupo cicloalquilo de C_{3-8}. Ejemplos del grupo cicloalcoxi incluyen ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi. El ejemplo particular es ciclopropoxi.

El término "cicloalquilo de C_{3-8}" representa un grupo hidrocarburo monocíclico o bicíclico saturado monovalente de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo. Bicíclico significa un sistema de anillos que consta de dos carbociclos saturados que tienen uno o dos átomos de carbono en común. Ejemplos de cicloalquilo de C_{3-8} monocíclico son ciclopropilo, ciclobutanilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Ejemplo del cicloalquilo de C_{3-8} bicíclico es espiro[3.3]heptanilo. Los grupos cicloalquilo de C_{3-8} monocíclico particulares son ciclopropilo, ciclobutanilo. Los grupos cicloalquilo de C_{3-8} monocíclico más particulares incluyen ciclopropilo.

El término "halo-C_{1-6}-alcoxi" representa un grupo alcoxi de C_{1-6} en donde por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi de C_{1-6} ha sido reemplazado por los mismos átomos de halógeno o diferentes. El término "perhalo-C_{1-6}-alcoxi" representa un grupo alcoxi de C_{1-6} en donde todos los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi de C_{1-6} han sido reemplazados por los mismos átomos

de halógeno o diferentes. Ejemplos de halo-C_{1-6}-alcoxi incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fluoroetoxi, difluoroetoxi, trifluoroetoxi, trifluorometiletoxi, trifluorodimetiletoxi y pentafluoroetoxi. Los grupos de halo-C_{1-6}-alcoxi particulares incluyen fluorometoxi, rifluoroetoxi, difluorometoxi, difluoroetoxi, trifluorometoxi, trifluorometiletoxi y trifluorodimetiletoxi. Ejemplos más particulares son fluorometoxi, difluorometoxi y trifluorometoxi.

El término "halo-C_{1-6}-alquilo" representa un grupo alquilo de C_{1-6} en donde por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo de C_{1-6} ha sido reemplazado por los mismos átomos de halógeno o diferentes. El término "perhalo-C_{1-6}-alquilo-C_{1-6}-alquilo" representa un grupo -C_{1-6}-alquilo-C_{1-6}-alquilo en donde todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilo han sido reemplazados por los mismos átomos de halógeno o diferentes. Ejemplos del halo-C_{1-6}-alquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, trifluorometiletilo y pentafluoroetilo. Los grupos halo-C_{1-6}-alquilo particulares incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, trifluoroetilo y difluoroetilo. Los grupos halo-C_{1-6}-alquilo más particulares incluyen fluorometilo.

El término "halo-C_{3-8}-cicloalcoxi" representa un grupo cicloalcoxi de C_{3-8} en donde por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo cicloalcoxi de C_{3-8} ha sido reemplazado por los mismos átomos de halógeno o diferentes. El término "perhalo- C_{3-8}-cicloalcoxi" representa un grupo cicloalcoxi de C_{3-8} en donde todos los átomos de hidrógeno del grupo cicloalcoxi de C_{3-8} han sido reemplazados por los mismos átomos de halógeno o diferentes. Ejemplos del halo-C_{3-8}-cicloalcoxi incluyen fluorociclopropoxi, fluorociclobutoxi, fluorociclopentiloxi, fluorociclohexiloxi, fluorocicloheptiloxi, difluorociclopropoxi, difluorociclobutoxi, difluorociclopentiloxi, difluorociclohexiloxi y difluorocicloheptiloxi.

El término "halo-C_{3-8}-cicloalquilo" representa un grupo cicloalquilo de C_{3-8} en donde por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo cicloalquilo de C_{3-8} ha sido reemplazado por los mismos átomos de halógeno o diferentes. El término "perhalo- C_{3-8}-cicloalquilo" representa un grupo cicloalquilo de C_{3-8} en donde todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilo han sido reemplazados por los mismos átomos de halógeno o diferentes. Ejemplos de halo-C_{3-8}-cicloalquilo incluyen fluorociclopropilo, fluorociclobutanilo, fluorociclopentilo, fluorociclohexilo, fluorocicloheptilo, difluorociclopropilo, difluorociclobutanilo, difluorociclopentilo, difluorociclohexilo o difluorocicloheptilo.

El término "halógeno", solo o en combinación con otros grupos, representa cloro (Cl), yodo (I), fluoro (F) y bromo (Br). Los grupos específicos son F y Cl.

El término "hidroxi" representa un grupo -OH.

El término "hidroxi-C_{1-6}-alquilo alquilo" representa un grupo C_{1-6}-alquilo alquilo en donde por lo menos un átomo de hidrógeno del grupo C_{1-6}-alquilo alquilo ha sido reemplazado por un grupo hidroxi. Ejemplos de hidroxi-C_{1-6}-alquilo incluyen hidroximetilo, hidroxietilo e hidroxipropilo. El ejemplo particular es hidroximetilo.

El término "farmacéuticamente aceptable" representa un atributo de un material que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otro modo indeseable, y es aceptable para uso veterinario así como para uso farmacéutico humano.

El término "una sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal que es adecuada para usarse en contacto con los tejidos de humanos y animales. Ejemplos de sales adecuadas con ácidos inorgánicos y orgánicos son, pero no se limitan a ácido acético, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico, ácido succínico, ácido sulfúrico (ácido sulfúrico), ácido tartárico, ácido trifluoroacético y similares. Los ácidos particulares son ácido fórmico, ácido trifluoroacético y ácido clorhídrico. Un ácido específico es ácido trifluoroacético.

Los términos "sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable" se refiere a portadores y sustancias auxiliares tal como diluyentes o excipientes que son compatibles con otros ingredientes de la formulación.

El término "composición farmacéutica" abarca un producto que comprende ingredientes especificados en cantidades o proporciones predeterminadas, así como cualquier producto que resulta, directa o indirectamente, de combinar los ingredientes específicos en cantidades específicas. En particular, abarca un producto que comprende uno o más ingredientes activos y un portador opcional que comprende ingredientes inertes, como también cualquier producto que resulta, directa o indirectamente, de la combinación, formación de complejos o agregación de dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más ingredientes.

"Cantidad terapéuticamente efectiva" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar un estado de enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para el estado de la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente efectiva" variará dependiendo del compuesto, el estado de la enfermedad que se trata, la gravedad de la enfermedad tratada, la edad y salud relativa del sujeto, la vía y la forma de administración, el juicio del médico o veterinario tratante, y otros factores.

El término "como se define en la presente" y "como se describe en la presente" cuando se refiere a una variable incorpora por referencia la definición amplia de la variable, así como las definiciones en particular, más en particular y más particularmente, si las hubiere.

Los términos "tratar", "poner en contacto" y "reaccionar" cuando se refieren a una reacción química significan agregar o mezclar dos o más reactivos en condiciones apropiadas para producir el producto indicado y/o deseado. Se debe apreciar que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado puede no necesariamente resultar directamente de la combinación de dos reactivos que

se agregaron inicialmente, es decir, puede haber uno o más intermediarios que se producen en la mezcla que por último conduce a la formación del producto indicado y/o deseado.

El término "excipiente farmacéuticamente aceptable" representa cualquier ingrediente que no tiene actividad terapéutica y no es tóxico tal como desintegrantes, aglutinantes, rellenos, solventes, reguladores de pH, agentes tonificantes, estabilizadores, antioxidantes, agentes tensoactivos o lubricantes utilizados en la formulación de productos farmacéuticos.

El término "composición farmacéutica" abarca un producto que comprende ingredientes especificados en cantidades o proporciones predeterminadas, así como cualquier producto que resulta, directa o indirectamente, de combinar los ingredientes específicos en cantidades específicas. En particular, abarca un producto que comprende uno o más ingredientes activos y un portador opcional que comprende ingredientes inertes, como también cualquier producto que resulta, directa o indirectamente, de la combinación, formación de complejos o agregación de dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más ingredientes.

El término "inhibidor" representa un compuesto que compite con, reduce o evita la unión de un ligando particular a un receptor particular o que reduce o evita la función de una proteína particular.

El término "concentración inhibidora máxima media" (CI_{50}) representa la concentración de un compuesto particular que se requiere para obtener 50% de inhibición de un proceso biológico in vitro. Los valores de CI_{50} se pueden convertir de forma logarítmica a valores de pCI_{50} (-log CI_{50}), en donde los valores más altos indican potencia exponencialmente mayor. El valor de CI_{50} no es un valor absoluto sino que depende de las condiciones experimentales, por ejemplo, concentraciones empleadas. El valor de CI_{50} se puede convertir en una constante de inhibición absoluta (K_i) utilizando la ecuación de Cheng-Prusoff (Biochem. Pharmacol. (1973) 22:3099).

"Cantidad terapéuticamente efectiva" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para tratar un estado de enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para el estado de la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente efectiva" variará dependiendo del compuesto, el estado de la enfermedad que se trata, la gravedad de la enfermedad tratada, la edad y salud relativa del sujeto, la vía y la forma de administración, el juicio del médico o veterinario tratante, y otros factores.

El término "aromático" representa la idea convencional de aromaticidad como se define en la literatura, en particular en IUPAC - Compendium of Chemical Terminology, 2nd, A. D. McNaught & A. Wilkinson (Eds). Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997).

Siempre que un carbono quiral esté presente en una estructura química, se pretende que todos los estereoisómeros asociados con ese carbono quiral estén incluidos en la estructura como estereoisómeros puros, así como mezclas de los mismos.

En ciertas modalidades, los isótopos se incorporan en los compuestos de la invención. Estos isótopos incluyen, pero no se limitan a. isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor, y cloro tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{18}F, ^{35}S, y ^{36}Cl respectivamente. En una modalidad no limitante, los compuestos marcados isotópicamente se pueden usar en estudios metabólicos (con, por ejemplo, ^{14}C), estudios de cinética de reacción (con, por ejemplo, ^{2}H o ^{3}H), técnicas de detección o de formación de imágenes, tales como tomografía por emisión de positrones (PET) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) que incluye ensayos de distribución de tejido de sustrato o fármaco, o en el tratamiento radiactivo de pacientes. Además, cualquier átomo de hidrógeno presente en el compuesto de la invención puede estar sustituido con un átomo de ^{18}F, una sustitución que puede ser particularmente deseable para estudios de PET o SPECT.

En una modalidad no limitante, la sustitución de un átomo de hidrógeno por un átomo de deuterio se puede proporcionar en cualquier compuesto descrito en el presente documento. Por ejemplo, cuando cualquiera de los grupos es, o contiene, por ejemplo, mediante sustitución, metilo, etilo o metoxi, el residuo alquilo puede ser opcionalmente deuterado (en modalidades no limitativas, CDH_2, CD_2H, CD_3, CH_2CD_3, CD_2CD_3, $CHDCH_2D$, CH_2CD_3, $CHDCHD_2$, $OCDH_2$, OCD_2H, o OCD_3 etc.). En ciertas otras modalidades, cuando dos sustituyentes se combinan para formar un ciclo, los carbonos no sustituidos pueden ser opcionalmente deuterados. En ciertas modalidades, se coloca por lo menos un deuterio en un átomo que tiene un enlace que se rompe durante el metabolismo del compuesto in vivo, o que está a uno, dos o tres átomos alejado del enlace metabolizado (por ejemplo, al que se puede hacer referencia como un efecto de isótopo α, β o γ, o primario, secundario o terciario).

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se marca isotópicamente. En ciertas modalidades por lo menos un grupo R seleccionado independientemente de R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{26}, R^{27}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{37}, R^{40}, R^{41}, R^{42}, R^{52}, R^{53}, R^{54}, R^{55}, R^{70}, R^{80}, R^{81}, R^{82}, R^{90}, o R^{100} está marcado isotópicamente con 1, 2 o más isótopos según lo permita la valencia. En ciertas modalidades, el marcador isotópico es deuterio. En ciertas modalidades, se coloca al menos un deuterio en un átomo que tiene un enlace que se rompe durante el metabolismo del compuesto in vivo, o que está a uno, dos o tres átomos alejados del enlace metabolizado (por ejemplo, al que se puede hacer referencia como un efecto de isótopo α, β o γ, o primario, secundario o terciario). En otra modalidad, el marcador isotópico es ^{13}C. En otras modalidades, el marcador isotópico es ^{18}F.

En ciertas modalidades, los compuestos de la presente invención pueden formar un solvato con un solvente (incluida agua). Por lo tanto, en una modalidad no limitante, la invención incluye una forma solvatada de los compuestos descritos en este documento. El término "solvato" se refiere a un complejo molecular de un compuesto de la presente invención (que incluye una sal del mismo) con una o más moléculas de solvente. Los ejemplos no limitantes de solventes son agua, etanol,

isopropanol, dimetilsulfóxido, acetona y otros solventes orgánicos habituales.

En ciertas modalidades, "alquenilo" es un grupo hidrocarburo alifático ramificado o lineal que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono que pueden ocurrir en un punto estable a lo largo de la cadena. En una modalidad no limitante, el alquenilo contiene de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono, más generalmente de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono o de 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono. En ciertas modalidades, el alquenilo es C_2, C_2-C_3, C_2-C_4, C_2-C_5, o C_2-C_6. En ciertas modalidades, los ejemplos de los radicales alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo, propenilo, alilo, propenilo, butenilo y 4-metilbutenilo. En ciertas modalidades, el término "alquenilo" también incorpora la geometría de alquenilo "cis" y "trans", o alternativamente, la geometría de alquenilo "E" y "Z". En ciertas modalidades, el término "alquenilo" también abarca grupos cicloalquilo o carbocíclicos que tienen por lo menos un punto de insaturación.

En ciertas modalidades, "alquinilo" es un grupo hidrocarburo alifático ramificado o recto que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono que pueden ocurrir en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. En una modalidad no limitante, el alquinilo contiene de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono, más generalmente de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono o de 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono. En ciertas modalidades, el alquinilo es C_2, C_2-C_3, C_2-C_4, C_2-C_5, o C_2-C_6. En ciertas modalidades, los ejemplos de alquinilo incluyen, pero no se limitan a, etinilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo , 3-hexinilo, 4-hexinilo y 5-hexinilo. En ciertas modalidades, el término "alquinilo" también abarca grupos cicloalquilo o carbocíclicos que tienen por lo menos un punto de insaturación de triple enlace.

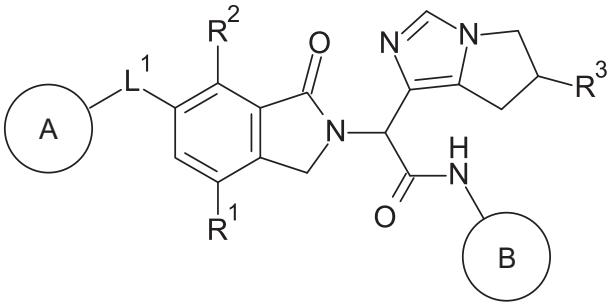
II. COMPUESTOS DE LA FÓRMULA I, II, III, Y IV

La invención proporciona compuestos de las Fórmulas I, II, III, y IV, composiciones farmacéuticas, métodos de uso y métodos para preparar estos compuestos.

Modalidades de la Fórmula I

Se pueden combinar todas las modalidades separadas.

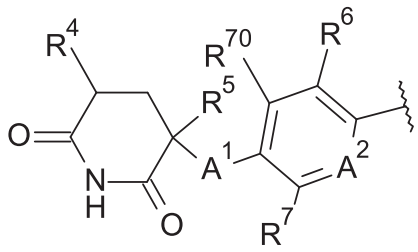
E1: Una modalidad de la invención es un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



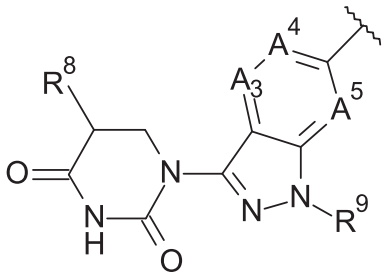
(I)

en donde

A se selecciona de los sistemas del anillo AF y AG;



AF



AG

A^1 se selecciona de

i) -NH-, y

ii) -O-;

A^2 se selecciona de

i) -N-, y

ii) $-CR^{52}-$;

A^3 se selecciona de

i) -N-, y

ii) $-CR^{53}-$;

A^4 se selecciona de

i) -N-, y

ii) $-CR^{54}-$;

A^5 se selecciona de

i) -N-, y

ii) $-CR^{55}-$;

R^1 se selecciona de

i) H,

ii) halógeno

iii) alquilo de C_{1-6};

R^{52} se selecciona de

i) H,

ii) halógeno,

iii) ciano,

iv) alcoxi de C_{1-6},

v) halo-C_{1-6}-alcoxi,

vi) alquilo de C_{1-6},

vii) halo-C_{1-6}-alquilo,

viii) cicloalquilo de C_{3-8}, y

ix) halo-C_{3-8}-cicloalquilo;

R^{53}, R^{54} y R^{55} se seleccionan independientemente de

i) H,

ii) halógeno,

iii) alquilo de C_{1-6},

iv) halo-C_{1-6}-alquilo,

v) cicloalquilo de C_{3-8}, y

vi) halo-C_{3-8}-cicloalquilo;

R^2 se selecciona de

i) H,

ii) halógeno,

iii) alquilo de C_{1-6},

iv) halo-C_{1-6}-alquilo,

v) cicloalquilo de C_{3-8}, y

vi) halo-C_{3-8}-cicloalquilo;

R^3 se selecciona de

i) H,

ii) halógeno,

iii) alquilo de C_{1-6},

iv) halo-C_{1-6}-alquilo,

v) cicloalquilo de C_{3-8}, y

vi) halo-C_{3-8}-cicloalquilo;;

R^4 y R^5 son H;

o R^4 y R^5 juntos forman -$(CH2)_q$-;

q es 1 o 2;

R^6 se selecciona de

i) H,
ii) halógeno,
iii) ciano,
iv) alcoxi de C_{1-6},
v) halo-C_{1-6}-alcoxi,
vi) alquilo de C_{1-6},
vii) halo-C_{1-6}-alquilo,
viii) cicloalquilo de C_{3-8}, y
ix) halo-C_{3-8}-cicloalquilo;

R^7 se selecciona de

i) H,
ii) halógeno,
iii) ciano,
iv) alquilo de C_{1-6},
v) halo-C_{1-6}-alquilo,
vi) cicloalquilo de C_{3-8}, y
vii) halo-C_{3-8}-cicloalquilo;

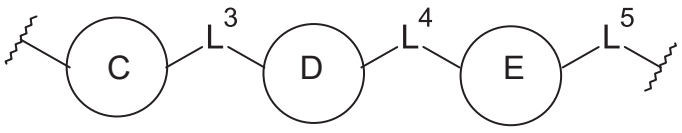
R^{70} se selecciona de

i) H,
ii) halógeno,
iii) ciano,
iv) alquilo de C_{1-6},
v) halo-C_{1-6}-alquilo,
vi) cicloalquilo de C_{3-8}, y
vii) halo-C_{3-8}-cicloalquilo;

R^8 es H;

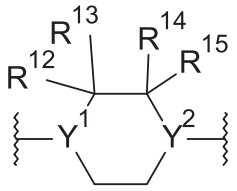
R^9 se selecciona de

iii) H, y
iv) alquilo de C_{1-6};

L^1 es 

;

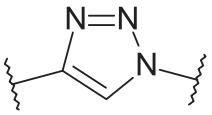
C está ausente o se selecciona de los sistemas del anillo F, G y H;



F



G



H

Y^1 se selecciona de

i) -N-, y

ii) -CH-;

Y^2 se selecciona de

i) -N-, y

ii) $-CR^{16}-$;

R^{12}, R^{13}, R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de

i) -H-,

ii) halógeno, e

iii) hidroxi-C_{1-6}-alquilo;

R^{16} se selecciona de

i) -H-,

ii) hidroxi, y

iii) fluoro;

L^3 está ausente o se selecciona de

i) $-(CH_2)_m-C(O)-$,

ii) $-C(O)-(CH_2)_p-$,

iii) -C(O)-C(O)-,

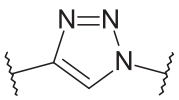
iv) $-NR^{10}-C(O)-$,

v) $-C(O)-NR^{10}-$,

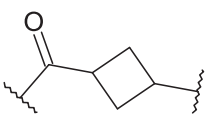
vi) -C(O)O-,

vii) $-CH_2-CF_2-CH_2-$,

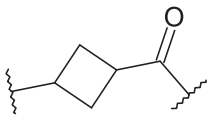
viii) $-CH_2-$,

ix) 

,

x) 

, y

xi)  ;

m es 0, 1 o 2;

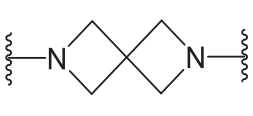
p es 0, 1, 2 o 3;

R^{10} se selecciona de

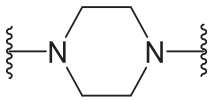
i) H, y

ii) alquilo de C_{1-6};

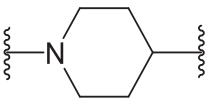
D se selecciona de los sistemas del anillo I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W y X, todos los sistemas del anillo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de R^{80}, R^{81} y R^{82};



I



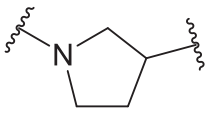
J



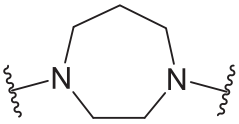
K



L



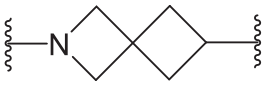
M



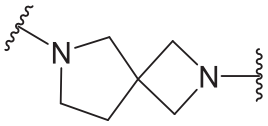
N



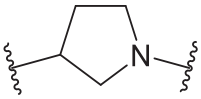
O



P



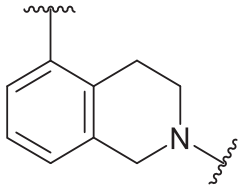
Q



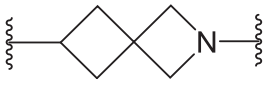
R



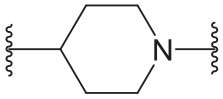
S



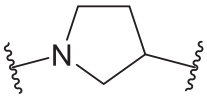
T



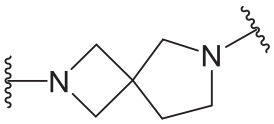
U



V



W



X

$R^{80,}$ R^{81} y R^{82} se seleccionan independientemente de

i) halógeno,

ii) ciano,

iii) hidroxi,

iv) hidroxi- C_{1-6}-alquilo,

v) alcoxi de C_{1-6},

vi) halo-C_{1-6}-alcoxi,

vii) alquilo de C_{1-6},

viii) halo-C_{1-6}-alquilo,

ix) cicloalquilo de C_{3-8}, y

x) halo-C_{3-8}-cicloalquilo;

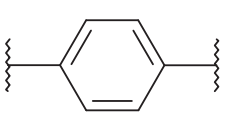
L^4 está ausente o se selecciona de

i) -NR^{11}-C(O)-,

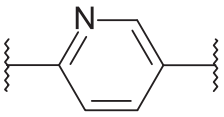
ii) -CH_2-, y

iii) -O-;

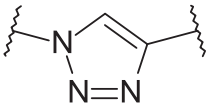
E se selecciona de los sistemas del anillo Y, Z, AA, AB y AC;



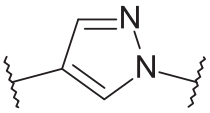
Y



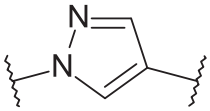
Z



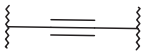
AA



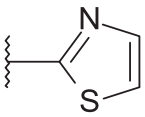
AB



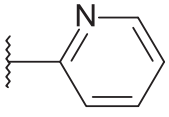
AC

L^5 está ausente o  ;

B se selecciona del sistema del anillo AD y AE;



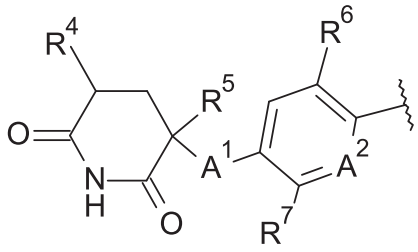
AD



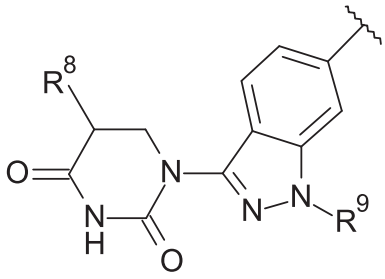
AE .

E2: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula I como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

A se selecciona de los sistemas del anillo AF y AG;



AF



AG

A^1 se selecciona de

i) -NH-, y

ii) -O-;

A^2 se selecciona de

i) -N-, y

ii) -CH-;

R^1 se selecciona de

i) H, y

ii) halógeno;

R^2 es H;

R^3 se selecciona de

i) H, y

ii) halógeno;

R^4 es H

R^5 es H;

o R^4 y R^5 juntos forman -$(CH2)_n$-;

n es 1;

R^6 se selecciona de

i) H,

ii) halógeno,

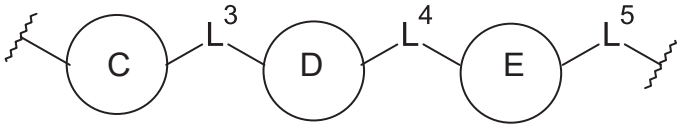
iii) ciano, y

iv) halo-C_{1-6}-alquilo;

R^7 es H;

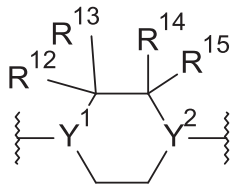
R^8 es H;

R^9 es alquilo de C_{1-6};

L^1 es 

;

C está ausente o el sistema del anillo F;



F

Y^1 se selecciona de

i) -N-, y

ii) -CH-;

Y^2 se selecciona de

i) -N-, y

ii) $-CR^{16}-$;

R^{12} R^{13}, R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de

i) H, y

ii) halógeno;

R^{16} se selecciona de

i) H, y

ii) hidroxi;

L^3 se selecciona de

i) $-(CH_2)_m-C(O)-$,

ii) $-C(O)-(CH_2)_p-$,

iii) -C(O)-C(O)-, y

iv) $-NR^{10}-C(O)-$;

m es 1;

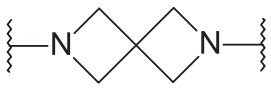
p es 1 o 3;

R^{10} se selecciona de

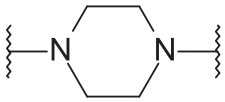
i) H, y

ii) alquilo de C_{1-6};

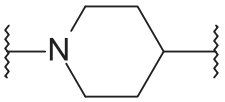
D se selecciona de los sistemas del anillo I, J, K, L y M;



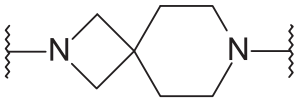
I



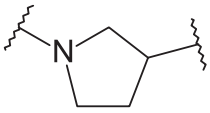
J



K



L



M

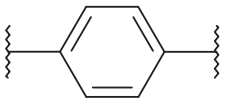
L^4 se selecciona de

i) $-NR^{11}-C(O)-$,

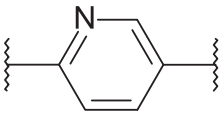
ii) $-CH_2-$, y

iii) -O-;

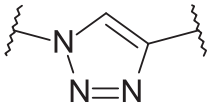
E se selecciona de los sistemas del anillo Y, Z y AA, AB y AC;



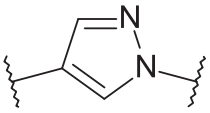
Y



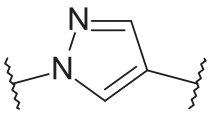
Z



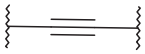
AA



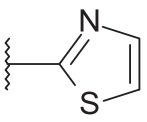
AB



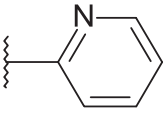
AC

L^5 es  ;

B se selecciona del sistema del anillo AD y AE;



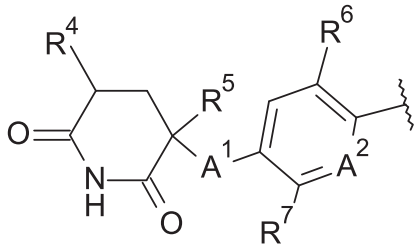
AD



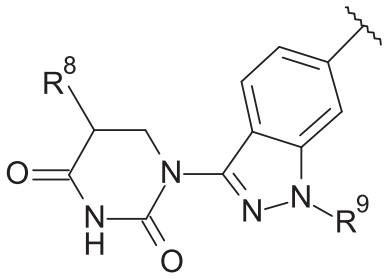
AE .

E3: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula I como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

A se selecciona de los sistemas del anillo AF y AG;



AF



AG

A^1 se selecciona de

i) -NH-, y

ii) -O-;

A^2 se selecciona de

i) -N-, y

ii) -CH-;

R^1 se selecciona de

i) H, y

ii) fluoro;

R^2 es H;

R^3 se selecciona de

i) H, y

ii) fluoro;

R^4 es H

R^5 es H;

o R^4 y R^5 juntos forman $-(CH2)_q-$;

q es 1;

R^6 se selecciona de

i) H,

ii) fluoro;

iii) ciano,

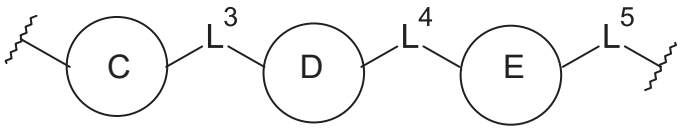
iv) difluorometilo, y

v) trifluorometilo;

R^7 es H;

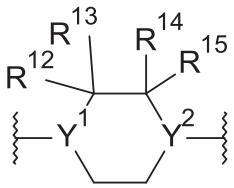
R^8 es H;

R^9 es metilo;

L^1 es 

;

C es el sistema del anillo F;



F

Y^1 se selecciona de

i) -N-, y

ii) -CH-;

Y^2 se selecciona de

i) -N-, y

ii) $-CR^{16}-$;

R^{12} y R^{13} son fluoro;

R^{14} y R^{15} son H;

R^{16} se selecciona de

i) H, y

ii) hidroxi;

L^3 se selecciona de

i) $-(CH_2)_m-C(O)-$,

ii) $-C(O)-(CH_2)_p-$,

iii) -C(O)-C(O)-, y

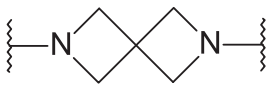
iv) $-NR^{10}-C(O)-$;

m es 1;

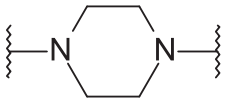
p es 1 o 3;

R^{10} es H;

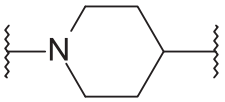
D se selecciona de los sistemas del anillo I, J, K, L y M;



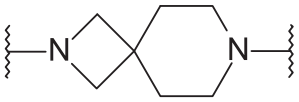
I



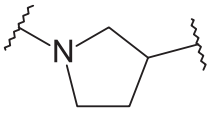
J



K



L



M

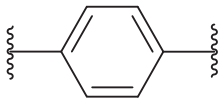
L^4 se selecciona de

i) $-NR^{11}-C(O)-$,

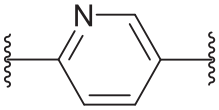
ii) $-CH_2-$, y

iii) -O-;

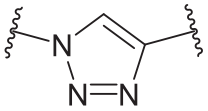
E se selecciona de los sistemas del anillo Y, Z, AA, AB y AC;



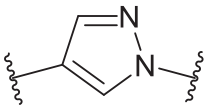
Y



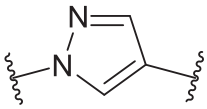
Z



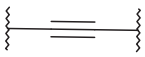
AA



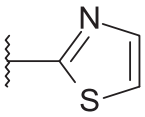
AB



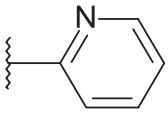
AC

L^5 es  ;

B se selecciona del sistema del anillo AD y AE;



AD



AE .

E4: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula I como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A es el sistema de anillo AF.

E5: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula I como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A^1 es -N-.

E6: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula I como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A^2 es -CH-.

E7: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula I como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 se selecciona de

i) H, y

ii) halógeno.

E8: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula I como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 se selecciona de

i) H, y

ii) fluoro.

E9: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula I como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^1 es fluoro.

E10: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula I como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 es H.

E11: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula I como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 se selecciona de

i) H, y

ii) halógeno.

E12: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula I como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 se selecciona de

i) H, y

ii) fluoro.

E13: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula I como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^4 es H.

E14: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula I como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^5 es H.

E15: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula I como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 se selecciona de

i) H,

ii) halógeno,

iii) ciano, y

iv) halo-C_{1-6}-alquilo.

E16: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula I como se describe

en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^7 es H.

E17: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula I como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^8 es H.

E18: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula I como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^9 es alquilo de C_{1-6}.

E19: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula I como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^9 es metilo.

E20: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula I como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde n es 1.

E21: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula I como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde C está ausente o el sistema del anillo F.

E22: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula I como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde C es el sistema de anillo F.

E23: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula I como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{12} y R^{13} son fluoro.

E24: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula I como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{14} y R^{15} son H.

E25: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula I como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{16} se selecciona de

i) H, y
ii) hidroxi.

E26: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula I como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{16} es H.

E27: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula I como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L^3 se selecciona de

i) $-(CH_2)_m-C(O)-$,
ii) $-C(O)-(CH_2)_p-$,
iii) $-C(O)-C(O)-$, y
iv) $-NR^{10}-C(O)-$.

E28: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula I como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde m es 1.

E29: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula I como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde p es 1 o 3.

E30: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula I como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{10} se selecciona de

i) H, y

ii) alquilo de C_{1-6}.

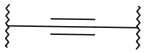
E31: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula I como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde D se selecciona de los sistemas de anillos I, J, K, L y M.

E32: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula I como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L^4 se selecciona de

i) $-NR^{11}-C(O)-$,

ii) $-CH_2-$, y

iii) -O-.

E33: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula I como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L^4 es  .

E34: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula I como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona del grupo que consiste en

5-((2-(1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil)-7-fluoro-3-oxoisoindolin-5-il)etinil)-N-(1-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)picolinamida;

5-[2-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]etinil]-N-[1-[2-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]acetil]-4-piperidil]piridin-2-carboxamida;

5-[2-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]etinil]-N-[1-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)oxi]fenil]piperazin-1-il]acetil]-4-piperidil]piridin-2-carboxamida;

5-[2-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]etinil]-N-[1-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]piridin-2-carboxamida;

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

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;

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

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(4-(4-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)-4-oxobutil)piperazin-1-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida;

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)ciclohexil)acetil)piperazin-1-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida;

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(1-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida;

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-piridil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;

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

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

2-[6-[4-[4-[2-[4-[2-ciano-4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida;

2-[6-[4-[4-[2-[4-[2-(difluorometil)-4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida;

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperazin-1-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida;

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)acetil)piperazin-1-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida;

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(4-(2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)fenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)piperazin-1-il)fenil)-4-fluoro-1-

oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida;

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperazin-1-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(piridin-2-il)acetamida;

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-(2-piridil)acetamida;

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(1-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida;

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(1-(2-(4-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida;

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(1-(2-(4-(4-(((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida;

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(1-(2-(4-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida;

2-(6-(4-(1-(2-(4-(2-ciano-4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida;

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

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]-3-piridil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[1-[1-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]pirazol-4-]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[1-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]pirazol-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;

2-(6,7-Dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(1-(1-(2-(4-(4-(((S)-2,6-

dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida;

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

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]oxi]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;

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

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-3-fluorofenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida;

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida;

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)piridin-2-il)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida;

2-(6-(4-((1-(2-(4-(2-ciano-4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida;

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(4-((2,4-dioxo-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-1-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida;

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida;

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

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[(3R)-1-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetil]pirrolidin-3-il]oxifenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[(3S)-1-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetil]pirrolidin-3-il]oxifenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;

2-(6-(4-(4-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperazin-1-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-((R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida;

2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;

2-[6-[4-[4-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(2-(2-(4-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)acetil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida;

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida;

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-(2-piridil)acetamida;

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-

6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-(2-piridil)acetamida;

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-(2-piridil)acetamida;

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[[4-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]metil]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[[4-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]metil]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[[4-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]metil]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;

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

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]metil]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida.

E35: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula I como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usarse como una sustancia terapéuticamente activa.

E36: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula I como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico del cáncer, en particular cáncer de pulmón de células no pequeñas, más particularmente cáncer de pulmón no pequeño con mutación de EGFR en donde la mutación activadora es L858R.

E37: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula I como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de cáncer de pulmón no microcítico, más particularmente cáncer de pulmón de células no pequeñas mutante en EGFR en donde la mutación activadora es L858R.

E38: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula I como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico del cáncer, en particular cáncer de pulmón de células no pequeñas, más en particular del cáncer de pulmón no pequeño con mutación de

EGFR en donde la mutación activadora es L858R.

E39: Una cierta modalidad de la invención es una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula I como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable.

E40: Una cierta modalidad de la invención es un método para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico del cáncer, en particular cáncer de pulmón de células no pequeñas, más particularmente cáncer de pulmón no pequeño con mutación de EGFR en donde la mutación activadora es L858R, al administrar el compuesto de la fórmula I como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente.

E41: Un cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula I como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usarse como un medicamento en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un paciente con mutaciones activadoras de EGFR que padece cáncer, en particular cáncer de pulmón de células no pequeñas, que comprende determinar el estado de mutaciones activadoras de EGFR en dicho paciente y luego administrar el compuesto de la fórmula I como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a dicho paciente.

E42: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula I como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso como un medicamento en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un paciente con mutaciones de EGFR T790M/L858R, T790M/L858R/C797S, L858R y/o L858R/C797S que padece cáncer, en particular cáncer de pulmón de células no pequeñas, que comprende determinar el estado de mutaciones activadoras de EGFR en dicho paciente y luego administrar el compuesto de fórmula I como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a dicho paciente.

E43: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula I como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso de un medicamento en tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un paciente con mutaciones activadoras de EGFR determinadas con una prueba de mutación de EGFR v2 de cobas® que padece cáncer, en particular cáncer de pulmón de células no pequeñas, que comprende determinar el estado de las mutaciones activadoras de EGFR en dicho paciente y luego administrar el compuesto de fórmula I como se describe en la presente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, a dicho paciente.

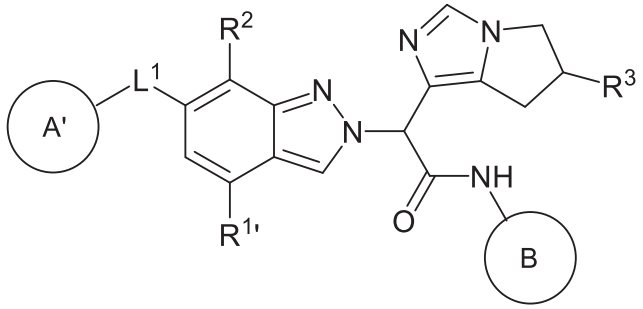
E44: La invención incluye todos los sustituyentes en su forma deuterada correspondiente, cuando sea aplicable, de los compuestos de la fórmula I.

E45: La invención incluye todos los isómeros ópticos, es decir, diastereoisómeros, mezclas diastereoméricas, mezclas racémicas, todos sus correspondientes enantiómeros y/o tautómeros así como sus solvatos, cuando sea aplicable, de los compuestos de fórmula I.

Modalidades de la Fórmula II

Se pueden combinar todas las modalidades separadas.

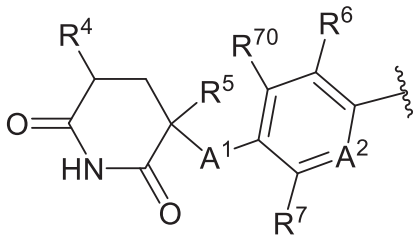
E1: Una modalidad de la invención es un compuesto de la fórmula II, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



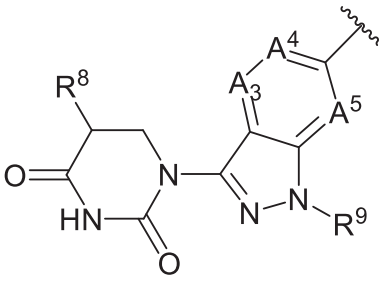
(II)

en donde

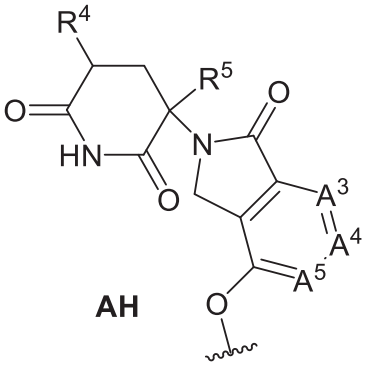
A' se selecciona de los sistemas del anillo AF, AG y AH;



AF



AG



AH

A^1 se selecciona de

i) -NH-, y

ii) -O-;

A^2 se selecciona de

i) -N-, y

ii) -CR^{52}-;

A^3 se selecciona de

i) -N-, y

ii) -CR^{53}-;

A^4 se selecciona de

i) -N-, y

ii) -CR^{54}-;

A^5 se selecciona de

i) -N-, y

ii) -CR^{55}-;

$R^{1'}$ se selecciona de

i) H,

ii) halógeno,

iii) alquilo de C_{1-6}

iv) ciano,

v) alcoxi de C_{1-6},

vi) halo-C_{1-6}-alcoxi,

vii) alquilo de C_{1-6},

viii) halo-C_{1-6}-alquilo,

ix) cicloalquilo de C_{3-8}, y

x) halo-C_{3-8}-cicloalquilo;

R^{52} se selecciona de

i) H,

ii) halógeno,

iii) ciano,

iv) alcoxi de C_{1-6},

v) halo-C_{1-6}-alcoxi,

vi) alquilo de C_{1-6},

vii) halo-C_{1-6}-alquilo,

viii) cicloalquilo de C_{3-8}, y

ix) halo-C_{3-8}-cicloalquilo;

R^{53}, R^{54} y R^{55} se seleccionan independientemente de

i) H,

ii) halógeno,

iii) alquilo de C_{1-6},

iv) halo-C_{1-6}-alquilo,

v) cicloalquilo de C_{3-8}, y

vi) halo-C_{3-8}-cicloalquilo;

R^2 se selecciona de

i) H,

ii) halógeno,

iii) ciano,

iv) alquilo de C_{1-6},

v) halo-C_{1-6}-alquilo,

vi) cicloalquilo de C_{3-8}, y

vii) halo-C_{3-8}-cicloalquilo;

R^3 se selecciona de

i) H,

ii) halógeno,

iii) alquilo de C_{1-6},

iv) halo-C_{1-6}-alquilo,

v) cicloalquilo de C_{3-8}, y

vi) halo-C_{3-8}-cicloalquilo;;

R^4 y R^5 son H;

o R^4 y R^5 juntos forman -$(CH2)_q$-;

q es 1 o 2;

R^6 se selecciona de

i) H,

ii) halógeno,

iii) ciano,

iv) alcoxi de C_{1-6},

v) halo-C_{1-6}-alcoxi,

vi) alquilo de C_{1-6},

vii) halo-C_{1-6}-alquilo,

viii) cicloalquilo de C_{3-8}, y

ix) halo-C_{3-8}-cicloalquilo;

R^7 se selecciona de

i) H,

ii) halógeno,

iii) ciano,

iv) alquilo de C_{1-6},

v) halo-C_{1-6}-alquilo,

vi) cicloalquilo de C_{3-8}, y

vii) halo-C_{3-8}-cicloalquilo;

R^{70} se selecciona de

i) H,

ii) halógeno,

iii) ciano,

iv) alquilo de C_{1-6},

v) halo-C_{1-6}-alquilo,

vi) cicloalquilo de C_{3-8}, y

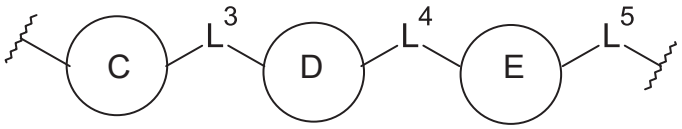
vii) halo-C_{3-8}-cicloalquilo;

R^8 es H;

R^9 se selecciona de

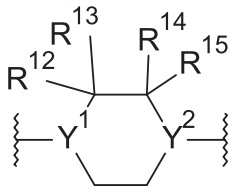
i) H, y

ii) alquilo de C_{1-6};

L^1 es 

;

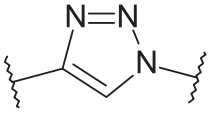
C está ausente o se selecciona de los sistemas del anillo F, G y H;



F



G



H

Y^1 se selecciona de

i) -N-, y

ii) -CH-;

Y^2 se selecciona de

i) -N-, y

ii) -CR^{16}-;

R^{12}, R^{13}, R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de

i) -H-,

ii) halógeno, e

iii) hidroxi-C_{1-6}-alquilo;

R^{16} se selecciona de

i) -H-,

ii) hidroxi, y

iii) fluoro;

L^3 está ausente o se selecciona de

i) $-(CH_2)_m-C(O)-$,

ii) $-C(O)-(CH_2)_p-$,

iii) -C(O)-C(O)-,

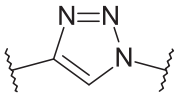
iv) $-NR^{10}-C(O)-$,

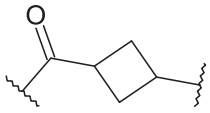
v) $-C(O)-NR^{10}-$,

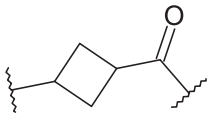
vi) -C(O)O-,

vii) $-CH_2-CF_2-CH_2-$,

viii) $-CH_2-$,

ix)  ,

x)  , y

xi)  ;

m es 0, 1 o 2;

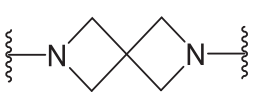
p es 0, 1, 2 o 3;

R^{10} se selecciona de

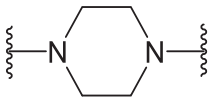
i) H, y

ii) alquilo de C_{1-6};

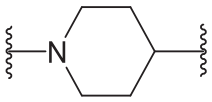
D se selecciona de los sistemas del anillo I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, W y X, todos los sistemas del anillo se sustituyen opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados de R^{80}, R^{81} y R^{82};



I



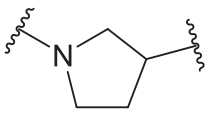
J



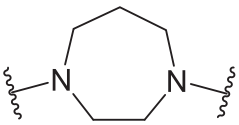
K



L



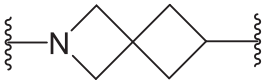
M



N



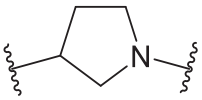
O



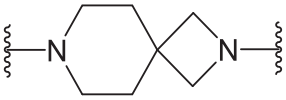
P



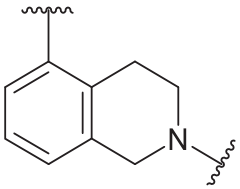
Q



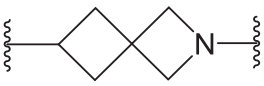
R



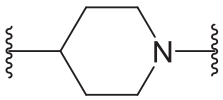
S



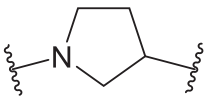
T



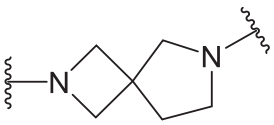
U



V



W



X

R^{80}, R^{81} y R^{82} se seleccionan independientemente de

i) halógeno,

ii) ciano,

iii) hidroxi,

iv) hidroxi- C_{1-6}-alquilo,

v) alcoxi de C_{1-6},

vi) halo-C_{1-6}-alcoxi,

vii) alquilo de C_{1-6},

viii) halo-C_{1-6}-alquilo,

ix) cicloalquilo de C_{3-8}, y

x) halo-C_{3-8}-cicloalquilo;

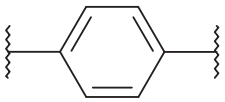
L^4 está ausente o se selecciona de

i) -NR^{11}-C(O)-,

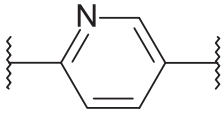
ii) -CH_2-, y

iii) -O-;

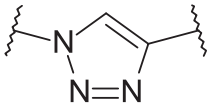
E se selecciona de los sistemas del anillo Y, Z, AA, AB y AC;



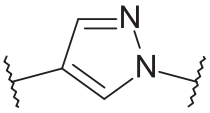
Y



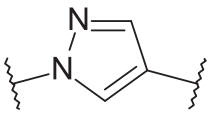
Z



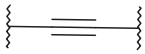
AA



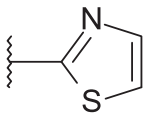
AB



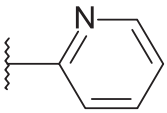
AC

L^5 está ausente o  ;

B se selecciona del sistema del anillo AD y AE;



AD

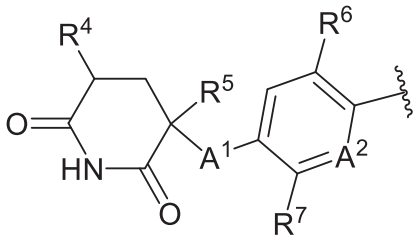


AE

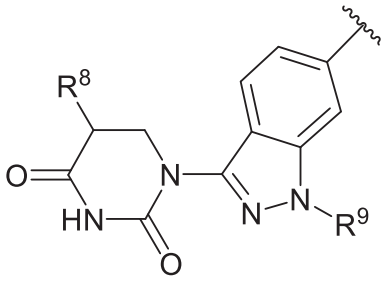
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

E2: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula II como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

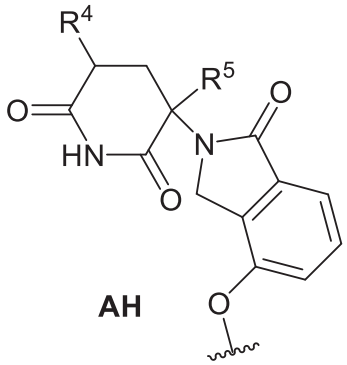
A' se selecciona de los sistemas del anillo AF, AG y AH;



AF



AG



A^1 es -NH-;

A^2 se selecciona de

i) -N-, y

ii) -CH-;

$R^{1'}$ se selecciona de

i) H, y

ii) halógeno;

R^2 se selecciona de

i) H, y

ii) halógeno;

R^3 es H;

R^4 es H;

R^5 es H;

R^6 se selecciona de

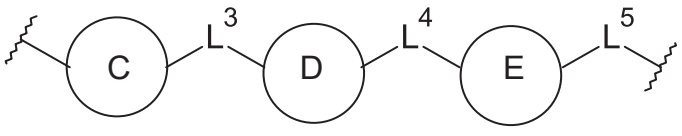
i) H, y

ii) halógeno;

R^7 es H;

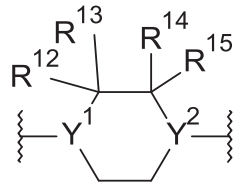
R^8 es H;

R^9 es alquilo de C_{1-6};

L^1 es 

(II);

C es el sistema del anillo F;



F

Y^1 es -CH-;

Y^2 es -N-;

R^{12}, R^{13}, R^{14} y R^{15} son H;

L^3 se selecciona de

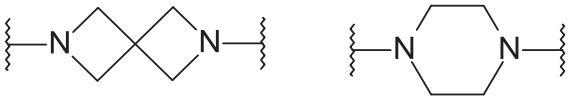
i) $-(CH_2)_m-C(O)-$, y

ii) $-C(O)-(CH_2)_p-$;

m es 1;

p es 3;

D se selecciona de los sistemas del anillo I y J;



I **J**

L^4 está ausente;

E se selecciona de los sistemas del anillo Y y Z;



Y **Z**

L^5 está ausente;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

E3: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula II como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A se selecciona de los sistemas de anillos AG y AF.

E4: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula II como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A es el sistema de anillo AF.

E5: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula II como se

describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A^1 es -NH-.

E6: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula II como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde A^2 es -CH-.

E7: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula II como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde $R^{1'}$ se selecciona de

i) H, y

ii) halógeno.

E8: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula II como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde $R^{1'}$ se selecciona de

i) H,

ii) cloro, y

iii) fluoro.

E9: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula II como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 se selecciona de

i) H, y

ii) halógeno.

E10: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula II como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^2 se selecciona de

i) H,

ii) cloro, y

iii) fluoro.

E11: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula II como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 se selecciona de

i) H, y

ii) halógeno.

E12: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula II como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 es H.

E13: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula II como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^4 es H.

E14: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula II como se

describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^5 es H.

E15: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula II como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^6 se selecciona de

i) H,

ii) halógeno.

E16: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula II como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^7 es H.

E17: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula II como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^8 es H.

E18: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula II como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^9 es alquilo de C_{1-6}.

E19: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula II como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^9 es metilo.

E20: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula II como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde C es el sistema de anillo F.

E21: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula II como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y^1 es -CH-.

E22: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula II como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y^2 es -N-.

E23: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula II como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^{12}, R^{13}, R^{14} y R^{15} son H.

E24: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula II como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L^3 se selecciona de

i) $-(CH_2)_m-C(O)-$, y

ii) $-C(O)-(CH_2)_p-$.

E25: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula II como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde m es 1.

E26: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula II como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde p es 1 o 3.

E27: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula I como se describe

en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde D se selecciona de los sistemas de anillos I y J.

E28: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula II como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde D es el sistema de anillo J.

E29: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula II como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L^4 está ausente.

E30: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula I como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde E se selecciona de los sistemas de anillos Y y Z.

E31: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula II como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde L^5 está ausente.

E32: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula II como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona del grupo que consiste en

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(6-(4-(4-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-il)oxi)piperidin-1-il)-4-oxobutil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-7-fluoro-2H-indazol-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida;

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(6-(4-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-7-fluoro-2H-indazol-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida;

2-[4,7-dicloro-6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]fenil]indazol-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida;

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]-3-piridil]-4-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]-3-piridil]-4-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-piridil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]-3-piridil]-4-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]-3-piridil]-

4-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(6-(4-(2-(4-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-4-fluoro-2H-indazol-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

E33: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula II como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usarse como una sustancia terapéuticamente activa.

E34: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula II como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico del cáncer, en particular cáncer de pulmón de células no pequeñas, más particularmente cáncer de pulmón no pequeño con mutación de EGFR en donde la mutación activadora es L858R.

E35: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula II como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de cáncer de pulmón no microcítico, más particularmente cáncer de pulmón de células no pequeñas mutante en EGFR en donde la mutación activadora es L858R.

E36: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula II como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico del cáncer, en particular cáncer de pulmón de células no pequeñas, más en particular del cáncer de pulmón no pequeño con mutación de EGFR en donde la mutación activadora es L858R.

E37: Una cierta modalidad de la invención es una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula II como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una sustancia auxiliar farmacéuticamente aceptable.

E38: Una cierta modalidad de la invención es un método para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico del cáncer, en particular cáncer de pulmón de células no pequeñas, más particularmente cáncer de pulmón no pequeño con mutación de EGFR en donde la mutación activadora es L858R, al administrar el compuesto de la fórmula II como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente.

E39: Un cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula II como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usarse como un medicamento en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un paciente con mutaciones activadoras de EGFR que padece cáncer, en particular cáncer de pulmón de células no pequeñas, que comprende determinar el

estado de mutaciones activadoras de EGFR en dicho paciente y luego administrar el compuesto de la fórmula II como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a dicho paciente.

E40: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula II como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso como un medicamento en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un paciente con mutaciones de EGFR T790M/L858R, T790M/L858R/C797S, L858R y/o L858R/C797S que padece cáncer, en particular cáncer de pulmón de células no pequeñas, que comprende determinar el estado de mutaciones activadoras de EGFR en dicho paciente y luego administrar el compuesto de fórmula II como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a dicho paciente.

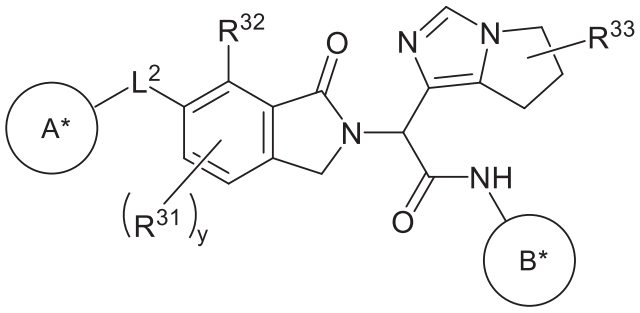
E41: Una cierta modalidad de la invención es el compuesto de la fórmula II como se describe en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso de un medicamento en tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un paciente con mutaciones activadoras de EGFR determinadas con una prueba de mutación de EGFR v2 de cobas® que padece cáncer, en particular cáncer de pulmón de células no pequeñas, que comprende determinar el estado de las mutaciones activadoras de EGFR en dicho paciente y luego administrar el compuesto de fórmula II como se describe en la presente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, a dicho paciente.

E42: La invención incluye todos los sustituyentes en su forma deuterada correspondiente, cuando sea aplicable, de los compuestos de la fórmula II.

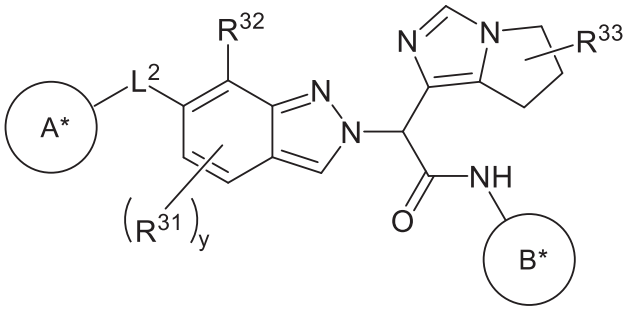
E43: La invención incluye todos los isómeros ópticos, es decir, diastereoisómeros, mezclas diastereoméricas, mezclas racémicas, todos sus correspondientes enantiómeros y/o tautómeros así como sus solvatos, cuando sea aplicable, de los compuestos de fórmula II.

Modalidades de la Fórmula III y la Fórmula IV

E1: En ciertas modalidades, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula III o Fórmula IV:



(III)

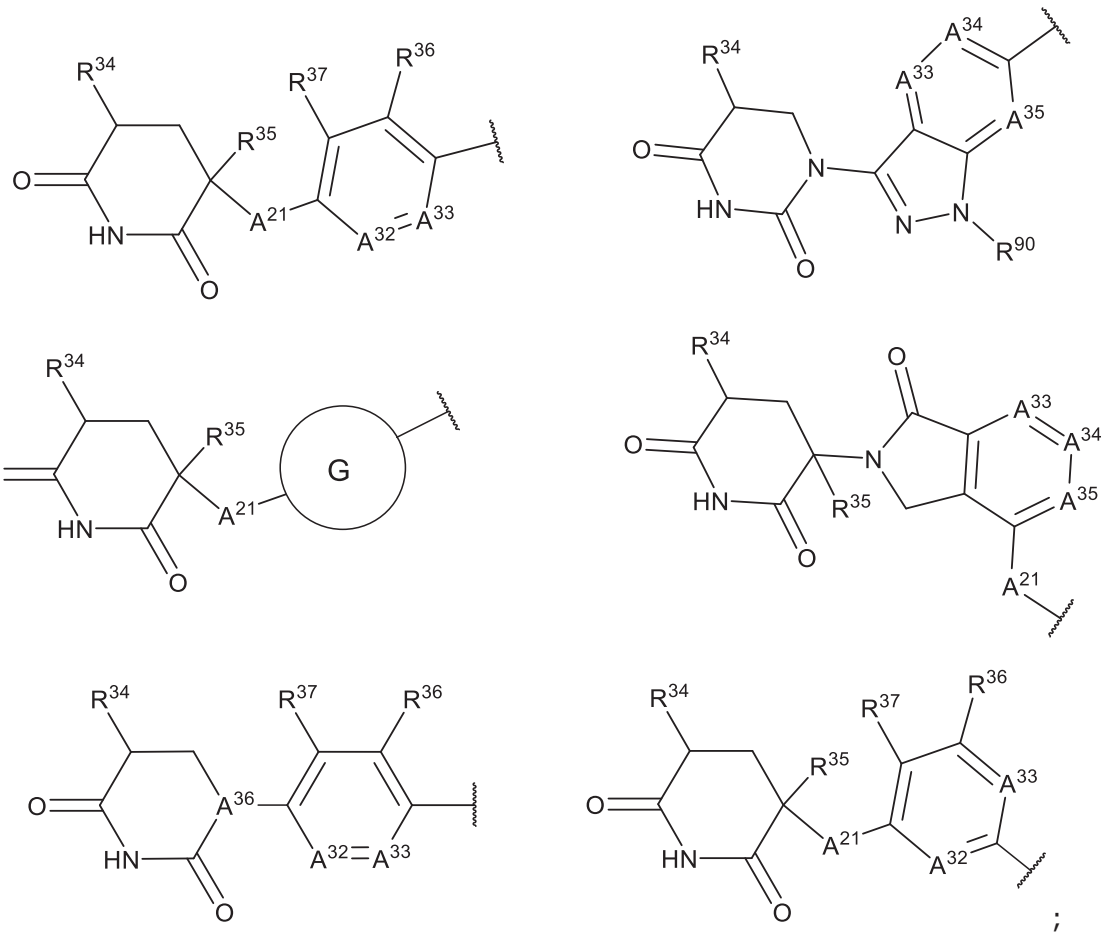


(IV)

o una sal, isótopo, N-óxido o estereoisómero farmacéuticamente aceptable el mismo, opcionalmente como parte de una composición farmacéutica;

en donde:

A* se selecciona de:



;

B* es heteroarilo o arilo cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con 1, 2, o 3 sustituyentes R^{31};

y es 0, 1, 2, o 3;

R^{31} se selecciona independientemente en cada aparición de H, halógeno (F, Cl, Br, o I), alquilo

de C_{1-6}, ciano, alcoxi de C_{1-6}, halo-C_{1-6}-alcoxi, halo-C_{1-6}-alquilo, cicloalquilo de C_{3-8}, y halo-C_{3-8}-cicloalquilo y se puede ubicar en cualquier anillo en donde esté presente en un biciclo;

R^{32} es hidrógeno, halógeno (F, Cl, Br, o I), alquilo de C_{1-6}, halo-C_{1-6}-alquilo, cicloalquilo de C_{3-8}, o halo-C_{3-8}-cicloalquilo;

R^{33} es hidrógeno, halógeno (F, Cl, Br, o I), alquilo de C_{1-6}, halo-C_{1-6}-alquilo, cicloalquilo de C_{3-8}, o halo-C_{3-8}-cicloalquilo y se puede ubicar en el anillo dihidropirrol o imidazol;

R^{34} se selecciona independientemente en cada aparición de H, F, alquilo de C_{1-6}, halo-C_{1-6}-alquilo, cicloalquilo de C_{3-8}, y halo-C_{3-8}-cicloalquilo;

R^{35} se selecciona independientemente en cada aparición de H, halógeno (F, Cl, Br, o I), alquilo de C_{1-6}, halo-C_{1-6}-alquilo, y cicloalquilo de C_{3-8};

o R^{34} y R^{35} se combinan para formar $–(CH_2)_q$-;

q es 1 o 2;

R^{36} y R^{37} se selecciona independientemente de H, halógeno (F, Cl, Br, o I), ciano, alcoxi de C_{1-6}, halo-C_{1-6}-alcoxi, alquilo de C_{1-6}, halo-C_{1-6}-alquilo, cicloalquilo de C_{3-8}, y halo-C_{3-8}-cicloalquilo;

o R^{36} y R^{37} juntos se combinan para formar un ciclo de 5- o 6- miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes R^{31};

R^{90} es H, alquilo de C_{1-6}, o cicloalquilo de C_{3-6};

el anillo G es un heteroarilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{42} ;

A^{21} es -NH-, -O-, $-CH_2$-, o $-NR^{100}$-;

R^{100} es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo; o según lo permita la valencia R^{100} se puede combinar con R^{37} para formar un heterociclo de 5-8 miembros o un heteroarilo de 5 miembros;

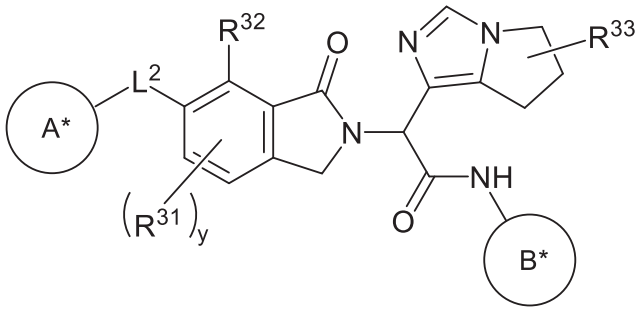
A^{32}, A^{33}, A^{34}, y A^{35} se seleccionan independientemente de -N- y $-CR^{42}$-;

R^{42} se selecciona independientemente en cada aparición de H, halógeno (F, Cl, Br, o I), ciano, alcoxi de C_{1-6}, halo-C_{1-6}-alcoxi, alquilo de C_{1-6}, halo-C_{1-6}-alquilo, cicloalquilo de C_{3-8}, y halo-C_{3-8}-cicloalquilo;

A^{36} es -N- o $-CR^{35}$-;

L^2 es un grupo de enlace bivalente que conecta A* y la isoindolinona o el indazol.

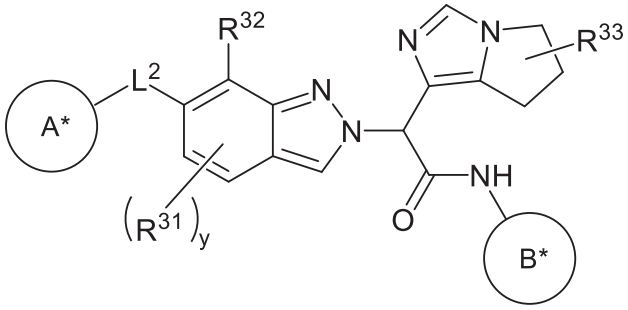
E2: El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto se selecciona de:



(III);

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

E3: El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto se selecciona de:



(IV)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

E4: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 3, en donde R^{33} es H.

E5: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 3, en donde R^{33} es F.

E6: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 5, en donde y es 1.

E7: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 5, en donde y 2.

E8: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 7, en donde por lo menos uno de R^{31} s halo.

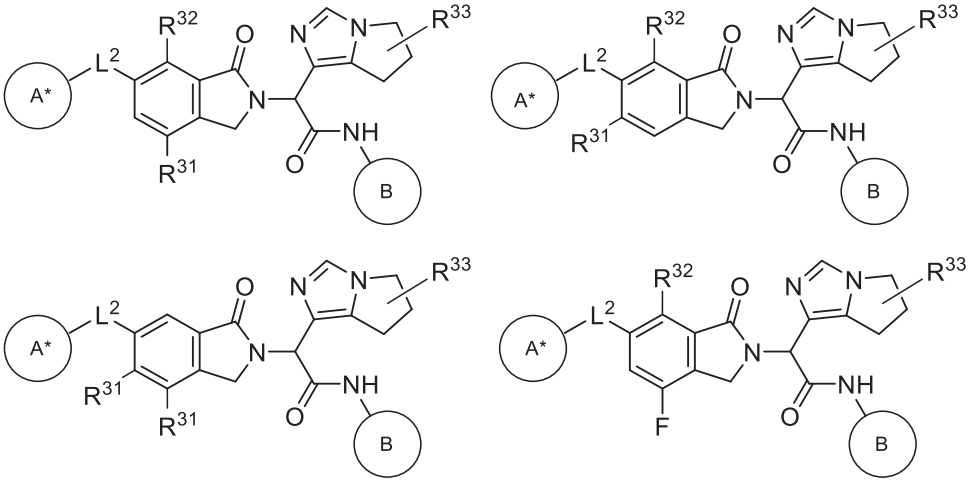
E9: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 7, en donde por lo menos uno de R^{31} es F.

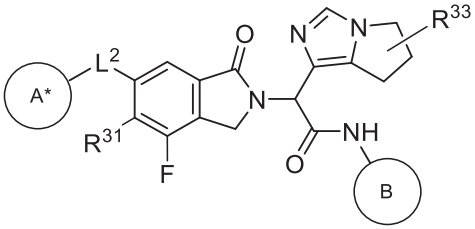
E10: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 5, en donde y 0.

E11: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 10, en donde R^{32} es H.

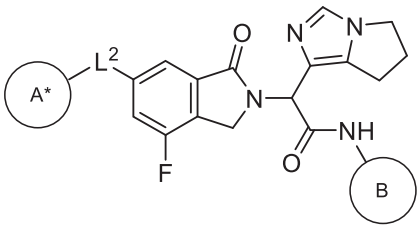
E12: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 10, en donde R^{32} es F.

E13: El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto se selecciona de:



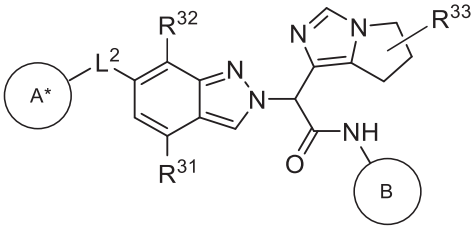


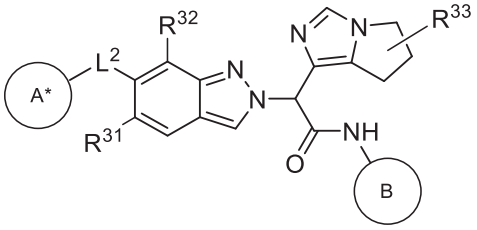
y

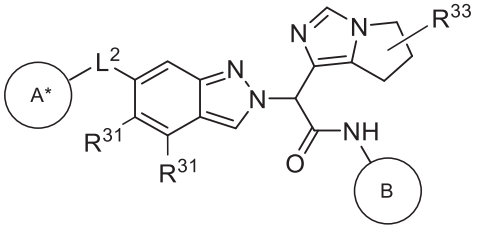


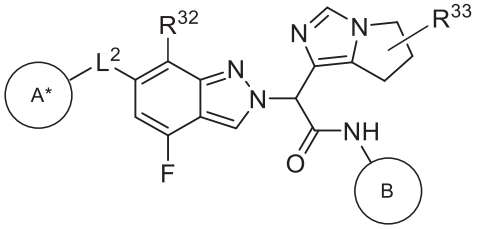
.

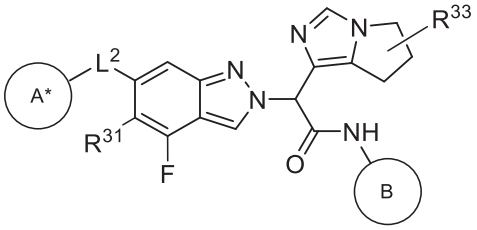
E14: El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto se selecciona de:



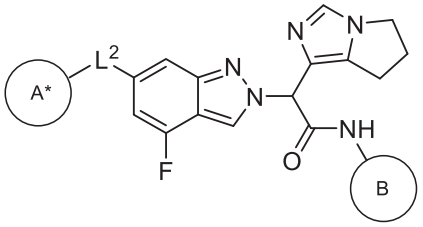






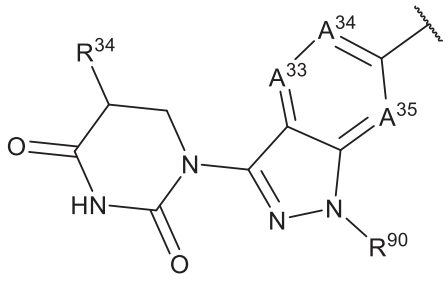


y



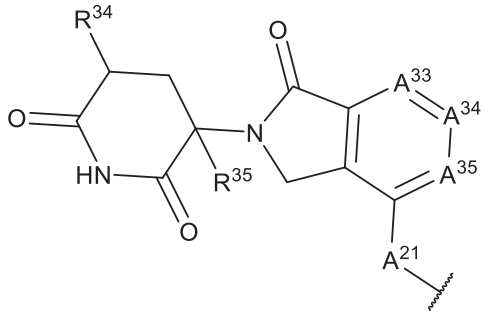
.

E15: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 14, en donde A* es:



.

E16: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 14, en donde A* es:



.

E17: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 16, en donde A^{34} es CH.

E18: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 16, en donde A^{34} es N.

E19: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 16, en donde A^{34} es CR^{42}.

E20: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 16, en donde A^{34} es CF.

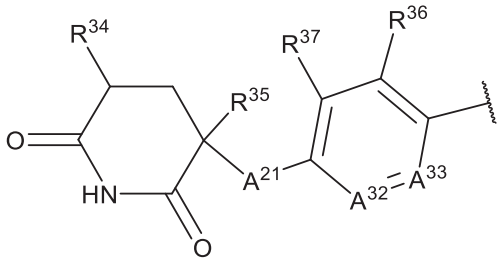
E21: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 20, en donde A^{35} es CH.

E22: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 20, en donde A^{35} es N.

E23: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 20, en donde A^{35} es CR^{42}.

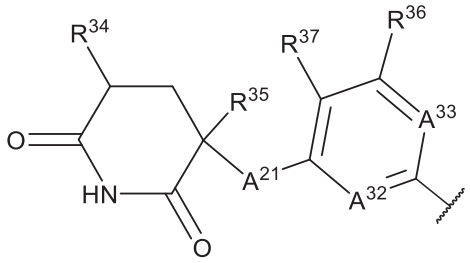
E24: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 20, en donde A^{35} es CF.

E25: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 14, en donde A* es:



.

E26: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 14, en donde A* es:

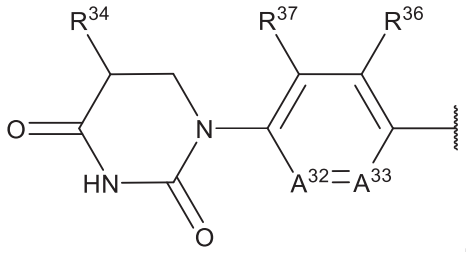


.

E27: El compuesto de la modalidad 25 o 26, en donde A^{21} es NH.

E28: El compuesto de la modalidad 25 o 26, en donde A^{21} es O.

E29: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 14, en donde A* es:



.

E30: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 29, en donde A^{32} es CH.

E31: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 29, en donde A^{32} es N.

E32: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 29, en donde A^{32} es CR^{42}.

E33: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 29, en donde A^{32} es CF.

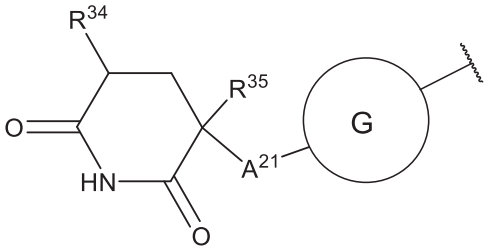
E34: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 33, en donde A^{33} es CH.

E35: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 33, en donde A^{33} es N.

E36: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 33, en donde A^{33} es CR^{42}.

E37: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 33, en donde A^{33} es CF.

E38: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 14, en donde A* es:



.

E39: El compuesto de la modalidad 38, en donde A^{21} es NH.

E40: El compuesto de la modalidad 38, en donde A^{21} es O.

E41: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 40, en donde R^{34} es H.

E42: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 40, en donde R^{34} es F.

E43: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 40, en donde R^{34} es CH_3.

E44: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 43, en donde R^{35} es H.

E45: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 43, en donde R^{35} es F.

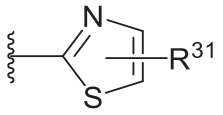
E46: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 43, en donde R^{35} es CH_3.

E47: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 40, en donde R^{34} y R^{35} se combinan para formar $-CH_2-$.

E48: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 47, en donde R^{31} se selecciona independientemente en cada caso de H, halógeno (F, Cl, Br, o I), y alquilo de C_{1-6}.

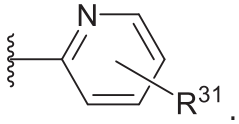
E49: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 48, en donde R^{42} se selecciona independientemente en cada caso de H, halógeno (F, Cl, Br, o I), y alquilo de C_{1-6}.

E50: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 49, en donde B* es

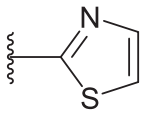


.

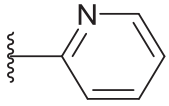
E51: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 49, en donde B* es



.

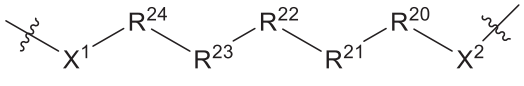
E52: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 49, en donde B* es  .

E53: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 49, en donde B* es



.

E54: El compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 53, en donde L^2 tiene la fórmula:



(LI).

en donde,

X^1 y X^2 se seleccionan independientemente en cada aparición del enlace, heterociclo, arilo, heteroarilo, biciclo, alquilo, alifático, heteroalifático, $-NR^{27}-$, $-CR^{40}R^{41}-$, -O-, -C(O)-, $-C(NR^{27})-$, -C(S)-, -S(O)-, $-S(O)_2-$ y–S-; cada uno de los cuales heterociclo, arilo, heteroarilo y biciclo está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{40};

R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, y R^{24} se seleccionan independientemente en cada aparición del grupo que consiste en un enlace, alquilo, -C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, $-SO_2-$, -S(O)-, -C(S)-, $-C(O)NR^{27}-$, $-NR^{27}C(O)-$, -O-, -S-, $-NR^{27}-$, oxialquileno, $-C(R^{40}R^{40})-$, $-P(O)(OR^{26})O-$, $-P(O)(OR^{26})-$, biciclo, alqueno, alquino, haloalquilo, alcoxi, arilo, heterociclo, alifático, heteroalifático, heteroarilo, ácido láctico, ácido

glicólico y carbociclo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de R^{40};

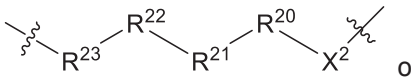
R^{26} se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heterociclo, alifático y heteroalifático;

R^{27} se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alifático, heteroalifático, heterociclo, arilo, heteroarilo, -C(O)(alifático, arilo, heteroalifático o heteroarilo), -C(O)O(alifático, arilo , heteroalifático o heteroarilo), alqueno y alquino;

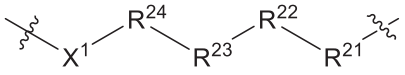
R^{40} se selecciona independientemente en cada aparición del grupo que consiste en hidrógeno, R^{27}, alquilo, alqueno, alquino, fluoro, bromo, cloro, hidroxilo, alcoxi, azida, amino, ciano, -NH(alifático), -N(alifático)$_2$, -NHSO$_2$(alifático), -N(alifático)SO$_2$alquilo, -NHSO$_2$(arilo, heteroarilo o heterociclo), -N(alquilo)SO$_2$(arilo, heteroarilo o heterociclo), -NHSO$_2$alquenilo, -N(alquilo)SO$_2$alquenilo, -NHSO$_2$alquinilo, -N(alquilo)SO$_2$alquinilo, haloalquilo, alifático, heteroalifático, arilo, heteroarilo, heterociclo, oxo y cicloalquilo; adicionalmente, en donde lo permita la valencia dos grupos R^{40} unidos al mismo carbono pueden unirse para formar un espirociclo de 3 a 8 miembros; y

R^{41} es alifático, arilo, heteroarilo, o hidrógeno.

E55: El compuesto de la modalidad 54, en donde L^2 tiene la fórmula:



o



.

E56: El compuesto de la modalidad 54 o 55, en donde X^1 es un enlace.

E57: El compuesto de la modalidad 54 o 55, en donde X^1 es heterociclo.

E58: El compuesto de la modalidad 54 o 55, en donde X^1 es NR^2.

E59: El compuesto de la modalidad 54 o 55, en donde X^1 es C(O).

E60: El compuesto de cualquiera de las modalidades 54 a 59, en donde X^2 es un enlace.

E61: El compuesto de cualquiera de las modalidades 54 a 59, en donde X^2 es heterociclo.

E62: El compuesto de cualquiera de las modalidades 54 a 59, en donde X^2 es NR^2.

E63: El compuesto de cualquiera de las modalidades 54 a 59, en donde X^2 es C(O).

E64: El compuesto de cualquiera de las modalidades 54 a 63, en donde R^{20} es enlace.

E65: El compuesto de cualquiera de las modalidades 54 a 63, en donde R^{20} es CH_2.

E66: El compuesto de cualquiera de las modalidades 54 a 63, en donde R^{20} es heterociclo.

E67: El compuesto de cualquiera de las modalidades 54 a 63, en donde R^{20} es arilo.

E68: El compuesto de cualquiera de las modalidades 54 a 63, en donde R^{20} es fenilo.

E69: El compuesto de cualquiera de las modalidades 54 a 63, en donde R^{20} es biciclo.

E70: El compuesto de cualquiera de las modalidades 54 a 69, en donde R^{21} es enlace.

E71: El compuesto de cualquiera de las modalidades 54 a 69, en donde R^{21} es CH_2.

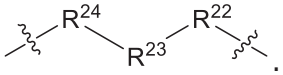
E72: El compuesto de cualquiera de las modalidades 54 a 69, en donde R^{21} es heterociclo.

E73: El compuesto de cualquiera de las modalidades 54 a 69, en donde R^{21} es arilo.

E74: El compuesto de cualquiera de las modalidades 54 a 69, en donde R^{21} es fenilo.

E75: El compuesto de cualquiera de las modalidades 54 a 69, en donde R^{21} es biciclo.

E76: El compuesto de la modalidad 54, en donde L en un enlazador de la fórmula:



.

E77: El compuesto de cualquiera de las modalidades 54 a 76, en donde R^{22} es enlace.

E78: El compuesto de cualquiera de las modalidades 54 a 76, en donde R^{22} es CH_2.

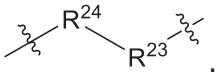
E79: El compuesto de cualquiera de las modalidades 54 a 76, en donde R^{22} es heterociclo.

E80: El compuesto de cualquiera de las modalidades 54 a 76, en donde R^{22} es arilo.

E81: El compuesto de cualquiera de las modalidades 54 a 69, en donde R^{22} es fenilo.

E82: El compuesto de cualquiera de las modalidades 54 a 76, en donde R^{22} es biciclo.

E83: El compuesto de la modalidad 54, en donde L en un enlazador de la fórmula:



.

E84: El compuesto de cualquiera de las modalidades 54 a 83, en donde R^{23} es enlace.

E85: El compuesto de cualquiera de las modalidades 54 a 83, en donde R^{23} es CH_2.

E86: El compuesto de cualquiera de las modalidades 54 a 83, en donde R^{23} es heterociclo.

E87: El compuesto de cualquiera de las modalidades 54 a 83, en donde R^{23} es arilo.

E88: El compuesto de cualquiera de las modalidades 54 a 83, en donde R^{23} es fenilo.

E89: El compuesto de cualquiera de las modalidades 54 a 83, en donde R^{23} es biciclo.

E90: El compuesto de cualquiera de las modalidades 54 a 89, en donde R^{24} es enlace.

E91: El compuesto de cualquiera de las modalidades 54 a 89, en donde R^{24} es CH_2.

E92: El compuesto de cualquiera de las modalidades 54 a 89, en donde R^{24} es heterociclo.

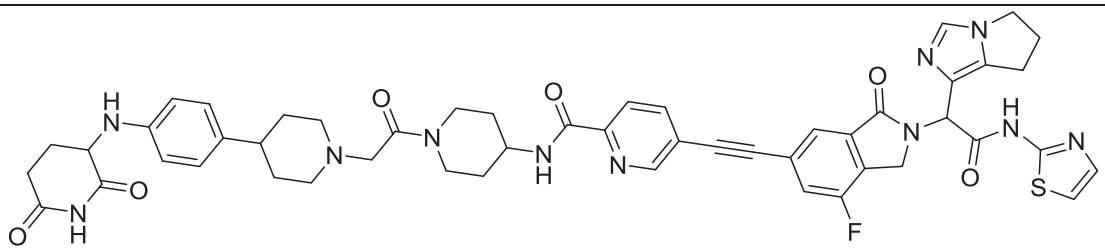
E93: El compuesto de cualquiera de las modalidades 54 a 89, en donde R^{24} es arilo.

E94: El compuesto de cualquiera de las modalidades 54 a 89, en donde R^{24} es fenilo.

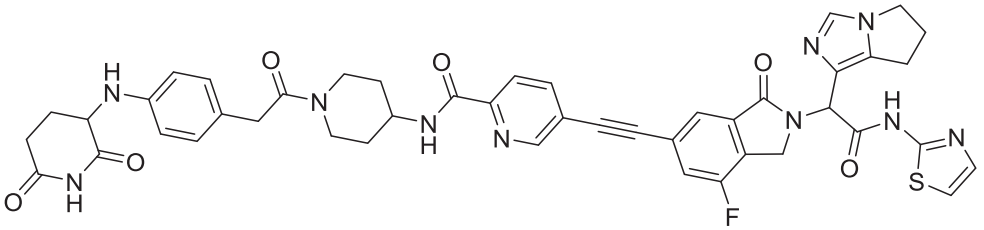
E95: El compuesto de cualquiera de las modalidades 54 a 89, en donde R^{24} es biciclo.

E96: El compuesto de cualquiera de las modalidades 54 a 89, en donde R^{24} es C(O).

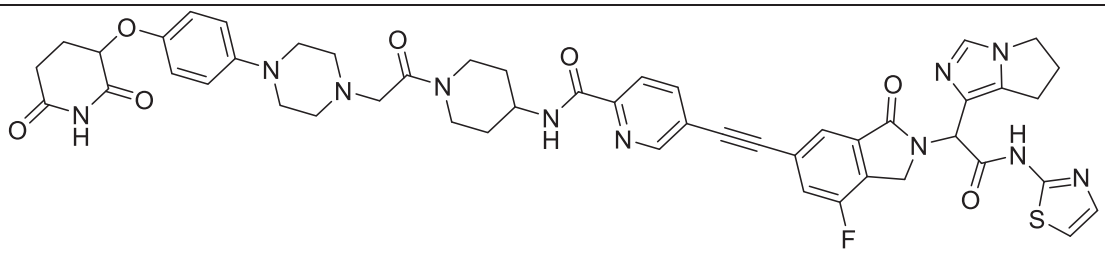
E97: En ciertas modalidades se proporciona un compuesto seleccionado de:



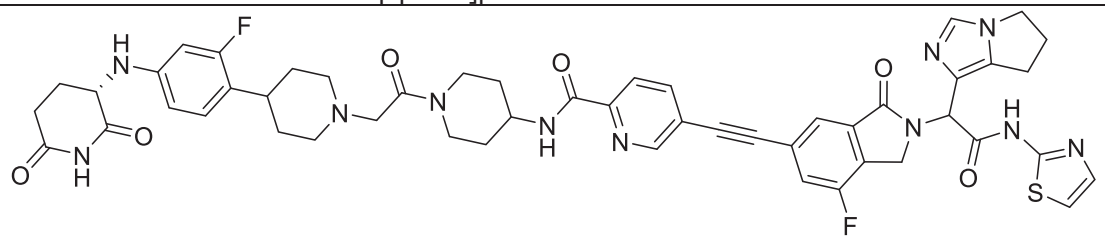
5-((2-(1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil)-7-fluoro-3-oxoisoindolin-5-il)etinil)-N-(1-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)picolinamida;



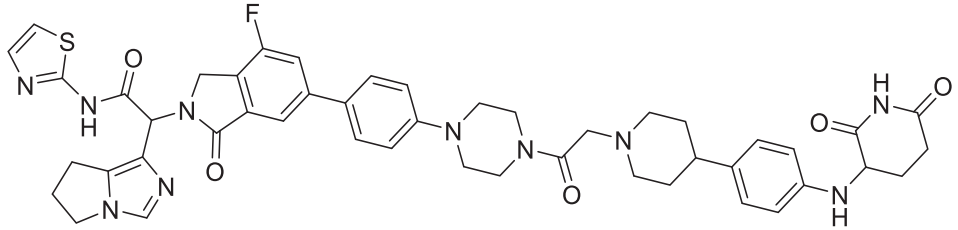
5-[2-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]etinil]-N-[1-[2-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]acetil]-4-piperidil]piridin-2-carboxamida



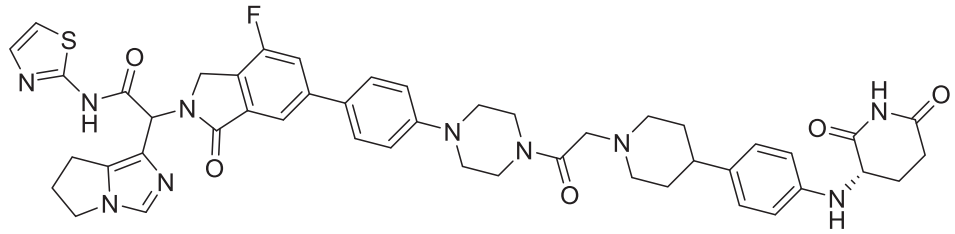
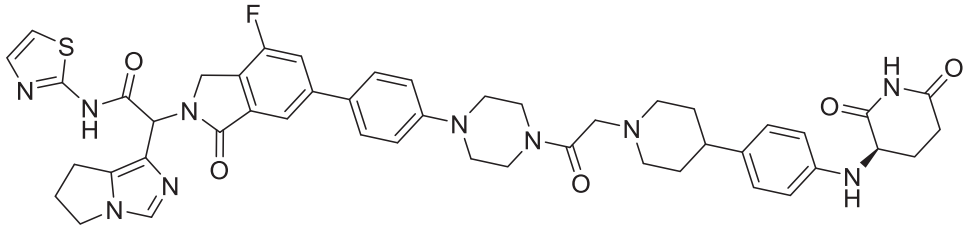
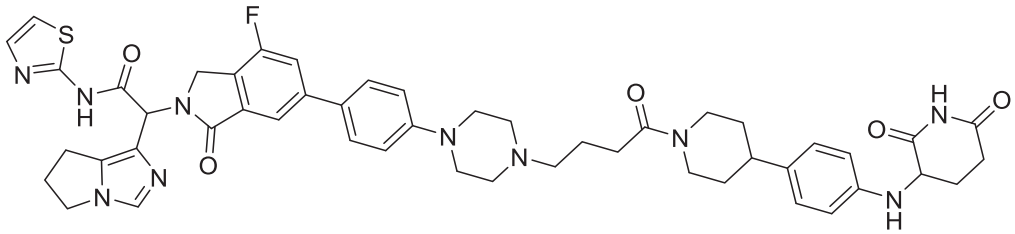
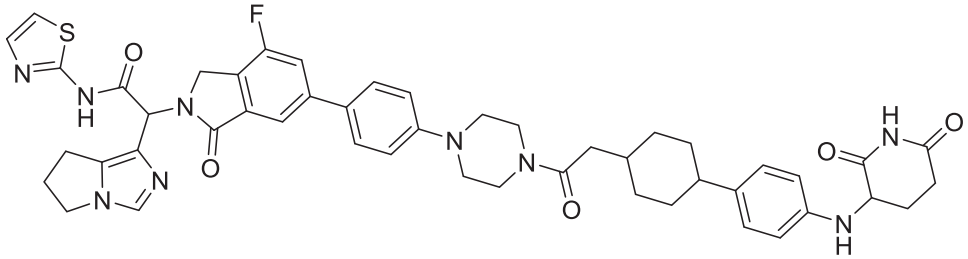
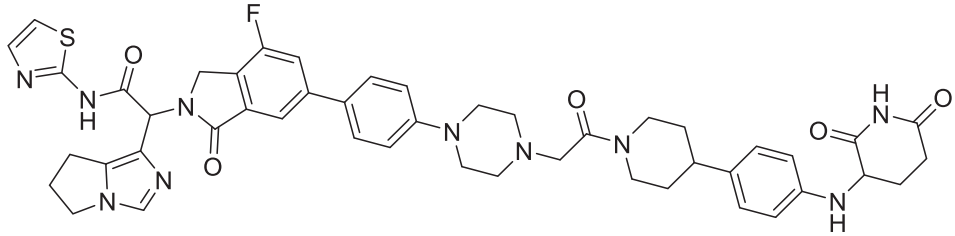
5-[2-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]etinil]-N-[1-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)oxi]fenil]piperazin-1-il]acetil]-4-piperidil]piridin-2-carboxamida

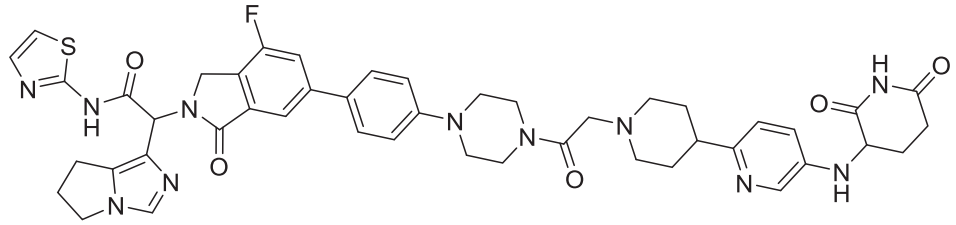
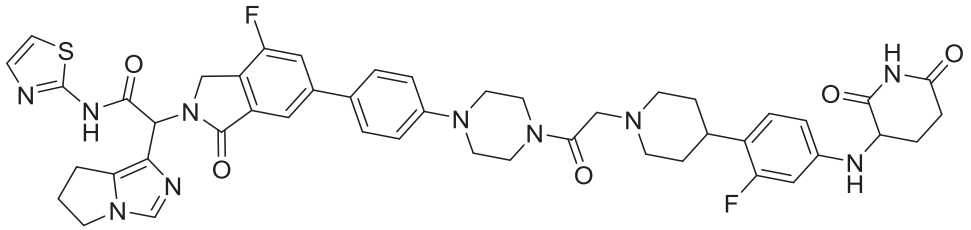
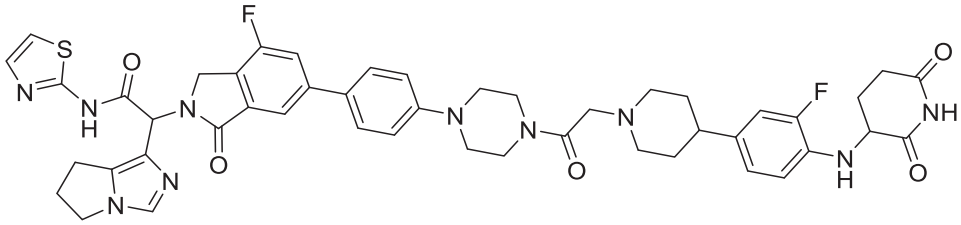
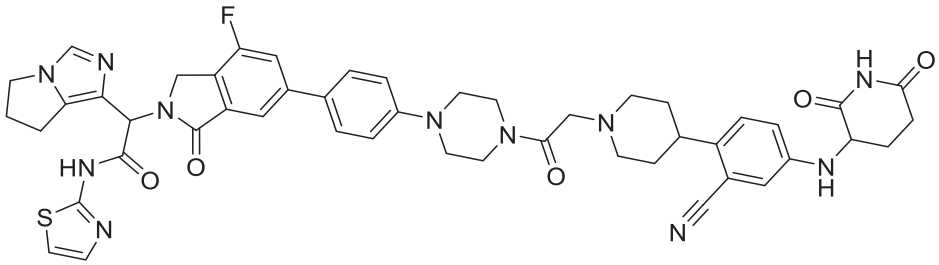
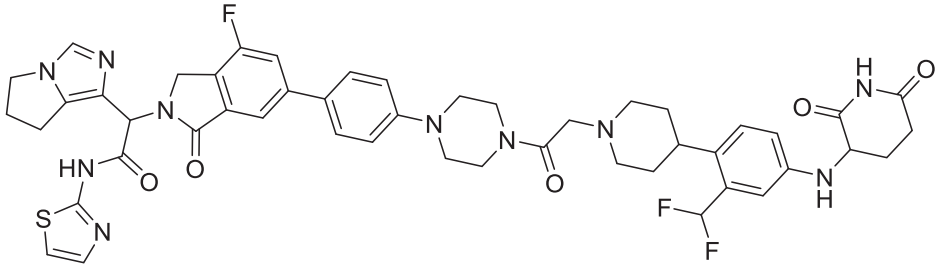


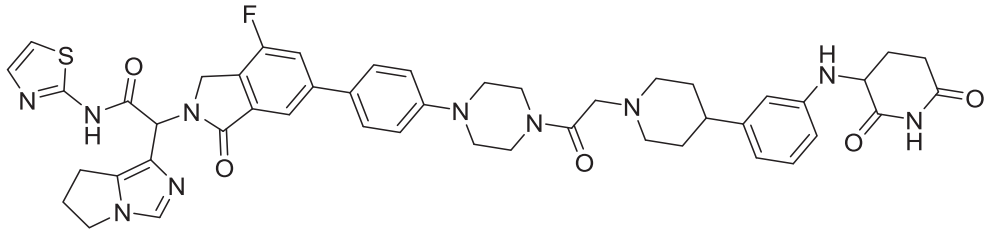
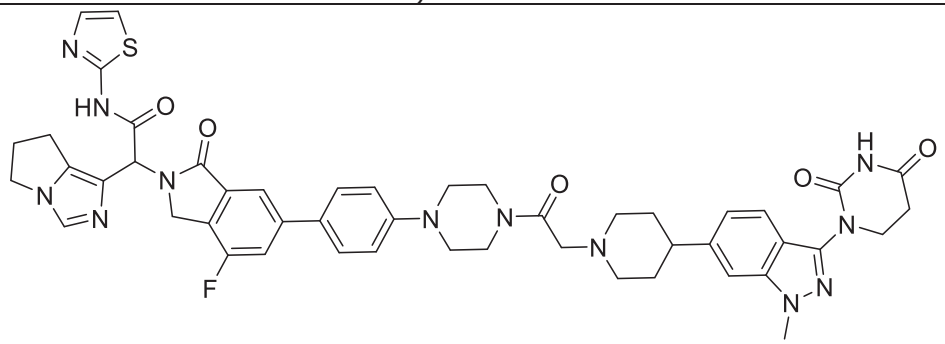
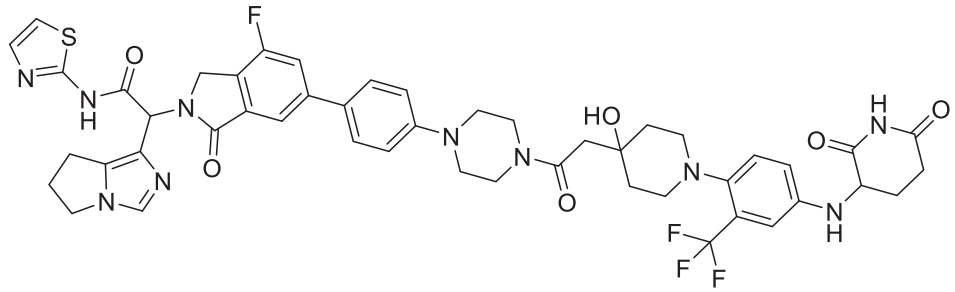
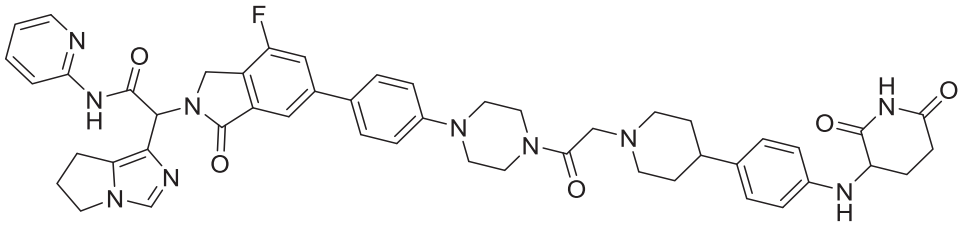
5-[2-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]etinil]-N-[1-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]piridin-2-carboxamida

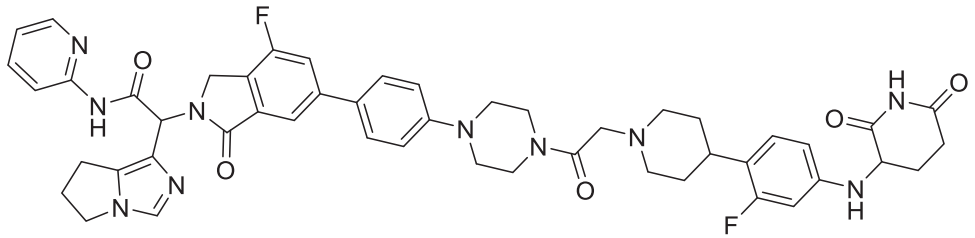


2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-

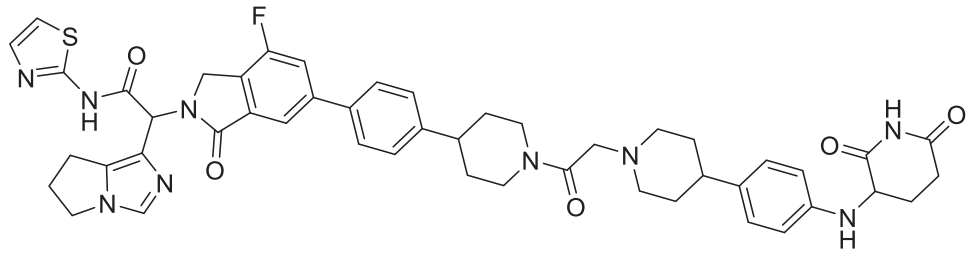
il-acetamida
 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida
 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[[(3R)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida
 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(4-(4-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)-4-oxobutil)piperazin-1-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida
 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)ciclohexil)acetil)piperazin-1-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida
 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-

il)amino)fenil)piperidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida
 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-piridil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida
 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida
 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-3-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida
 2-[6-[4-[4-[2-[4-[2-ciano-4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida


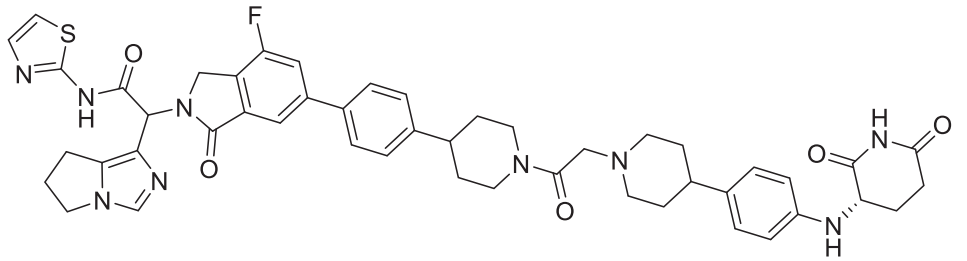
2-[6-[4-[4-[2-[4-[2-(difluorometil)-4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida
 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperazin-1-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida
 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)acetil)piperazin-1-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida
 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(4-(2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)fenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)piperazin-1-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida
 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperazin-1-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(piridin-2-il)acetamida



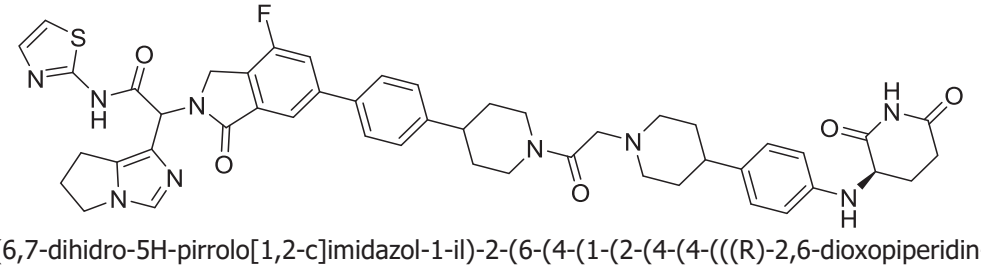
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-(2-piridil)acetamida



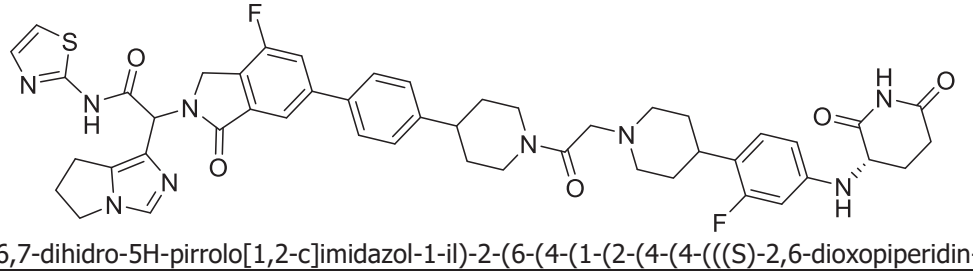
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(1-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



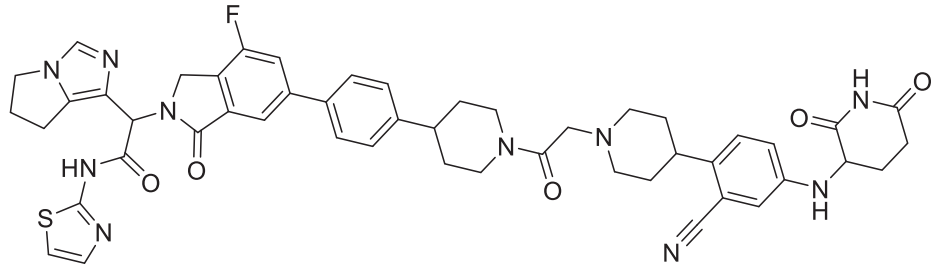
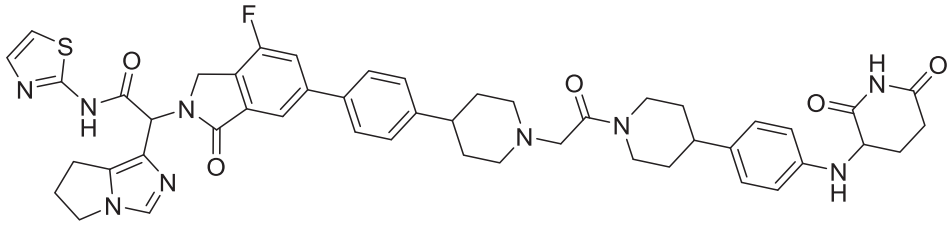
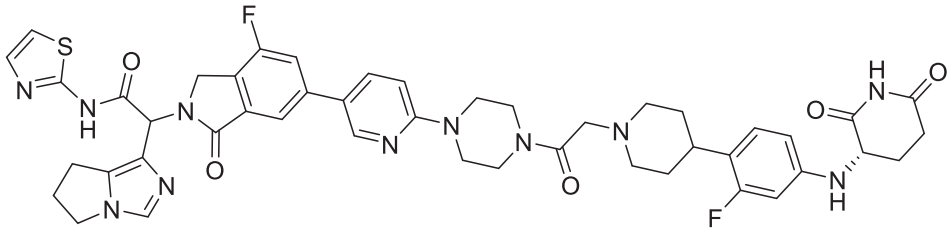
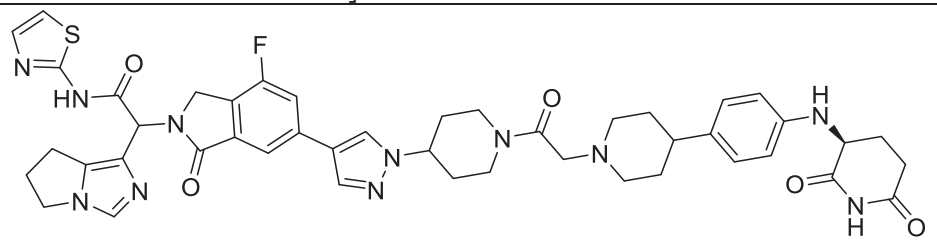
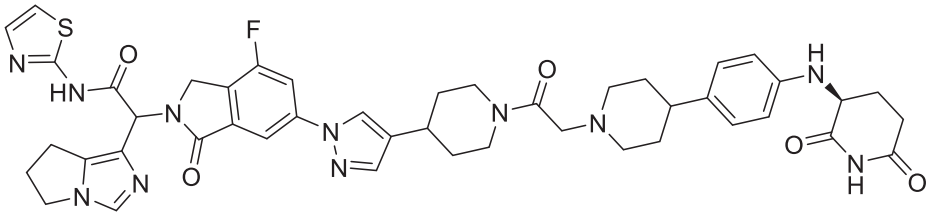
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(1-(2-(4-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida

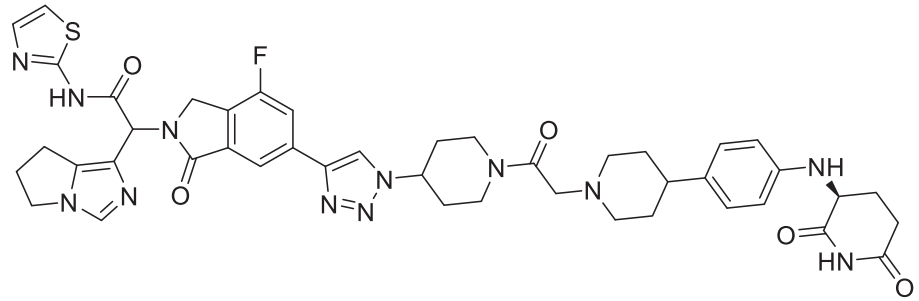
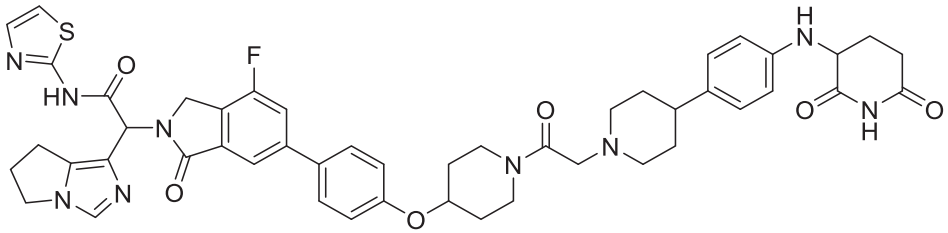
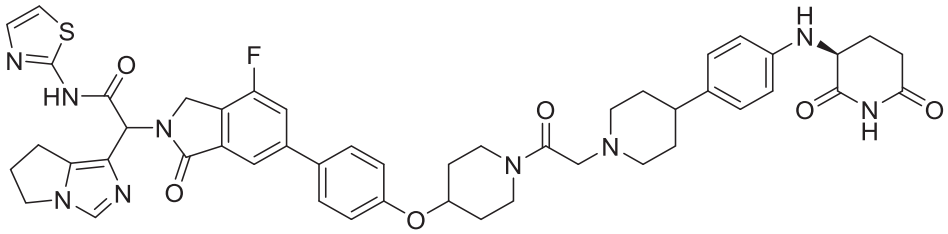
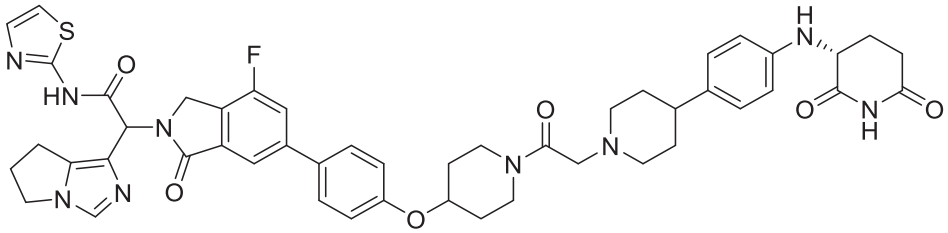


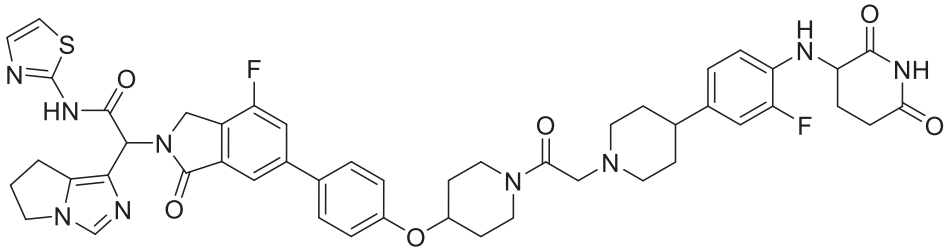
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(1-(2-(4-(4-(((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



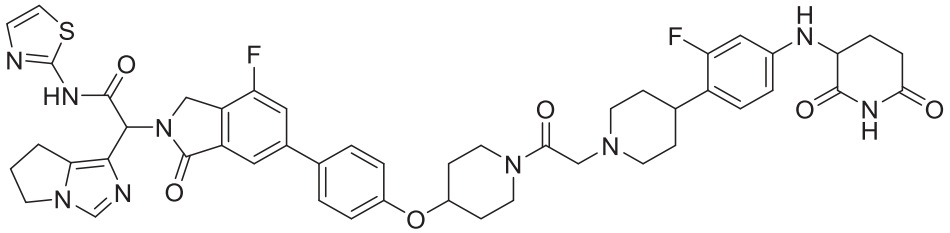
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(1-(2-(4-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-

il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida
 2-(6-(4-(1-(2-(4-(2-ciano-4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida
 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[1-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]-2-oxo-etil]-4-piperidil]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida
 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]-3-piridil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida
 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[1-[1-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]pirazol-4-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida


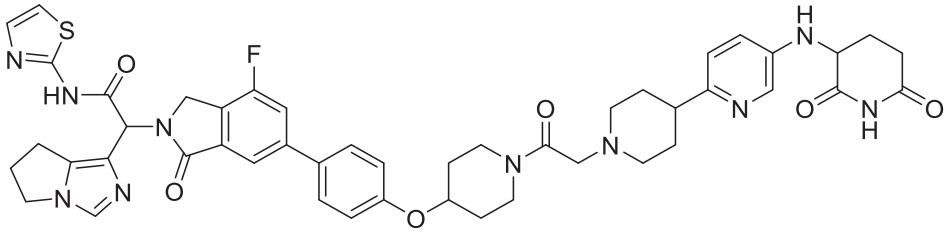
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[1-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]pirazol-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida
 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(1-(1-(2-(4-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida
 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]oxi]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida
 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]oxi]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida
 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[[(3R)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]oxi]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



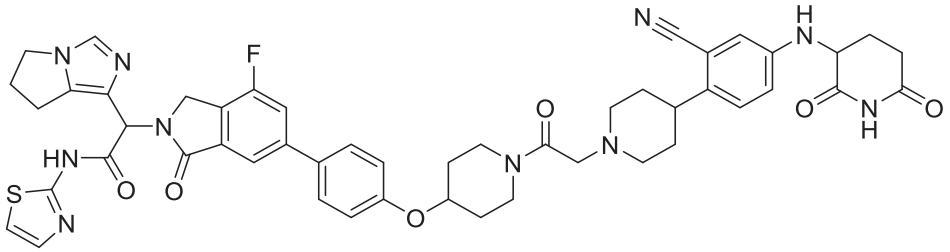
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-3-fluorofenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



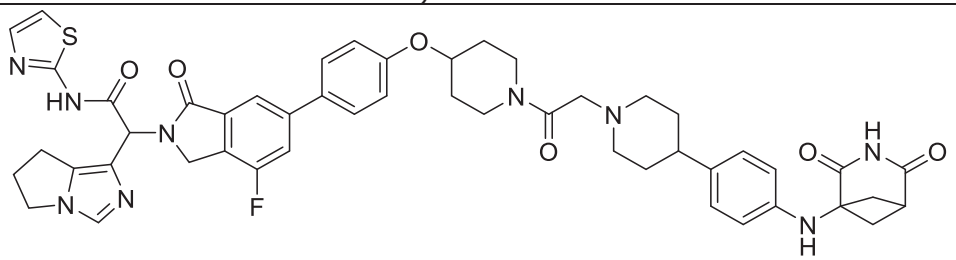
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)piridin-2-il)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida

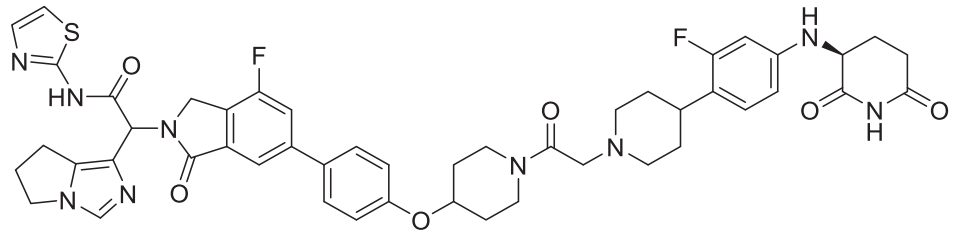


2-(6-(4-((1-(2-(4-(2-ciano-4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida

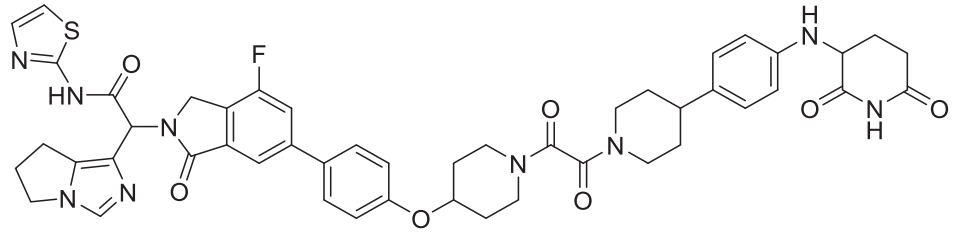


2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(4-((2,4-dioxo-3-

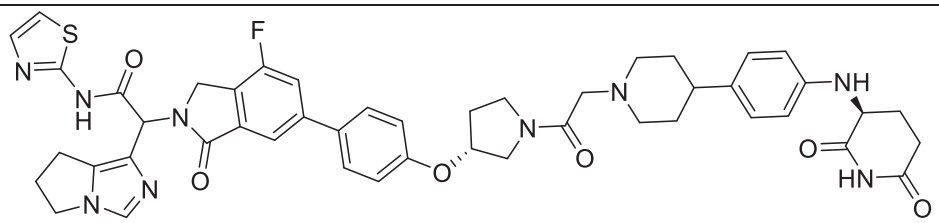
azabiciclo[3.1.1]heptan-1-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



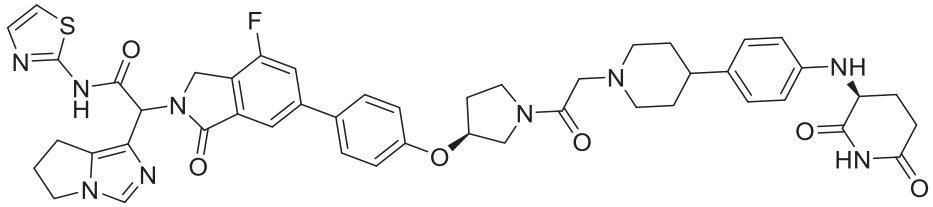
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



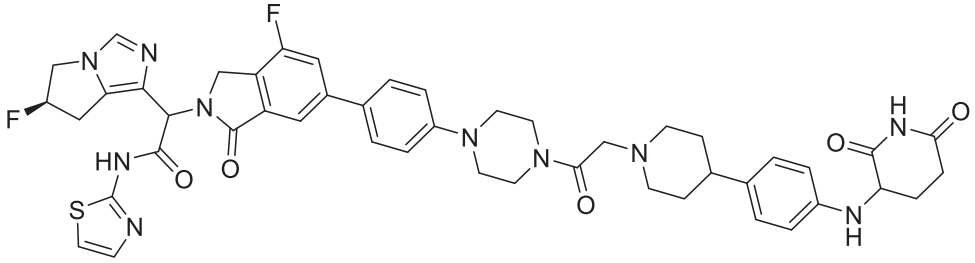
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]-2-oxo-acetil]-4-piperidil]oxi]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



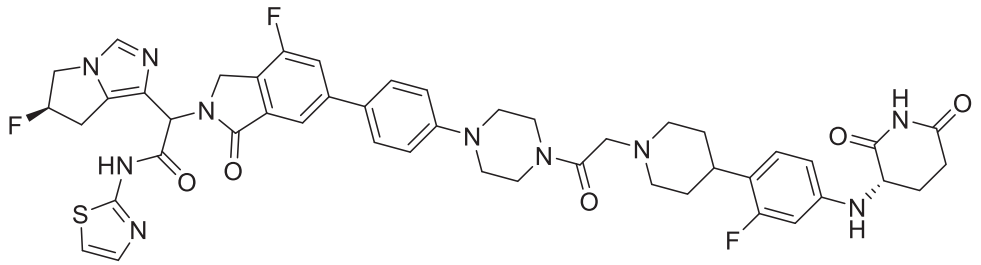
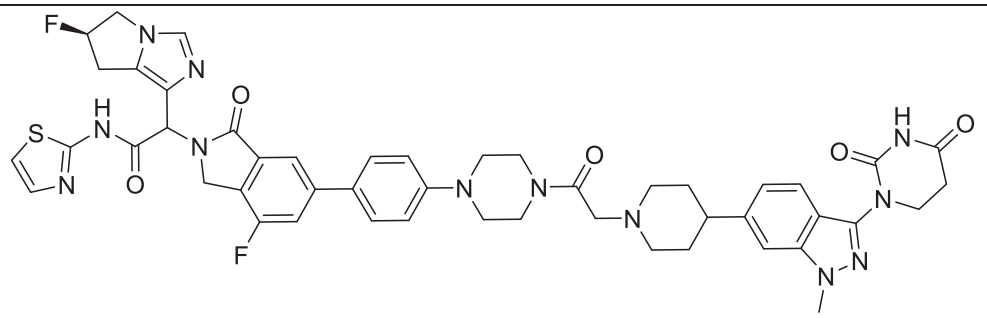
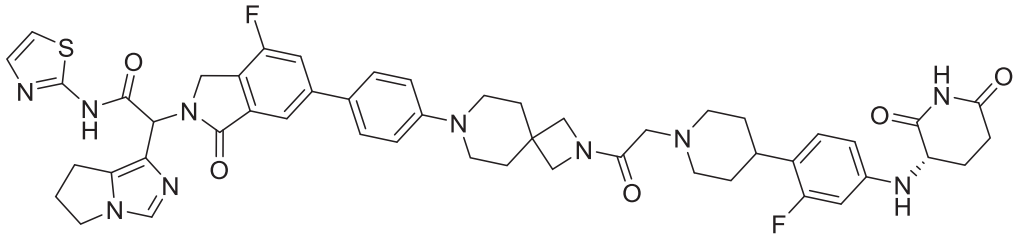
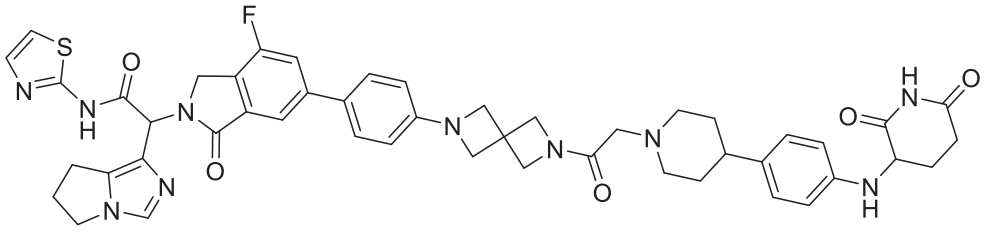
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[(3R)-1-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetil]pirrolidin-3-il]oxifenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

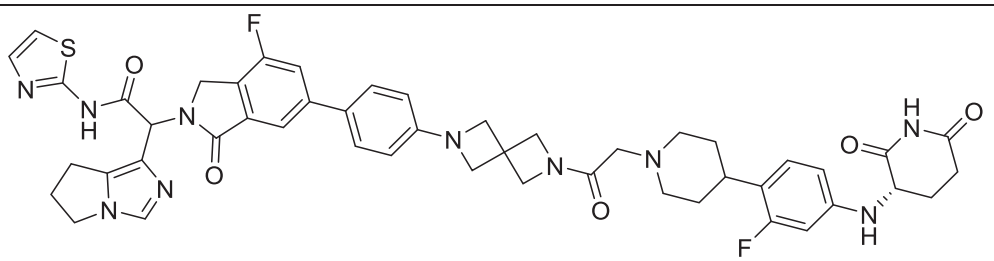


2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[(3S)-1-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetil]pirrolidin-3-il]oxifenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

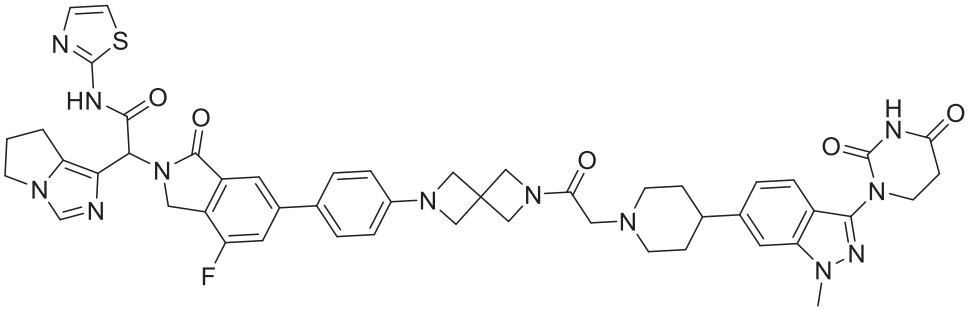


2-(6-(4-(4-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperazin-1-il)fenil)-4-

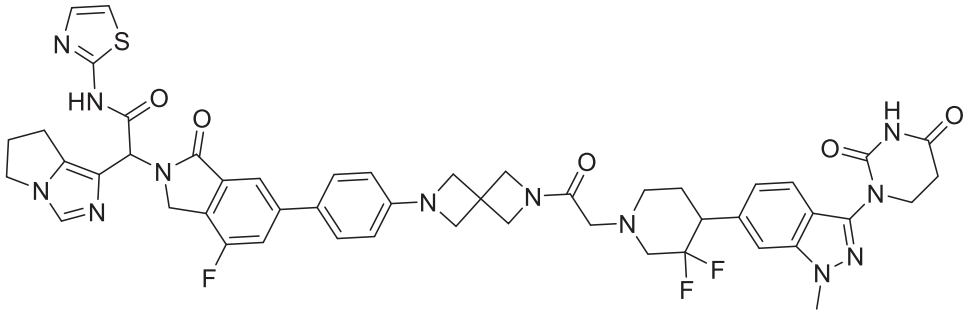
fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-((R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida
 2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida
 2-[6-[4-[4-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida
 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(2-(2-(4-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)acetil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida
 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



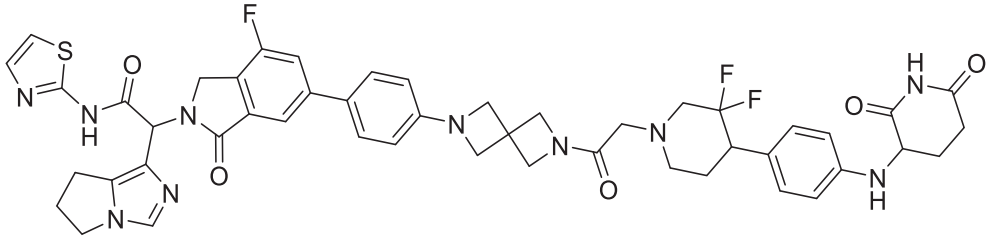
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



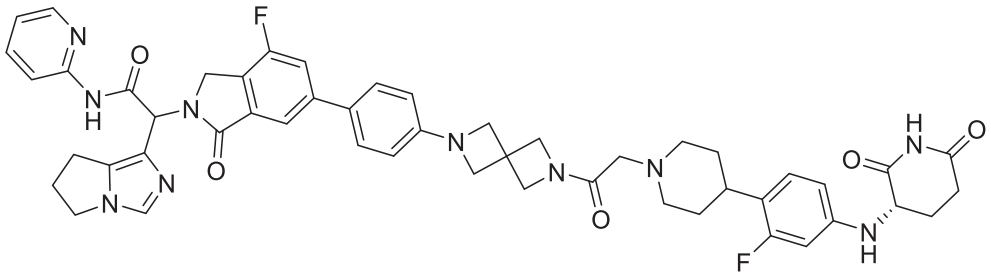
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



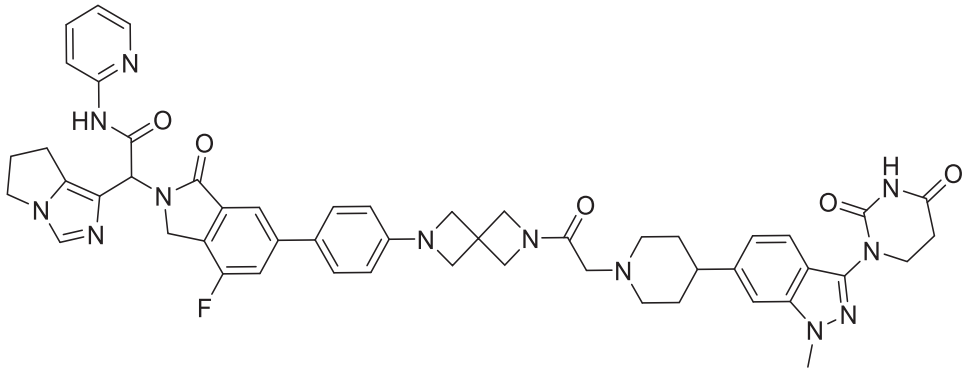
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



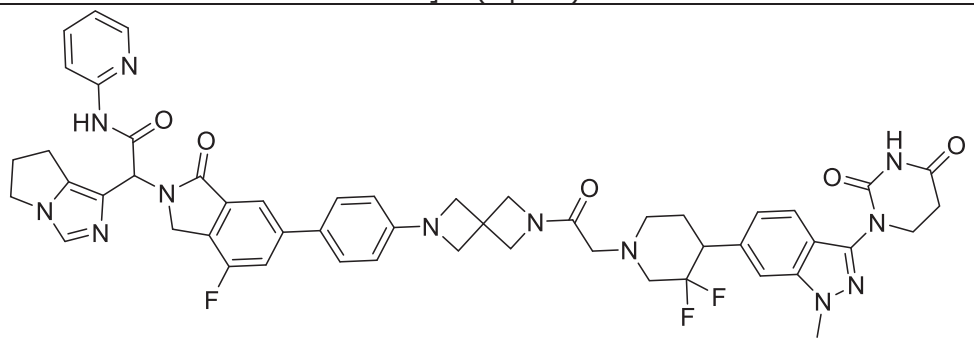
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



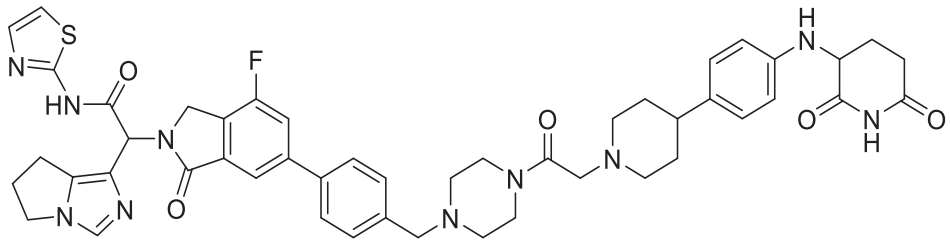
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-(2-piridil)acetamida



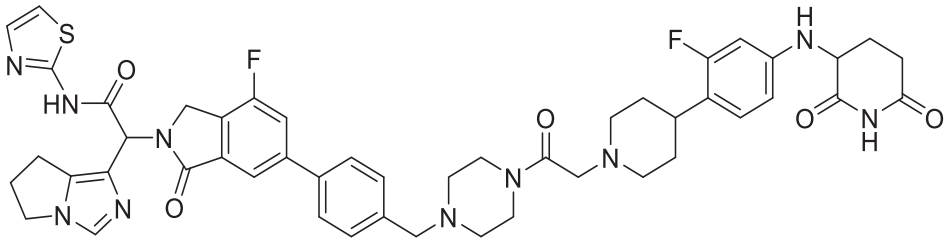
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-(2-piridil)acetamida



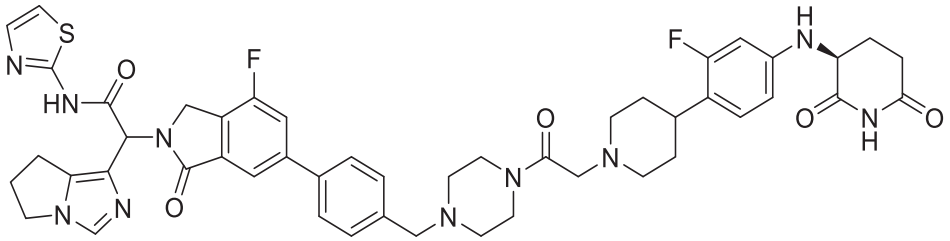
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-(2-piridil)acetamida



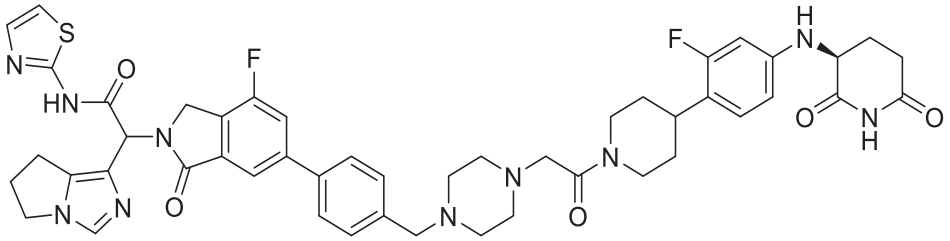
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[[4-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]metil]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



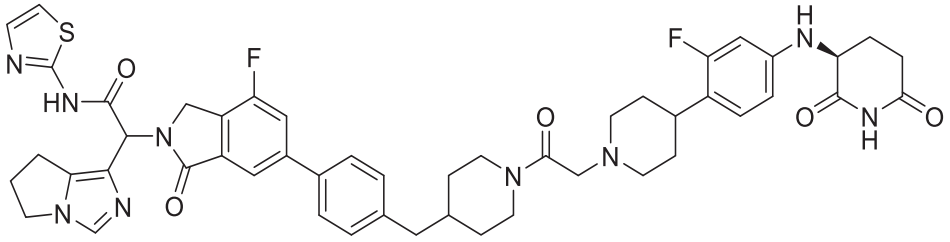
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[[4-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]metil]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



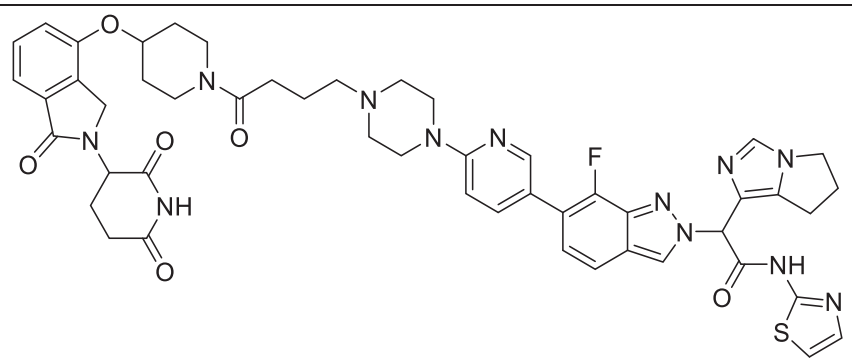
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[[4-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]metil]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



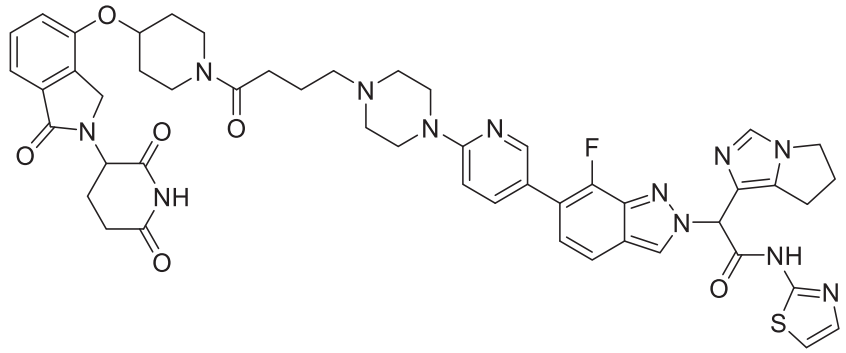
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[[4-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]-2-oxo-etil]piperazin-1-il]metil]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;



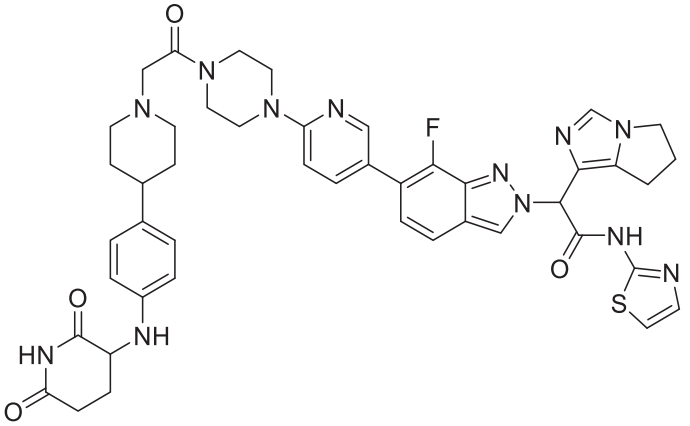
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]metil]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



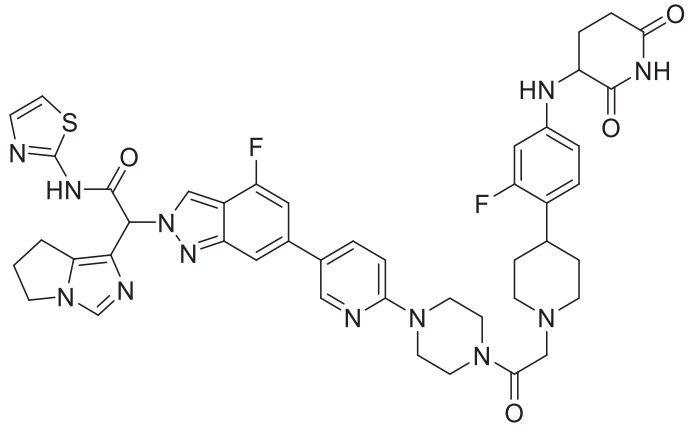
2-[4,7-dicloro-6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]fenil]indazol-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida



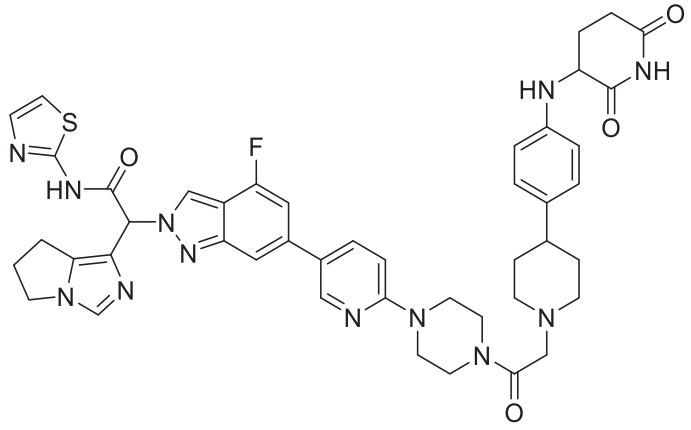
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(6-(4-(4-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-il)oxi)piperidin-1-il)-4-oxobutil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-7-fluoro-2H-indazol-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



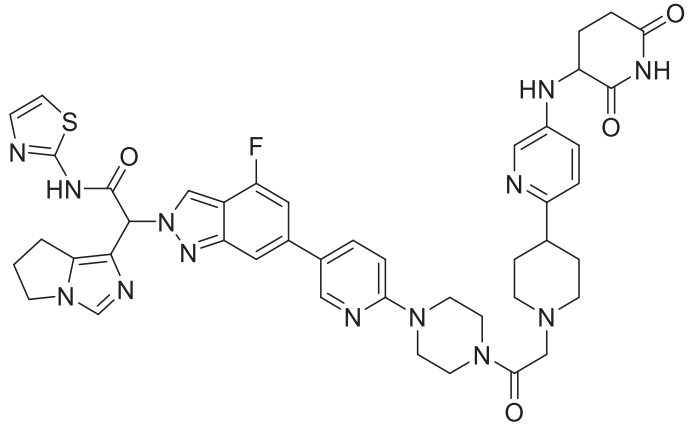
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(6-(4-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-7-fluoro-2H-indazol-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



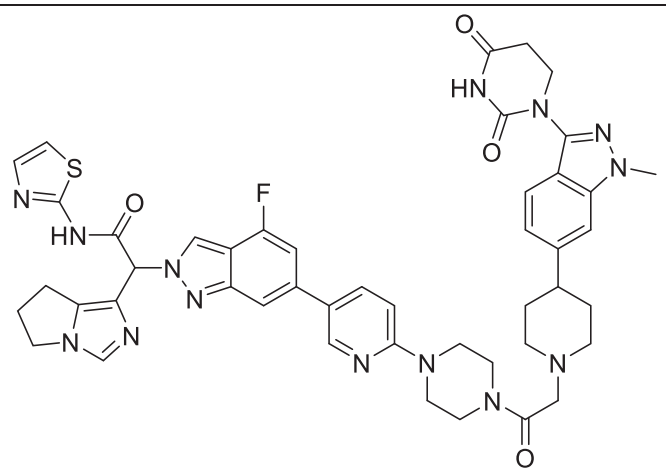
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]-3-piridil]-4-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



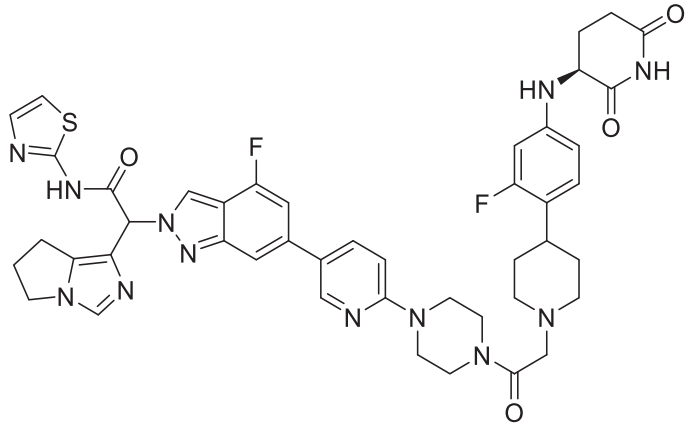
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]-3-piridil]-4-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-piridil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]-3-piridil]-4-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



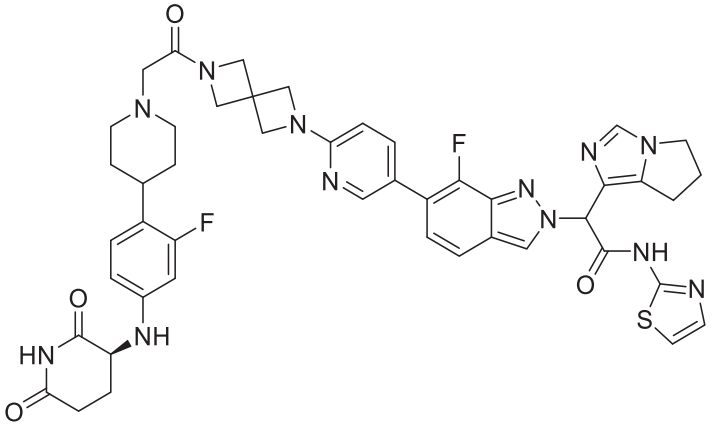
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]-3-piridil]-4-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



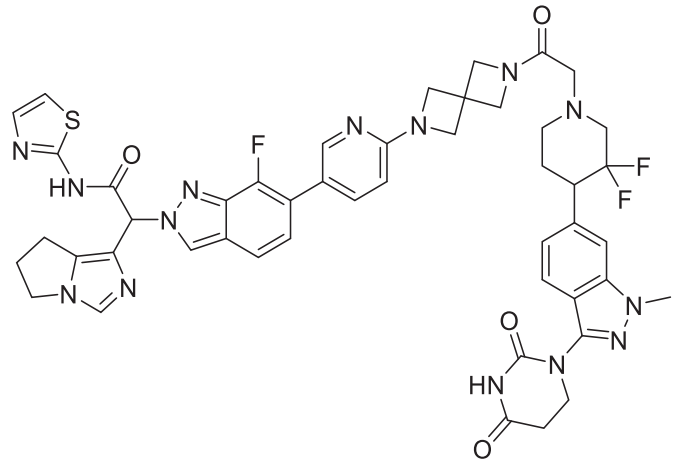
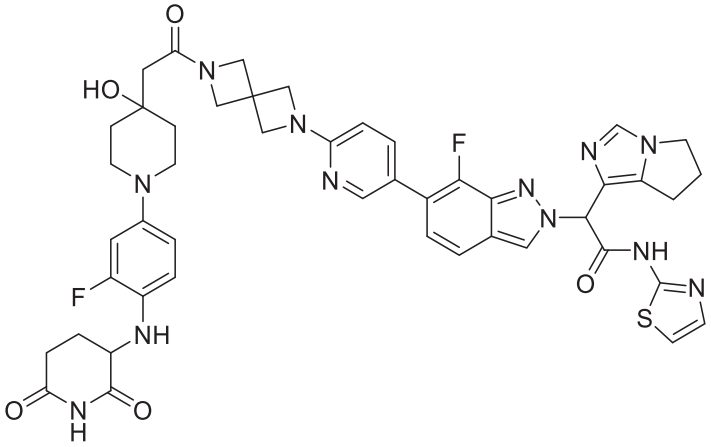
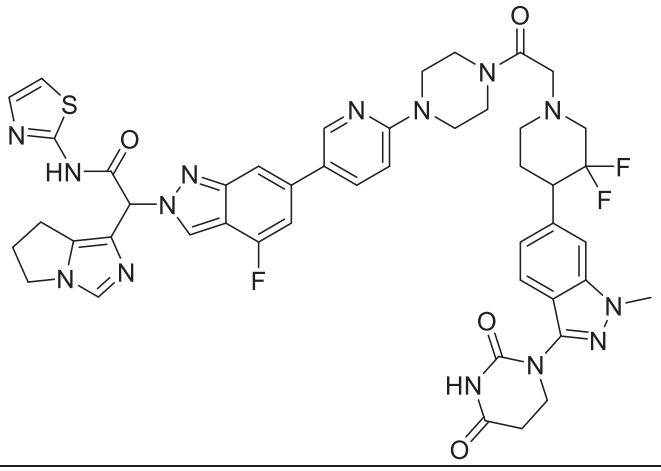
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(6-(4-(2-(4-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-4-fluoro-2H-indazol-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida

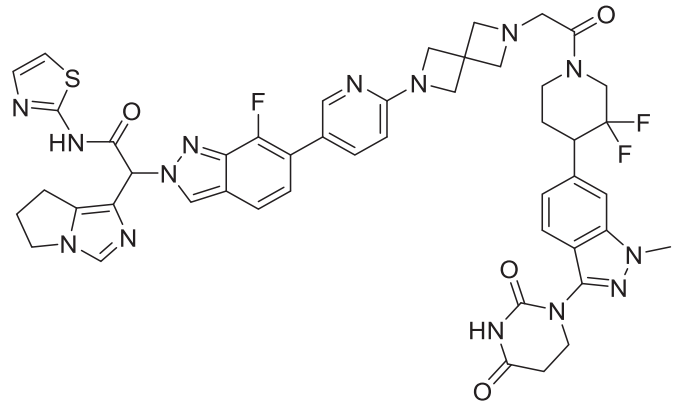
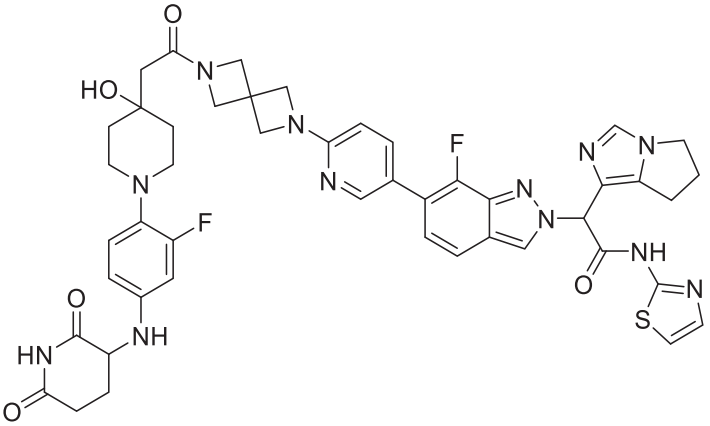
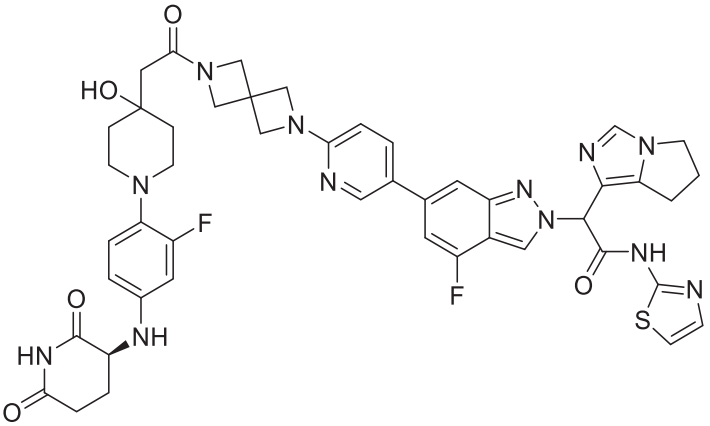
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

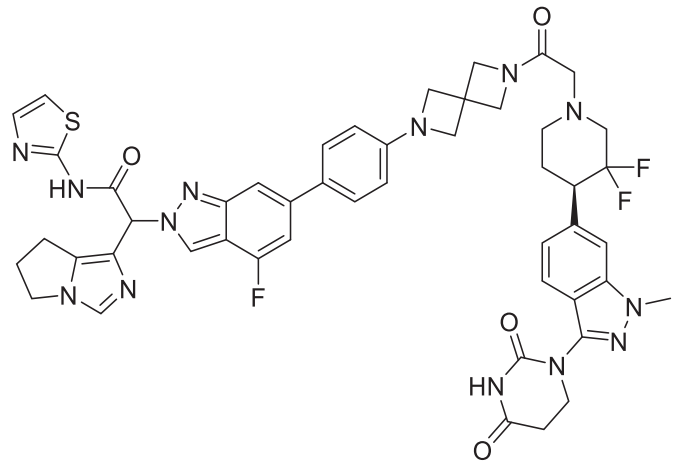
E98: En ciertas modalidades se proporciona un compuesto seleccionado de:



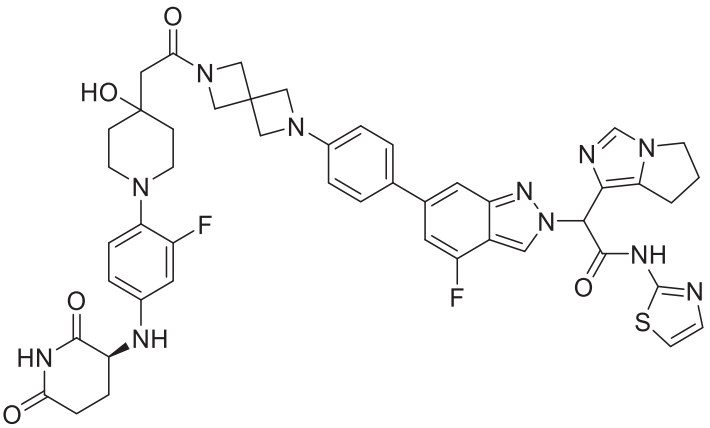
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(6-(6-(2-(4-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-

il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)piridin-3-il)-7-fluoro-2H-indazol-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida
 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(6-(6-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)piridin-3-il)-7-fluoro-2H-indazol-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida
 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(6-(6-(2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-3-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)piridin-3-il)-7-fluoro-2H-indazol-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida


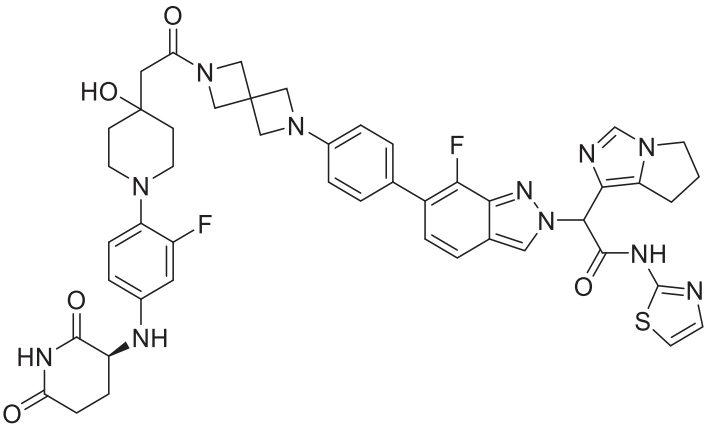
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(6-(4-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-4-fluoro-2H-indazol-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida
 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(6-(6-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-oxoetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)piridin-3-il)-7-fluoro-2H-indazol-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida
 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(6-(6-(2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)piridin-3-il)-7-fluoro-2H-indazol-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida
 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(6-(6-(2-(1-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)piridin-3-il)-4-fluoro-2H-indazol-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



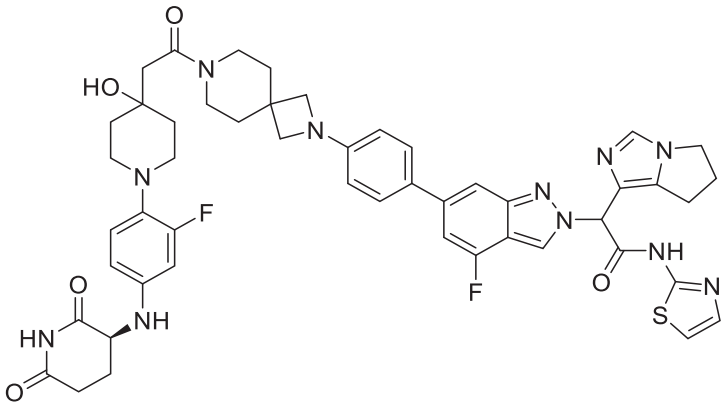
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-((R)-4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-2H-indazol-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



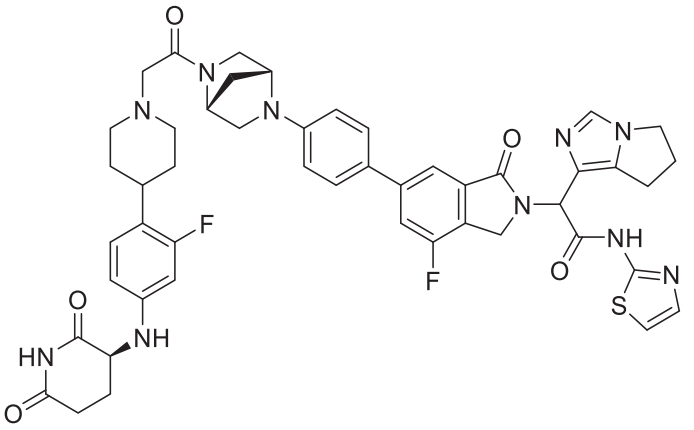
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-2H-indazol-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



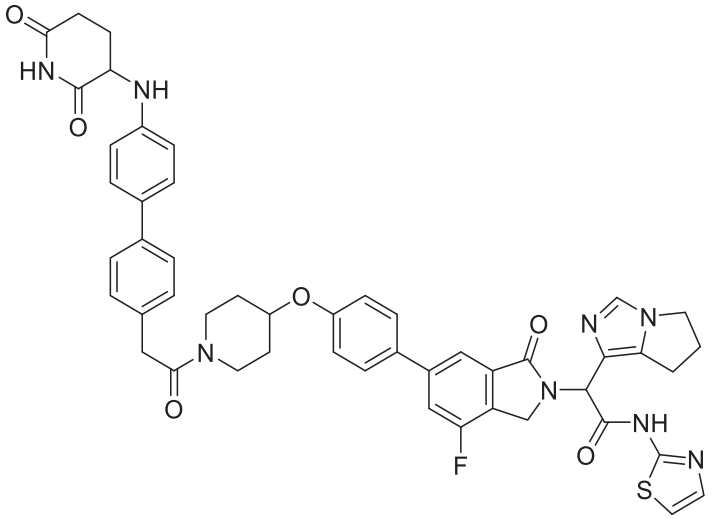
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-7-fluoro-2H-indazol-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



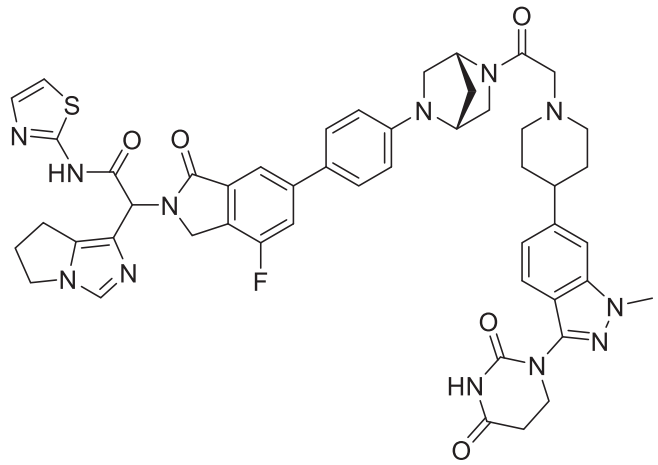
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(7-(2-(1-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)fenil)-4-fluoro-2H-indazol-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



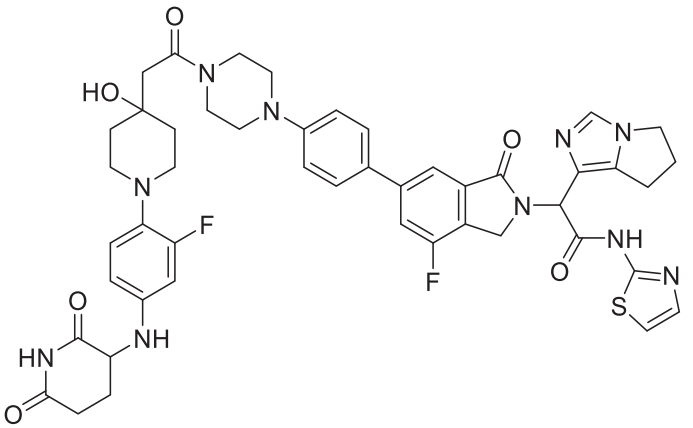
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-((1R,4R)-5-(2-(4-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)acetil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



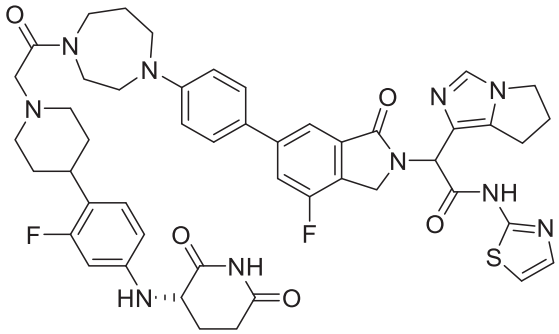
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-((1-(2-(4'-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



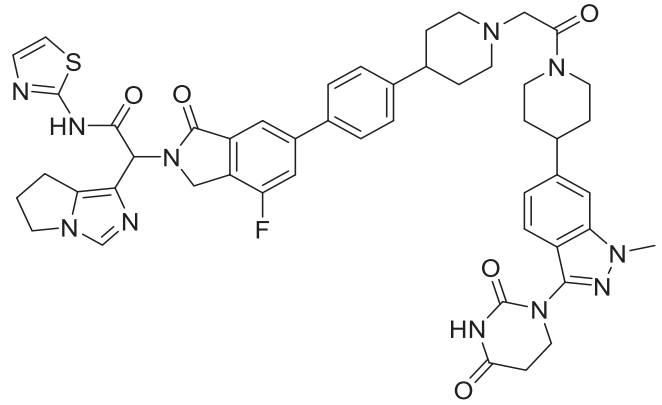
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-((1R,4R)-5-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)acetil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



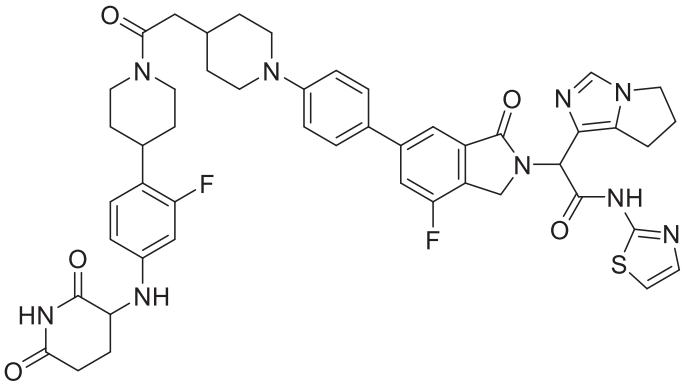
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(4-(2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)piperazin-1-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



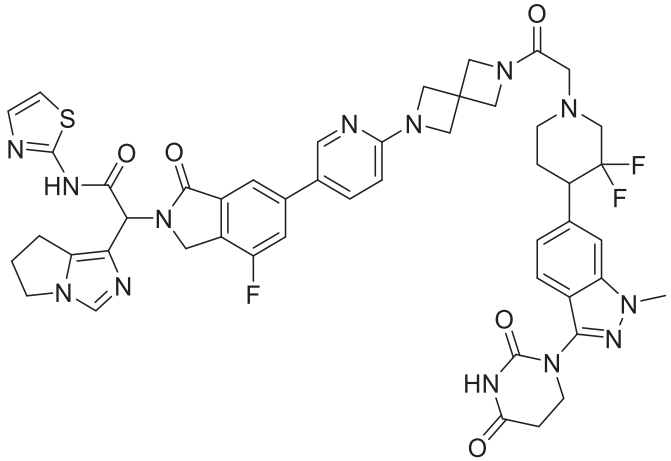
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)acetil)-1,4-diazepan-1-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



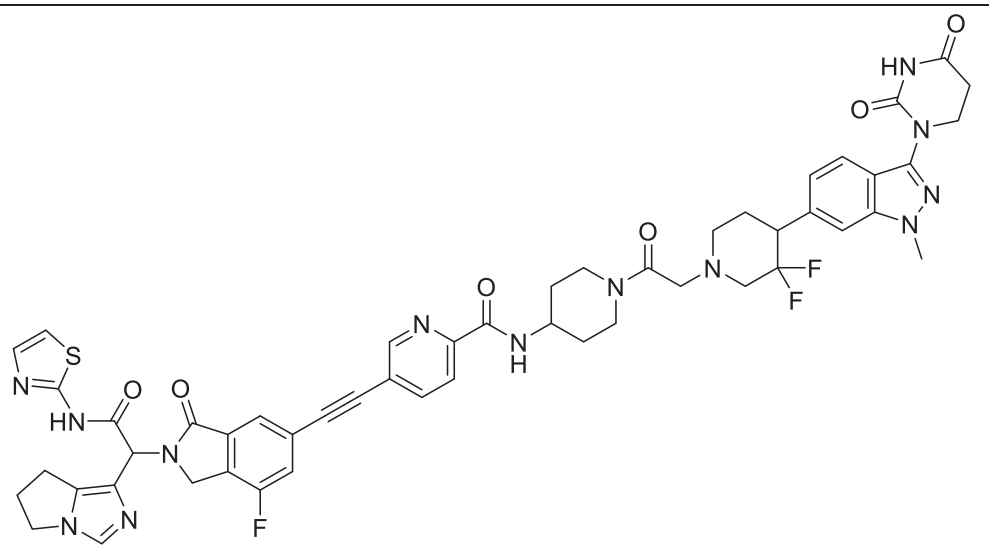
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(1-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



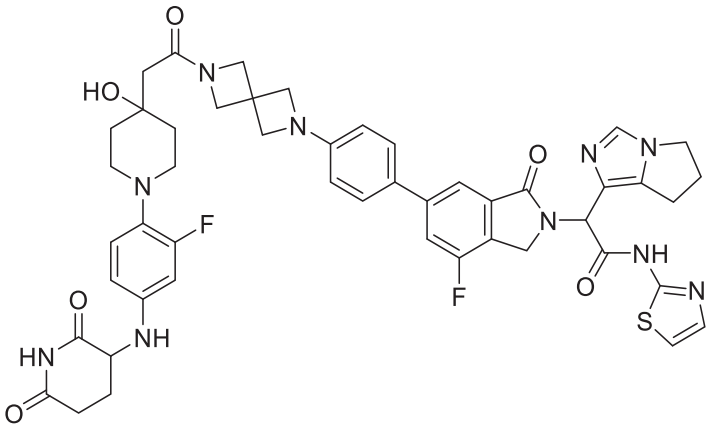
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)-2-oxoetil)piperidin-1-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



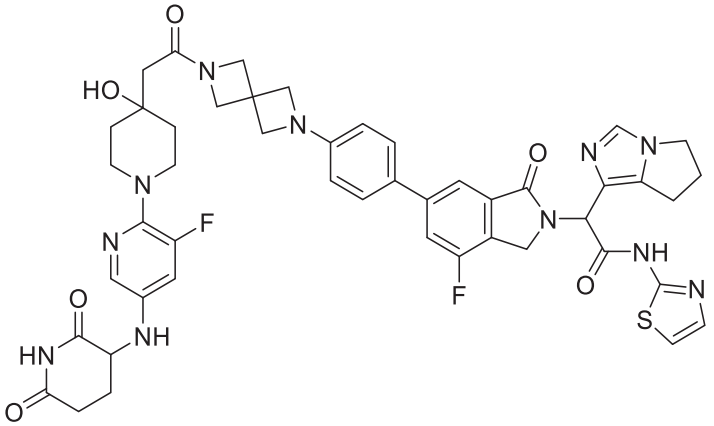
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(6-(6-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)piridin-3-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



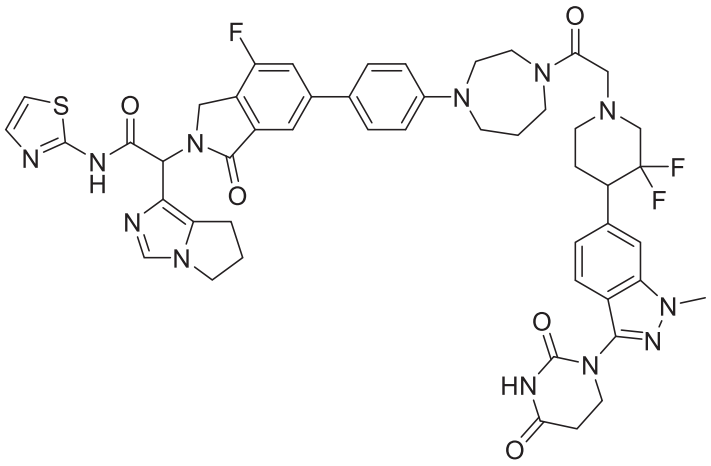
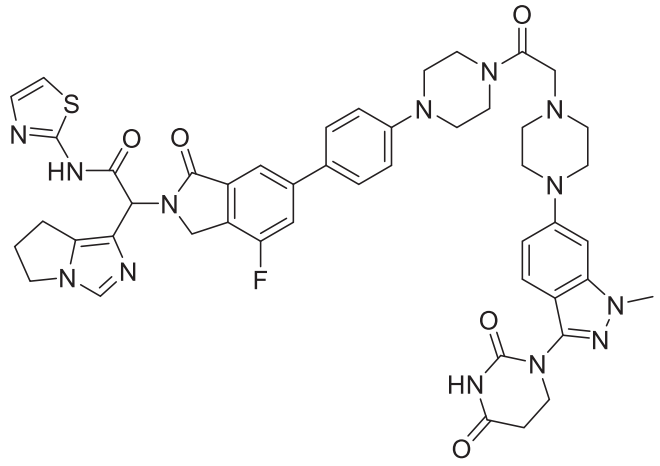
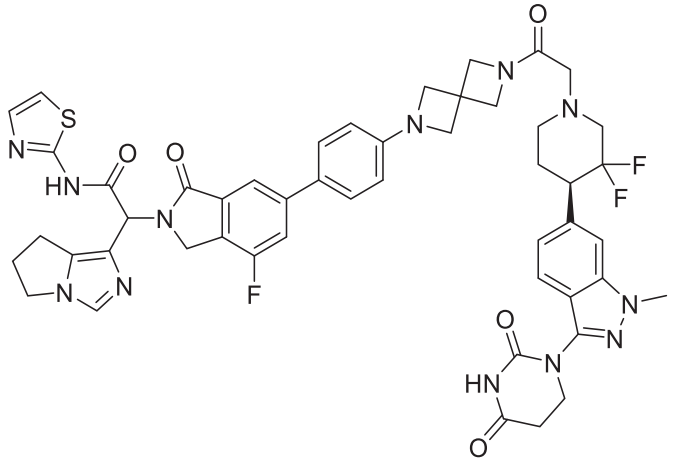
5-((2-(1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil)-7-fluoro-3-oxoisoindolin-5-il)etinil)-N-(1-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)picolinamida

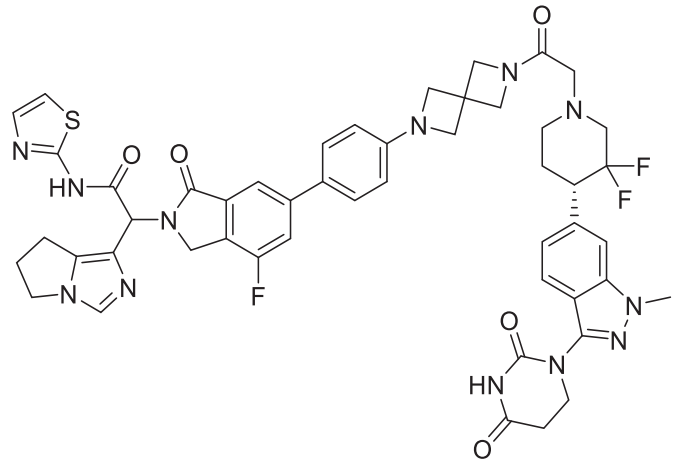
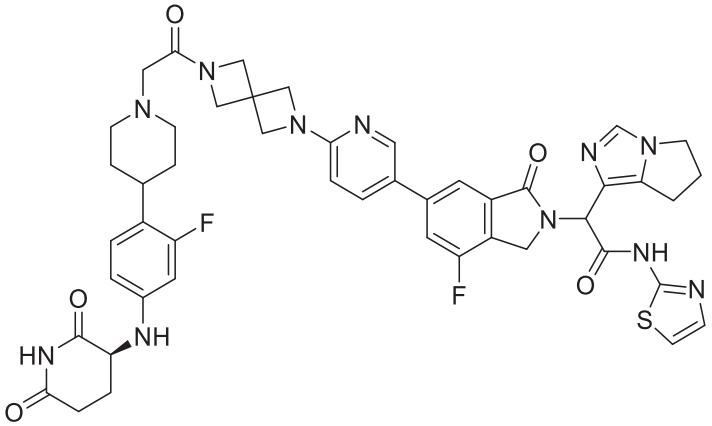
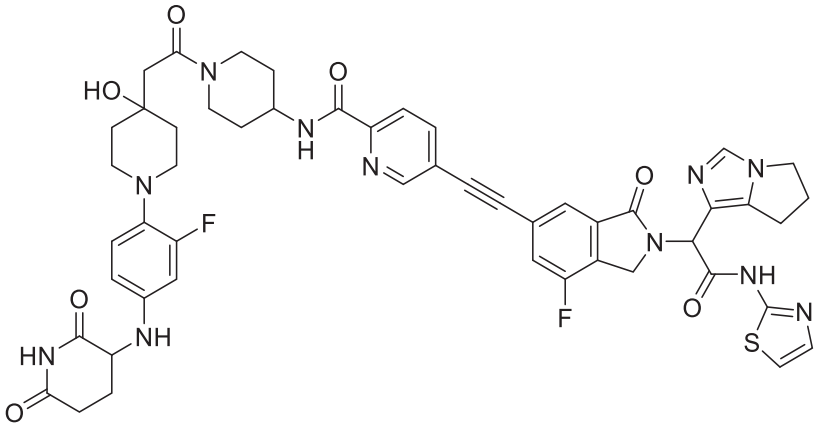


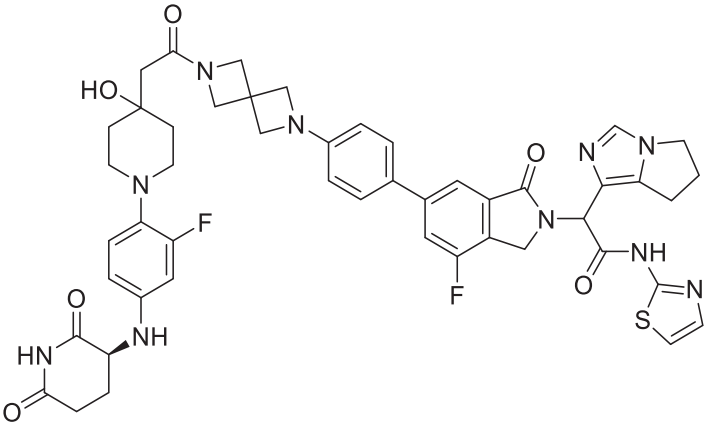
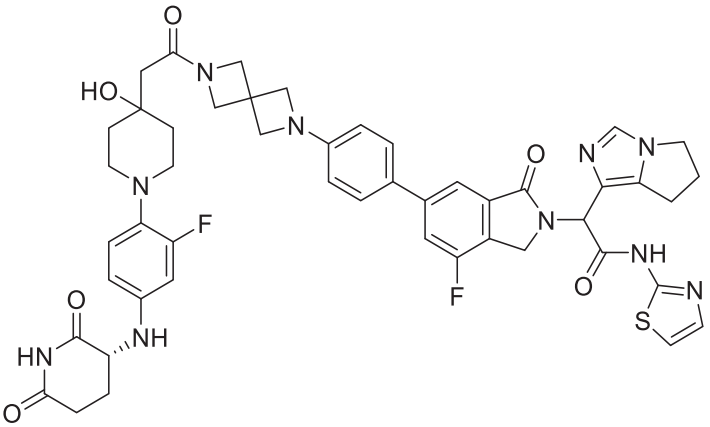
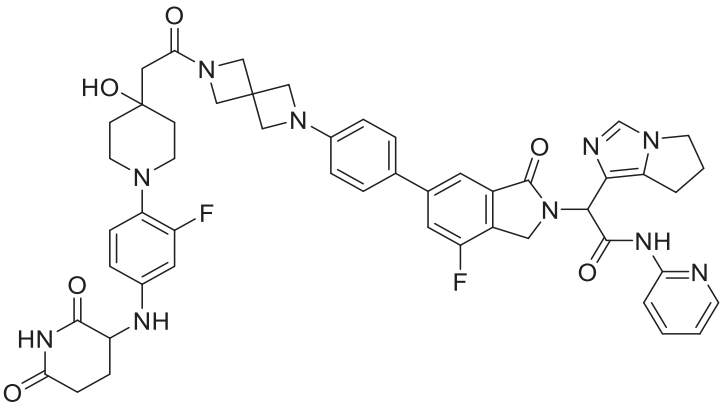
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida

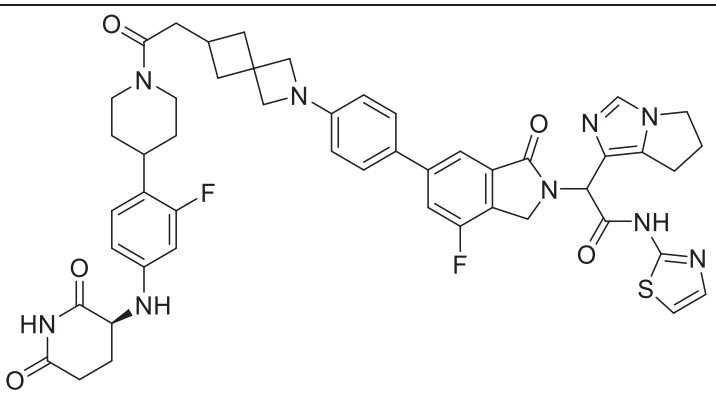


2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-

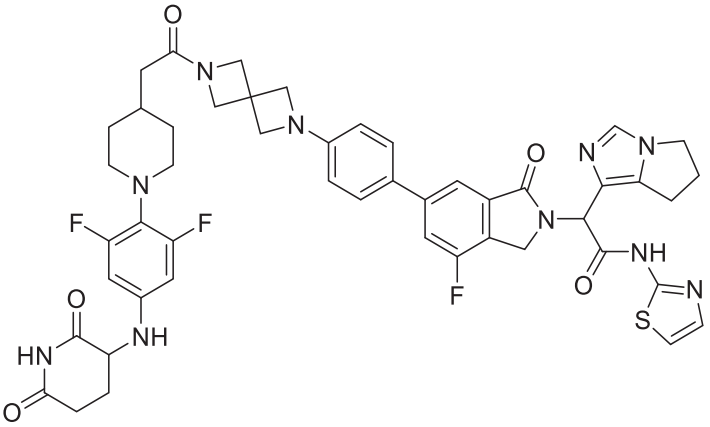
oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida
 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetil)-1,4-diazepan-1-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida
 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)acetil)piperazin-1-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida
 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-((R)-4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-

1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida
 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-((S)-4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida
 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(6-(6-(2-(4-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)piridin-3-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida
 5-((2-(1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil)-7-fluoro-3-oxoisoindolin-5-il)etinil)-N-(1-(2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-

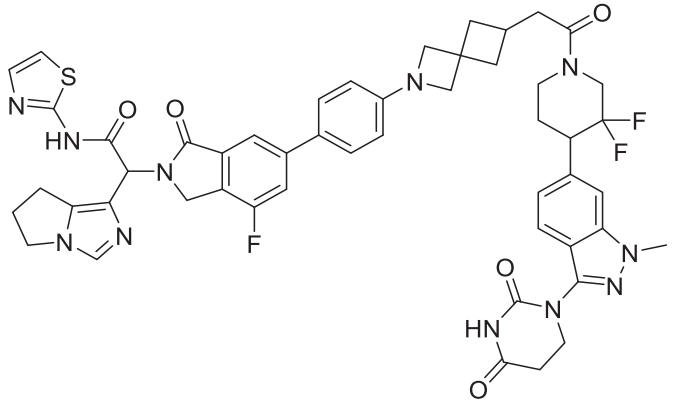
hidroxipiperidin-4-il)acetil)piperidin-4-il)picolinamida
 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida
 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-(((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida
 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(piridin-2-il)acetamida



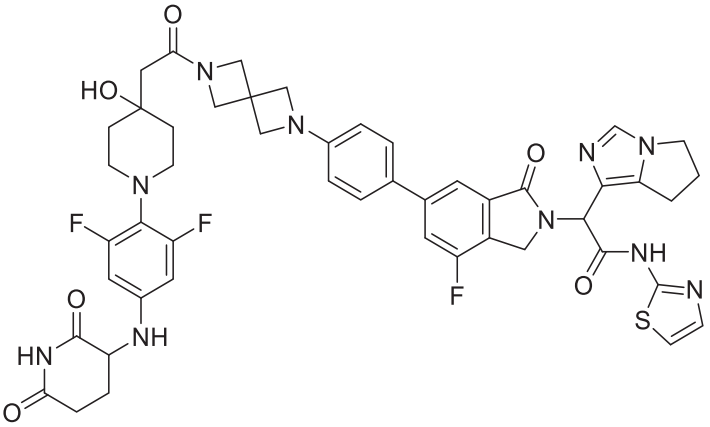
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(4-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)-2-oxoetil)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



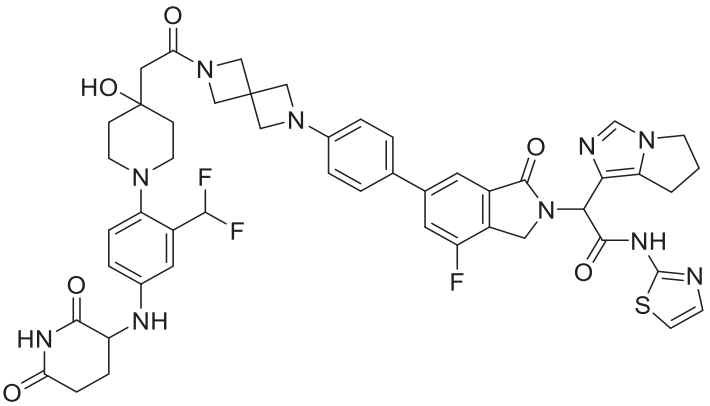
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2,6-difluorofenil)piperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



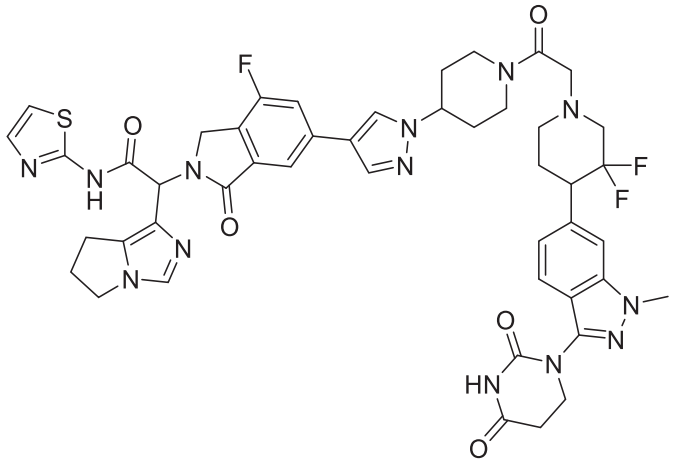
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-oxoetil)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



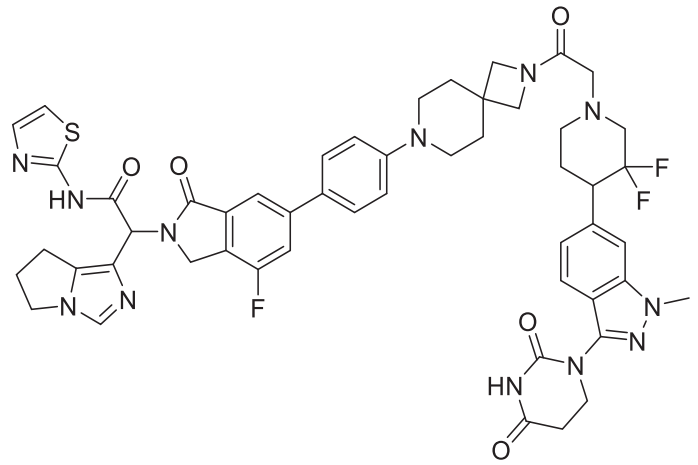
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



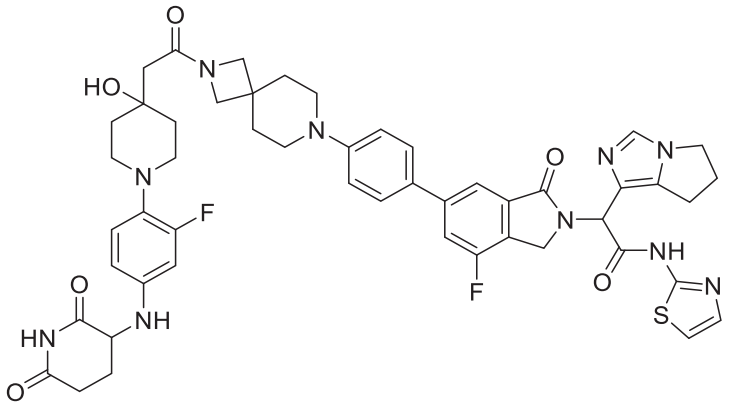
2-(6-(4-(6-(2-(1-(2-(difluorometil)-4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



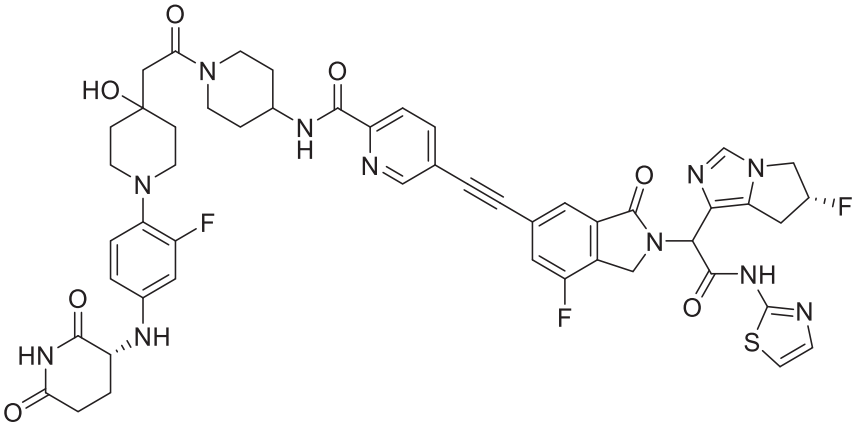
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(1-(1-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



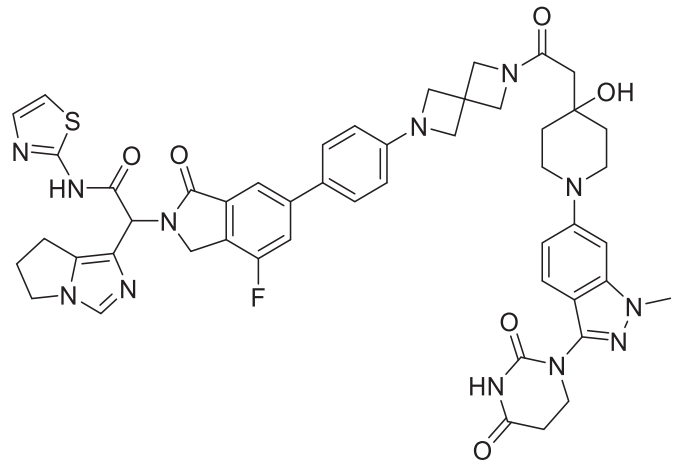
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(2-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



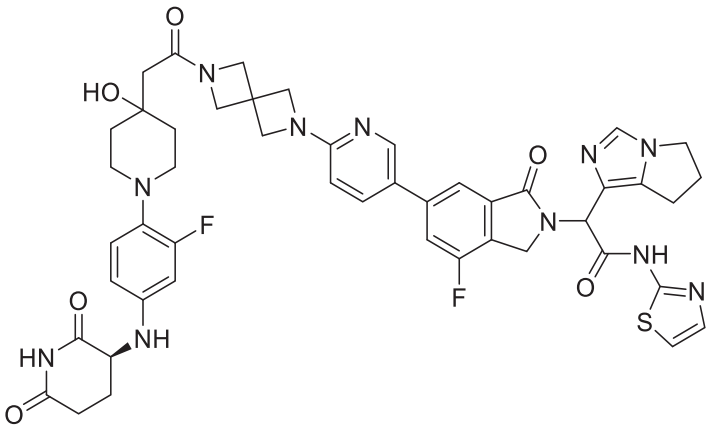
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(2-(2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



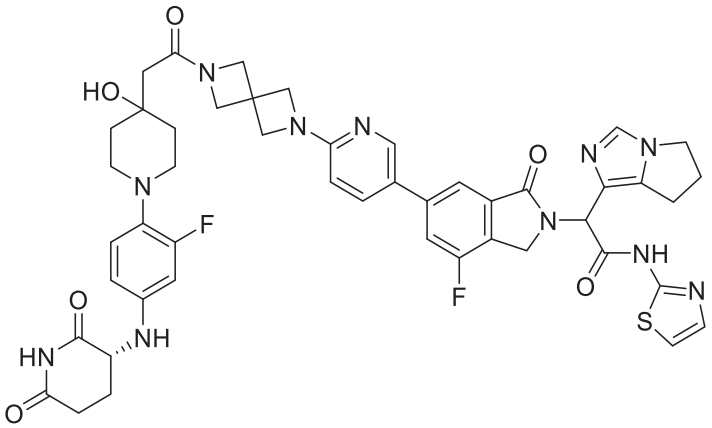
N-(1-(2-(1-(4-(((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)piperidin-4-il)-5-((7-fluoro-2-(1-((R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil)-3-oxoisoindolin-5-il)etinil)picolinamida



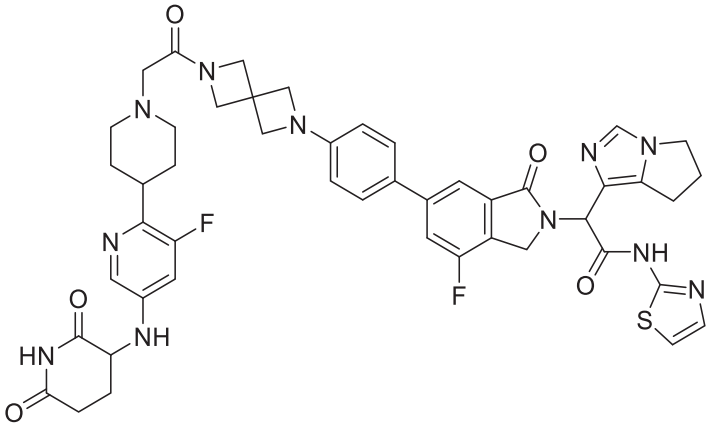
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



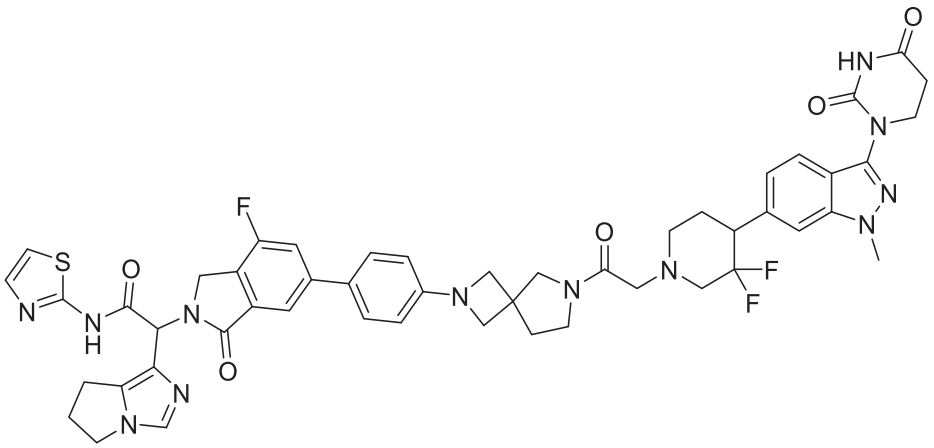
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(6-(6-(2-(1-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)piridin-3-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



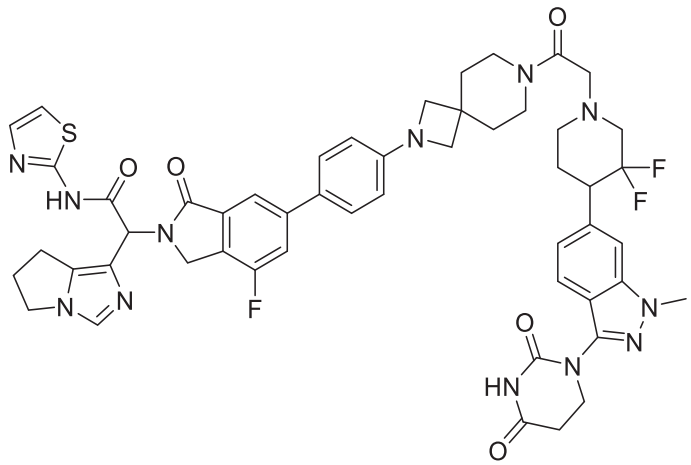
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(6-(6-(2-(1-(4-(((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)piridin-3-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



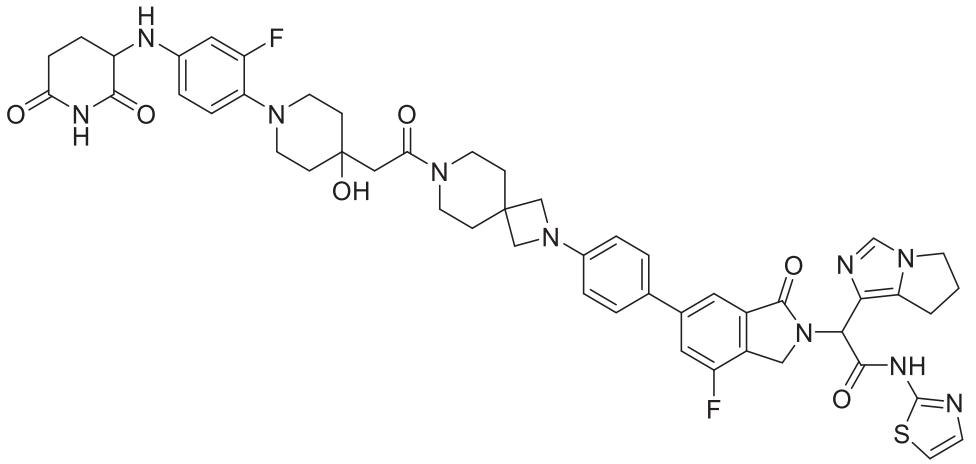
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(4-(5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)piperidin-1-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



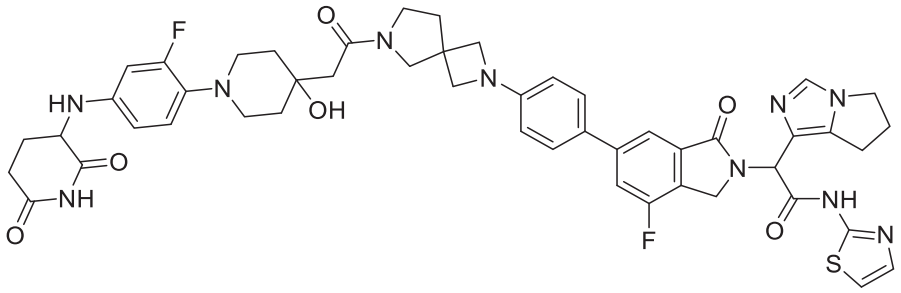
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



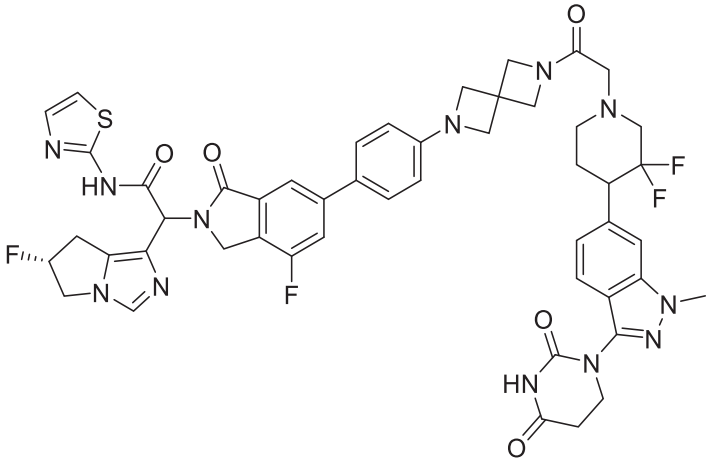
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(7-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



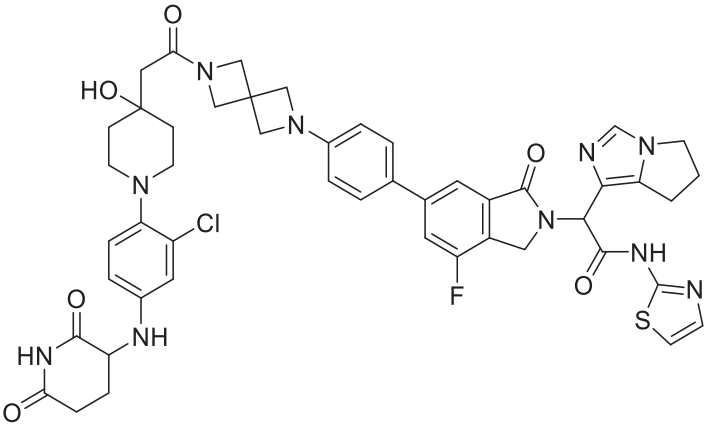
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(7-(2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



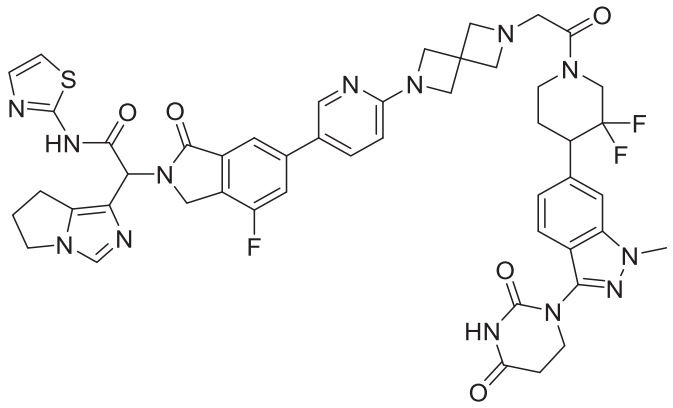
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



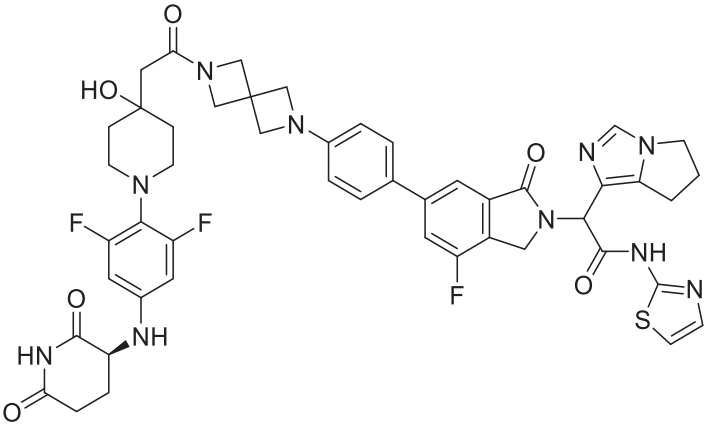
2-(6-(4-(6-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-((R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



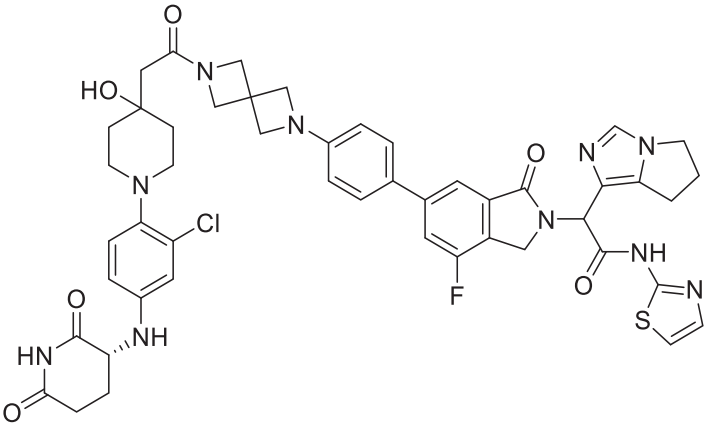
2-(6-(4-(6-(2-(1-(2-cloro-4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



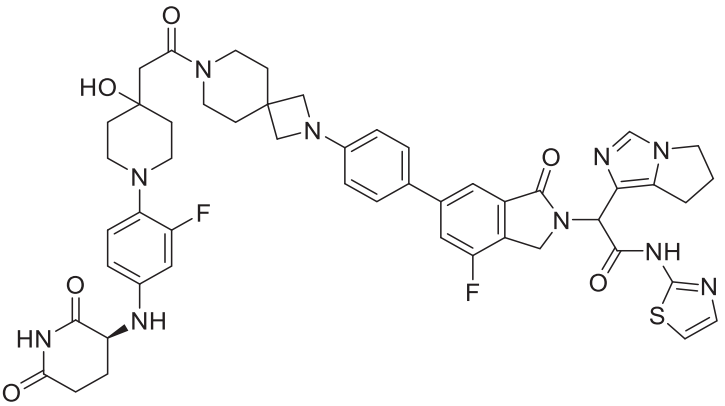
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(6-(6-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-oxoetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)piridin-3-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



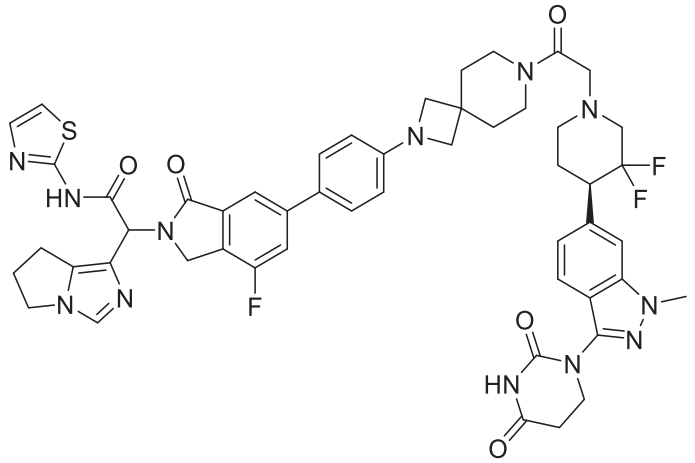
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



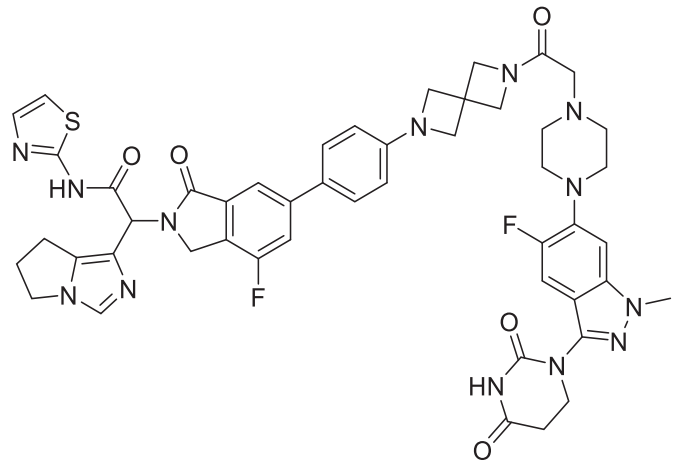
2-(6-(4-(6-(2-(1-(2-cloro-4-(((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



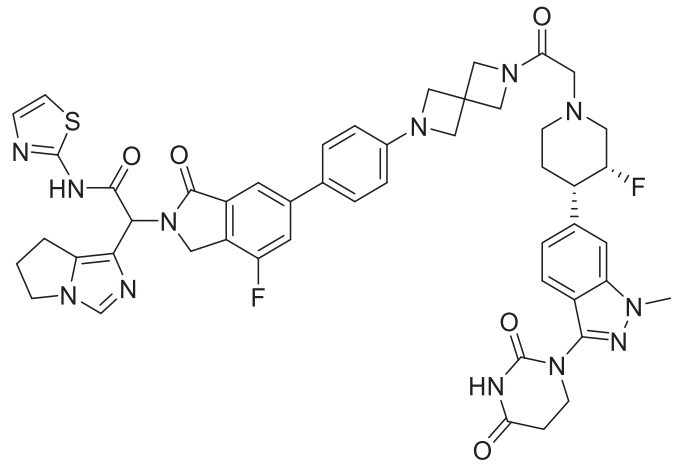
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(7-(2-(1-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



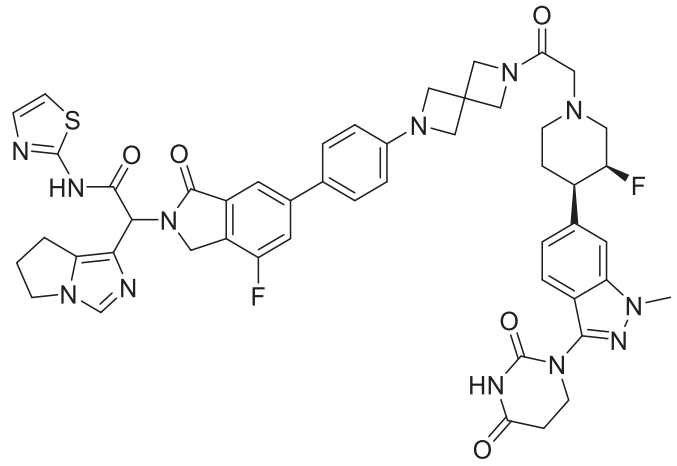
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(7-(2-((R)-4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



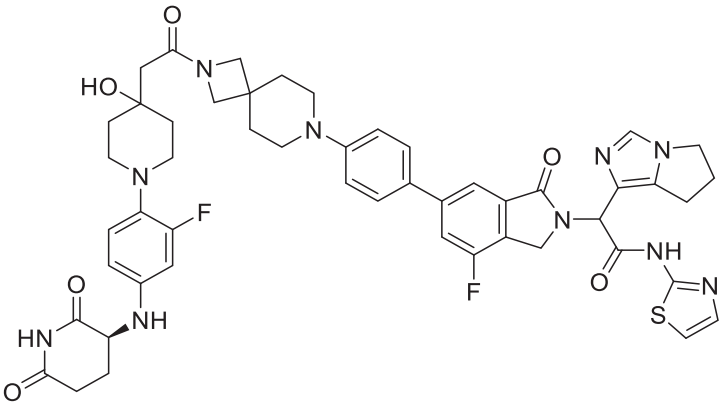
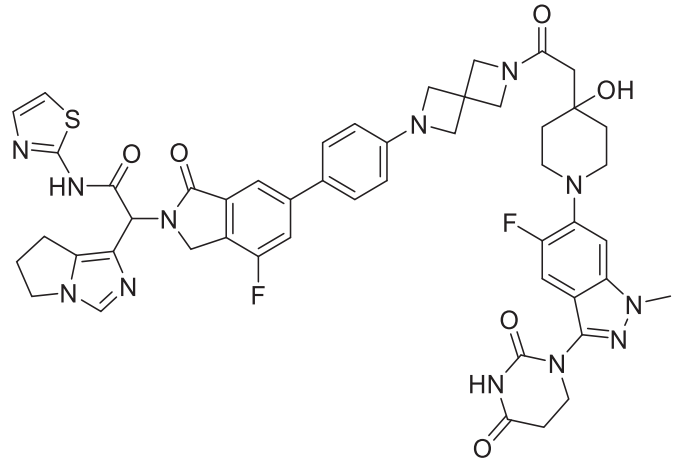
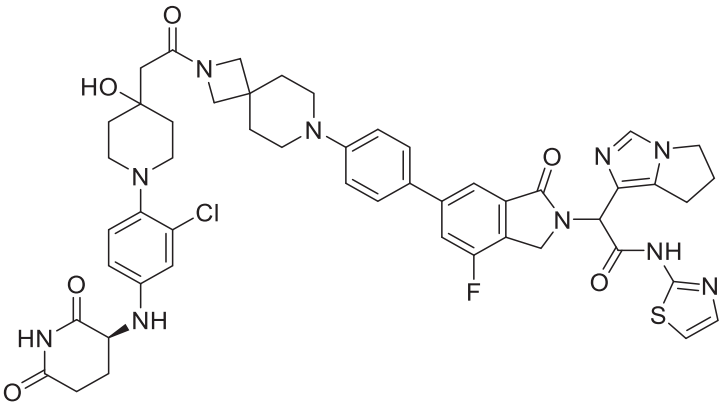
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida

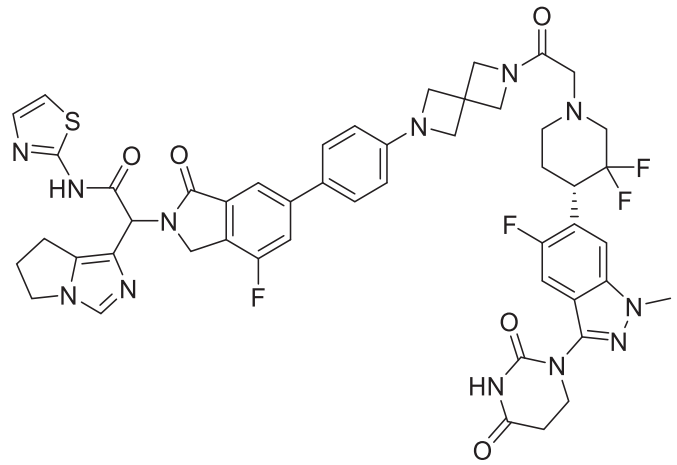


2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-((3R,4S)-4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida

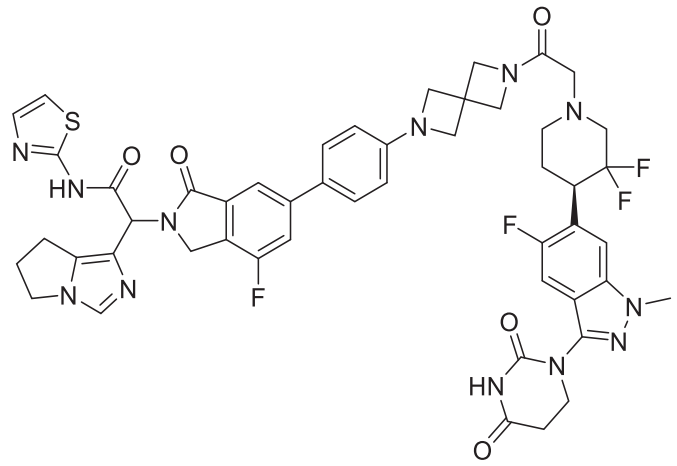


2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-((3S,4R)-4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)acetil)-2,6-

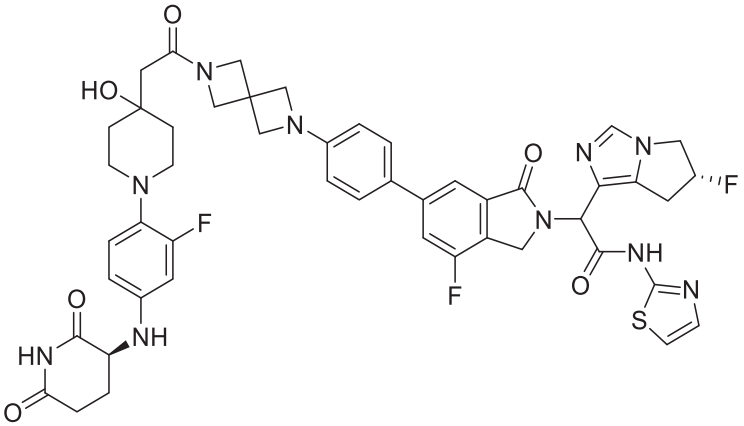
diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida
 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(2-(2-(1-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida
 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida
 2-(6-(4-(2-(2-(1-(2-cloro-4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



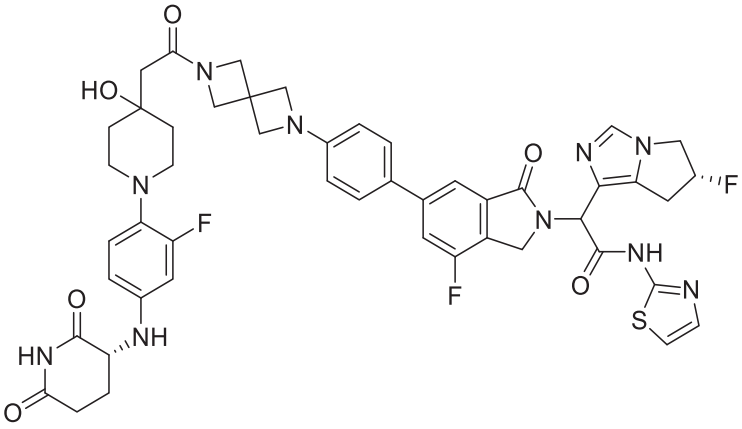
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-((S)-4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



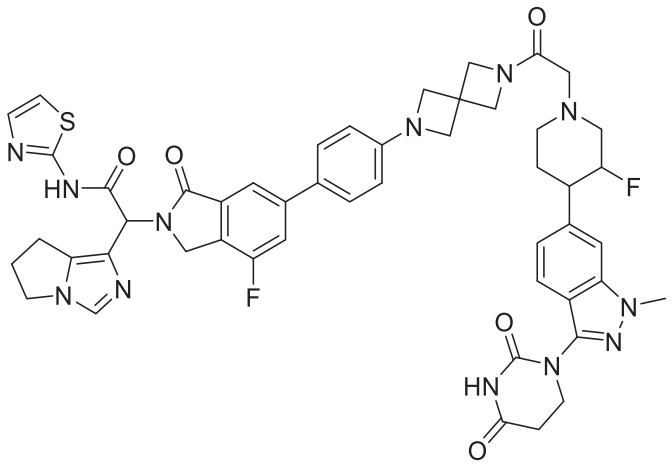
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-((R)-4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



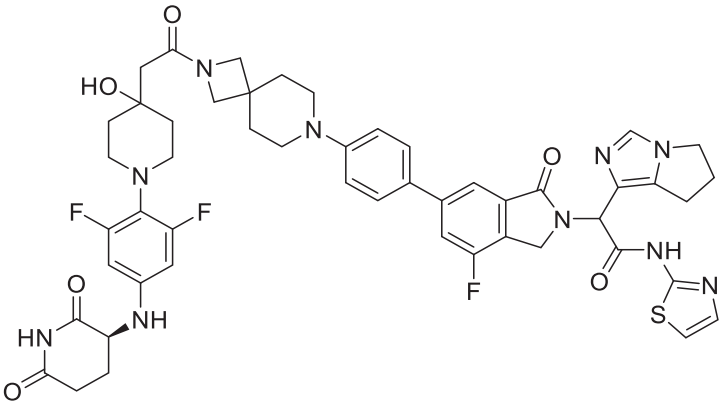
2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-((R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



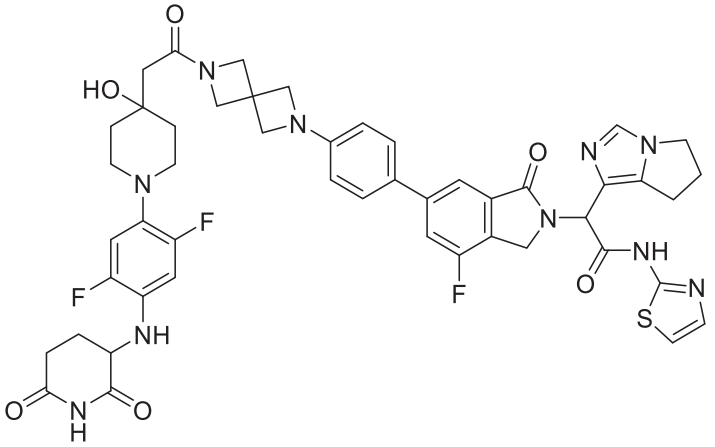
2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-(((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-((R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



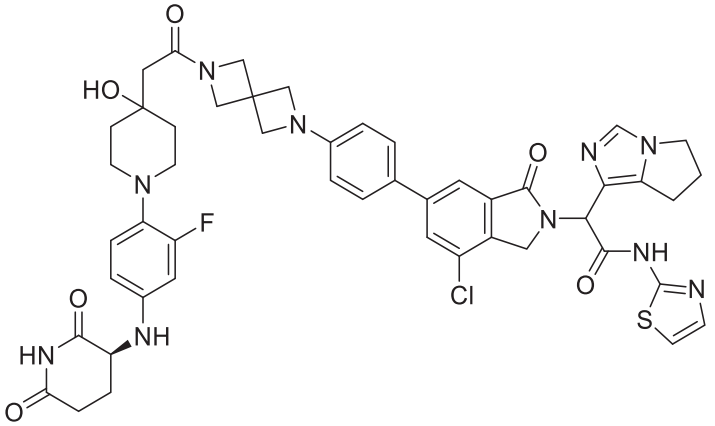
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3-fluoropiperidin-1-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



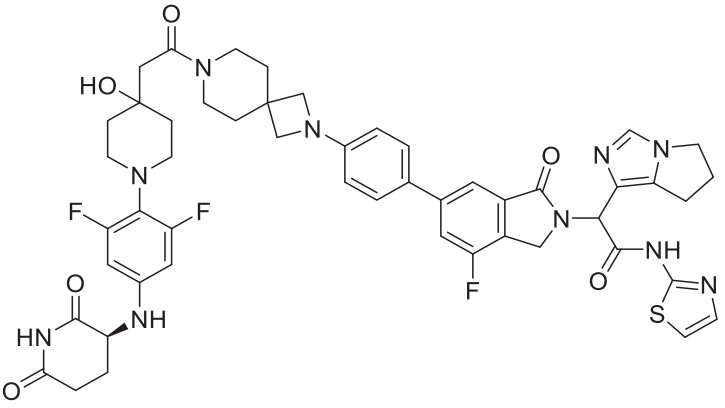
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(2-(2-(1-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



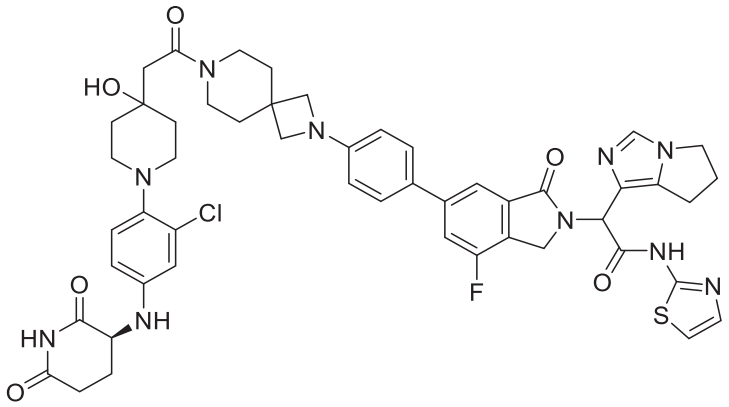
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2,5-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



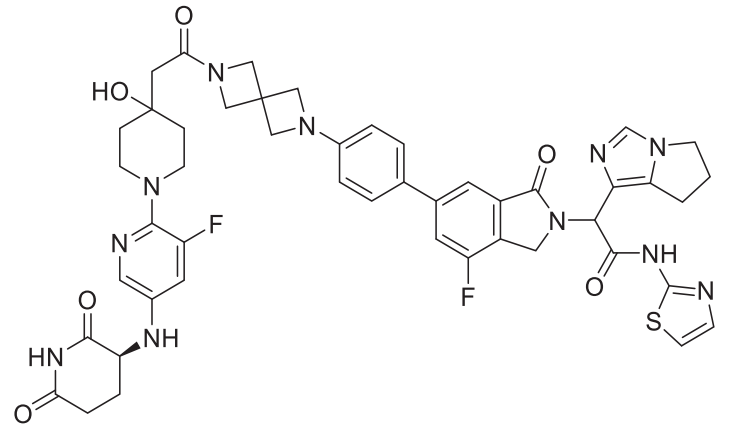
2-(4-cloro-6-(4-(6-(2-(1-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-1-oxoisoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



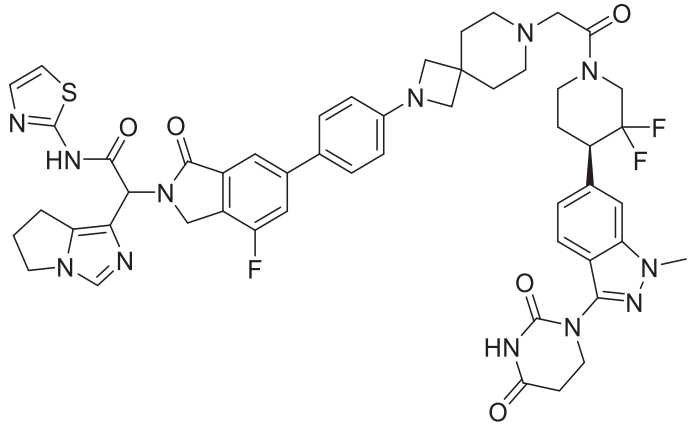
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(7-(2-(1-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



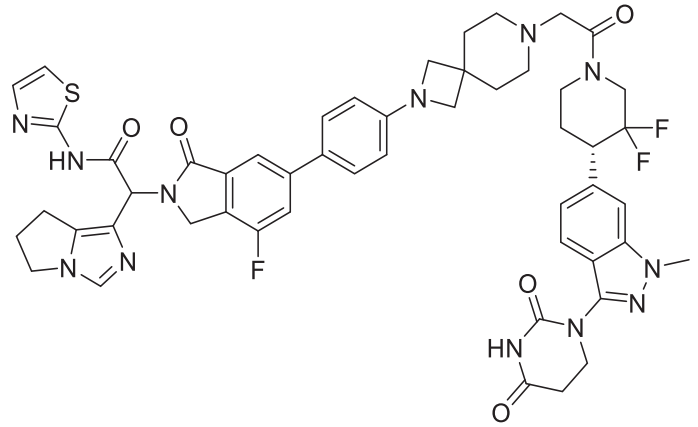
2-(6-(4-(7-(2-(1-(2-cloro-4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



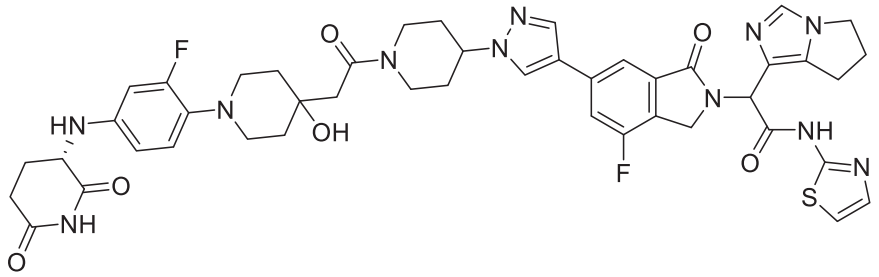
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(5-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



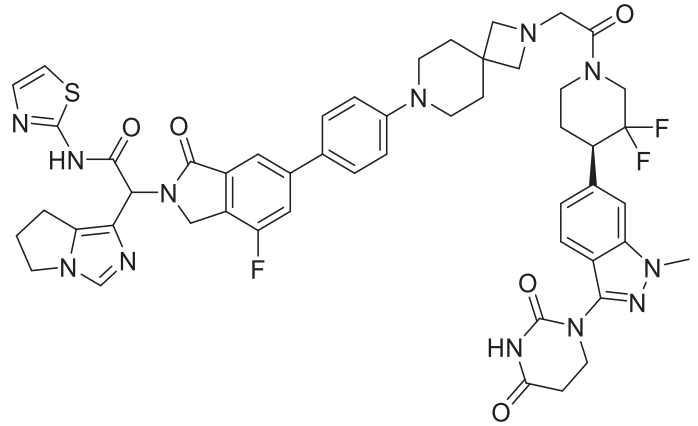
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(7-(2-((R)-4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



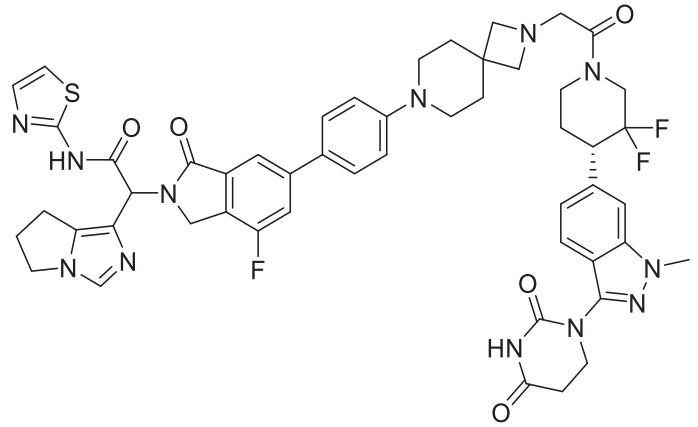
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(7-(2-((S)-4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



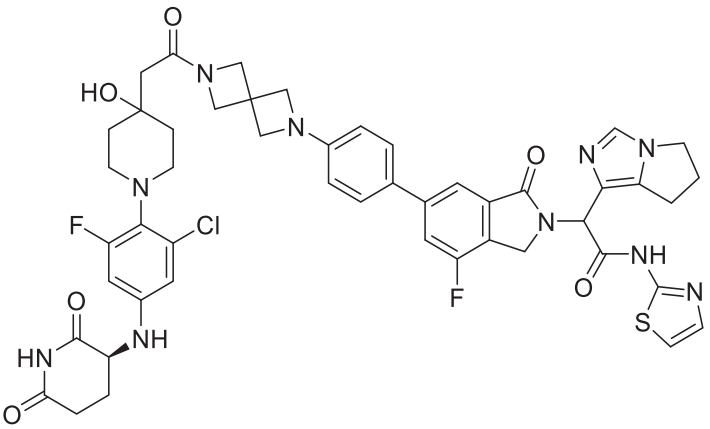
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(1-(1-(2-(1-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



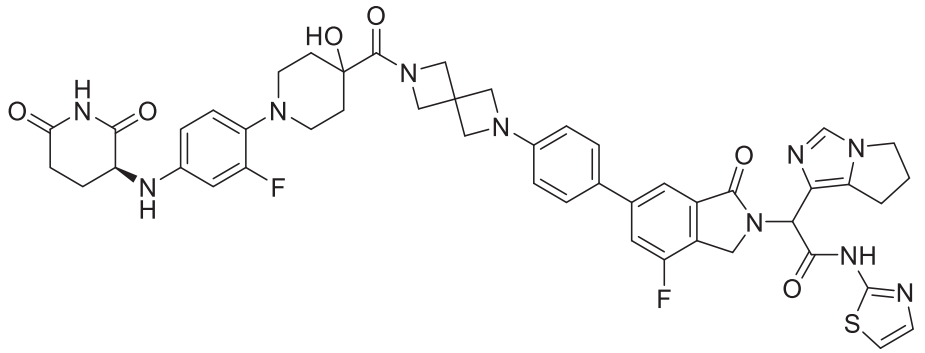
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(2-(2-((R)-4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



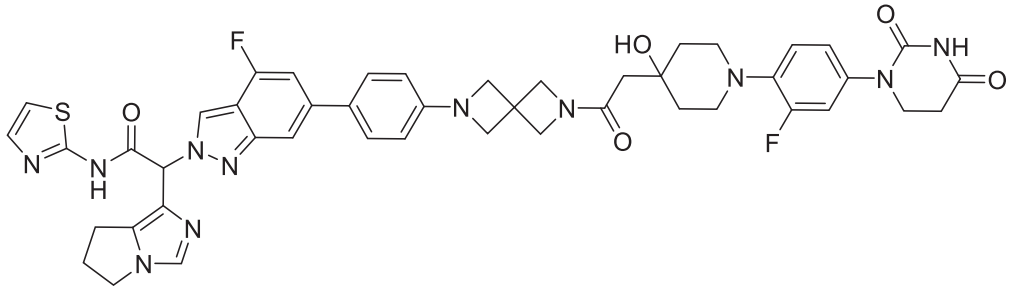
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(2-(2-((S)-4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-oxoetil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



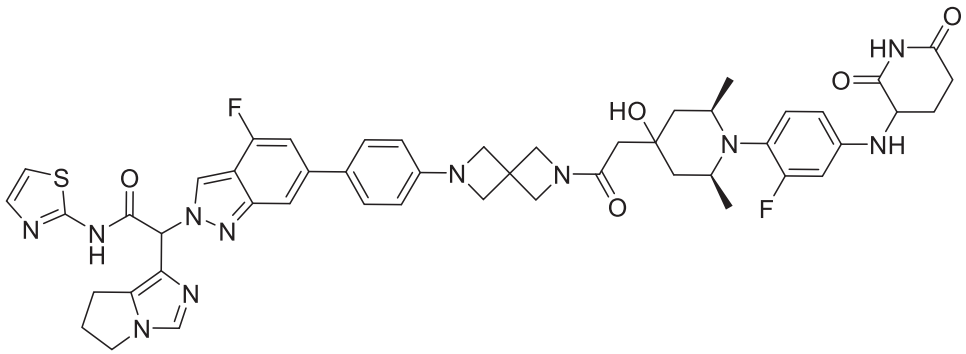
2-(6-(4-(6-(2-(1-(2-cloro-4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-6-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



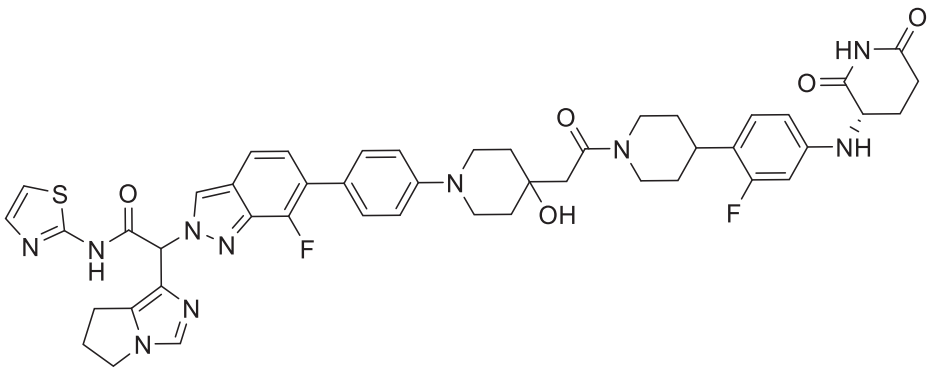
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(1-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-carbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



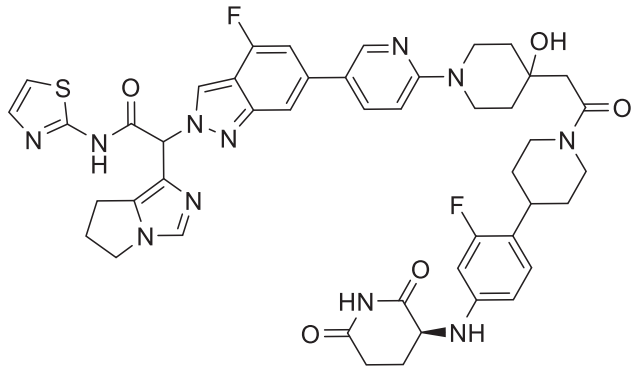
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



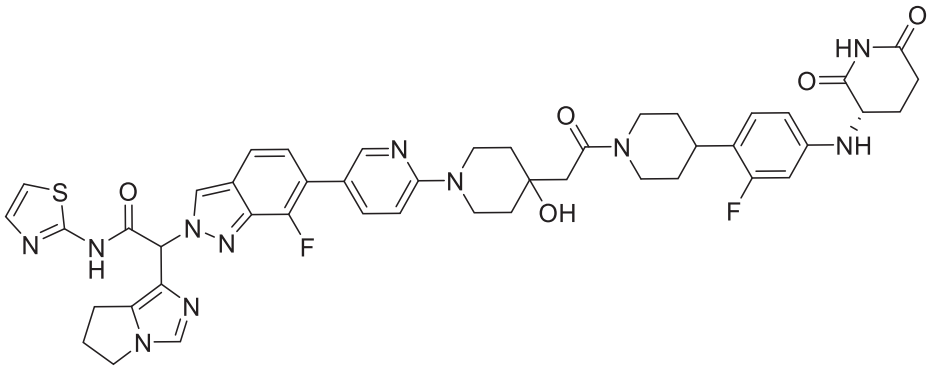
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[(2s,6r)-1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-2,6-dimetil-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



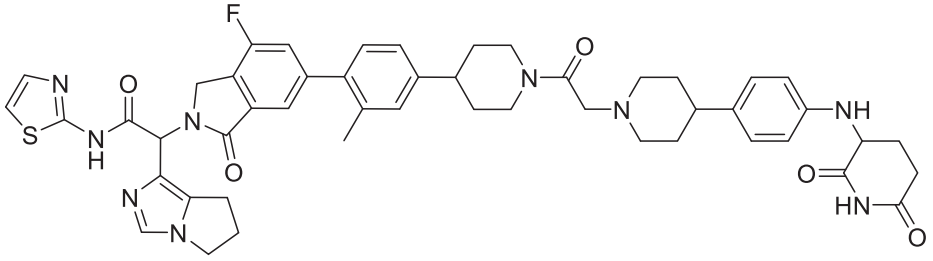
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]-2-oxo-etil]-4-hidroxi-1-piperidil]fenil]-7-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



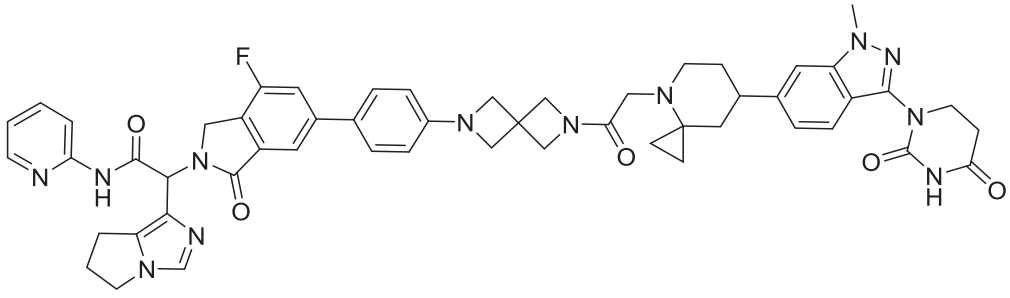
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]-2-oxo-etil]-4-hidroxi-1-piperidil]-3-piridil]-4-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



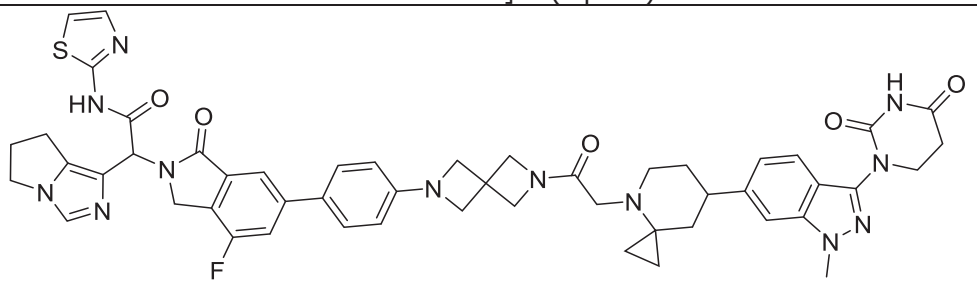
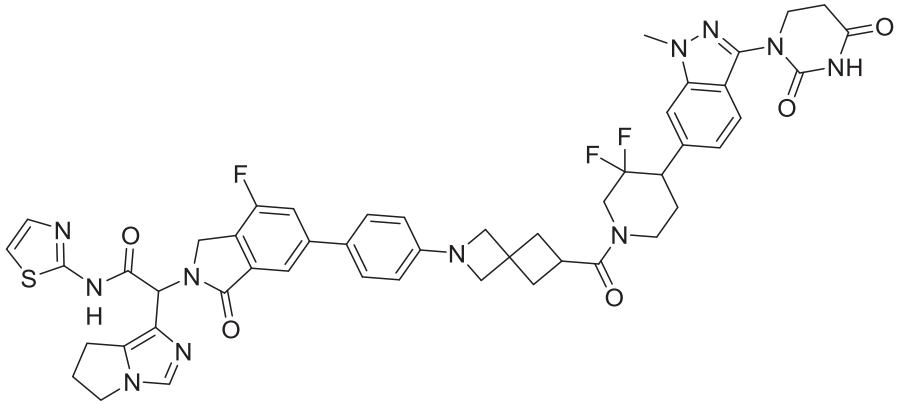
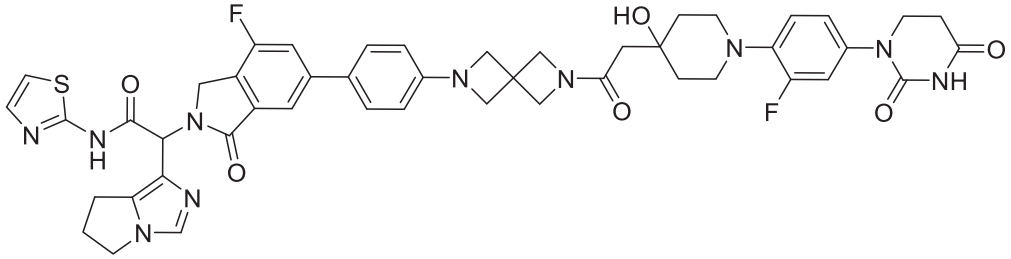
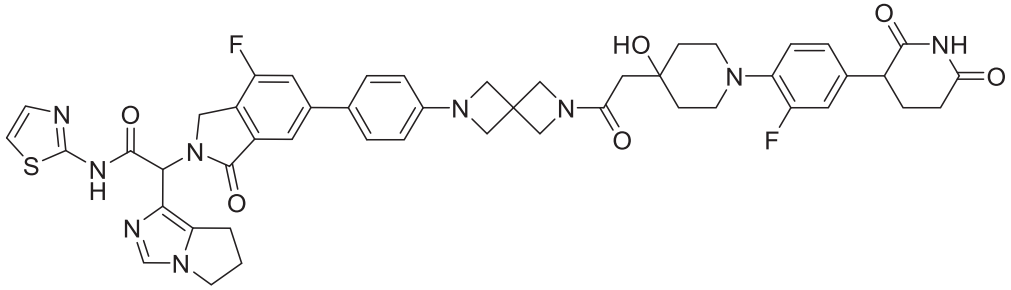
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]-2-oxo-etil]-4-hidroxi-1-piperidil]-3-piridil]-7-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

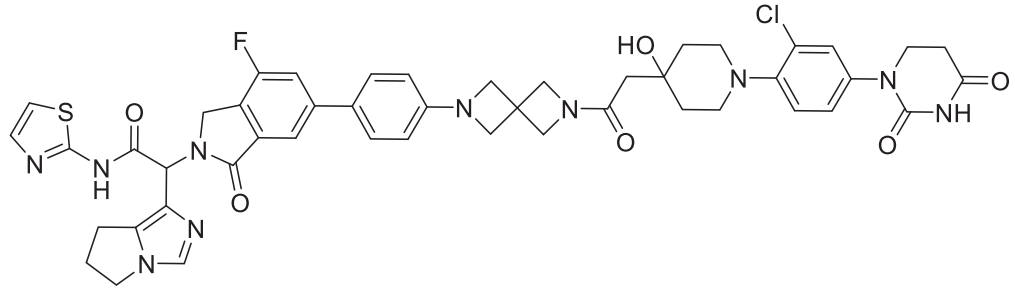


2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[1-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]-2-metil-fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

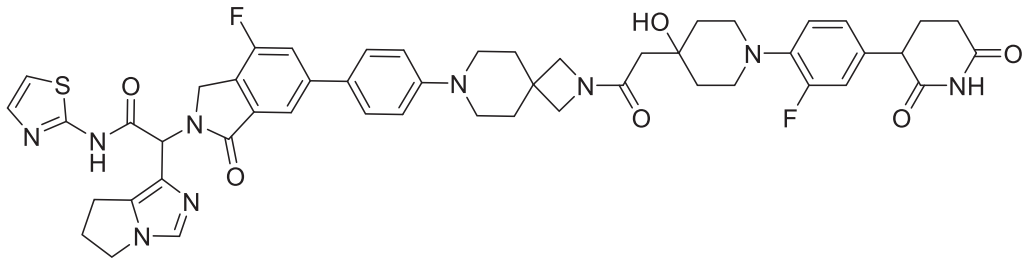


2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[7-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-4-azaspiro[2.5]octan-4-il]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-

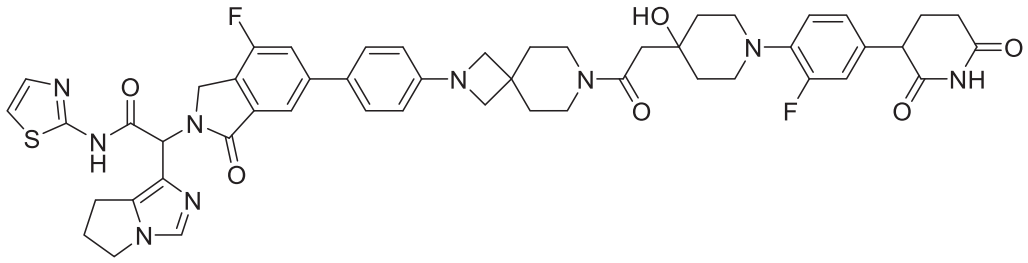
fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-(2-piridil)acetamida
 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[7-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-4-azaspiro[2.5]octan-4-il]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida
 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[6-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-piperidin-1-carbonil]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida
 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida
 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



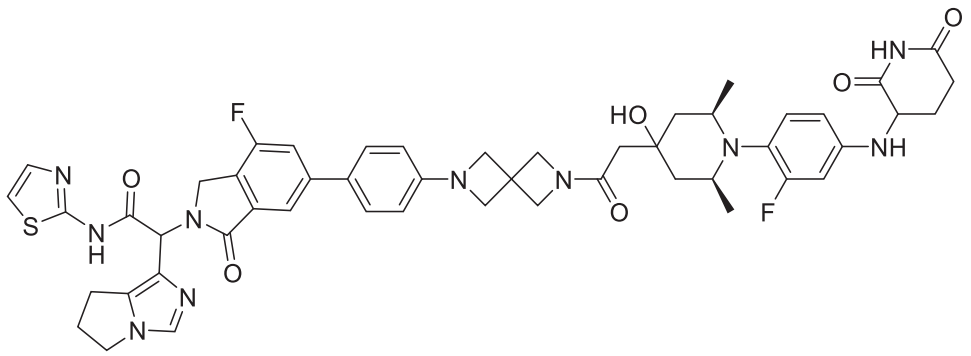
2-[6-[4-[2-[2-[1-[2-cloro-4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida



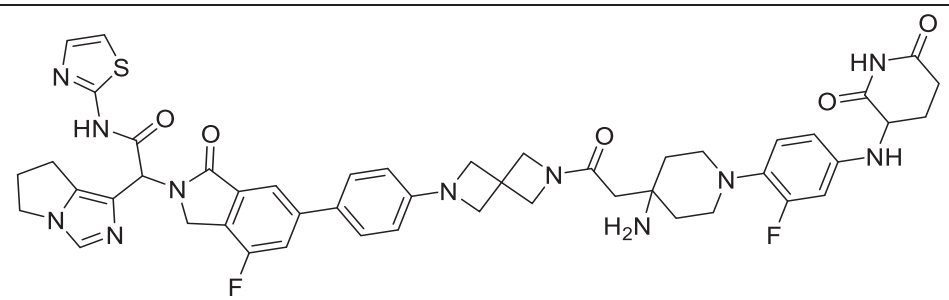
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



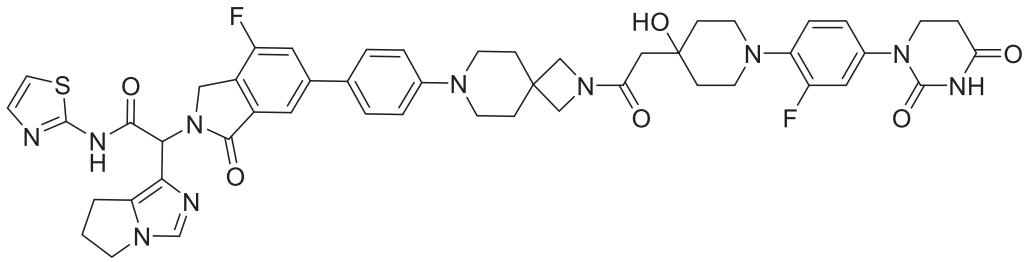
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[7-[2-[1-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



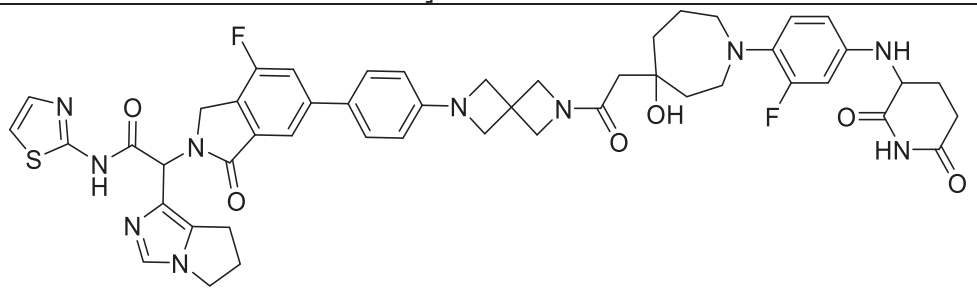
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[(2s,6r)-1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-2,6-dimetil-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



2-[6-[4-[2-[2-[4-amino-1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida

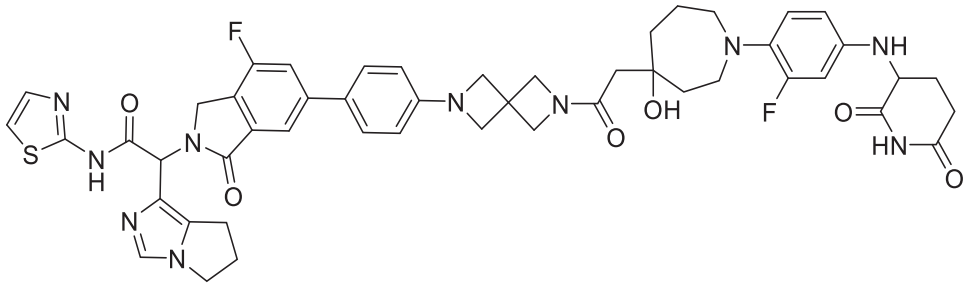


2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



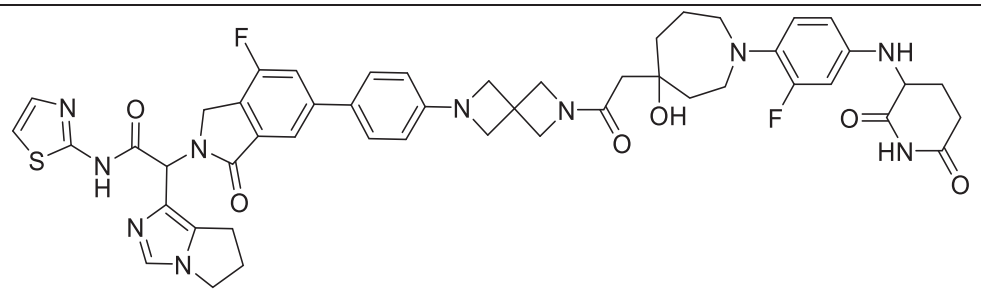
Isomer A1

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-azepan-4-il]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, isómero A1



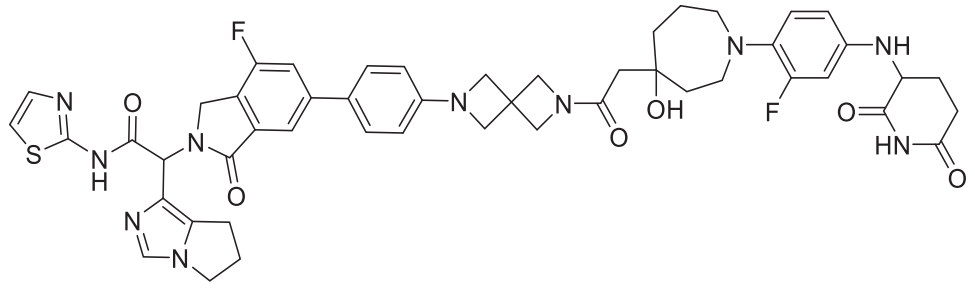
Isomer A2

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxiazepan-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, isómero A2



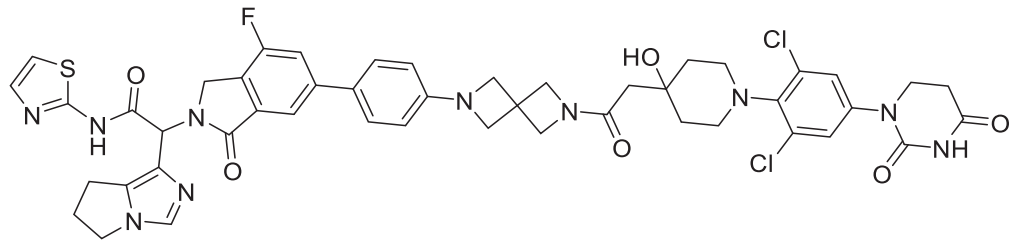
Isomer B1

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxiazepan-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, isómero B1

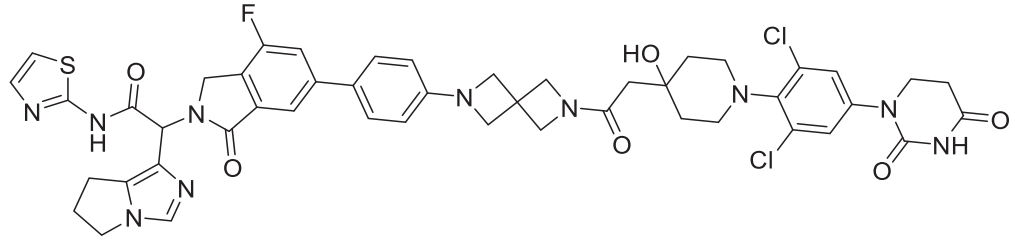


Isomer B2

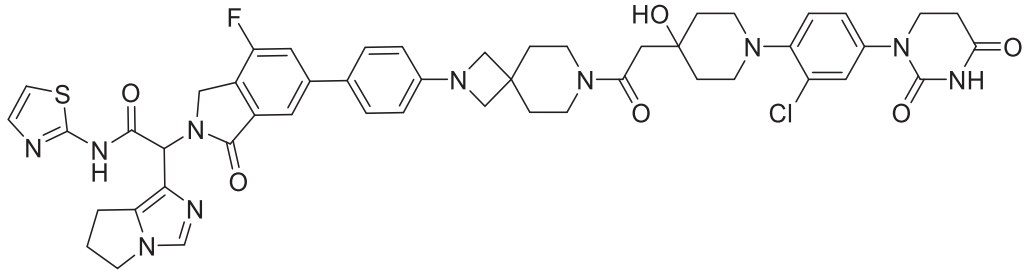
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxiazepan-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, isómero B2



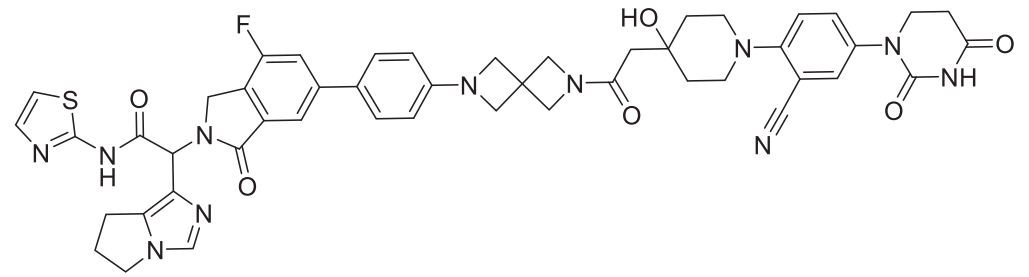
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



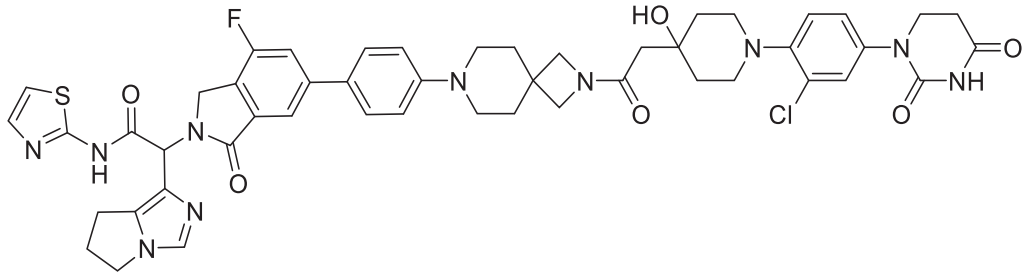
2-[6-[4-[2-[2-[1-[2,6-dicloro-4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-l-acetamida



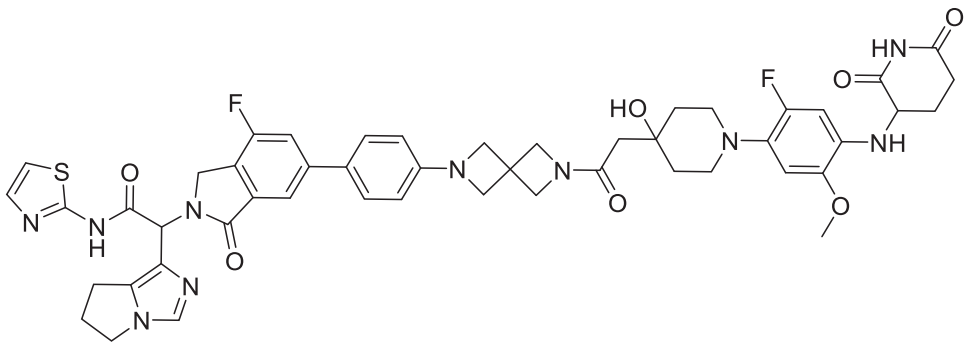
2-[6-[4-[7-[2-[1-[2-cloro-4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida



2-[6-[4-[2-[2-[1-[2-ciano-4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida



2-[6-[4-[2-[2-[1-[2-cloro-4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida



Isomer 1

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-5-metoxi-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, isómero 1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

E99: En ciertas modalidades la invención es un compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 98, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en una composición farmacéutica, para usarse como una sustancia terapéuticamente activa.

E100: En ciertas modalidades la invención es un compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 98, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en una composición farmacéutica, para usarse en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico del cáncer.

E101: En ciertas modalidades la invención es un método para tratar a un paciente con un trastorno mediado por EGFR, que comprende administrar un compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 98, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en una composición farmacéutica.

E102: El método de la modalidad 101, en donde el paciente es un humano.

E103: El método de la modalidad 101 o 102, en donde el trastorno mediado por EGFR es un cáncer, un tumor o una proliferación celular anormal.

E104: El método de la modalidad 103, en donde el trastorno mediado por EGFR es un cáncer o un tumor.

E105: El método de la modalidad 103, en donde el trastorno mediado por EGFR es una proliferación celular anormal.

E106: El método de la modalidad 104, en donde el cáncer es cáncer de pulmón.

E107: El método de la modalidad 106, en donde el cáncer de pulmón es un cáncer de pulmón de células no pequeñas.

E108: El método de cualquiera de las modalidades 103 a 107, en donde el cáncer, tumor o proliferación celular anormal tiene una proteína EGFR con por lo menos una mutación.

E109: El método de cualquiera de las modalidades 103 a 108, en donde el cáncer, tumor o proliferación celular anormal tiene una proteína EGFR con la mutación L858R.

E110: El método de cualquiera de las modalidades 103 a 109, en donde el cáncer, tumor o proliferación celular anormal tiene una proteína EGFR con la mutación T790M.

E111: El método de cualquiera de las modalidades 103 a 110, en donde el cáncer, tumor o proliferación celular anormal tiene una proteína EGFR con la mutación C797S.

E112: El método de cualquiera de las modalidades 103 a 111, en donde el cáncer, tumor o proliferación celular anormal tiene una proteína EGFR con la mutación L792H.

E113: El método de cualquiera de las modalidades 103 a 112, en donde el cáncer, tumor o proliferación celular anormal tiene una proteína EGFR con la mutación L718Q.

E114: El método de cualquiera de las modalidades 103 a 108, en donde el cáncer, tumor o proliferación celular anormal tiene una proteína EGFR con la mutación T790M/L858R .

E115: El método de cualquiera de las modalidades 103 a 108, en donde el cáncer, tumor o proliferación celular anormal tiene una proteína EGFR con la mutación T790M/L858R/C797S.

E116: El método de cualquiera de las modalidades 103 a 108, en donde el cáncer, tumor o proliferación celular anormal tiene una proteína EGFR con la mutación L858R/C797S .

E117: El método de cualquiera de las modalidades 101 a 116, en donde se administra un inhibidor de EGFR adicional.

E118: El método de la modalidad 117, en donde el inhibidor adicional de EGFR es un inhibidor de tirosina quinasa.

E119: El método de la modalidad 118, en donde el inhibidor adicional de EGFR es osimertinib.

E120: El método de la modalidad 118, en donde el inhibidor adicional de EGFR es rociletinib.

E121: El método de la modalidad 118, en donde el inhibidor adicional de EGFR es avitinib.

E122: El método de la modalidad 118, en donde el inhibidor adicional de EGFR es lazertinib.

E123: El método de la modalidad 118, en donde el inhibidor adicional de EGFR es nazartinib.

E124: El método de la modalidad 117, en donde el inhibidor adicional de EGFR es un anticuerpo contra una forma mutada de EGFR.

E125: El método de la modalidad 124, en donde el inhibidor adicional de EGFR es cetuximab.

E126: El método de la modalidad 124, en donde el inhibidor adicional de EGFR es panitumab.

E127: El método de la modalidad 124, en donde el inhibidor adicional de EGFR es necitumab.

E128: El método de cualquiera de las modalidades 101 a 127, en donde también se administra un inhibidor de MET.

E129: El método de cualquiera de las modalidades 101 a 128, en donde el paciente recibe un agente quimioterapéutico adicional.

E130: En ciertas modalidades la invención es un compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 98, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno mediado por EGFR en un paciente.

E131: El uso de la modalidad 130, en donde el paciente es un humano.

E132: El uso de la modalidad 130 o 131, en donde el trastorno mediado por EGFR es un cáncer, un tumor o una proliferación celular anormal.

E133: El uso de la modalidad 132, en donde el trastorno mediado por EGFR es un cáncer o un tumor.

E134: El uso de la modalidad 132, en donde el trastorno mediado por EGFR es una proliferación celular anormal.

E135: El uso de la modalidad 132, en donde el cáncer es cáncer de pulmón.

E136: El uso de la modalidad 135, en donde el cáncer de pulmón es un cáncer de pulmón de

células no pequeñas.

E137: El uso de cualquiera de las modalidades 132 a 136, en donde el cáncer, tumor o proliferación celular anormal tiene una proteína EGFR con por lo menos una mutación.

E138: El uso de cualquiera de las modalidades 132 a 137, en donde el cáncer, tumor o proliferación celular anormal tiene una proteína EGFR con la mutación L858R.

E139: El uso de cualquiera de las modalidades 132 a 138, en donde el cáncer, tumor o proliferación celular anormal tiene una proteína EGFR con la mutación T790M.

E140: El uso de cualquiera de las modalidades 132 a 139, en donde el cáncer, tumor o proliferación celular anormal tiene una proteína EGFR con la mutación C797S.

E141: El uso de cualquiera de las modalidades 132 a 140, en donde el cáncer, tumor o proliferación celular anormal tiene una proteína EGFR con la mutación L792H.

E142: El uso de cualquiera de las modalidades 132 a 141, en donde el cáncer, tumor o proliferación celular anormal tiene una proteína EGFR con la mutación L718Q.

E143: El uso de cualquiera de las modalidades 132 a 136, en donde el cáncer, tumor o proliferación celular anormal tiene una proteína EGFR con la mutación T790M/L858R .

E144: El uso de cualquiera de las modalidades 132 a 136, en donde el cáncer, tumor o proliferación celular anormal tiene una proteína EGFR con la mutación T790M/L858R/C797S.

E145: El uso de cualquiera de las modalidades 132 a 136, en donde el cáncer, tumor o proliferación celular anormal tiene una proteína EGFR con la mutación L858R/C797S .

E146: El uso de cualquiera de las modalidades 130 a 145, en donde se administra un inhibidor de EGFR adicional.

E147: El uso de la modalidad 146, en donde el inhibidor adicional de EGFR es un inhibidor de tirosina quinasa.

E148: El uso de la modalidad 147, en donde el inhibidor adicional de EGFR es osimertinib.

E149: El uso de la modalidad 147, en donde el inhibidor adicional de EGFR es rociletinib.

E150: El uso de la modalidad 147, en donde el inhibidor adicional de EGFR es avitinib.

E151: El uso de la modalidad 147, en donde el inhibidor adicional de EGFR es lazertinib.

E152: El uso de la modalidad 147, en donde el inhibidor adicional de EGFR es nazartinib.

E153: El uso de la modalidad 146, en donde el inhibidor adicional de EGFR es un anticuerpo contra una forma mutada de EGFR.

E154: El uso de la modalidad 153, en donde el inhibidor adicional de EGFR es cetuximab.

E155: El uso de la modalidad 153, en donde el inhibidor adicional de EGFR es panitumab.

E156: El uso de la modalidad 153, en donde el inhibidor adicional de EGFR es necitumab.

E157: El uso de cualquiera de las modalidades 130 a 156, en donde también se administra un

inhibidor de MET.

E158: El uso de cualquiera de las modalidades 130 a 157, en donde el paciente recibe un agente quimioterapéutico adicional.

E159: En ciertas modalidades la invención es un compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 98, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en una composición farmacéutica, para usarse en el tratamiento de un trastorno mediado por EGFR en un paciente.

E160: El compuesto de la modalidad 159, en donde el paciente es un humano.

E161: El compuesto de la modalidad 159 o 160, en donde el trastorno mediado por EGFR es un cáncer, un tumor o una proliferación celular anormal.

E162: El compuesto de la modalidad 161, en donde el trastorno mediado por EGFR es un cáncer o un tumor.

E163: El compuesto de la modalidad 161, en donde el trastorno mediado por EGFR es una proliferación celular anormal.

E164: El compuesto de la modalidad 162, en donde el cáncer es cáncer de pulmón.

E165: El compuesto de la modalidad 164, en donde el cáncer de pulmón es un cáncer de pulmón de células no pequeñas.

E166: El compuesto de cualquiera de las modalidades 161 a 165, en donde el cáncer, tumor o proliferación celular anormal tiene una proteína EGFR con por lo menos una mutación.

E167: El compuesto de cualquiera de las modalidades 161 a 166, en donde el cáncer, tumor o proliferación celular anormal tiene una proteína EGFR con la mutación L858R.

E168: El compuesto de cualquiera de las modalidades 161 a 167, en donde el cáncer, tumor o proliferación celular anormal tiene una proteína EGFR con la mutación T790M.

E169: El compuesto de cualquiera de las modalidades 161 a 168, en donde el cáncer, tumor o proliferación celular anormal tiene una proteína EGFR con la mutación C797S.

E170: El compuesto de cualquiera de las modalidades 161 a 169, en donde el cáncer, tumor o proliferación celular anormal tiene una proteína EGFR con la mutación L792H.

E171: El compuesto de cualquiera de las modalidades 161 a 170, en donde el cáncer, tumor o proliferación celular anormal tiene una proteína EGFR con la mutación L718Q.

E172: El compuesto de cualquiera de las modalidades 161 a 166, en donde el cáncer, tumor o proliferación celular anormal tiene una proteína EGFR con la mutación T790M/L858R .

E173: El compuesto de cualquiera de las modalidades 161 a 166, en donde el cáncer, tumor o proliferación celular anormal tiene una proteína EGFR con la mutación T790M/L858R/C797S.

E174: El compuesto de cualquiera de las modalidades 161 a 166, en donde el cáncer, tumor o

proliferación celular anormal tiene una proteína EGFR con la mutación L858R/C797S .

E175: El compuesto de cualquiera de las modalidades 159 a 174, en donde se administra un inhibidor de EGFR adicional.

E176: El compuesto de la modalidad 175, en donde el inhibidor adicional de EGFR es un inhibidor de tirosina quinasa.

E177: El compuesto de la modalidad 175, en donde el inhibidor adicional de EGFR es osimertinib.

E178: El compuesto de la modalidad 175, en donde el inhibidor adicional de EGFR es rociletinib.

E179: El compuesto de la modalidad 175, en donde el inhibidor adicional de EGFR es avitinib.

E180: El compuesto de la modalidad 175, en donde el inhibidor adicional de EGFR es lazertinib.

E181: El compuesto de la modalidad 175, en donde el inhibidor adicional de EGFR es nazartinib.

E182: El compuesto de la modalidad 174, en donde el inhibidor adicional de EGFR es un anticuerpo contra una forma mutada de EGFR.

E183: El compuesto de la modalidad 182, en donde el inhibidor adicional de EGFR es cetuximab.

E184: El compuesto de la modalidad 182, en donde el inhibidor adicional de EGFR es panitumab.

E185: El compuesto de la modalidad 182, en donde el inhibidor adicional de EGFR es necitumab.

E186: El compuesto de cualquiera de las modalidades 159 a 185, en donde también se administra un inhibidor de MET.

E187: El compuesto de cualquiera de las modalidades 159 a 186, en donde el paciente recibe un agente quimioterapéutico adicional.

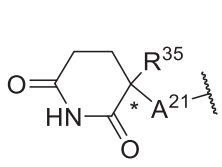
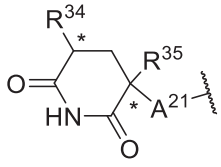
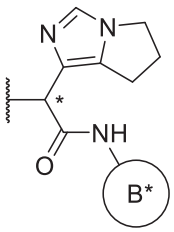
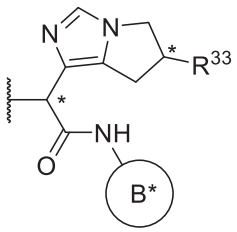
E188: En ciertas modalidades la invención es un compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 98, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en una composición farmacéutica, para usarse como medicamento en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un paciente con mutaciones activadoras de EGFR determinadas con una prueba de mutación de EGFR v2 de cobas®, que padece cáncer, en particular cáncer de pulmón de células no pequeñas, que comprende determinar el estado de mutaciones activadoras de EGFR en dicho paciente y luego administrar el compuesto de conformidad con cualquiera de las modalidades 1 a 98, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, opcionalmente en una composición farmacéutica a dicho paciente.

E189: En ciertas modalidades la invención es una composición farmacéutica que comprende

un compuesto de cualquiera de las modalidades 1 a 98 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Modalidades adicionales de la presente invención

Modalidades de quiralidad

Los compuestos de la presente invención pueden tener múltiples estereocentros (por ejemplo, átomos de carbono quirales) que incluyen, por ejemplo, uno o más estereocentros en la porción de unión a ligasa E3 (por ejemplo,  o ), uno o más estereocentros en el enlazador, y/o por lo menos un estereocentro en la porción de ligando de unión a EGFR de la molécula (por ejemplo  o ). En ciertas modalidades, el compuesto degradante de EGFR de la presente invención se proporciona sin tener en cuenta la estereoquímica. En otras modalidades, el compuesto degradante de EGFR puede tener uno o más carbonos quirales presentados en una forma enantioméricamente enriquecida (es decir, más de aproximadamente el 50%, 60%, 70%, 80% o 90% de pureza) o forma incluso sustancialmente pura (más de aproximadamente el 95%, 98% o 99% pureza) de la estereoquímica R y S. En ciertos aspectos, el compuesto degradante de EGFR tiene dos estereocentros enantioméricamente enriquecidos y/o sustancialmente puros. En un sub-aspecto de esto, los dos estereocentros enantioméricamente enriquecidos y/o sustancialmente puros se localizan en la porción de unión a ligasa del compuesto y el enlazador; o alternativamente hay dos en el enlazador. En otro sub-aspecto, hay tres estereocentros enantioméricamente enriquecidos y/o sustancialmente puros, con uno en la porción de unión a ligasa del compuesto y dos en el enlazador. En incluso otro sub-aspecto de esto, hay tres estereocentros enantioméricamente enriquecidos y/o sustancialmente puros, con uno en la porción de unión a ligasa del compuesto y dos en el enlazador. En otro aspecto, en cualquiera de estas modalidades, los aspectos o sub-aspectos, adicionalmente, la porción del ligando de unión a EGFR es una forma enantioméricamente enriquecida o sustancialmente pura.

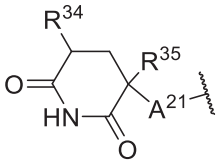
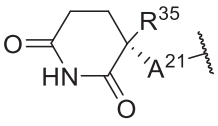
Se ha observado que en algunas modalidades, el carbono quiral en la porción del ligando de unión a EGFR adyacente a la amida puede racemizarse fácilmente entre los estereoisómeros en las condiciones de uso y, por lo tanto, en ciertas modalidades, no se considera a efectos de la designación

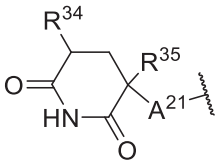
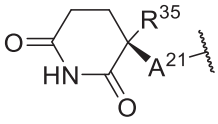
estereoquímica.

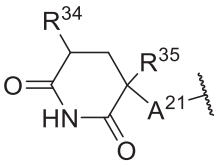
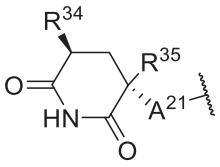
En ciertas modalidades, un estereocentro está en la configuración R y cualquier otro presente está enantioméricamente enriquecido o sustancialmente puro. En ciertas modalidades, un estereocentro está en la configuración S y cualquier otro presente está enantioméricamente enriquecido o sustancialmente puro.

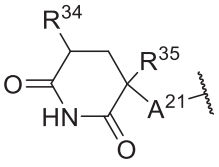
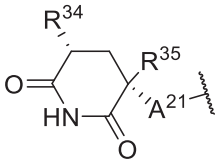
En ciertas modalidades, un estereocentro está en la configuración R y cualquier otro presente es sin tener en cuenta la estereoquímica, enantioméricamente enriquecido o sustancialmente puro. En ciertas modalidades, un estereocentro está en la configuración S y cualquier otro presente es sin tener en cuenta la estereoquímica, enantioméricamente enriquecido o sustancialmente puro.

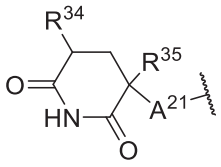
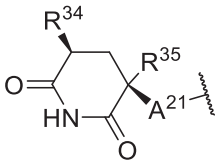
En ciertas modalidades, hay un estereocentro en la porción de unión a ligasa E3 (sin tener en cuenta el estereocentro en la porción de ligando de unión a EGFR) y está enantioméricamente enriquecido o sustancialmente puro en la configuración R, como se indica a continuación. En otra modalidad, hay un estereocentro en la porción de unión a ligasa E3 (sin tener en cuenta el estereocentro en la porción de ligando de unión a EGFR) y está enantioméricamente enriquecido o sustancialmente puro en la configuración S, como se indica a continuación.

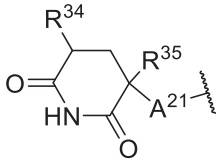
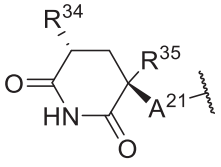
En ciertas modalidades  es  , en donde R^{34} es hidrógeno.

En ciertas modalidades  es  , en donde R^{34} es hidrógeno.

En ciertas modalidades  es  .

En ciertas modalidades  es  .

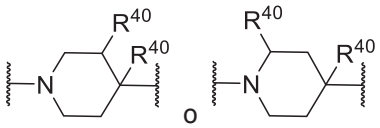
En ciertas modalidades  es  .

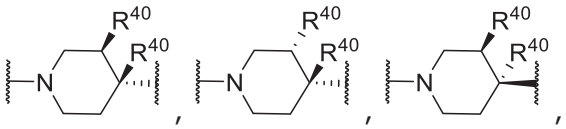
En ciertas modalidades  es  .

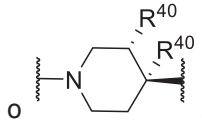
En ciertas modalidades hay un estereocentro en la porción del enlazador y es una mezcla de la configuración R- y S. En otra modalidad hay un estereocentro en la porción del enlazador y tiene una configuración R enantioméricamente enriquecida o sustancialmente pura. En otra modalidad hay un estereocentro en la porción del enlazador y tiene una configuración S enantioméricamente enriquecida o sustancialmente pura.

En ciertas modalidades el enlazador contiene una o más porciones con un centro quiral. Los ejemplos no limitantes incluyen heterociclo con un estereocentro enantioméricamente enriquecido o sustancialmente puro, por ejemplo, piperidina con un sustituyente meta u orto con respecto al nitrógeno o un enlace en la configuración meta u orto; piperazina con un sustituyente o enlace en la configuración meta u orto; pirrolidinona con o sin sustituyente; y pirrolidina con o sin sustituyente.

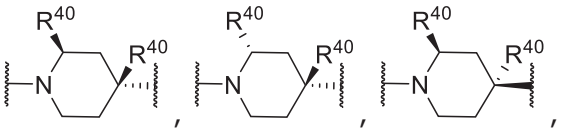
Los ejemplos no limitantes adicionales de porciones enlazadoras con por lo menos un centro quiral incluyen un alquilo con un estereocentro enantioméricamente enriquecido o sustancialmente puro; un alqueno con un estereocentro enantioméricamente enriquecido o sustancialmente puro; un alquino con un estereocentro enantioméricamente enriquecido o sustancialmente puro; un haloalquilo con un estereocentro enantioméricamente enriquecido o sustancialmente puro; un alcoxi con un estereocentro enantioméricamente enriquecido o sustancialmente puro; un grupo alifático con un estereocentro enantioméricamente enriquecido o sustancialmente puro; un grupo heteroalifático con un estereocentro enantioméricamente enriquecido o sustancialmente puro; y un cicloalquilo con un estereocentro enantioméricamente enriquecido o sustancialmente puro.

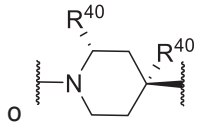
En ciertas modalidades, el enlazador incluye  .

En ciertas modalidades, el enlazador incluye  ,

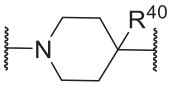


o .

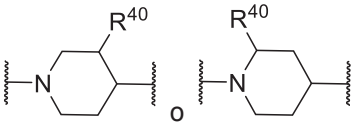
En ciertas modalidades, el enlazador incluye 



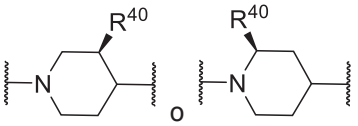
o .

En ciertas modalidades el enlazador incluye 

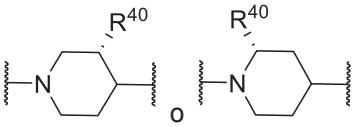
.

En ciertas modalidades, el enlazador incluye 

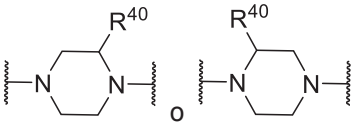
o .

En ciertas modalidades, el enlazador incluye 

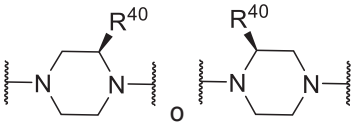
o .

En ciertas modalidades, el enlazador incluye 

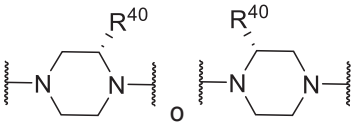
o .

En ciertas modalidades, el enlazador incluye 

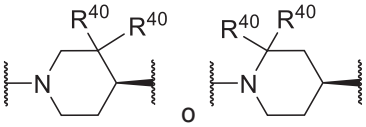
o .

En ciertas modalidades, el enlazador incluye 

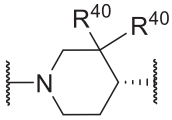
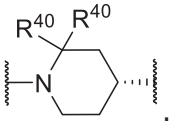
o .

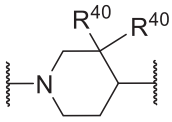
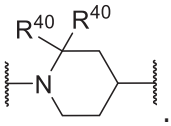
En ciertas modalidades, el enlazador incluye 

o .

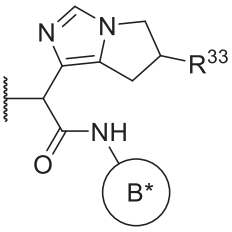
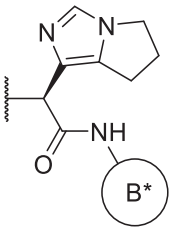
En ciertas modalidades, el enlazador incluye 

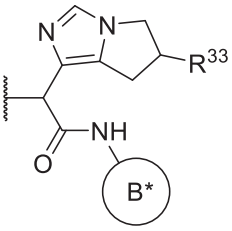
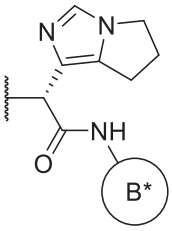
o .

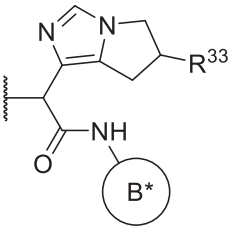
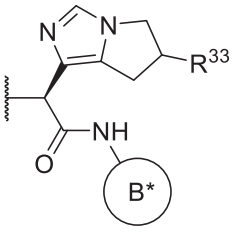
En ciertas modalidades, el enlazador incluye  o  .

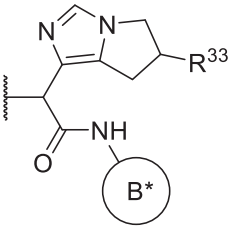
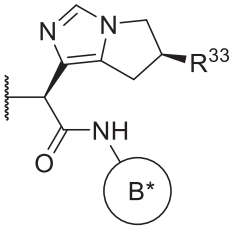
En ciertas modalidades, el enlazador incluye  o  .

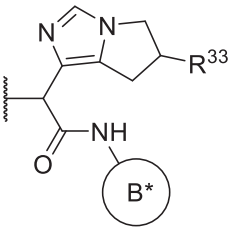
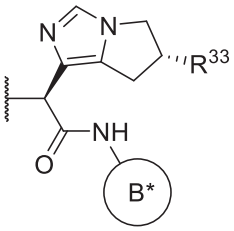
En ciertas modalidades, hay por lo menos un estereocentro en la porción del ligando de EGFR que es una mezcla de R y S. En otras modalidades, hay por lo menos un estereocentro en la porción del ligando de EGFR y está enantioméricamente enriquecido o sustancialmente puro en la configuración R. En otra modalidad hay por lo menos un estereocentro en la porción del ligando del EGFR y está enantioméricamente enriquecido o sustancialmente puro en la configuración S.

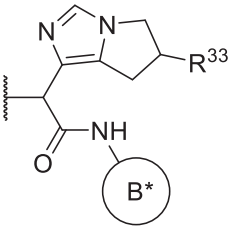
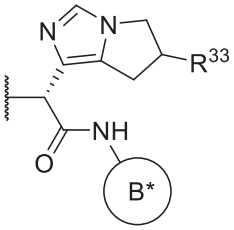
En ciertas modalidades  es  , en donde R^{33} es hidrógeno.

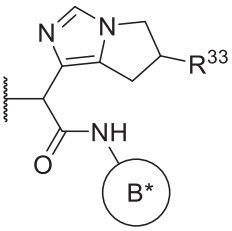
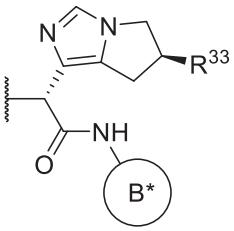
En ciertas modalidades  es  , en donde R^{33} es hidrógeno.

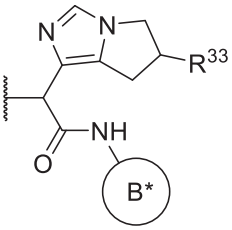
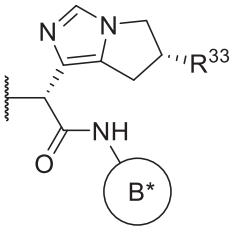
En ciertas modalidades  es  .

En ciertas modalidades  es  .

En ciertas modalidades  es  .

En ciertas modalidades  es  .

En ciertas modalidades  es  .

En ciertas modalidades  es  .

Modalidades de alquilo

En ciertas modalidades "alquilo" es un alquilo de C_1-C_{10}, alquilo de C_1-C_9, alquilo de C_1-C_8, alquilo de C_1-C_7, alquilo de C_1-C_6, alquilo de C_1-C_5, alquilo de C_1-C_4, alquilo de C_1-C_3, o alquilo de C_1-C_2.

En ciertas modalidades "alquilo" tiene un carbono.

En ciertas modalidades "alquilo" tiene dos carbonos.

En ciertas modalidades "alquilo" tiene tres carbonos.

En ciertas modalidades "alquilo" tiene cuatro carbonos.

En ciertas modalidades "alquilo" tiene cinco carbonos.

En ciertas modalidades "alquilo" tiene seis carbonos.

Ejemplos no limitativos de "alquilo" incluyen: metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, y hexilo.

Ejemplos no limitativos adicionales de "alquilo" incluyen: isopropilo, isobutilo, isopentilo, e isohexilo.

Ejemplos no limitativos adicionales de "alquilo" incluyen: *sec*-butilo, *sec*-pentilo, y *sec*-hexilo.

Ejemplos no limitativos adicionales de "alquilo" incluyen: *terc*-butilo, *terc*-pentilo, y *terc*-hexilo.

Ejemplos no limitativos adicionales de "alquilo" incluyen: neopentilo, 3-pentilo, y pentilo activo.

En una modalidad alternativa, "alquilo" está "opcionalmente sustituido" con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{31}.

Modalidades del cicloalquilo

En ciertas modalidades "cicloalquilo" es un cicloalquilo de C_3-C_8, cicloalquilo de C_3-C_7, cicloalquilo de C_3-C_6, cicloalquilo de C_3-C_5, cicloalquilo de C_3-C_4, cicloalquilo de C_4-C_8, cicloalquilo de C_5-C_8, o cicloalquilo de C_6-C_8.

En ciertas modalidades "cicloalquilo" tiene tres carbonos.

En ciertas modalidades "cicloalquilo" tiene cuatro carbonos.

En ciertas modalidades "cicloalquilo" tiene cinco carbonos.

En ciertas modalidades "cicloalquilo" tiene seis carbonos.

En ciertas modalidades "cicloalquilo" tiene siete carbonos.

En ciertas modalidades "cicloalquilo" tiene ocho carbonos.

En ciertas modalidades "cicloalquilo" tiene nueve carbonos.

En ciertas modalidades "cicloalquilo" tiene diez carbonos.

Ejemplos no limitativos de "cicloalquilo" incluyen: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, y ciclodecilo.

En una modalidad alternativa, "cicloalquilo" está "opcionalmente sustituido" con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{31}.

Modalidades del haloalquilo

En ciertas modalidades "haloalquilo" es un haloalquilo de C_1-C_{10}, haloalquilo de C_1-C_9, haloalquilo de C_1-C_8, haloalquilo de C_1-C_7, haloalquilo de C_1-C_6, haloalquilo de C_1-C_5, haloalquilo de C_1-C_4, haloalquilo de C_1-C_3, y haloalquilo de C_1-C_2.

En ciertas modalidades "haloalquilo" tiene un carbono.

En ciertas modalidades "haloalquilo" tiene un carbono y un halógeno.

En ciertas modalidades "haloalquilo" tiene un carbono y dos halógenos.

En ciertas modalidades "haloalquilo" tiene un carbono y tres halógenos.

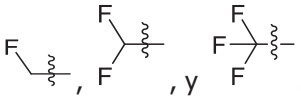
En ciertas modalidades "haloalquilo" tiene dos carbonos.

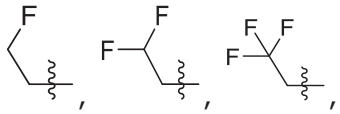
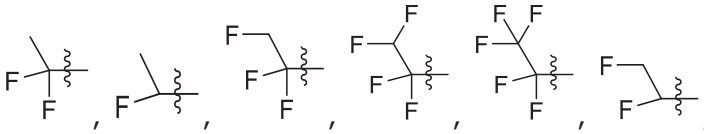
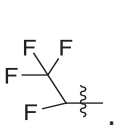
En ciertas modalidades "haloalquilo" tiene tres carbonos.

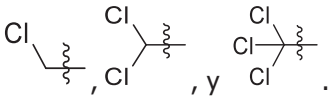
En ciertas modalidades "haloalquilo" tiene cuatro carbonos.

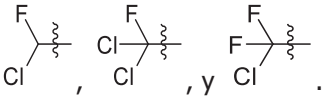
En ciertas modalidades "haloalquilo" tiene cinco carbonos.

En ciertas modalidades "haloalquilo" tiene seis carbonos.

Los ejemplos no limitantes de "haloalquilo" incluyen:  .

Ejemplos no limitativos adicionales de "heteroalquilo" incluyen:  ,  , y  .

Ejemplos no limitativos adicionales de "haloalquilo" incluyen:  .

Ejemplos no limitativos adicionales de "haloalquilo" incluyen:  .

Modalidades del heterociclo

En ciertas modalidades "heterociclo" se refiere a un anillo cíclico con un nitrógeno y 3, 4, 5, 6, 7, u 8 átomos de carbono.

En ciertas modalidades "heterociclo" se refiere a un anillo cíclico con un nitrógeno y un oxígeno y 3, 4, 5, 6, 7, u 8 átomos de carbono.

En ciertas modalidades "heterociclo" se refiere a un anillo cíclico con dos nitrógenos y 3, 4, 5, 6, 7, u 8 átomos de carbono.

En ciertas modalidades "heterociclo" se refiere a un anillo cíclico con un oxígeno y 3, 4, 5, 6, 7, u 8 átomos de oxígeno.

En ciertas modalidades "heterociclo" se refiere a un anillo cíclico con un azufre y 3, 4, 5, 6, 7, u 8 átomos de carbono.

Ejemplos no limitativos de "heterociclo" incluyen aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, 1,3-diazetidina, oxetano, y tietano.

Ejemplos no limitativos adicionales de "heterociclo" incluyen pirrolidina, 3-pirrolina, 2-pirrolina, pirazolidina, e imidazolidina.

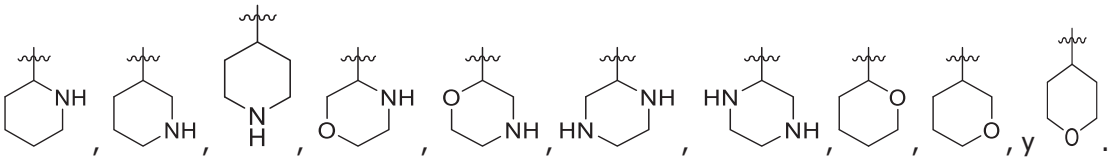
Ejemplos no limitativos adicionales de "heterociclo" incluyen tetrahidrofurano, 1,3-dioxolano, tetrahidrotiofeno, 1,2-oxatiolano, y 1,3-oxatiolano.

Ejemplos no limitativos de "heterociclo" incluyen piperidina, piperazina, tetrahidropirano, 1,4-

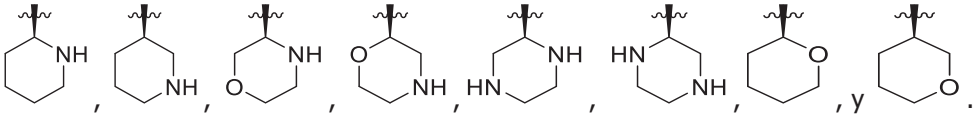
dioxano, tiano, 1,3-ditiano, 1,4-ditiano, morfolina, y tiomorfolina.

Los ejemplos no limitantes adicionales de "heterociclo" incluyen indolina, tetrahidroquinolina, tetrahidroisoquinolina y dihidrobenzofurano en los que el punto de unión para cada grupo está en el anillo heterociclo.

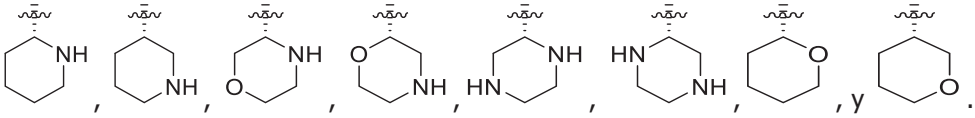
Ejemplos no limitativos de "heterociclo" también incluyen:



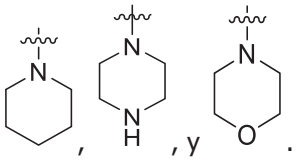
Ejemplos no limitativos adicionales de "heterociclo" incluyen:



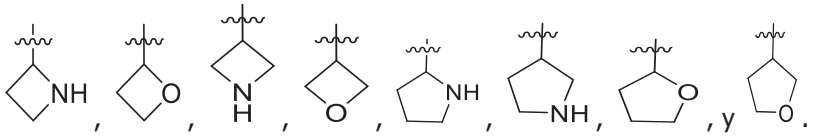
Ejemplos no limitativos adicionales de "heterociclo" incluyen:



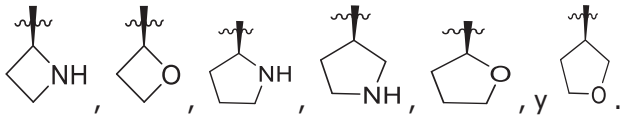
Ejemplos no limitativos de "heterociclo" también incluyen:



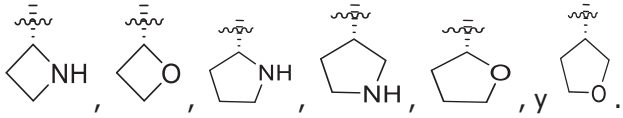
Ejemplos no limitativos de "heterociclo" también incluyen:



Ejemplos no limitativos adicionales de "heterociclo" incluyen:



Ejemplos no limitativos adicionales de "heterociclo" incluyen:



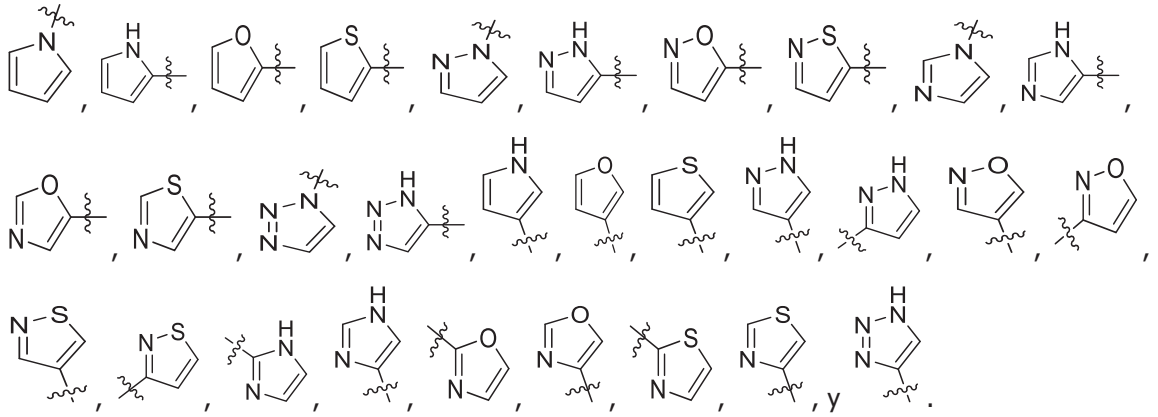
En una modalidad alternativa, "heterociclo" está "opcionalmente sustituido" con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{31}.

Modalidades del heteroarilo

En ciertas modalidades, "heteroarilo" es un grupo aromático de 5 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno.

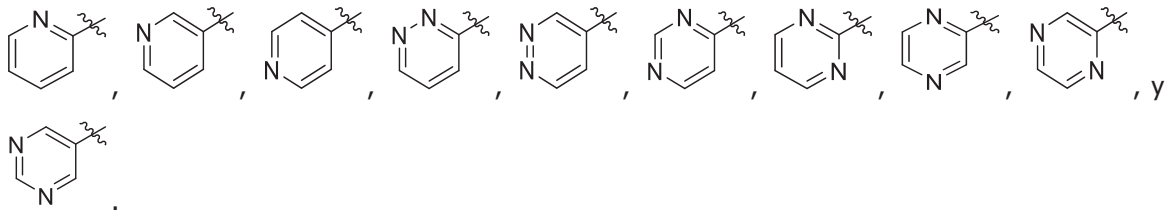
Los ejemplos no limitantes de grupos "heteroarilo" de 5 miembros incluyen pirrol, furano, tiofeno, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, isoxazol, oxazol, oxadiazol, oxatriazol, isotiazol, tiazol, tiadiazol y tiatriazol.

Ejemplos no limitativos adicionales de grupos "heteroarilo" de 5 miembros incluyen:



En ciertas modalidades, "heteroarilo" es un grupo aromático de 6 miembros que contiene 1, 2, o 3 átomos de nitrógeno (es decir, piridinilo, piridazinilo, triazinilo, pirimidinilo, y pirazinilo).

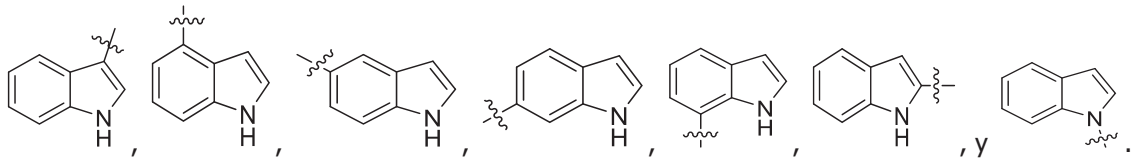
Ejemplos no limitativos de grupos "heteroarilo" de 6 miembros con 1 o 2 átomos de nitrógeno incluyen:



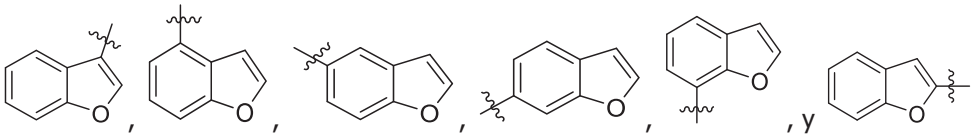
En ciertas modalidades, "heteroarilo" es un grupo aromático bicíclico de 9 miembros que contiene 1 o 2 átomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre.

Ejemplos no limitativos de grupos "heteroarilo" que son bicíclicos incluyen indol, benzofurano, isoindol, indazol, benzimidazol, azaindol, azaindazol, purina, isobenzofurano, benzotiofeno, benzoisoxazol, benzoisotiazol, benzooxazol, y benzotiazol.

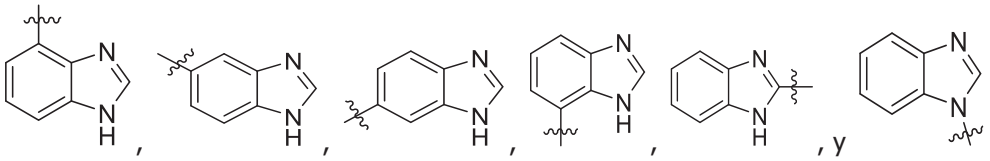
Ejemplos no limitativos adicionales de grupos "heteroarilo" que son bicíclicos incluyen:



Ejemplos no limitativos adicionales de grupos "heteroarilo" que son bicíclicos incluyen:



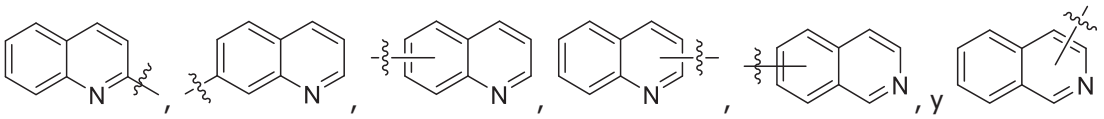
Ejemplos no limitativos adicionales de grupos "heteroarilo" que son bicíclicos incluyen:



En ciertas modalidades, "heteroarilo" es un grupo aromático bicíclico de 10 miembros que contiene 1 o 2 átomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre.

Ejemplos no limitativos de grupos "heteroarilo" que son bicíclicos incluyen quinolina, isoquinolina, quinoxalina, ftalazina, quinazolina, cinolina, y naftiridina.

Ejemplos no limitativos adicionales de grupos "heteroarilo" que son bicíclicos incluyen:



En una modalidad alternativa, "heteroarilo" está "opcionalmente sustituido" con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{31}.

Modalidades del arilo

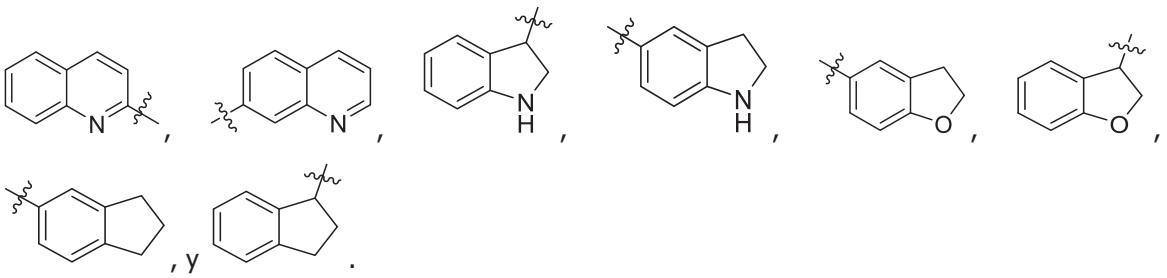
En ciertas modalidades, arilo es fenilo.

En ciertas modalidades arilo es naftilo.

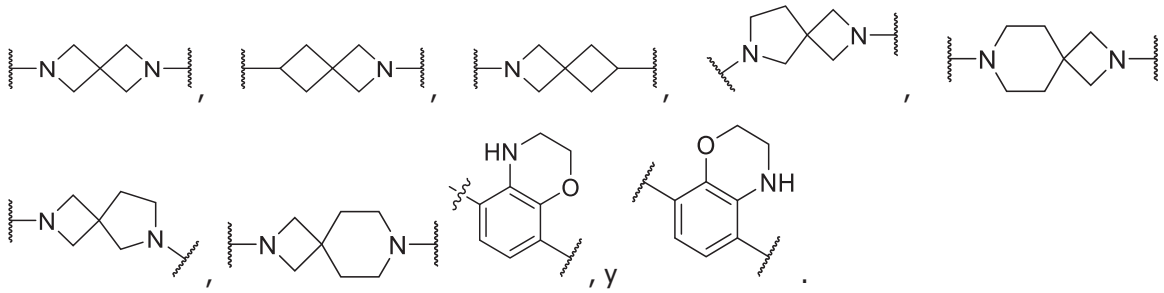
En una modalidad alternativa, "arilo" está "opcionalmente sustituido" con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{31}.

Modalidades del biciclo

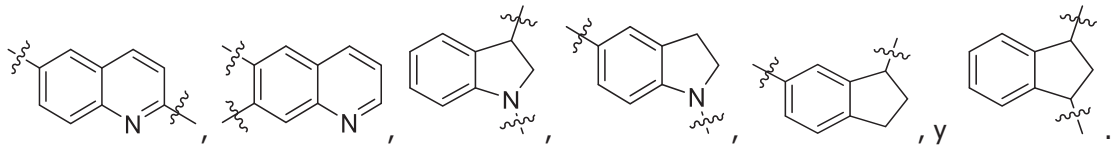
El término "biciclo" se refiere a un sistema del anillo en donde dos anillos comparten por lo menos un átomo en común. Estos anillos pueden ser espirocíclicos o fusionados y cada anillo se selecciona independientemente de carbociclo, heterociclo, arilo y heteroarilo. Ejemplos no limitantes de grupos de biciclo incluyen:



Cuando el término "biciclo" se usa en el contexto de un residuo bivalente como Enlazador, los puntos de unión pueden estar en anillos separados o en el mismo anillo. En determinadas modalidades, ambos puntos de unión están en el mismo anillo. En determinadas modalidades, ambos puntos de fijación están en anillos diferentes. Ejemplos no limitativos de grupos de biciclo bivalentes incluyen:



Ejemplos no limitativos adicionales de biciclo bivalente incluyen:



En una modalidad alternativa, "biciclo" está "opcionalmente sustituido" con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes R^{31}.

Modalidades de sustituyentes opcionales

En ciertas modalidades en donde una variable se puede sustituir opcionalmente, no se sustituye.

En ciertas modalidades en donde una variable puede sustituirse opcionalmente, se sustituye con 1 sustituyente.

En ciertas modalidades en donde una variable puede sustituirse opcionalmente, se sustituye con 2 sustituyentes.

En ciertas modalidades en donde una variable puede sustituirse opcionalmente, se sustituye con 3 sustituyentes.

En ciertas modalidades en donde una variable puede sustituirse opcionalmente, se sustituye con 4 sustituyentes.

En una modalidad alternativa, cualquier grupo adecuado puede estar presente en una posición "sustituida" u "opcionalmente sustituida", si se indica, que forma una molécula estable y cumple el propósito deseado de la invención e incluye pero no se limita a, por ejemplo, halógeno (que puede ser, independientemente, F, Cl , Br o I); ciano; hidroxilo; nitro; azido; alcanoilo (como un grupo alcanoilo de C_2-C_6); carboxamida; alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, ariloxi tal como fenoxi; tioalquilo incluyendo aquellos que tienen uno o más enlaces tioéter; alquilsulfinilo; grupos alquilsulfonilo incluyendo aquellos que tienen uno o más enlaces sulfonilo; grupos aminoalquilo que

incluyen grupos que tienen más de un átomo de N; arilo (por ejemplo, fenilo, bifenilo, naftilo, o similares, cada anillo o bien sustituidos o no sustituidos); arilalquilo que tiene por ejemplo, 1 a 3 anillos separados o fusionados y de 6 a aproximadamente 14 o 18 átomos de carbono del anillo, con bencilo siendo un grupo arilalquilo de ejemplo; arilalcoxi, por ejemplo, que tiene de 1 a 3 anillos separados o fusionados con benciloxi siendo un grupo arilalcoxi ejemplar; o un heterociclo saturado o parcialmente insaturado que tiene 1 a 3 anillos separados o fusionados con uno o más átomos de N, O o S, o un heteroarilo que tiene 1 a 3 anillos separados o fusionados con uno o más átomos de N, O o S, por ejemplo, cumarinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, furanilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, triazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, y pirrolidinilo. Tales grupos pueden estar además sustituidos, por ejemplo, con hidroxi, alquilo, alcoxi, halógeno y amino.

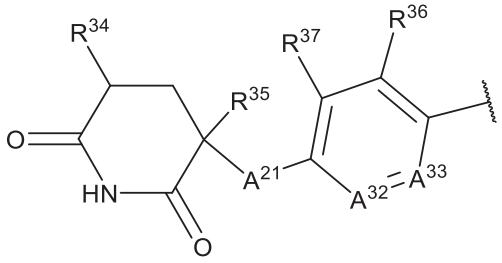
Modalidades de alifáticos y heteroalifáticos

En ciertas modalidades "alifático" se refiere a un hidrocarburo saturado o insaturado, recto, ramificado o cíclico. En estas modalidades, alifático pretende incluir, pero no se limita a, porciones alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo, y por lo tanto incorpora cada una de estas definiciones. En ciertas modalidades, "alifático" se utiliza para indicar los grupos alifáticos que tienen 1-20 átomos de carbono. La cadena alifática puede ser, por ejemplo, monoinsaturada, diinsaturada, triinsaturada, o poliinsaturada o alquinilo. Los grupos alifáticos insaturados pueden estar en una configuración cis o trans. En ciertas modalidades, el grupo alifático contiene de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, más generalmente de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono. En ciertas modalidades, el grupo alifático contiene de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono. En ciertas modalidades, el grupo alifático es C_1-C_2, C_1-C_3, C_1-C_4, C_1-C_5 o C_1-C_6. Los intervalos especificados como se usan en la presente indican un grupo alifático que tiene cada miembro del intervalo descrito como una especie independiente. Por ejemplo, el término alifático de C_1-C_6 como se usa en este documento indica un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo recto o ramificado que tiene entre 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y se pretende que signifique que cada uno de estos se describe como una especie independiente. Por ejemplo, el término alifático de C_1-C_4 como se usa en este documento indica un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo recto o ramificado que tiene de 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono y se pretende que signifique que cada uno de éstos se describe como una especie independiente. En ciertas modalidades, el grupo alifático se sustituye con uno o más grupos funcionales que resultan en la formación de una porción estable.

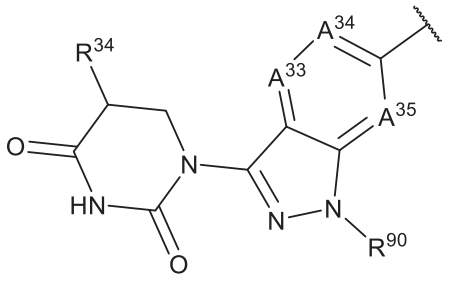
En ciertas modalidades "heteroalifático" se refiere a una porción alifática que contiene por lo menos un heteroátomo en la cadena, por ejemplo, una amina, carbonilo, carboxi, oxo, tio, fosfato,

fosfonato, nitrógeno, fósforo, átomos de silicio o boro en lugar de un átomo de carbono. En ciertas modalidades, el único heteroátomo es nitrógeno. En ciertas modalidades, el único heteroátomo es oxígeno. En ciertas modalidades, el único heteroátomo es azufre. En ciertas modalidades "heteroalifático" en la presente se entiende que incluye, pero no está limitado a, porciones heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, y heterocicloalquinilo. En ciertas modalidades, "heteroalifático" se usa para indicar un grupo heteroalifático (cíclico, acíclico, sustituido, no sustituido, ramificado o no ramificado) que tiene 1-20 átomos de carbono. En ciertas modalidades, el grupo heteroalifático se sustituye opcionalmente en una forma que da como resultado la formación de una porción estable. Ejemplos no limitativos de porciones heteroalifáticas son polietilenglicol, polialquilenglicol, amida, poliamida, polilactida, poliglicólido, tioéter, éter, alquil-heterociclo-alquilo, -O-alquil-O-alquilo, alquil-O-haloalquilo, etc.

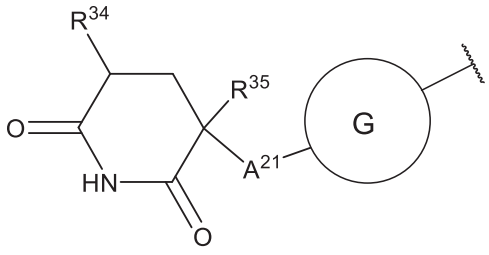
Modalidades de A y A*

En ciertas modalidades A* es 

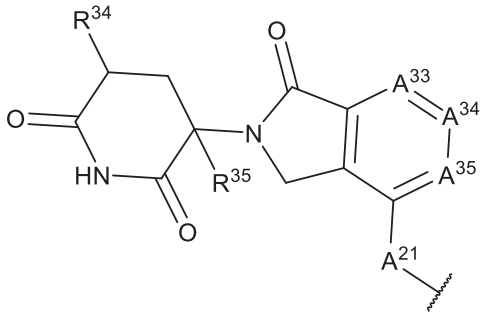
.

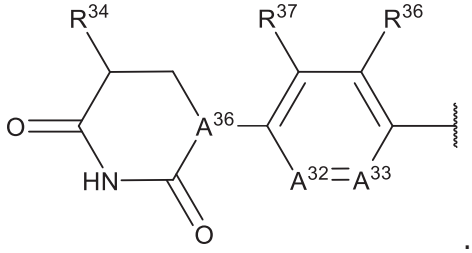
En ciertas modalidades A* es 

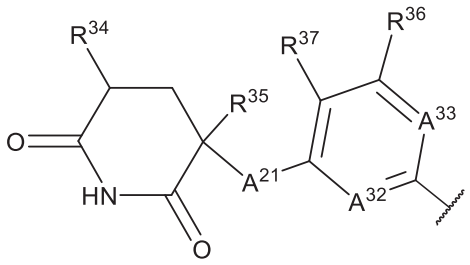
.

En ciertas modalidades A* es 

.

En ciertas modalidades A* es  .

En ciertas modalidades A* es  .

En ciertas modalidades A* es  .

En ciertas modalidades R^{34} y R^{35} se combinan para formar CH_2.

En ciertas modalidades R^{34} es H.

En ciertas modalidades R^{35} es H.

En ciertas modalidades A^1 es NH.

En ciertas modalidades A^1 es O.

En ciertas modalidades A^{21} es NH.

En ciertas modalidades A^{21} es O.

En ciertas modalidades A^{21} es CH_2.

En ciertas modalidades A^{21} es NR^{100}.

En ciertas modalidades A^{32}, A^{33}, A^{34}, y A^{35} cada uno se selecciona de CH, C-halógeno, y CF.

En ciertas modalidades A^{32} es CH.

En ciertas modalidades A^{32} es CF.

En ciertas modalidades A^{32} es CR^{42}.

En ciertas modalidades A^{32} es N.

En ciertas modalidades A^{33} es CH.

En ciertas modalidades A^{33} es CF.

En ciertas modalidades A^{33} es CR^{42}.

En ciertas modalidades A^{33} es N.

En ciertas modalidades A^{34} es CH.

En ciertas modalidades A^{34} es CF.

En ciertas modalidades A^{34} es CR^{42}.

En ciertas modalidades A^{34} es N.

En ciertas modalidades A^{35} es CH.

En ciertas modalidades A^{35} es CF.

En ciertas modalidades A^{35} es CR^{42}.

En ciertas modalidades A^{35} es N.

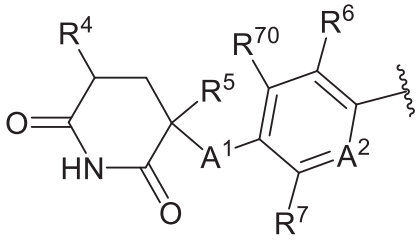
En ciertas modalidades A^{36} es N.

En ciertas modalidades R^{90} es hidrógeno.

En ciertas modalidades R^{90} es alquilo de C_1-C_3.

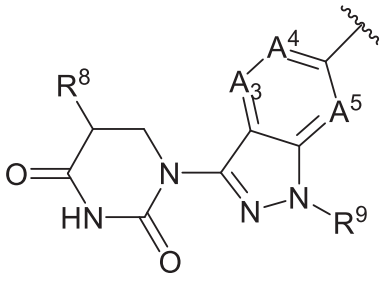
En ciertas modalidades R^{90} es cicloalquilo de C_{3-6}.

En ciertas modalidades R^{90} es metilo.



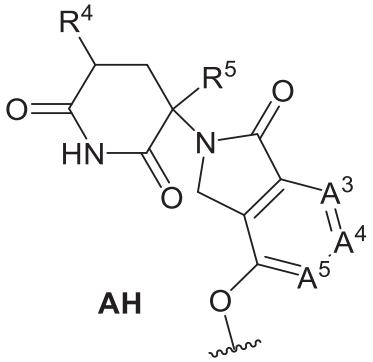
AF

En ciertas modalidades A o A* es .



AG

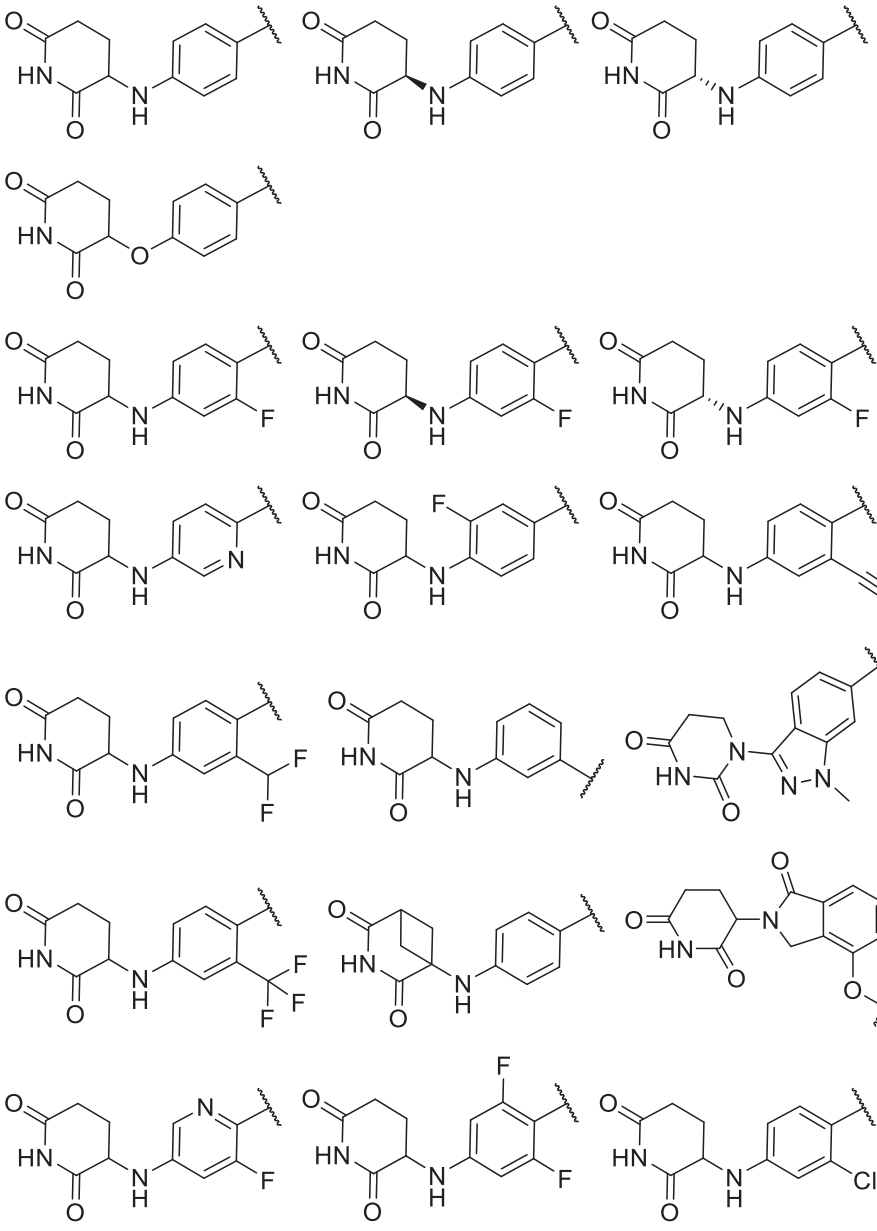
En ciertas modalidades A o A* es .

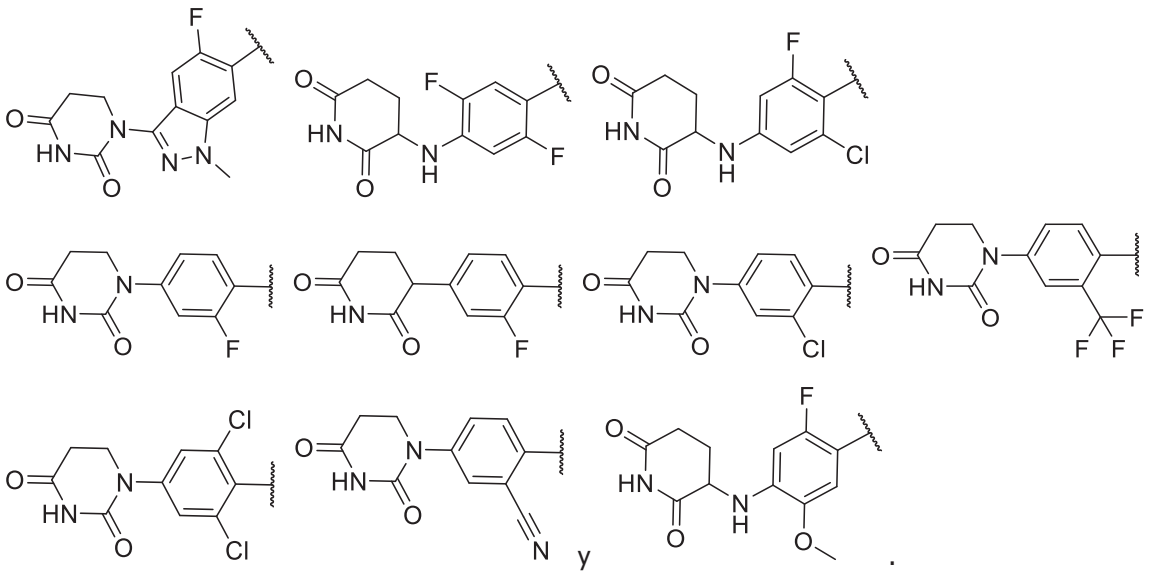


AH

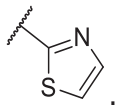
En ciertas modalidades A o A* es .

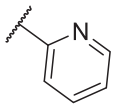
En ciertas modalidades, A o A* se selecciona de:





Modalidades B y B*

En ciertas modalidades B o B* es  .

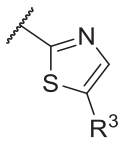
En ciertas modalidades B o B* es  .

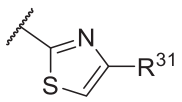
En ciertas modalidades B* es heteroarilo.

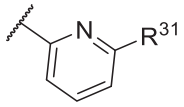
En ciertas modalidades B* es heteroarilo sustituido con un grupo R^{31}.

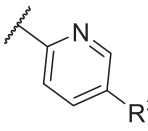
En ciertas modalidades B* es arilo.

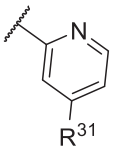
En ciertas modalidades B* es arilo sustituido con un grupo R^{31}.

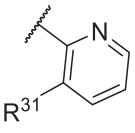
En ciertas modalidades B* es  .

En ciertas modalidades B* es  .

En ciertas modalidades B* es  .

En ciertas modalidades B* es  .

En ciertas modalidades B* es  .

En ciertas modalidades B* es  .

Modalidades de y

En ciertas modalidades y es 0.

En ciertas modalidades y es 1.

En ciertas modalidades y es 2.

En ciertas modalidades y es 3.

Modalidades de R^{31}

En ciertas modalidades por lo menos un R^{31} es halógeno.

En ciertas modalidades por lo menos un R^{31} es F.

En ciertas modalidades por lo menos un R^{31} es Cl.

En ciertas modalidades por lo menos un R^{31} es alquilo de C_{1-6}.

En ciertas modalidades por lo menos un R^{31} es halo-C_{1-6}-alquilo.

En ciertas modalidades un R^{31} es halógeno.

En ciertas modalidades un R^{31} es F.

En ciertas modalidades un R^{31} es Cl.

En ciertas modalidades un R^{31} es alquilo de C_{1-6}.

En ciertas modalidades un R^{31} es ciano.

En ciertas modalidades un R^{31} es alcoxi de C_{1-6}.

En ciertas modalidades un R^{31} es halo-C_{1-6}-alcoxi.

En ciertas modalidades un R^{31} es cicloalquilo de C_{3-8}.

En ciertas modalidades un R^{31} es halo-C_{3-8}-cicloalquilo.

En ciertas modalidades R^{31} se selecciona de halógeno, alcoxi de C_{1-6}, y alquilo de C_{1-6}.

En ciertas modalidades R^{31} se selecciona de F, Cl, metoxi, y metilo.

Modalidades de R^{36} y R^{37}

En ciertas modalidades, R^{36} y R^{37} juntos se combinan para formar un ciclo de 5- miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes R^{31}.

En ciertas modalidades, R^{36} y R^{37} juntos se combinan para formar un ciclo de 6- miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes R^{31}.

En ciertas modalidades, R^{36} y R^{37} juntos se combinan para formar un cicloalquilo de 5-miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes R^{31}.

En ciertas modalidades, R^{36} y R^{37} juntos se combinan para formar un cicloalquilo de 6-miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes R^{31}.

En ciertas modalidades, R^{36} y R^{37} juntos se combinan para formar un heteroarilo de 5-miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes R^{31}.

En ciertas modalidades, R^{36} y R^{37} juntos se combinan para formar un heteroarilo de 6-miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes R^{31}.

En ciertas modalidades, R^{36} y R^{37} juntos se combinan para formar un heterociclo de 5-miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes R^{31}.

En ciertas modalidades, R^{36} y R^{37} juntos se combinan para formar un heterociclo de 6-miembros opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes R^{31}.

En ciertas modalidades, R^{36} y R^{37} juntos se combinan para formar un morfolino opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes R^{31}.

En ciertas modalidades, R^{36} y R^{37} juntos se combinan para formar un fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes R^{31}.

En ciertas modalidades, el ciclo formado al combinar R^{36} y R^{37} no está sustituido.

En ciertas modalidades, el ciclo formado al combinar R^{36} y R^{37} se sustituye con 1 sustituyente R^{31}.

En ciertas modalidades, el ciclo formado al combinar R^{36} y R^{37} se sustituye con 2 sustituyentes R^{31}.

En ciertas modalidades, el ciclo formado al combinar R^{36} y R^{37} se sustituye con 3 sustituyentes R^{31}.

En ciertas modalidades R^{36} es hidrógeno.

En ciertas modalidades R^{36} es halógeno.

En ciertas modalidades R^{36} es F.

En ciertas modalidades R^{36} es Cl.

En ciertas modalidades R^{36} es alquilo de C_{1-6}.

En ciertas modalidades R^{36} es ciano.

En ciertas modalidades R^{36} es alcoxi de C_{1-6}.

En ciertas modalidades R^{36} es halo-C_{1-6}-alcoxi.

En ciertas modalidades R^{36} es cicloalquilo de C_{3-8}.

En ciertas modalidades R^{36} es halo-C_{3-8}-cicloalquilo.

En ciertas modalidades R^{36} se selecciona de hidrógeno, halógeno, alcoxi de C_{1-6}, y alquilo de C_{1-6}.

En ciertas modalidades R^{36} se selecciona de hidrógeno, F, Cl, metoxi, y metilo.

En ciertas modalidades R^{37} es hidrógeno.

En ciertas modalidades R^{37} es halógeno.

En ciertas modalidades R^{37} es F.

En ciertas modalidades R^{37} es Cl.

En ciertas modalidades R^{37} es alquilo de C_{1-6}.

En ciertas modalidades R^{37} es ciano.

En ciertas modalidades R^{37} es alcoxi de C_{1-6}.

En ciertas modalidades R^{37} es halo-C_{1-6}-alcoxi.

En ciertas modalidades R^{37} es cicloalquilo de C_{3-8}.

En ciertas modalidades R^{37} es halo-C_{3-8}-cicloalquilo.

En ciertas modalidades R^{37} se selecciona de hidrógeno, halógeno, alcoxi de C_{1-6}, y alquilo de C_{1-6}.

En ciertas modalidades R^{37} se selecciona de hidrógeno, F, Cl, metoxi, y metilo.

Modalidades de R^{42}

En ciertas modalidades por lo menos un R^{42} es halógeno.

En ciertas modalidades por lo menos un R^{42} es F.

En ciertas modalidades por lo menos un R^{42} es Cl.

En ciertas modalidades por lo menos un R^{42} es alquilo de C_{1-6}.

En ciertas modalidades por lo menos un R^{42} es halo-C_{1-6}-alquilo.

En ciertas modalidades R^{42} es hidrógeno.

En ciertas modalidades R^{42} es halógeno.

En ciertas modalidades R^{42} es F.

En ciertas modalidades R^{42} es Cl.

En ciertas modalidades R^{42} es alquilo de C_{1-6}.

En ciertas modalidades R^{42} es ciano.

En ciertas modalidades R^{42} es alcoxi de C_{1-6}.

En ciertas modalidades R^{42} es halo-C_{1-6}-alcoxi.

En ciertas modalidades R^{42} es cicloalquilo de C_{3-8}.

En ciertas modalidades R^{42} es halo-C_{3-8}-cicloalquilo.

En ciertas modalidades R^{42} se selecciona de hidrógeno, halógeno, alcoxi de C_{1-6}, y alquilo de C_{1-6}.

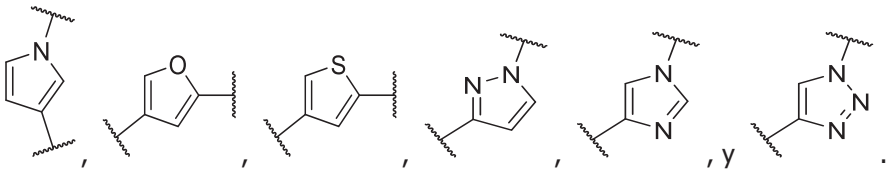
En ciertas modalidades R^{42} se selecciona de hidrógeno, F, Cl, metoxi, y metilo.

Modalidades del Anillo G

En ciertas modalidades el Anillo G es un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{42} .

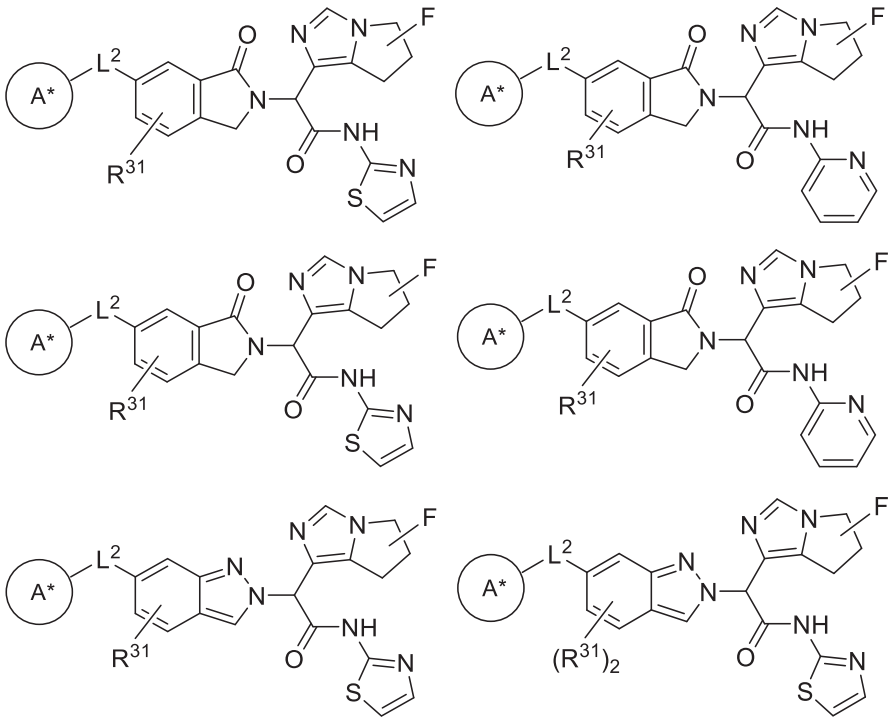
En ciertas modalidades el Anillo G es un anillo heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes R^{42} .

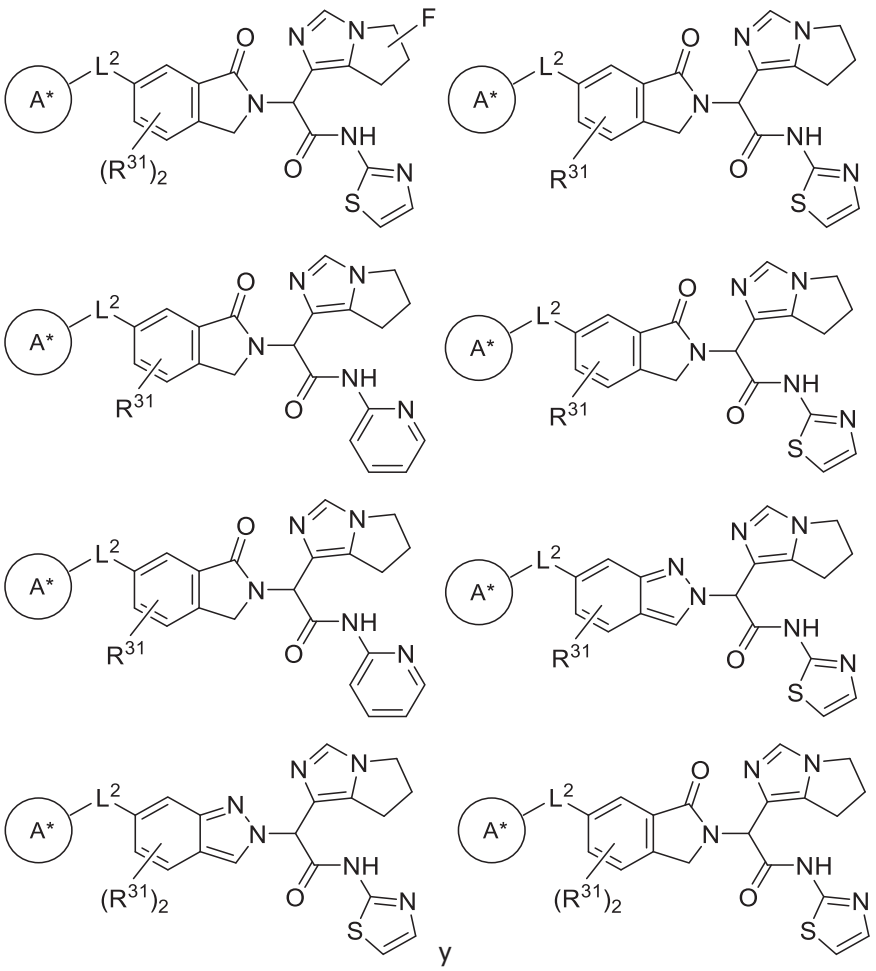
En ciertas modalidades el anillo G se selecciona de:



Modalidades del Ligando de direccionamiento de EGFR

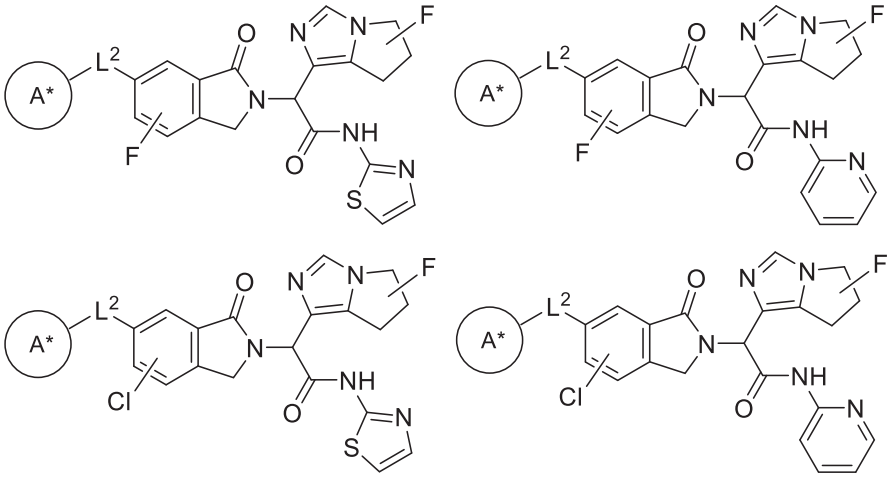
En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención se selecciona de:

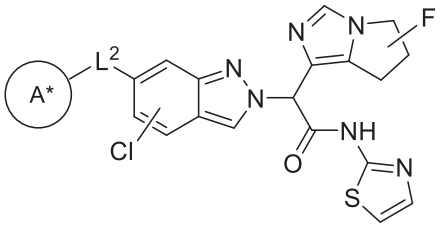
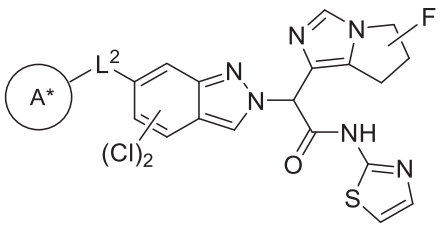
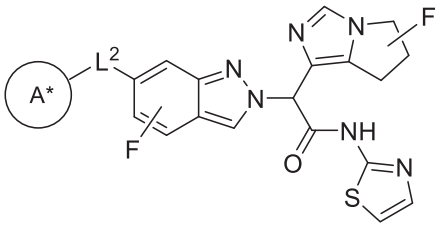
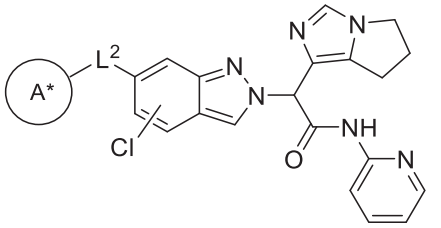
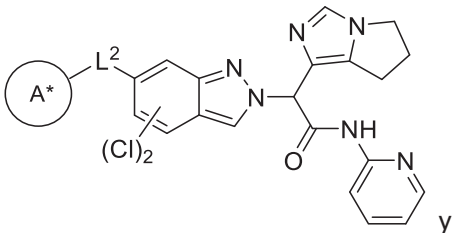
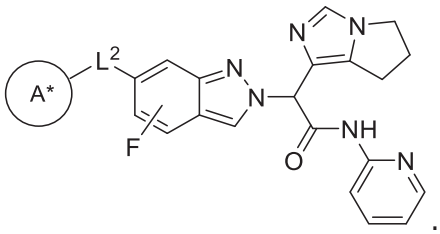




y

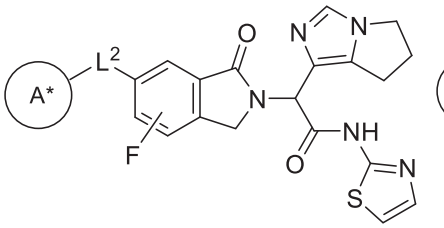
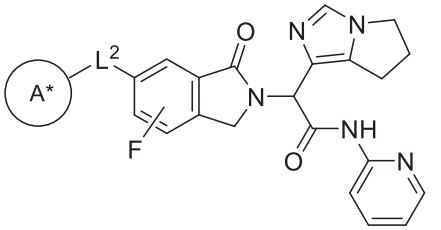
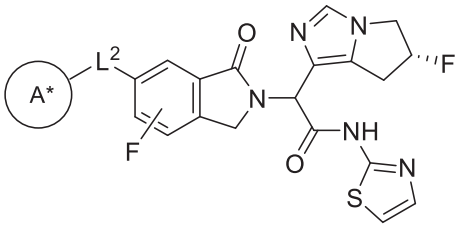
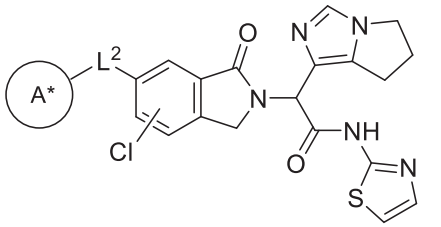
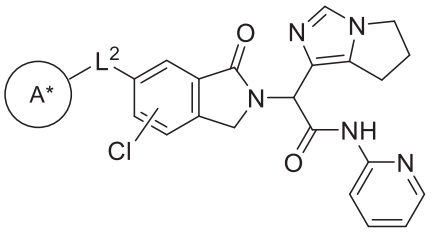
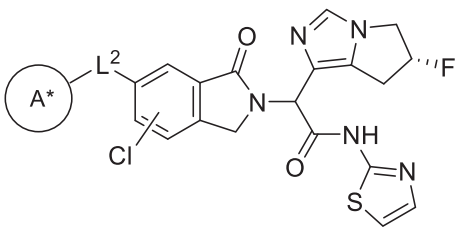
En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención se selecciona de:

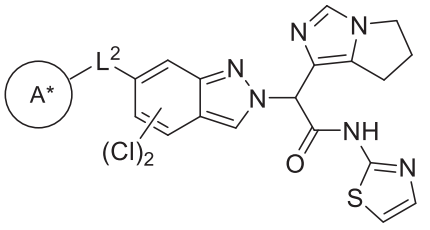


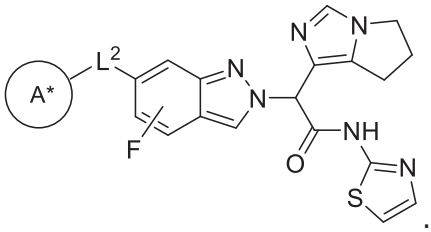
y .

En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención se selecciona de:

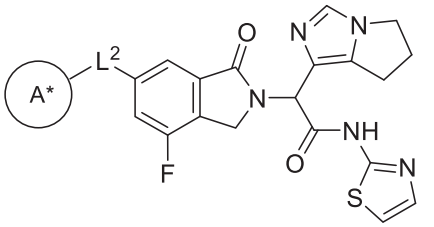


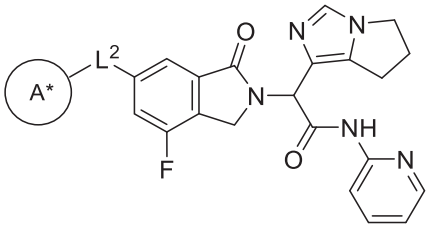
y

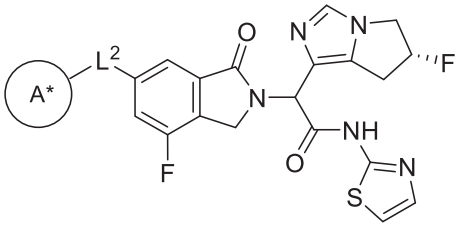


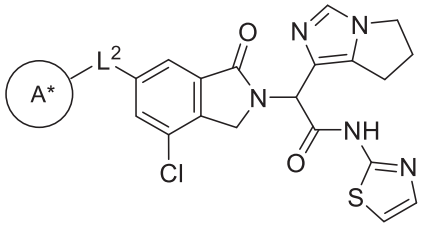
.

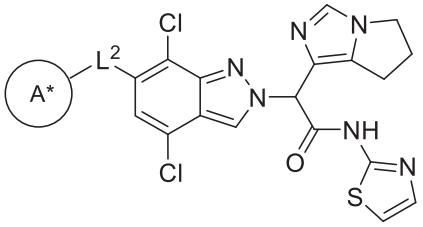
En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención se selecciona de:

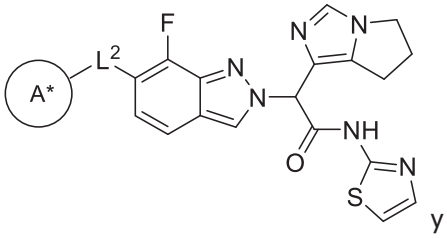




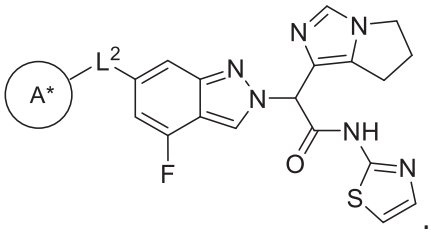






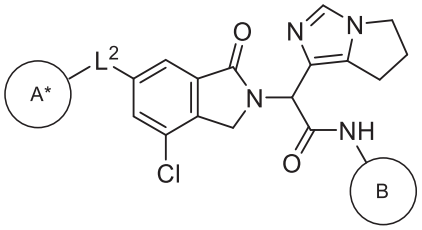


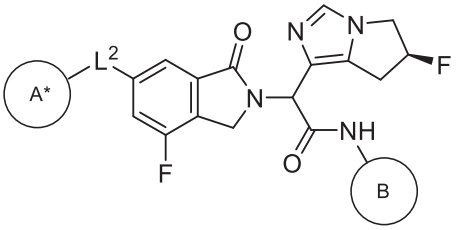
y

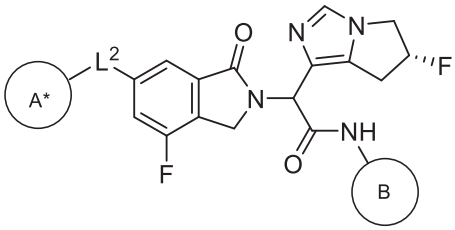


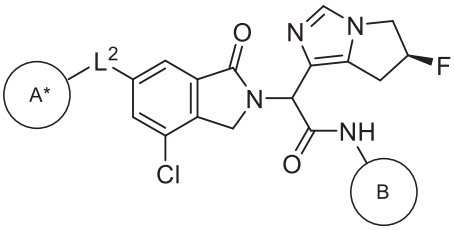
.

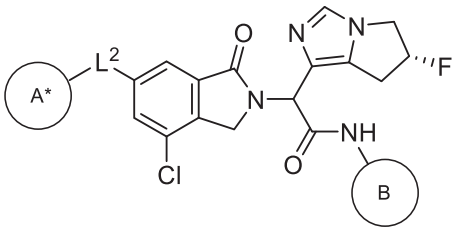
En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención se selecciona de:

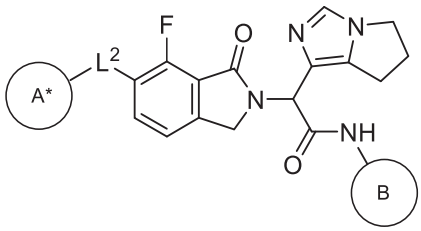


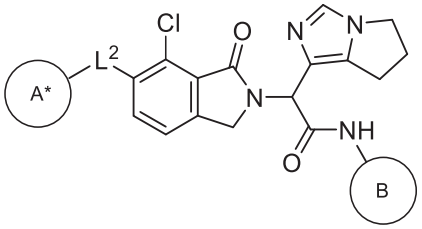


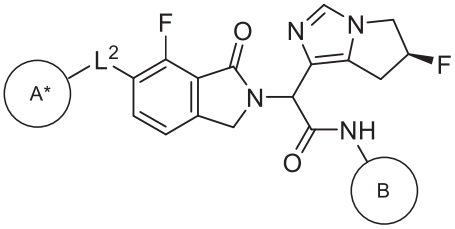


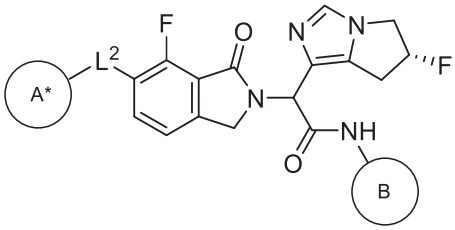


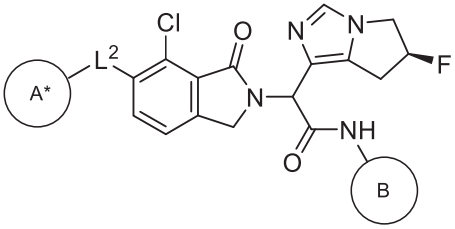


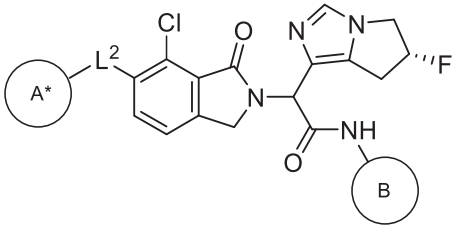


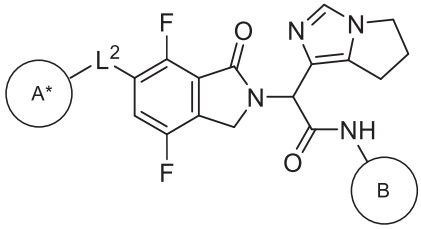


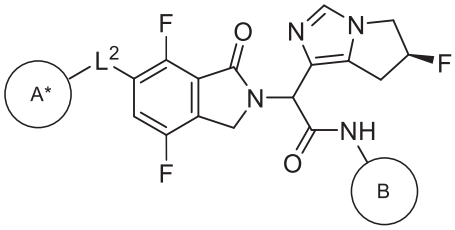




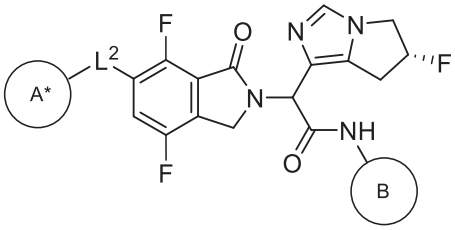


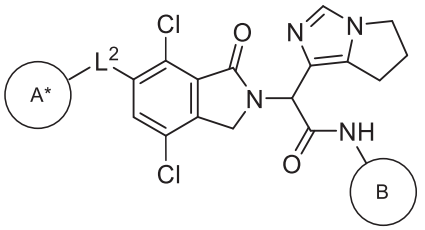
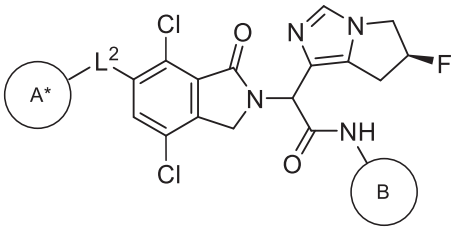
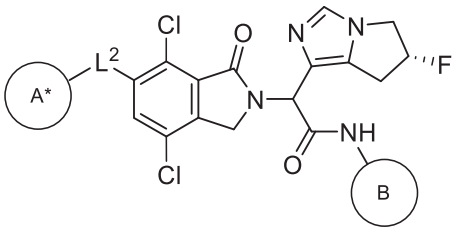
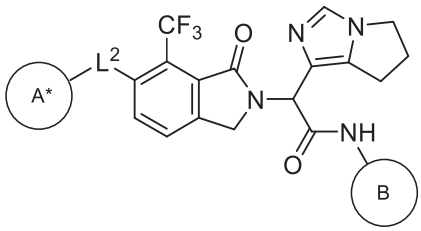
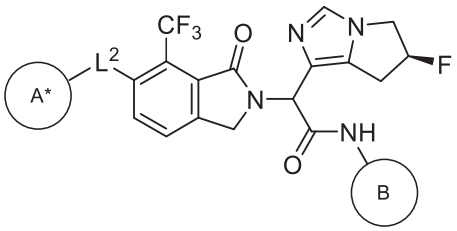
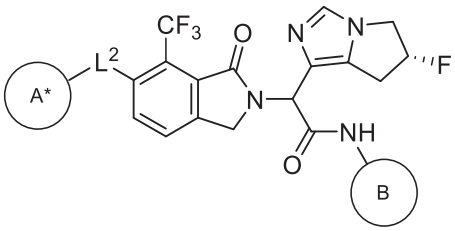
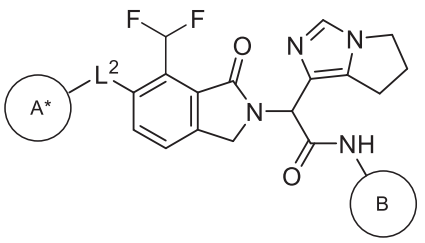
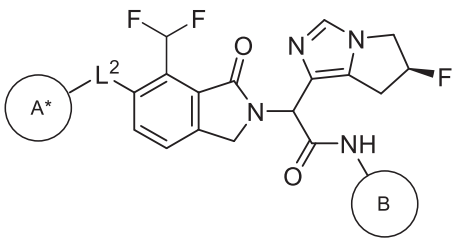
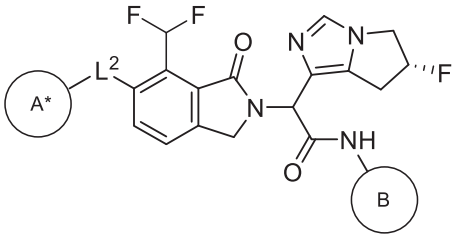




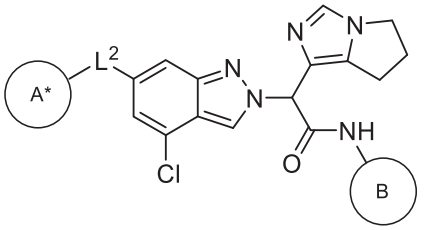
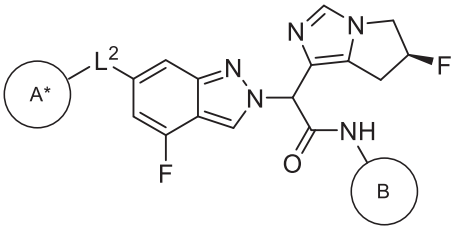


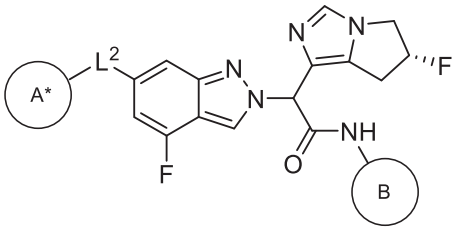
5

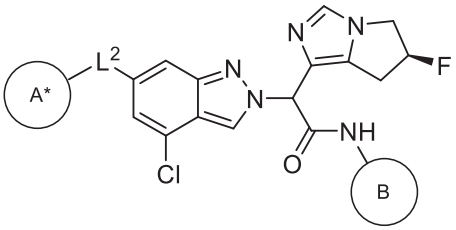


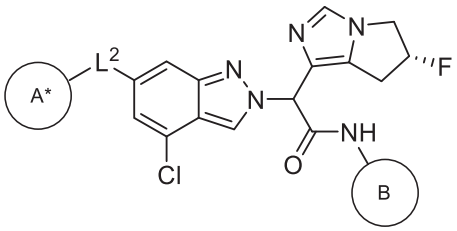








y

.

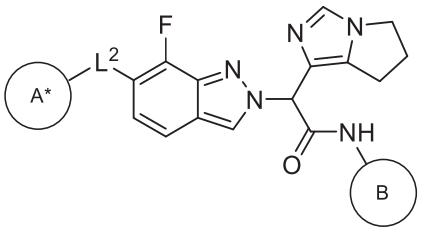
En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención se selecciona de:

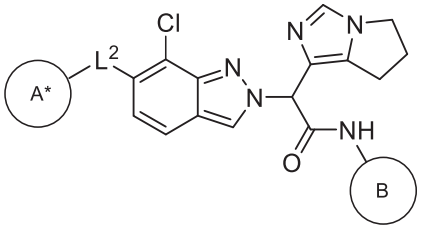



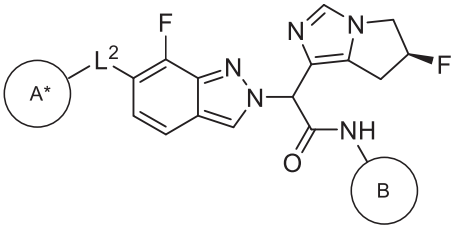


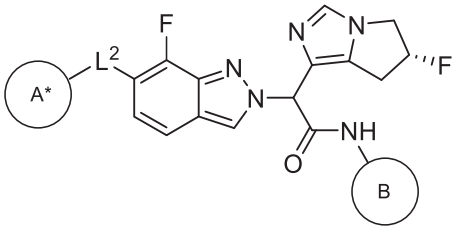


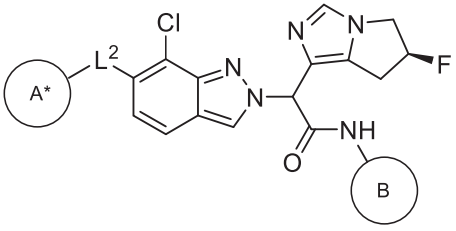


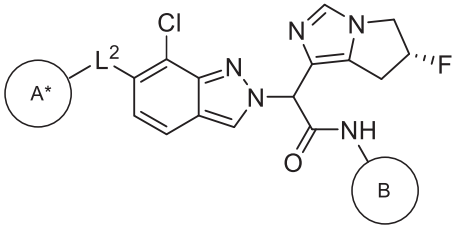


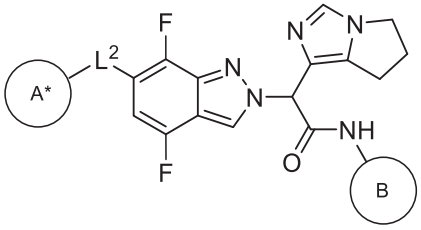


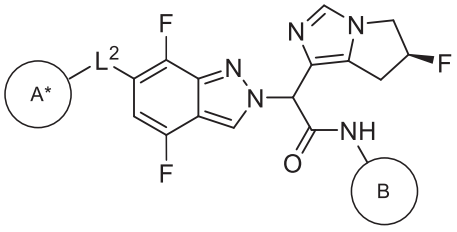


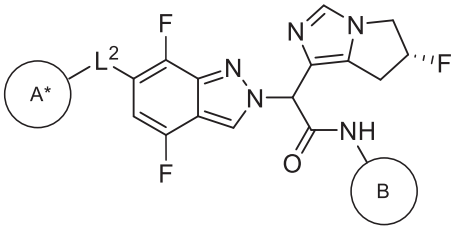


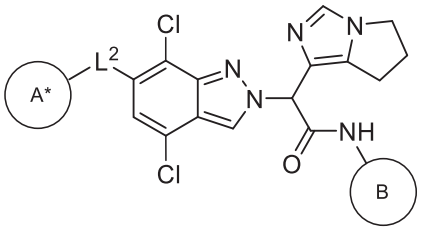
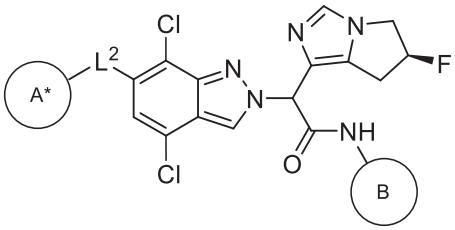
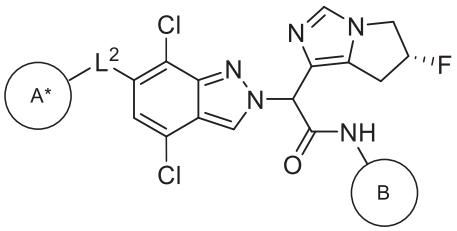
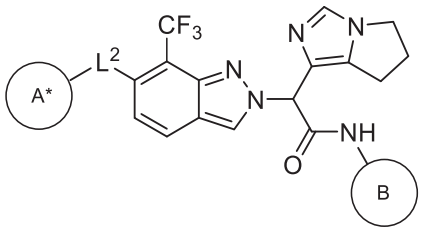
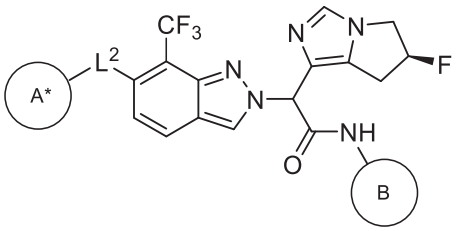
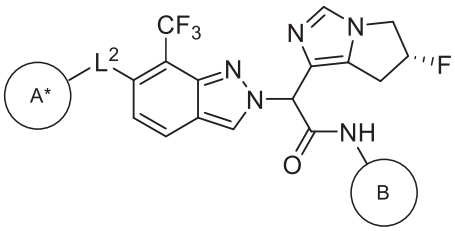
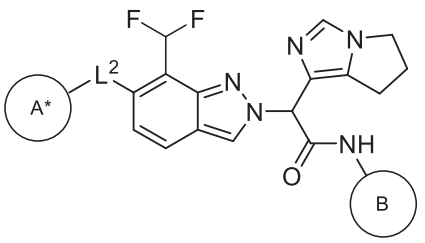
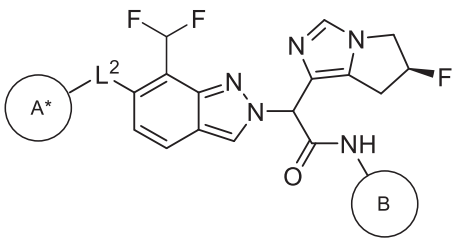
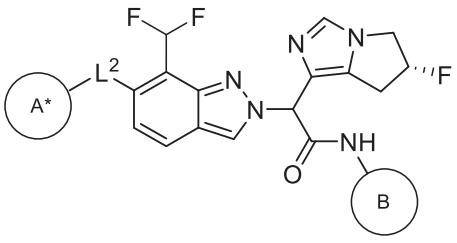






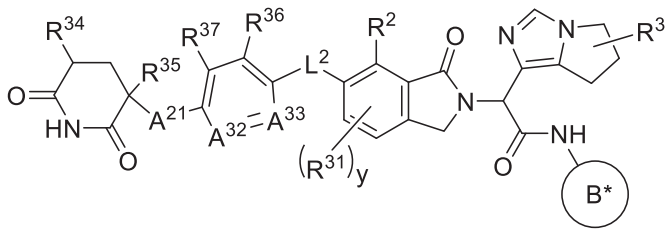


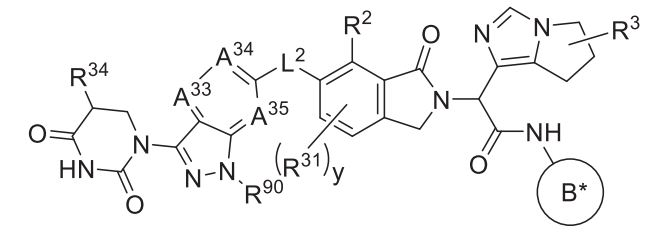


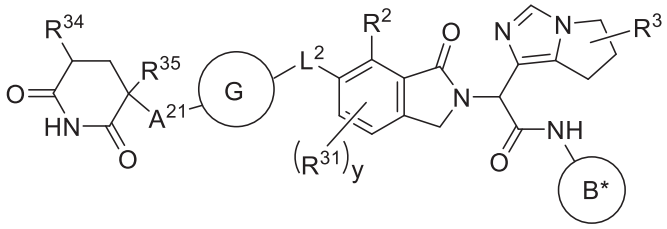








y

5 .

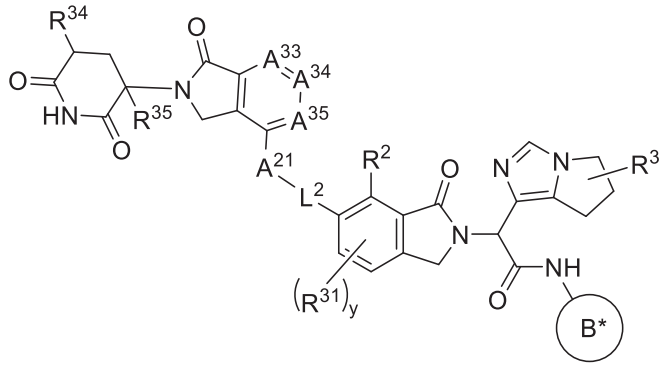
Compuestos de la Fórmula III

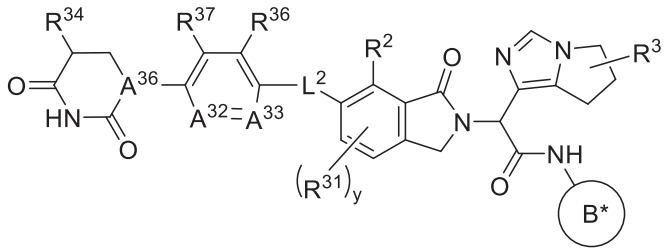
En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención se selecciona de:

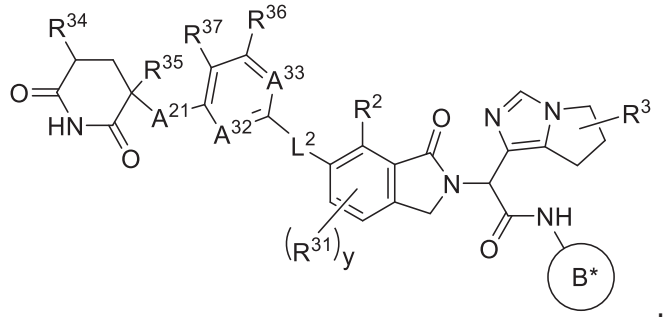






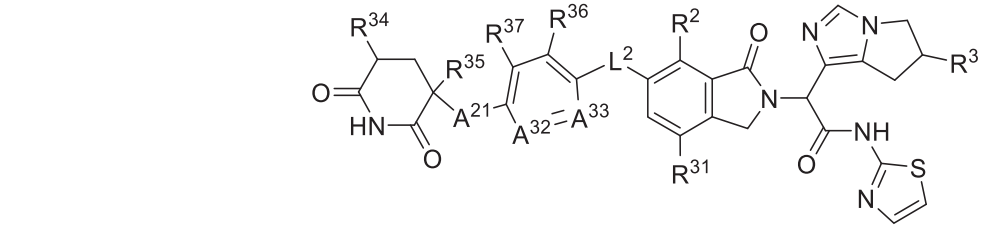


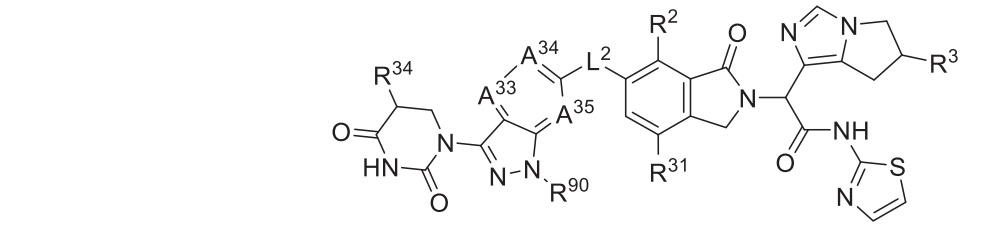


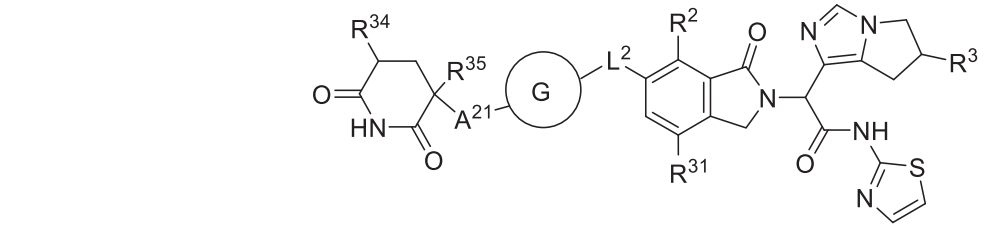


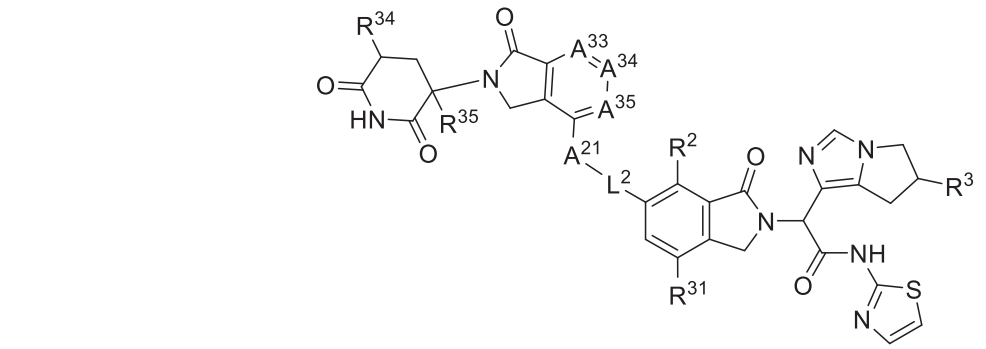
.

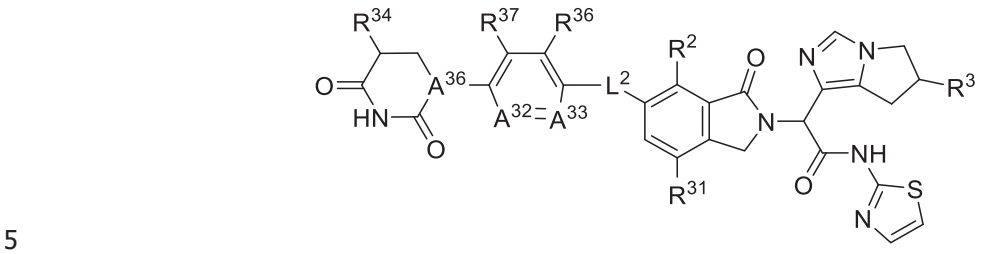
En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención se selecciona de:



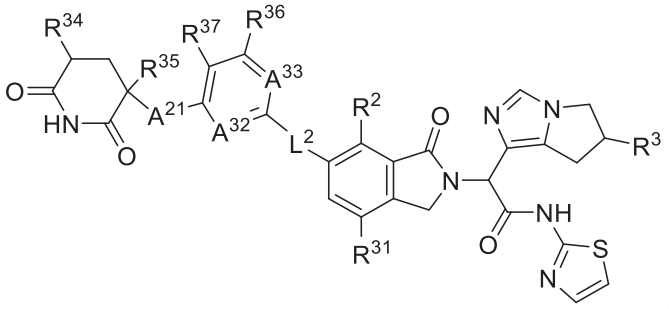






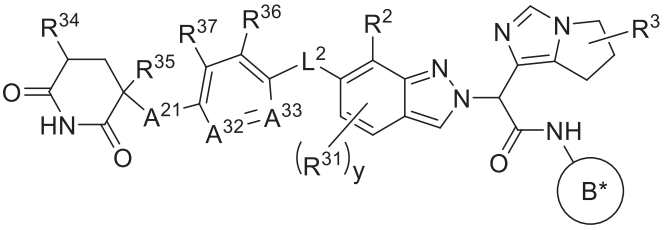


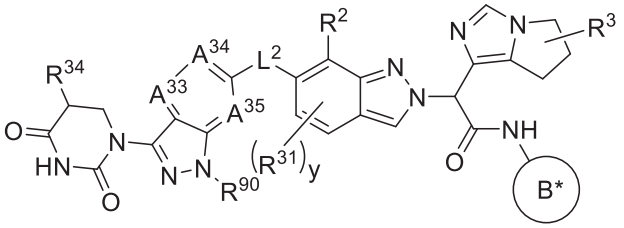
5

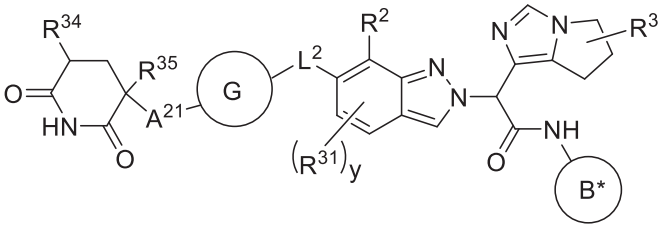


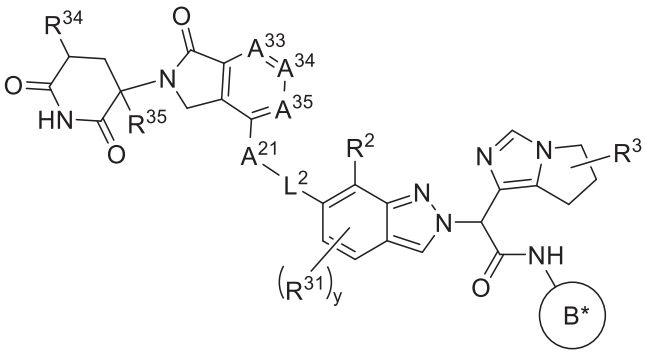
Compuestos de la Fórmula IV

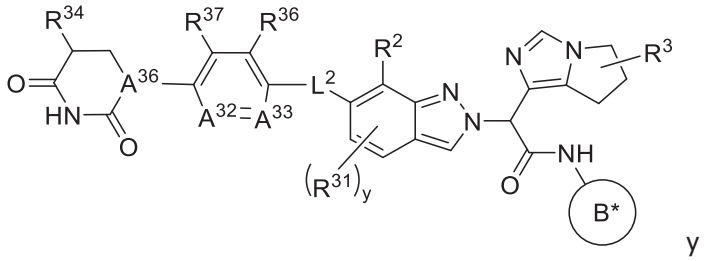
En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención se selecciona de:



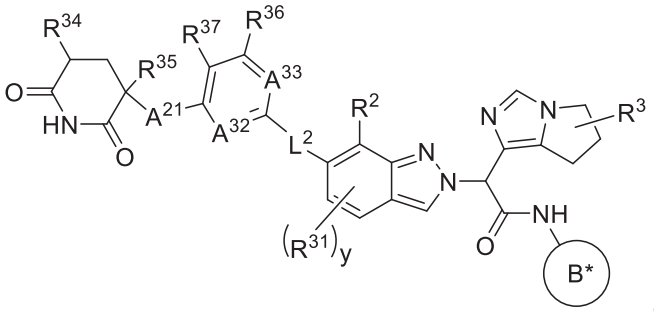








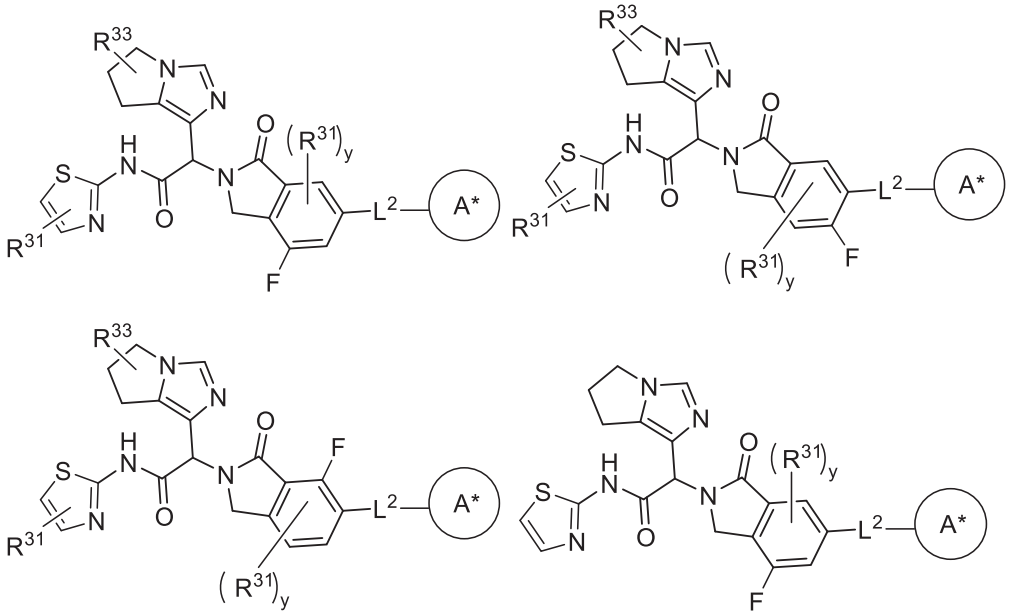
y

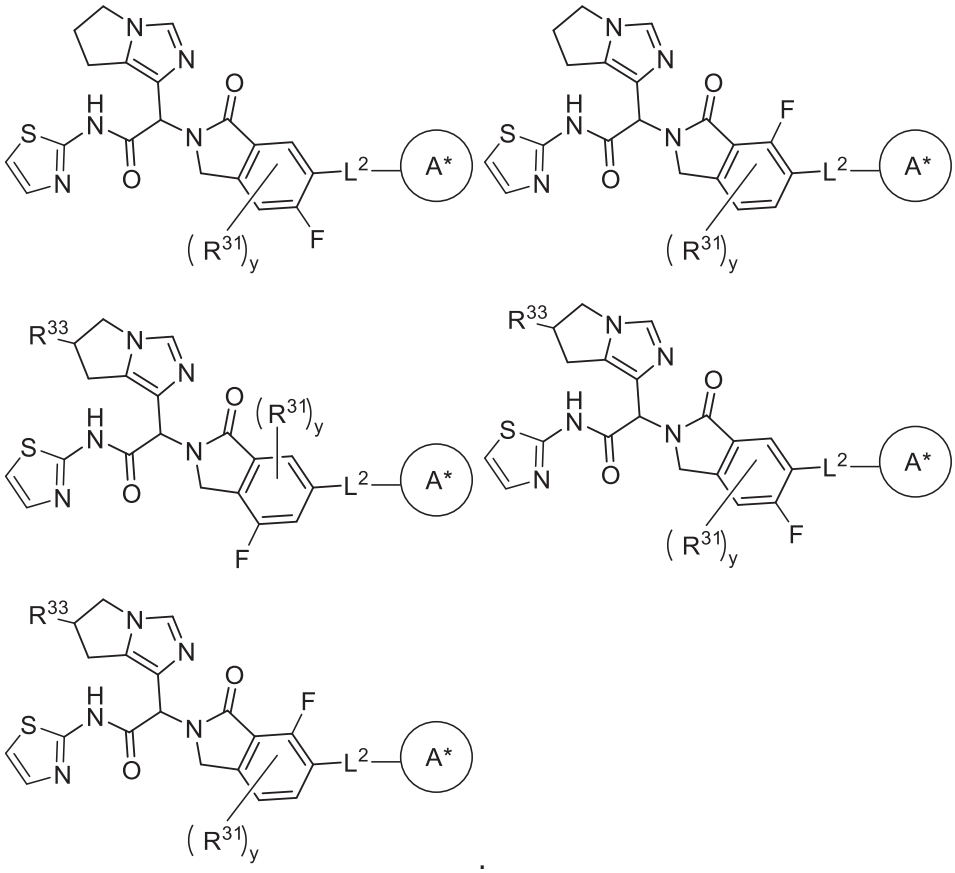


.

III. Compuestos adicionales de la presente invención

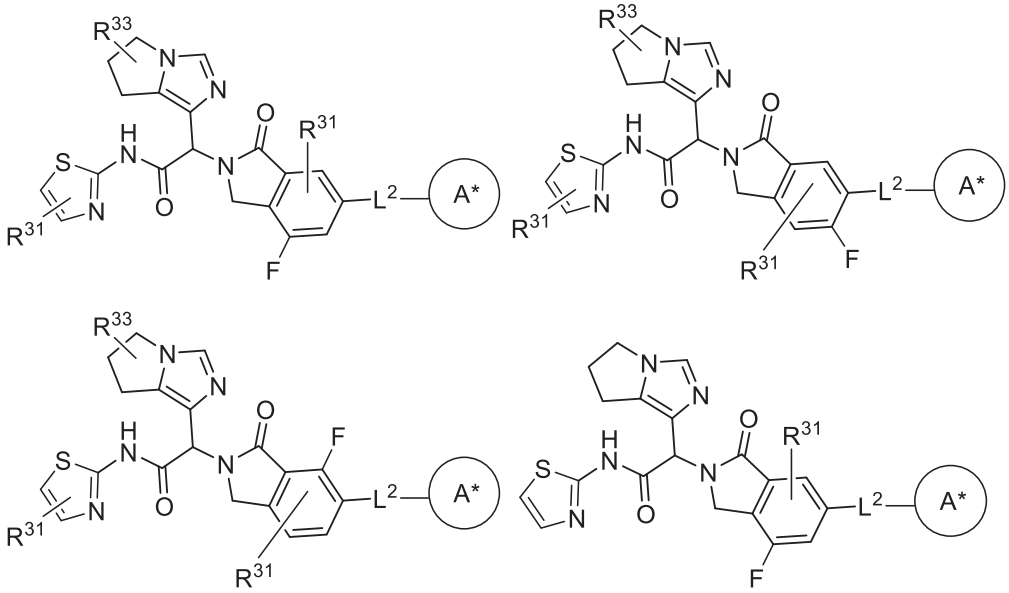
En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención se selecciona de:

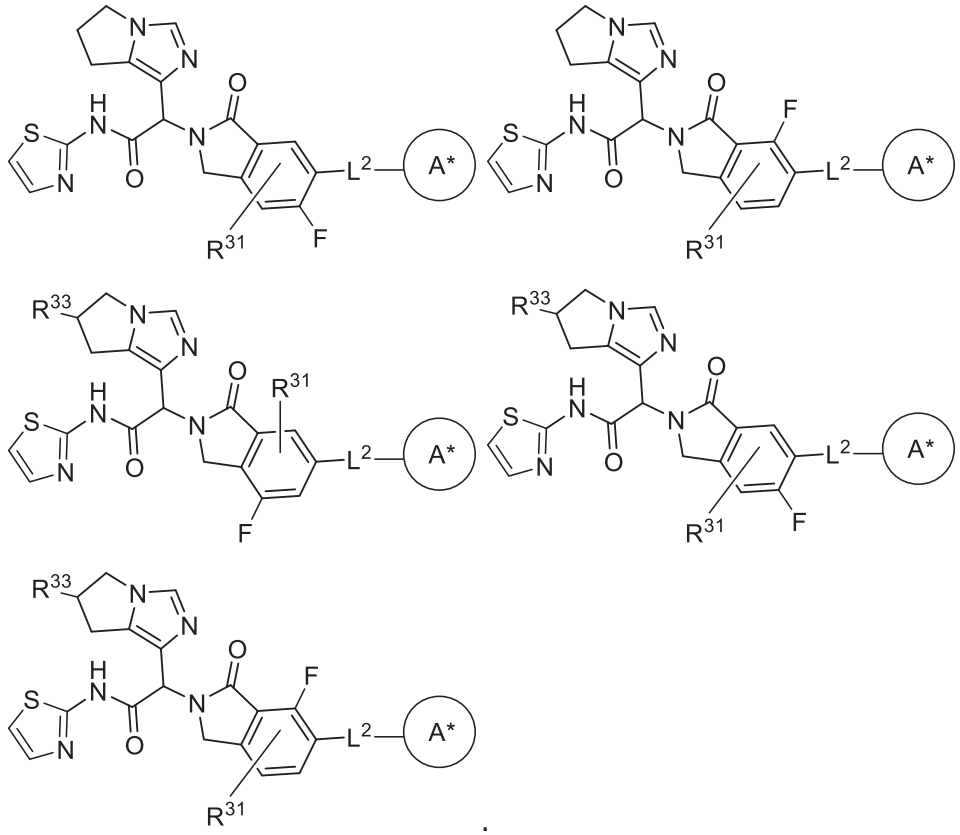




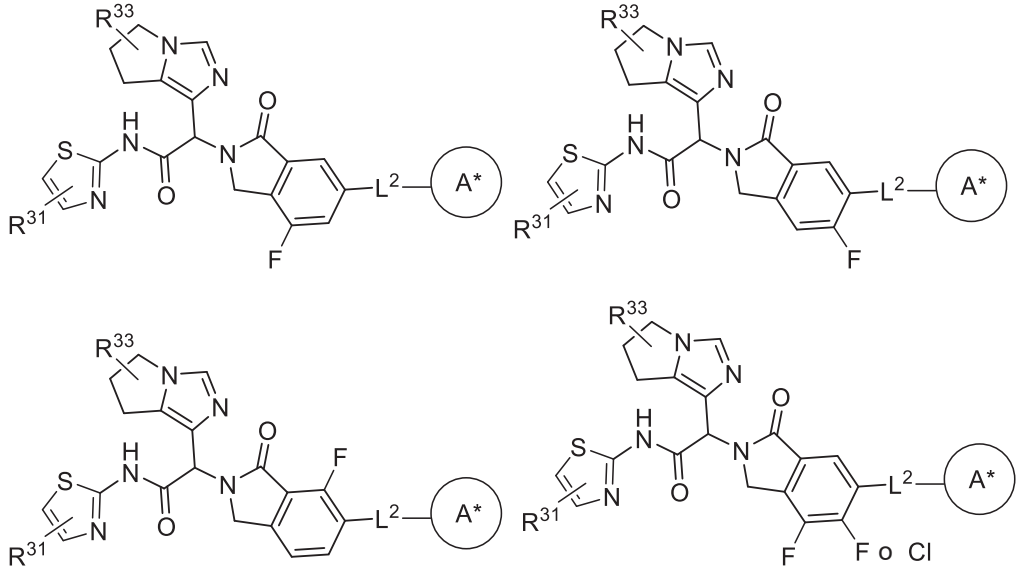
.

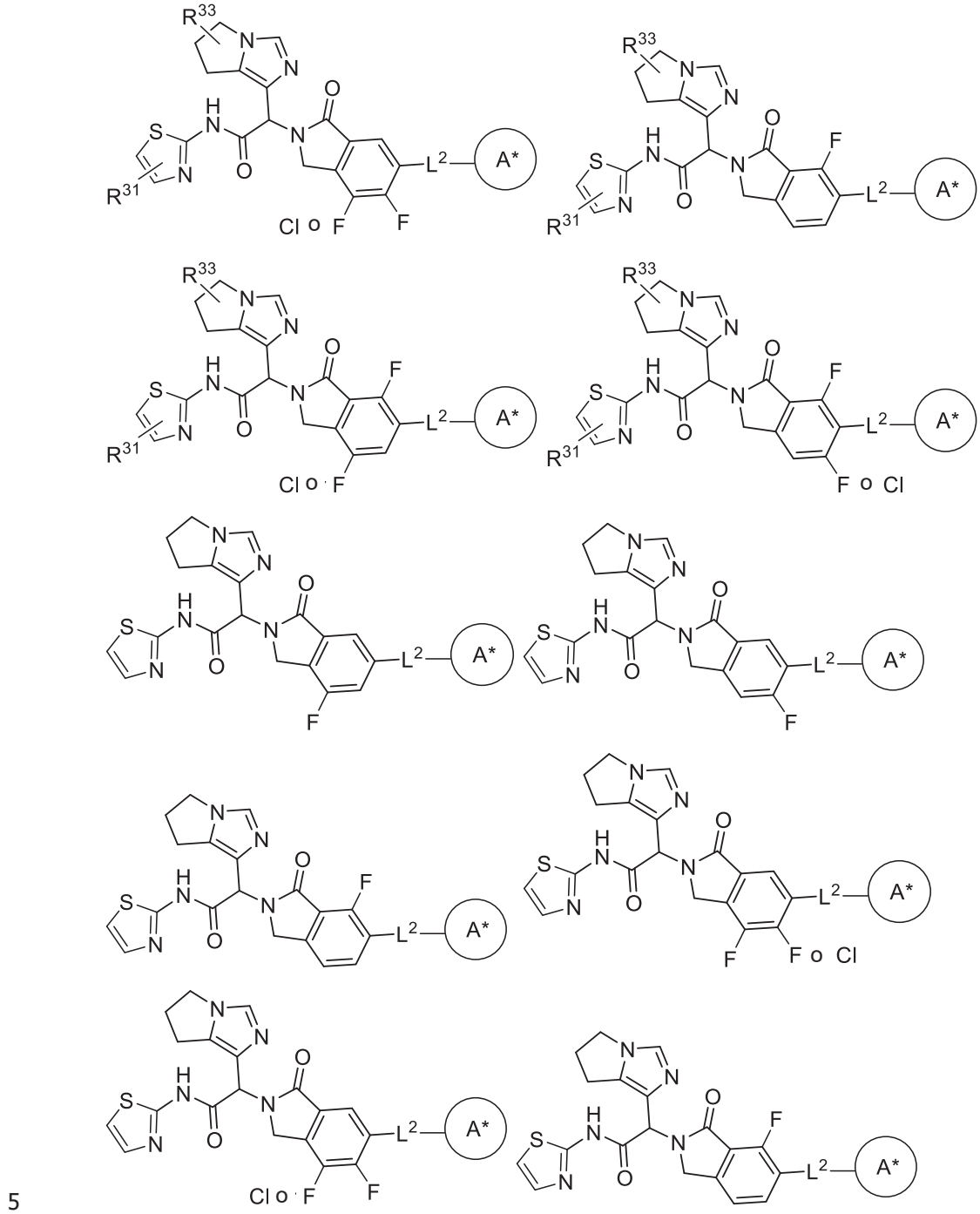
En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención se selecciona de:

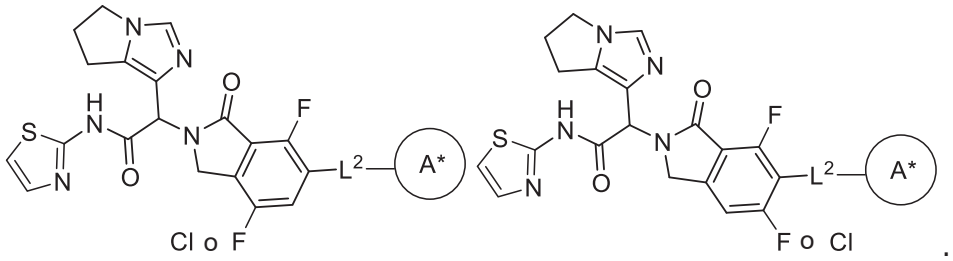




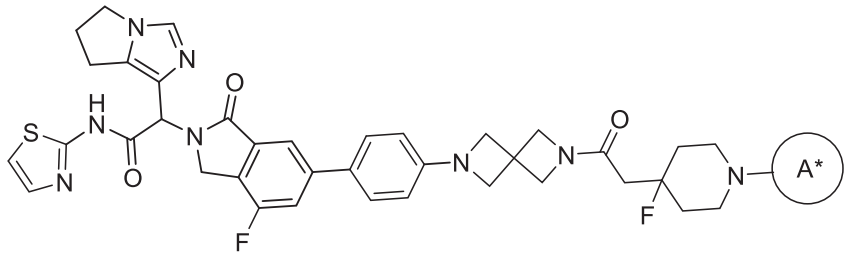
En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención se selecciona de:

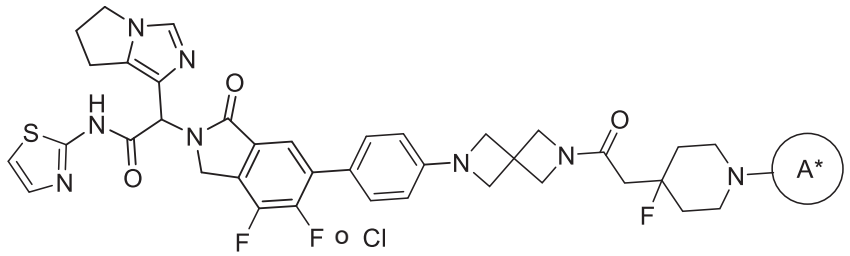


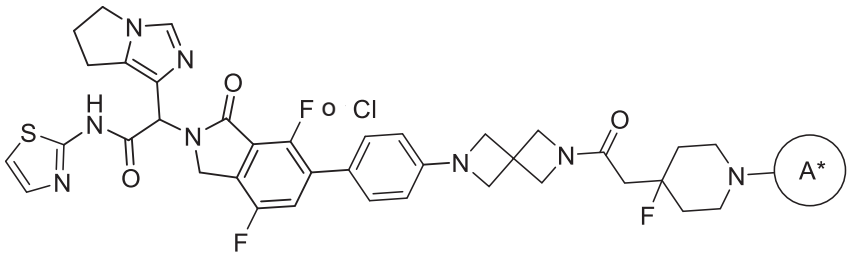

R33
R31
L2
A*
Cl o F
F o Cl

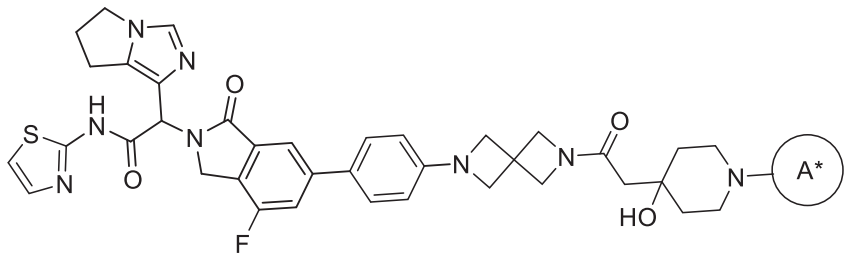


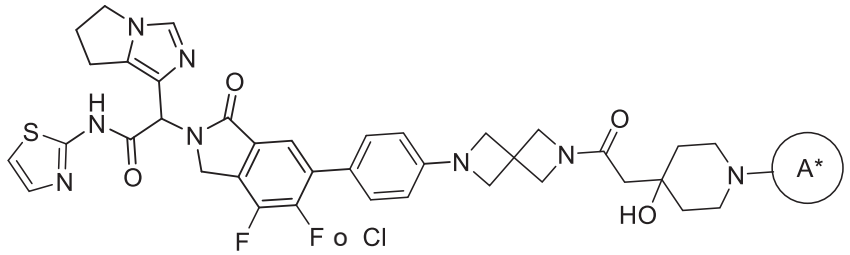
En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención se selecciona de:

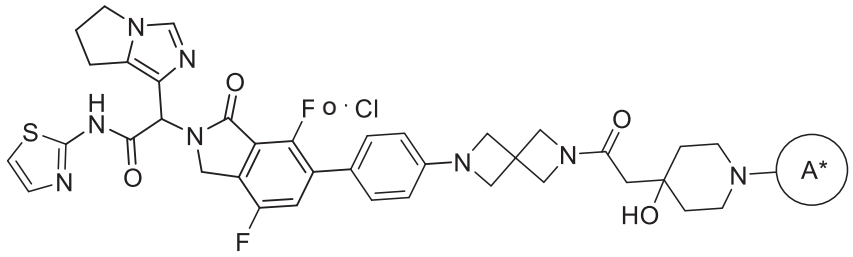


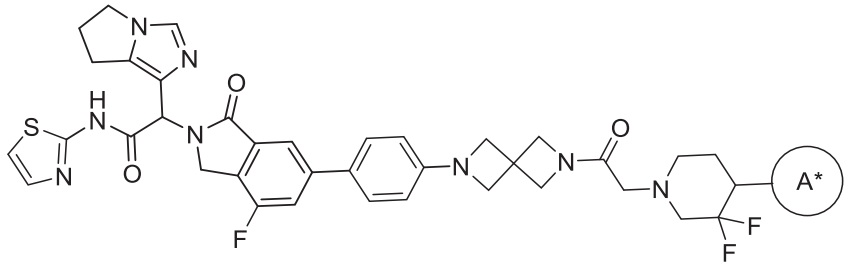


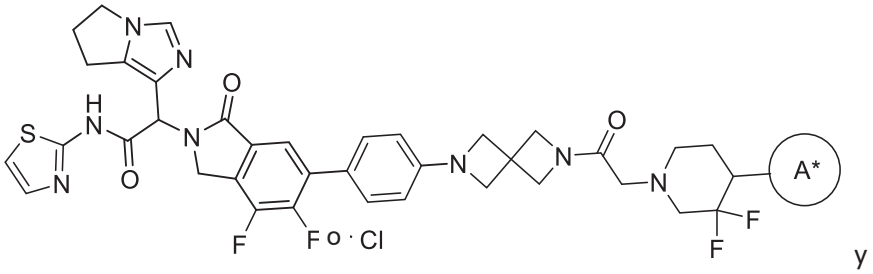




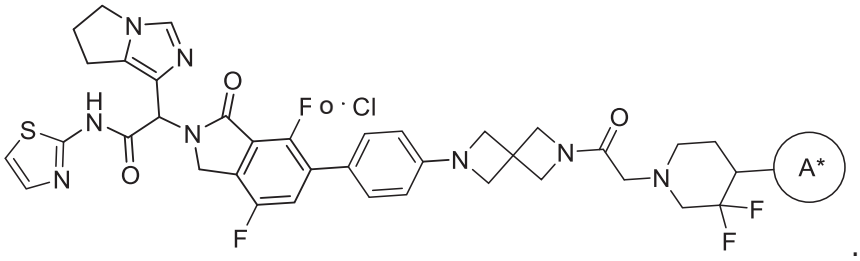






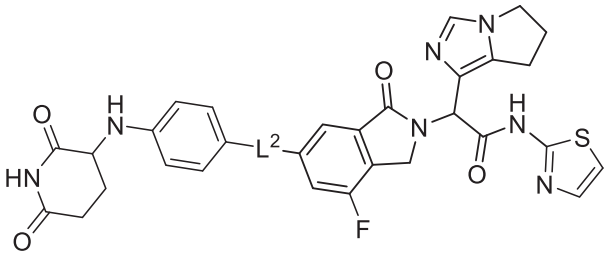


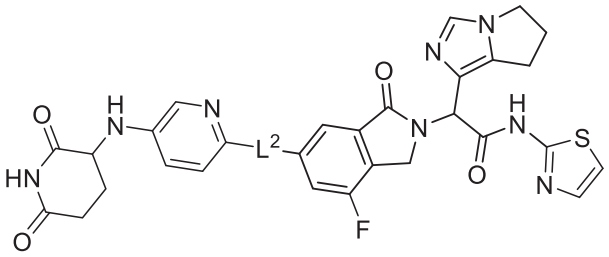
y

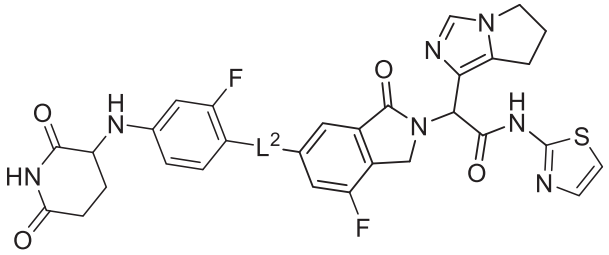


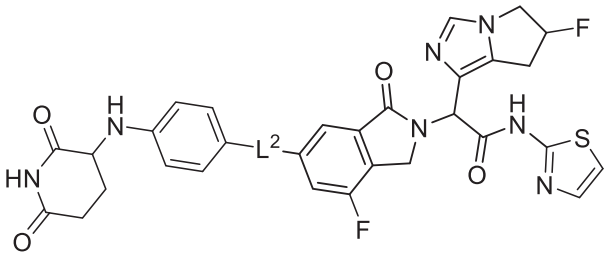
.

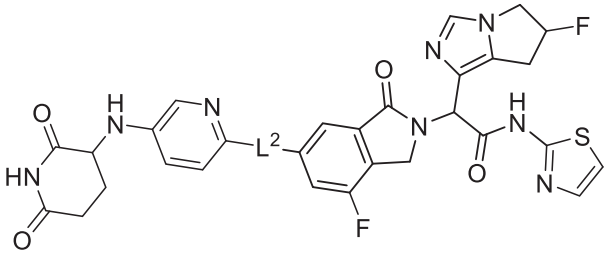
En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención se selecciona de:

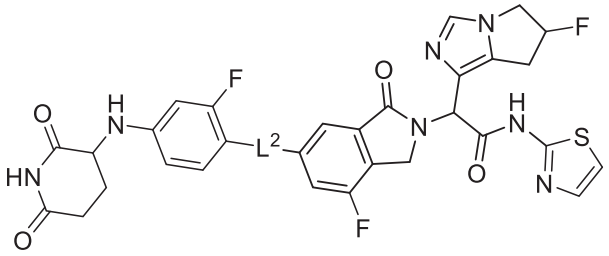


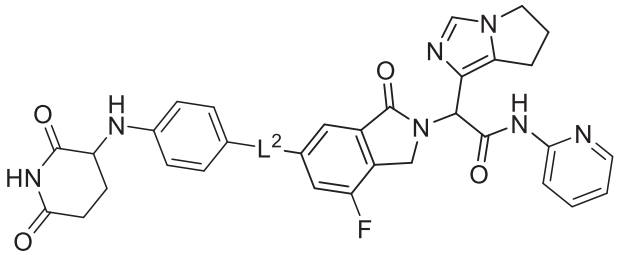


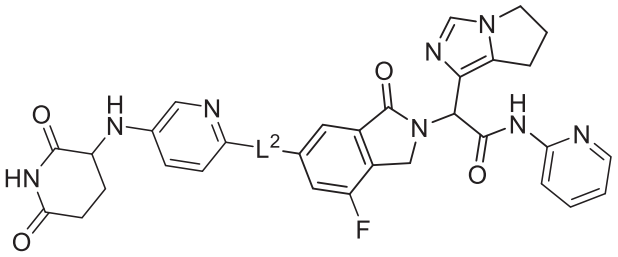




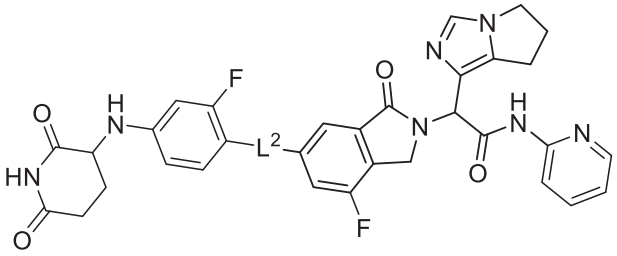






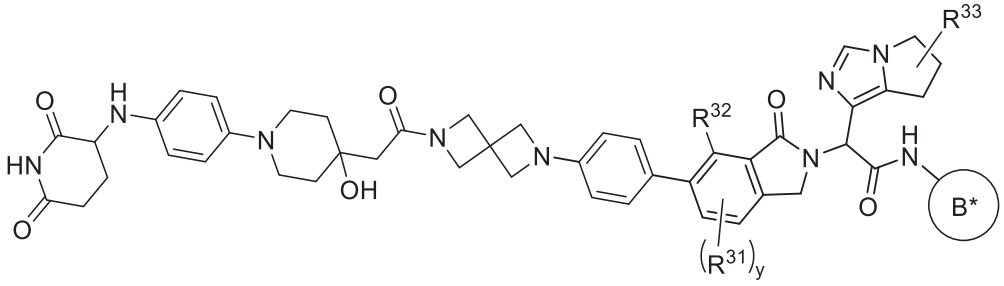


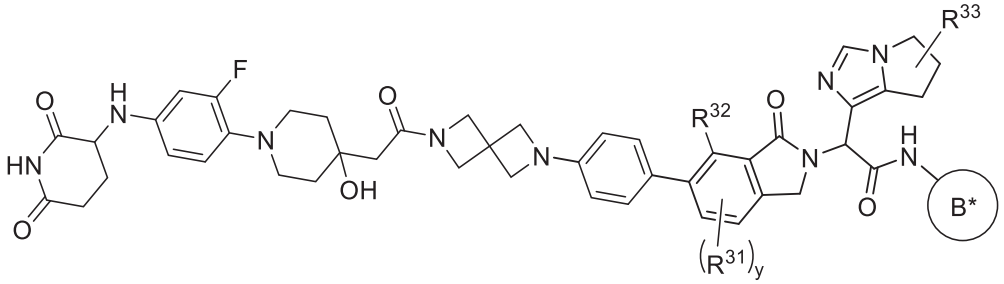
y

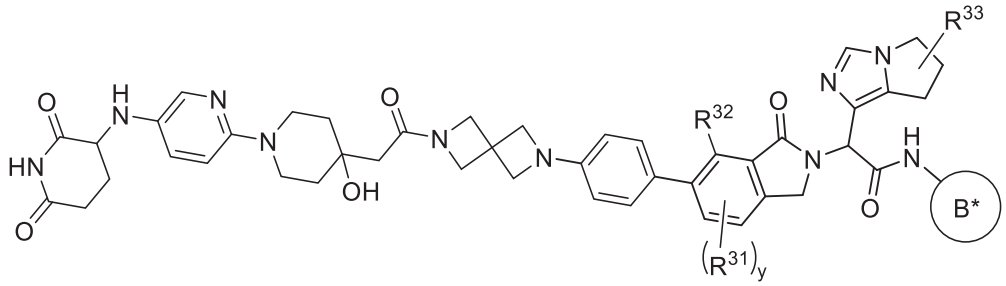


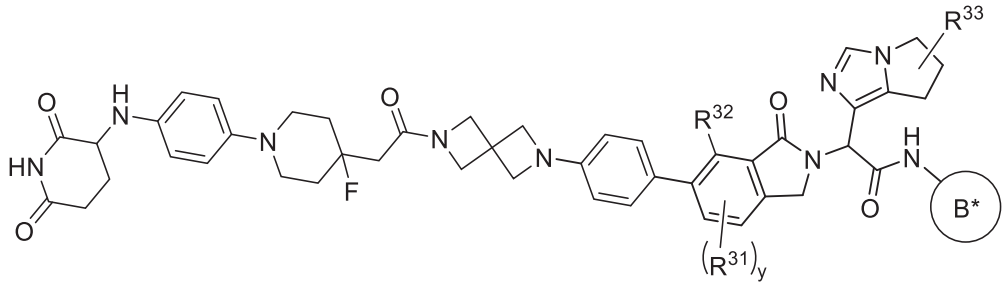
.

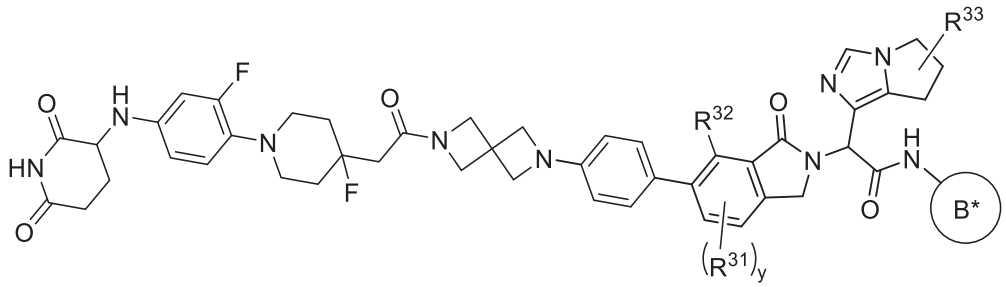
En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención se selecciona de:

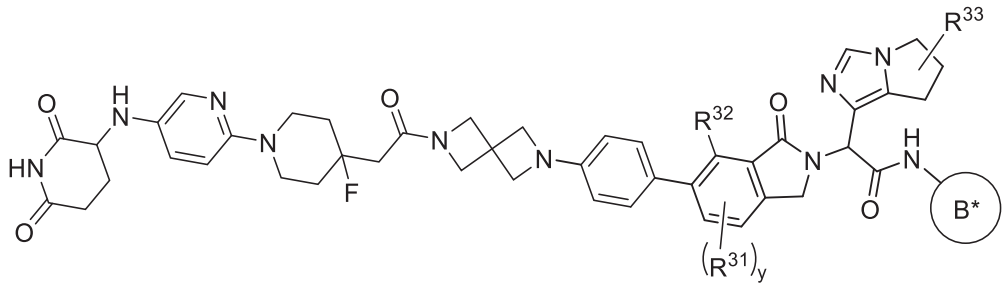


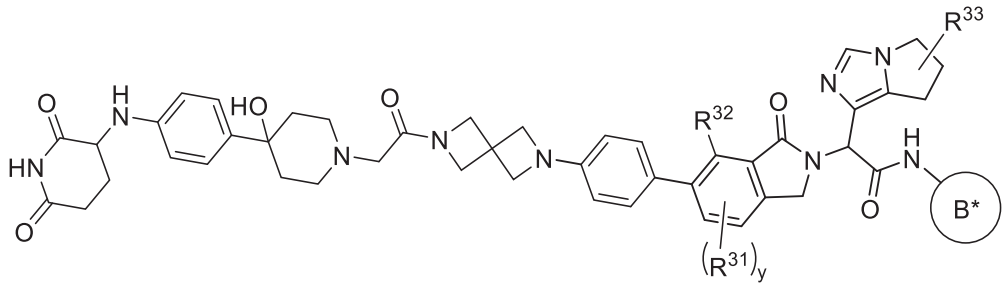




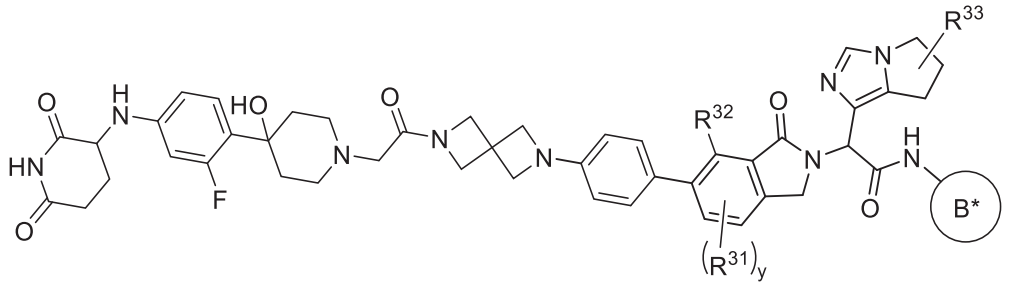




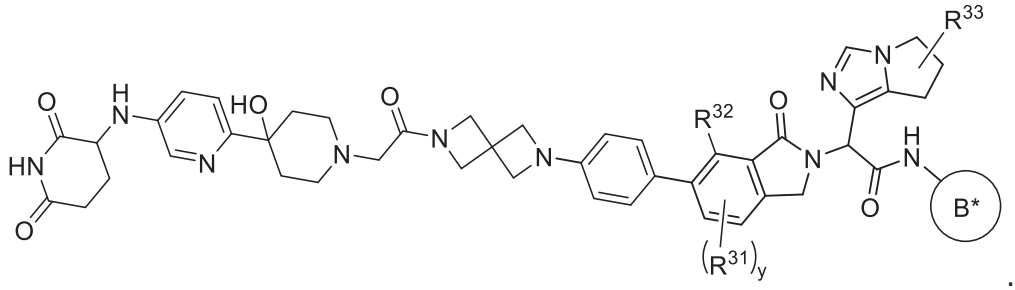




5

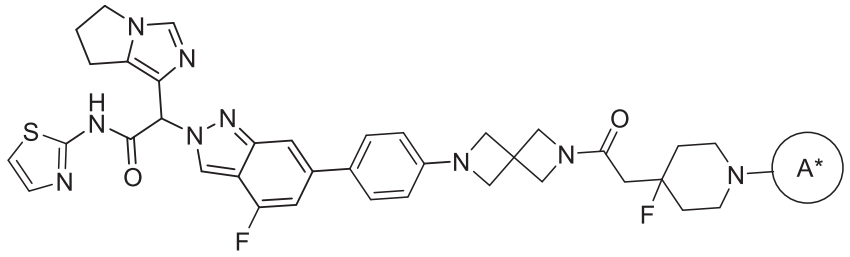


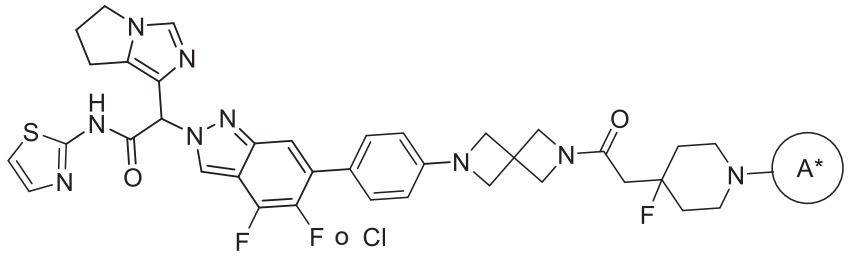
y

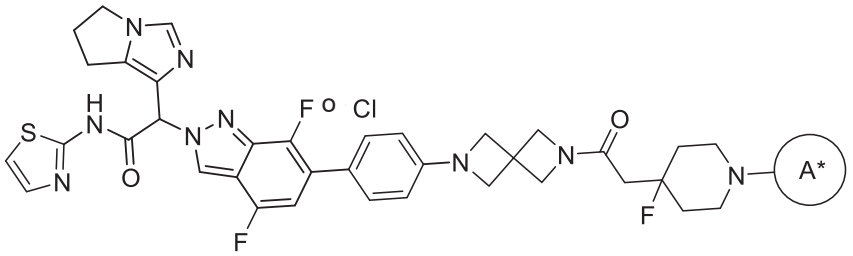


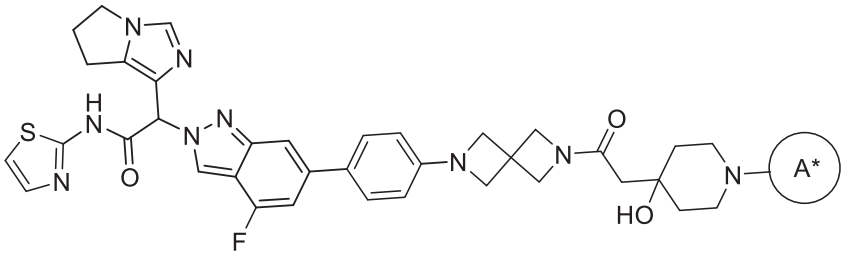
.

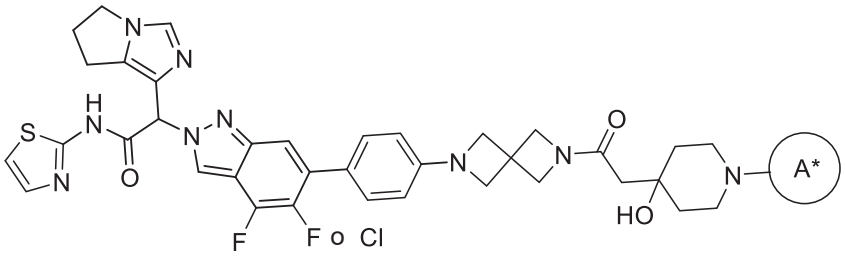
En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención se selecciona de:

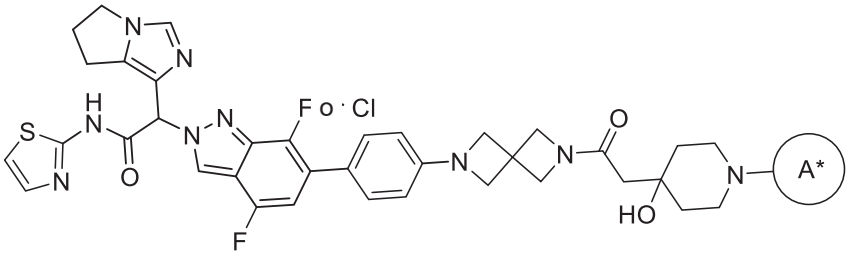


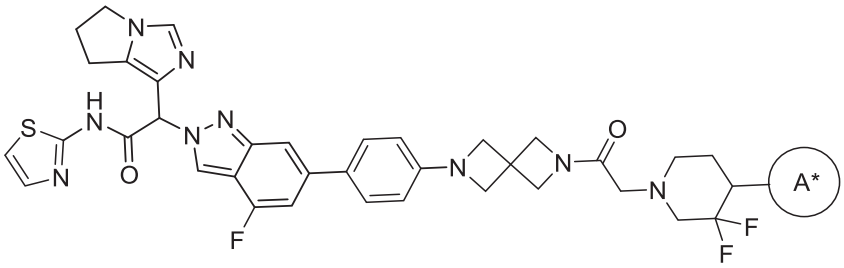


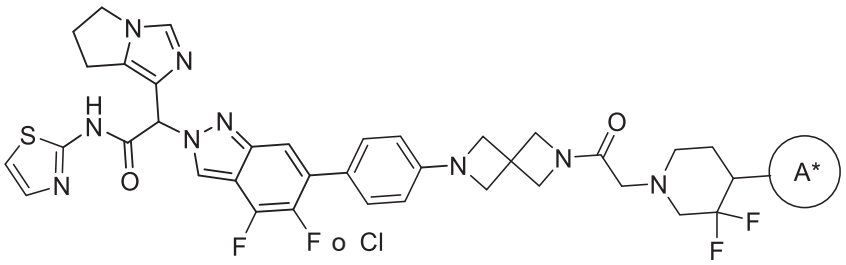




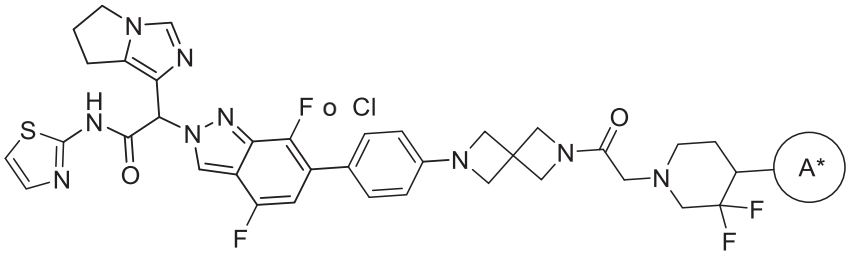






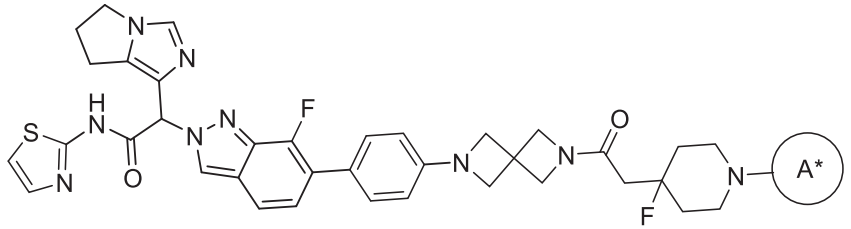


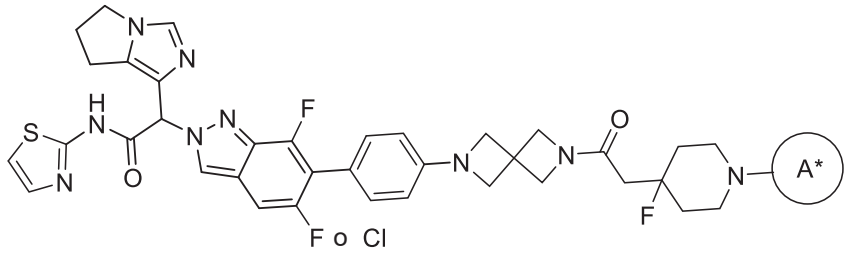
y

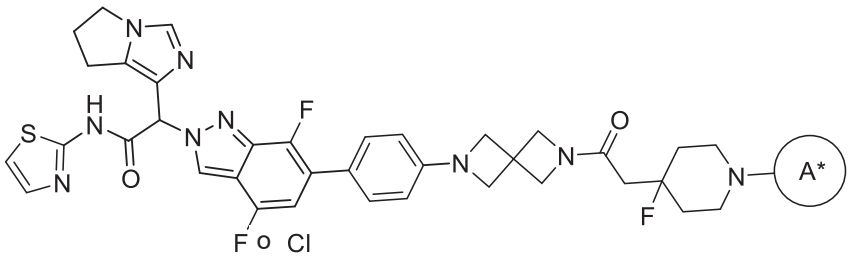


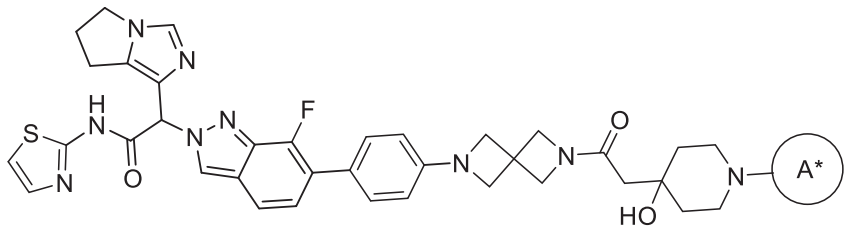
.

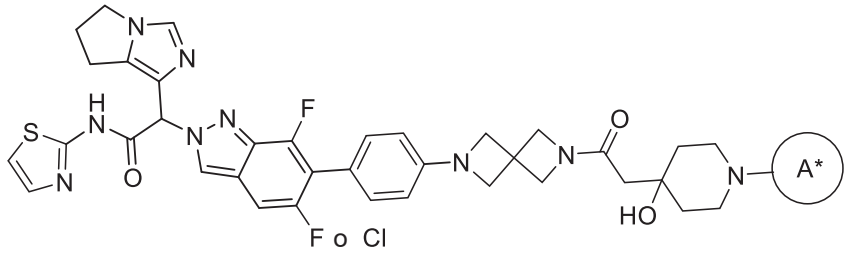
En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención se selecciona de:

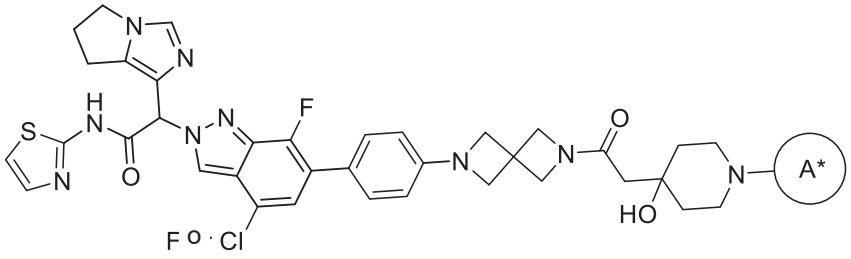


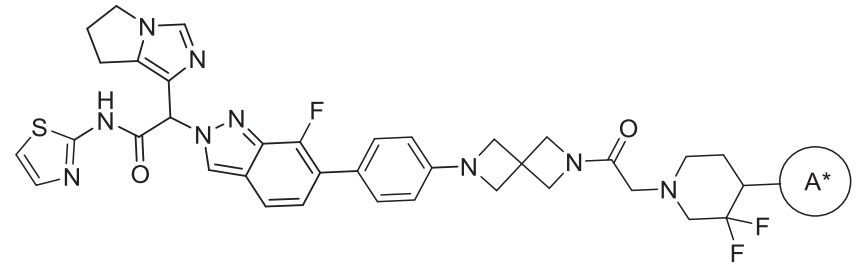


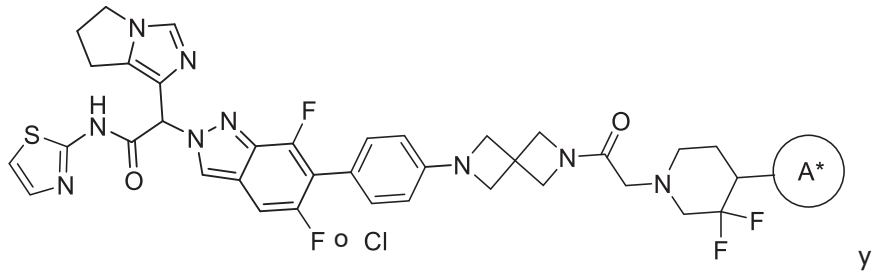




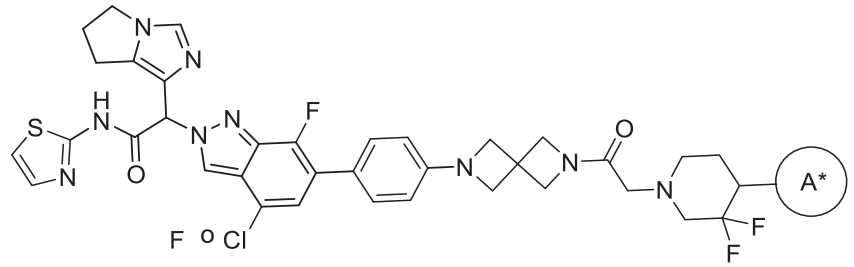






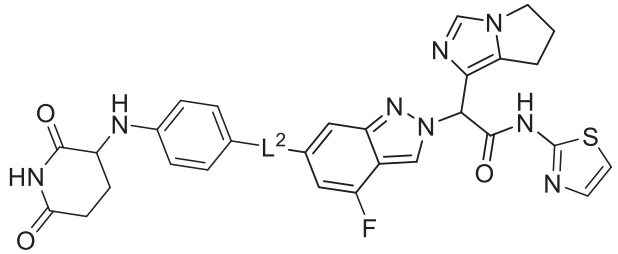


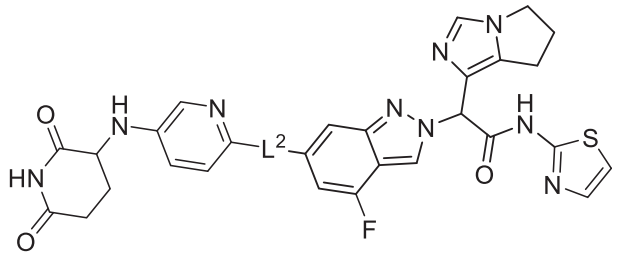
y

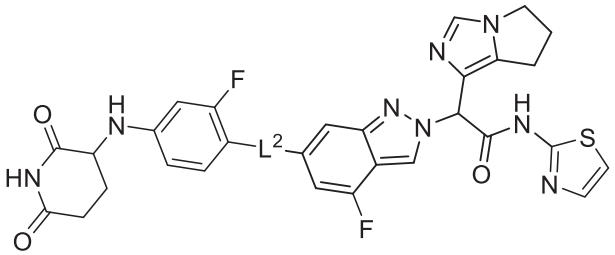


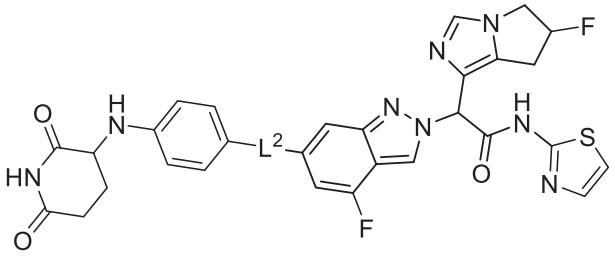
.

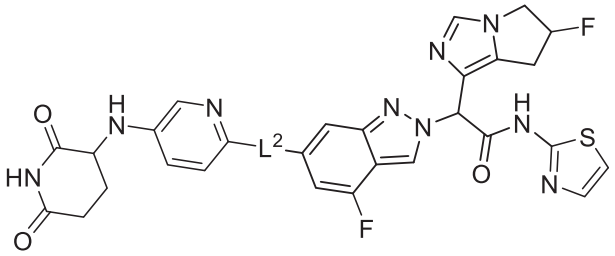
En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención se selecciona de:

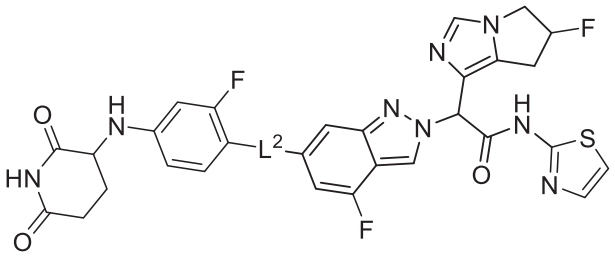


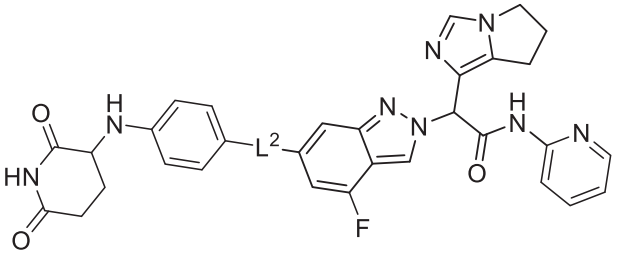


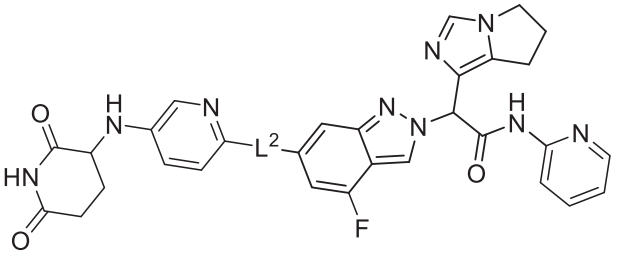




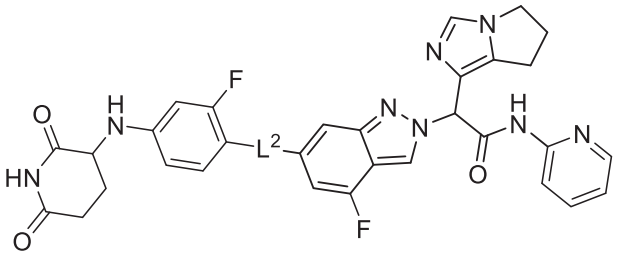






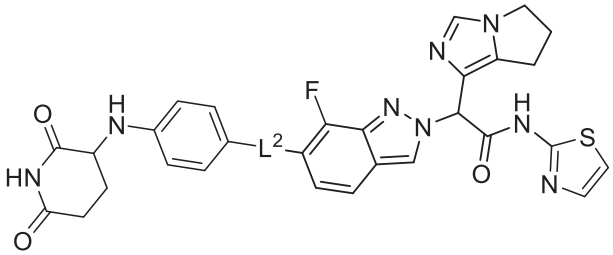


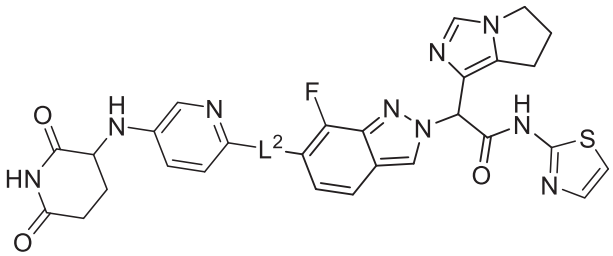
y

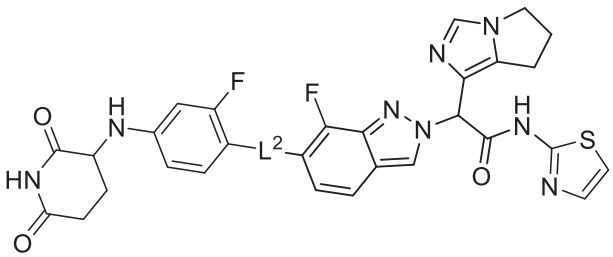


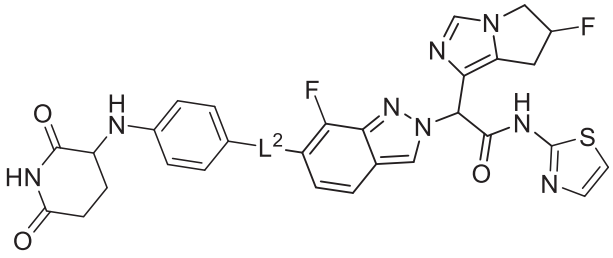
.

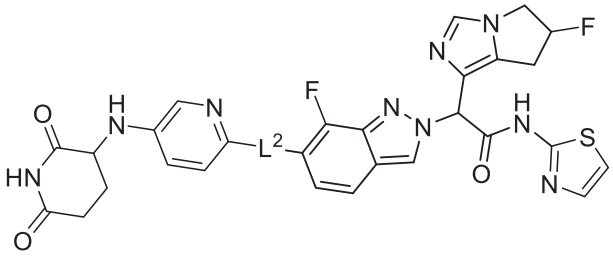
En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención se selecciona de:

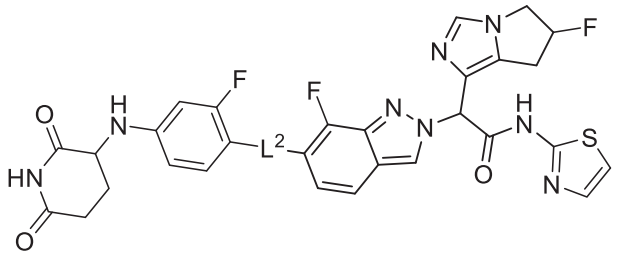


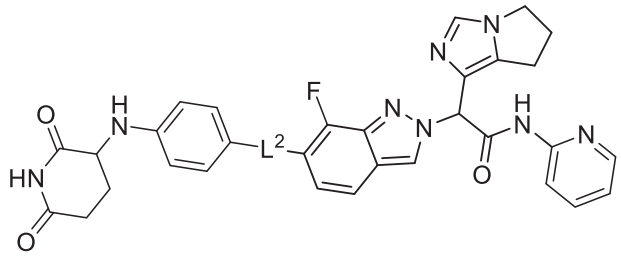


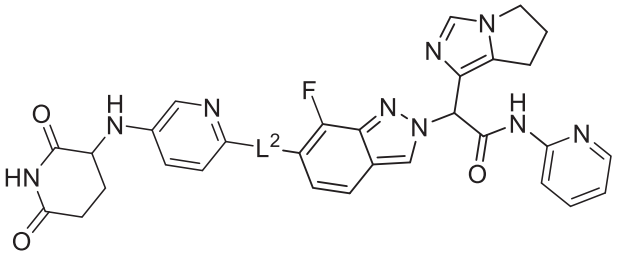




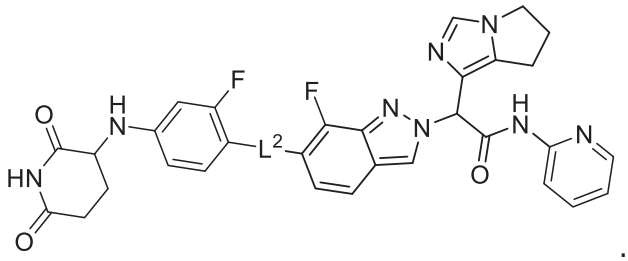






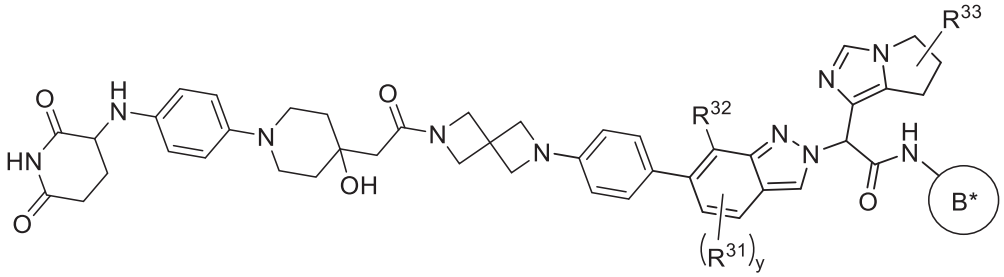


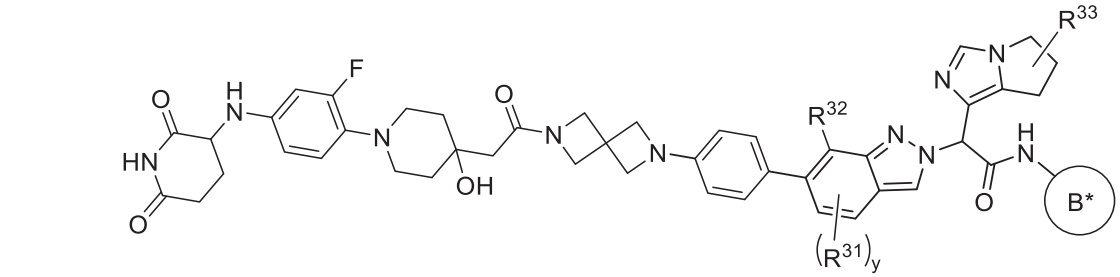
y

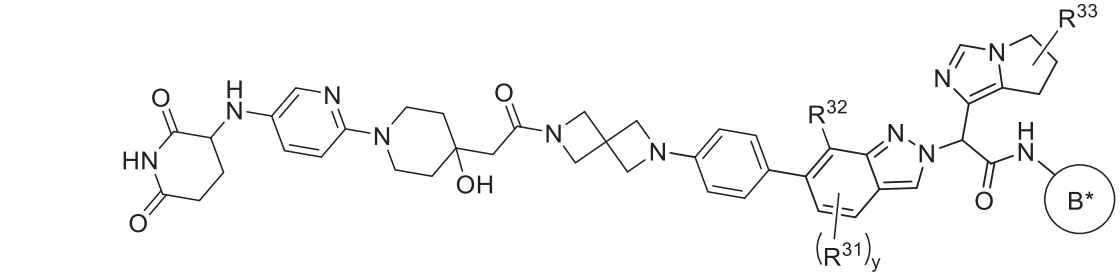


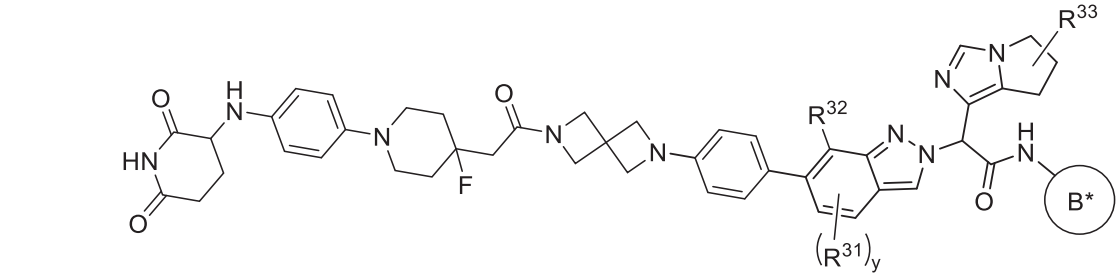
.

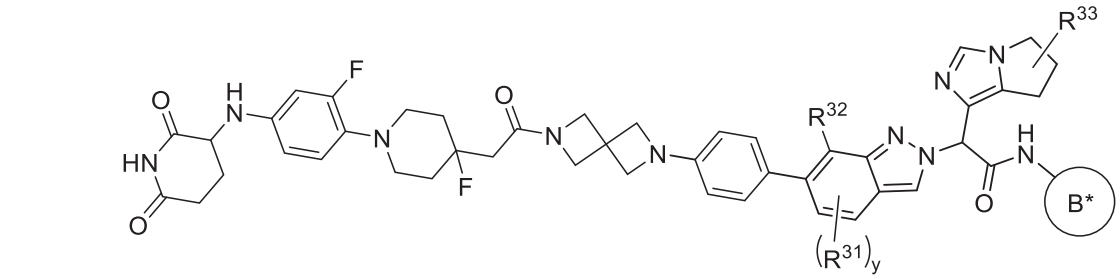
En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención se selecciona de:

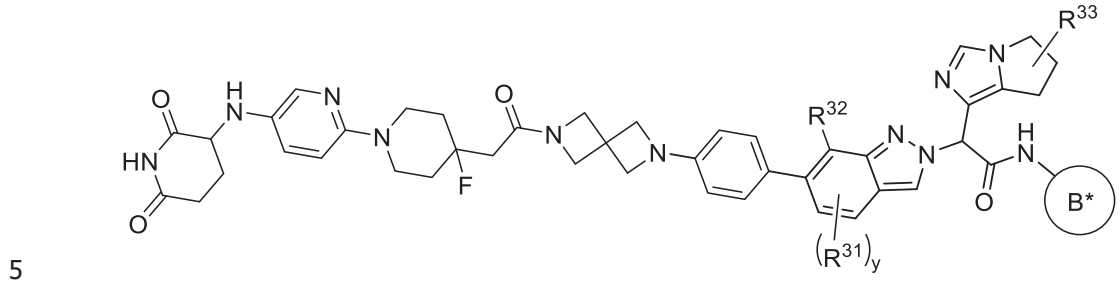




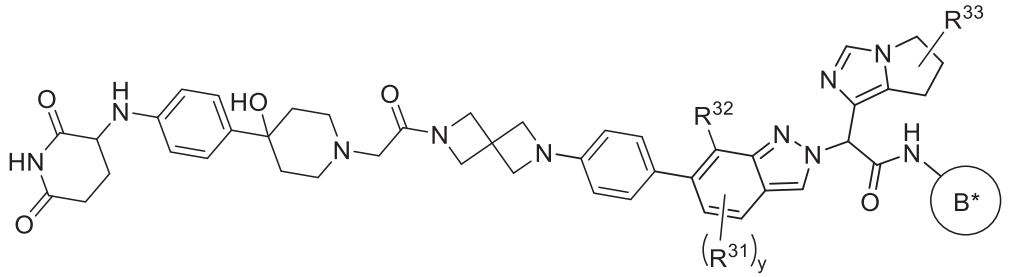


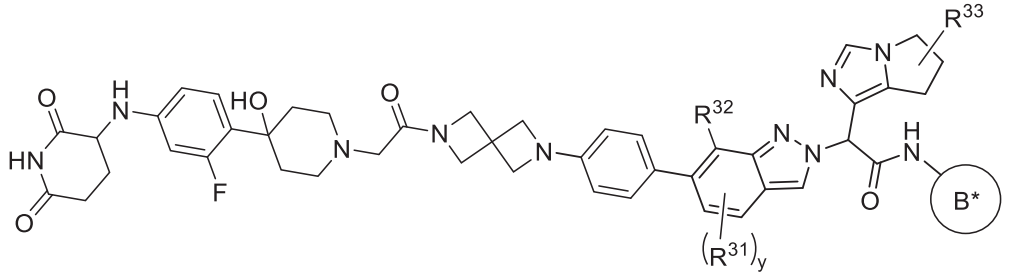




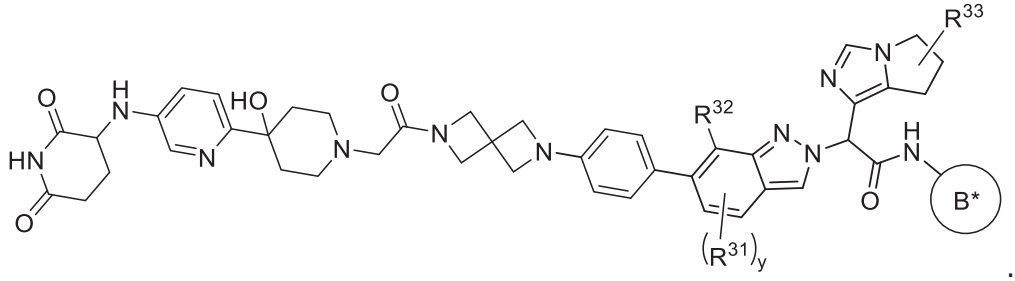


5



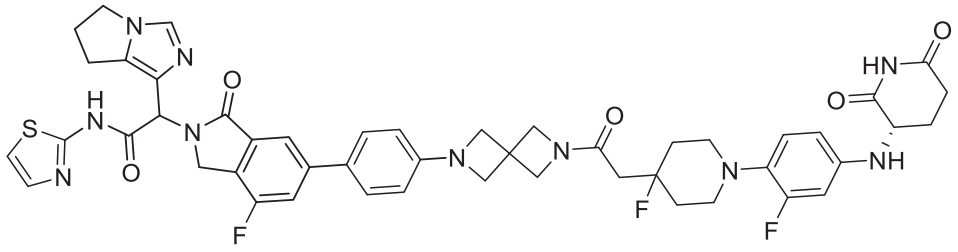


y

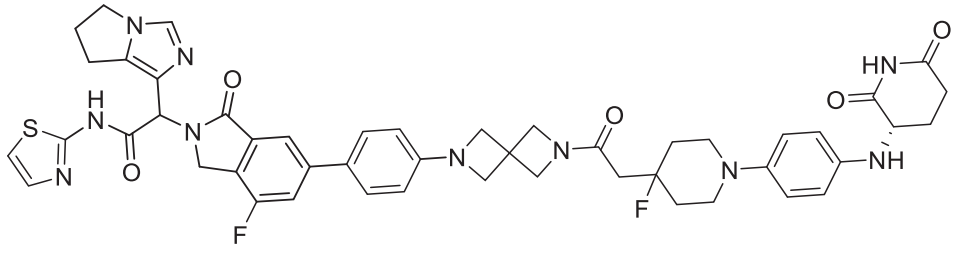


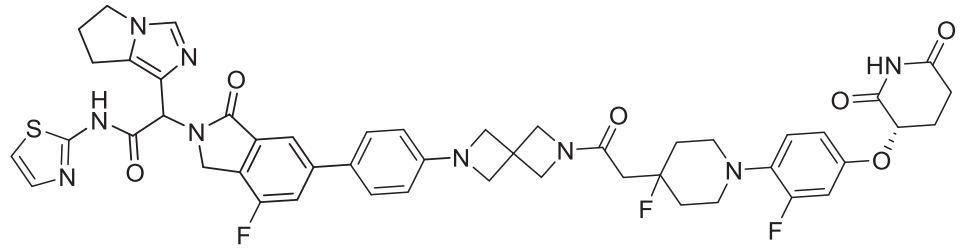
.

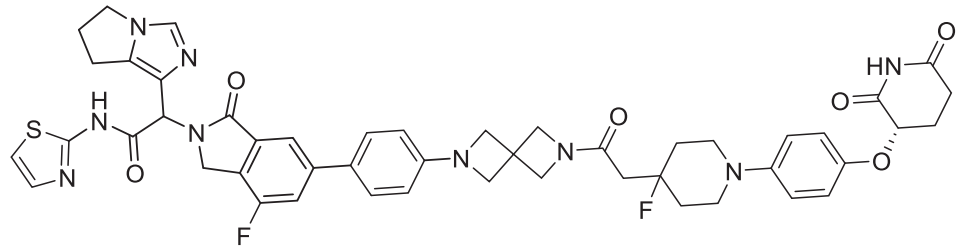
En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención se selecciona de:

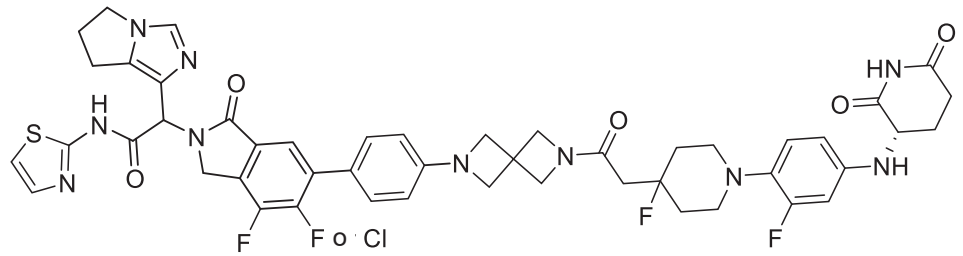


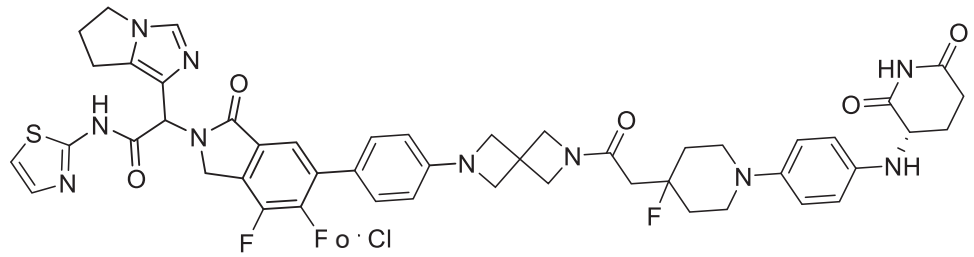
5

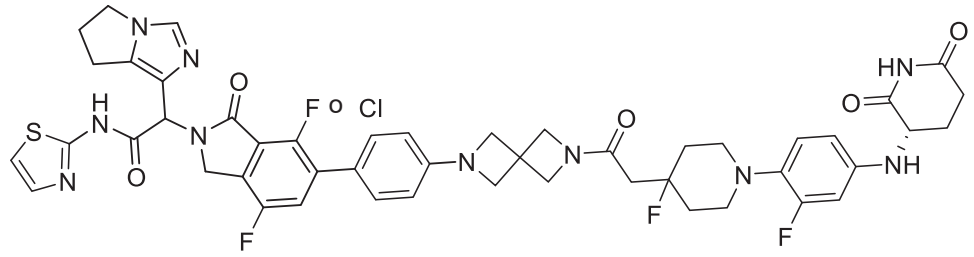


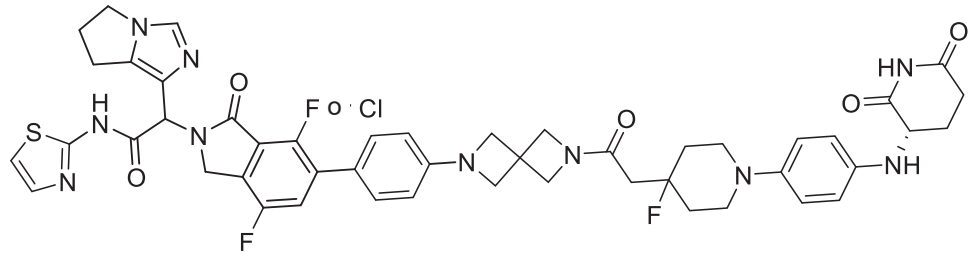


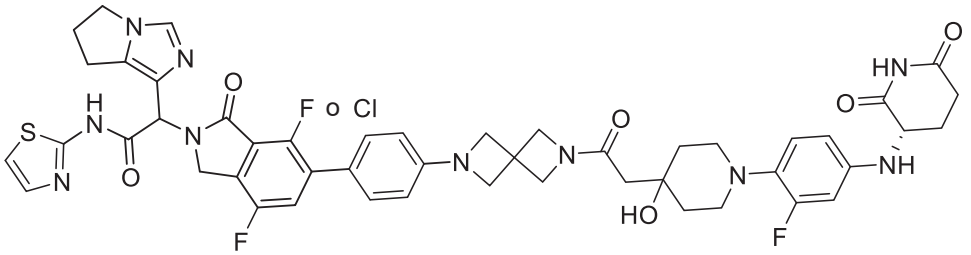



F o Cl

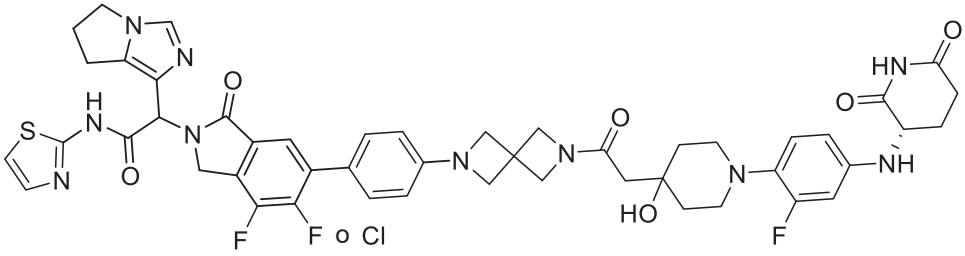

F o Cl


F o Cl


F o Cl

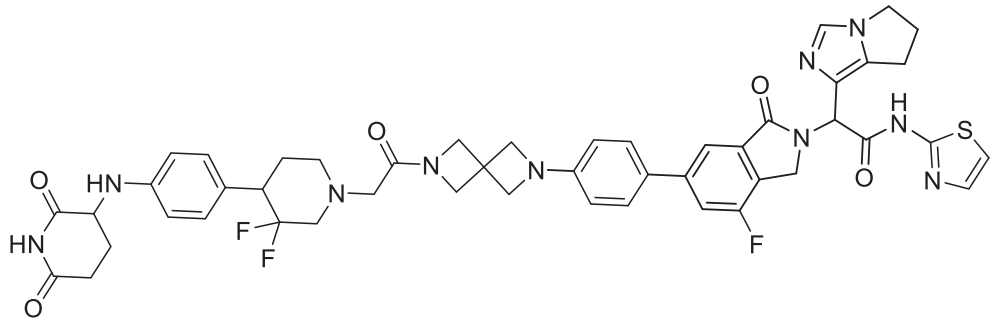


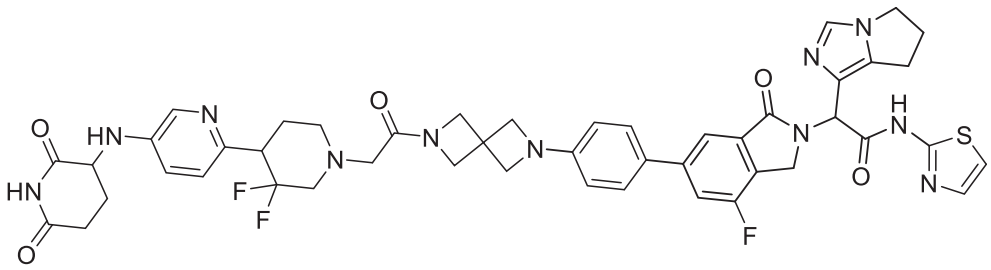
y



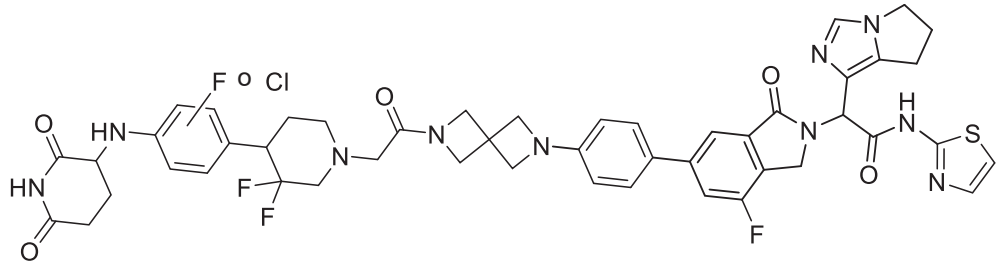
.

En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención se selecciona de:



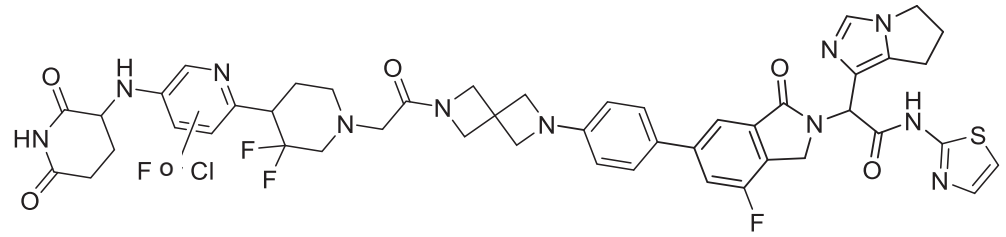


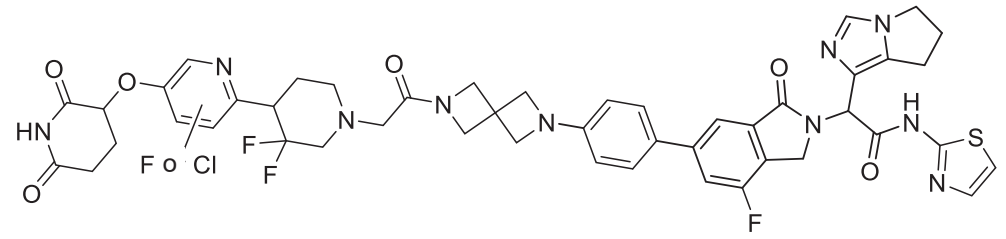
y

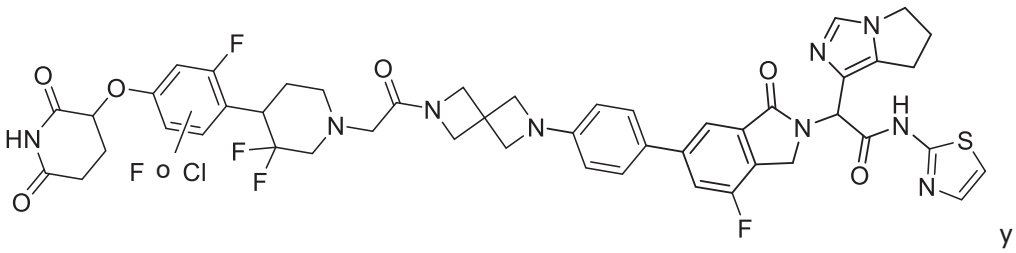


.

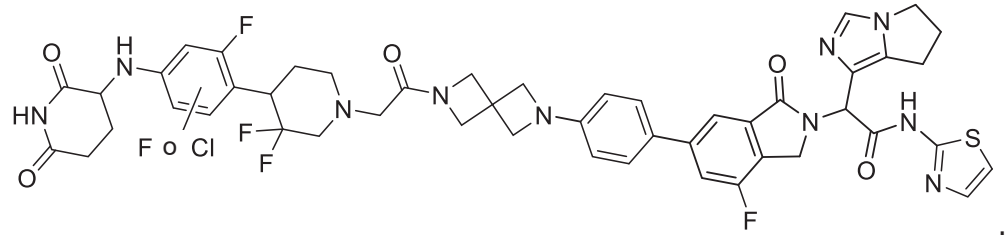
En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención se selecciona de:





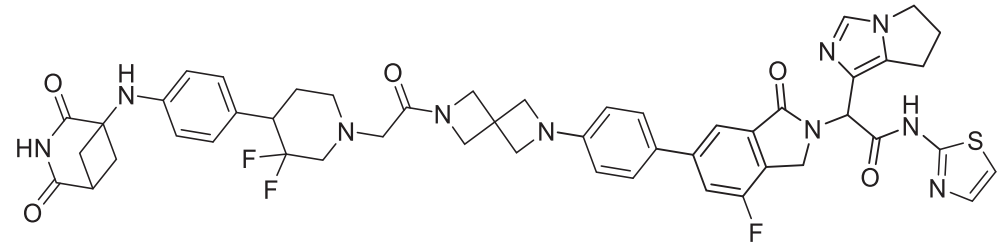


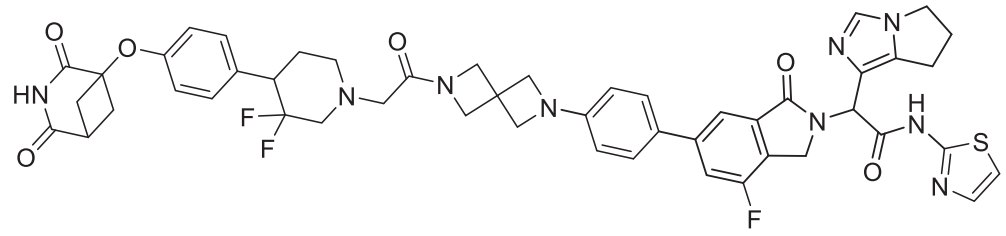
y

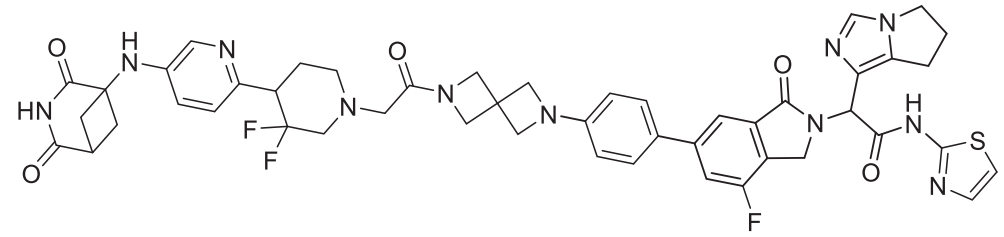


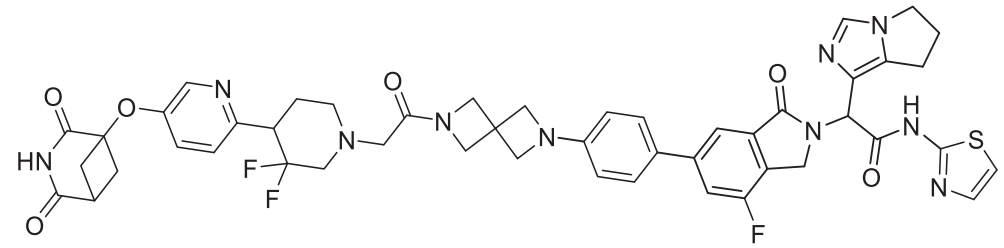
.

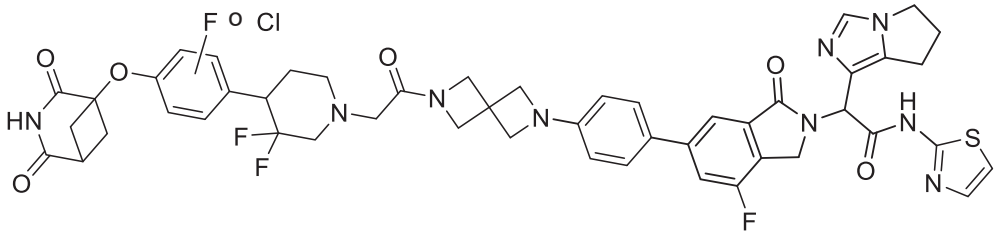
En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención se selecciona de:



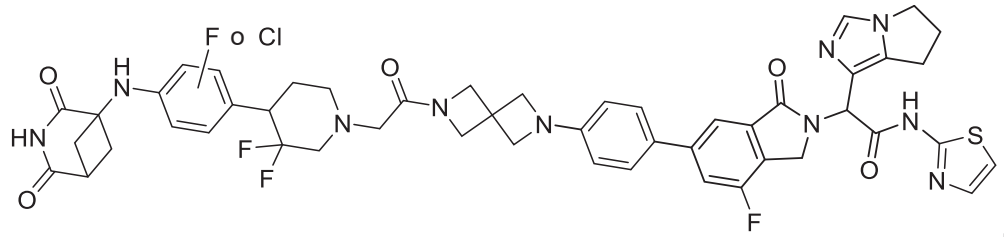






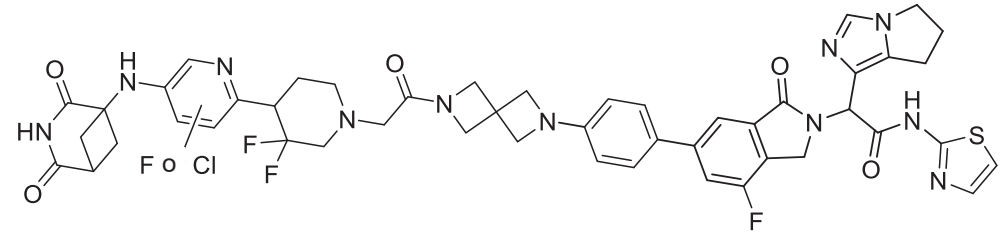


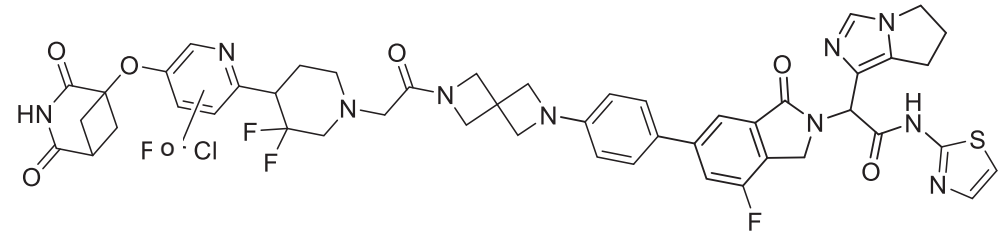
y

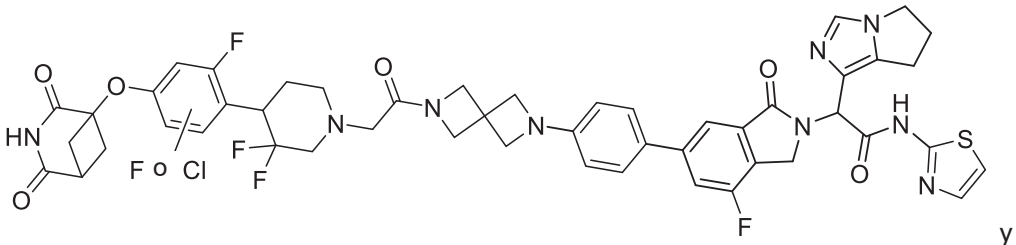


.

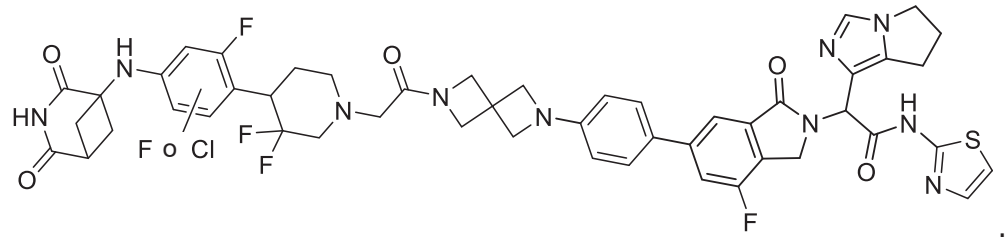
En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención se selecciona de:





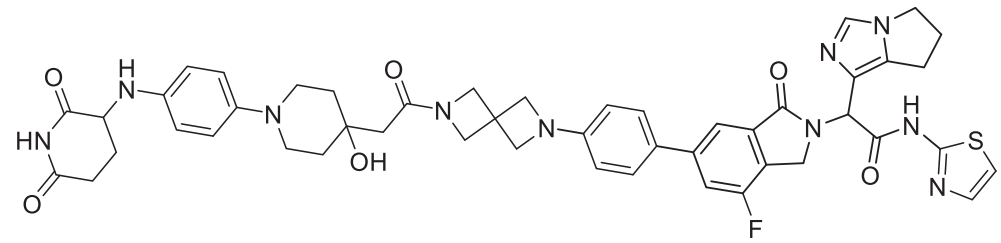


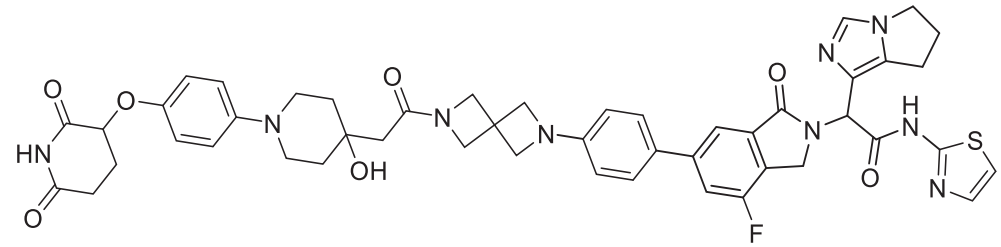
y

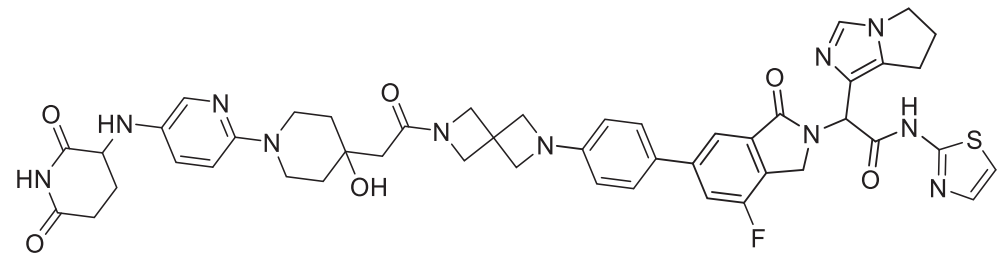


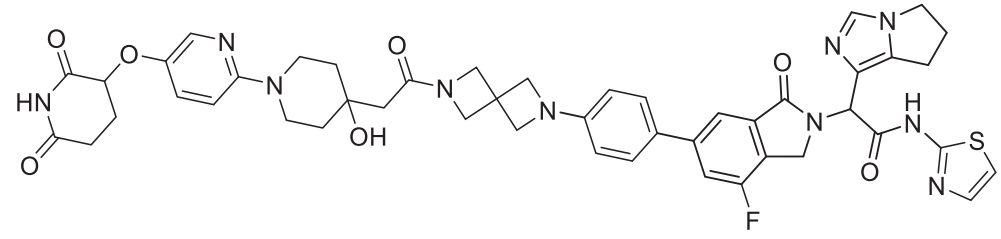
.

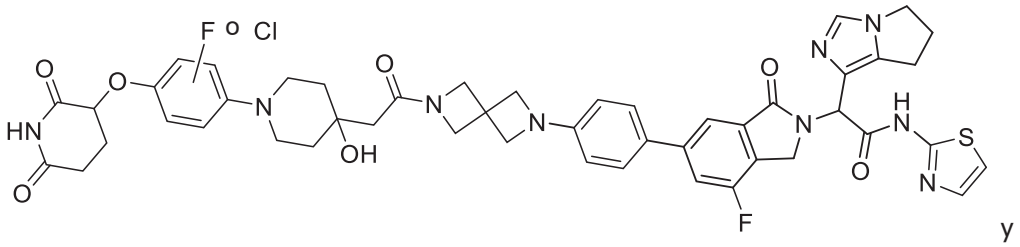
En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención se selecciona de:



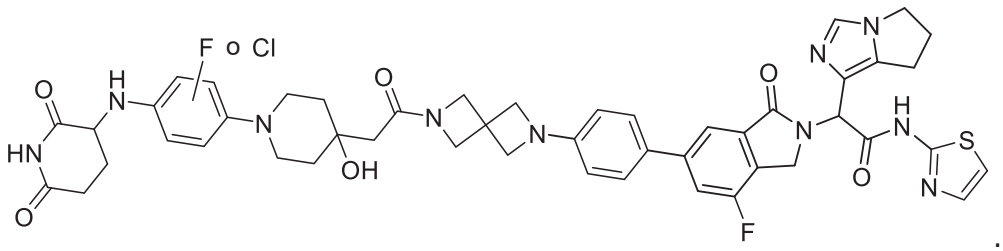






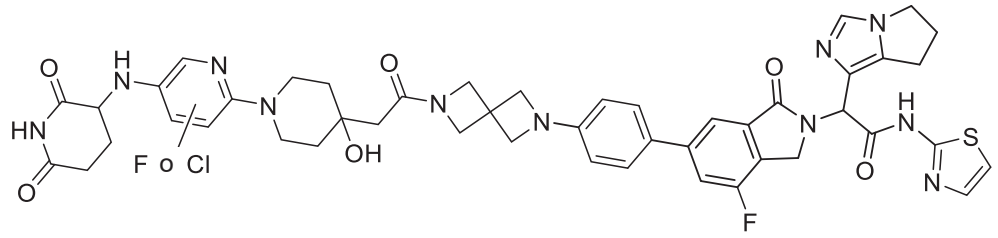


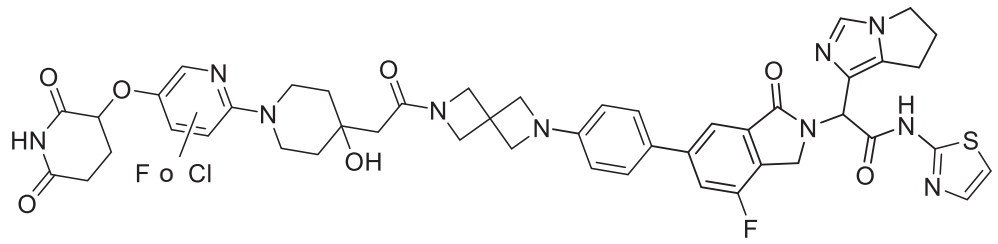
y



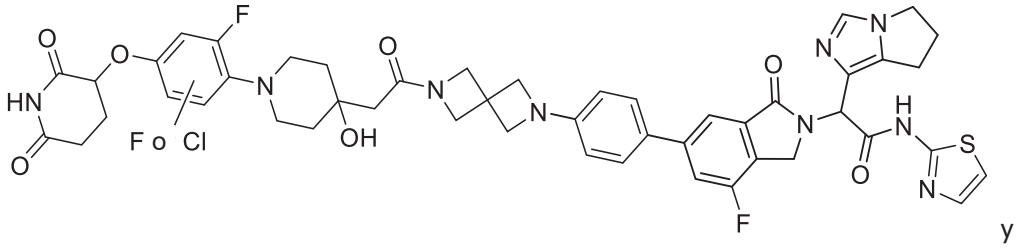
.

En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención se selecciona de:

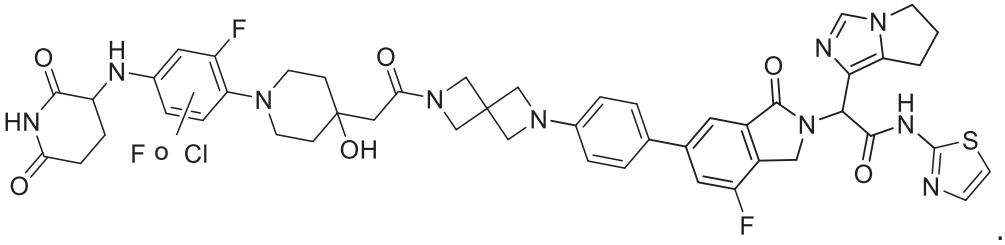




5

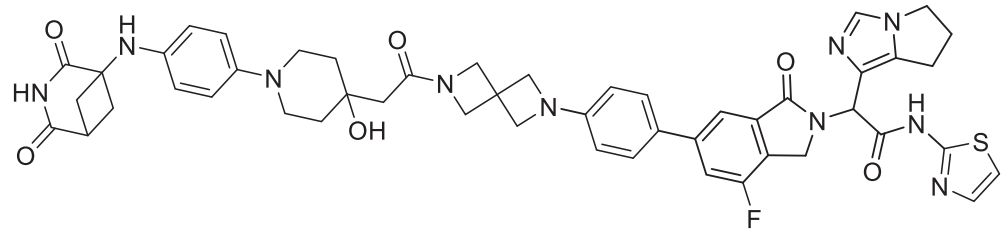


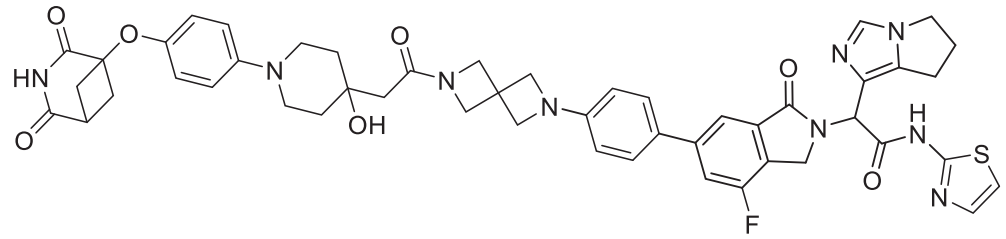
y

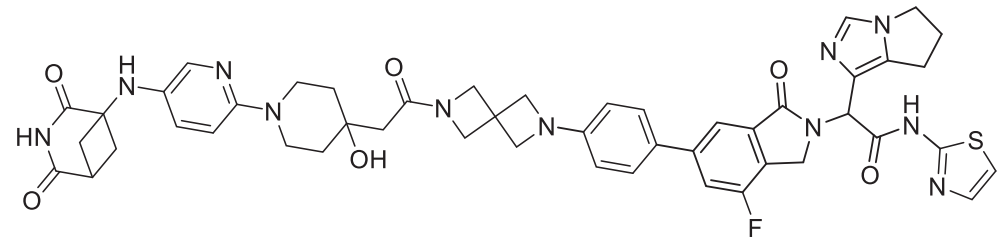


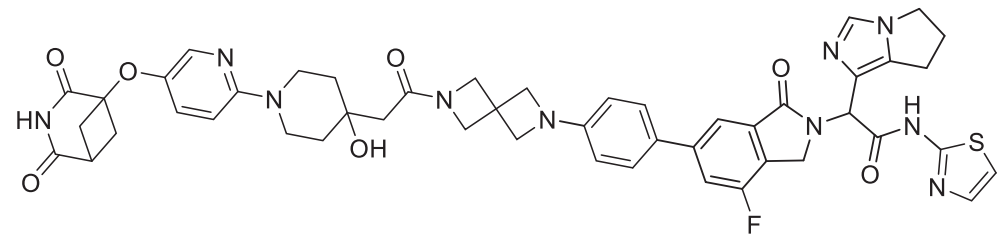
.

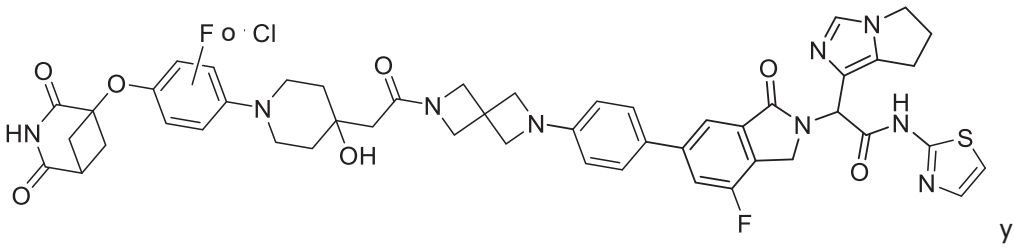
En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención se selecciona de:



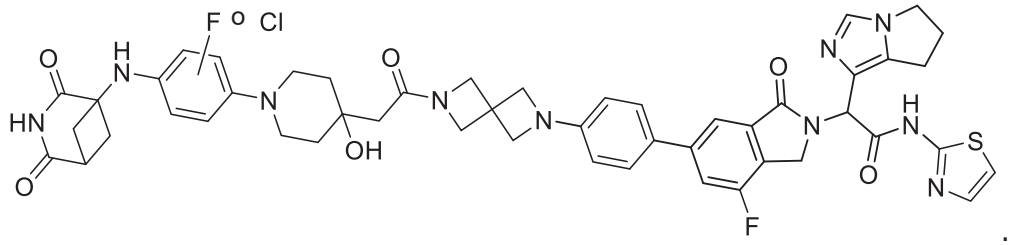






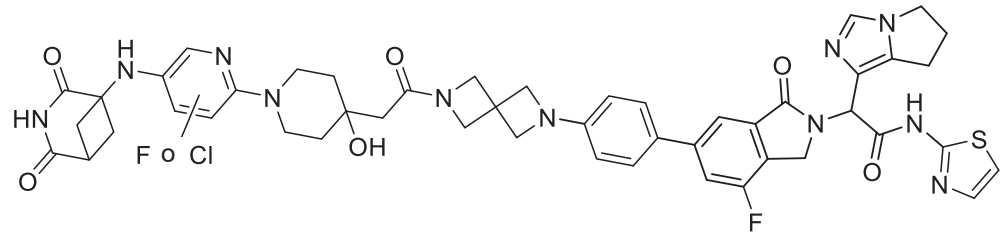


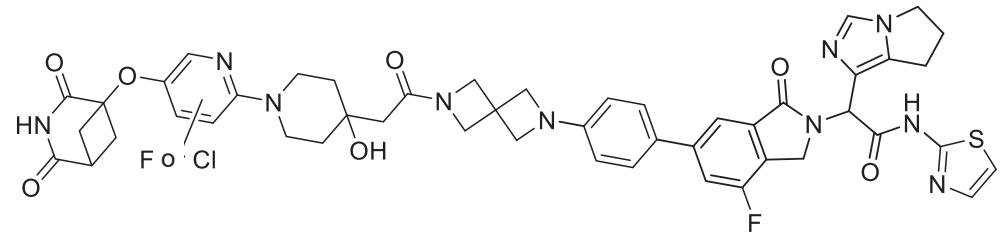
y

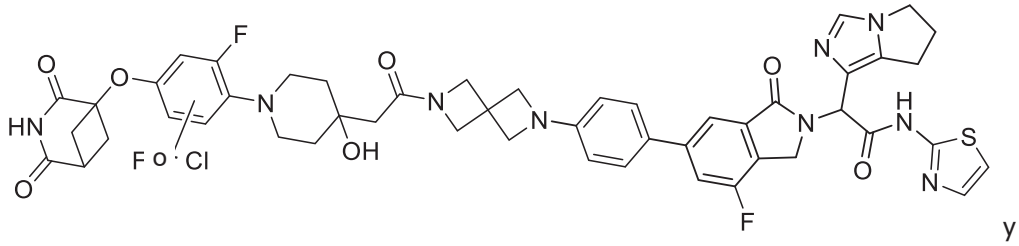


.

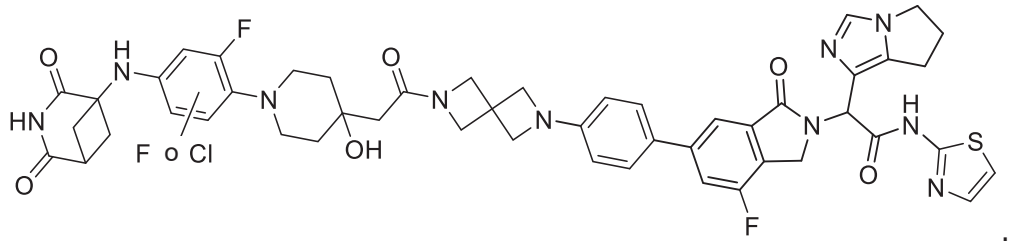
En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención se selecciona de:





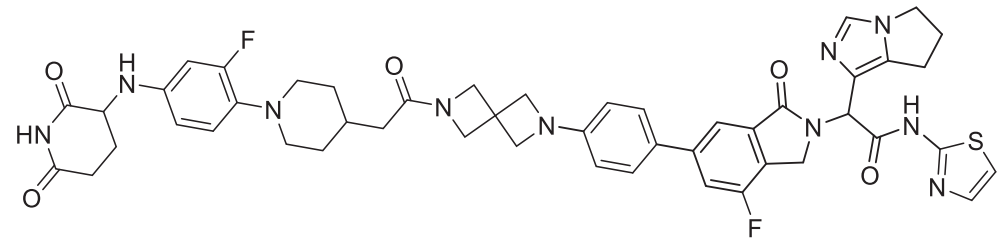


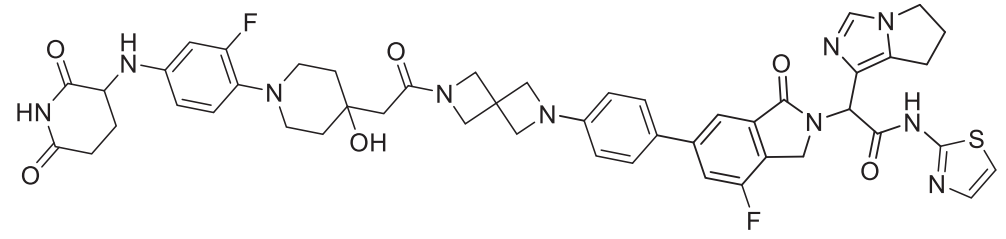
y

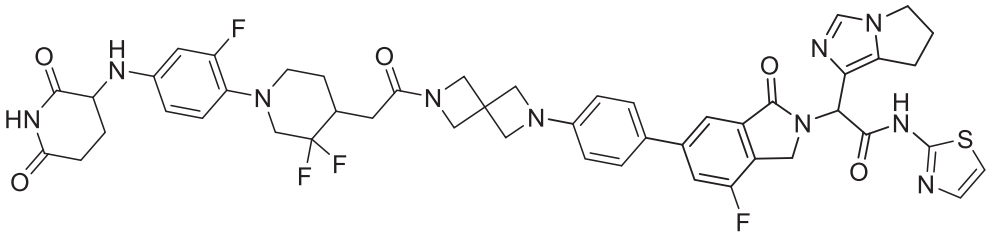


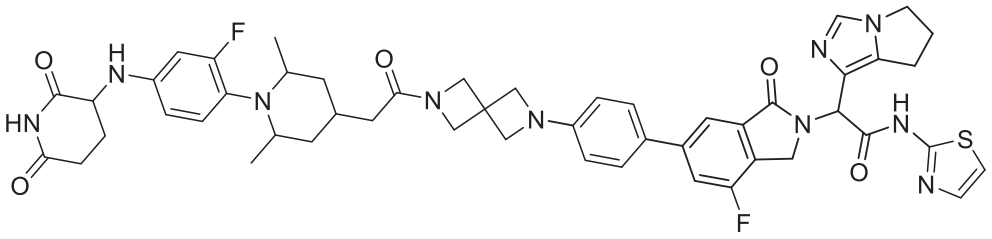
.

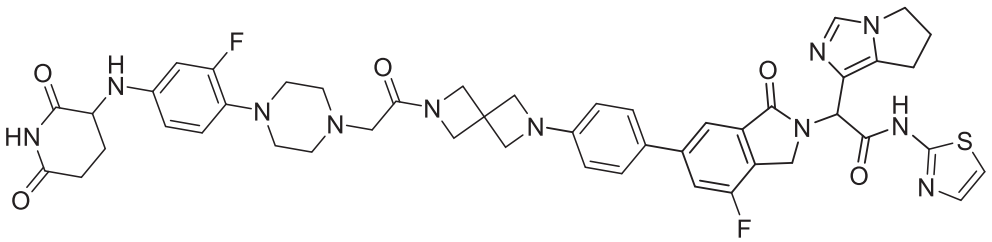
En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención se selecciona de:

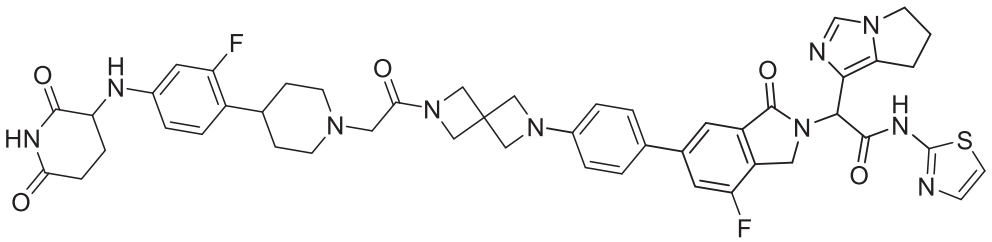


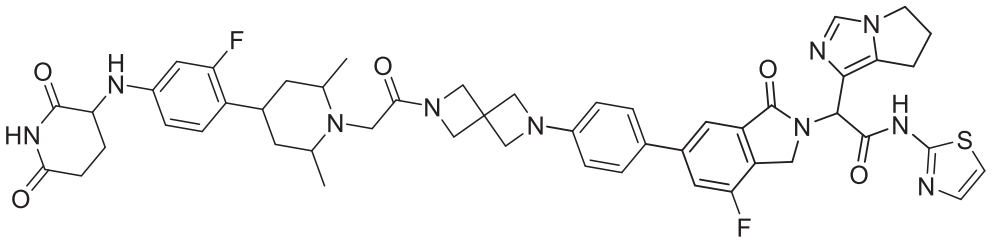




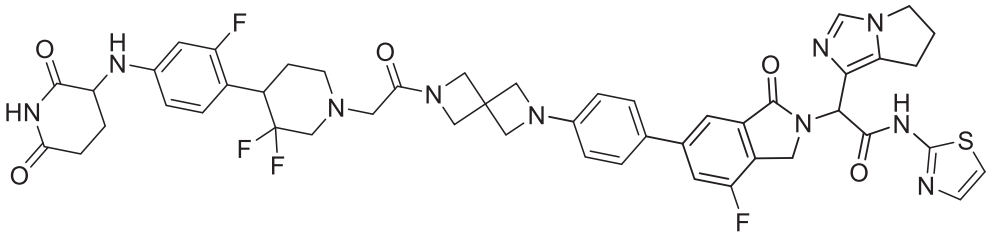


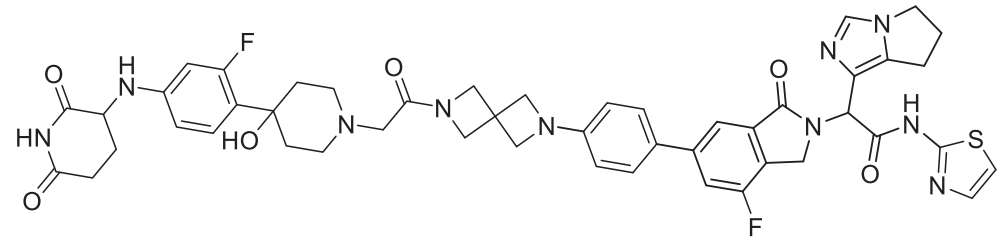


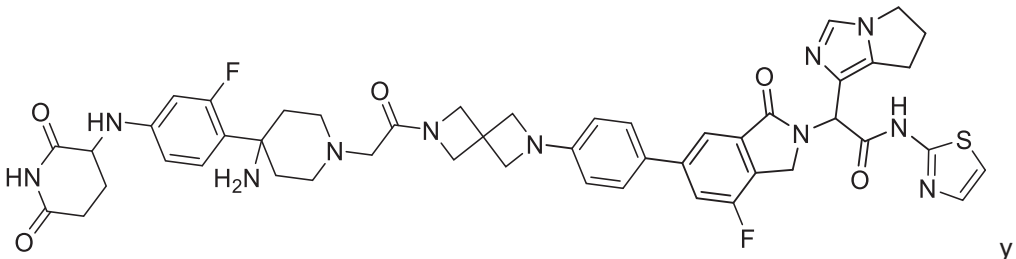




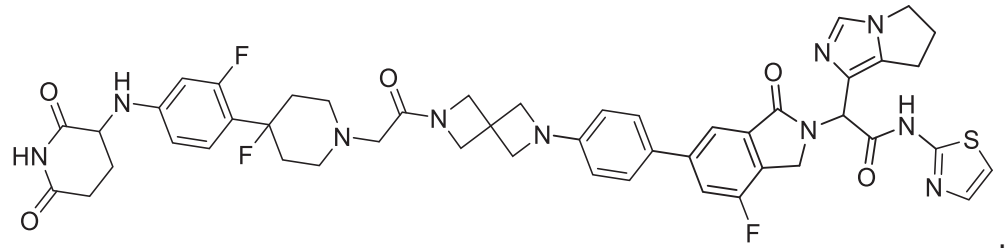
5





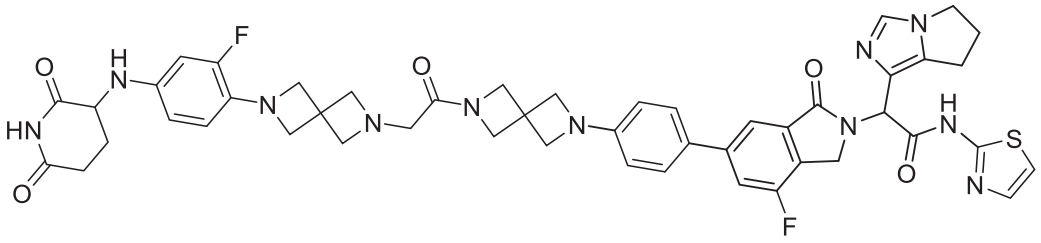


y

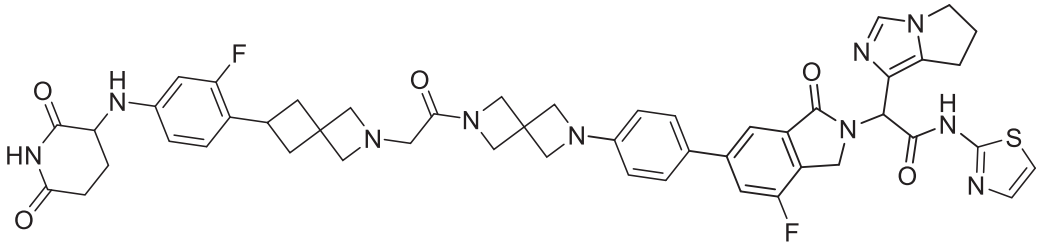


.

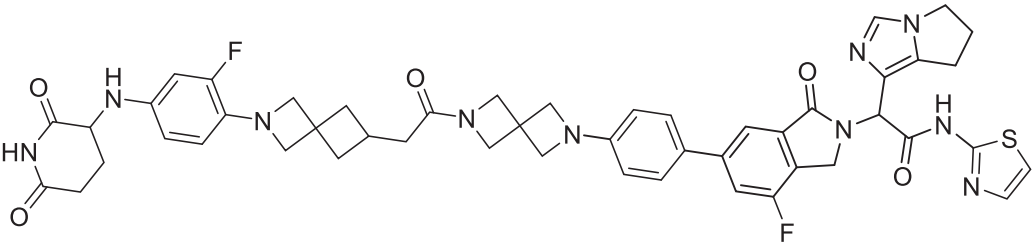
En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención se selecciona de:



5

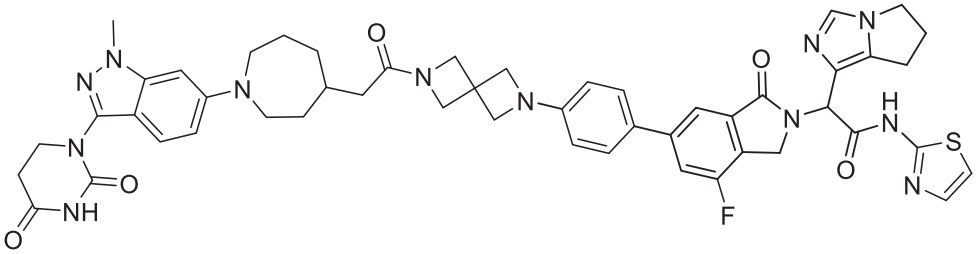


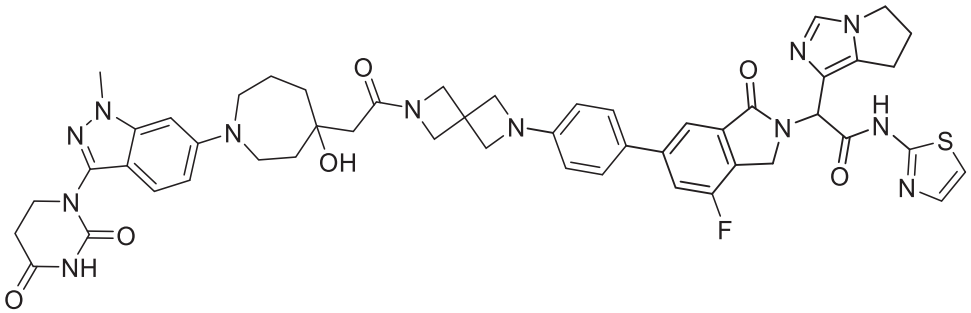
y

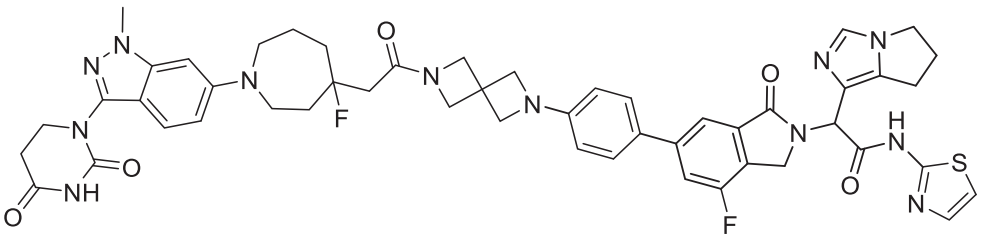


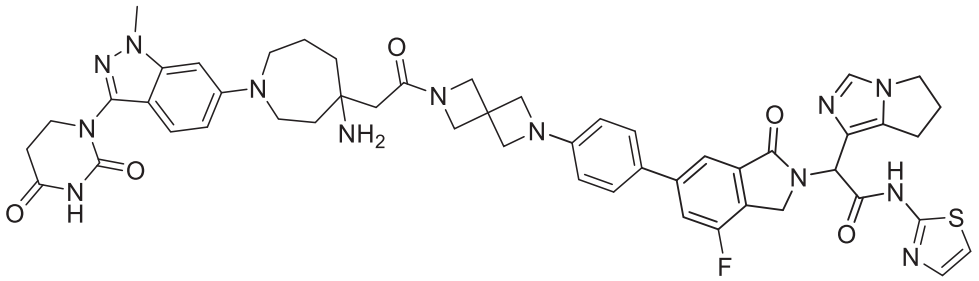
.

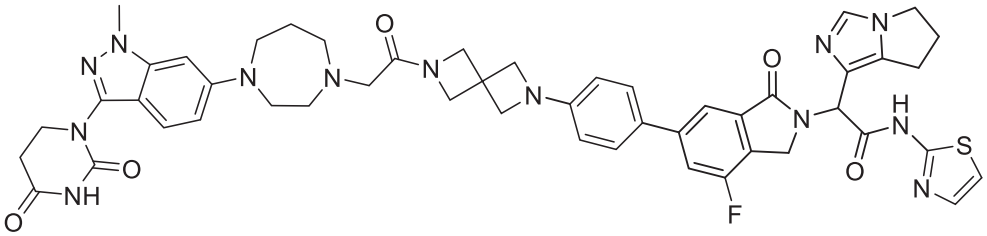
En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención se selecciona de:

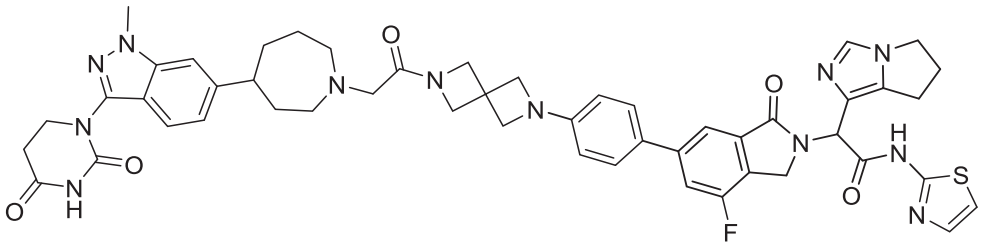


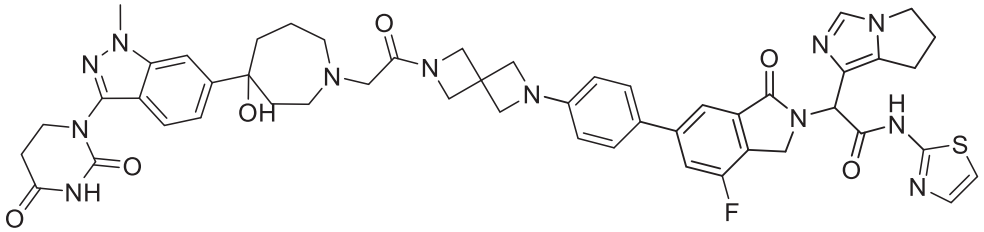


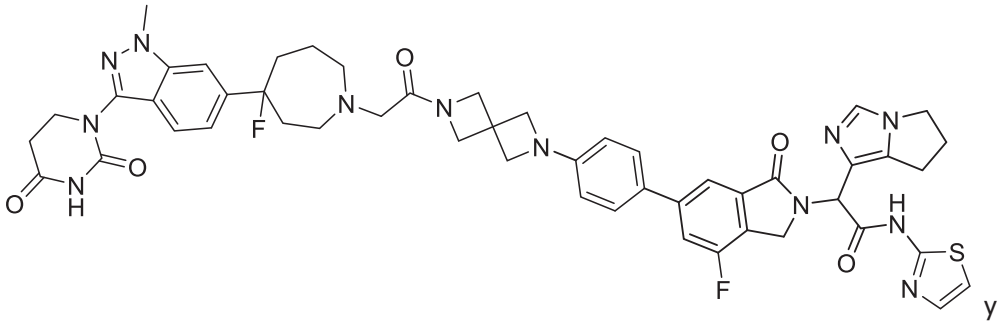




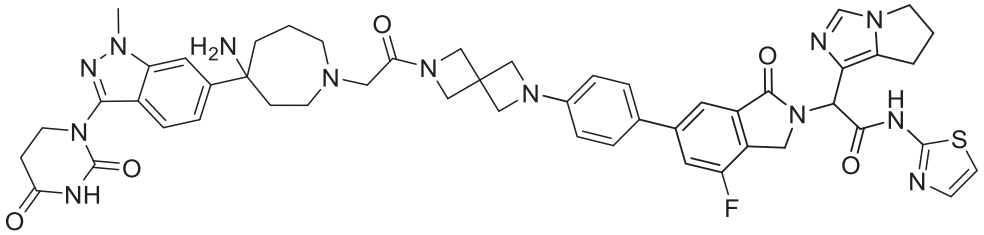






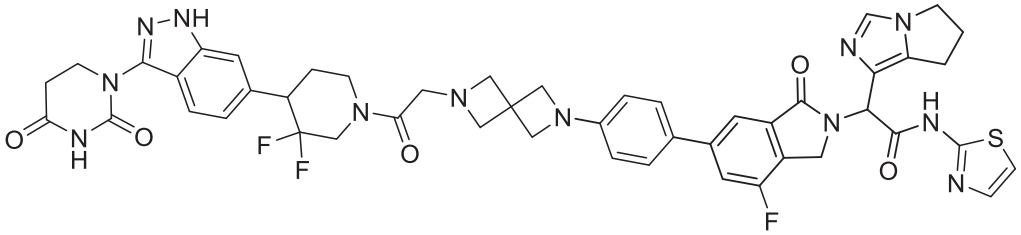


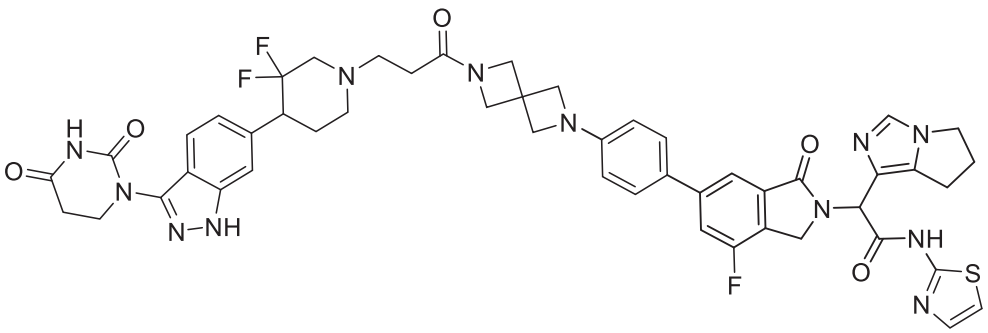
y

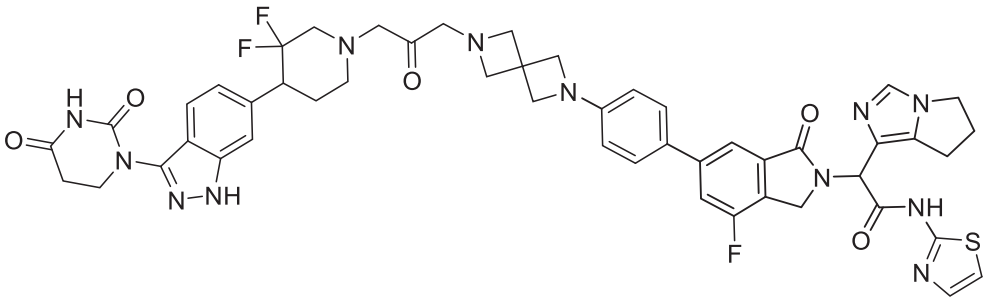


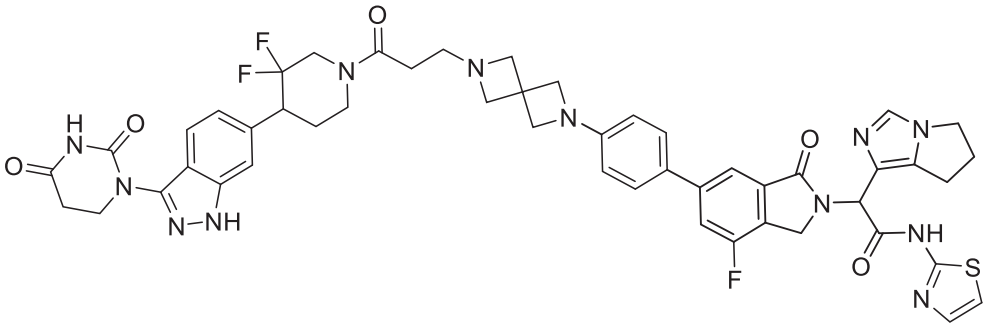
.

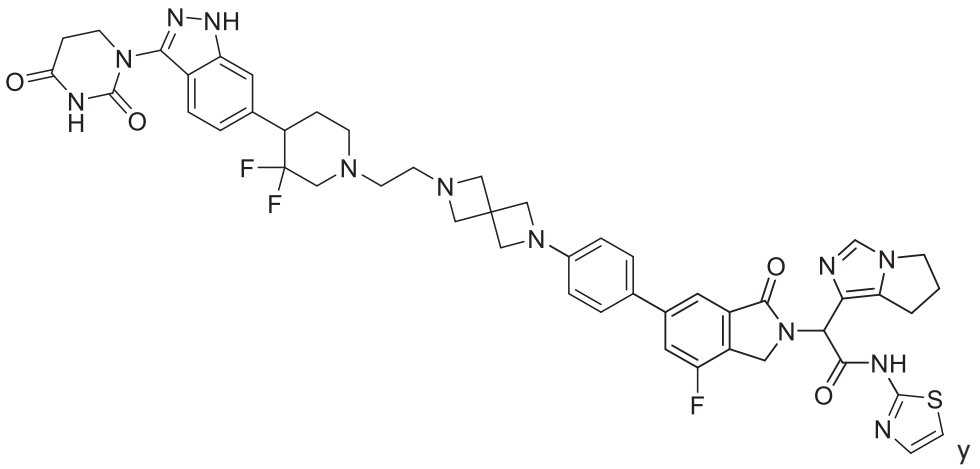
En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención se selecciona de:



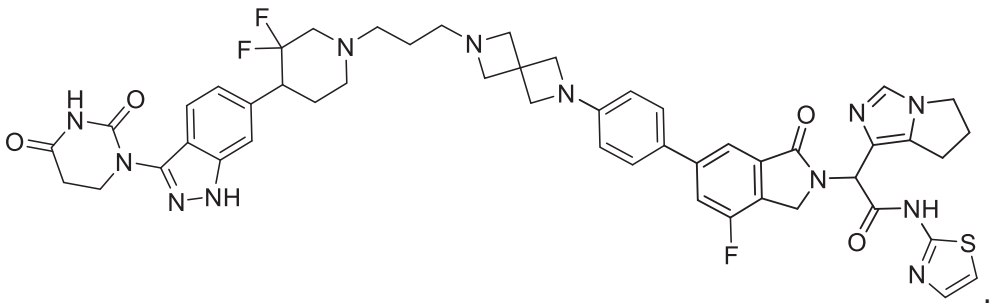




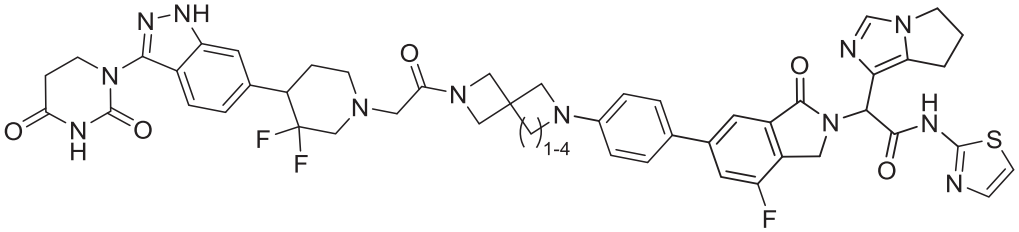


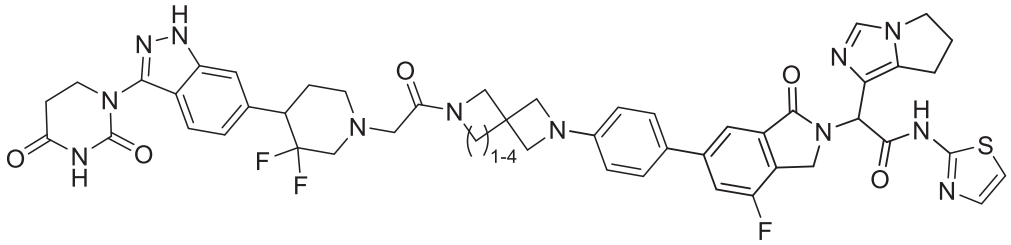


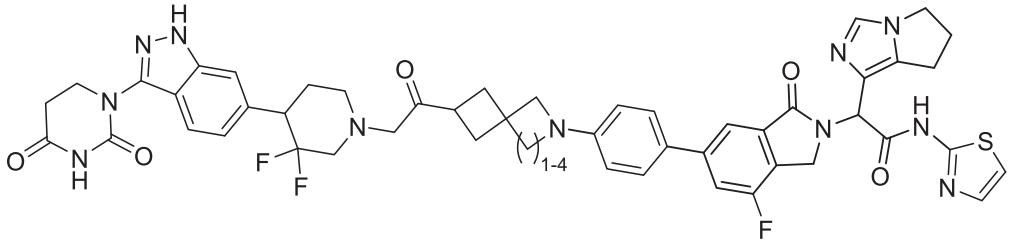
y

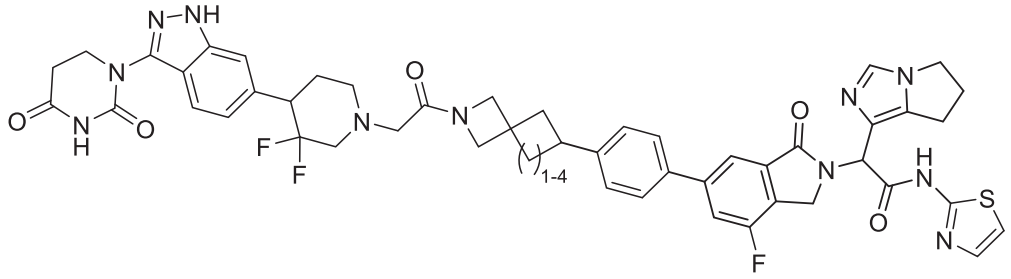


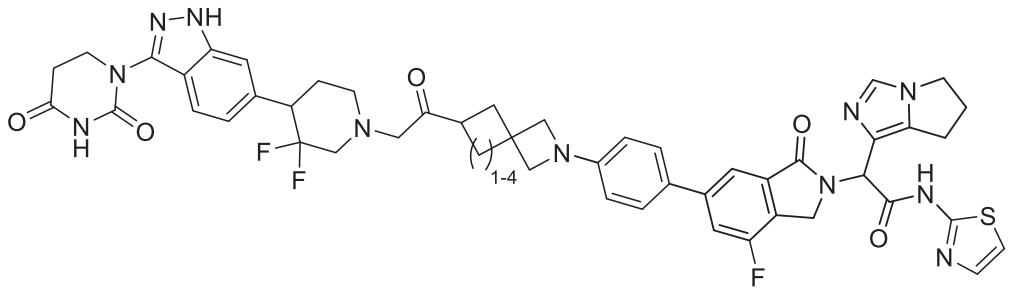
En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención se selecciona de:

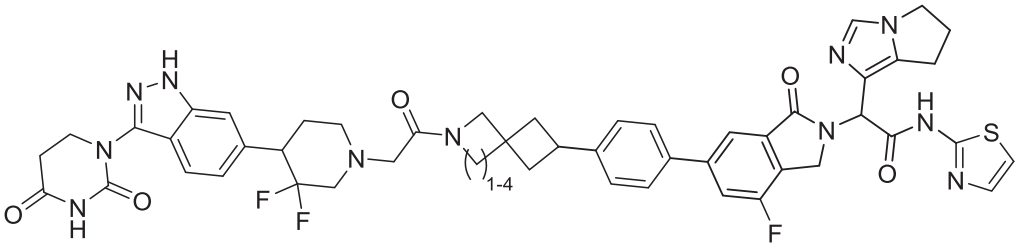


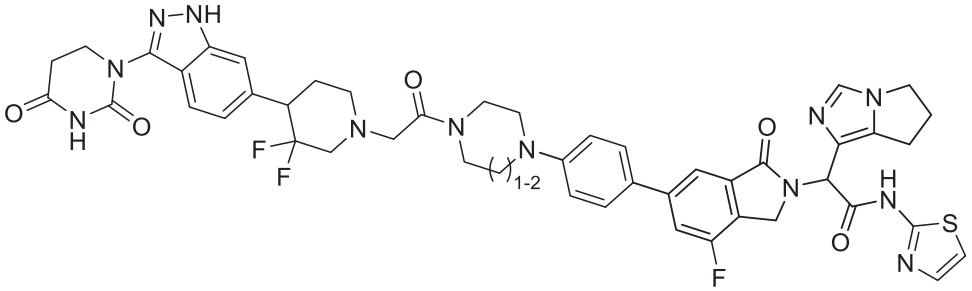


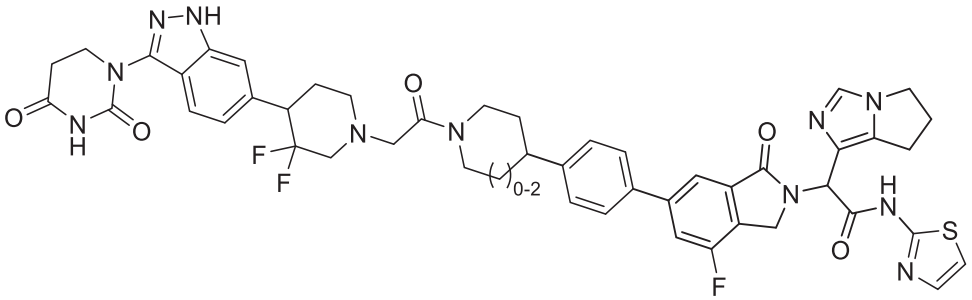


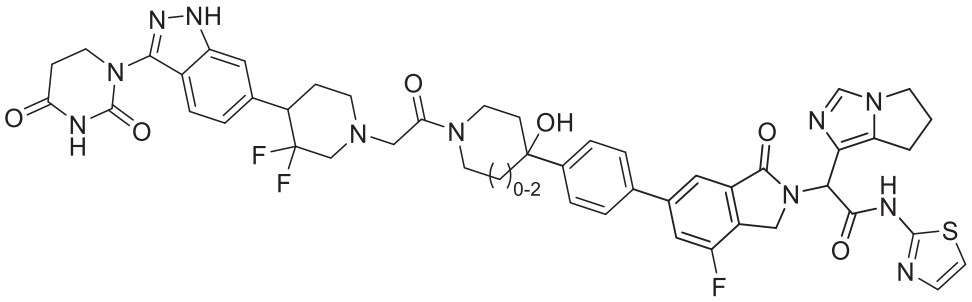




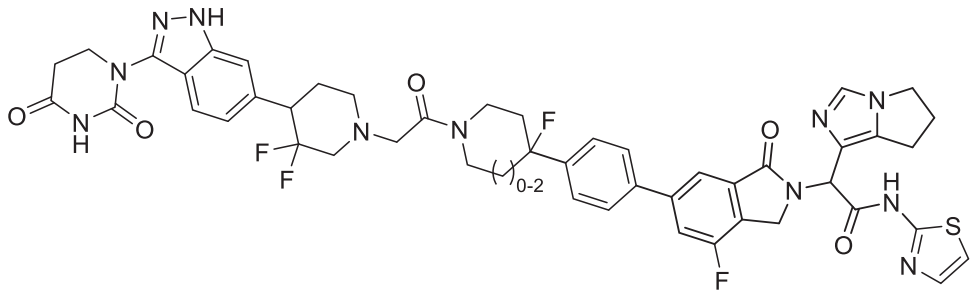


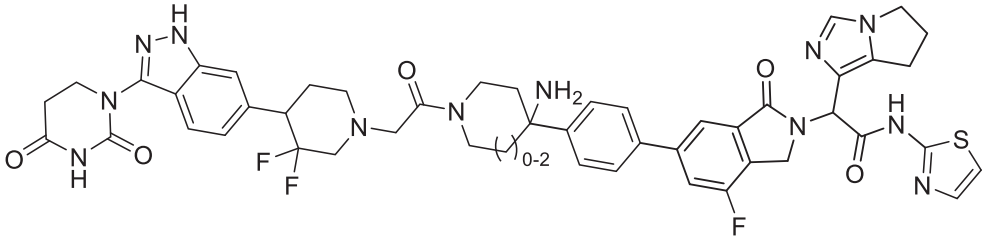


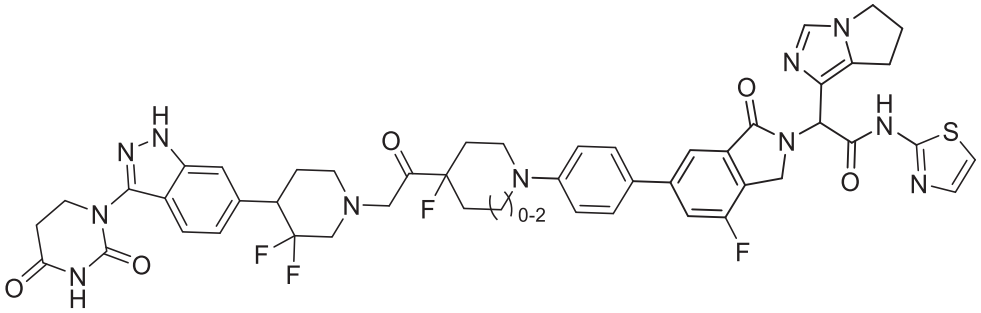


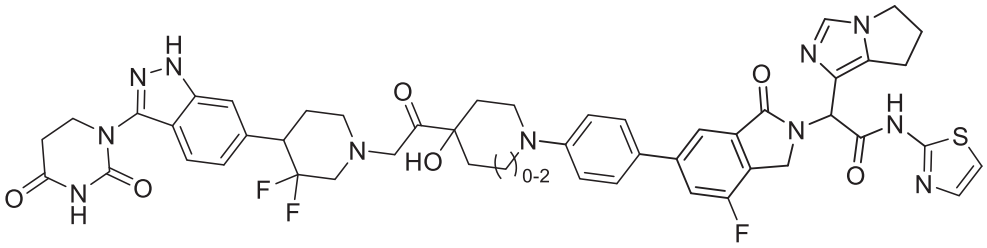


5

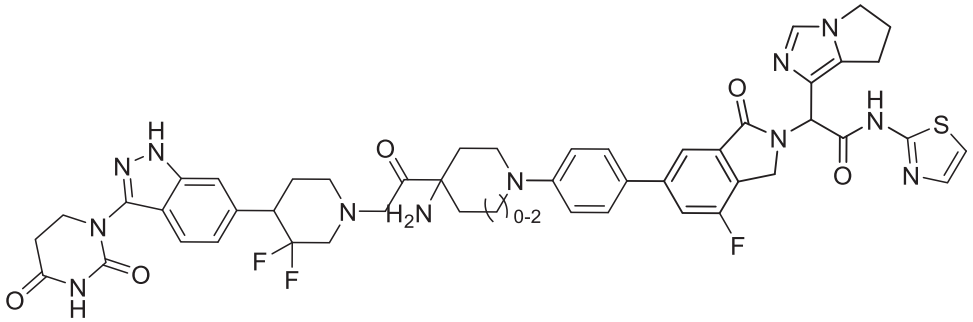






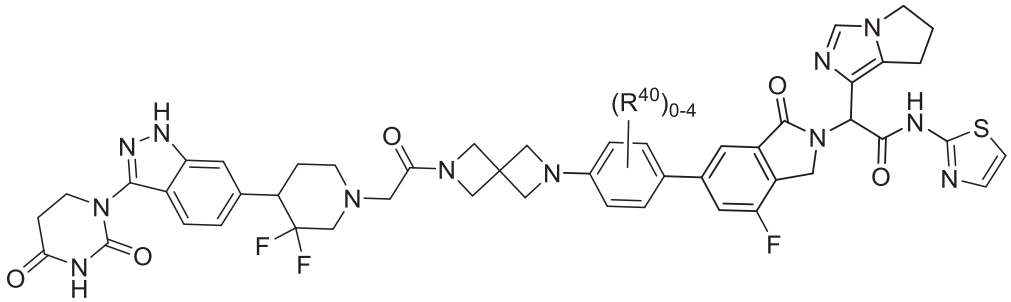


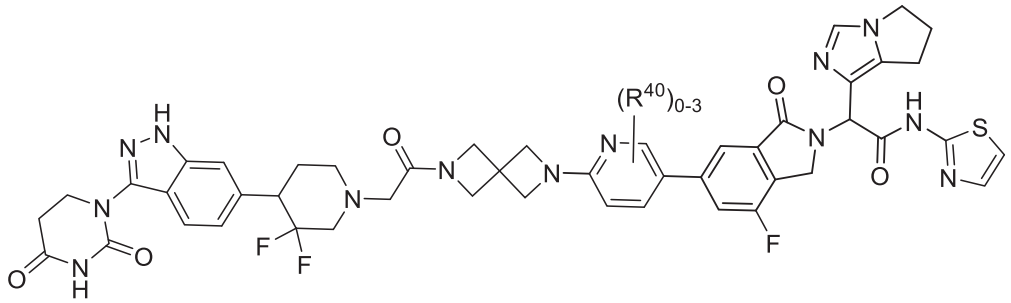
y

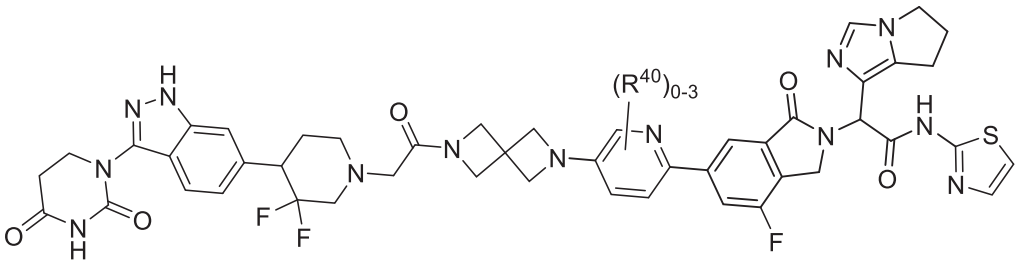


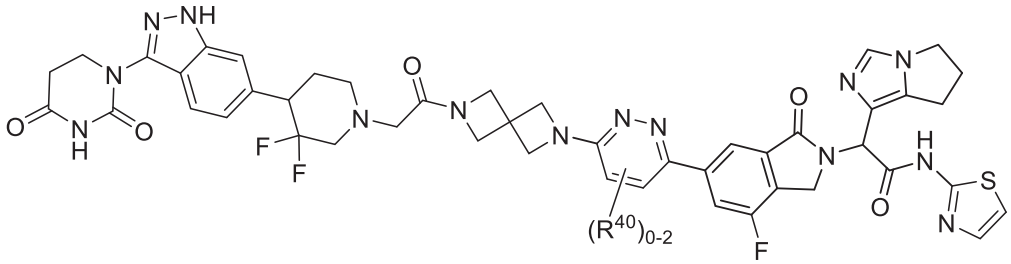
.

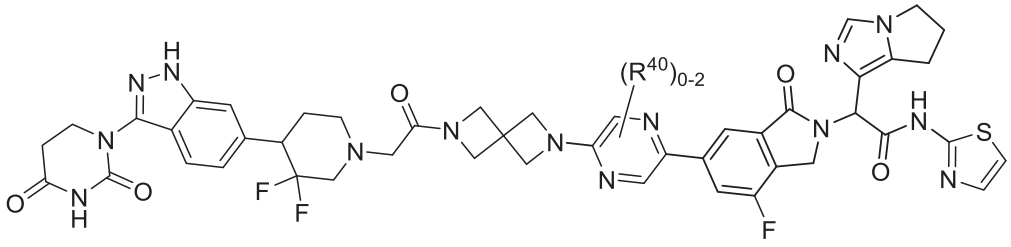
En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención se selecciona de:

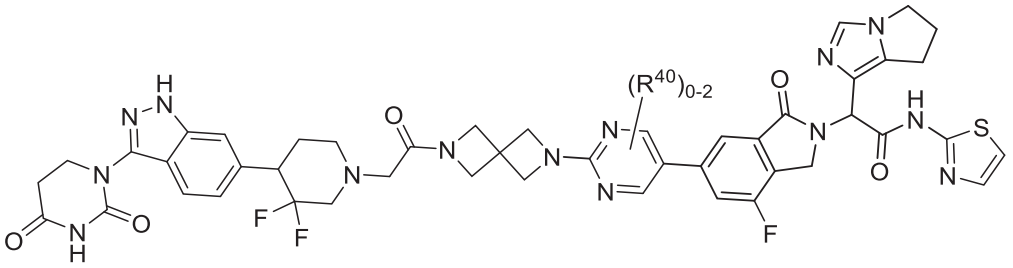




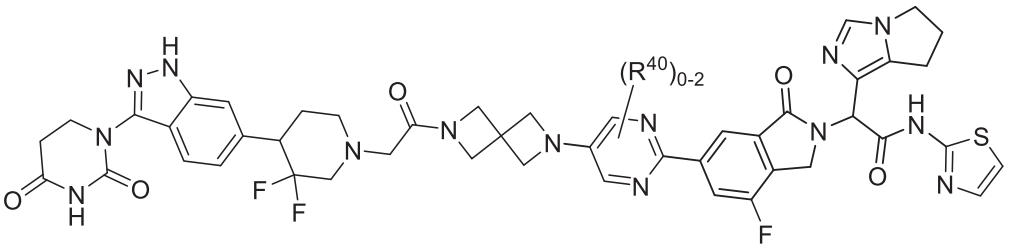






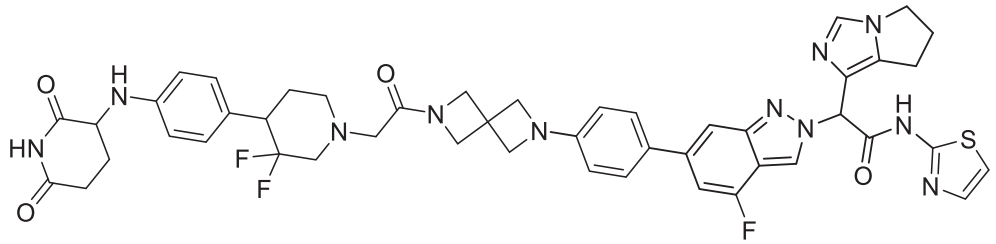


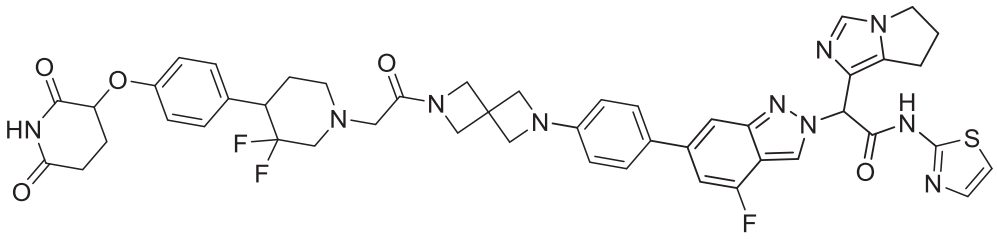
y



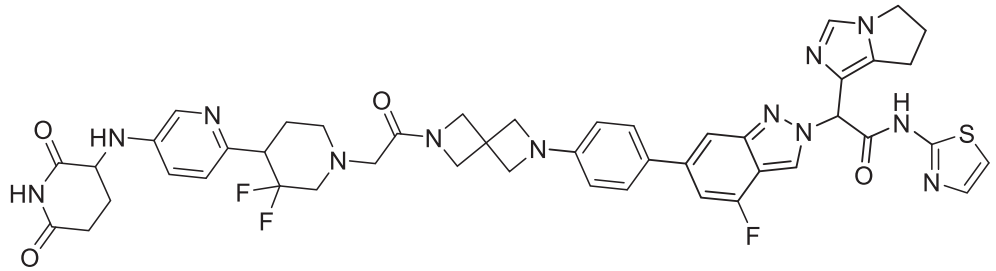
.

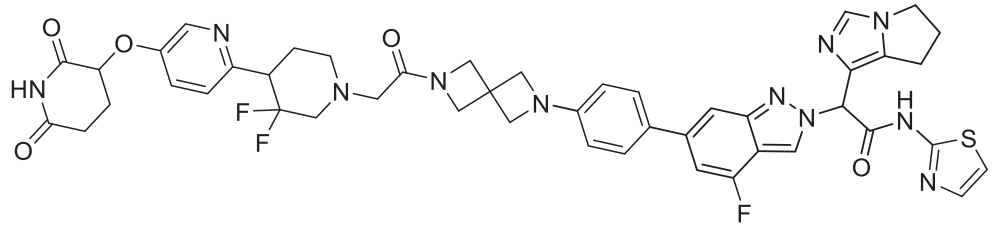
En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención se selecciona de:

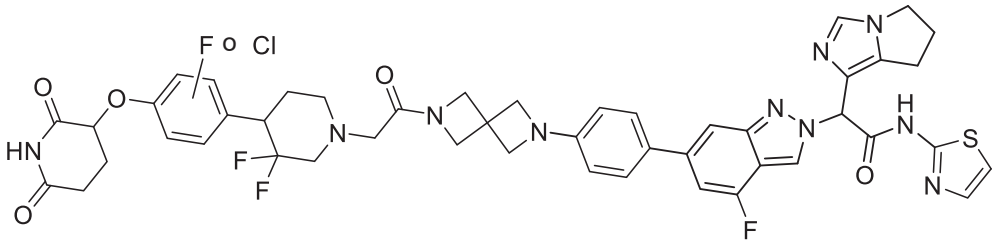




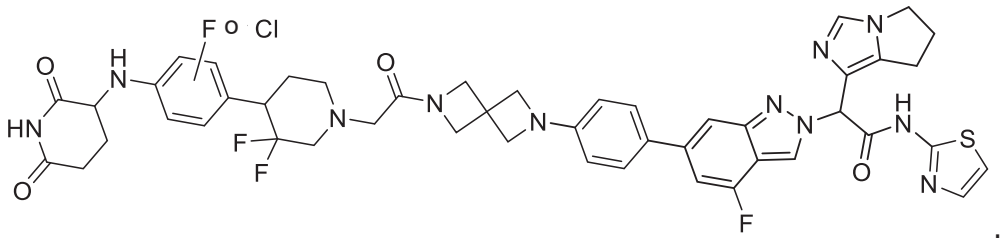
5





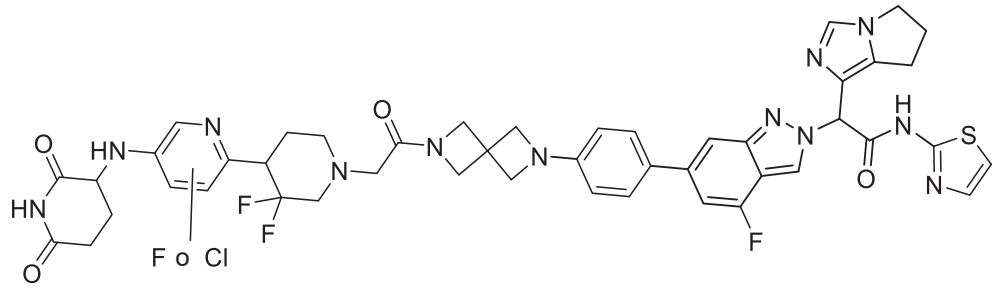


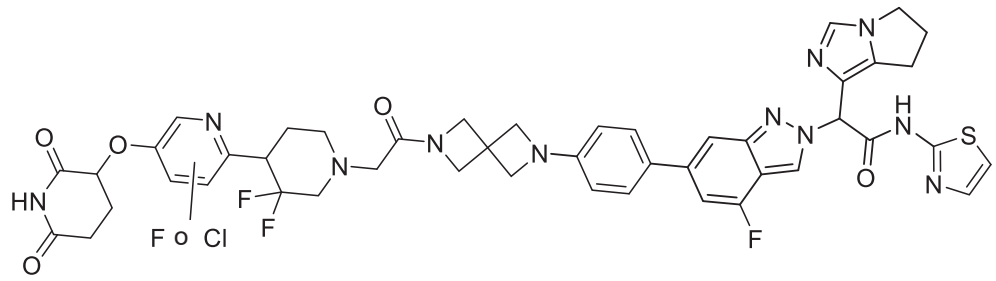
y



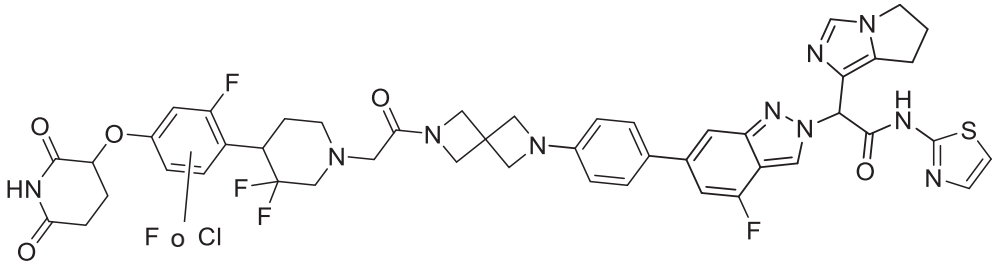
.

En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención se selecciona de:

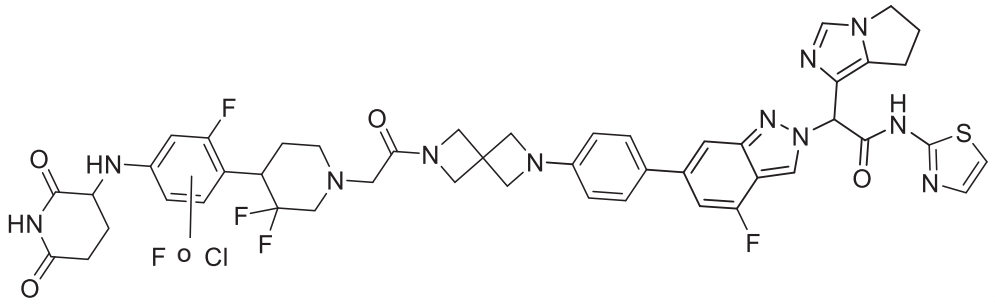




5

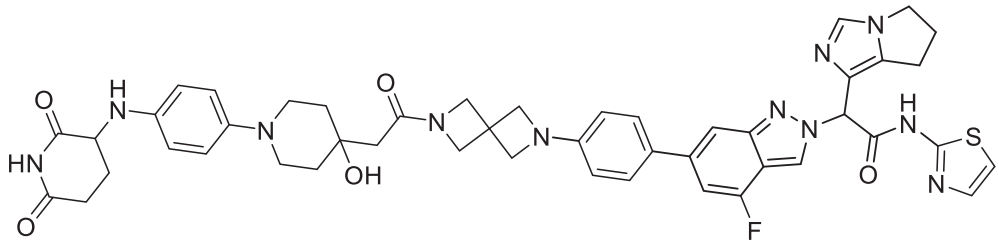


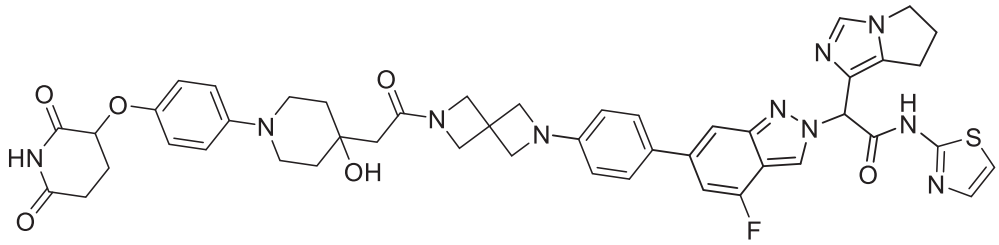
y

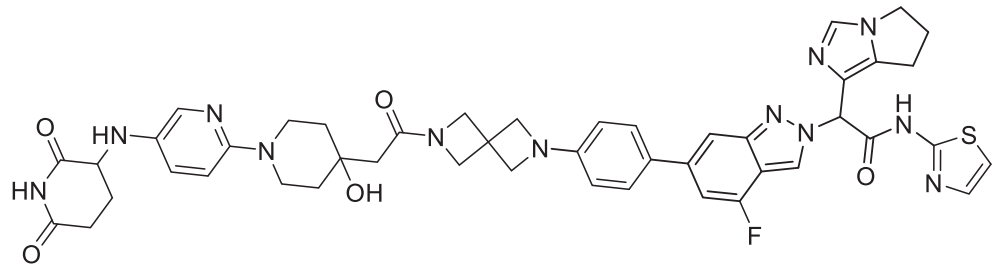


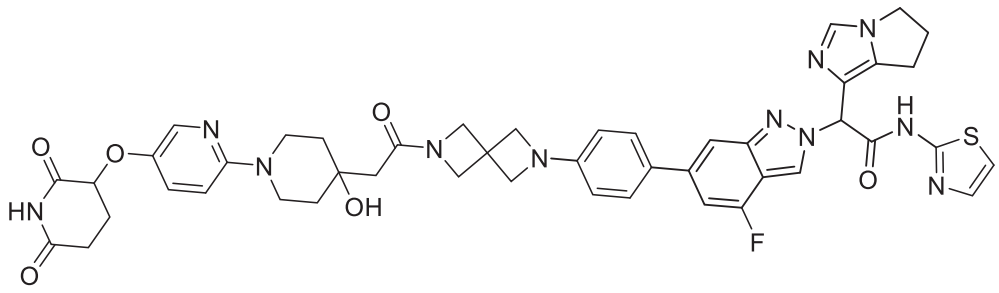
.

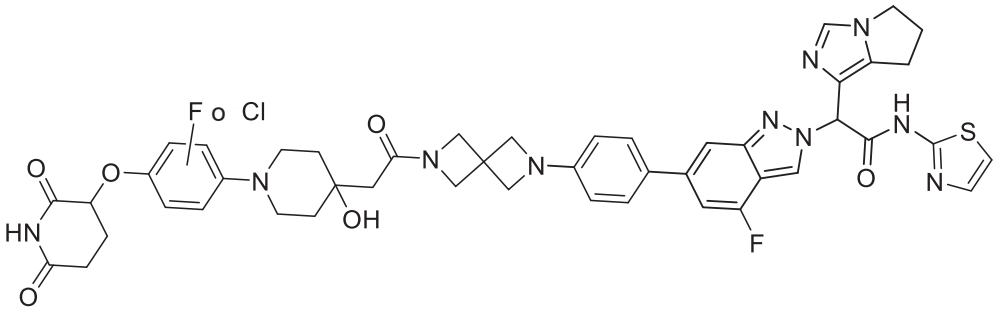
En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención se selecciona de:



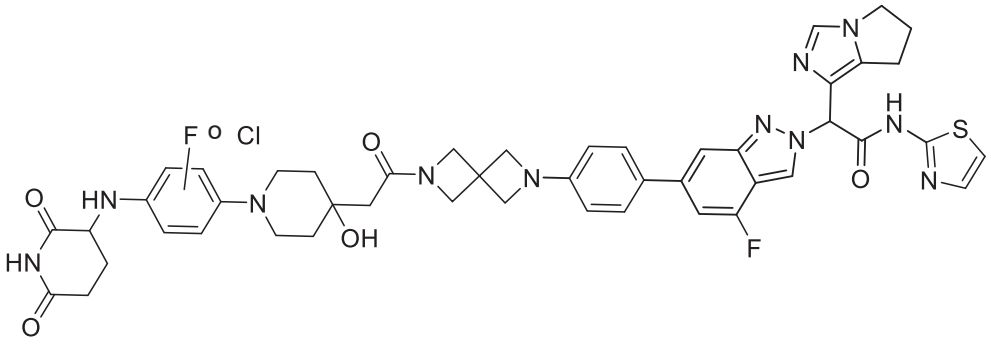






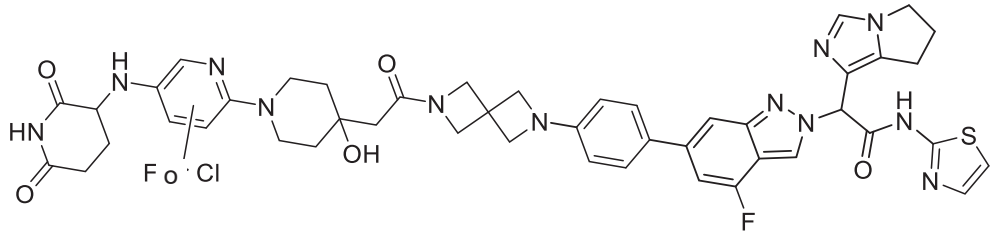


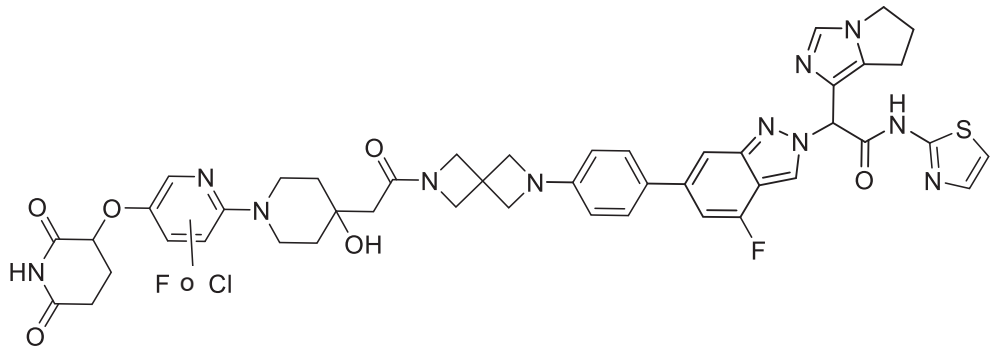
y



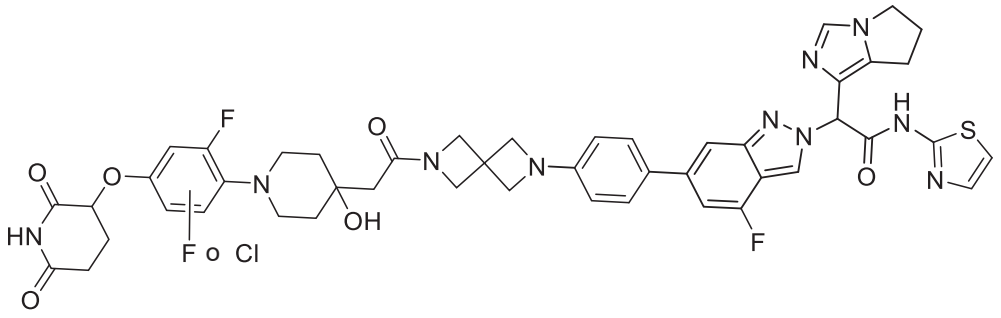
.

En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención se selecciona de:

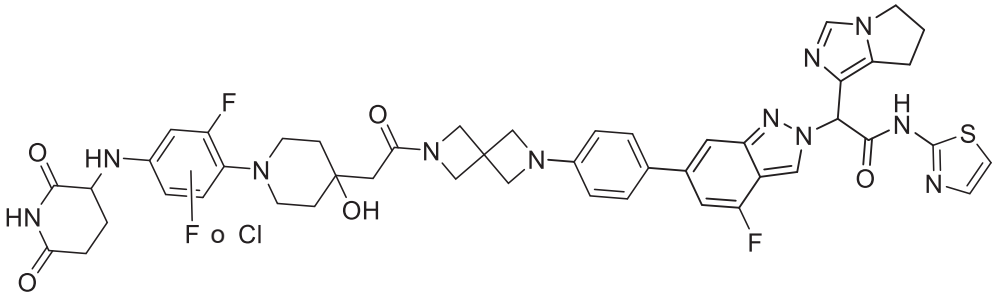




5

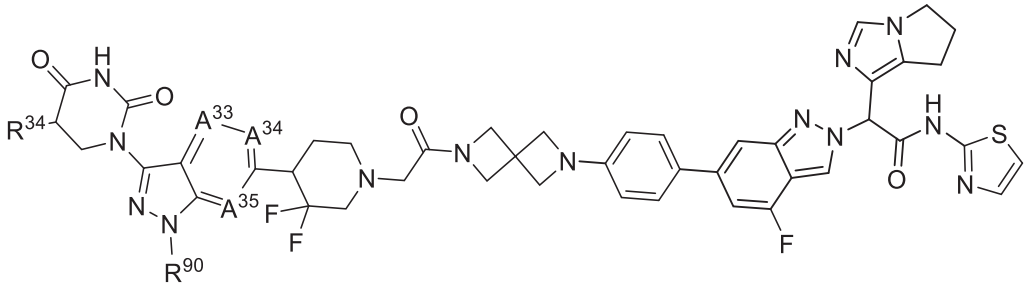


y

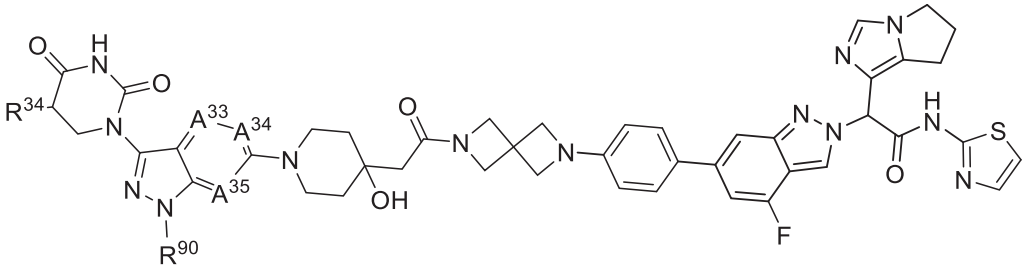


.

En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención se selecciona de:

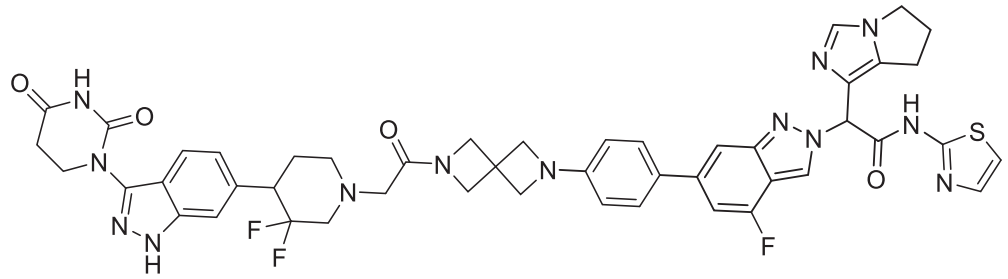


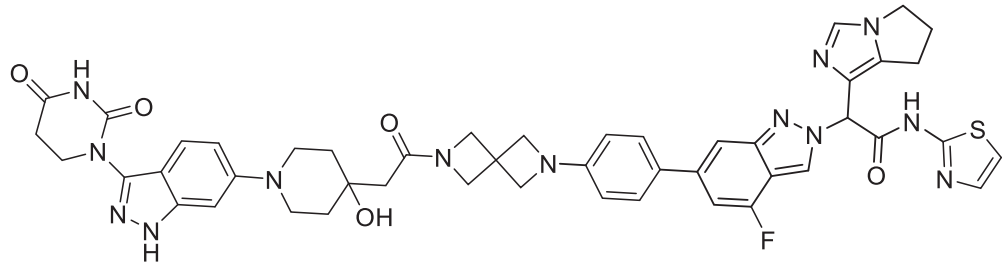
y

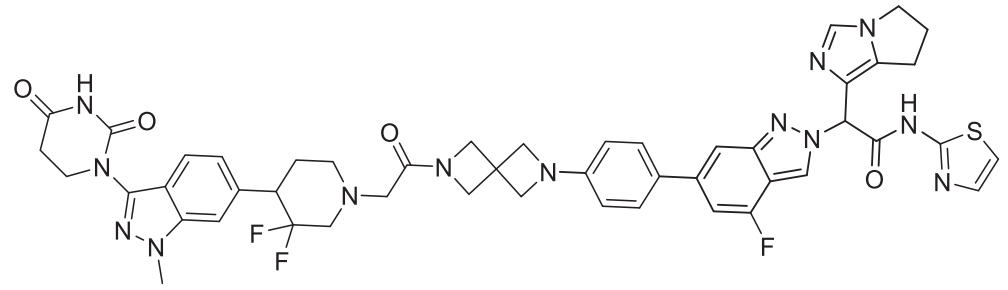


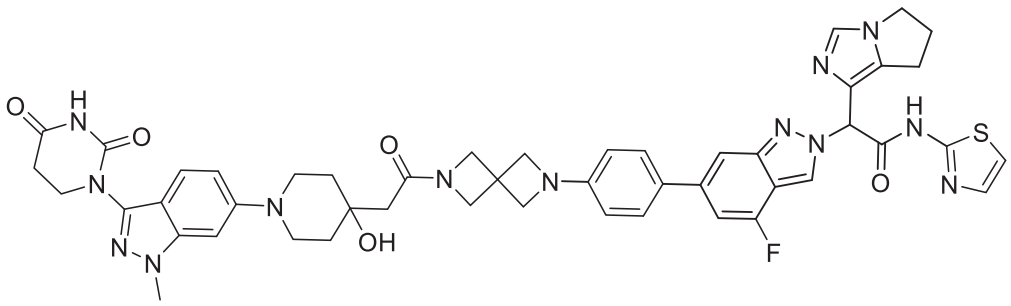
.

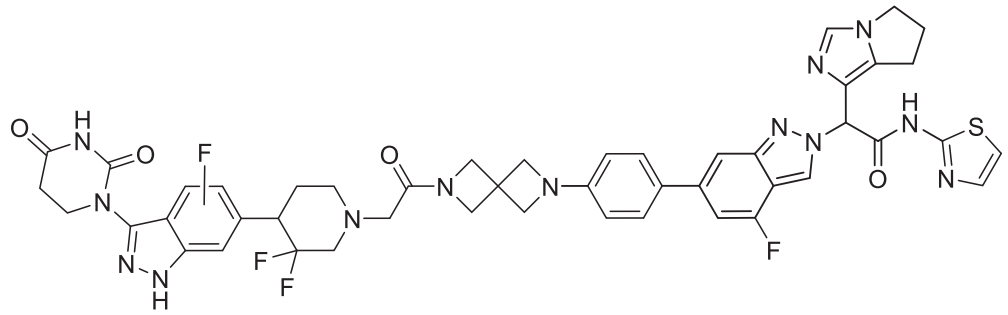
En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención se selecciona de:



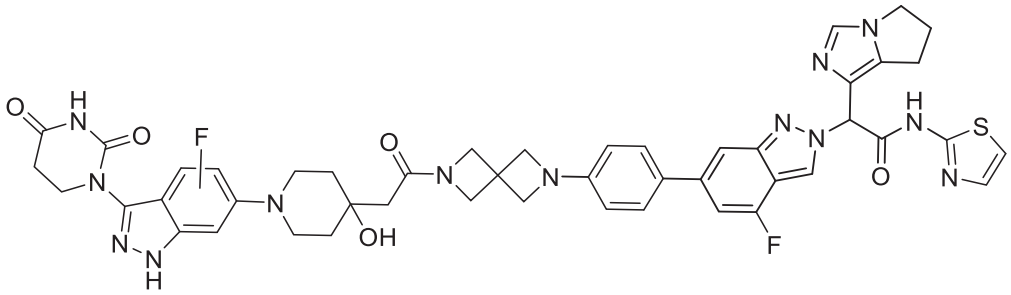


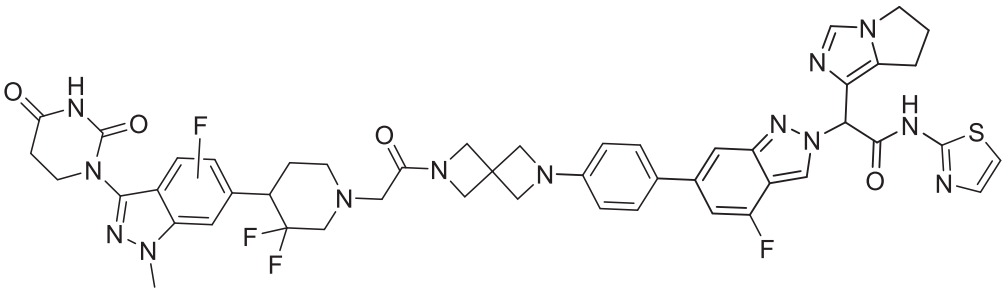


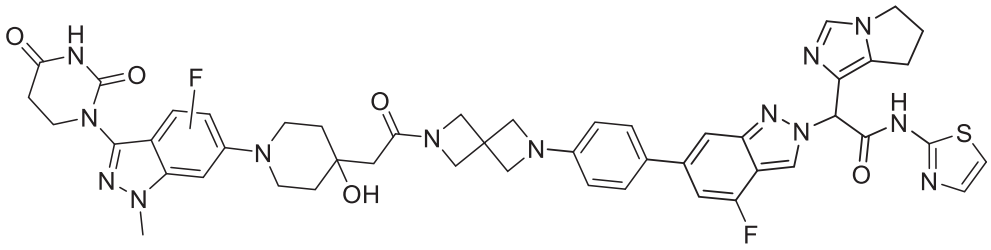


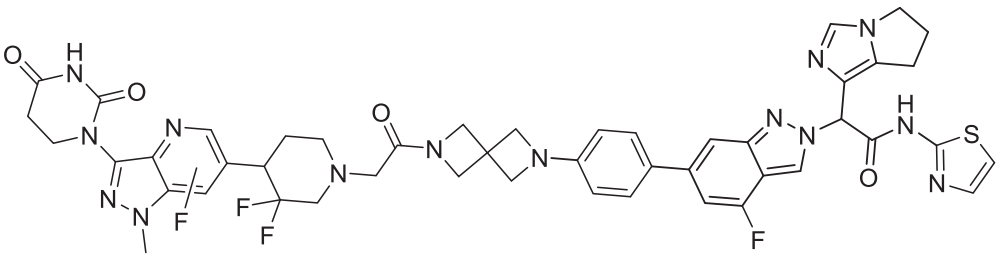


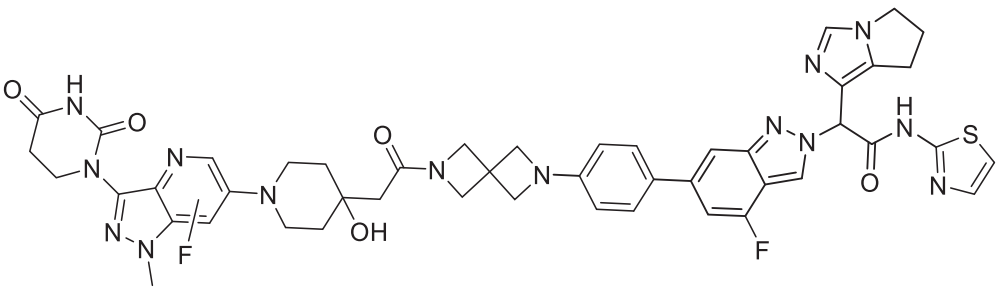
5

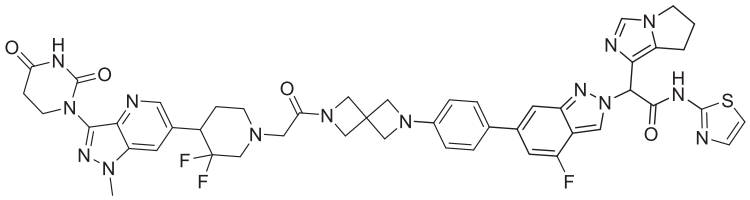


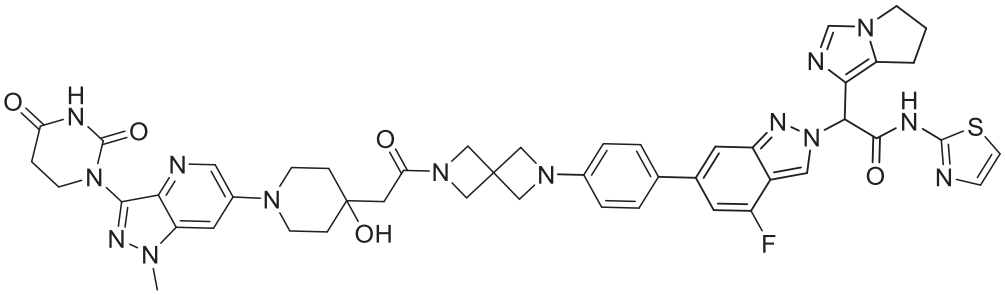


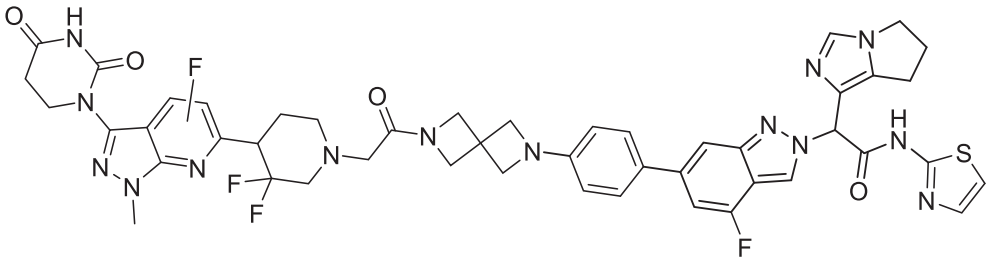


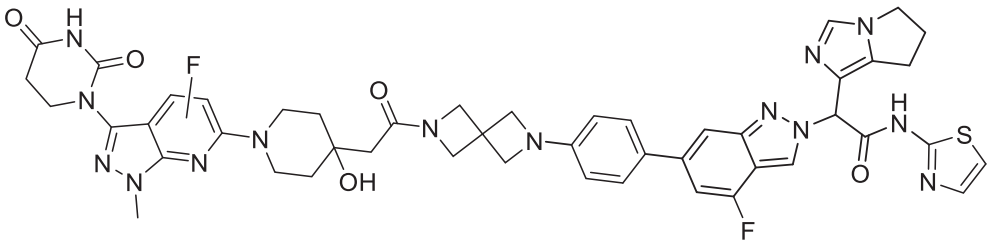


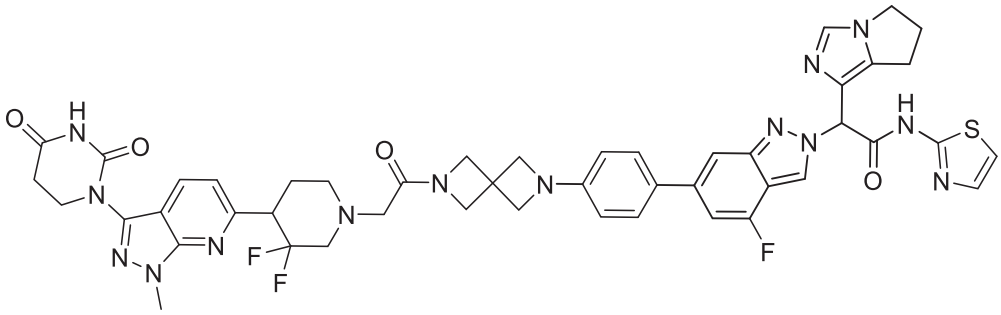


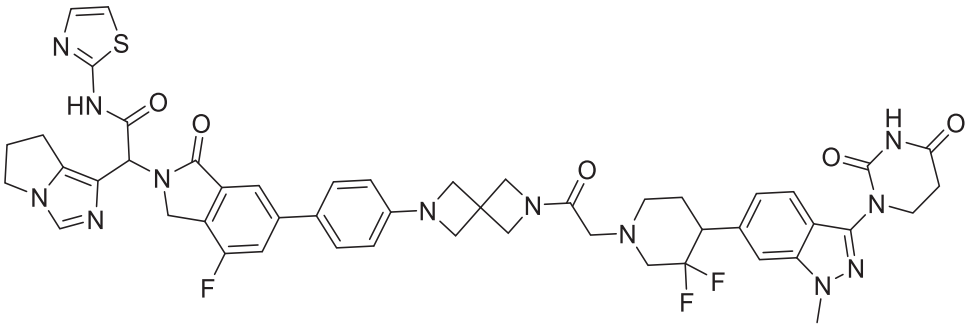




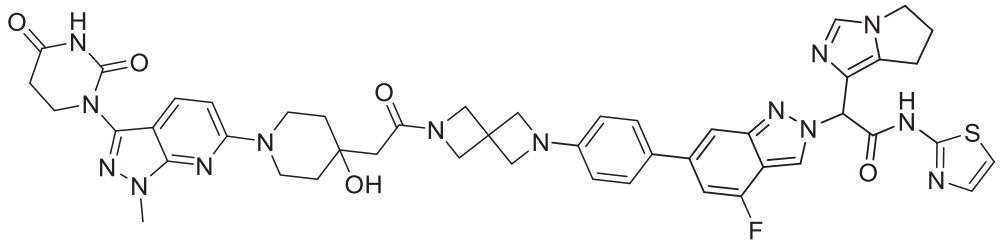


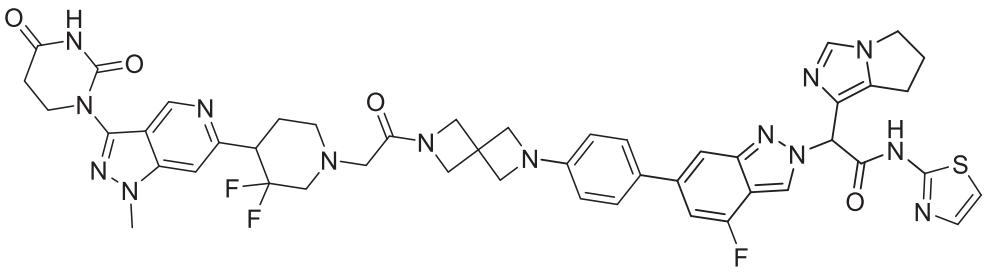


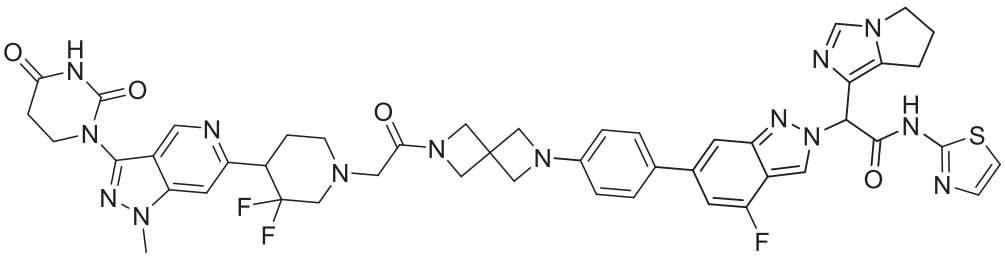


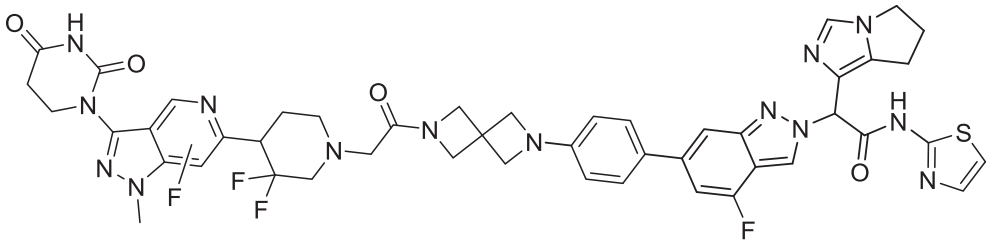


5

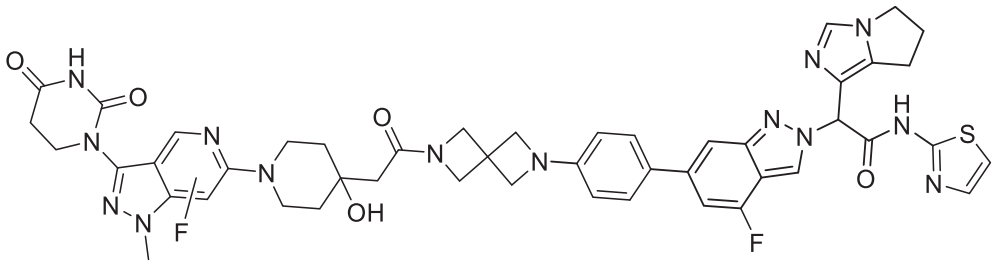








y



.

IV. ENLAZADORES

Un Enlazador (L^1 o L^2) o un enlace se incluye en los compuestos de la presente invención. El enlazador es un grupo bivalente químicamente estable que une una porción de unión a ligasa E3 a un ligando de direccionamiento de EGFR. De acuerdo con la invención, cualquier enlazador deseado, como se describe en la presente, se puede utilizar siempre que el compuesto resultante tenga una vida en anaquel estable, por ejemplo, por lo menos 1 mes, 2 meses, 3 meses, 6 meses o 1 año como parte de una forma de dosificación farmacéuticamente aceptable y por sí mismo es farmacéuticamente aceptable.

El enlazador como se describió en la presente se puede utilizar en cualquier dirección, es decir, el extremo izquierdo está vinculado a la porción de unión a ligasa E3 y el extremo derecho al ligando de direccionamiento de EGFR, o el extremo izquierdo está vinculado al ligando de direccionamiento de EGFR y el extremo derecho está vinculado a la porción de unión a ligasa E3.

En ciertas modalidades, el Enlazador es un enlace.

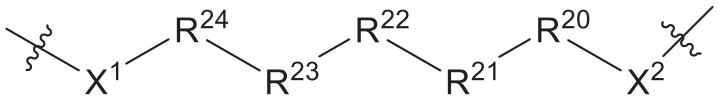
En ciertas modalidades, el Enlazador tiene una cadena de 2 a 14, 15, 16, 17, 18 o 20 o más átomos de carbono de los cuales uno o más carbonos se pueden reemplazar por un heteroátomo tal como O, N, S, o P.

En ciertas modalidades, la cadena tiene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 átomos contiguos en la cadena. Por ejemplo, la cadena puede incluir 1 o más unidades de etilen glicol que pueden ser contiguas, parcialmente contiguas o no contiguas (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 unidades de etilen glicol).

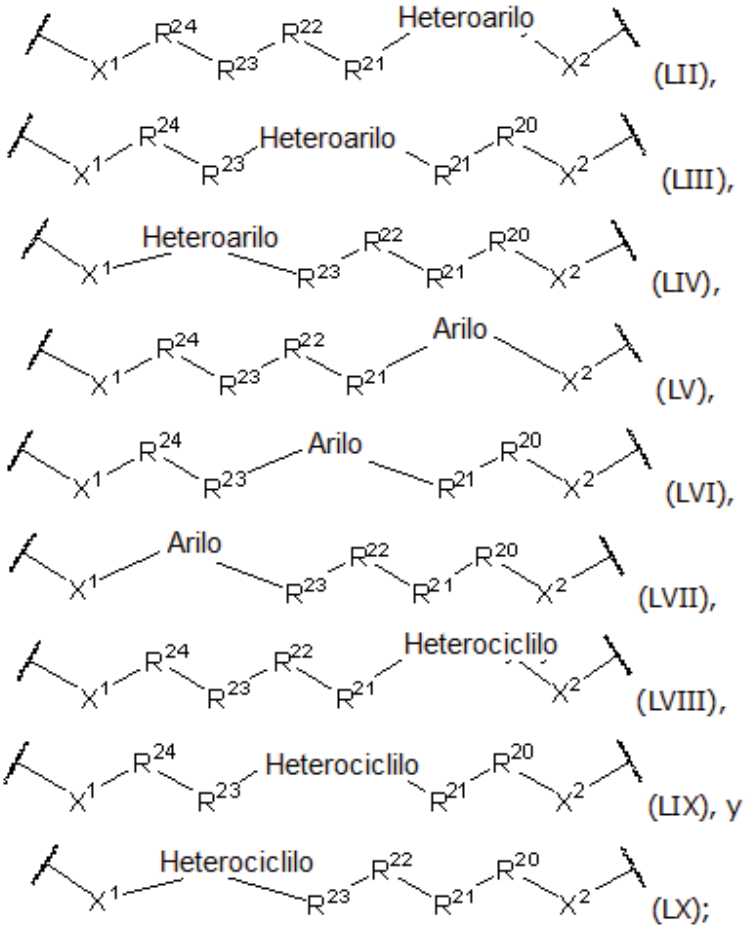
En ciertas modalidades, la cadena tiene por lo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8 cadenas contiguas que pueden tener ramificaciones que pueden ser independientemente sustituyentes alquilo, arilo, heteroarilo, alquenilo o alquinilo, alifáticos, heteroalifáticos, cicloalquilo o heterociclo.

En otras modalidades, el enlazador puede incluir o pueden estar comprendido por uno o más de etilenglicol, propilenglicol, ácido láctico y/o ácido glicólico. Los segmentos de ácido láctico tienden a tener una vida media más larga que los segmentos de ácido glicólico. Se sabe en la técnica que las porciones de ácido láctico-co-ácido glicólico en bloques y aleatorios, así como el etilenglicol y el propilenglicol, son farmacéuticamente aceptables y pueden modificarse o disponerse para obtener la vida media y la hidrofilicidad deseadas. En ciertos aspectos, estas unidades se pueden flanquear o intercalar con otras porciones, tales como alifáticas, incluyendo alquilo, heteroalifático, arilo, heteroarilo, heterociclo, cicloalquilo, etc., según se desee para lograr las propiedades farmacológicas apropiadas.

En ciertas modalidades, L^2 es un enlazador seleccionado de:


(LI).

En un aspecto, el Enlazador (L^2) se selecciona del grupo que consiste en una porción de la Fórmula LI, Fórmula LII, Fórmula LIII, Fórmula LIV, Fórmula LV, Fórmula LVI, Fórmula LVII Fórmula LVIII, Fórmula IX y Fórmula LX:


(LII),

(LIII),

(LIV),

(LV),

(LVI),

(LVII),

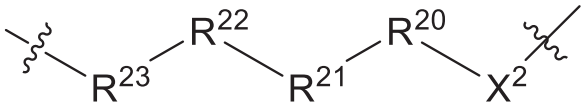
(LVIII),

(LIX), y

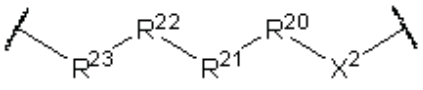
(LX);

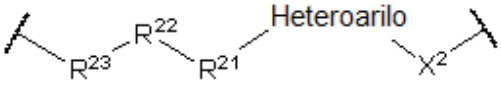
en donde todas las variables son como se definen en el presente documento.

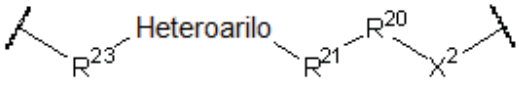
En ciertas modalidades, el Enlazador (L^2) se selecciona de:

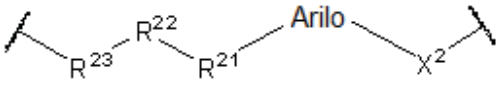

.

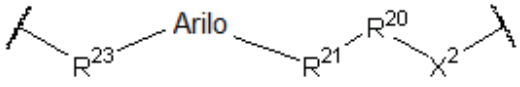
En un aspecto, el Enlazador (L^2) se selecciona del grupo que consiste en una porción de la Fórmula LDI, Fórmula LDII, Fórmula LDIII, Fórmula LDIV, Fórmula LDV, Fórmula LDVI, y Fórmula LDVII:

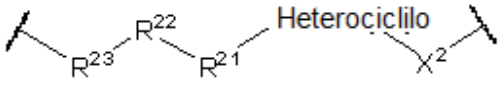

(LDI),

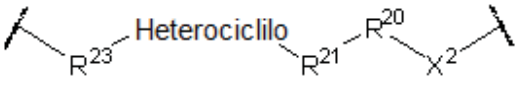

(LDII),


(LDIII),


(LDIV),


(LDV),

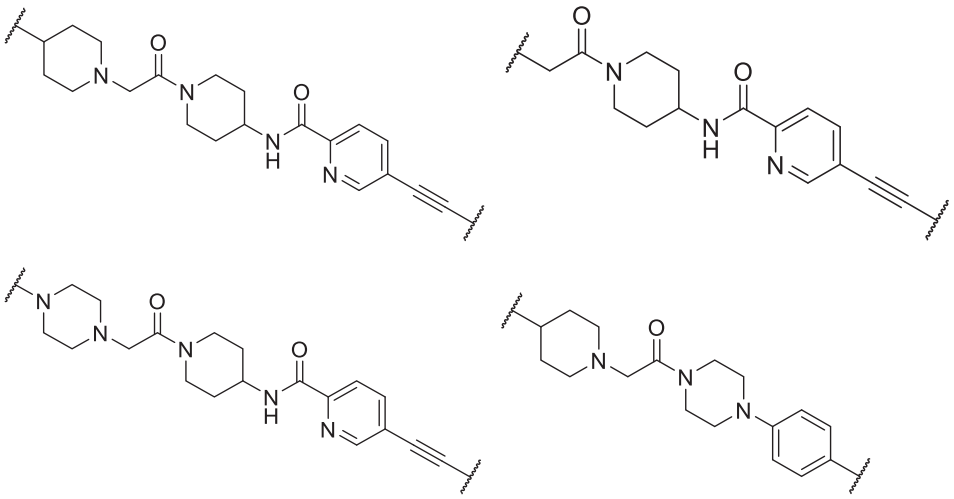

(LDVI), y

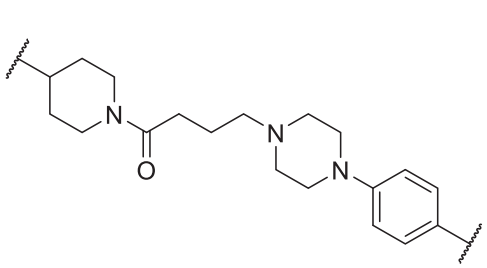
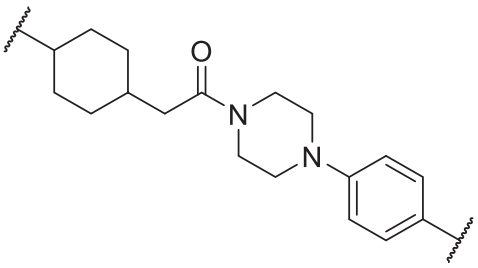
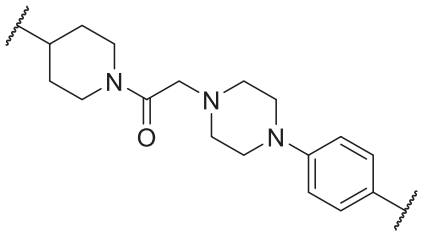
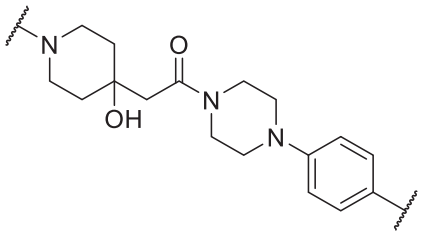
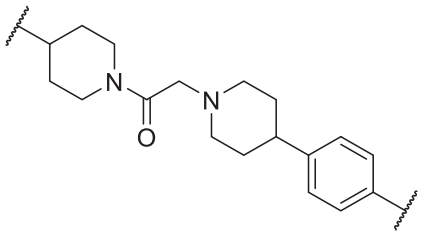
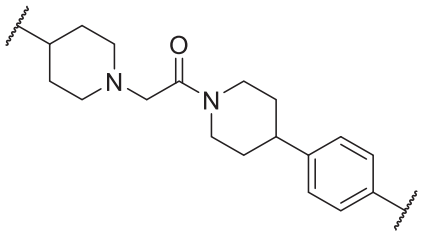
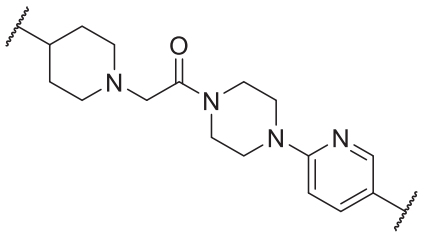
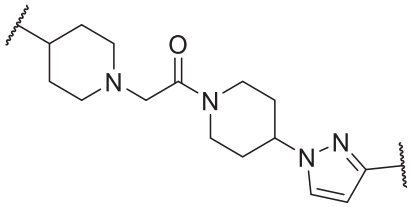

(LDVII),

en donde todas las variables se describen en la presente.

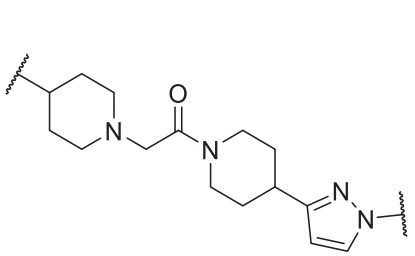
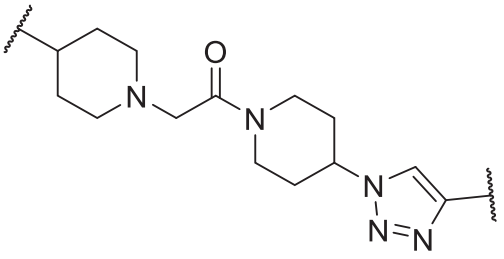
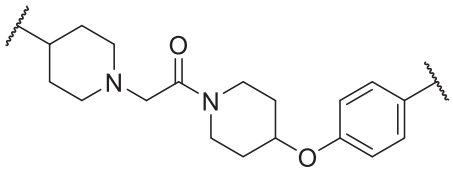
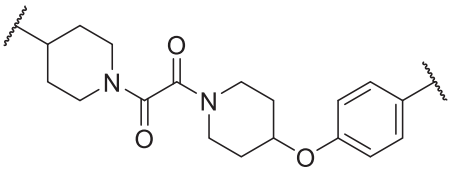
Lo siguiente son ejemplos no limitativos de Enlazadores que se pueden utilizar en esta invención. Con base en esta elaboración, los expertos en la técnica entenderán cómo utilizar la gama completa de Enlazadores que lograrán el objetivo de la invención.

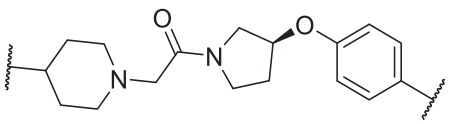
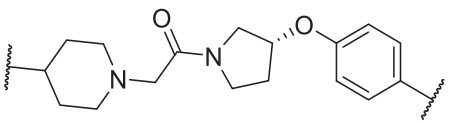
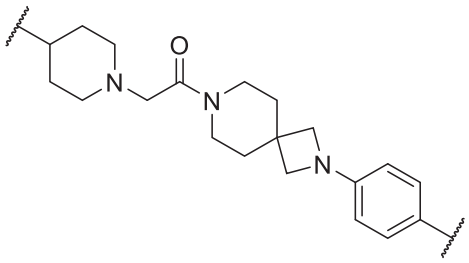
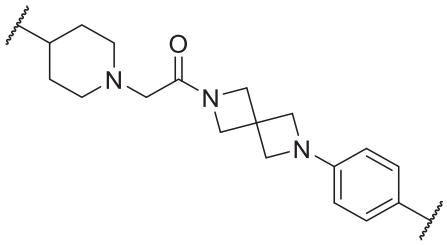
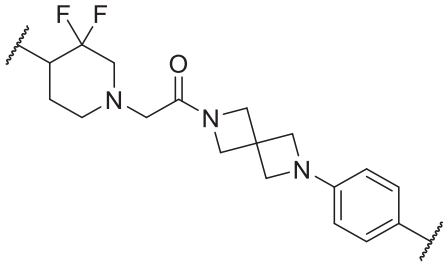
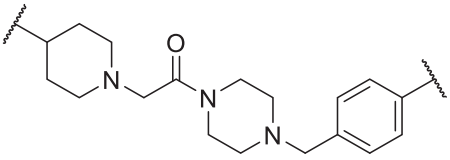
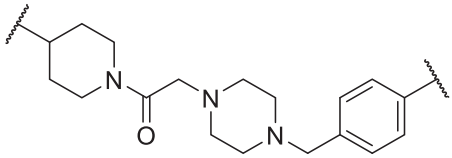
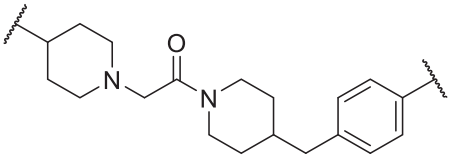
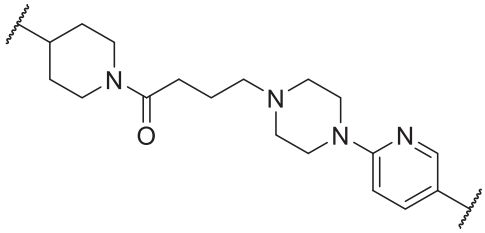
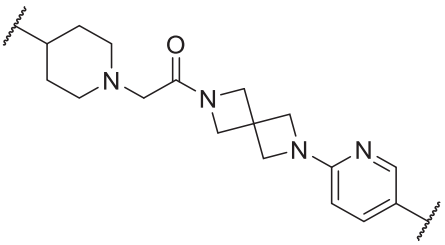
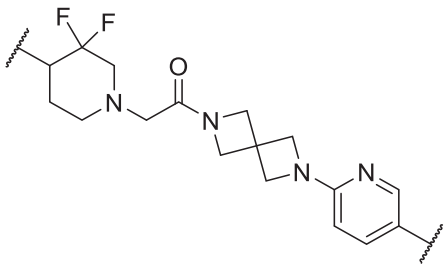
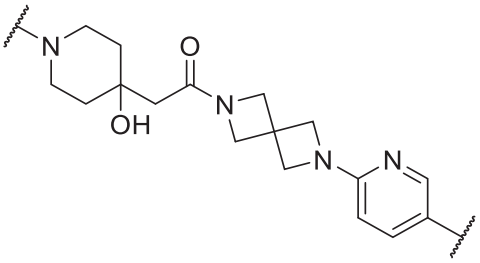
En ciertas modalidades L^2 se selecciona de:

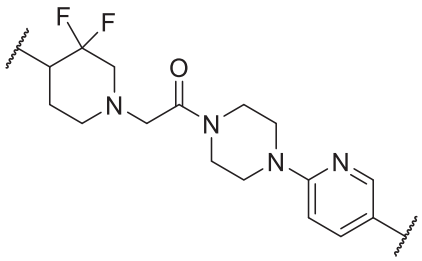
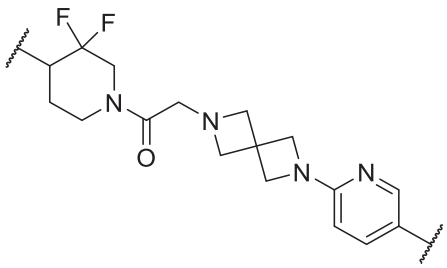
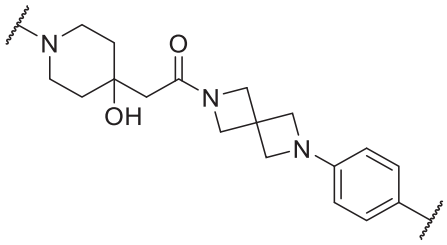
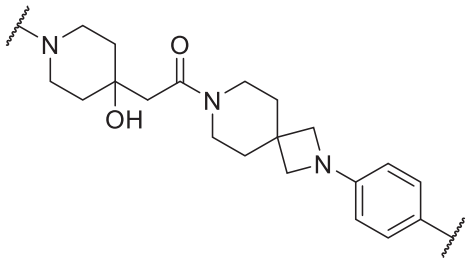


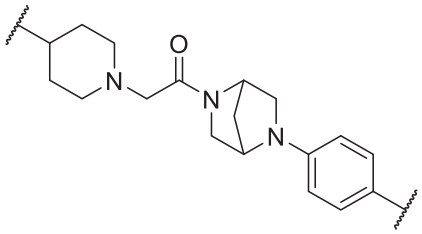
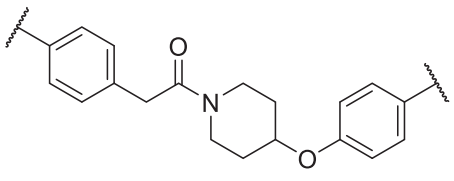
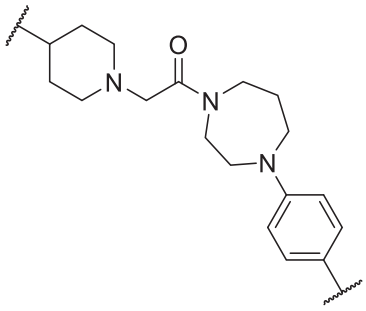
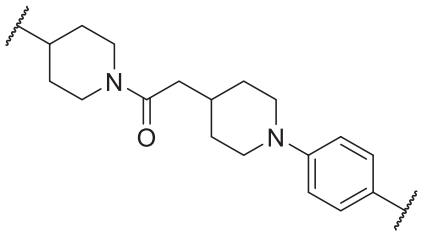
En ciertas modalidades L^2 se selecciona de:

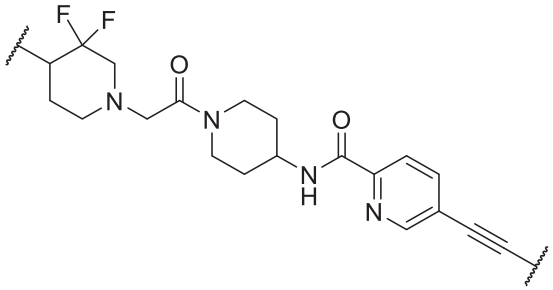
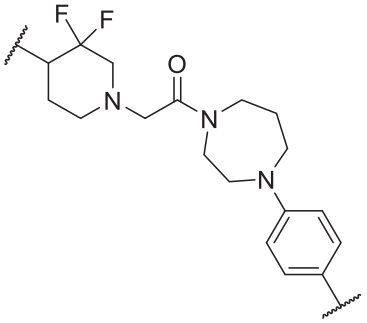










5



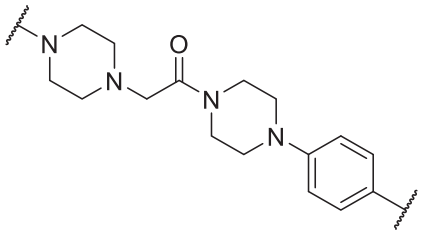
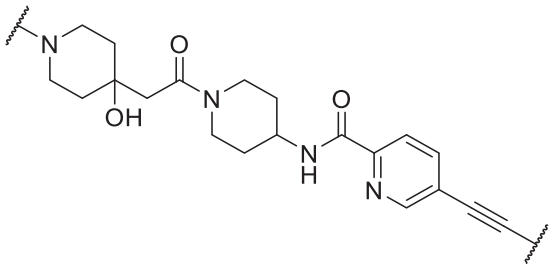
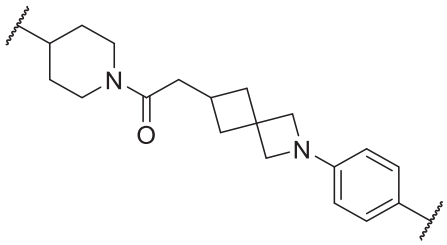
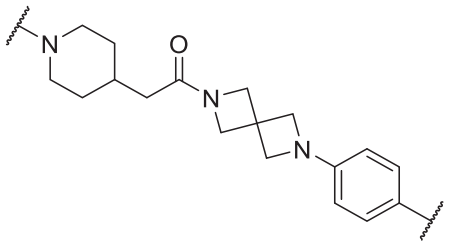





En ciertas modalidades L^2 se selecciona de:

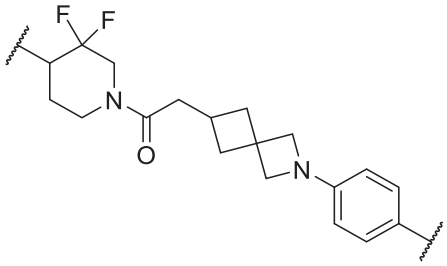
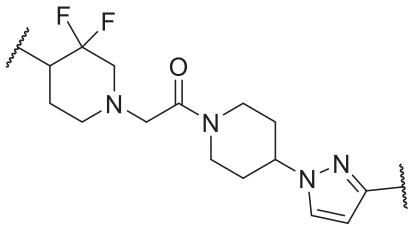
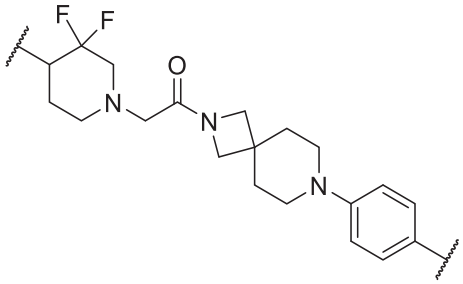
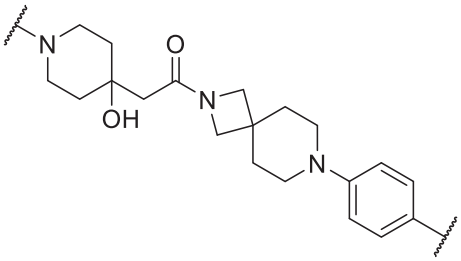
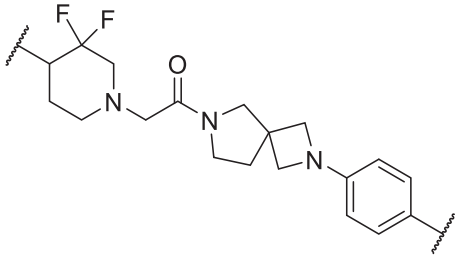
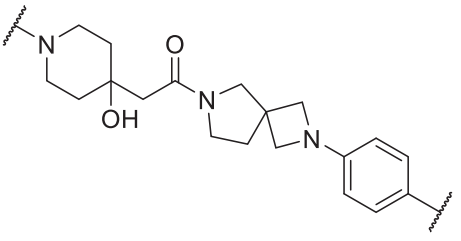





5

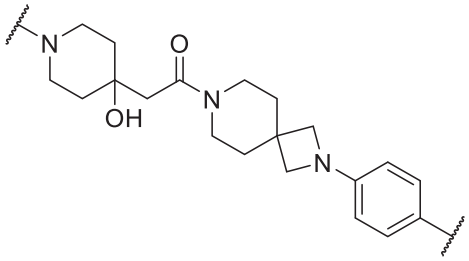
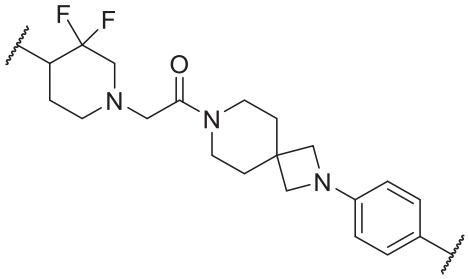
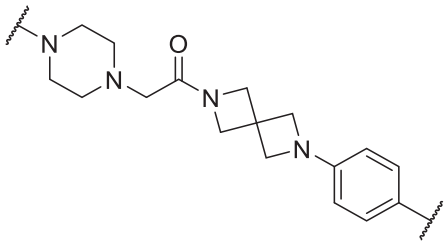
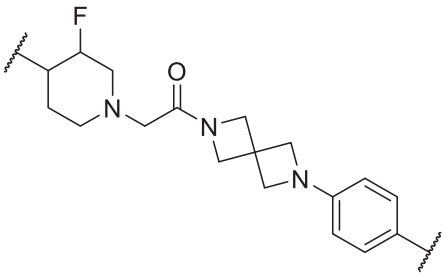



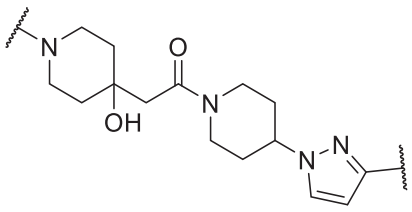
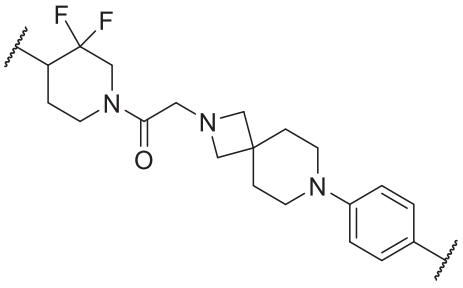
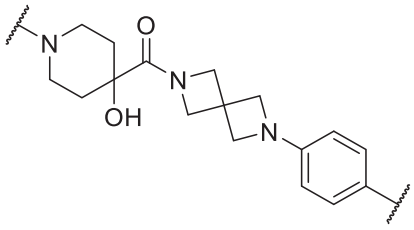
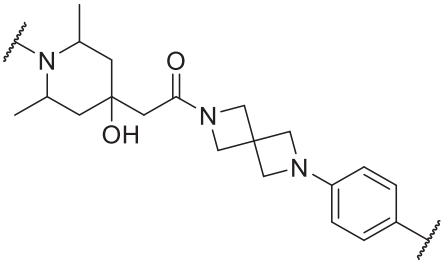
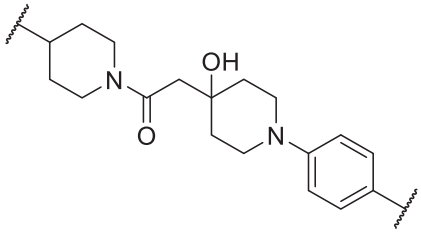
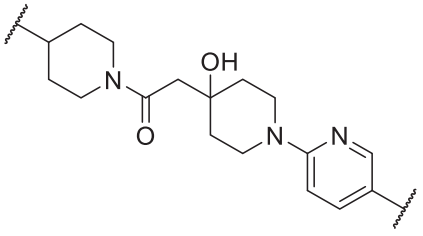
En ciertas modalidades L^2 se selecciona de:

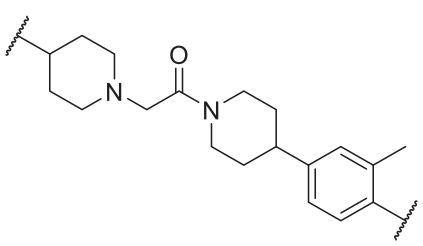
5

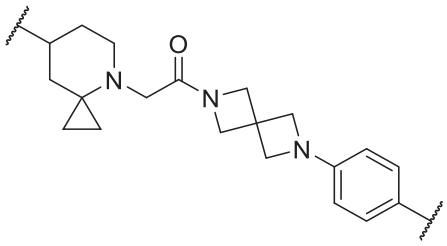





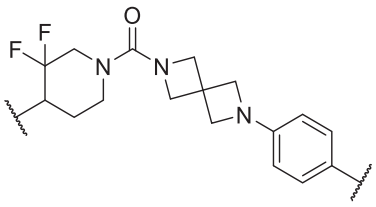
En ciertas modalidades L^2 se selecciona de:

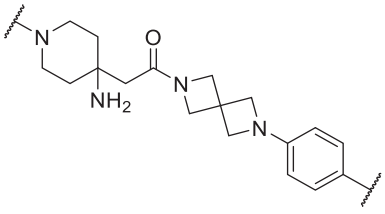







5

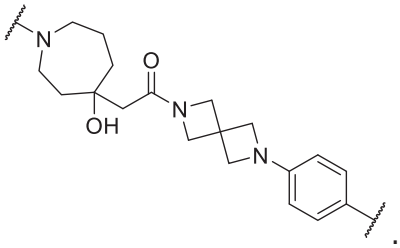






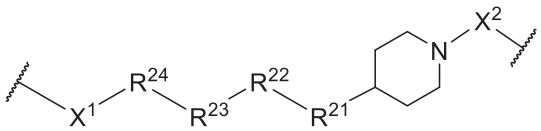


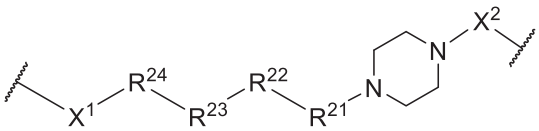
y

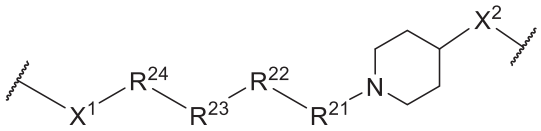


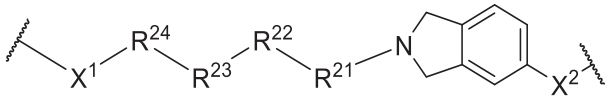
.

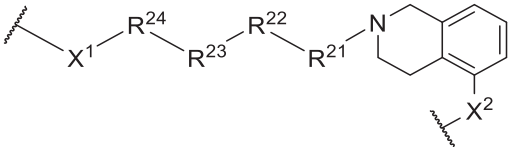
En ciertas modalidades L^2 se selecciona de:

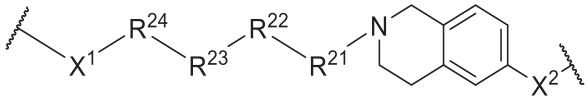


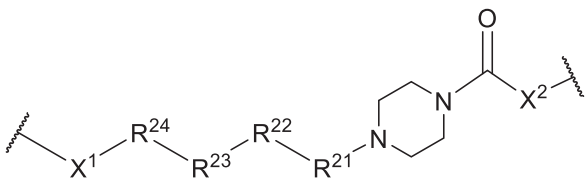


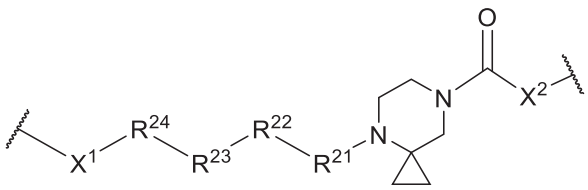


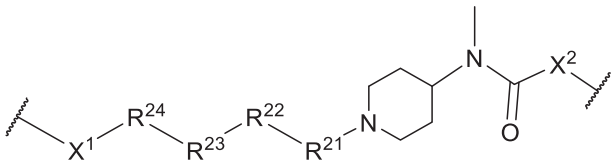


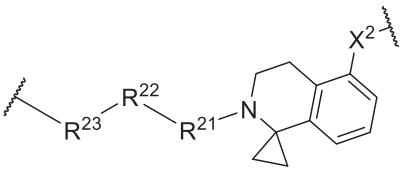


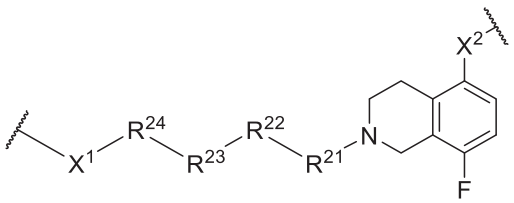




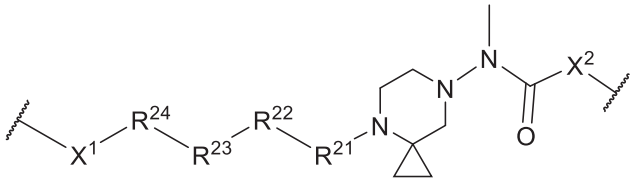






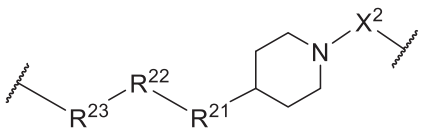


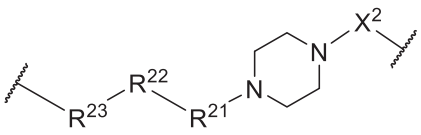
o

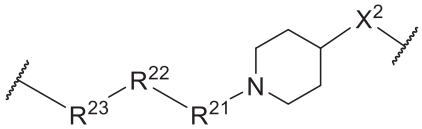


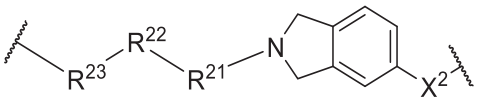
.

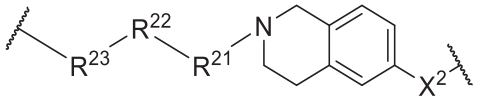
En ciertas modalidades L^2 se selecciona de:

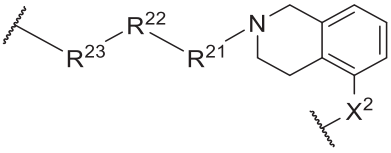


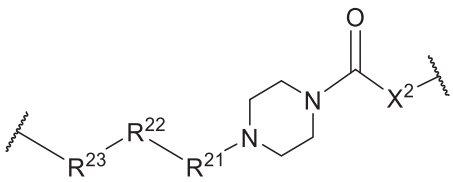


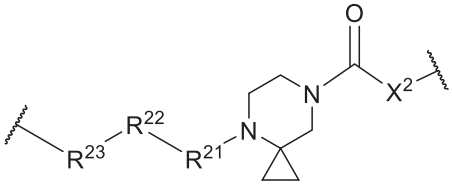


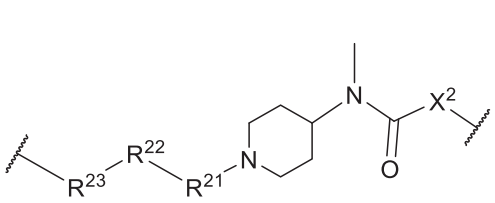
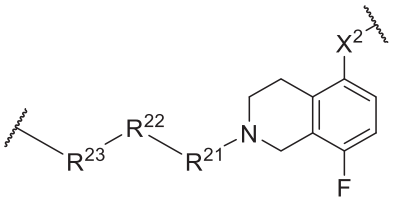
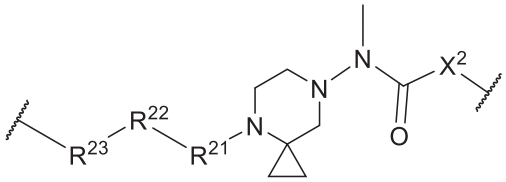




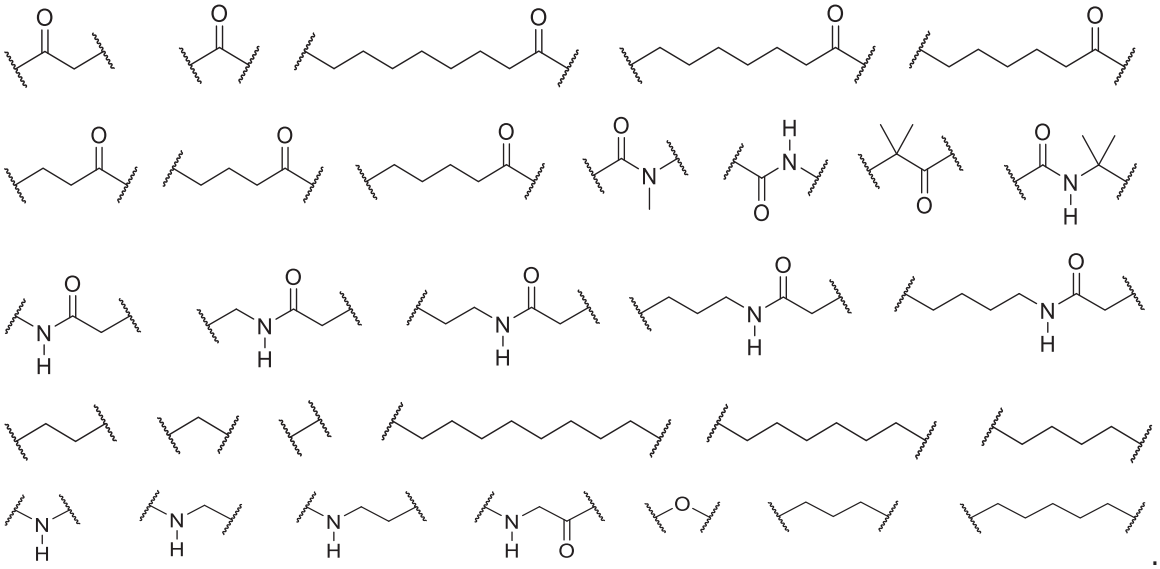




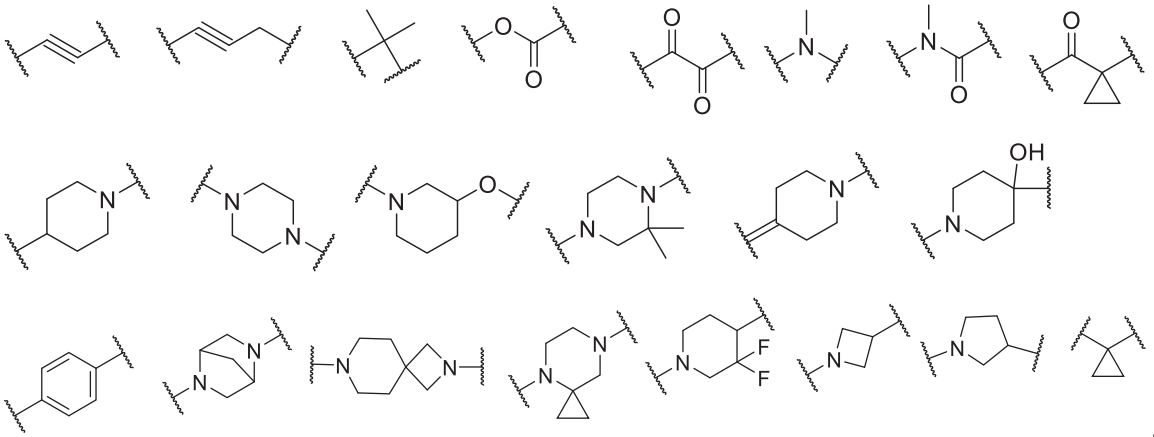


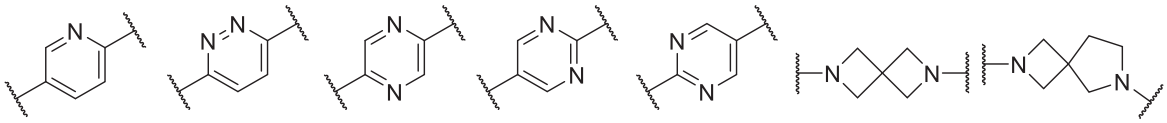


y

.

Ejemplos no limitativos de las porciones de R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, y R^{24} incluyen:

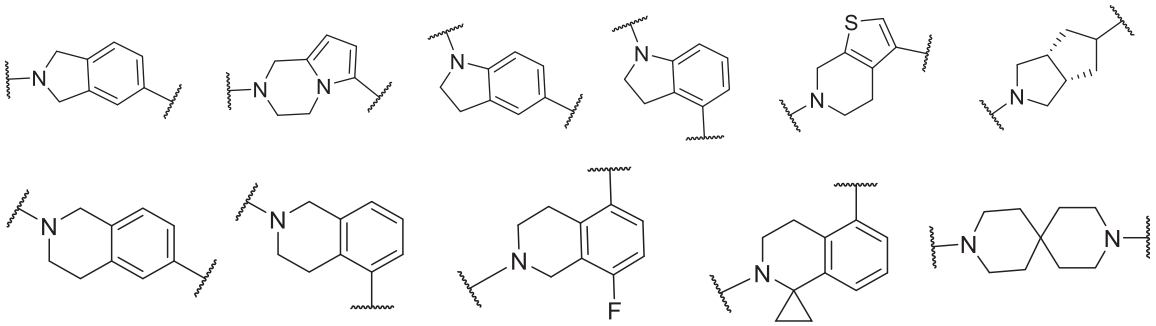

.

Ejemplos no limitativos adicionales de las porciones de R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, y R^{24} incluyen:


.



Ejemplos no limitativos adicionales de las porciones de R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, y R^{24} incluyen:



.

En modalidades adicionales, la porción del Enlazador (L^2) es un (poli)etilen glicol opcionalmente sustituido que tiene por lo menos 1, por lo menos 2, por lo menos 3, por lo menos 4, por lo menos 5, por lo menos 6, por lo menos 7, por lo menos 8, por lo menos 9, por lo menos 10, unidades de etilenglicol, o grupos alquilo opcionalmente sustituidos intercalados con átomos de O, N, S, P o Si opcionalmente sustituidos.

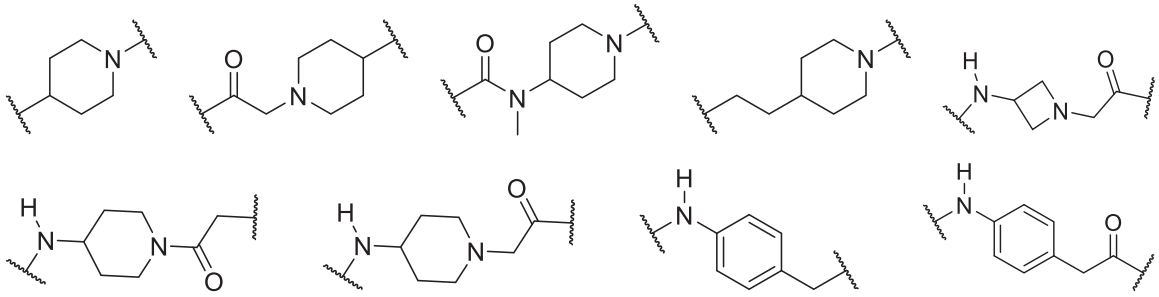
En ciertas modalidades, el Enlazador (L^2) está flanqueado, sustituido o intercalado con un grupo arilo, fenilo, bencilo, alquilo, alquileno o heterociclo.

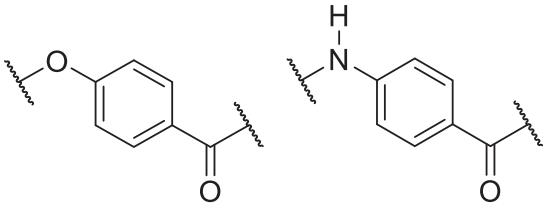
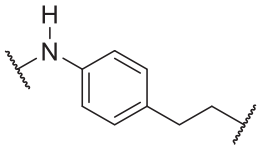
En ciertas modalidades, el Enlazador (L^2) puede ser asimétrico o simétrico.

En ciertas modalidades, el Enlazador (L^2) puede ser una cadena no lineal, y puede ser o incluir porciones alifáticas o aromáticas o heteroaromáticas.

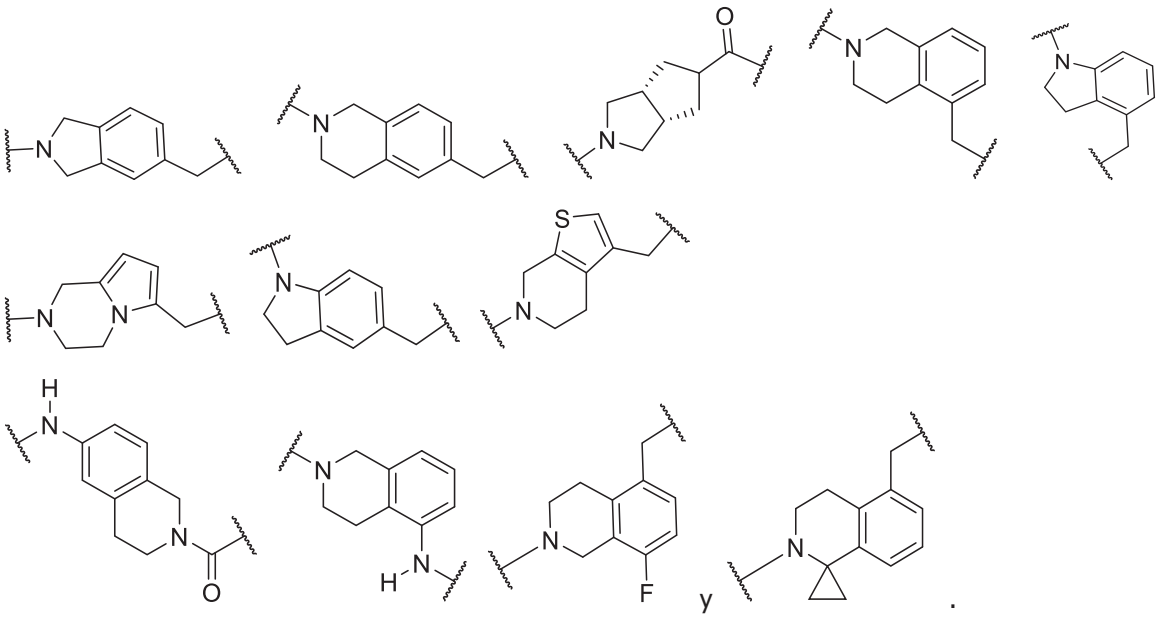
En cualquiera de las modalidades de los compuestos descritos en el presente, el grupo Enlazador puede ser cualquier porción adecuada como se describe en la presente.

En ciertas modalidades, el Enlazador (L^2) se selecciona del grupo que consiste en:



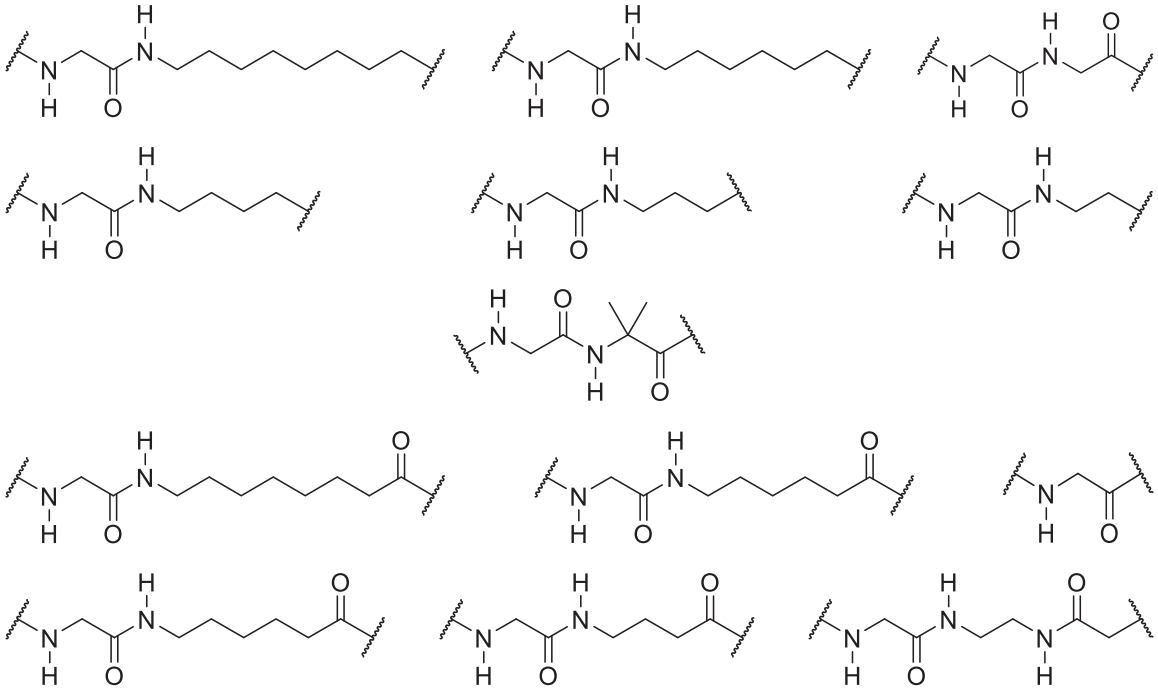

y

.

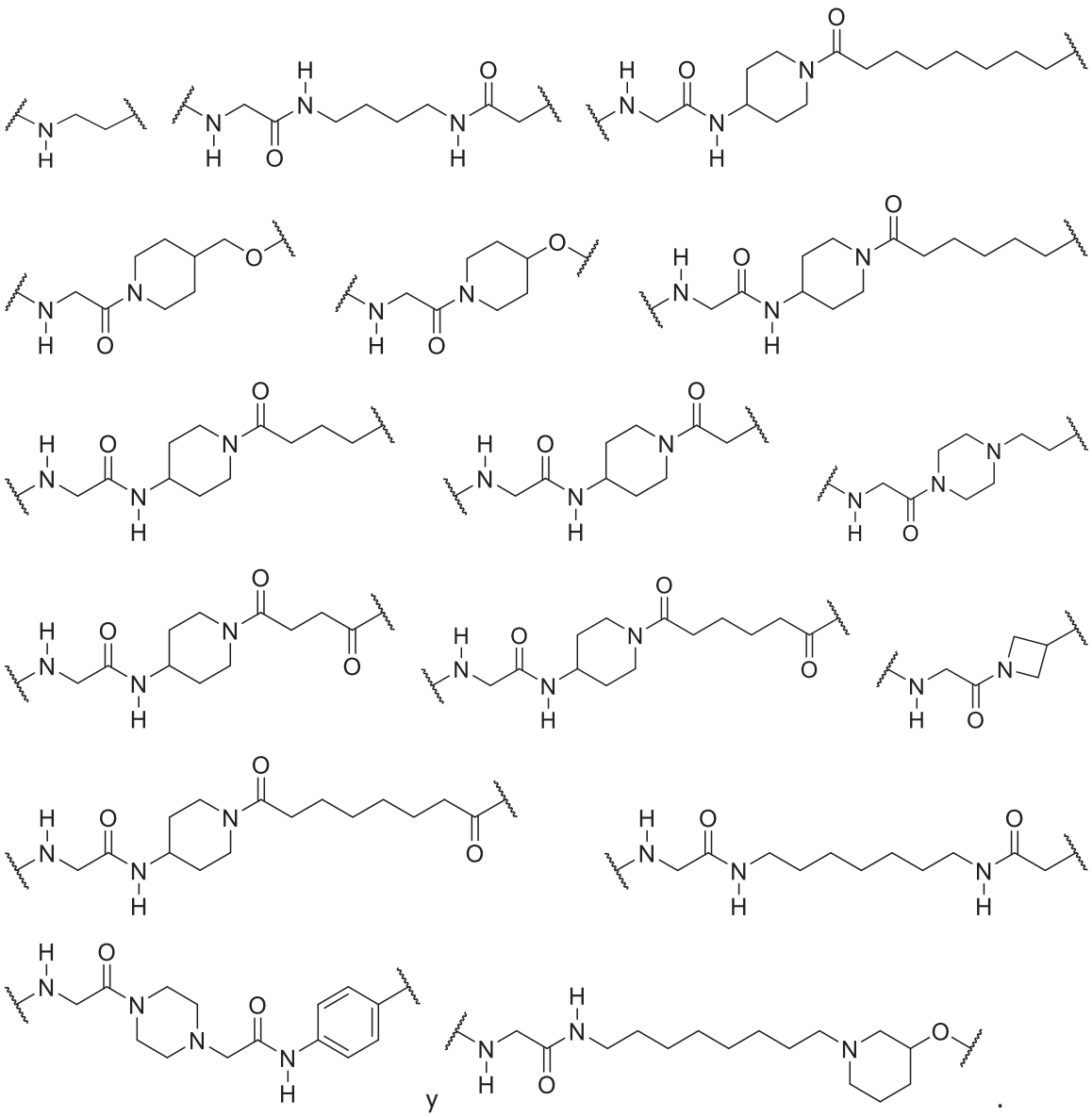
En ciertas modalidades, el enlazador (L^2) se selecciona del grupo que consiste en:


y

.

En ciertas modalidades, el enlazador (L^2) se selecciona del grupo que consiste en:

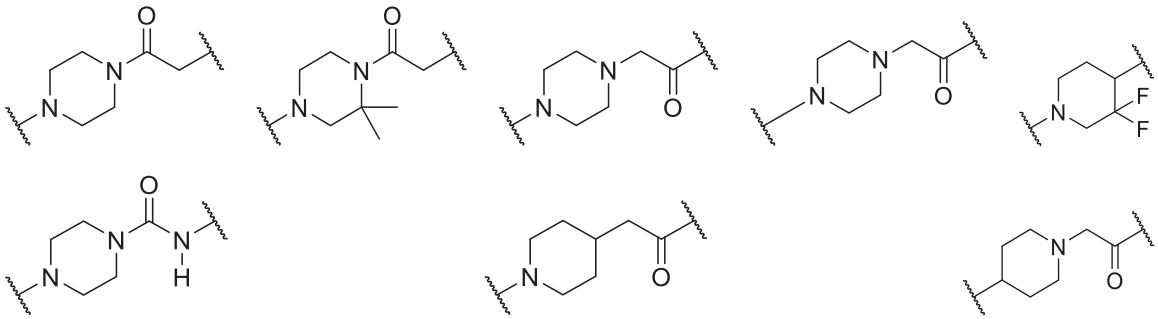


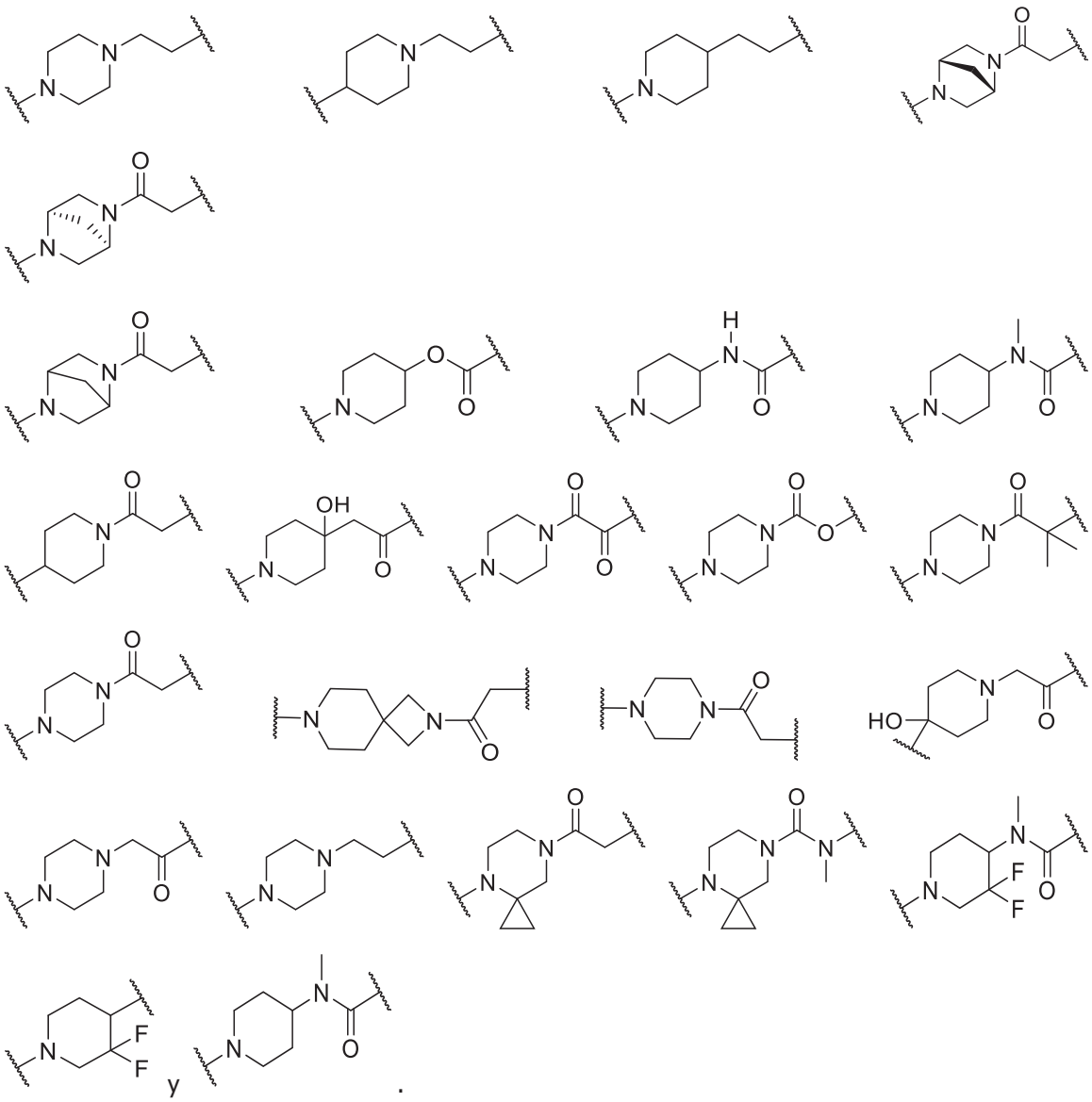


y

.

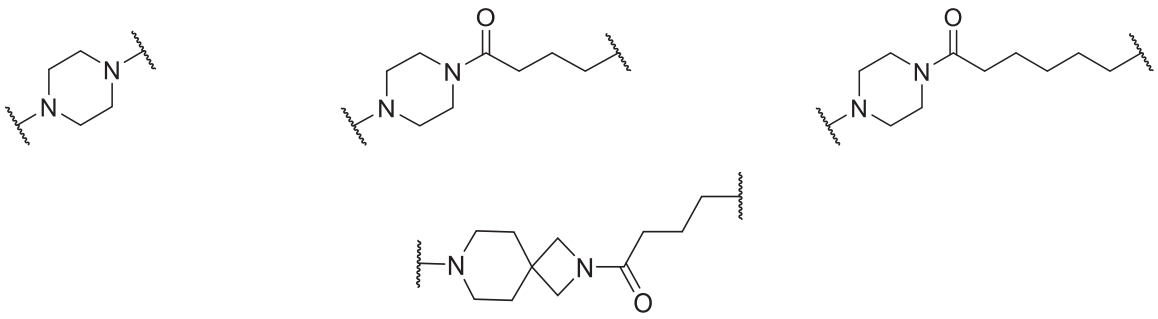
En ciertas modalidades, el enlazador (L^2) se selecciona del grupo que consiste en:

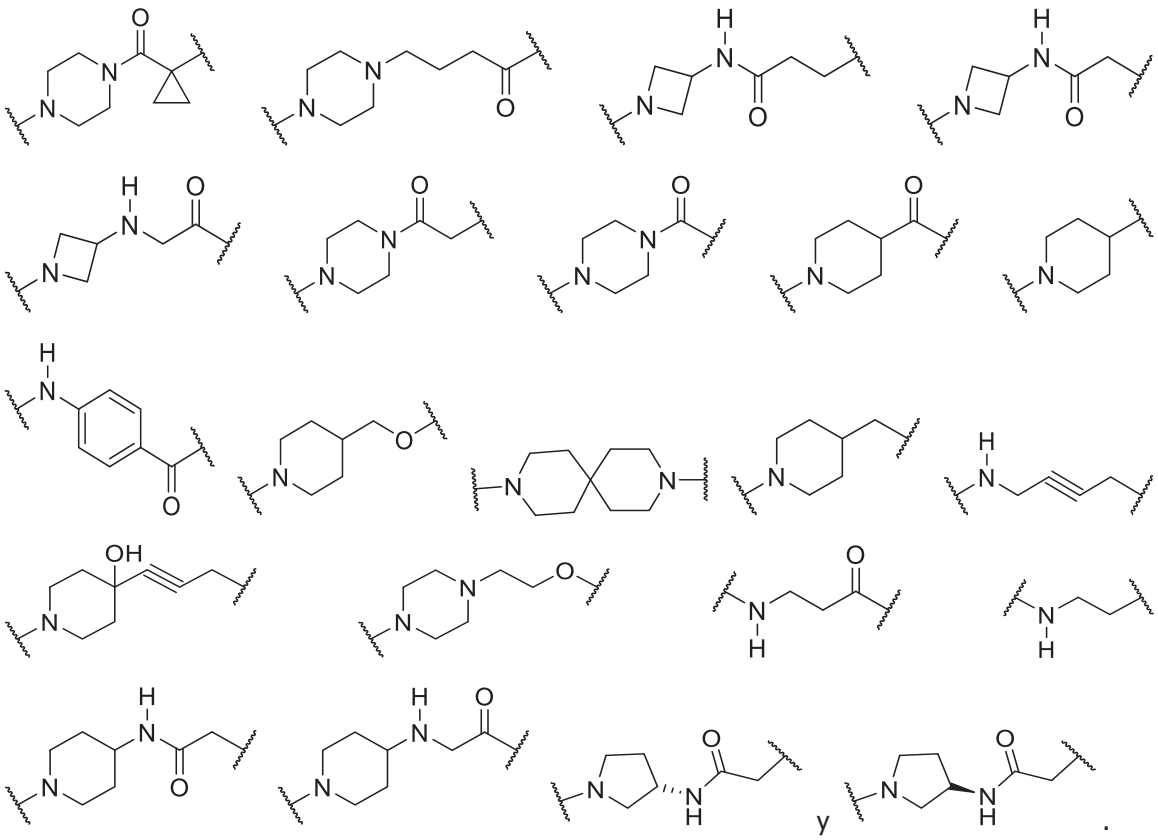




y .

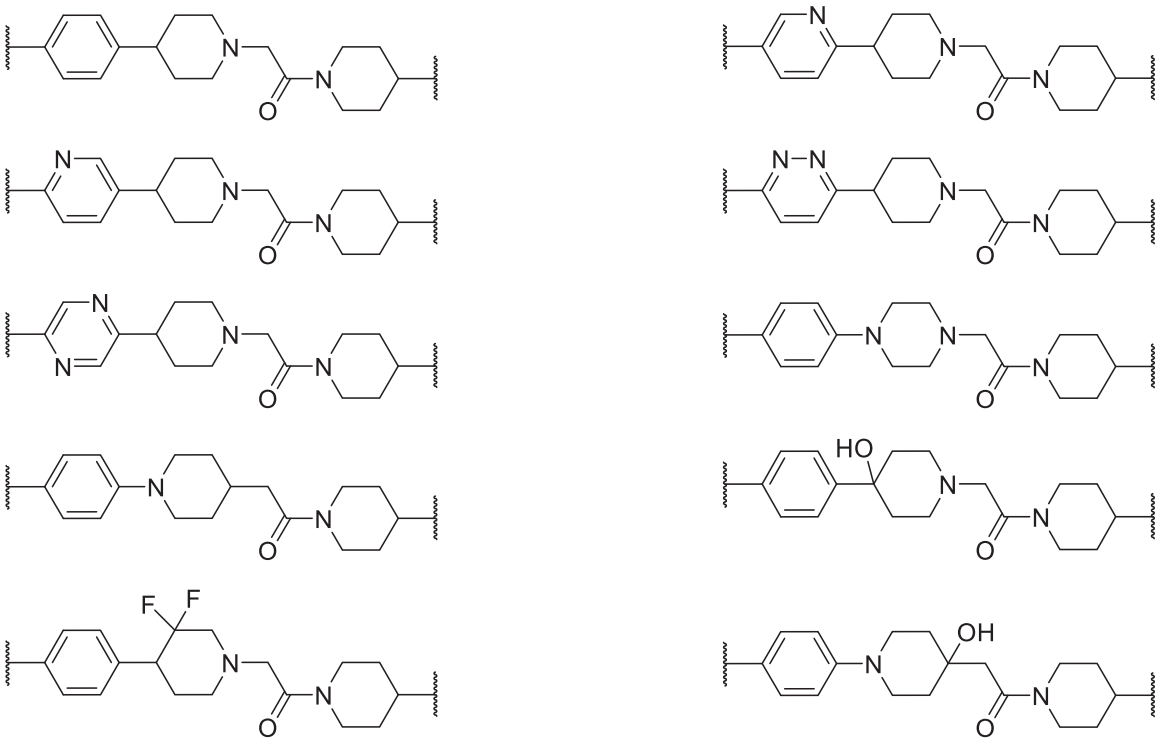
En ciertas modalidades, el enlazador (L^2) se selecciona del grupo que consiste en:

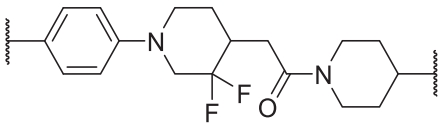
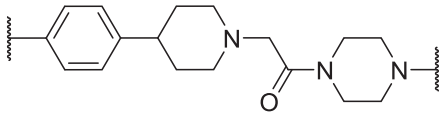
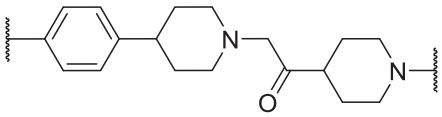
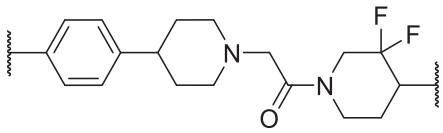
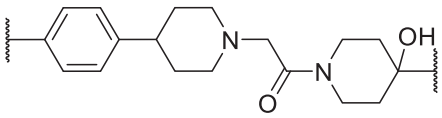
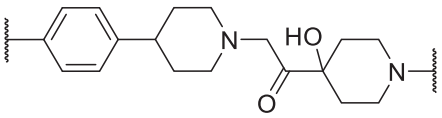
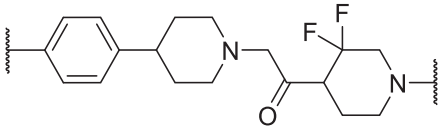




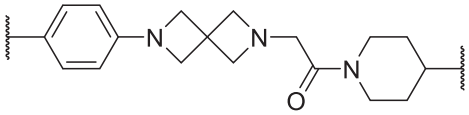
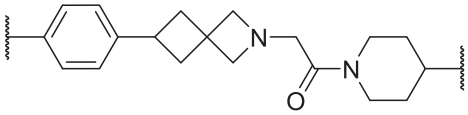
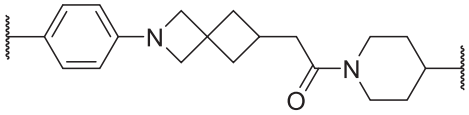
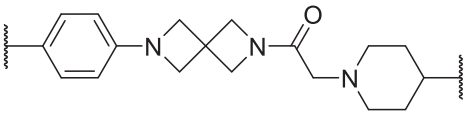
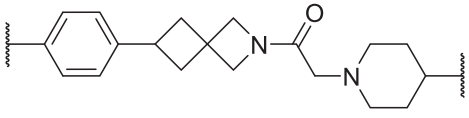
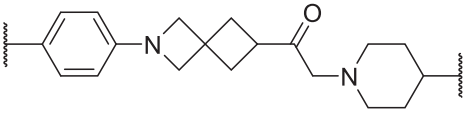
y .

En ciertas modalidades, el enlazador (L^2) se selecciona del grupo que consiste en:

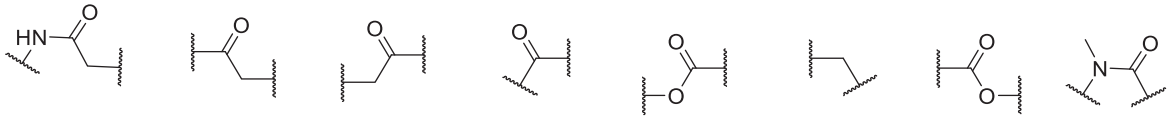
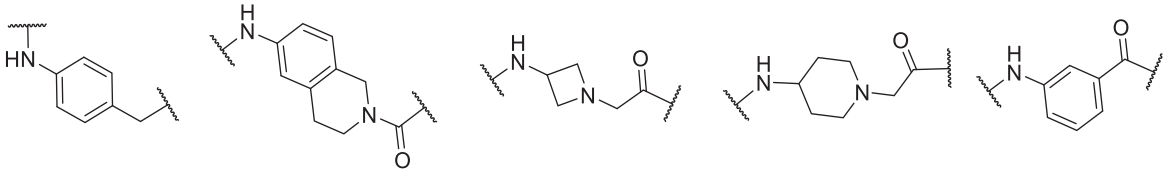
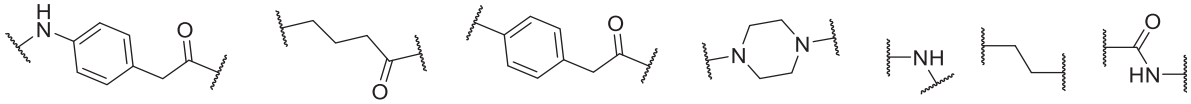
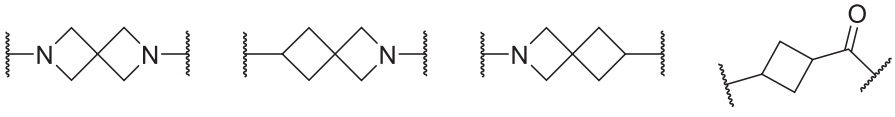








y

.

En ciertas modalidades, el enlazador (L^2) se selecciona del grupo que consiste en:






y

.

En ciertas modalidades, el enlazador (L^2) o una porción del mismo se selecciona de:

V. MÉTODOS DE TRATAMIENTO

Un compuesto de la presente invención se puede utilizar en una cantidad efectiva para tratar a un paciente, que necesita en mismo o para tratar cualquier trastorno mediado por EGFR.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un compuesto como se describe en la presente, o un enantiómero, diastereómero o estereoisómero del mismo, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica, para usarse en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de cáncer en un paciente que lo necesita; en donde existe una necesidad de inhibición de EGFR para el tratamiento o prevención del cáncer.

En un aspecto, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar un cáncer mediado por EGFR, en donde el EGFR ha mutado del tipo silvestre. Existen un número de posibilidades para las mutaciones del EGFR. En ciertas modalidades no limitativas, la mutación se encuentra en el exón 18, el exón 19, el exón 20 o el exón 21, o cualquier combinación de los mismos. En ciertas modalidades no limitativas, la mutación está en la posición L858, E709, G719, C797, L861, T790, o L718 o cualquier combinación de las mismas. En ciertas modalidades, la mutación es una mutación L858R, T790M, L718Q, L792H, y/o C797S o cualquier combinación de las mismas.

En ciertos aspectos, el cáncer ha desarrollado una o más mutaciones del EGFR después del tratamiento con por lo menos un inhibidor de EGFR que puede ser un inhibidor no covalente (incluyendo, más no limitándose a, gefitinib, erlotinib, lapatinib o vandetanib) o un inhibidor covalente (tal como afatinib, osimertinib o dacomitinib). En otro aspecto, el cáncer ha desarrollado una o más mutaciones del EGFR después del tratamiento con un anticuerpo tal como cetuximab, panitumab o necitumab. En incluso otro aspecto, el cáncer tiene una o más mutaciones del EGFR o mutaciones no EGFR que hacen que el cáncer sea intrínsecamente resistente al tratamiento con inhibidores de EGFR, por ejemplo, una inserción somática del exón 20, una mutación asomática de PIK3CA, pérdida de la expresión de PTEN, amplificación de MET o una mutación de KRAS.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar un cáncer que es resistente a, o ha adquirido una resistencia a, un inhibidor de EGFR de primera generación tal como erlotinib, gefitinib, y/o lapatinib. En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar un cáncer que es resistente a, o ha adquirido una resistencia a un inhibidor de EGFR de segunda generación tal como afatinib y/o dacomitinib. En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar un cáncer que es resistente a, o ha adquirido una resistencia a un inhibidor de EGFR de tercera generación tal como osimertinib.

En algunas modalidades, la proteína del EGFR mutada en el tejido enfermo tiene una mutación L858, por ejemplo L858R.

En ciertas modalidades, el compuesto de la presente invención se utiliza para tratar un

trastorno mediado por EGFR mutante, en el que EGFR tiene una mutación en uno de los sitios de aminoácidos enumerados a continuación. La mutación, por ejemplo, se puede seleccionar de una de las mutaciones ejemplares listadas, o puede ser una mutación diferente.

Aminoácido	**Mutaciones ejemplares**
C797	C797S
E709	E709A, E709G, E709K, E709V
G719	G719A, G719S, G719C, G719D
G724	G724S
G119	G119A
G796	G796S, G796C
L718	L718V, L718Q
L792	L792H; L792V
L858	L858R
L861	L861Q
S768	S768I
T790	T790M

En determinadas modalidades, el trastorno mediado por EGFR mutante tiene dos mutaciones seleccionadas del cuadro anterior. En otras modalidades, el trastorno mediado por EGFR mutante tiene tres mutaciones seleccionadas del cuadro anterior. En otras modalidades, el trastorno mediado por EGFR mutante tiene cuatro o más mutaciones, que se pueden seleccionar opcionalmente del cuadro anterior.

En ciertas modalidades el trastorno mediado por EGFR mutante tiene una mutación L858R y una mutación adicional que puede ser seleccionada opcionalmente del cuadro anterior. En algunas de estas modalidades, el trastorno mediado por EGFR mutante tiene una mutación L858R y dos mutaciones adicionales que pueden ser seleccionadas opcionalmente del cuadro anterior. En otras modalidades el trastorno mediado por EGFR mutante tiene una mutación L858R y tres mutaciones adicionales que pueden ser seleccionadas opcionalmente del cuadro anterior.

En ciertas modalidades el trastorno mediado por EGFR mutante tiene una mutación T790M y una mutación adicional seleccionada opcionalmente del cuadro anterior. En otras modalidades, el trastorno mediado por EGFR mutante tiene una mutación T790M y dos mutaciones adicionales seleccionadas opcionalmente del cuadro anterior. En otras modalidades el trastorno mediado por EGFR mutante tiene una mutación T790M y tres mutaciones adicionales seleccionadas opcionalmente del cuadro anterior.

En ciertas modalidades el trastorno mediado por EGFR mutante tiene una mutación L718Q y una mutación adicional seleccionada opcionalmente del cuadro anterior. En otras modalidades, el trastorno mediado por EGFR mutante tiene una mutación L718Q y dos mutaciones adicionales seleccionadas opcionalmente del cuadro anterior. En otras modalidades el trastorno mediado por EGFR mutante tiene una mutación L718Q y tres mutaciones adicionales seleccionadas opcionalmente del cuadro anterior.

En ciertas modalidades, el trastorno mediado por EGFR es cáncer mediado por EGFR mutante.

En ciertas modalidades, el cáncer mediado por EGFR tiene una mutación de S768I, L718V, L792H, L792V, G796S, G796C, G724S, y/o G719A.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar un cáncer mediado por EGFR que tiene una mutación de cambio de marco, por ejemplo, una eliminación breve en el marco. En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar un cáncer mediado por EGFR, en donde el EGFR tiene una deleción del exón 19. En ciertas modalidades, la deleción del exón 19 es una deleción que incluye los aminoácidos LREA (L747-A750). En ciertas modalidades, la deleción del exón 19 es una deleción que incluye los aminoácidos ELREA (E746-A750).

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar un cáncer mediado por EGFR, en donde el EGFR tiene una mutación L858R en el exón 21.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención es más activo contra un trastorno impulsado por un EGFR mutante que un EGFR tipo silvestre.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar un cáncer mediado por EGFR, en donde el EGFR tiene una o más deleciones del exón 18.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar EGFR con una mutación E709, por ejemplo, E709A, E709G, E709K o E709V.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar EGFR con una mutación L718, por ejemplo, L718Q.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar EGFR con una mutación G719, por ejemplo, G719S, G719A, G719C o G719D.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar un cáncer mediado por EGFR, en donde el EGFR tiene una o más inserciones en el exón 19 y/o una o más inserciones en el exón 20.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar el cáncer de EGFR mutante S7681. En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar el cáncer de EGFR mutante EGFR L861Q. En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar el cáncer de EGFR mutante C797S.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar un cáncer de EGFR mutante T790M, L858R.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar un cáncer de EGFR mutante L718Q, L858R.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar un cáncer de EGFR mutante L792H, L858R.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar un cáncer

de EGFR mutante C797S, L858R.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar un cáncer que es resistente a por lo menos un inhibidor de EGFR, por ejemplo, un cáncer que es resistente a un inhibidor de EGFR de primera generación tal como erlotinib, gefitinib, y/o lapatinib. En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar un cáncer que tiene resistencia adquirida a un inhibidor de EGFR de primera generación, por ejemplo un cáncer que tiene resistencia adquirida a un inhibidor de EGFR de primera generación tal como erlotinib, gefitinib, y/o lapatinib.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar un cáncer que es resistente a un inhibidor de EGFR de segunda generación tal como afatinib y/o dacomitinib. En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar un cáncer que tiene resistencia adquirida a un inhibidor de EGFR de segunda generación, por ejemplo, un cáncer que tiene resistencia adquirida a un inhibidor de EGFR de segunda generación tal como afatinib y/o dacomitinib.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar un cáncer que es resistente a un inhibidor de EGFR de tercera generación tal como osimertinib. En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se utiliza para tratar un cáncer que tiene resistencia adquirida a un inhibidor de EGFR de tercera generación, por ejemplo un cáncer que tiene resistencia adquirida a un inhibidor de EGFR de tercera generación tal como osimertinib.

En ciertas modalidades, el método comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto activo o su sal como se describe en la presente, que incluye opcionalmente un excipiente, portador o adyuvante farmacéuticamente aceptable (es decir, una composición farmacéuticamente aceptable), u opcionalmente en combinación o alternancia con otro agente bioactivo o combinación de agentes, para un paciente que lo necesite.

En ciertas modalidades, la presente invención proporciona un método para tratar cualquiera de los trastornos descritos en la presente, en un paciente que lo necesita.

En otras modalidades, al paciente se le administra un agente terapéutico adicional. En otras modalidades, el compuesto como se describe en la presente, y el agente terapéutico adicional se administran simultánea o secuencialmente.

En ciertas modalidades, la solicitud proporciona un método para prevenir cualquiera de los trastornos descritos en la presente, en un paciente que lo necesita.

En ciertas modalidades, el paciente es un humano.

Como degradadores de EGFR, los compuestos y composiciones de esta solicitud son particularmente útiles para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad, condición o trastorno en los que un EGFR está implicado en la enfermedad, condición o trastorno.

En un aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar o disminuir la

severidad de una enfermedad, condición o trastorno en donde el EGFR está implicado en el estado de enfermedad.

Otro aspecto de la presente invención proporciona un método para tratar o prevenir una enfermedad proliferativa. El método comprende administrar una cantidad efectiva de una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se describe en la presente, o un enantiómero, diastereómero, o estereoisómero del mismo, o sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y, opcionalmente, un portador farmacéuticamente aceptable para un paciente que lo necesite.

En algunas modalidades, la enfermedad es mediada por EGFR. En otras modalidades, el EGFR juega un papel en el inicio o desarrollo de la enfermedad.

En ciertas modalidades, la enfermedad o trastorno es cáncer o una enfermedad de proliferación.

En ciertas modalidades, el trastorno mediado por EGFR es una proliferación celular anormal, incluyendo, más no limitándose a un cáncer sólido o hematológico.

En ciertas modalidades, el cáncer hematológico es la leucemia mielógena aguda (AML), la leucemia linfoblástica aguda (ALL), la leucemia de células T linfoblásticas, la leucemia mielógena crónica (CML), la leucemia linfocítica crónica (CLL), la leucemia de células pilosas, la leucemia neutrofílica crónica (CNL), leucemia linfoblástica aguda de células T, leucemia monocítica aguda, plasmocitoma, leucemia inmunoblástica de células grandes, leucemia de células del manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica, leucemia de linaje mixto (MLL), eritroleucemia, linfoma maligno, linfoma de Hodgkins, linfoma no Hodgkins, linfoma linfoblástico de células T, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, leucemia linfoblástica aguda de células B, linfoma difuso de células B grandes, Myc y leucemia de células B (BCL)2 y/o reordenamientos/sobreexpresión de BCL6 [linfoma de doble y triple golpe], neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa, linfoma de células del manto, incluyendo el linfoma de células del manto resistente a bortezomib.

Los tumores sólidos que se pueden tratar con los compuestos descritos en la presente incluyen, pero no se limitan a, cánceres de pulmón, incluyendo el cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC) y el cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), cánceres de mama que incluyen cáncer de mama inflamatorio, cáncer de mama ER positivo, incluido el cáncer de mama ER positivo resistente al tamoxifeno y el cáncer de mama triple negativo, cánceres de colon, carcinomas de línea media, cánceres de hígado, cánceres renales, cánceres de próstata, incluyendo el cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC), cánceres de cerebro, incluyendo gliomas, glioblastomas, neuroblastomas y meduloblastoma que incluye meduloblastoma amplificado por MYC, cánceres colorrectales, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, rabdomiosarcomas, ependimomas, cánceres de cabeza y cuello, melanomas, carcinomas de células escamosas, cánceres de ovario, cánceres de

páncreas, incluidos los adenocarcinomas ductales de páncreas (PDAC) y los tumores neuroendocrinos pancreáticos (PanNET), osteosarcomas, tumores óseos de células gigantes, cánceres de tiroides, cánceres de vejiga, cánceres uroteliales, cánceres de vulva, cánceres de cuello uterino, cánceres de endometrio, mesoteliomas, cánceres esofágicos, cánceres de glándulas salivales, cáncer gástrico, cánceres nasofarángicos, cánceres bucales, cánceres de la boca, GIST (tumores del estroma gastrointestinal), carcinomas de línea media NUT, cánceres testiculares, carcinomas de células escamosas, carcinomas hepatocelulares (HCC), Tumores sólidos impulsados por MYCN y carcinomas de línea media NUT (NMC).

En modalidades adicionales, la enfermedad o trastorno es sarcoma de los huesos, músculos, tendones, cartílagos, nervios, grasa o vasos sanguíneos.

En modalidades adicionales, la enfermedad o trastorno es sarcoma de tejidos blandos, sarcoma óseo u osteosarcoma.

En modalidades adicionales, la enfermedad o trastorno es angiosarcoma, fibrosarcoma, liposarcoma, leiomiosarcoma, sarcoma de Karposi, osteosarcoma, tumor del estroma gastrointestinal, sarcoma sinovial, sarcoma pleomórfico, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, sarcoma de células reticulares, meningiosarcoma, sarcoma botrioide, rabdomiosarcoma o rabdomiosarcoma embrionario.

En ciertas modalidades, el trastorno es un sarcoma de hueso, músculo, tendón, cartílago, nervio, grasa o vaso sanguíneo.

En modalidades adicionales, la enfermedad o trastorno es mieloma múltiple.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente del mismo se utiliza como un medicamento en tratamiento terapéutico y/o profiláctico de un paciente con mutaciones activadoras de EGFR según lo determinado por secuenciación de próxima generación (NGS), que padece cáncer, en particular cáncer de pulmón de células no pequeñas, que comprende determinar el estado de mutaciones activadoras de EGFR en dicho paciente y luego administrar el compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a dicho paciente.

En otras modalidades, la enfermedad o trastorno es inflamación, artritis, artritis reumatoide, espondiartropatías, artritis gotosa, osteoartritis, artritis juvenil y otras afecciones artríticas, neuroinflamación, alergia, dolor, dolor neuropático, fiebre, trastornos pulmonares, inflamación pulmonar, dificultad respiratoria en adultos, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfermedad hepática y nefritis, afecciones gastrointestinales, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, gastritis, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedades ulcerativas, úlceras gástricas, enfermedad autoinmune, reacción de injerto contra huésped y rechazos de aloinjertos, cáncer, leucemia, linfoma, cáncer colorrectal, cáncer

de cerebro, cáncer de hueso, neoplasia derivada de la llamada epitelial (carcinoma epitelial), carcinoma de células basales, adenocarcinoma, cáncer gastrointestinal, cáncer de labio, cáncer de boca, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de piel, cáncer de células escamosas y/o de células basales, cáncer de próstata, carcinoma de células renales y otros cánceres conocidos que afectan a las células epiteliales de todo el cuerpo, leucemia mielógena crónica (CML), leucemia mieloide aguda (AML) y leucemia promielocítica aguda (APL), angiogénesis que incluye neoplasia, metástasis, trastornos del sistema nervioso central, trastornos del sistema nervioso central que tienen un componente inflamatorio o apoptótico, neuropatía periférica o linfoma de células B.

En otras modalidades, la composición farmacéutica que comprende el compuesto como se describe en la presente, y el agente terapéutico adicional se administran simultánea o secuencialmente.

En otras modalidades, la enfermedad o trastorno es cáncer. En modalidades adicionales, el cáncer es cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de cerebro, cáncer de riñón, cáncer de ovario, cáncer de estómago, cáncer de piel, cáncer de huesos, cáncer gástrico, cáncer de mama, cáncer de páncreas, glioma, glioblastoma, carcinoma hepatocelular, carcinoma papilar renal, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, leucemias, linfomas, mielomas, tumores sólidos, cánceres hematológicos o cánceres sólidos.

En algunas modalidades, dicho método se utiliza para tratar o prevenir una condición selecciona de enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, enfermedades proliferativas e hiperproliferativas, y enfermedades mediadas inmunológicamente. En ciertas modalidades, dicha condición se selecciona de un trastorno proliferativo.

Un aspecto de esta solicitud proporciona compuestos que son útiles para el tratamiento de enfermedades, trastornos y condiciones caracterizados por una proliferación celular excesiva o anormal. Dichas enfermedades, incluyen pero no se limitan, a una enfermedad proliferativa o hiperproliferativa. Ejemplos de enfermedades proliferativas o hiperproliferativas incluyen, sin limitación, cáncer. El término "cáncer" incluye, pero no se limitan a los siguientes tipos de cáncer: mama; ovario; cuello uterino; próstata; testículos, tracto genitourinario; esófago; laringe, glioblastoma; neuroblastoma; estómago; piel, queratoacantoma; pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón; hueso; colon; colorrectal; adenoma; páncreas, adenocarcinoma; tiroides, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar; seminoma; melanoma; sarcoma; carcinoma de vejiga; carcinoma hepático y vías biliares; carcinoma de riñón; trastornos mieloides; trastornos linfoides, enfermedad de Hodgkin, células pilosas; cavidad bucal y faringe (oral), labio, lengua, boca, faringe; intestino delgado;

colonrecto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central; leucemia mieloide crónica (CML) y leucemia. El término "cáncer" incluye, pero no se limita a, los siguientes tipos de cáncer: mieloma, linfoma o un cáncer seleccionado de gástrico, renal y los siguientes tipos de cáncer: cáncer de cabeza y cuello, orofaríngeo, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), endometrio, hepatocarcinoma , linfoma no Hodgkin y pulmonar.

El término "cáncer" se refiere a cualquier cáncer provocado por la proliferación de células neoplásicas malignas, tales como tumores, neoplasias, carcinomas, sarcomas, leucemias, linfomas y similares. Por ejemplo, los tipos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, mesotelioma, leucemias y linfomas tales como linfomas cutáneos de células T (CTCL), linfomas no cutáneos de células T periféricas, linfomas asociados con el virus linfotrófico de células T humanas (HTLV) tales como leucemia/linfoma de células T adultas (ATLL), linfoma de células B, leucemias no linfocíticas agudas, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, leucemia mielógena aguda, linfomas y mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin, leucemia linfática aguda (ALL), leucemia linfática crónica (CLL), linfoma de Hodgkin, linfoma de Burkitt, linfoma de leucemia de células T del adulto, leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crónica (CML) o carcinoma hepatocelular. Ejemplos adicionales incluyen síndrome mielodisplásico, tumores sólidos infantiles tal como tumores cerebrales, neuroblastoma, retinoblastoma, tumor de Wilms, tumores óseos y sarcomas de tejidos blandos, tumores sólidos comunes en adultos como tipos de cáncer de cabeza y cuello, como cáncer oral, laríngeo, nasofaríngeo y esofágico, tipos de cáncer genitourinarios, como cáncer de próstata, vejiga, renal, uterino, ovárico, testicular, cáncer de pulmón, como cáncer de células pequeñas y no pequeñas, cáncer de mama, cáncer de páncreas, melanoma y otros tipos de cáncer de piel, cáncer de estómago, tumores cerebrales, tumores relacionados con el síndrome de Gorlin, tal como meduloblastoma o meningioma, y cáncer de hígado.

Formas ejemplares adicionales de cáncer incluyen pero no se limitan a cáncer de músculo esquelético o liso, cáncer de estómago, cáncer de intestino delgado, carcinoma de recto, cáncer de glándula salival, cáncer de endometrio, cáncer suprarrenal, cáncer anal, cáncer de recto, cáncer de paratiroides y cáncer de hipófisis.

Los tipos de cáncer para los que los compuestos de la presente pueden ser útiles en la prevención, tratamiento y estudio son, por ejemplo, carcinoma de colon, carcinoma de poliposis adenomatosa familiar y cáncer colorrectal hereditario sin poliposis, o melanoma. Además, los tipos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, carcinoma labial, carcinoma de laringe, carcinoma de hipofaringe, carcinoma de lengua, carcinoma de glándulas salivales, carcinoma gástrico, adenocarcinoma, cáncer de tiroides (carcinoma de tiroides medular y papilar), carcinoma renal, carcinoma de parénquima renal, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de cuerpo uterino, carcinoma de endometrio, carcinoma de corion, carcinoma testicular, carcinoma urinario, melanoma, tumores cerebrales como glioblastoma,

astrocitoma, meningioma, meduloblastoma y tumores neuroectodérmicos periféricos, carcinoma de vesícula biliar, carcinoma bronquial, mieloma múltiple, basaloma, teratoma, retinoblastoma, melanoma coroideo, seminoma, rabdomiosarcoma, craneofaringoma, osteosarcoma, condrosarcoma, miosarcoma, liposarcoma, fibrosarcoma, sarcoma de Ewing y plasmocitoma. En un aspecto de la solicitud, la presente solicitud contempla el uso de uno o más compuestos como se describe en la presente, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer, incluyendo sin limitación, los varios tipos de cáncer descritos en la presente.

En algunas modalidades, los compuestos de esta solicitud son útiles para tratar cáncer, tal como cáncer colorrectal, de tiroides, de mama y de pulmón; y trastornos mieloproliferativos, como policitemia vera, trombocitemia, metaplasia mieloide con mielofibrosis, leucemia mielógena crónica, leucemia mielomonocítica crónica, síndrome hipereosinofílico, leucemia mielomonocítica juvenil y mastocitosis sistémica. En algunas modalidades, el compuesto como se describe en la presente es útil para tratar trastornos hematopoyéticos, en particular, leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), leucemia promielocítica aguda y leucemia linfocítica aguda (ALL).

En ciertas modalidades, se puede usar un compuesto o su correspondiente sal, derivado isotópico farmacéuticamente aceptable como se describe en la presente en una cantidad efectiva para tratar a un hospedero, por ejemplo, un ser humano, con un linfoma o un trastorno o anomalía de la proliferación linfocítica o mielocítica. Por ejemplo, un compuesto como se describe en la presente se puede administrar a un hospedero que padece un linfoma de Hodgkin o un linfoma no Hodgkin. Por ejemplo, el hospedero puede padecer un linfoma no Hodgkin tal como, pero sin limitarse a: un linfoma relacionado con el SIDA; linfoma anaplásico de células grandes; linfoma angioinmunoblástico; linfoma blástico de células NK; linfoma de Burkitt; linfoma tipo Burkitt (linfoma de células pequeñas no escindidas); linfoma difuso de células pequeñas escindidas (DSCCL); leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico pequeño; linfoma cutáneo de células T; linfoma difuso de células B grandes; linfoma de células T de tipo enteropatía; linfoma folicular; linfoma hepatoesplénico de células T gama-delta; linfoma linfoblástico; linfoma de células del manto; linfoma de la zona marginal; linfoma nasal de células T; linfoma pediátrico; linfomas periféricos de células T; linfoma primario del sistema nervioso central; leucemias de células T; linfomas transformados; linfomas de células T relacionados con el tratamiento; histiocitosis de células de Langerhans; o macroglobulinemia de Waldenstrom.

En otra modalidad, se puede usar un compuesto o su correspondiente sal, o derivado isotópico farmacéuticamente aceptable como se describe en la presente en una cantidad efectiva para tratar a un paciente, por ejemplo, un ser humano, con un linfoma de Hodgkin, tal como, pero no limitado a: linfoma de Hodgkin clásico de esclerosis nodular (CHL); CHL de celularidad mixta; CHL con depleción de linfocitos; CHL rico en linfocitos; linfoma de Hodgkin con predominio de linfocitos; o LH con predominio de linfocitos nodulares.

Esta solicitud abarca además el tratamiento o prevención de los trastornos proliferativos celulares, tal como hiperplasias, displasias y lesiones precancerosas. La displasia es la forma más temprana de lesión precancerosa reconocible en una biopsia realizada por un patólogo. Los compuestos pueden administrarse con el fin de evitar que dichas hiperplasias, displasias o lesiones precancerosas continúen expandiéndose o se vuelvan cancerosas. Se pueden producir ejemplos de lesiones precancerosas en la piel, el tejido esofágico, la mama y el tejido intraepitelial cervical.

Como inhibidores de la proteína del EGFR, los compuestos y composiciones de esta solicitud también son útiles en las muestras biológicas. Un aspecto de la solicitud es inhibir la actividad de la proteína en una muestra biológica, cuyo método comprende poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto o composición como se describe en la presente. El término "muestra biológica", como se utiliza en la presente, significa una muestra *in vitro* o ex vivo, que incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos. La inhibición de la actividad de la proteína en una muestra biológica es útil para una variedad de propósitos que se conocen por un experto en la técnica. Ejemplos de cada propósito incluyen pero no se limitan a, transfusión de sangre, trasplante de órganos y almacenamiento de muestras biológicas.

Otro aspecto de esta solicitud es el estudio de la proteína del EGFR en fenómenos biológicos y patológicos; el estudio de las vías de transducción de señales intracelulares mediadas por dichas proteínas; y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de proteínas. Ejemplos de dichos usos incluyen, pero no se limitan a, ensayos biológicos tal como ensayos enzimáticos y ensayos basados en células.

De acuerdo con lo anterior, la presente solicitud proporciona además un método para prevenir o tratar cualquiera de las enfermedades o trastornos descritos arriba en un paciente que necesita dicho tratamiento, cuyo método comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se describe en la presente, o un enantiómero, diastereómero, o estereoisómero del mismo, o sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Para cualquiera de los usos anteriores, la dosis requerida también va a variar dependiendo del modo de administración, la condición particular a ser tratada y el efecto deseado.

VI. TERAPIA DE COMBINACIÓN

Los compuestos descritos, descritos en la presente se pueden utilizar en una cantidad efectiva solos o en combinación con otro compuesto de la presente invención u otro agente bioactivo o segundo agente terapéutico para tratar a uh paciente tal como un ser humano con un trastorno mediado por EGFR, incluyendo más no limitándose a los descritos en la presente.

El término "agente bioactivo" se usa para describir un agente, distinto del compuesto seleccionado de acuerdo con la presente invención, que puede usarse en combinación o alternancia con un compuesto de la presente invención para lograr el resultado de la terapia deseado. En ciertas modalidades, el compuesto de la presente invención y el agente bioactivo se administran de manera que sean activos in vivo durante períodos de tiempo superpuestos, por ejemplo, tienen Cmáx, Tmáx, AUC u otro parámetro farmacocinético superpuesto al período de tiempo. En otra modalidad, el compuesto de la presente invención y el agente bioactivo se administran a un paciente que lo necesita y que no tiene un parámetro farmacocinético superpuesto, sin embargo, uno tiene un impacto terapéutico sobre la eficacia terapéutica del otro.

En un aspecto de esta modalidad, el agente bioactivo es un inmunomodulador, que incluye, pero no se limita a, un inhibidor de punto de control, que incluye, como ejemplos no limitantes, un inhibidor de PD-1, inhibidor de PD-L1, inhibidor de PD-L2, inhibidor de CTLA-4, inhibidor de LAG-3, inhibidor de TIM-3, inhibidores de supresor de Ig de dominio V de activación de células T (VISTA), molécula pequeña, péptido, nucleótido u otro inhibidor. En ciertos aspectos, el modulador inmune es un anticuerpo, tal como un anticuerpo monoclonal.

Los inhibidores de PD-1 que bloquean la interacción de PD-1 y PD-L1 uniéndose al receptor de PD-1 y, a su vez, inhiben la inmunosupresión, incluyen, por ejemplo, nivolumab (Opdivo), pembrolizumab (Keytruda), pidilizumab, AMP-224 (AstraZeneca y MedImmune), PF-06801591 (Pfizer), MEDI0680 (AstraZeneca), PDR001 (Novartis), REGN2810 (Regeneron), SHR-12-1 (Jiangsu Hengrui Medicine Company e Incyte Corporation), TSR-042 (Tesaro) y el inhibidor de PD-L1/VISTA CA-170 (Curis Inc.). Los inhibidores de PD-L1 que bloquean la interacción de PD-1 y PD-L1 uniéndose al receptor de PD-L1 y, a su vez, inhiben la inmunosupresión, incluyen, por ejemplo, atezolizumab (Tecentriq), durvalumab (AstraZeneca y MedImmune), KN035 (Alphamab) y BMS-936559 (Bristol-Myers Squibb). Los inhibidores del punto de control de CTLA-4 que se unen a CTLA-4 e inhiben la inmunosupresión incluyen, pero no se limitan a, ipilimumab, tremelimumab (AstraZeneca y MedImmune), AGEN1884 y AGEN2041 (Agenus). Los inhibidores del punto de control LAG-3 incluyen, pero no se limitan a, BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb), GSK2831781 (GlaxoSmithKline), IMP321 (Prima BioMed), LAG525 (Novartis) y el inhibidor PD-1 y LAG-3 duales MGD013 (MacroGenics). Un ejemplo de inhibidor de TIM-3 es TSR-022 (Tesaro).

En ciertas modalidades, el inhibidor del punto de control se selecciona de nivolumab/OPDIVO®; pembrolizumab/KEYTRUDA®; y pidilizumab/CT-011, MPDL3280A/RG7446; MEDI4736; MSB0010718C; BMS 936559, una proteína de fusión PDL2/lg tal como AMP 224 o un inhibidor de B7-H3 (por ejemplo, MGA271), B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG 3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1 , CHK2, A2aR, ligandos de la familia B-7, o una combinación de los mismos.

En incluso otra modalidad, uno de los compuestos activos descritos en la presente se pueden administrar en una cantidad efectiva para el tratamiento de tejido anormal del sistema reproductor femenino tal como cáncer de mama, ovario, endometrio o útero, en combinación o alternancia con una cantidad efectiva de un inhibidor de estrógeno que incluye, pero no se limita a, un SERM (modulador selectivo del receptor de estrógeno), un SERD (degradador selectivo del receptor de estrógeno), un degradador completo del receptor de estrógeno u otra forma de antagonista o agonista de estrógeno parcial o completo. Los antiestrógenos parciales como el raloxifeno y el tamoxifeno retienen algunos efectos similares al estrógeno, incluida una estimulación del crecimiento uterino similar al estrógeno y también, en algunos casos, una acción similar al estrógeno durante la progresión del cáncer de mama que en realidad estimula el crecimiento del tumor. En contraste, fulvestrant, un antiestrógeno completo, no tiene una acción similar a la del estrógeno en el útero y es eficaz en tumores resistentes al tamoxifeno.

Ejemplos no limitativos de compuestos anti-estrógeno se proporcionan en WO 2014/19176 asignada a Astra Zeneca, WO2013/090921, WO 2014/203129, WO 2014/203132, y US2013/0178445 asignadas a Olema Pharmaceuticals, y Patente de E.U.A. Nos. 9,078,871, 8,853,423, y 8,703, 810, así como US 2015/0005286, WO 2014/205136, y WO 2014/205138.

Ejemplos no limitativos adicionales de los compuestos anti-estrógeno incluyen: SERMS tal como anordrina, bazedoxifeno, broparestriol, clorotrianiseno, citrato de clomifeno, ciclofenil, lasofoxifeno, ormeloxifeno, raloxifeno, tamoxifeno, toremifeno y fulvestratnt; inhibidores de aromatasa tales como aminoglutetimida, testolactona, anastrozol, exemestano, fadrozol, formestano y letrozol; y antigonadotropinas tales como leuprorelina, cetrorelix, alilestrenol, acetato de cloromadinona, acetato de ciproterona, acetato de delmadinona, didrogesterona, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de nomegestrol, acetato de noretisterona, progesterona y espironolactona.

Otros ligandos estrogénicos que se pueden usar de acuerdo con la presente invención se describen en la Patente de E.U.A. Nos. 4,418,068; 5,478,847; 5,393,763; y 5,457,117, WO2011/156518, Patente de E.U.A. Nos. 8,455,534 y 8,299,112, Patente de E.U.A. Nos. 9,078,871; 8,853,423; 8,703,810; US 2015/0005286; y WO 2014/205138, US2016/0175289, US2015/0258080, WO 2014/191726, WO 2012/084711; WO 2002/013802; WO 2002/004418; WO 2002/003992; WO 2002/003991; WO 2002/003990; WO 2002/003989; WO 2002/003988; WO 2002/003986; WO 2002/003977; WO 2002/003976; WO 2002/003975; WO 2006/078834; US 6821989; US 2002/0128276; US 6777424; US 2002/0016340; US 6326392; US 6756401; US 2002/0013327; US 6512002; US 6632834; US 2001/0056099; US 6583170; US 6479535; WO 1999/024027; US 6005102; EP 0802184; US 5998402; US 5780497, US 5880137, WO 2012/048058 y WO 2007/087684.

En otra modalidad, los compuestos activos descritos aquí se pueden administrar en una cantidad efectiva para el tratamiento de tejido anormal del sistema reproductor masculino, tal como

cáncer de próstata o testicular, en combinación o alternancia con una cantidad efectiva de un inhibidor de andrógeno (tal como testosterona) que incluye, pero no se limita a, un modulador selectivo del receptor de andrógenos, un degradador selectivo del receptor de andrógenos, un degradador completo del receptor de andrógenos u otra forma de antagonista de andrógenos parcial o completo. En ciertas modalidades, el cáncer de próstata o testicular es resistente a andrógenos.

Se proporcionan ejemplos no limitantes de compuestos antiandrógenos en el documento WO 2011/156518 y en las patentes de los Estados Unidos números 8,455,534 y 8,299,112. Ejemplos adicionales no limitantes de compuestos antiandrógenos incluyen: enzalutamida, apalutamida, acetato de ciproterona, acetato de clormadinona, espironolactona, canrenona, drospirenona, ketoconazol, topilutamida, acetato de abiraterona y cimetidina.

En ciertas modalidades, el agente bioactivo es un inhibidor de ALK. Los ejemplos de inhibidores de ALK incluyen, pero no se limitan a, Crizotinib, Alectinib, ceritinib, TAE684 (NVP-TAE684), GSK1838705A, AZD3463, ASP3026, PF-06463922, entrectinib (RXDX-101) y AP26113.

En ciertas modalidades, el agente bioactivo es un inhibidor de HER-2. Los ejemplos de inhibidores de HER-2 incluyen trastuzumab, lapatinib, ado-trastuzumab emtansina y pertuzumab.

En ciertas modalidades, el agente bioactivo es un inhibidor de CD20. Los ejemplos de inhibidores de CD20 incluyen obinutuzumab, rituximab, fatumumab, ibritumomab, tositumomab y ocrelizumab.

En ciertas modalidades, el agente bioactivo es un inhibidor de JAK3. Los ejemplos de inhibidores de JAK3 incluyen tasocitinib.

En ciertas modalidades, el agente bioactivo es un inhibidor de BCL-2. Ejemplos de inhibidores de BCL-2 incluyen venetoclax, ABT-199 (4-[4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il]-N-[[3-nitro-4-[[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino]fenil]sulfonil]-2-[(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi]benzamida), ABT-737 (4-[4-[[2-(4-clorofenil)fenil]metil]piperazin-1-il]-N-[4-[[(2R)-4-(dimetilamino)-1-fenilsulfanilbutan-2-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonilbenzamida) (navitoclax), ABT-263 ((R)-4-(4-((4'-cloro-4,4-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-[l,l'-bifenil]-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((4-morfolino-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)benzamida), GX15-070 (mesilato de obatoclax, (2Z)-2-[(5Z)-5-[(3,5-dimetil-lH-pirrol-2-il)metiliden]-4-metoxipirrol-2-iliden]indol; ácido metanosulfónico))), 2-metoxi-antimicina A3, YC137 (4-(4,9-dioxo-4,9-dihidronafto[2,3-d]tiazol-2-ilamino)-feniléster), pogosina, etil 2-amino-6-bromo-4-(1-ciano-2-etoxi-2-oxoetil)-4H-cromeno-3-carboxilato, Nilotinib-d3, TW-37 (N-[4-[[2-(1,1-dimetiletil)fenil]sulfonil]fenil]-2,3,4-trihidroxi-5-[[2-(1-metiletil)fenil]metil]benzamida), Apogossypolone (ApoG2), HA14-1, AT101, sabutoclax, ácido gambógico o G3139 (Oblimersen).

En ciertas modalidades, el agente bioactivo es un inhibidor de quinasa. En ciertas modalidades, el inhibidor de quinasa se selecciona de un inhibidor de fosfoinositido 3-quinasa (PI3K),

un inhibidor de tirosina quinasa de Bruton (BTK) o un inhibidor de tirosina quinasa de bazo (Syk), o una combinación de los mismos.

Los ejemplos de inhibidores de la quinasa PI3 incluyen, pero no se limitan a, Wortmannin, demetoxviridina, perifosina, idelalisib, Pictilisib, Palomid 529, ZSTK474, PWT33597, CUDC-907 y AEZS-136, duvelisib, GS-9820, BKM120, GDC-0032 (Taselisib) (2-[4-[2-(2-isopropil-5-metil-1,2,4-triazol-3-il)-5,6-dihidroimidazo[1,2-d][1,4]benzoxazepina-9-il]pirazol-1-il]-2-metilpropanamida), MLN-1117 ((2R)-1-Fenoxi-2-butanil hidrógeno (S)-metilfosfonato; o metil(oxo) {[(2R)-1-fenoxi-2-butanil]oxi}fosfonio)), BYL-719 ((2S)-N1-[4-metil-5-[2-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetiletil)-4-piridinil]-2-tiazolil]-1,2-pirrolidindicarboxamida), GSK2126458 (2,4-difluoro-N-{2-(metiloxi)-5-[4-(4-piridazinil)-6-quinolinil]-3-piridinil}bencenosulfonamida) (omipalisib), TGX-221 ((±)-7-metil-2-(morfolin-4-il)-9- (l-fenilaminoetil)-pirido[1,2-a]-pirimidina -4-ona), GSK2636771 diclorhidrato del ácido (2-metil-1-(2-metil-3-(trifluorometil)bencil)-6-morfolino-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico), KIN-193 ácido ((R)-2-((l-(7-metil-2-morfolino-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-9-il)etil)amino)benzoico), TGR-1202/RP5264, GS-9820 ((S)-l-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-mohidroxipropan-1-ona), GS-1101 (5-fluoro-3-fenil-2-([S)]-1-[9H-purin-6-ilamino]-propil)-3H-quinazolin-4-ona), AMG-319, GSK-2269557, SAR245409 (N-(4-(N-(3-((3,5-dimetoxifenil)amino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-3-metoxi-4-metilbenzamida), BAY80-6946 (2-amino-N-(7-metoxi-8-(3-morfolinopropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinaz), AS 252424 (5-[1-[5-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-furan-2-il]-met-(Z)-iliden]-tiazolidina-2,4-diona), CZ 24832 (5-(2-amino-8-fluoro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-N-terc-butilpiridin-3-sulfonamida), Buparlisib (5-[2,6-Di(4-morfolinil)-4-pirimidinil]-4-(trifluorometil)-2-piridinamina), GDC-0941 (2-(1H-indazol-4-il)-6-[[4-(metilsulfonil)-l-piperazinil]metil]-4-(4-morfolinil)tieno[3,2-d]pirimidina), GDC-0980 ((S)-1-(4-((2-(2-aminopirimidin-5-il)-7-metil-4-morfolinotieno[3,2-d]pirimidin-6il)metil)piperazin-1-il)-2-hidroxipropan-1-ona (también conocido como RG7422)), SF1126 ((8S,14S,17S)-14-(carboximetil)-8-(3-guanidinopropil)-17-(hidroximetil)-3,6,9,12,15-pentaoxo-1-(4-(4-oxo-8-fenil)-4H-cromen-2-il)morfolino-4-io)-2-oxa-7,10,13,16-tetraazaoctadecan-18-oato), PF-05212384 (N-[4-[[4-(dimetilamino)-1-piperidinil]carbonil]fenil]-N'-[4-(4,6-di-4-morfolinil-1,3,5-triazina-2-il)fenil]urea) (gedatolisib), LY3023414, BEZ235 (2-metil-2-{4-[3-metil-2-oxo-8-(quinolin-3-il)-2,3-dihidro-lH-imidazo[4,5-c]quinolin-1-il]fenil}propanonitrilo) (dactolisib), XL-765 (N-(3-(N-(3-(3,5-dimetoxifenilamino)quinoxalin-2-il)sulfamoil)fenil)-3-metoxi-4-metilbenzamida) y GSK1059615 (5-[[4-(4-piridinil)-6-quinolinil]metilen]-2,4-tiazolidenodiona), PX886 ([(3aR, 6E, 9S, 9aR, 10R, 11aS)-6-[[bis(prop-2-enil)amino]metiliden]-5-hidroxi-9-(metoximetil)-9a,11a-dimetil-1,4,7-trioxo-2,3,3a,9,10,ll-hexahidroindeno[4,5h]isocromen-10-il]acetato (también conocido como sonolisib)), LY294002, AZD8186, PF-4989216, pilaralisib, GNE-317, PI-3065, PI-103, NU7441 (KU-57788), HS 173, VS-5584 (SB2343), CZC24832, TG100-115, A66, YM201636, CAY10505, PIK-75, PIK-93, AS-605240, BGT226 (NVP-BGT226), AZD6482, voxtalisib, alpelisib, IC-87114, TGI100713, CH5132799, PKI-402,

copanlisib (B AY 80-6946), XL 147, PIK-90, PIK-293, PIK-294, 3-MA (3-metiladenina), AS-252424, AS-604850, apitolisib (GDC-0980; RG7422).

Los ejemplos de inhibidores de BTK incluyen ibrutinib (también conocido como PCI-32765)(Imbruvica™)(1-[(3R)-3-[4-amino-3-(4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il]piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona), inhibidores basados en dianilinopirimidina tales como AVL-101 y AVL-291/292 (N-(3-((5-fluoro-2-((4-(2-metoxietoxi)fenil)amino)pirimidin-4-il)amino)fenil) acrilamida)(Avila Therapeutics) (véase la Publicación de Patente de Estados Unidos No. 2011/0117073, incorporada aquí en su totalidad), Dasatinib ([N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-(6-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)-2-metilpirimidin-4-ilamino)tiazol-5-carboxamida], LFM-A13 (alfa-ciano-beta-hidroxi-beta-metil-N-(2,5-ibromofenil)propenamida), GDC-0834 ([RN-(3-(6-(4-(1,4-dimetil-3)-oxopiperazin-2-il)fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida], CGI-560 4-(terc-butil)-N-(3-(8-(fenilamino)imidazo[1,2-a]pirazin-6-il)fenil)benzamida, CGI-1746 (4-(terc-butil)-N-(2-metil-3-(4-metil-6-((4-(morfolina)-4-carbonil)fenil)amino)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil)benzamida), CNX-774 (4-(4-((4-((3-acrilamidofenil)amino)-5-fluoropirimidin-2-il)amino)fenoxi)-N-metilpicolinamida), CTA056 (7-bencil-1-(3-(piperidin-1-il)propil)-2-(4-(piridin-4-il) fenil)-1H-imidazo[4,5-g]quinoxalin-6(5H)-ona), GDC-0834 ((R)-N-(3-(6-((4-(1,4-dimetil-3-oxopiperazin-2-il) fenil)amino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida), GDC-0837 ((R)-N-(3-(6-((4-(1,4-dimetil-3-oxopiperazin-2-il)fenil)amino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida), HM-71224, ACP-196, ONO-4059 (Ono Pharmaceuticals), PRT062607 (clorhidrato de 4-((3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)amino)-2-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)pirimidin-5-carboxamida), QL-47 (1-(1-acriloilindolin-6-il)-9-(1-metil-1H-pirazol-4-il) benzo[h][1,6]naftiridina-2(1H)-ona), y RN486 (6-ciclopropil-8-fluoro-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona) y otras moléculas capaces de inhibir la actividad de BTK, por ejemplo, los inhibidores de BTK descritos en Akinleye y col., Journal of Hematology & Oncology, 2013, 6:59, la totalidad de los cuales se incorpora aquí como referencia.

Los inhibidores de Syk incluyen, pero no se limitan a, cerdulatinib (4-(ciclopropilamino)-2-((4-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)fenil)amino)pirimidina-5-carboxamida), entospletinib (6-(1H-indazol-6-il)-N-(4-morfolinofenil)imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina), fostamatinib (fosfato dihidrógeno de [6-({5-Fluoro-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-4-pirimidinil}amino)-2,2-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-4H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4-il]metilo), sal disódica de fostamatinib (fosfato sódico de (6-((5-fluoro-2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)-2,2-dimetil-3-oxo-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-4(3H)-il)metil), BAY 61-3606 (2-(7-(3,4-dimetoxifenil)-imidazo[1,2-c]pirimidin-5-ilamino)-nicotinamida HCl), RO9021 (amida del ácido 6-[(1R,2S)-2-amino-ciclohexilamino]-4-(5,6-dimetil-piridin-2-ilamino)-piridazin-3-carboxílico), imatinib (Gleevac; 4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-N-(4-metil-3-{[4-(piridin-3-

il)pirimidin-2-il]amino}fenil)benzamida), estaurosporina, GSK143 (2-(((3R, 4R)-3-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)amino)-4-(p-tolilamino)pirimidina-5-carboxamida), PP2 (1-(terc-butil)-3-(4-clorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina), PRT-060318 (2-(((1R, 2S)-2-aminociclohexil)amino)-4-(m-tolilamino)pirimidina-5-carboxamida), PRT-062607 (clorhidrato de 4-((3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)amino)-2-(((1R,2S)-2-aminociclohexil)amino)pirimidin-5-carboxamida), R112 (3,3'-((5-fluoropirimidin-2,4-diil)bis (azanediil))difenol), R348 (3-etil-4-metilpiridina), R406 (6-((5-fluoro-2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)-2,2-dimetil-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona), piceatannol (3-hidroxiresveratol), YM193306 (véase Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643), 7-azaindol, piceatannol, ER-27319 (ver Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643 incorporada a la presente en su totalidad), Compuesto D (ver Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643 incorporado en su totalidad en este documento), PRT060318 (ver Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643 incorporado en su totalidad en este documento), luteolin (ver Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643 incorporado en su totalidad en este documento), apigenin (ver Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643 incorporado en su totalidad en este documento), quercetin (ver Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643 incorporado en su totalidad en este documento), fisetin (ver Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643 incorporado en su totalidad en este documento), myricetin (ver Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643 incorporado en su totalidad en este documento), morin (ver Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643 incorporado en su totalidad en este documento).

En ciertas modalidades, el agente bioactivo es un inhibidor de MEK. Los inhibidores de MEK son bien conocidos e incluyen, por ejemplo, trametinib/GSKl120212 (N-(3-{3-ciclopropil-5-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-6,8-dimetil-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-l(2H-il}fenil)acetamida), selumetinib (6-(4-bromo-2-cloroanilino)-7-fluoro-N-(2-hidroxietoxi)-3-metilbencimidazol-5-carboxamida), pimasertib/AS703026/MSC 1935369 ((S)-N-(2,3-dihidroxipropil)-3-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)isonicotinamida), XL-518/GDC-0973 (l-({3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil) amino]fenil}carbonil)-3-[(2S)-piperidin-2-il]azetidin-3-ol), refametinib/BAY869766/RDEAl 19 (N-(3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-6-metoxifenil)-1-(2,3-dihidroxipropil)ciclopropano-1-sulfonamida), PD-0325901 (N-[(2R)-2,3-dihidroxipropoxi]-3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-

yodofenil)amino]-benzamida), TAK733 ((R)-3-(2,3-Dihidroxipropil)-6-fluoro-5-(2-fluoro-4-yodofenilamino)-8-metilpirido[2,3-d]pirimidina-4,7(3H,8H)-diona), MEK162/ARRY438162 (5-[(4-bromo-2-fluorofenil)amino]-4-fluoro-N-(2-hidroxietoxi)-1-metil-1H-bencimidazol-6-carboxamida), R05126766 (3-[[3-fluoro-2-(metilsulfamoilamino)-4-piridil]metil]-4-metil-7-pirimidin-2-iloxicromen-2-ona), WX-554, R04987655/CH4987655 (3, 4-difluoro-2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-N-(2-hidroxietoxi)-5-((3-oxo-1,2-oxazinan-2il)metil)benzamida) o AZD8330 (2-((2-fluoro-4-yodofenil)amino)-N-(2-hidroxietoxi)-1,5-dimetil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carboxamida), U0126-EtOH, PD184352 (CI-1040), GDC-0623, BI-847325, cobimetinib, PD98059, BIX 02189, BIX 02188, binimetinib, SL-327, TAK-733, PD318088.

En ciertas modalidades, el agente bioactivo es un inhibidor de Raf. Los inhibidores de Raf son conocidos e incluyen, por ejemplo, Vemurafinib (N-[3-[[5-(4-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il]carbonil]-2,4-difluorofenil]-1-propanosulfonamida), tosilato de sorafenib (4-[4-[[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoilamino]fenoxi]-N-metilpiridin-2-carboxamida; 4-metilbencenosulfonato), AZ628 (3-(2-cianopropan-2-il)-N-(4-metil-3-(3-metil-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-ilamino)fenil)benzamida), NVP-BHG712 (4-metil-3-(1-metil-6- (piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)-N-(3-(trifluorometil)fenil)benzamida), RAF-265 (1-metil-5-[2-[5-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-il]piridin-4-il]oxi-N-[4-(trifluorometil)fenil]bencimidazol-2-amina), 2-Bromoaldisina (2-Bromo-6,7-dihidro-1H,5H-pirrolo[2,3-c]azepina-4,8-diona), Inhibidor IV de la quinasa Raf (2-cloro-5-(2-fenil-5-(piridin-4-il)-1H-imidazol-4-il)fenol), N-óxido de sorafenib (4-[4-[[[[4-cloro-3(trifluorometil)fenil]amino]carbonil]amino]fenoxi]-N-metil-2piridincarboxaMida 1-óxido), PLX-4720, dabrafenib (GSK2118436), GDC-0879, RAF265, AZ 628, SB590885, ZM336372, GW5074, TAK-632, CEP-32496, LY3009120 y GX818 (Encorafenib).

En ciertas modalidades, el agente bioactivo es un inhibidor de EGFR, incluyendo, por ejemplo gefitinib (Iressa), erlotinib (Tarceva), lapatinib (Tykerb), osimertinib (Tagrisso), neratinib (Nerlynx), vandetanib (Caprelsa), dacomitinib (Vizimpro), rociletinib (Xegafri), afatinib (Glotriff, Giotriff, Afanix), lazertinib, o nazartib.

Ejemplos adicionales de inhibidores de EGFR incluyen rociletinib (CO-1686), olmutinib (Olita), naquotinib (ASP8273), nazartinib (EGF816), PF-06747775, icotinib (BPI-2009), neratinib (HKI-272; PB272); avitinib (AC0010), EAI045, tarloxotinib (TH-4000; PR-610), PF-06459988 (Pfizer), tesevatinib (XL647; EXEL-7647; KD-019), transtinib, WZ-3146, WZ8040, CNX-2006, dacomitinib (PF-00299804; Pfizer), brigatinib (Alunbrig), lorlatinib, y PF-06747775 (PF7775).

En ciertas modalidades, el agente bioactivo es un inhibidor de EGFR de primera generación tal como erlotinib, gefitinib, o lapatinib. En ciertas modalidades, el agente bioactivo es un inhibidor de EGFR de segunda generación tal como afatinib y/o dacomitinib. En ciertas modalidades, el agente bioactivo es un inhibidor de EGFR de tercera generación tal como osimertinib.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se administra a un paciente que lo necesita en combinación con osimertinib.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se administra a un paciente que lo necesita en combinación con rociletinib.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se administra a un paciente que lo necesita en combinación con avitinib.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se administra a un paciente que lo necesita en combinación con lazertinib.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se administra a un paciente que lo necesita en combinación con nazartinib.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se administra a un paciente que lo necesita en combinación con anticuerpo del EGFR, por ejemplo, cetuximab, panitumab o necitumab.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se administra a un paciente que lo necesita en combinación con cetuximab.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se administra a un paciente que lo necesita en combinación con panitumab.

En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se administra a un paciente que lo necesita en combinación con necitumab.

En ciertas modalidades, el agente bioactivo es un inhibidor de c-MET, por ejemplo, crizotinib (Xalkori, Crizonix), tepotinib (XL880, EXEL-2880, GSK1363089, GSK089), o tivantinib (ARQ197).

En ciertas modalidades, el agente bioactivo es un inhibidor de AKT, que incluye, pero no se limita a, MK-2206, GSK690693, Perifosina, (KRX-0401), GDC-0068, Triciribina, AZD5363, Honokiol, PF-04691502 y Miltefosina, un inhibidor de FLT-3, que incluye, pero no se limita a, P406, Dovitinib, Quizartinib (AC220), Amuvatinib (MP-470), Tandutinib (MLN518), ENMD-2076 y KW-2449, o una combinación de los mismos.

En ciertas modalidades, el agente bioactivo es un inhibidor de mTOR. Los ejemplos de inhibidores de mTOR incluyen, pero sin limitación, rapamicina y sus análogos, everolimus (Afinitor), temsirolimus, ridaduranteolimus, sirolimus y deforolimus.

En ciertas modalidades, el agente bioactivo es un inhibidor de RAS. Los ejemplos de inhibidores de RAS incluyen, pero sin limitación, Reolysin y siG12D LODER.

En ciertas modalidades, el agente bioactivo es un inhibidor de HSP. Los inhibidores de HSP incluyen, pero sin limitación, Geldanamicina o 17-N-Alilamino-17-demetoxigeldanamicina (17AAG) y Radicicol.

Los compuestos bioactivos adicionales incluyen, por ejemplo, everolimus, trabectedina,

abraxano, TLK 286, AV-299, DN-101, pazopanib, GSK690693, RTA 744, ON 0910.Na, AZD 6244 (ARRY-142886), AMN-107, TKI -258, GSK461364, AZD 1152, enzastaurina, vandetanib, ARQ-197, MK-0457, MLN8054, PHA-739358, R-763, AT-9263, un inhibidor de FLT-3, un inhibidor de VEGFR, un inhibidor de la quinasa Aurora, un modulador PIK-1, inhibidor de HDAC, inhibidor de c-MET, inhibidor de PARP, inhibidor de Cdk, inhibidor de IGFR-TK, anticuerpo anti-HGF, inhibidor de quinasa de adhesión focal, inhibidor de quinasa de Map quinasa (mek), un anticuerpo trampa VEGF, pemetrexed, panitumumab, amrubicina, oregovomab, Lep-etu, nolatrexed, azd2171, batabulina, de atumumab, zanolimumab, edotecarina, tetrandrina, rubitecan, tesmilifeno, oblimersen, ticilimumab, ipilimumab, gosypol, Bio 111, 131-I-TM-601, ALT-110, BIO 140, CC 8490, cilengitide, gimatecan, IL13-PE38QQR, INO 1001, IPdR1 KRX-0402, lucantona, LY317615, neuradiab, vitespan, Rta 744, Sdx 102, talampanel, atrasentan, Xr 311, romidepsina, ADS-100380, sunitinib, 5-fluorouracilo, vorinostat, etopósido, gemcitabina, doxorrubicina, doxorubicina liposomal 5'-deoxi-fluorouridina, vincristina, temozolomida, ZK-304709, seliciclib; PD0325901, AZD-6244, capecitabina, ácido L-glutámico, N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihidro-4-oxo-1H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)etil]benzoil]-, sal disódica, heptahidrato, camptotecina, irinotecán marcado con PEG, tamoxifeno, citrato de toremifeno, anastrazol, exemestano, letrozol, DES (dietilestilbestrol), estradiol, estrógeno, estrógeno conjugado, bevacizumab, IMC-1C11, CHIR-258); 3-[5-(metilsulfonilpiperadinemetil)-indolil-quinolona, vatalanib, AG-013736, AVE-0005, acetato de goserelina, acetato de leuprolida, pamoato de triptorelina, acetato de medroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, raloxifeno, bicalutamida, flutamida, nilutamida, acetato de megestrol, CP-724714; TAK-165, HKI-272, erlotinib, lapatanib, canertinib, anticuerpo ABX-EGF, erbitux, EKB-569, PKI-166, GW-572016, Ionafarnib, BMS-214662, tipifarnib; amifostina, NVP-LAQ824, ácido suberoil analida hidroxámico, ácido valproico, tricostatina A, FK-228, SU11248, sorafenib, KRN951, aminoglutetimida, arnsacrina, anagrelida, L-asparaginasa, Bacillus Calmette-Guerin (BCGuse), vacuna, adriamicina, bleomicina, buserelina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, clodronato, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorrubicina, dietilestilbestrol, epirrubicina, fludarabina, fludrocortisona, fluoximesterona, flutamida, gleevec, gemcitabina, hidroxiurea, idarubicina, ifosfamida, imatinib, leuprolida, levamisol, lomustina, mecloretamina, melfalán, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nilutamida, octreótido, oxaliplatino, pamidronato, pentostatina, plicamicina, porfímero, procarbazina, raltitrexed, rituximab, estreptozocina, teniposido, testosterona, talidomida, tioguanina, tiotepa, tretinoína, vindesina, ácido 13-cis-retinoico, mostaza fenilalanina, mostaza uracilo, estramustina, altretamina, floxuridina, 5-desoxiuridina, citosina arabinósido, 6-mecaptopurina, desoxicoformicina, calcitriol, valrubicina, mitramicina, vinblastina, vinorelbina, topotecán, razoxina, marimastat, COL-3, neovastat, BMS-275291, escualamina, endostatina, SU5416, SU6668, EMD121974, interleucina-12, IM862, angiostatina, vitaxina, droloxifeno, idoxifeno, espironolactona, finasterido,

cimitidina, trastuzumab, denileucina, gefitinib, bortezimib, paclitaxel, paclitaxel libre de cremóforo, docetaxel, epitilona B, BMS-247550, BMS-310705, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, pipendoxifeno, ERA-923, arzoxifeno, fulvestrant, acolifene, lasofoxifeno, idoxifeno, TSE-424, HMR-3339, ZK186619, topotecan, PTK787/ZK 222584, VX-745, PD 184352, rapamicina, 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina, temsirolimus, AP-23573, RAD001, ABT-578, BC-210 , LY294002, LY292223, LY292696, LY293684, LY293646, wortmannin, ZM336372, L-779,450, PEG-filgrastim, darbepoyetina, eritropoyetina, factor estimulante de colonias de granulocitos, zolendronato, prednisona, cetuximab, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, histrelina, interferón alfa-2a pegilado, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b pegilado, interferón alfa-2b, azacitidina, PEG-L-asparaginasa, lenalidomida, gemtuzumab, hidrocortisona, interleucina-11, dexrazoxano, alemtuzumab, ácido todo-transretinoico, ketoconazol, interleucina-2, megestrol, inmunoglobulina, mostaza nitrogenada, metilprednisolona, ibritgumomab tiuxetan, andrógenos, decitabina, hexametilmelamina, bexaroteno, tositumomab, trióxido arsénico, cortisona, editronato, mitotano, ciclosporina, daunorrubicina liposomal, Edwina-asparaginasa, estroncio 89, casopitant, netupitant, un antagonista del receptor NK-1, palonosetrón, aprepitant, difenhidramina, hidroxicina, metoclopramida, lorazepam, alprazolam, haloperidol, droperidol, dronabinol, dexametasona, metilprednisolona, proclorperazina, granisetron, ondansetrón, dolasetrón, tropisetrón, pegfilgrastim, eritropoyetina, epoetina alfa, darbepoetina alfa y mezclas de los mismos.

En ciertas modalidades, el compuesto se administra en combinación con ifosfamide.

En ciertas modalidades, el agente bioactivo se selecciona de, pero no se limita a, mesilato de imatinib (Gleevac®), Dasatinib (Sprycel®), Nilotinib (Tasigna®), Bosutinib (Bosulif®), Trastuzumab (Herceptin®), trastuzumab-DM1, Pertuzumab (PerjetaTM), Lapatinib (Tykerb®), Gefitinib (Iressa®), Erlotinib (Tarceva®), Cetuximab (Erbitux®), Panitumumab (Vectibix®), Vandetanib (Caprelsa®), Vemurafenib (Zelboraf®), Vorinostat (Zolinza®), Romidepsina (Istodax®), Bexaroteno (Tagretin®), Alitretinoína (Panretin®), Tretinoína (Vesanoid®), Carfilizomib (KyprolisTM), Pralatrexato (Folotyn®), Bevacizumab (Avastin®), Zivaflibercept (Zaltrap®), Sorafenib (Nexavar®), Sunitinib (Sutent®), Pazopanib (Votrient®), Regorafenib (Stivarga®) y Cabozantinib (CometriqTM).

En ciertos aspectos, el agente bioactivo es un agente antiinflamatorio, un agente quimioterapéutico, un radioterapéutico, un agente terapéutico adicional o un agente inmunosupresor.

Los agentes quimioterapéuticos bioactivos adecuados incluyen, pero no se limitan a, una molécula radiactiva, una toxina, también denominada citotoxina o agente citotóxico, que incluye cualquier agente que sea perjudicial para la viabilidad de las células y liposomas u otras vesículas que contengan compuestos quimioterapéuticos. Los agentes farmacéuticos generales contra el cáncer incluyen: Vincristine (Oncovin®) o vincristina liposomal (Marqibo®), Daunorubicina (daunomicina o Cerubidine®) o doxorubicina (Adriamycin®), Citarabina (citosine arabinosida, ara-C, o Cytosar®), L-

asparaginasa (Elspar®) o PEG-L-asparaginasa (pegaspargasa o Oncaspar®), Etoposida (VP-16), Teniposida (Vumon®), 6-mercaptopurina (6-MP o Purinetol®), Metotrexato, Ciclofosfamida (Cytoxan®), Prednisona, Dexametasona (Decadron), imatinib (Gleevec®), dasatinib (Sprycel®), nilotinib (Tasigna®), bosutinib (Bosulif®), y ponatinib (Iclusig™).

Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos adecuados adicionales incluyen, pero no se limitan a 1-dehidrotestosterona, decarbazina 5-fluorouracilo, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, actinomicina D, adriamicina, aldesleucina, un agente alquilante, alopurinol sodio, altretamina, amifostina, anastrozol, antramicina (AMC)), un agente anti-mitótico, cis-diclorodiamina platino (II) (DDP) cisplatino), platino diamino dicloro, antraciclina, un antibiótico, un antimetabolito, asparaginasa, BCG vivo (intravesical), fosfato sódico de betametasona y acetato de betametasona, bicalutamida, sulfato de bleomicina, busulfan, calcio leucouorin, calicheamicina, capecitabina, carboplatino, lomustina (CCNU), carmustina (BSNU), clorambucilo, cisplatino, cladribina, colquicina, estrógenos conjugados, ciclofosfamida, ciclotosphamida, citarabina, citarabina, citocalasina B, Cytoxan, dacarbazina, dactinomicina, dactinomicina (anteriormente actinomicina), daunirubicin HCL, daunorucbicin citrato, denileucina diftitox, dexrazoxano, dibromomannitol, dihidroxiantracinodiona, docetaxel, dolasetron mesilato, doxorrubicina HCL, dronabinol, E. coli L-asparaginasa, emetina, epoetina-α, Erwinia L-asparaginasa, estrógenos esterificados, estradiol, estramustina fosfato sódico, bromuro de etidio, etinil estradiol, etidronato, factor de etopósido citrororum, fosfato de etopósido, filgrastim, floxuridina, fluconazol, fosfato de fludarabina, fluorouracilo, flutamida, ácido folínico, gemcitabina HCL, glucocorticoides, acetato de goserelina, gramicidina D, granisetron HCL, hidroxiurea, idarubicina HCL, ifosfamida, interferón α-2b, irinotecan HCL, letrozol, leucovorin calcio, acetato de leuprolida, levamisol HCL, lidocaína, lomustina, maytansinoide, mecloretamina HCL, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalán HCL, mercaptipurina, mesna, metotrexato, metiltestosterona, mitramicina C, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, nilutamida, acetato de octreotide, ondansetron HCL, paclitaxel, pamidronato disódico, pentostatina, pilocarpina HCL, plimicina, polifeprosan 20 con implante de carmustina, porfímero de sodio, procaína, procarbazina HCL, propranolol, rituximab, sargramostim, estreptozotocina, tamoxifeno, taxol, tenipósido, tenopósido, testolactona, tetracaína, tioepa clorambucilo, tioguanina, tiotepa, topotecan HCL, citrato de toremifeno, trastuzumab, tretinoína, valrubicina, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina y tartrato de vinorelbina.

En algunas modalidades, el compuesto de la presente invención se administra en combinación con un agente quimioterapéutico (por ejemplo, un agente citotóxico u otro compuesto químico útil en el tratamiento de cáncer). Ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes, antimetabolitos, análogos de ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina e inhibidores relacionados, alcaloides de la vinca, epipodopilotoxinas, antibióticos, L-asparaginasa, inhibidores de

topoisomerasa, interferones, complejos de coordinación de platino, urea sustituida con antracenodiona, derivados de metilhidracina, supresor adrenocortical, adrenocorticosteroides , progestágenos, estrógenos, antiestrógenos, andrógenos, antiandrógenos y análogos de la hormona liberadora de gonadotropina. También se incluye 5-fluorouracilo (5-FU), leucovorina (LV), irenotecán, oxaliplatino, capecitabina, paclitaxel, y doxetaxel. Ejemplos no limitativos de agentes quimioterapéuticos incluyen, agentes alquilantes tales como tiotepa y ciclosfosfamida; alquil sulfonatos tal como busulfan, improsulfan y piposulfan; aziridinas tal como benzodopa, carboquona, meturedopa, y uredopa; etileniminas y metilamelaminas incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenefosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilolomelamina; acetogeninas (especialmente bulatacina y bulatacinona); una camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecan); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictiina; espongistatina; mostazas de nitrógeno tal como clorambucil, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalan, novembicina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, y ranimnustina; antibióticos tal comolos antibióticos de enediina (por ejemplo caliceamicina, especialmente caliceamicina gama11 y caliceamicina omegal1 (véase, por ejemplo, Agnew, Chem. Inti. Ed Engl. 33:183-186 (1994)); dinemicina, incluyendo dinemicina A; bifosfonatos, tal como clodronato; una esperamicina; así como cromóforo de neocarzinostatina y cromoforos antibióticos de enedina de cromoproteína relacionados), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, caminomicina, carzinofilina, cromomicinis, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo5-oxo-L-norleucina, ADRIAMYCIN® (doxorrubicina incluyendo morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina y deoxidoxorrubicina), epirrubicina, esorrubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas tal como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; anti-metabolitos tal como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, denopterina, trimetrexato; análogos de purinas tal como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprine, tioguanina; análogos de pirimidina tal como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, dideoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxiridina; andrógenos tales como calusterona, dromostanolona propionato, epitiostanol, mepitiostano, testolactona; anti-adrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; proveedor de ácido fólico tal como ácido frolínico; aceglatona; glicósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno;

edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elfomitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglucid; nitrato de galio; hidroxiurea; lentinano; lonidainina; maitansinoides tal como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazina; complejo de polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; rizoxina; sizofuran; espirogermanio; ácido tenuazónico; triaziquona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretan; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, por ejemplo, TAXOL®, (paclitaxel; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE®, formulación de nanopartículas de paclitaxel diseñada con albúmina, libre de cremóforo (American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, IL), y TAXOTERE® dexetaxel (Rhone-Poulenc Rorer, Antony, Francia); cloranbucil; GEMZAR® gemcitabina; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; complejos de coordinación de platino tales como cisplatino, oxaliplatino y carboplatino; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; NAVELBINE® vinorelbina; novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; irinotecán (por ejemplo, CPT-1 1); inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides tales como ácido retinoico; capecitabina; y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. Dos o más agentes quimioterapéuticos se pueden utilizar en un cóctel que se va a administrar en combinación con el compuesto de la presente invención. Los regímenes de dosificación adecuados de quimioterapias combinadas se conocen en la técnica. Por ejemplo, los regímenes de dosificación de combinación se describen en Saltz et al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 18:233a (1999) y Douillard et al., Lancet 355(9209): 1041 -1047 (2000).

Los agentes terapéuticos adicionales que se pueden administrar en combinación con un Compuesto descrito en la presente pueden incluir bevacizumab, sutinib, sorafenib, 2-metoxiestradiol o 2ME2, finasunato, vatalanib, vandetanib, aflibercept, volociximab, etaracizumab (MEDI-522), cilengitida, erlotinib, cetuximab, panitumumab, gefitinib, trastuzumab, dovitinib, figitumumab, atacicept, rituximab, alemtuzumab, aldesleucina, atlizumab, tocilizumab, temsirolimus, everolimus, lucatumumab, dacetuzumab, HLL1, huN901-DM1, atiprimod, natalizumab, bortezomina, carfilzomib, marizomib, tanespimicina, mesilato de saquinavir, ritonavir, mesilato de nelfinavir, sulfato de indinavir, belinostat, panobinostat, mapatumumab, lexatumumab, dulanermina, ABT-737, oblimersen, plitidepsina, talmapimod, P276-00, enzastaurina, tipifarnib, perifosina, imitinib, dasatinib, lenalidomida, talidomida, simvastatina, celecoxib, bazedoxifeno, AZD4547, rilotumumab, oxaliplatino (Eloxatin), PD0332991, ribociclib (LEE011), amebaciclib (LY2835219), HDM201, fulvestrant (Faslodex), exemestano (Aromasin), PIM447, ruxolitinib (INC424), BGJ398, necitumumab, pemetrexed (Alimta) y ramucirumab (IMC-1121B).

En ciertas modalidades, la terapia adicional es un anticuerpo monoclonal (MAb). Algunos MAbs estimulan una respuesta inmune que destruye las células cancerosas. De manera similar a los anticuerpos producidos naturalmente por las células B, estos MAb pueden "cubrir" la superficie de la célula cancerosa, provocando su destrucción por parte del sistema inmunológico. Por ejemplo, bevacizumab se dirige al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), una proteína secretada por células tumorales y otras células en el microambiente del tumor que promueve el desarrollo de vasos sanguíneos tumorales. Cuando se une a bevacizumab, VEGF no puede interactuar con su receptor celular, lo que impide la señalización que conduce al crecimiento de nuevos vasos sanguíneos. Los MAb que se unen a los receptores del factor de crecimiento de la superficie celular evitan que los receptores dirigidos envíen sus señales normales de promoción del crecimiento. También pueden desencadenar la apoptosis y activar el sistema inmune para destruir las células tumorales.

En un aspecto de la presente invención, el agente bioactivo es un agente inmunosupresor. El agente inmunosupresor puede ser un inhibidor de calcineurina, por ejemplo, una ciclosporina o una ascomicina, por ejemplo, ciclosporina A (NEORAL®), FK506 (tacrolimus), pimecrolimus, un inhibidor de mTOR, por ejemplo, rapamicina o un derivado de la misma, por ejemplo, sirolimus (RAPAMUNE®), everolimus (Certican®), temsirolimus, zotarolimus, biolimus-7, biolimus-9, un rapálogo, por ejemplo, ridaforolimus, azatioprina, campath 1H, un modulador del receptor S1P, por ejemplo, fingolimod o un análogo del mismo, un anticuerpo anti IL-8, ácido micofenólico o una sal del mismo, por ejemplo, sal de sodio, o un profármaco del mismo, por ejemplo, micofenolato de mofetilo (CELLCEPT®), OKT3 (ORTHOCLONE OKT3®), prednisona, ATGAM®, THYMOGLOBULIN®, Brequinar sódico, OKT4, T10B9.A-3A, 33B3.1, 15-deoxispergualina, tresperimus, leflunomida, ARAVA®, CTLAI-Ig, anti-CD25, anti-IL2R, basiliximab (SIMULECT®), daclizumab (ZENAPAX®), mizorbina, metotrexato, dexametasona, ISAtx-247, SDZ ASM 981 (pimecrolimus, Elidel®), CTLA4lg (Abatacept), belatacept, LFA3Ig, etanercept (vendido como Enbrel® por Immunex), adalimumab (Humira®), infliximab (Remicade®), un anticuerpo anti-LFA-1, natalizumab (Antegren®), enlimomab, gavilimomab, inmunoglobulina antitimocítica, siplizumab, alefacept efalizumab, pentasa, mesalazina, asacol, fosfato de codeína, benorilato, fenbufeno, naprosina, diclofenaco, etodolaco e indometacina, aspirina e ibuprofeno.

En algunas modalidades, el agente bioactivo es un agente terapéutico que es un biológico tal como una citocina (por ejemplo, interferón o una interleucina (por ejemplo, IL-2)) utilizada en el tratamiento del cáncer. En algunas modalidades, el biológico es un agente anti-angiogénico, tal como un agente anti-VEGF, por ejemplo, bevacizumab (AVASTIN®). En algunas modalidades, el biológico es un biológico basado en inmunoglobulina, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal (por ejemplo, un anticuerpo humanizado, un anticuerpo completamente humano, una proteína de fusión Fc o un fragmento funcional de la misma) que agoniza un objetivo para estimular una respuesta

anticancerígena, o antagoniza un antígeno importante para cáncer. Dichos agentes incluyen RITUXAN® (rituximab); ZENAPAX® (daclizumab); SIMULECT® (basiliximab); SYNAGIS® (palivizumab); REMICADE® (infliximab); HERCEPTIN® (trastuzumab); MYLOTARG® (gemtuzumab ozogamicina); CAMPATH® (alemtuzumab); ZEVALIN® (ibritumomab tiuxetán); HUMIRA® (adalimumab); XOLAIR® (omalizumab); BEXXAR® (tositumomab-I- 131); RAPTIVA® (efalizumab); ERBITUX® (cetuximab); AVASTIN® (bevacizumab); TYSABRI® (natalizumab); ACTEMRA® (tocilizumab); VECTIBIX® (panitumumab); LUCENTIS® (ranibizumab); SOURIS® (eculizumab); CIMZIA® (certolizumab pegol); SIMPONI® (golimumab); ILARIS® (canakinumab); STELARA® (ustekinumab); ARZERRA® (ofatumumab); PROLIA® (denosumab); NUMAX® (motavizumab); ABTHRAX® (raxibacumab); BENLYSTA® (belimumab); YERVOY® (ipilimumab); ADCETRIS® (brentuximab vedotina); PERJETA® (pertuzumab); KADCYLA® (ado- trastuzumab emtansina); y GAZYVA® (obinutuzumab). También se incluyen conjugados de anticuerpo y fármaco.

La terapia de combinación puede incluir un agente terapéutico que es un tratamiento sin fármaco. Por ejemplo, el compuesto podría ser administrado además de radioterapia, crioterapia, hipertermia y/o escisión quirúrgica del tejido tumoral.

En ciertas modalidades, el primer y segundo agentes terapéuticos se administran simultánea o secuencialmente, en cualquier orden. El primer agente terapéutico se puede administrar inmediatamente, hasta 1 hora, hasta 2 horas, hasta 3 horas, hasta 4 horas, hasta 5 horas, hasta 6 horas, hasta 7 horas, hasta 8 horas, hasta 9 horas, hasta 10 horas , hasta 11 horas, hasta 12 horas, hasta 13 horas, hasta 14 horas, hasta 16 horas, hasta 17 horas, hasta 18 horas, hasta 19 horas, hasta 20 horas, hasta 21 horas, hasta 22 horas, hasta 23 horas, hasta 24 horas o hasta 1 a 7, 1 a 14, 1 a 21 o 1a 30 días antes o después del segundo agente terapéutico.

En ciertas modalidades, el segundo agente terapéutico se administra en un programa de dosificación diferente al del compuesto de la presente invención. Por ejemplo, el segundo agente terapéutico puede tener un descanso del tratamiento de 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días o 14 días por tratamiento ciclo. En otras modalidades el primer agente terapéutico tiene un descanso de tratamiento. Por ejemplo, el primer agente terapéutico puede tener un descanso de tratamiento de 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días o 14 días por ciclo de tratamiento. En ciertas modalidades, tanto el primer como el segundo terapéutico tienen un descanso de tratamiento.

VII. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Un compuesto de la Fórmula I, II, III, o IV o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede utilizar como una sustancia terapéuticamente activa, por ejemplo, en la forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas se pueden administrar oralmente, por

ejemplo, en la forma de tabletas, tabletas revestidas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. En otras modalidades, el compuesto se administra por vía parenteral, por ejemplo, mediante administración intravenosa. Sin embargo, la administración también se puede realizar rectalmente, por ejemplo, en la forma de supositorios, o parenteralmente, por ejemplo, en forma de soluciones para inyección.

Los compuestos de la Fórmula I, II, III, o IV y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden procesar con portadores farmacéuticamente insertes, inorgánicos u orgánicos para la producción de preparaciones farmacéuticas. Se pueden usar lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácidos esteáricos o sus sales y similares, por ejemplo, tales como portadores para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Los portadores adecuados para cápsulas de gelatina blanda, por ejemplo, son aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos y similares. Sin embargo, dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, generalmente no se requieren portadores en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los portadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerol, aceite vegetal y similares. Los portadores adecuados para los supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos y similares.

Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables, como conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, sales para variar la presión osmótica, reguladores de pH, agentes enmascarantes o antioxidantes. También pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Los medicamentos que contienen un compuesto de la Fórmula I, II, III, o IV o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador terapéuticamente inerte también se pueden proporcionar por la presente invención, como es un proceso para su producción, que comprende llevar uno o más compuestos de Fórmula I, II, III o IV y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y, si se desea, una o más sustancias terapéuticamente valiosas en una forma de administración galénica junto con uno o más portadores terapéuticamente inertes.

La dosificación puede variar dentro de límites amplios y desde luego, tendrá que ajustarse a los requisitos individuales en cada caso particular. En el caso de la administración oral, la dosificación para adultos puede variar de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente 1000 mg por día de un compuesto de Fórmula general I, II, III o IV o de la cantidad correspondiente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La dosificación diaria se puede administrar como una sola dosis o en dosis divididas y, además, el límite superior también se puede superar el límite superior cuando se considere que está indicado.

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención sin limitarla, pero sirven meramente como

representativos de la misma. Las preparaciones farmacéuticas contienen de manera conveniente aproximadamente 1-500 mg, particularmente 1-100 mg, de un compuesto de la Fórmula I, II, III, o IV. Ejemplos de las composiciones de acuerdo con la invención son:

En ciertas modalidades, la composición farmacéutica está en una forma de dosificación que contiene de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 2000 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg, o de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 600 mg del compuesto activo y opcionalmente de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 2000 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg, o de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 600 mg de un agente activo adicional en una forma de dosificación unitaria. Ejemplos son formas de dosificación con por lo menos 0.1, 1, 5, 10, 25, 50, 100, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, o 750 mg del compuesto activo o su sal.

En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente o utilizados como se describe, se administran una vez al día (QD), dos veces al día (BID), o tres veces al día (TID). En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente o utilizados como se describe, se administran por lo menos una vez al día durante por lo menos 1 día, por lo menos 2 días, por lo menos 3 días, por lo menos 4 días, por lo menos 5 días, por lo menos 6 días, por lo menos 7 días, por lo menos 8 días, por lo menos 9 días, por lo menos 10 días, por lo menos 11 días, por lo menos 12 días, por lo menos 13 días, por lo menos 14 días, por lo menos 15 días, por lo menos 16 días, por lo menos 17 días, por lo menos 18 días, por lo menos 19 días, por lo menos 20 días, por lo menos 21 días, por lo menos 22 días, por lo menos 23 días, por lo menos 24 días, por lo menos 25 días, por lo menos 26 días, por lo menos 27 días, por lo menos 28 días, por lo menos 29 días, por lo menos 30 días, por lo menos 31 días, por lo menos 35 días, por lo menos 45 días, por lo menos 60 días, por lo menos 75 días, por lo menos 90 días, por lo menos 120 días, por lo menos 150 días, por lo menos 180 días, o más.

En ciertas modalidades, el compuesto de la presente invención se administra una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o cuatro veces al día.

En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención se administra oralmente una vez al día. En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención se administra oralmente dos veces al día. En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención se administra oralmente tres veces al día. En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención se administra oralmente cuatro veces al día.

En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención se administra de manera intravenosa una vez al día. En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención se administra de manera intravenosa dos veces al día. En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención

se administra de manera intravenosa tres veces al día. En ciertas modalidades el compuesto de la presente invención se administra de manera intravenosa cuatro veces al día.

En algunas modalidades, el compuesto de la presente invención se administra con un descanso del tratamiento entre ciclos de tratamiento. Por ejemplo, el compuesto puede tener un descanso de tratamiento de 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 8 días, 9 días, 10 días, 11 días, 12 días, 13 días o 14 días por ciclo de tratamiento.

En algunas modalidades, una dosis de carga se administra para iniciar el tratamiento. Por ejemplo, el compuesto se puede administrar aproximadamente 1.5x, aproximadamente 2x, aproximadamente 2.5x, aproximadamente 3x, aproximadamente 3.5x, aproximadamente 4x, aproximadamente 4.5x, aproximadamente 5x, aproximadamente 5.5x, aproximadamente 6x, aproximadamente 6.5x, aproximadamente 7x, aproximadamente 7.5x, aproximadamente 8x, aproximadamente 8.5x, aproximadamente 9x, aproximadamente 9.5x, o aproximadamente 10 veces dosis más altas el primer día de tratamiento que los días restantes de tratamiento en el ciclo de tratamiento. Las dosis de carga ejemplares adicionales incluyen aproximadamente 1.5x, aproximadamente 2x, aproximadamente 2.5x, aproximadamente 3x, aproximadamente 3.5x, aproximadamente 4x, aproximadamente 4.5x, aproximadamente 5x, aproximadamente 5.5x, aproximadamente 6x, aproximadamente 6.5x, aproximadamente 7x, aproximadamente 7.5x , aproximadamente 8x, aproximadamente 8.5x, aproximadamente 9x, aproximadamente 9.5x o aproximadamente 10x dosis más altas en los primeros 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 días de tratamiento que en los días restantes de tratamiento en el ciclo de tratamiento.

La composición farmacéutica también puede incluir una relación molar del compuesto activo y un agente activo adicional. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede contener una relación molar de aproximadamente 0.5:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 3:1 o de aproximadamente 1.5:1 a aproximadamente 4:1 de un agente anti-inflamatorio o agente inmunosupresor.

Estas composiciones pueden contener cualquier cantidad de compuesto activo que consiga el resultado deseado, por ejemplo entre 0.1 y 99% en peso (% en peso) del compuesto, y por lo general por lo menos aproximadamente 5% en peso del compuesto. Algunas modalidades contienen desde aproximadamente el 25% en peso hasta aproximadamente el 50% en peso o de aproximadamente 5% en peso a aproximadamente 75% en peso del compuesto.

Una cantidad farmacéutica o terapéuticamente efectiva de la composición se administrará al paciente. La cantidad efectiva precisa variará de un paciente a otro y dependerá de la especie, la edad, el tamaño y la salud del sujeto, la naturaleza y el alcance de la condición que se está tratando, las recomendaciones del médico tratante y la terapia o combinación de terapias seleccionadas para administración. La cantidad efectiva para una situación determinada se puede determinar por

experimentación de rutina. Para fines de descripción, una cantidad terapéutica por ejemplo, puede estar en la escala de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 250 mg/kg del peso corporal, más normalmente aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, en por lo menos una dosis. Al sujeto se le puede administrar tantas dosis como requiera para reducir y/o aliviar los signos, síntomas, o causas del trastorno en común, o provocar cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Cuando se desee, las formulaciones se pueden preparar con recubrimientos entéricos adaptados para administración por liberación sostenida o controlada del ingrediente activo.

En ciertas modalidades, la dosis oscila de aproximadamente 0.01-100 mg/kg del peso corporal del paciente, por ejemplo, aproximadamente 0.01 mg/kg, aproximadamente 0.05 mg/kg, aproximadamente 0.1 mg/kg, aproximadamente 0.5 mg/kg, aproximadamente 1 mg/kg, aproximadamente 1.5 mg/kg, aproximadamente 2 mg/kg, aproximadamente 2.5 mg/kg, aproximadamente 3 mg/kg, aproximadamente 3.5 mg/kg, aproximadamente 4 mg/kg, aproximadamente 4.5 mg/kg, aproximadamente 5 mg/kg, aproximadamente 10 mg/kg, aproximadamente 15 mg/kg, aproximadamente 20 mg/kg, aproximadamente 25 mg/kg, aproximadamente 30 mg/kg, aproximadamente 35 mg/kg, aproximadamente 40 mg/kg, aproximadamente 45 mg/kg, aproximadamente 50 mg/kg, aproximadamente 55 mg/kg, aproximadamente 60 mg/kg, aproximadamente 65 mg/kg, aproximadamente 70 mg/kg, aproximadamente 75 mg/kg, aproximadamente 80 mg/kg, aproximadamente 85 mg/kg, aproximadamente 90 mg/kg, aproximadamente 95 mg/kg, o aproximadamente 100 mg/kg.

Las preparaciones farmacéuticas están preferiblemente en formas de dosificación unitaria. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, el envase que contiene cantidades discretas de preparación, tal como comprimidos, cápsulas y polvos envasados en frascos o ampollas. Además, la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, una tableta, un sello o una pastilla, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estos en forma envasada.

En ciertas modalidades, el compuesto se administra como una sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos no limitativos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen: acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, hemisulfato, heptonato, hexanoato, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato , picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, toluenosulfonato, undecanoato y sales de valerato. Las sales representativas de metal alcalino o alcalino térreo incluyen sodio, litio, potasio, calcio y

magnesio, así como amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina, incluyendo más no limitándose a, amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina y etilamina.

De este modo, la composición de la descripción se puede administrar como una formulación farmacéutica, incluyendo una adecuada para uso oral (incluyendo bucal y sublingual), rectal, nasal, tópica, transdérmica, pulmonar, vaginal o parenteral (incluyendo intramuscular, intraarterial, intratecal , subcutánea e intravenosa), inyecciones, inhalación o spray, intraaortal, intracraneal, subdérmica, intraperitoneal, subcutánea o por otros medios de administración que contengan portadores convencionales farmacéuticamente aceptables. Una forma típica de administración es oral, tópica o intravenosa, utilizando un régimen de dosificación diaria habitual, que se puede ajustar de acuerdo con el grado de aflicción.

Dependiendo del modo pretendido de administración, las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de formas de dosificación sólidas, semisólidas o líquidas, tal como, por ejemplo, tabletas, supositorios, píldoras, cápsulas, polvos, líquidos, jarabes, suspensiones, cremas, ungüentos, lociones, pastas, geles, spray, aerosoles, espuma, o aceite, solución para inyección o infusión, un parche transdérmico, un parche subcutáneo, una formulación para inhalación, en un dispositivo médico, supositorio, formulación bucal o sublingual, formulación parenteral o una solución oftálmica, o similar, preferiblemente en una forma de dosificación unitaria adecuada para la administración única de una dosis precisa.

Algunas formas de dosificación, tales como tabletas y cápsulas, se subdividen en dosis unitarias de tamaño adecuado que contienen cantidades apropiadas de los componentes activos, por ejemplo, una cantidad efectiva para lograr el propósito deseado. Las composiciones incluirán una cantidad efectiva del fármaco seleccionado en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable, y, además, pueden incluir otros agentes farmacéuticos, adyuvantes, diluyentes, reguladores de pH y similares.

Los portadores incluyen excipientes y diluyentes y deben tener una pureza suficientemente alta y una toxicidad suficientemente baja para hacerlos adecuados para la administración al paciente que está siendo tratado. El portador puede ser inerte o puede poseer sus propios beneficios farmacéuticos. La cantidad de portador empleada junto con el compuesto es suficiente para proporcionar una cantidad práctica de material para la administración por dosis unitaria del compuesto.

Las clases de portadores incluyen, pero no se limitan a adyuvantes, aglutinantes, agentes reguladores de pH, agentes colorantes, diluyentes, desintegrantes, excipientes, emulsionantes, aromatizantes, geles, lubricantes, conservantes, estabilizadores, agentes tensoactivos, solubilizantes, agentes formadores de comprimidos, agentes humectantes o material solidificante.

Algunos portadores pueden incluirse en más de una clase, por ejemplo, el aceite vegetal se

puede usar como lubricante en algunas formulaciones y como diluyente en otras.

Los portadores farmacéuticamente aceptables ejemplares incluyen azúcares, almidones, celulosas, tragacanto en polvo, malta, gelatina; talco, vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes, potenciadores transdérmicos y aceites vegetales. Se pueden incluir agentes activos opcionales en una composición farmacéutica que no interfieran sustancialmente con la actividad del compuesto de la presente invención.

Algunos excipientes incluyen, pero no se limitan a, líquidos tal como agua, solución salina, glicerol, polietilenglicol, ácido hialurónico, etanol y similares. El compuesto se puede proporcionar, por ejemplo, en la forma de un material sólido, líquido, atomizado, una micropartícula, nanopartícula, sistema de liberación controlada, etc., según se desee de acuerdo con el objetivo de la terapia. Los excipientes adecuados para formulaciones no líquidas se conocen también por los expertos en la técnica. Una discusión detallada de excipientes y sales farmacéuticamente aceptables está disponible en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a Edición (Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1990).

Además, las sustancias auxiliares tal como agentes de humectación o emulsionantes, sustancias reguladoras de pH biológicas, agentes tensoactivos y similares, pueden estar presentes en dichos vehículos. Un regulador de pH biológico puede ser cualquier solución que sea farmacológicamente aceptable y que proporcione la formación con el pH deseado, es decir, un pH es la escala fisiológicamente aceptable. Los ejemplos de soluciones reguladoras de pH incluyen solución salina, solución salina regulada en su pH, solución salina regulada en su pH con Tris, solución salina regulada en su pH de Hank y similares.

Para composiciones sólidas, los portadores sólidos no tóxicos convencionales incluyen, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio y similares. Las composiciones líquidas farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, se pueden preparar al disolver, dispersar y similar, un compuesto activo como se describe en la presente y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un excipiente, tal como, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol y similares, para formar de este modo una solución o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica que se va a administrar también puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tal como agentes humectantes o emulsionantes, agentes reguladores de pH y similares, por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitán, acetato de trietanolamina sódica, oleato de trietanolamina y similares. Los métodos reales de preparación de tales formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en esta técnica; por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, que se mencionó arriba.

En incluso otra modalidad se proporciona el uso de excipientes potenciadores de la permeación

que incluyen polímeros tales como: policationes (quitosano y sus derivados de amonio cuaternario, poli-L-arginina, gelatina aminada); polianiones (N-carboximetilquitosano, ácido poliacrílico); y polímeros tiolados (carboximetilcelulosa-cisteína, policarbofilo-cisteína, quitosano-tiobutilamidina, quitosano-ácido tioglicólico, conjugados de quitosano-glutatión).

En ciertas modalidades el excipiente se selecciona de hidroxitolueno butilado (BHT), carbonato de calcio, fosfato de calcio (dibásico), estearato de calcio, croscarmelosa, polivinilpirrolidona reticulada, ácido cítrico, crospovidona, cisteína, etilcelulosa, gelatina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa, estearato de magnesio, maltitol, manitol, metionina, metilcelulosa, metilparabeno, celulosa microcristalina, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, povidona, almidón pregelatinizado, propilparabeno, palmitato de retinilo, goma laca, dióxido de silicio, carboximetilcelulosa de sodio, citrato de sodio, glicolato de almidón sódico, sorbitol, almidón (maíz), ácido esteárico, sacarosa, talco, dióxido de titanio, vitamina A, vitamina E, vitamina C y xilitol.

Las composiciones/combinaciones farmacéuticas se pueden formular para administración oral. Para administración oral, la composición generalmente tomará la forma de una tableta, cápsula o cápsula de gelatina blanda o puede ser una solución, suspensión o jarabe acuoso o no acuoso. Las tabletas y cápsulas son formas de administración oral típicas. Las tabletas y cápsulas para uso oral pueden incluir uno o más portadores comúnmente utilizados tal como lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, se agregan también normalmente. Normalmente, las composiciones de la descripción se pueden combinar con un portador oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, inerte tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar en la mezcla aglutinantes adecuados, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes del maíz, gomas sintéticas y naturales tales como acacia, tragacanto, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegradores incluyen, sin limitación, el almidón, metil celulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

Cuando se utilizan suspensiones líquidas, el agente activo se puede combinar con cualquier portador inerte farmacéuticamente aceptable, no tóxico y oral tal como etanol, glicerol, agua y similares y con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, se pueden agregar también aromatizantes, colorantes y/o edulcorantes. Otros componentes opcionales para incorporación en una formulación oral en la presente incluyen, pero no se limitan a, conservadores, agentes de suspensión, agentes espesantes y similares.

Para la administración ocular, el compuesto se puede administrar, según se desee, por ejemplo, por vía intravítrea, intraestromal, intracameral, sub-espiga, sub-retiniana, retrobulbar, peribulbar, supracoroidea, conjuntival, subconjuntival, epiescleral, periocular, transescleral, retrobulbar, inyecciones posteriores yuxtaesclerales, circuncorneales o del conducto lagrimal, o a través de una mucosidad, mucina o una barrera mucosa, de forma de liberación inmediata o controlada o mediante un dispositivo ocular.

Las formulaciones parenterales pueden prepararse en formas convencionales, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para solubilización o suspensión en líquido antes de la inyección, o como emulsiones. Normalmente, las suspensiones inyectables estériles se formulan de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando portadores, agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La formulación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden ser empleados son agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles, los ésteres grasos o los polioles se emplean convencionalmente como solventes o medios de suspensión. Además, la administración parenteral puede implicar el uso de un sistema de liberación lenta o liberación sostenida de modo que se mantenga un nivel constante de dosificación.

La administración parenteral incluye vía intraarticular, intravenosa, intramuscular, intradérmica, intraperitoneal, y subcutánea, e incluye soluciones de inyección estériles isotónicas acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, reguladores de pH, bacteriostatos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del sujeto deseado, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizadores y conservadores. La administración a través de ciertas vías parenterales puede implicar la introducción de las formulaciones de la descripción en el cuerpo de un paciente a través de una aguja o un catéter, propulsado por una jeringa estéril o algún otro dispositivo mecánico, tal como un sistema de infusión continua. Una formulación proporcionada por la descripción se puede administrar utilizando una jeringa, un inyector, una bomba, o cualquier otro dispositivo reconocido en la técnica para administración parenteral.

Las preparaciones de acuerdo con la descripción para administración parenteral incluyen soluciones acuosas o no acuosas estériles, suspensiones o emulsiones. Ejemplos de solventes o vehículos no acuosos son propilen glicol, polietilen glicol, aceites vegetales, tales como aceite de oliva y aceite de maíz, gelatina y ésteres orgánicos inyectables tal como oleato de etilo. Tales formas de dosificación también pueden contener adyuvantes tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y dispensadores. Pueden ser esterilizadas mediante, por ejemplo, filtración a través de un filtro de retención de bacterias, incorporando agentes esterilizantes en las composiciones, al irradiar

las composiciones o al calentar las composiciones. También se pueden fabricar utilizando agua estéril, o algún otro medio inyectable estéril, inmediatamente antes de usar.

Las soluciones estériles inyectables se preparan al incorporar uno o más de los compuestos de la descripción en la cantidad requerida en el solvente apropiado con varios de los otros ingredientes enumerados arriba, según se requiera, seguido por esterilización filtrada. Generalmente, las dispersiones se preparan al incorporar los varios ingrediente activos y esterilizados en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de esos enumerados antes. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos típicos de preparación son las técnicas de secado por vacío o secado por congelación que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional de una solución previamente filtrada estéril del mismo. De este modo, por ejemplo, una composición parenteral adecuada para inyección se prepara al agitar 1.5% en peso del ingrediente activo en 10% en volumen de propilenglicol y agua. La solución se hace isotónica con cloruro de sodio y se esteriliza.

Alternativamente, las composiciones farmacéuticas de la descripción se pueden administrar en la forma de supositorios para la administración rectal. Estos se pueden preparar al mezclar el agente con un excipiente no irritante adecuado el cual es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura rectal y por lo tanto se derretirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen mantequilla de cacao, cera de abeja y polietilen glicoles.

Las composiciones farmacéuticas de la descripción también pueden administrarse mediante aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con las técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, propulsores tal como fluorocarbonos o nitrógeno, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

Las formulaciones para administración bucal incluyen tabletas, trociscos, geles y similares. Alternativamente, la administración bucal se puede llevar a cabo utilizando un sistema de administración transmucosal como saben los expertos en la técnica. Los compuestos de la descripción también se pueden administrar a través de la piel o tejido de la mucosa utilizando sistemas de administración de fármacos transdérmicos convencionales, es decir, "parches" transdérmicos en los que el agente normalmente está contenido dentro de una estructura laminada que sirve como un dispositivo de administración de fármacos que se fija a la superficie del cuerpo. En dicha estructura, la composición del fármaco se contiene normalmente en una capa o "depósito", subyacente a una capa de respaldo superior. El dispositivo laminado puede contener un solo depósito o puede contener múltiples depósitos. En ciertas modalidades, el depósito comprende una matriz polimérica de un material adhesivo de contacto farmacéuticamente aceptable que sirve para fijar el sistema a la piel

durante la administración del fármaco. Los ejemplos de materiales adhesivos de contacto con la piel adecuados incluyen, pero no se limitan a, polietilenos, polisiloxanos, poliisobutilenos, poliacrilatos, poliuretanos y similares.

Alternativamente, el depósito que contiene el fármaco y el adhesivo de contacto con la piel están presentes como capas separadas y distintas, con el adhesivo debajo del depósito que, en este caso, puede ser una matriz polimérica como se describió anteriormente, o puede ser un depósito de líquido o gel, o puede tomar alguna otra forma. La capa de respaldo en estos laminados, que sirve como la superficie superior del dispositivo, funciona como el elemento estructural primario de la estructura laminada y proporciona al dispositivo con gran parte de su flexibilidad. El material seleccionado para la capa de respaldo debe ser sustancialmente impermeable al agente activo y cualquiera de los otros materiales que estén presentes.

Las composiciones de la descripción se pueden formular para administración en aerosol, particularmente al tracto respiratorio e incluyendo administración intranasal. El compuesto, por ejemplo, por lo general puede tener un tamaño de partícula chico por ejemplo del orden de 5 micras o menos. Dicho tamaño de partícula se puede obtener por medios conocidos en la técnica, por ejemplo, por medio de micronización. El ingrediente activo se proporciona en un envase presurizado con un propulsor adecuado tal como clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. El aerosol también puede contener convenientemente un agente tensoactivo tal como lecitina. La dosis del fármaco se puede controlar por medio de una válvula medida.

Alternativamente, los ingredientes activos se pueden proporcionar en una forma de un polvo seco, por ejemplo, una mezcla en polvo del compuesto en una base de polvo adecuada tal como lactosa, almidón, derivados de almidón tal como hidroxipropilmetil celulosa y polivinilpirrolidina (PVP). El portador en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo se puede presentar en una forma de dosis unitaria por ejemplo, en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, envases de gelatina o blíster desde los que se puede administrar el polvo por medio de un inhalador.

Las formulaciones adecuadas para la administración rectal se presentan típicamente como supositorios de dosis unitaria. Estos pueden prepararse mezclando el compuesto activo con uno o más portadores sólidos convencionales, por ejemplo, manteca de cacao, y luego dando forma a la mezcla resultante.

En ciertas modalidades, la composición farmacéutica es adecuada para aplicación tópica a la piel utilizando un modo de administración y se definió arriba.

En ciertas modalidades, la composición farmacéutica que es adecuada para la administración transdérmica puede presentarse como parches discretos adaptados para permanecer en contacto íntimo con la epidermis del depósito durante un período de tiempo prolongado. Las formulaciones

adecuadas para la administración transdérmica también se pueden administrar mediante iontoforesis (véase, por ejemplo, *Pharmaceutical Research* **3 (6)**:318 (1986)) y típicamente toman la forma de una solución acuosa opcionalmente regulada de pH del compuesto activo.

En ciertas modalidades, se proporcionan parches de microagujas o dispositivos para el suministro de fármacos a través o hacia el tejido biológico, particularmente la piel. Los parches de microagujas o dispositivos permiten el suministro de fármacos a tasas clínicamente relevantes a través de o dentro de la piel u otras barreras tisulares, con un daño mínimo o nulo, dolor o irritación en el tejido.

Las formulaciones adecuadas para la administración a los pulmones se pueden administrar mediante un amplio intervalo de inhaladores de polvo seco (DPI) de dosis única/múltiple impulsadas por la respiración pasiva e impulsadas por energía activa. Los dispositivos más comúnmente utilizados para el suministro respiratorio incluyen nebulizadores, inhaladores de dosis medidas e inhaladores de polvo seco. Hay varios tipos de nebulizadores disponibles, que incluyen nebulizadores de chorro, nebulizadores ultrasónicos y nebulizadores de malla vibratoria. La selección de un dispositivo de suministro pulmonar adecuado depende de parámetros, tal como la naturaleza del fármaco y su formulación, el sitio de acción y la fisiopatología del pulmón.

En ciertas modalidades, se proporciona una formulación oral.

EJEMPLO A

Las tabletas de la siguiente composición se fabrican en una manera habitual:

CUADRO 1

Posible composición de la tableta

Ingrediente	mg/tableta			
	5	25	100	500
Compuesto de la Fórmula I, II, III, o IV	5	25	100	500
Lactosa anhidra DTG	125	105	30	150
Sta-Rx 1500	6	6	6	60
Celulosa microcristalina	30	30	30	450
Estearato de magnesio	1	1	1	1
Total	167	167	167	831

Procedimiento de fabricación

1.- Mezclar los ingredientes 1, 2, 3 y 4 y granular con agua purificada.

2.- Secar los gránulos a 50°C.

3.- Pasar los gránulos a través de un equipo de fresado adecuado.

4.- Agregar el ingrediente 5 y mezclar durante tres minutos; comprimir en una prensa adecuada.

EJEMPLO B-1

Se fabrican las cápsulas de la siguiente composición:

CUADRO 2

Posible composición del ingrediente de la cápsula

Ingrediente	mg/cápsula			
	5	25	100	500
Compuesto de la Fórmula I, II, III, o IV	5	25	100	500
Lactosa hidratada	159	123	148	-
Almidón de maíz	25	35	40	70
Talco	10	15	10	25
Estearato de magnesio	1	2	2	5
Total	200	200	300	600

Procedimiento de fabricación

1.- Mezclar los ingredientes 1, 2 y 3 en un mezclador adecuado durante 30 minutos.

2.- Agregar los ingredientes 4 y 5 y mezclar durante 3 minutos.

3.- Llenar en una cápsula adecuada.

El compuesto de la Fórmula I, II, III, o IV, lactosa y almidón de maíz se mezclan primero en un mezclador y luego en una máquina trituradora. La mezcla se regresa al mezclador; se agrega talco a la misma y se mezcla a fondo. La mezcla se llena por medio de la máquina en cápsulas adecuadas, por ejemplo, cápsulas de gelatina dura.

EJEMPLO B-2

Se fabrican las cápsulas de gelatina blanda de la siguiente composición:

CUADRO 3

Posible composición del ingrediente de la cápsula de gelatina blanda

Ingrediente	mg/cápsula
Compuesto de la Fórmula I, II, III, o IV	5
Cera amarilla	8
Aceite de soya hidrogenado	8
Aceites vegetales parcialmente hidrogenados	34
Aceite de soya	110
Total	165

CUADRO 4

Posible composición de la cápsula de gelatina blanda

Ingrediente	mg/cápsula
Gelatina	75
Glicerol al 85 %	32
Karion 83	8 (materia seca)
Dióxido de titanio	0.4
Óxido de hierro amarillo	1.1
Total	116.5

Procedimiento de fabricación

El compuesto de la Fórmula I, II, III, o IV se disuelve en una fusión tibia de los otros ingredientes y la mezcla se llena en cápsulas de gelatina blanda de tamaño apropiado. Las cápsulas de gelatina blanda llenas se tratan de acuerdo con los procedimientos usuales.

EJEMPLO C

Se fabrican los supositorios de la siguiente composición:

CUADRO 5

Posible composición de los supositorios

Ingrediente	mg/sup.
Compuesto de la Fórmula I, II, III, o IV	15
Masa de supositorio	1285
Total	1300

Procedimiento de fabricación

La masa del supositorio se funde en un recipiente de vidrio o acero, se mezcla a fondo y se enfría a 45°C. Luego, el compuesto finamente en polvo de la Fórmula I, II, III, o IV se agrega a la misma y se agita hasta que se dispersa por completo. La mezcla se vierte en moldes de supositorios

de tamaño adecuado, se deja enfriar; luego, los supositorios se retiran de los moldes y se envasan individualmente en papel encerado o papel de aluminio.

EJEMPLO D

Se fabrican las soluciones de inyección de la siguiente composición:

CUADRO 6

Posible composición de la solución de inyección

Ingrediente	mg/solución inyectable.
Compuesto de la Fórmula I, II, III, o IV	3
Polietilen Glicol 400	150
ácido acético	c.s. ag pH5.0
agua para soluciones de inyección	ag 1.0 ml

Procedimiento de fabricación

El compuesto de la Fórmula I, II, III, o IV se disolvió en una mezcla de polietilen glicol 400 y agua para inyección (parte). El pH se ajusta a 5.0 por medio de ácido acético. El volumen se ajusta a 1.0 ml por medio de la adición de la cantidad residual de agua. La solución se filtra, se llena en frascos utilizando un excedente apropiado y se esteriliza.

EJEMPLO E

Se fabrican las bolsitas de la siguiente composición:

CUADRO 7

Posible composición de las bolsitas

Ingrediente	mg/sobre
Compuesto de la Fórmula I, II, III, o IV	50
Lactosa, polvo fino	1015
Celulosa microcristalina (AVICEL PH 102)	1400
Carboximetil celulosa de sodio	14
Polivinilpirrolidona K 30	10
Estearato de magnesio	10
Aditivos saborizantes	1
Total	2500

Procedimiento de fabricación

El compuesto de la Fórmula I, II, III, o IV se mezcla con lactosa, celulosa microcristalina y carboximetil celulosa de sodio y se granula con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. El granulado

se mezcla con estearato de magnesio y los aditivos saborizantes y se llenan en las bolsitas.

VIII. PRUEBAS FARMACOLÓGICAS

Los compuestos de la Fórmula I, II, III, o IV y sus sales farmacéuticamente aceptables poseen valiosas propiedades farmacológicas. Los compuestos fueron investigados de acuerdo con la prueba que se da de aquí en adelante.

Materiales

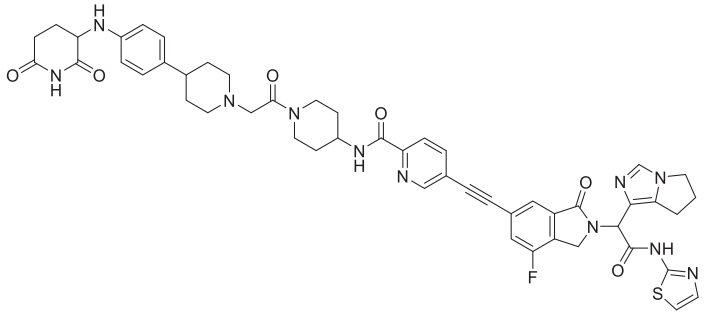
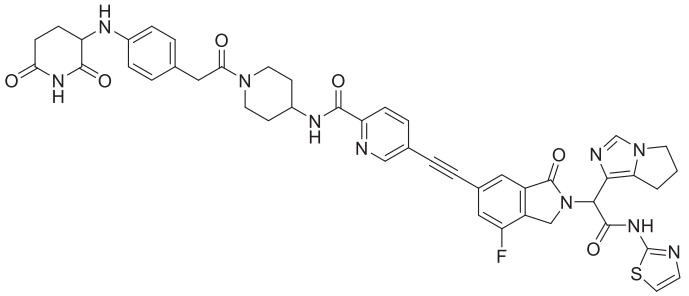
NCI-H1975 (que alberga mutaciones EGFR heterocigotas T790M/L858R) y NCI-H3255 (que alberga mutaciones EGFR heterocigotas L858R) se adquirieron de ATCC y NCI, respectivamente. NCI-H1975+CS (que alberga mutaciones EGFR heterocigotas T/790M/L858R/C797S) se generó utilizando la tecnología CRISPR para introducir la mutación C797S adicional mediante Horizon Discovery. El medio RPMI 1640 sin rojo fenol y el suero bovino fetal (FBS) se adquirieron de Gibco (Grand Island, NY, EE. UU.). Los matraces de cultivo celular y las microplacas de 384 pozos se adquirieron de VWR (Radnor, PA, Estados Unidos). Los kits de ensayo HTRF de EGFR total (L858R) se compraron de Cisbio (Bedford, MA, EE. UU.).

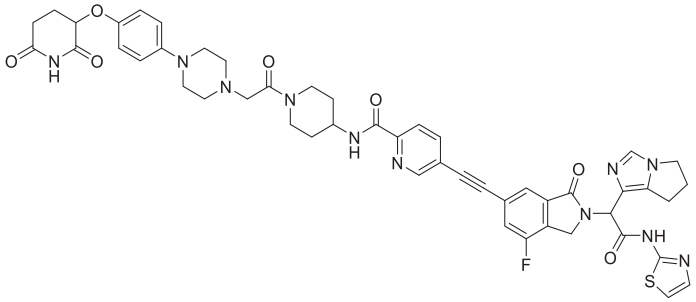
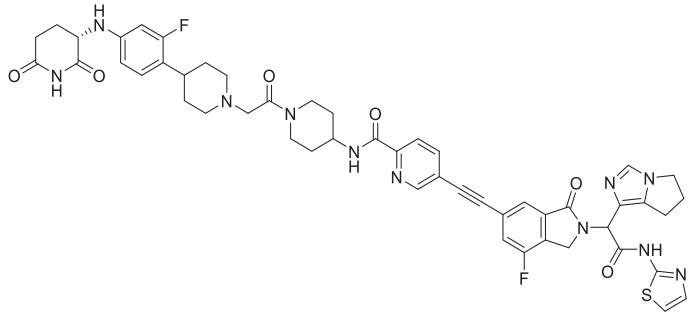
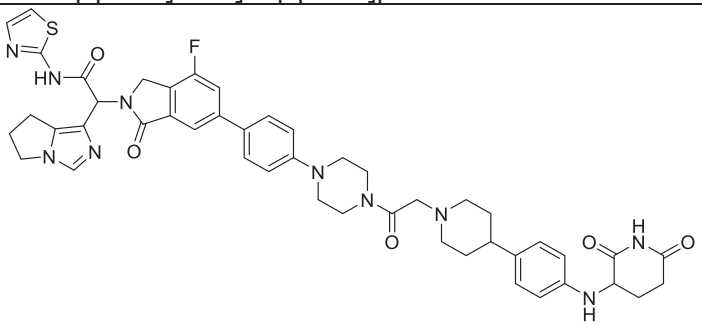
Análisis de degradación de EGFR (L858R)

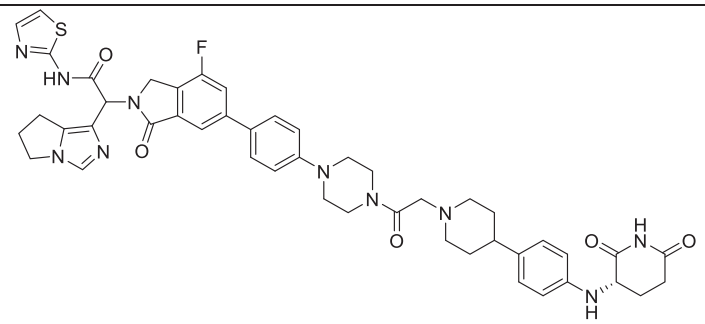
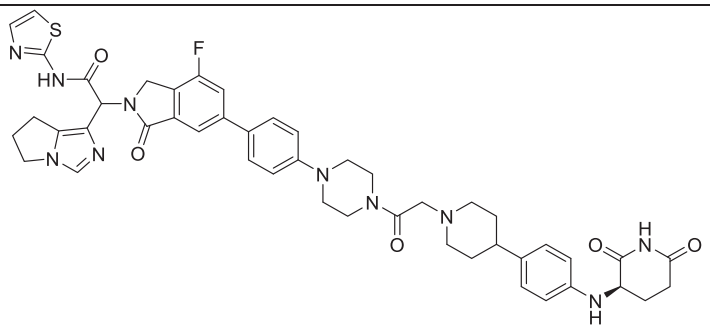
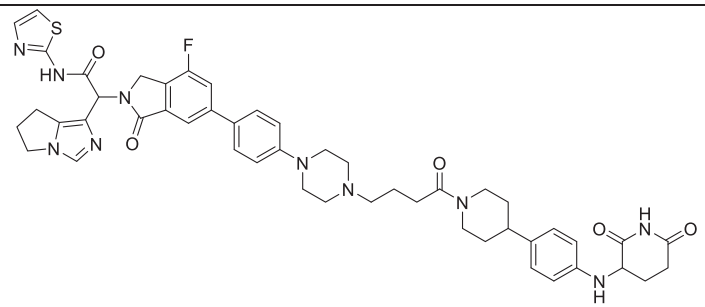
La degradación de la proteína EGFR que contiene la mutación L858R se determinó en función de la cuantificación de la señal de FRET utilizando el kit de ensayo HTRF de EGFR total (L858R). Los compuestos de prueba se agregaron a la placa de 384 pozos desde una concentración máxima de 10 µM con 11 puntos, titulación media logarítmica por duplicado. Se agregaron células NCI-H1975, NCI-H1975+CS o NCI-H3255 en placas de 384 pozos a una densidad celular de 10000, 10000 o 1000 células por pozo, respectivamente. Las placas se mantuvieron a 37 °C con 5% de C02 durante 6 horas. Las células tratadas en ausencia del compuesto de prueba fueron el control negativo. El control positivo se ajustó por pozos que contienen todos los reactivos pero no las células. La señal de FRET fue adquirida en el Lector de etiquetas múltiples EnVision™ EnVision™ (PerkinElmer, Santa Clara, CA, E.U.A.).

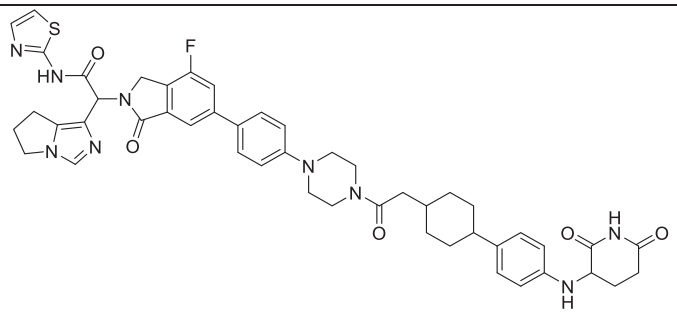
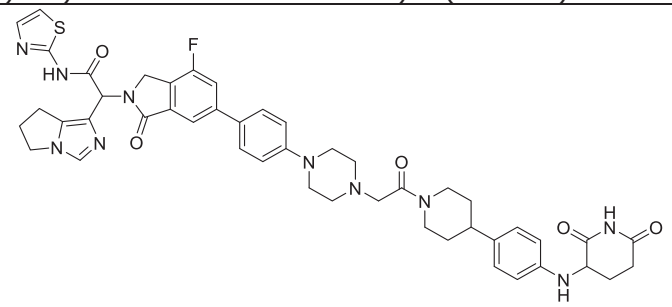
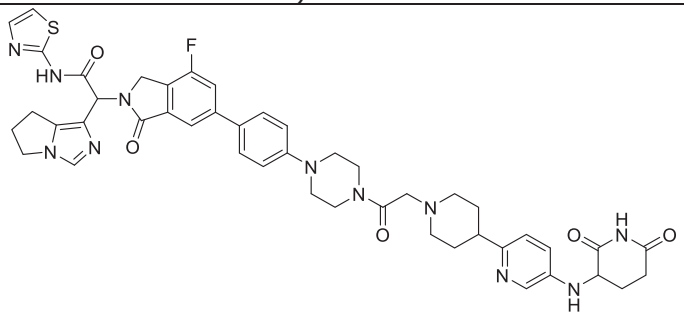
CUADRO 8

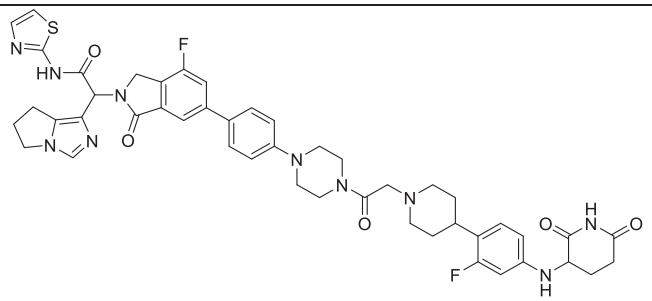
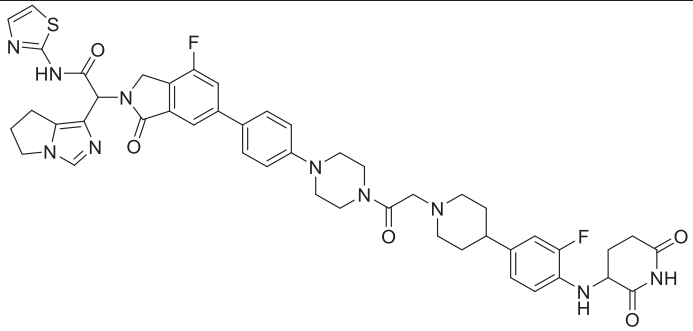
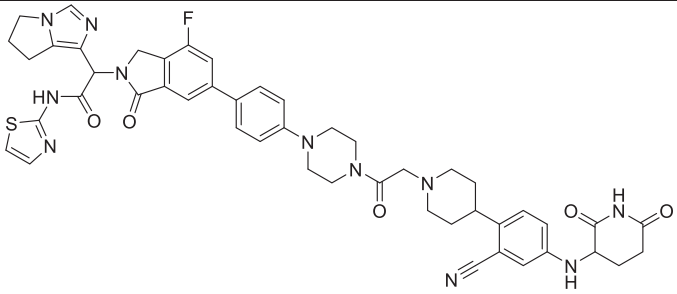
Valores de DC_{50}

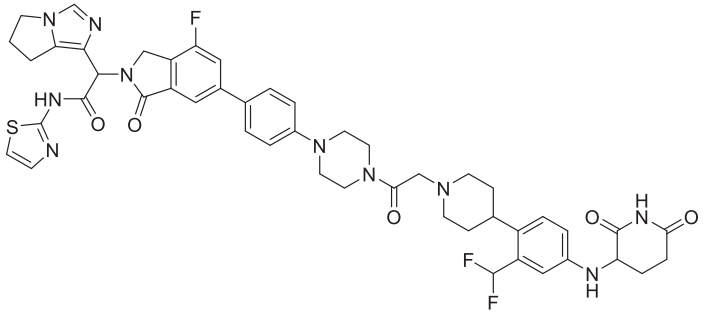
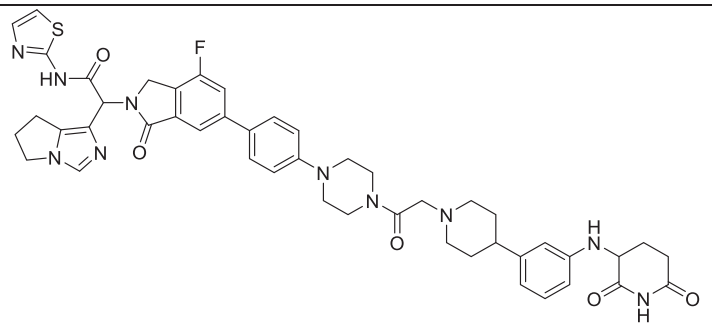
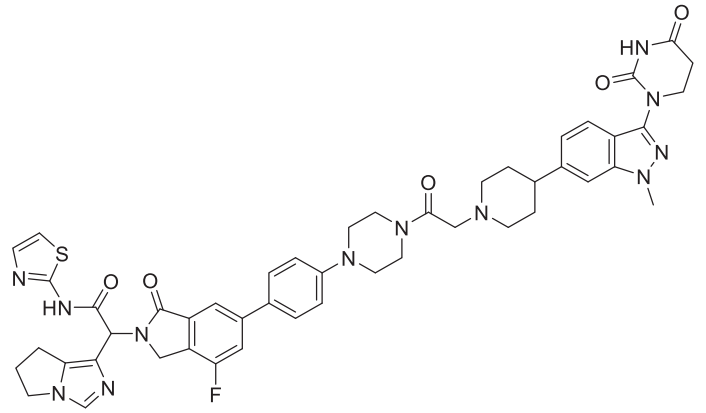
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
1	 5-((2-(1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil)-7-fluoro-3-oxoisoindolin-5-il)etinil)-N-(1-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)picolinamida	6	8	17
2	 5-[2-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]etinil]-N-[1-[2-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]acetil]-4-piperidil]piridin-2-carboxamida	7		

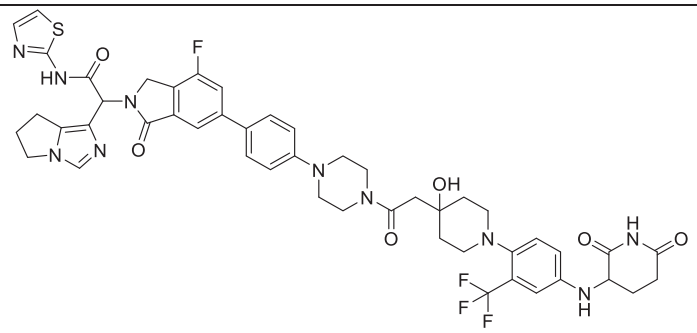
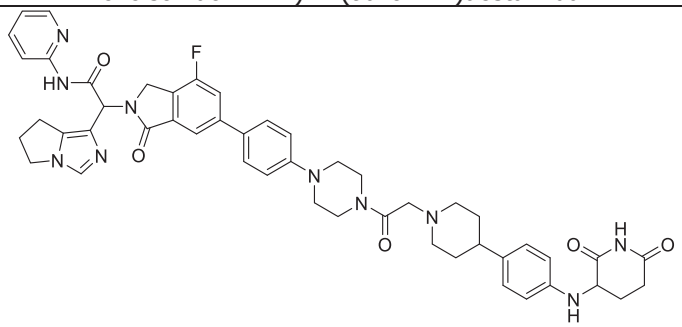
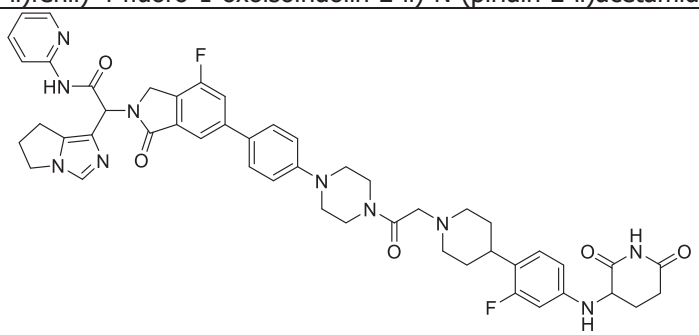
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
3	 5-[2-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]etinil]-N-[1-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)oxi]fenil]piperazin-1-il]acetil]-4-piperidil]piridin-2-carboxamida	4		
4	 5-[2-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]etinil]-N-[1-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]piridin-2-carboxamida	10	9	
5	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	20	6	17

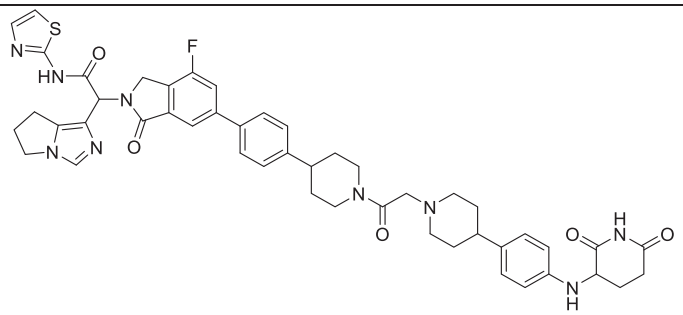
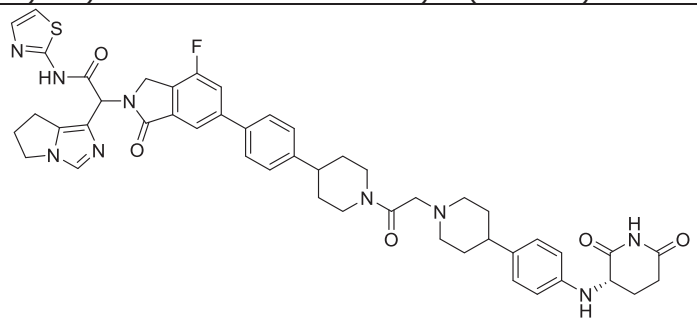
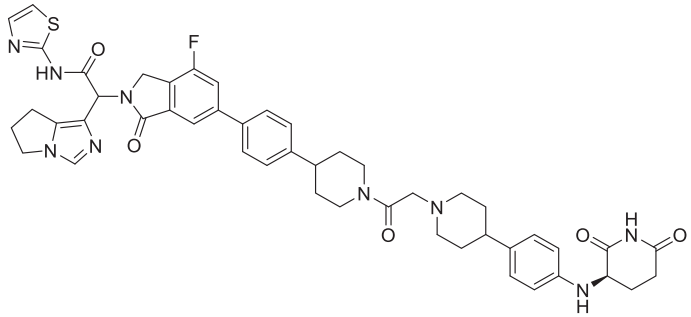
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
6	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	22	7	8
7	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[[(3R)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	18		
8	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(4-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)-4-oxobutil)piperazin-1-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	17		

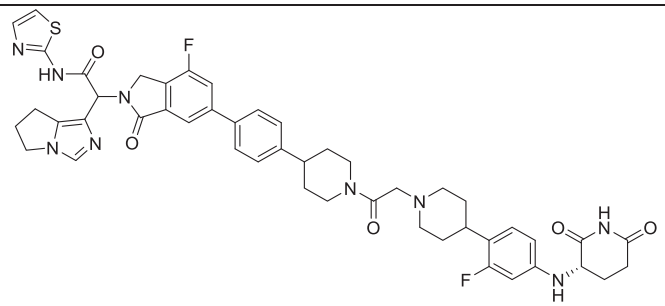
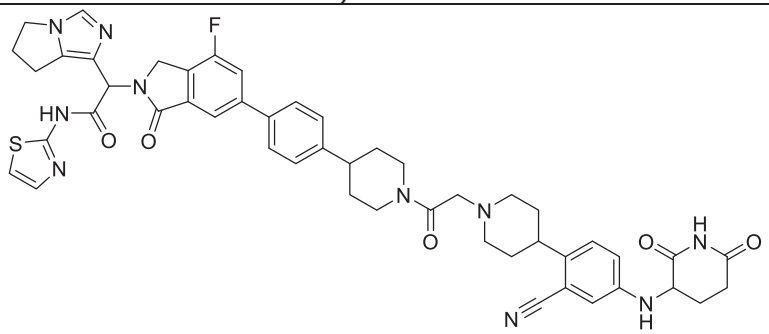
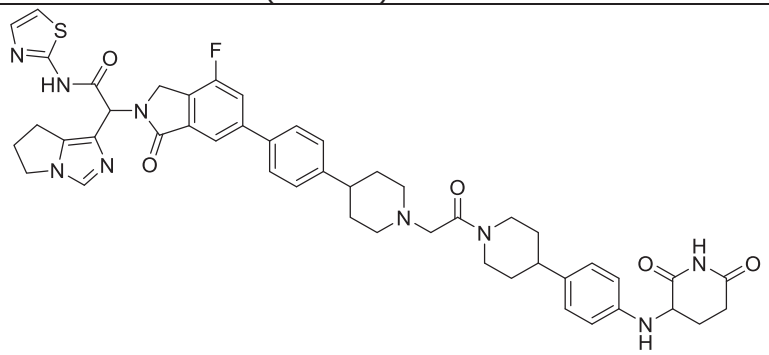
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
9	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)ciclohexil)acetil)piperazin-1-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	30		
10	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	21	19	
11	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-piridil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	20	21	

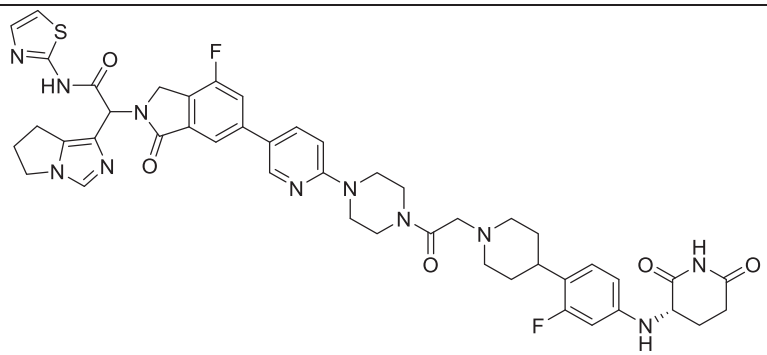
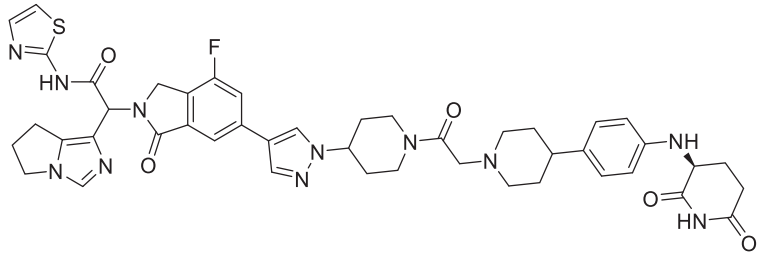
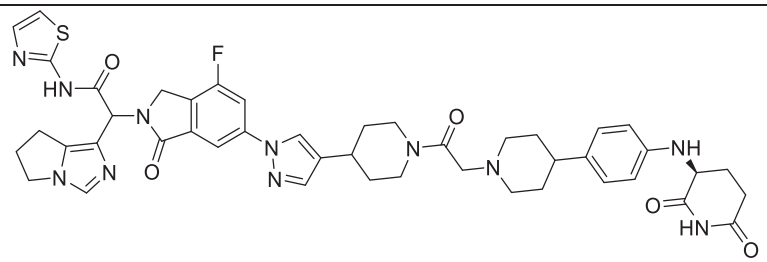
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
12	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	39	11	
13	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-3-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	52		
14	 2-[6-[4-[4-[2-[4-[2-ciano-4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida	30	8	24

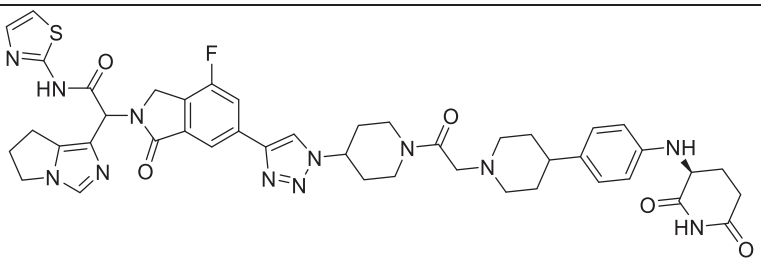
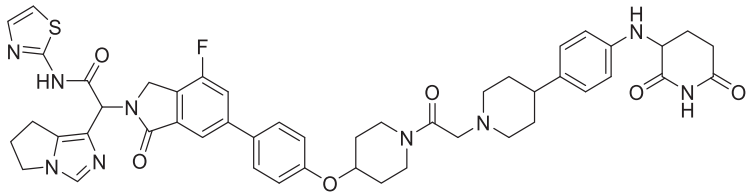
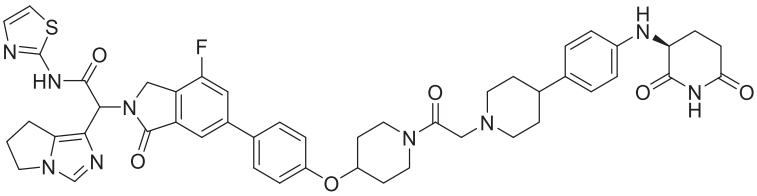
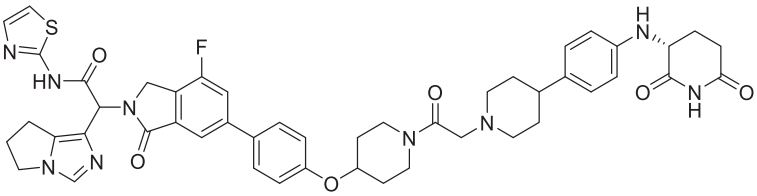
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
15	 2-[6-[4-[4-[2-[4-[2-(difluorometil)-4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida	34	6	10
16	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperazin-1-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	92		
17	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)acetil)piperazin-1-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	29	6	22

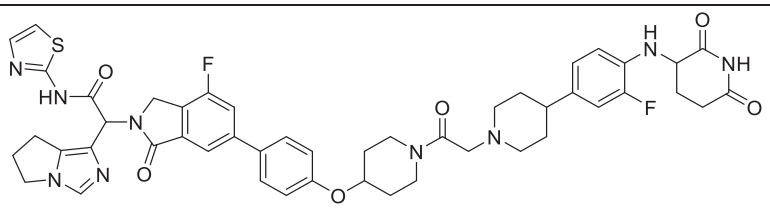
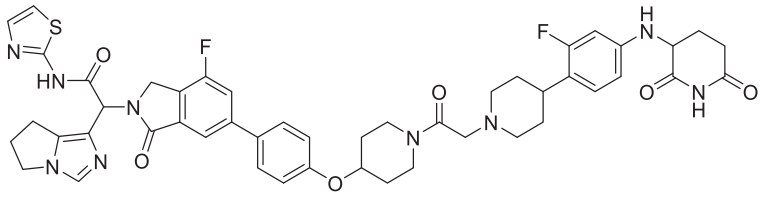
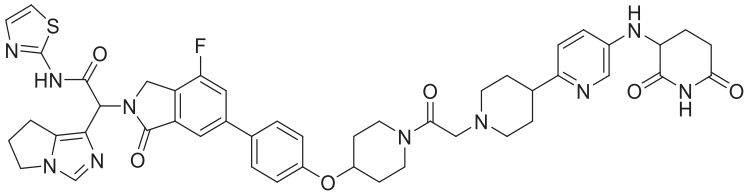
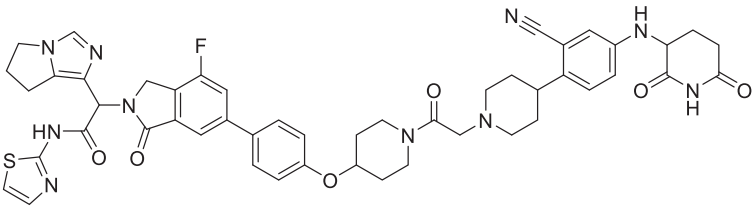
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
18	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(4-(2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)fenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)piperazin-1-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	46		
19	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperazin-1-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(piridin-2-il)acetamida	50	13	20
20	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-(2-piridil)acetamida	59	25	34

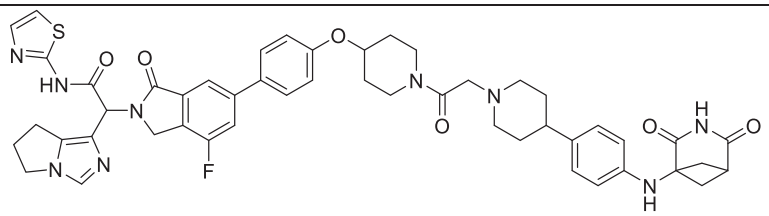
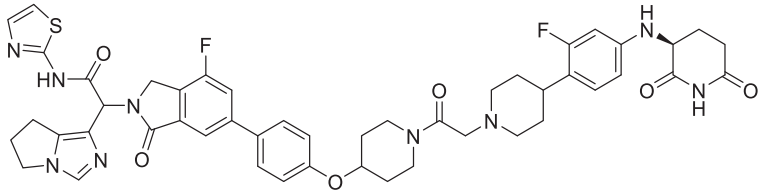
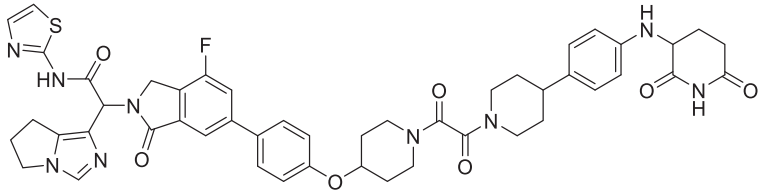
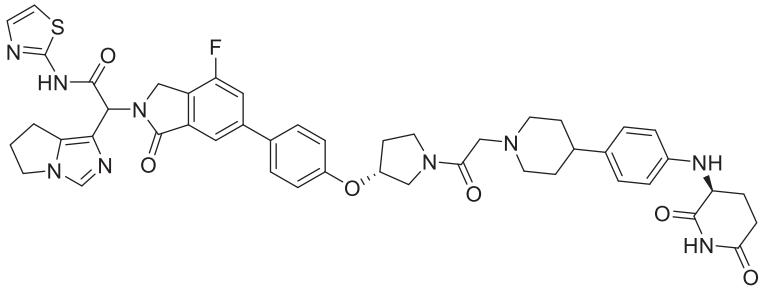
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
21	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(1-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	31	11	17
22	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(1-(2-(4-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	31	15	
23	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(1-(2-(4-(4-(((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	33		

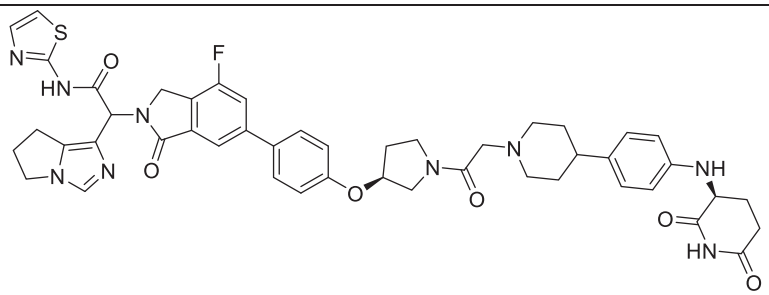
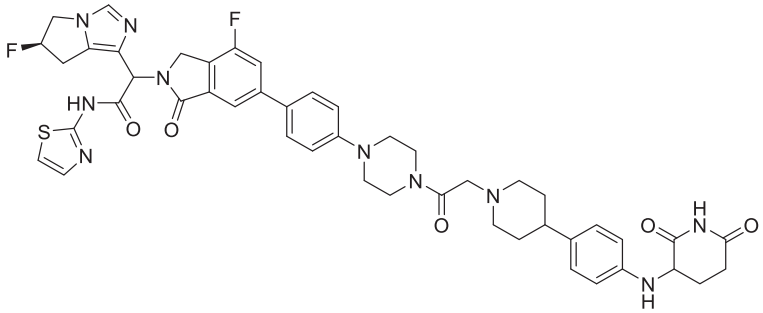
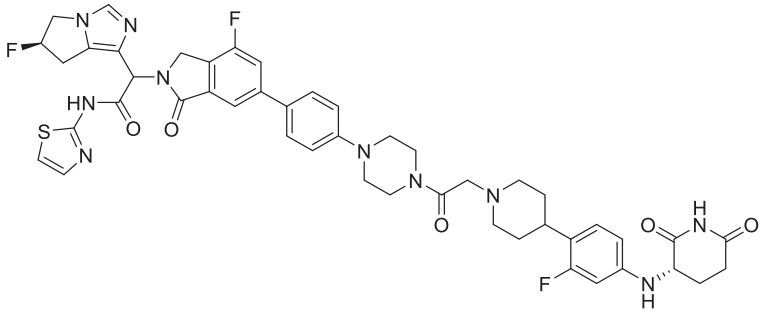
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
24	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(1-(2-(4-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	70	6	24
25	 2-(6-(4-(1-(2-(4-(2-ciano-4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	25	6	17
26	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[1-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]-2-oxo-etil]-4-piperidil]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	26		

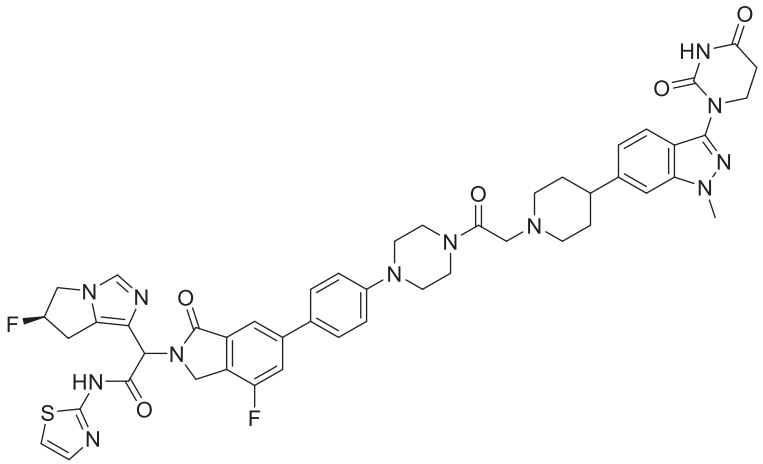
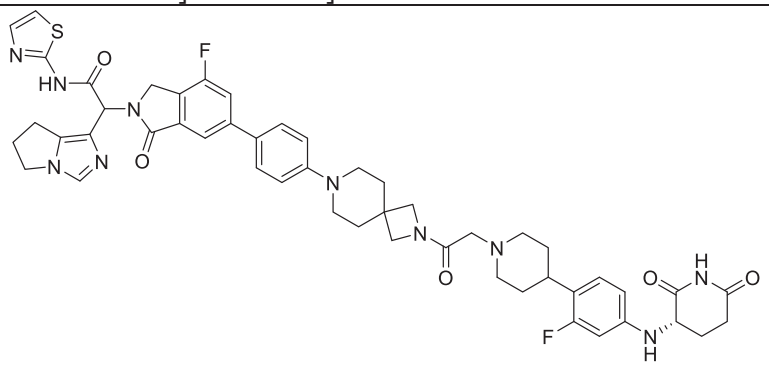
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
27	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]-3-piridil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	36	20	
28	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[1-[1-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]pirazol-4-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	16	17	
29	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[1-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]pirazol-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	24	20	

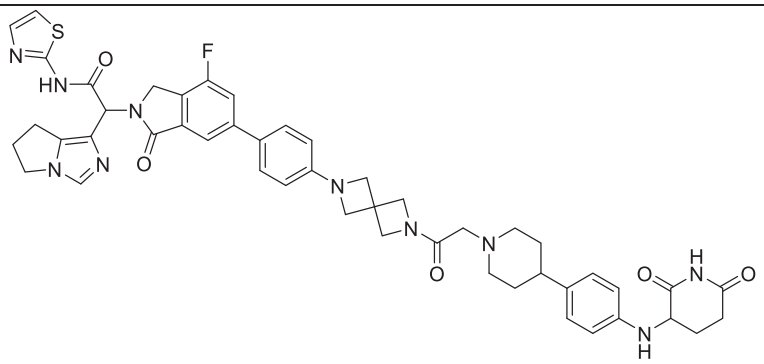
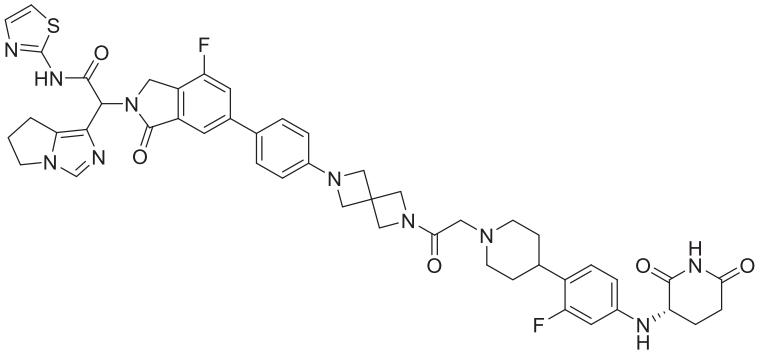
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
30	 2-(6,7-Dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(1-(1-(2-(4-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	15	35	
31	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]oxi]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	32		
32	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]oxi]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	47	12	11
33	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[[(3R)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]oxi]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	38	8	19

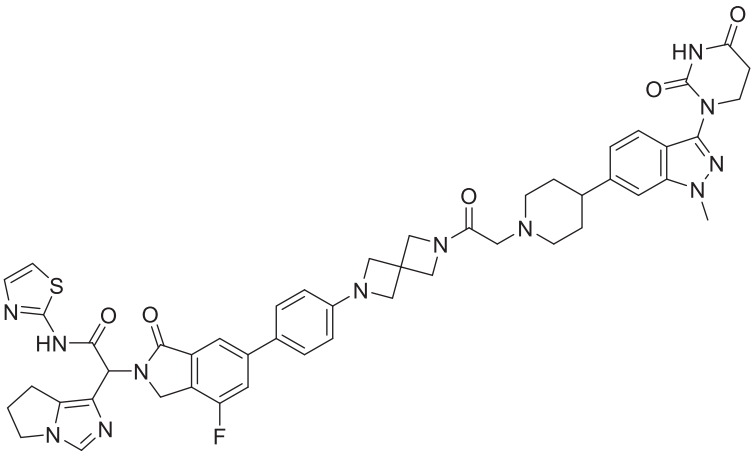
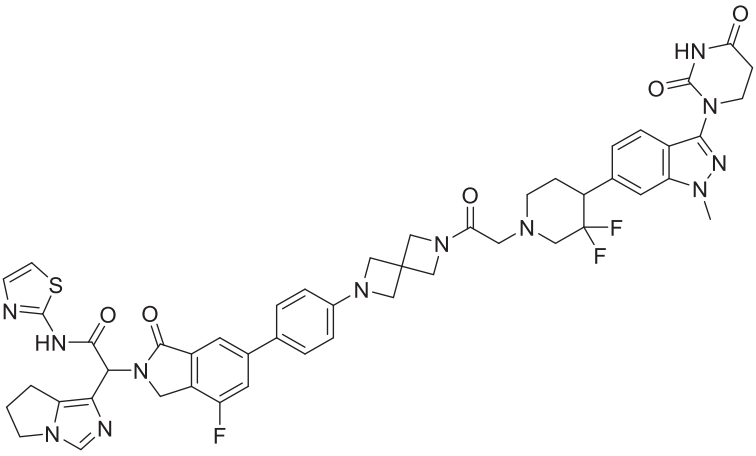
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
34	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-3-fluorofenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	57	13	22
35	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	46	9	12
36	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)piridin-2-il)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	31		
37	 2-(6-(4-((1-(2-(4-(2-ciano-4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	46	16	19

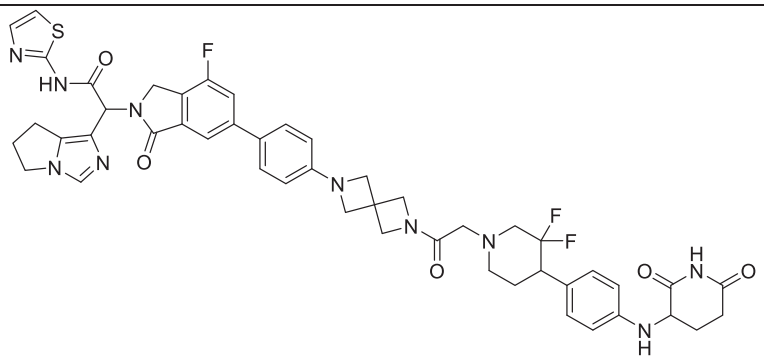
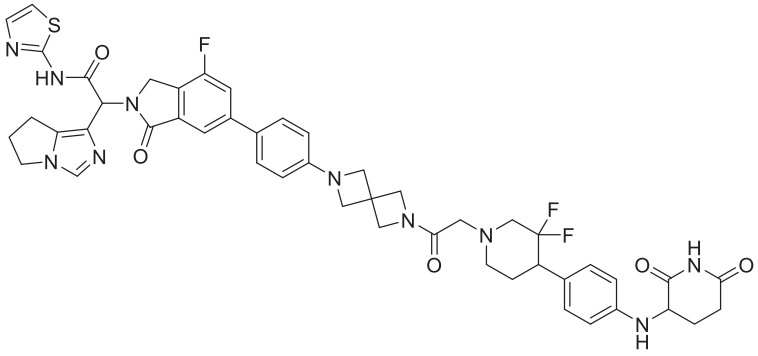
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
38	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(4-((2,4-dioxo-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-1-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	52		
39	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	88		
40	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]-2-oxo-acetil]-4-piperidil]oxi]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	21	14	
41	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[(3R)-1-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetil]pirrolidin-3-il]oxifenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	26		

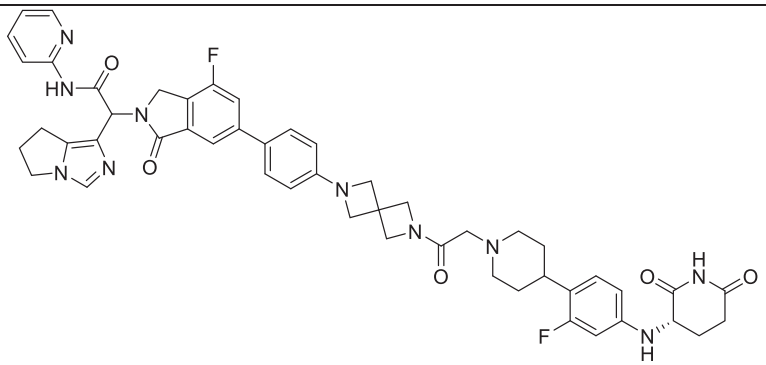
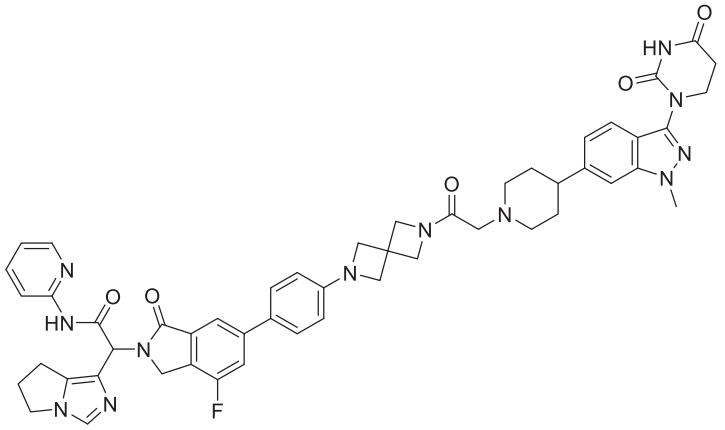
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
42	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[(3S)-1-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetil]pirrolidin-3-il]oxifenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	20		
43	 2-(6-(4-(4-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperazin-1-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-((R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	13	6	18
44	 2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	22	6	12

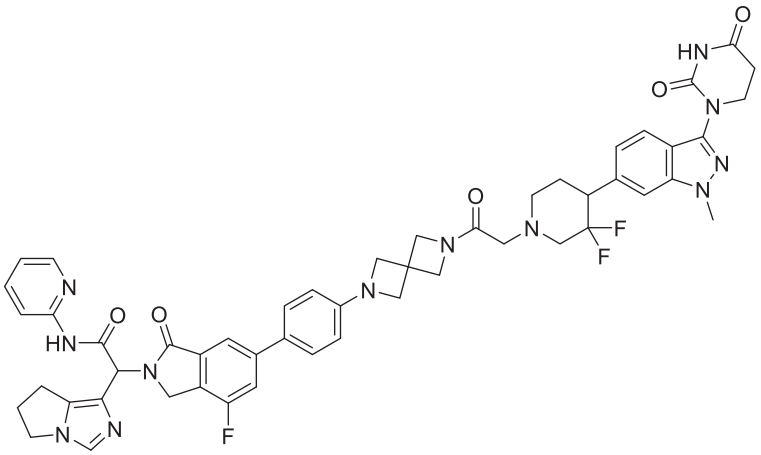
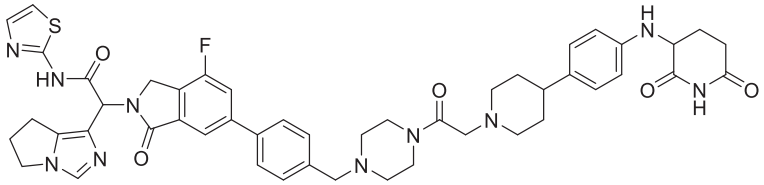
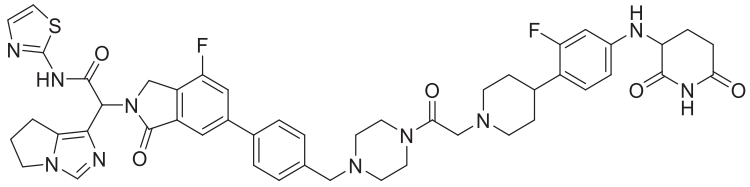
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
45	 2-[6-[4-[4-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	14	16	
46	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(2-(2-(4-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)acetil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	51	51	

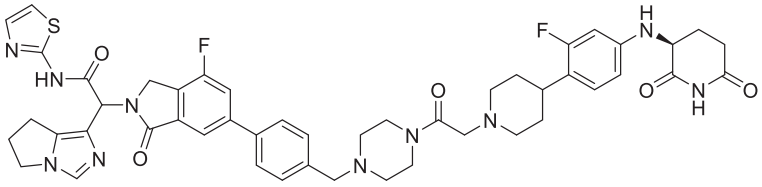
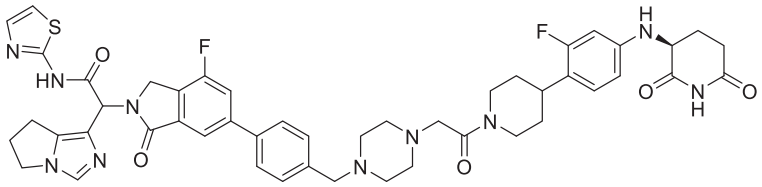
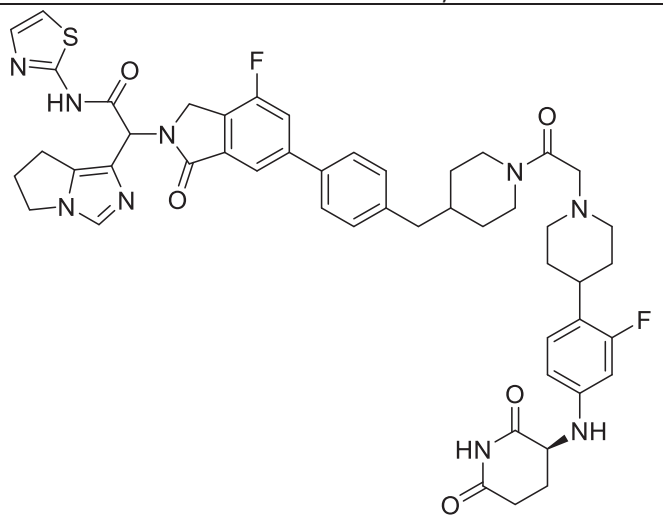
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
47	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	18	10	9
48	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	28	7	11

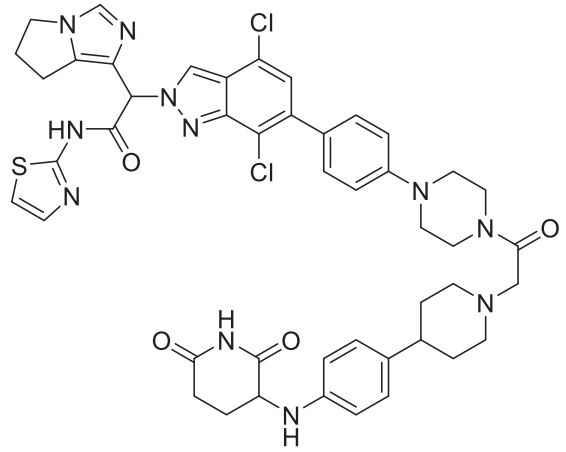
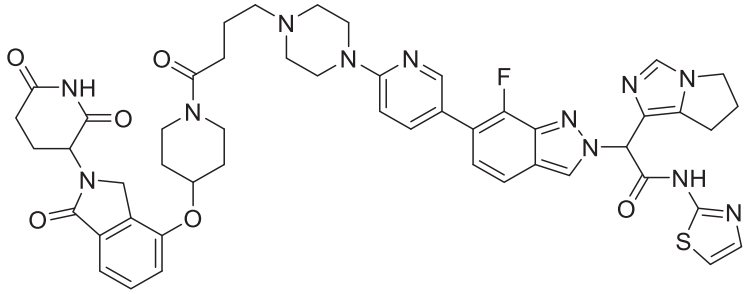
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
49	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	18	10	
50	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	10		

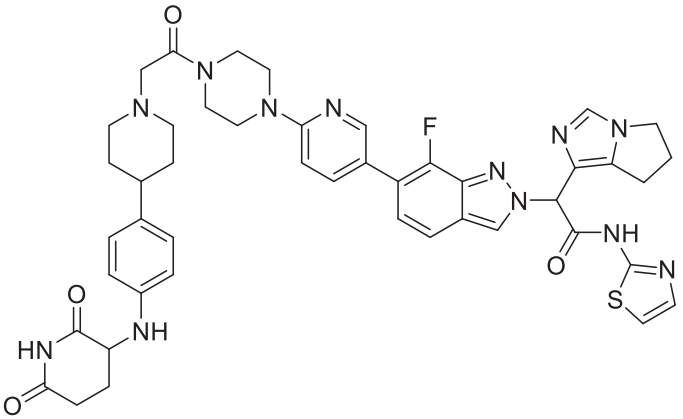
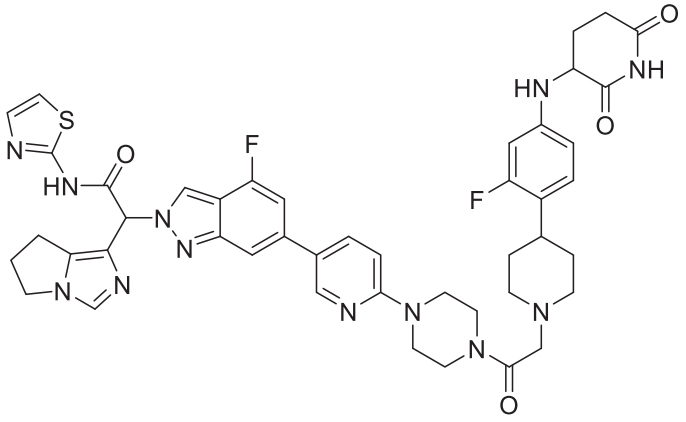
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
51	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, Isómero 1	13		
52	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, Isómero 2	15		

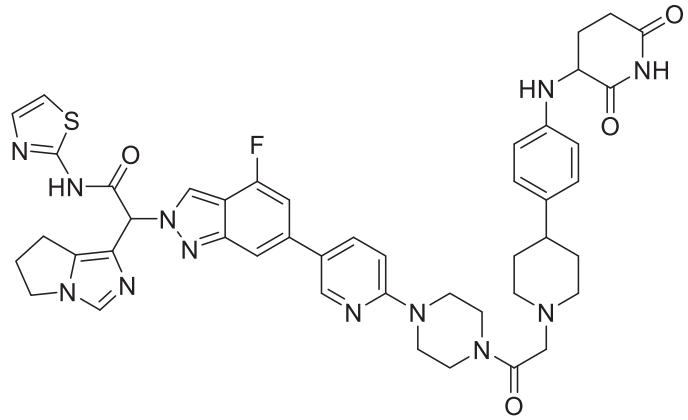
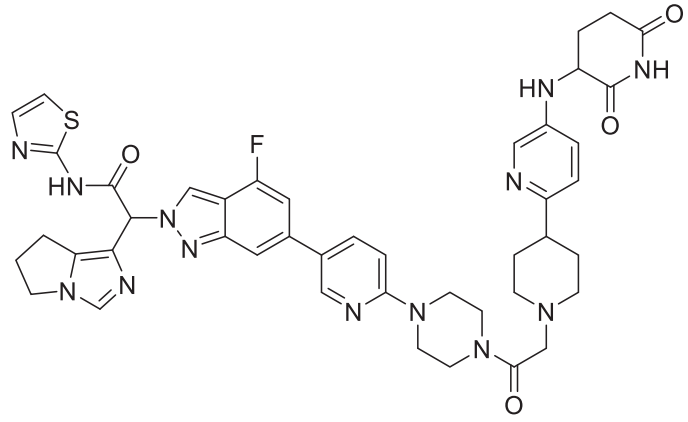
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
53	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-(2-piridil)acetamida	64	37	
54	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-(2-piridil)acetamida	16		

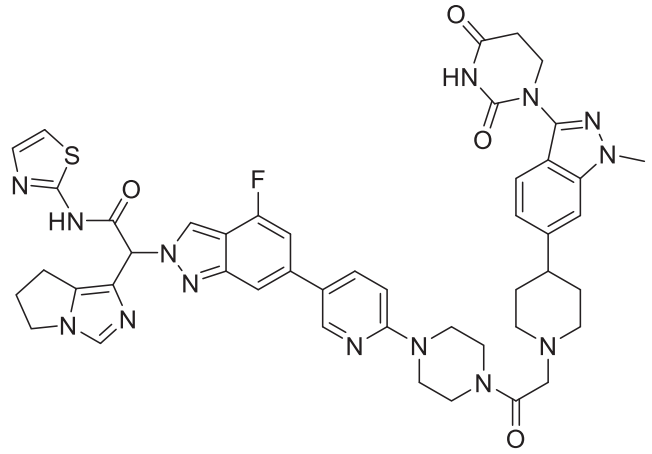
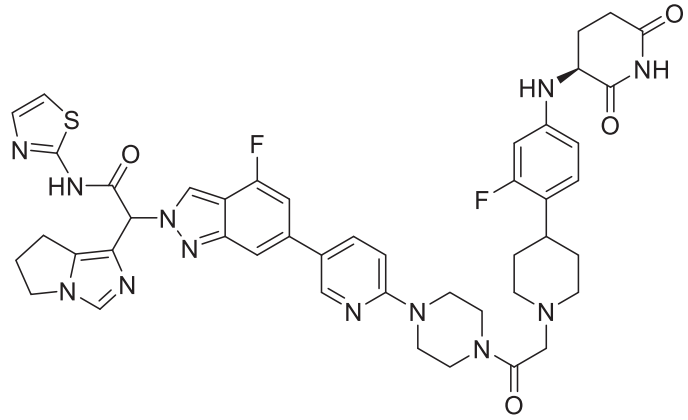
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
55	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-(2-piridil)acetamida	11		
56	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[[4-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]metil]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	20	14	
57	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[[4-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]metil]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	46	11	7

Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
58	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[[4-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]metil]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	26	26	14
59	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[[4-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]-2-oxo-etil]piperazin-1-il]metil]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;	19	12	8
60	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]metil]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	52	28	

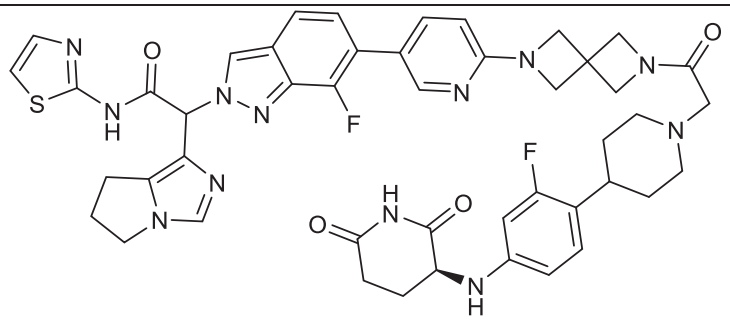
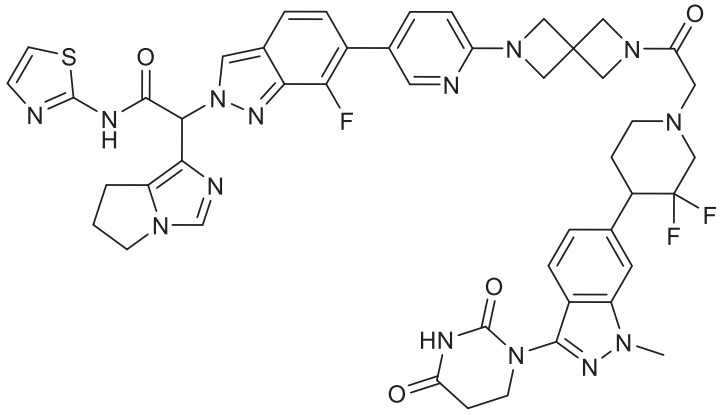
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
61	 2-[4,7-dicloro-6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]fenil]indazol-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida	112		
62	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(6-(4-(4-(4-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindolin-4-il)oxi)piperidin-1-il)-4-oxobutil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-7-fluoro-2H-indazol-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	19		

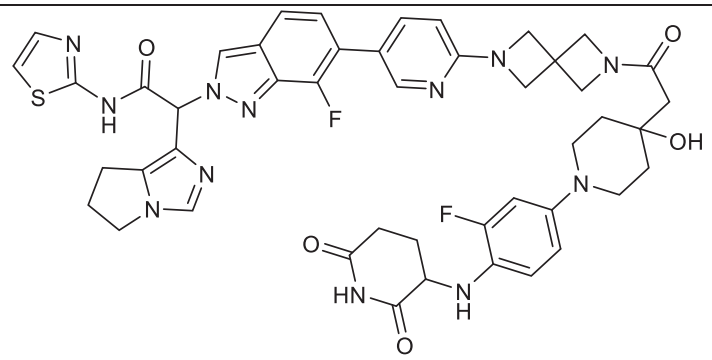
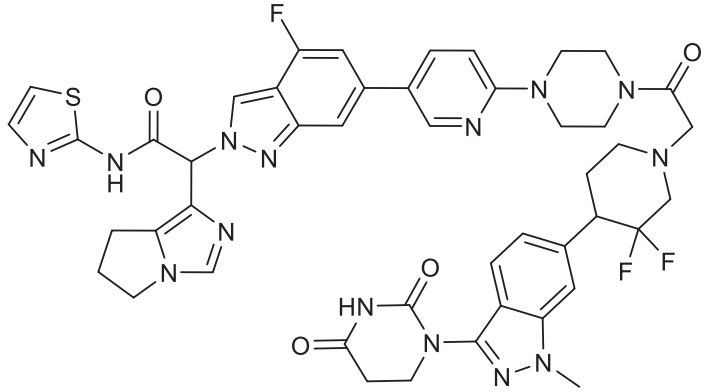
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
63	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(6-(4-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-7-fluoro-2H-indazol-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	81		
64	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]-3-piridil]-4-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	137		

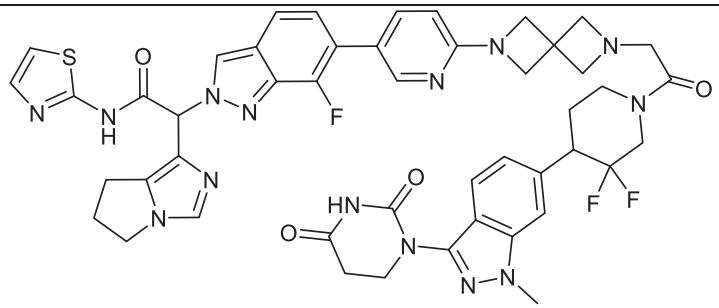
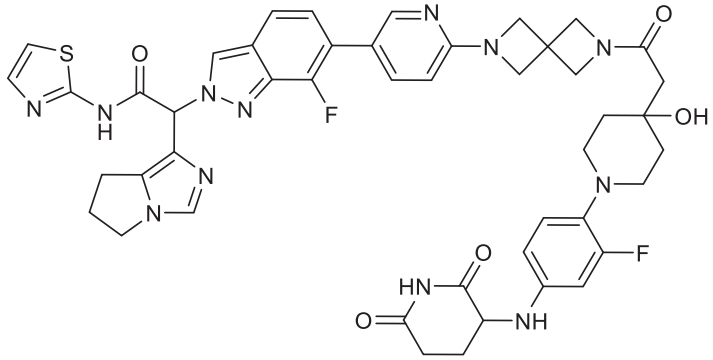
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
65	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]-3-piridil]-4-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	36		
66	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-piridil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]-3-piridil]-4-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	33	31	

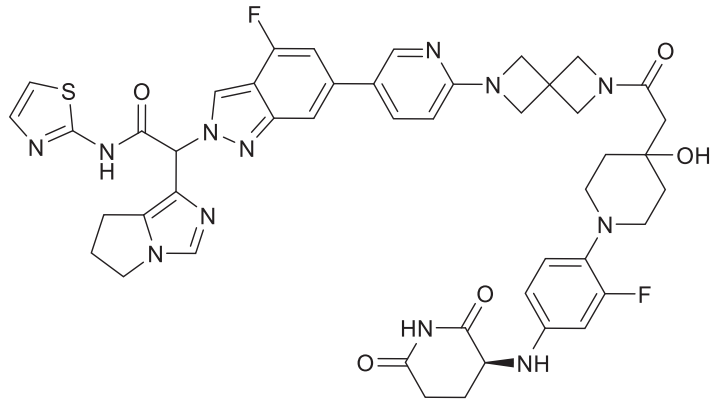
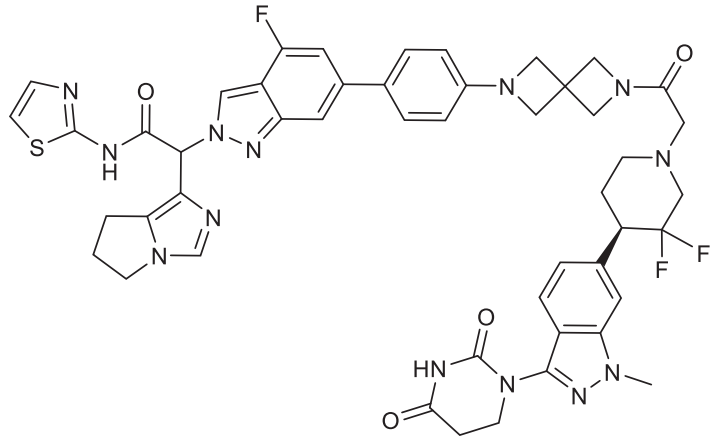
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
67	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]-3-piridil]-4-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	27	50	
68	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(6-(4-(2-(4-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-4-fluoro-2H-indazol-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	28	34	

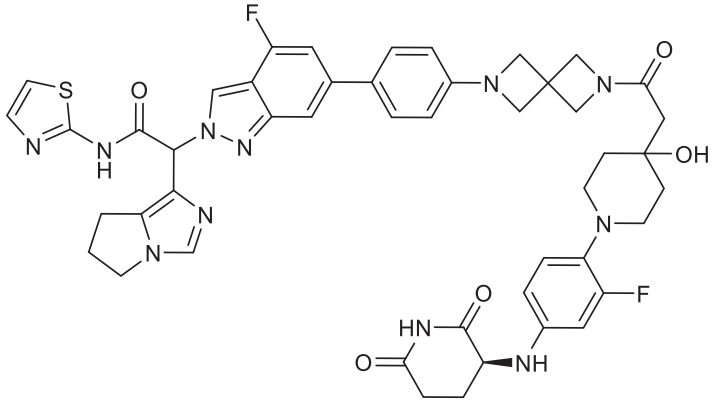
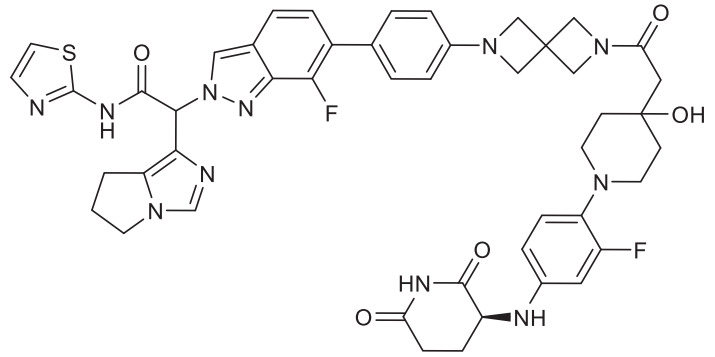
CUADRO 2

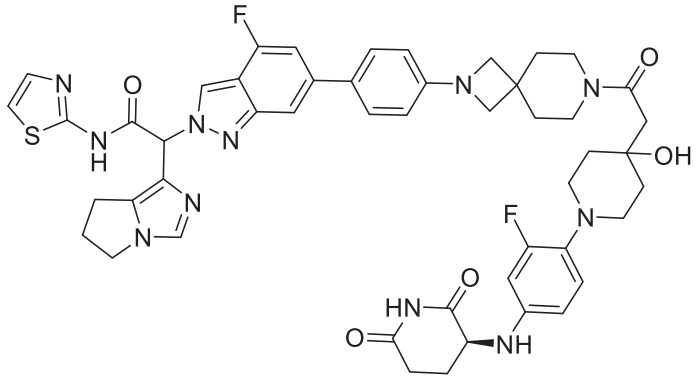
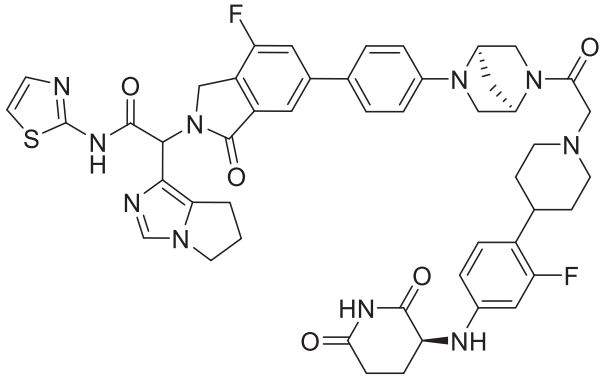
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
69	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(6-(6-(2-(4-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)piridin-3-il)-7-fluoro-2H-indazol-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	***		***
70	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(6-(6-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)piridin-3-il)-7-fluoro-2H-indazol-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	***		***

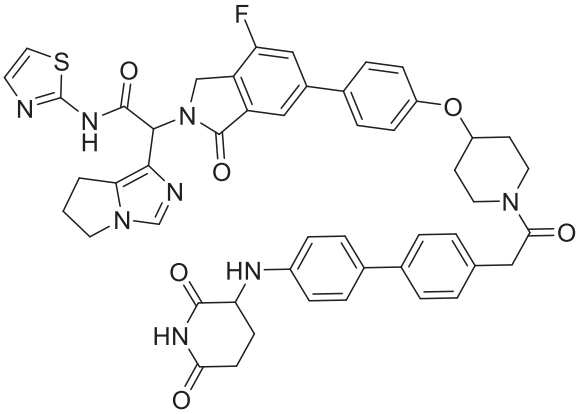
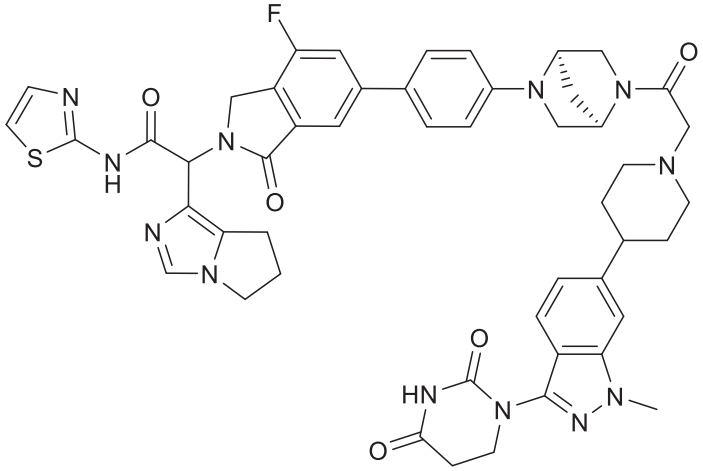
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
71	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(6-(6-(2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-3-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)piridin-3-il)-7-fluoro-2H-indazol-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	***		
72	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(6-(4-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-4-fluoro-2H-indazol-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	***		

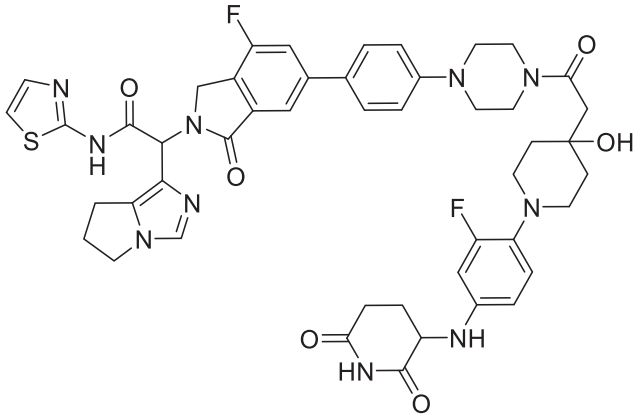
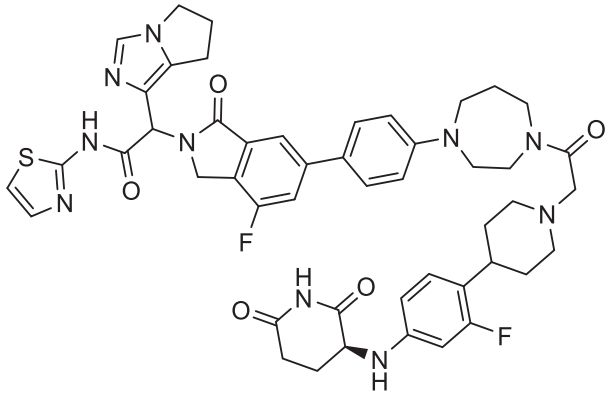
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
73	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(6-(6-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-oxoetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)piridin-3-il)-7-fluoro-2H-indazol-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	***	***	
74	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(6-(6-(2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)piridin-3-il)-7-fluoro-2H-indazol-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	***		

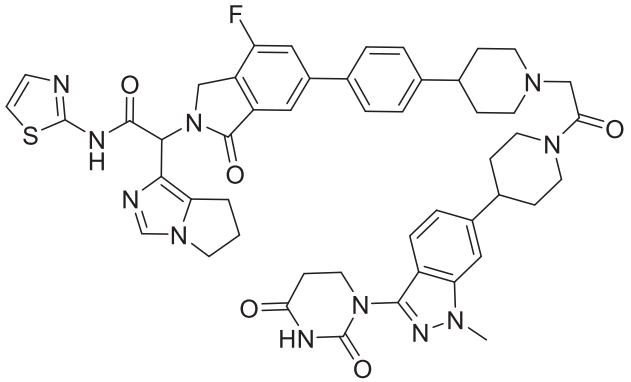
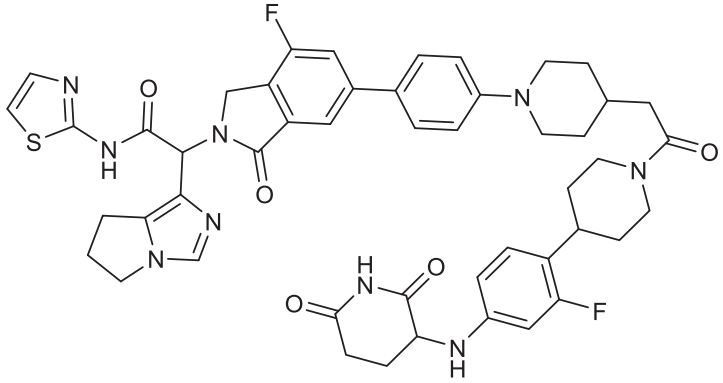
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
75	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(6-(6-(2-(1-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)piridin-3-il)-4-fluoro-2H-indazol-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	***		
76	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-((R)-4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-2H-indazol-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	***		

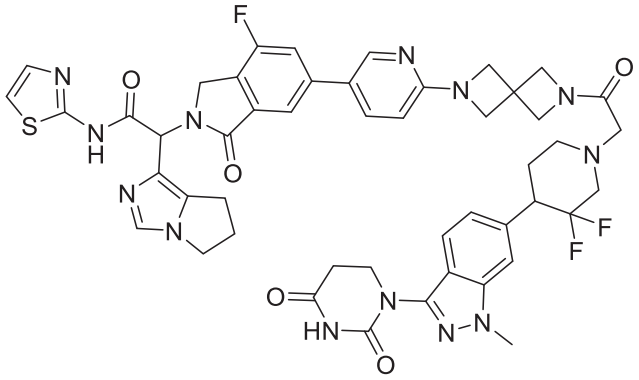
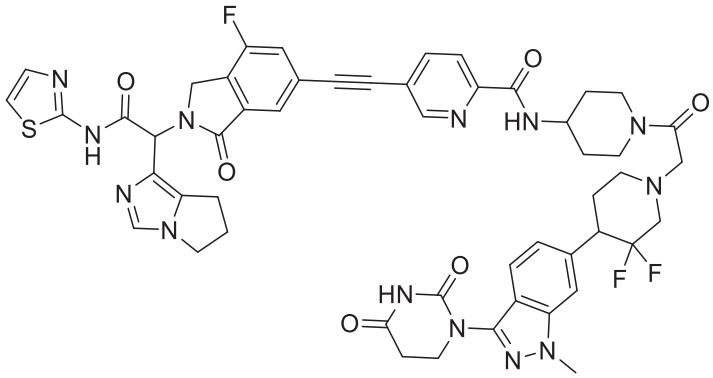
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
77	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-2H-indazol-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	***		
78	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-7-fluoro-2H-indazol-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	***		

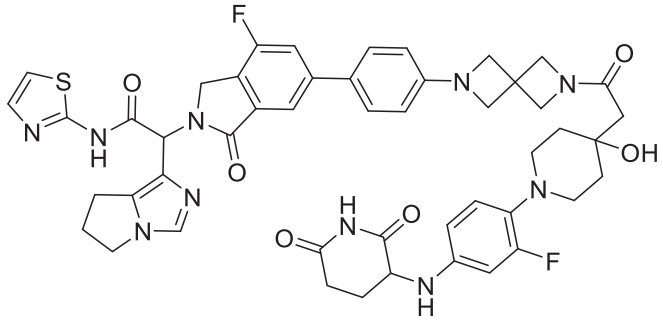
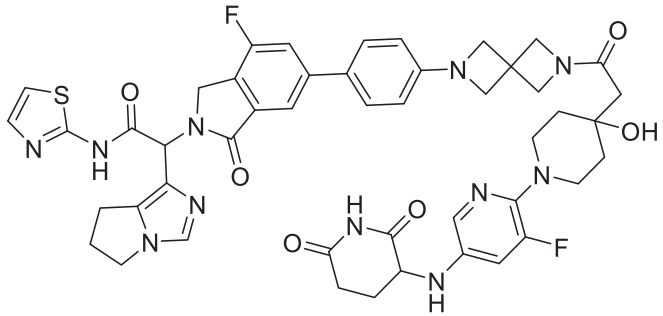
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
79	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(7-(2-(1-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)fenil)-4-fluoro-2H-indazol-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	***		
80	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-((1R,4R)-5-(2-(4-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)acetil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	**	***	

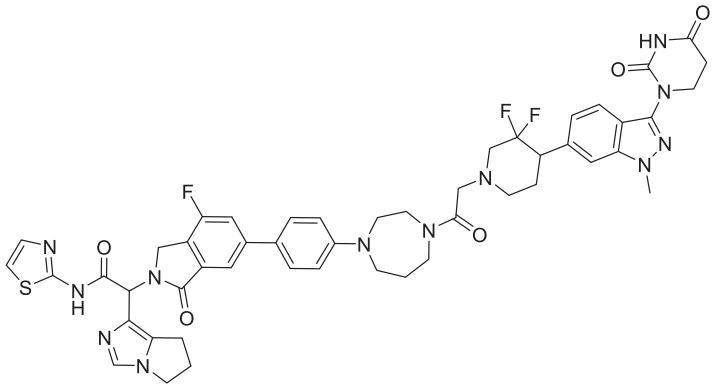
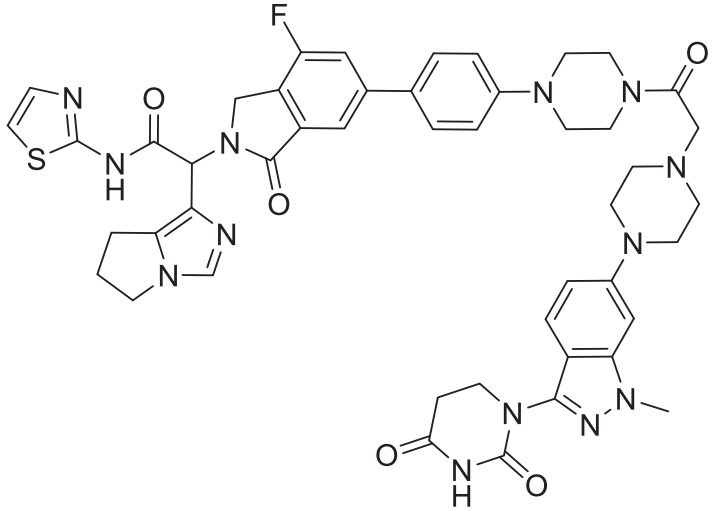
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
81	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-((1-(2-(4'-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-[1,1'-bifenil]-4-il)acetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	**		
82	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-((1R,4R)-5-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)acetil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	*		

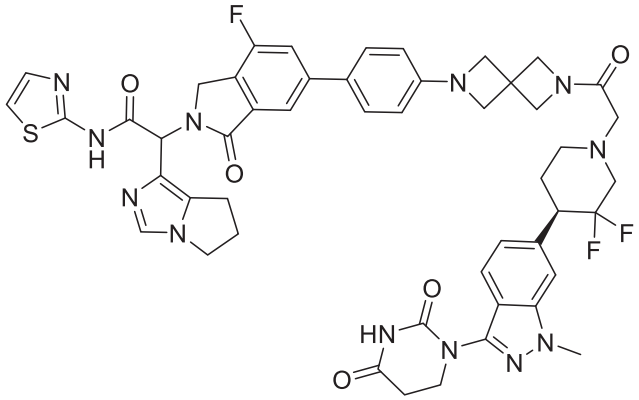
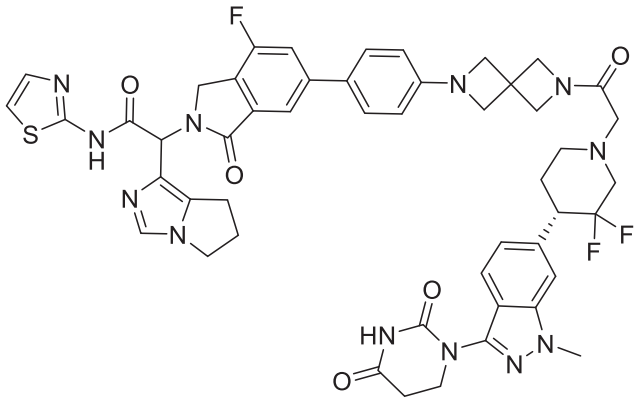
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
83	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(4-(2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)piperazin-1-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	***	***	
84	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)acetil)-1,4-diazepan-1-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	**	**	

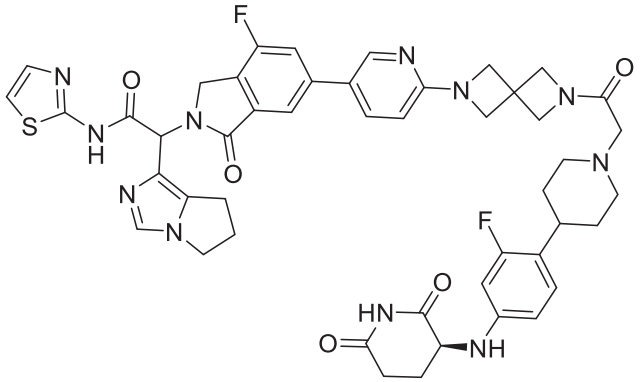
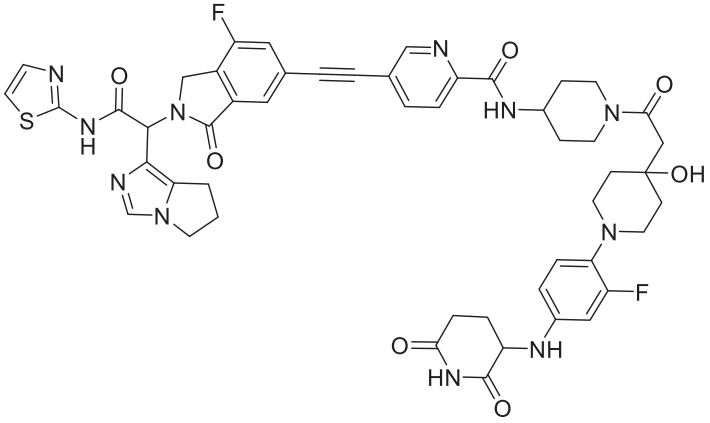
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
85	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(1-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)-2-oxoetil)piperidin-4-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	**	***	
86	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)-2-oxoetil)piperidin-1-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	**		

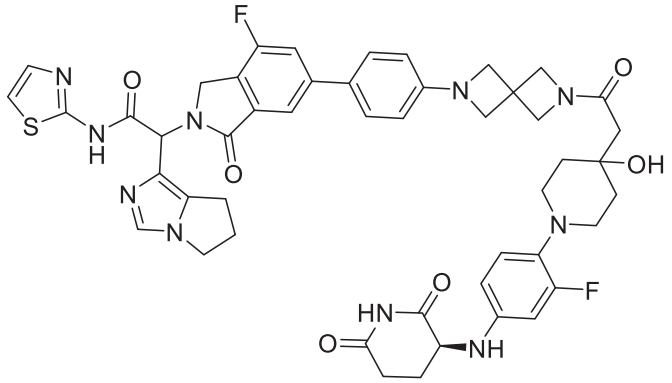
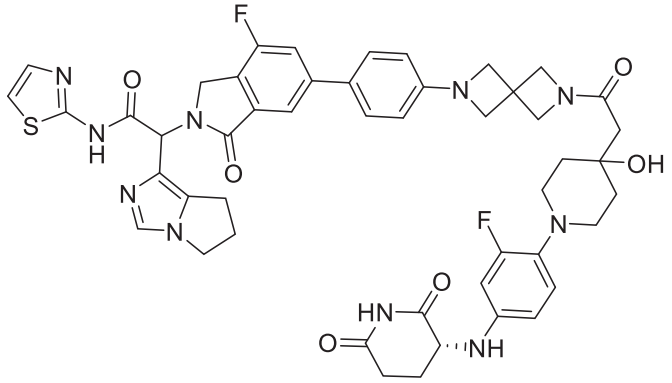
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
87	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(6-(6-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)piridin-3-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	***		***
88	 5-((2-(1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil)-7-fluoro-3-oxoisoindolin-5-il)etinil)-N-(1-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)picolinamida	***		***

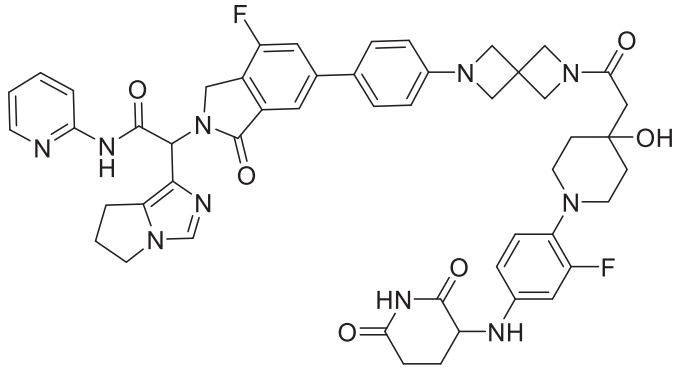
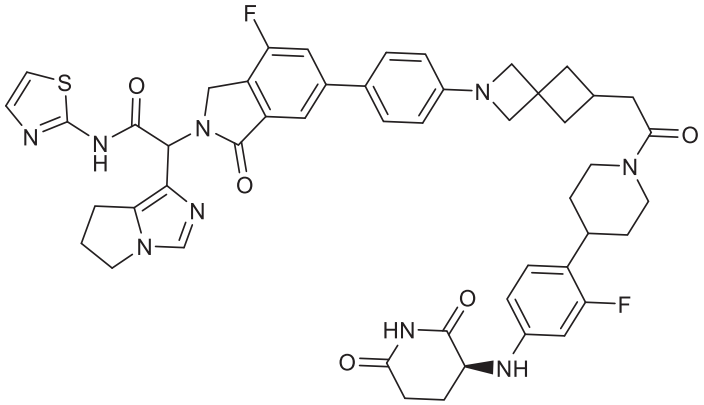
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
89	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	***		
90	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	***		

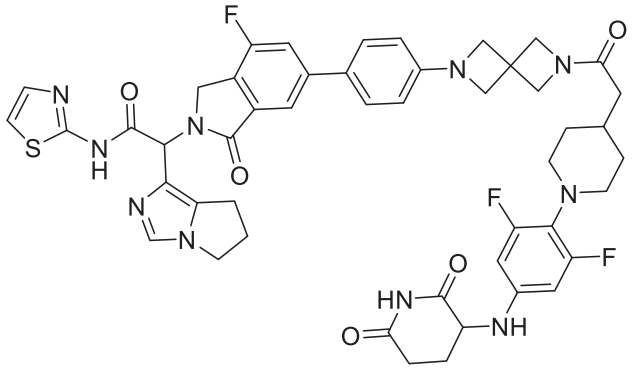
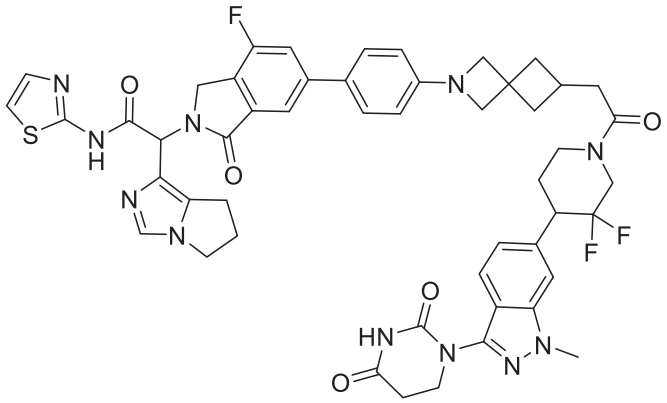
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
91	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetil)-1,4-diazepan-1-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	***		**
92	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-il)acetil)piperazin-1-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	***		***

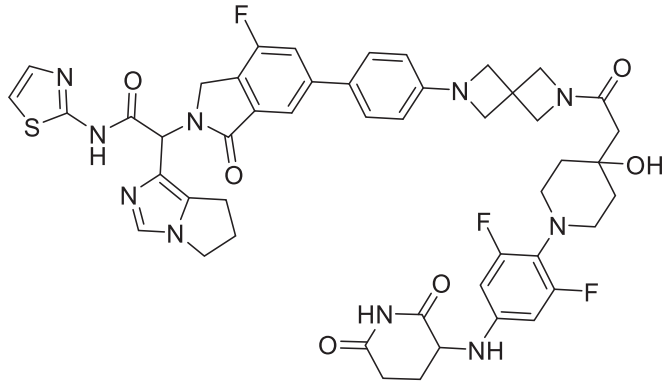
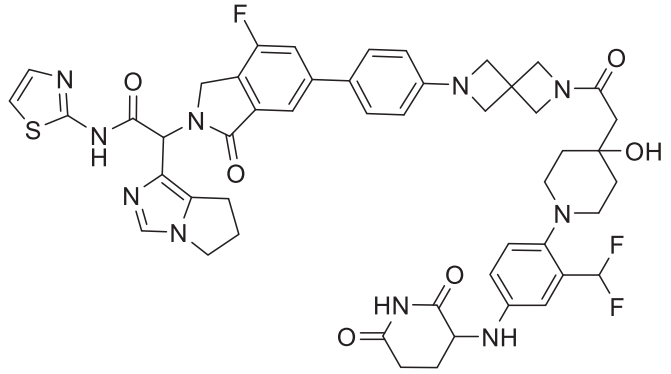
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
93	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-((R)-4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	***	***	***
94	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-((S)-4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	***	***	***

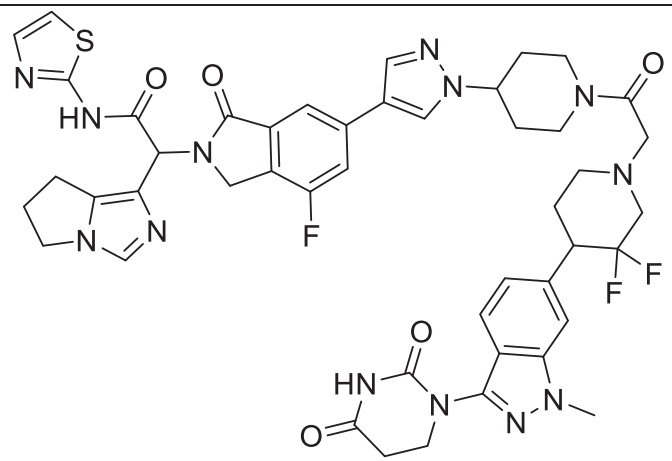
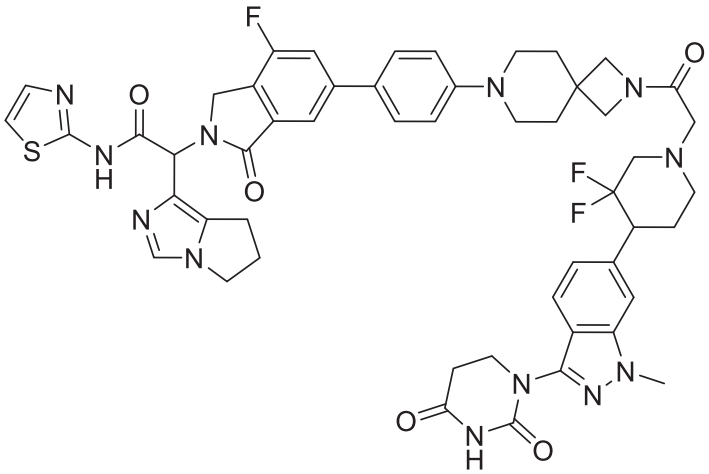
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
95	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(6-(6-(2-(4-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)piridin-3-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	***		
96	 5-((2-(1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil)-7-fluoro-3-oxoisoindolin-5-il)etinil)-N-(1-(2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)piperidin-4-il)picolinamida	***		***

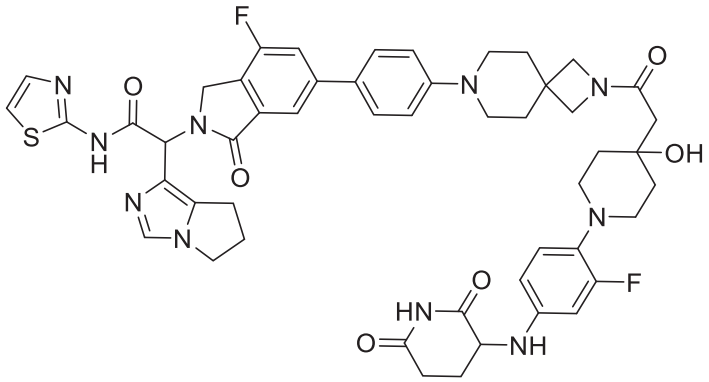
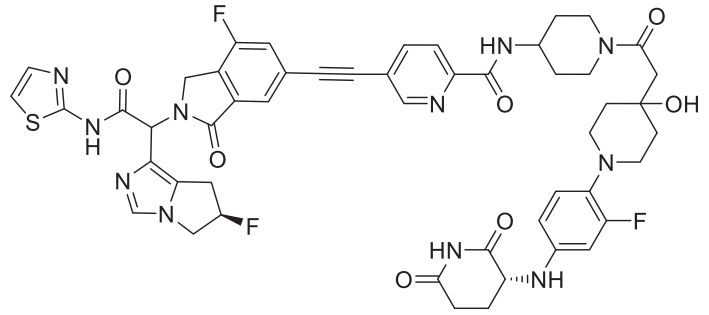
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
97	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	***	***	***
98	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-(((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	***	***	***

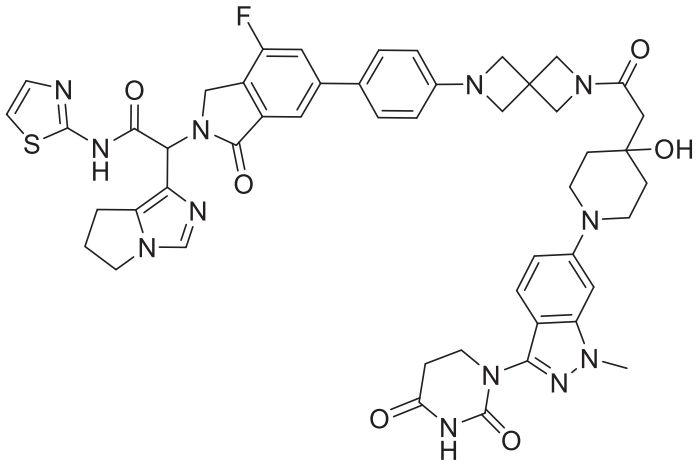
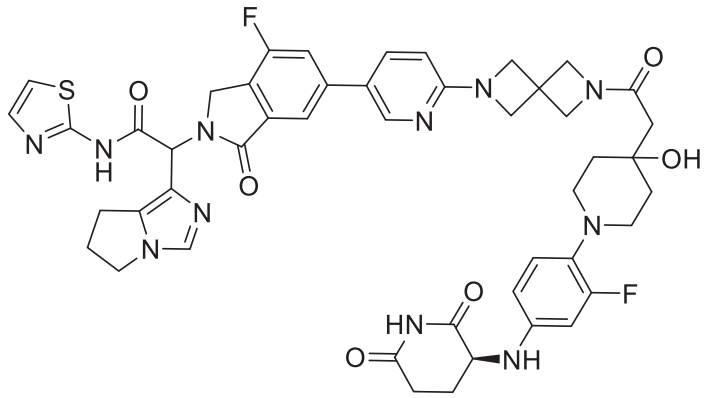
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
99	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(piridin-2-il)acetamida	***		***
100	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(4-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)-2-oxoetil)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	***		

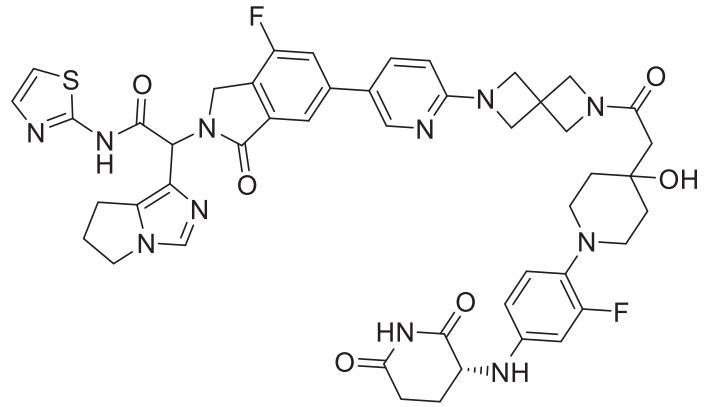
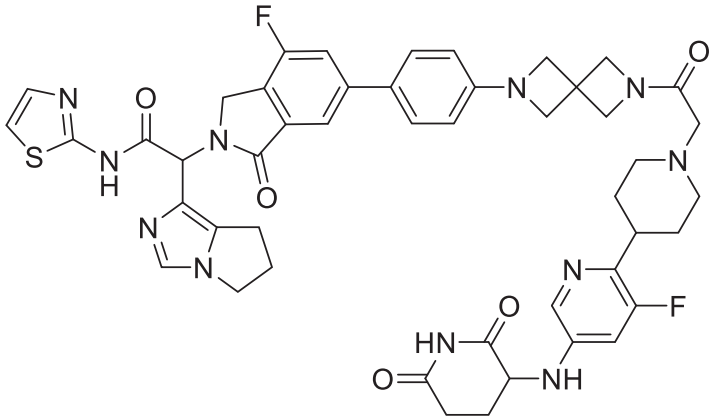
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
101	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2,6-difluorofenil)piperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	**		
102	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-oxoetil)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	***		

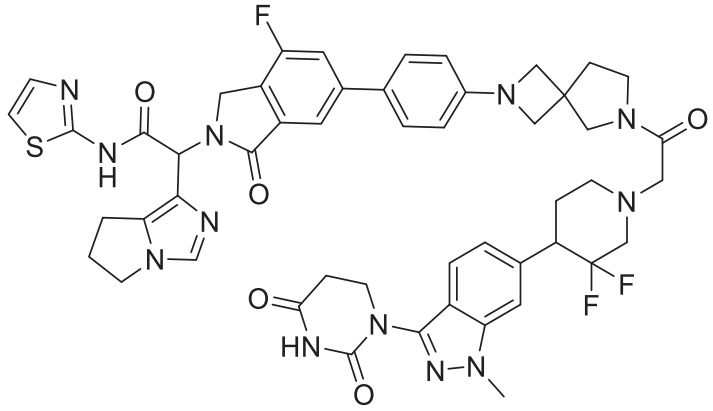
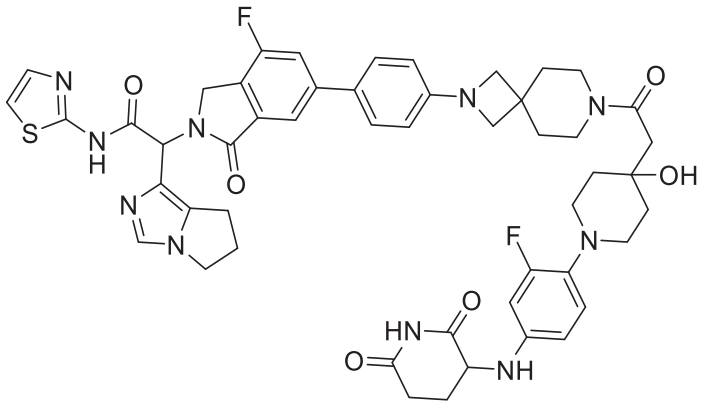
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
103	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	***	***	
104	 2-(6-(4-(6-(2-(1-(2-(difluorometil)-4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	***	***	

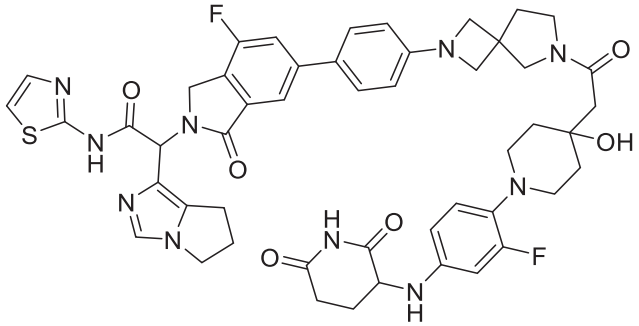
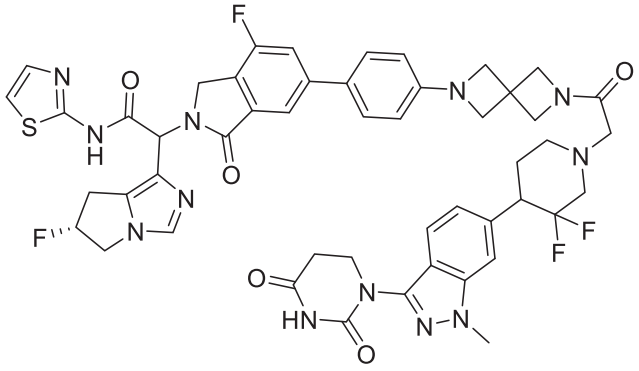
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
105	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(1-(1-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	***		
106	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(2-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	***		

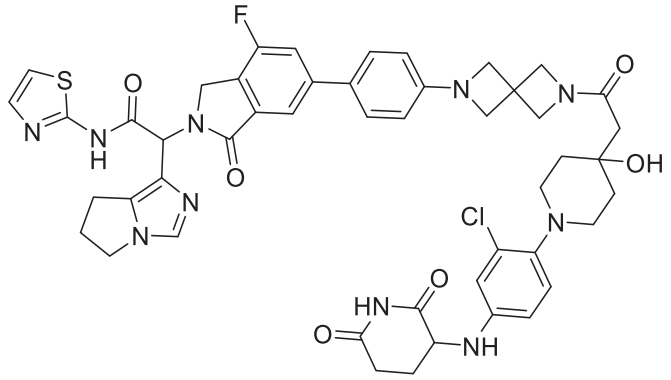
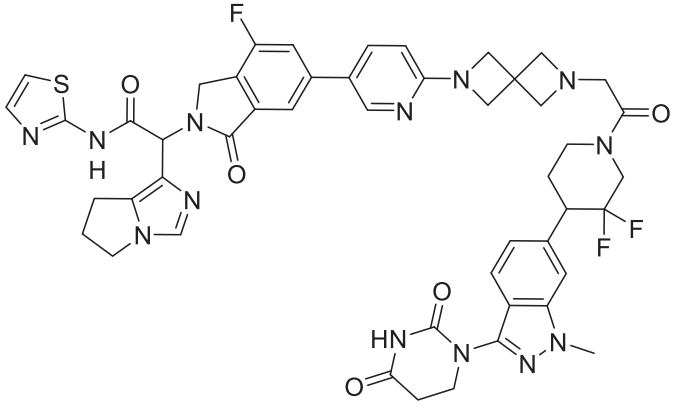
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
107	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(2-(2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	***		
108	 N-(1-(2-(1-(4-(((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)piperidin-4-il)-5-((7-fluoro-2-(1-((R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil)-3-oxoisoindolin-5-il)etinil)picolinamida	***		

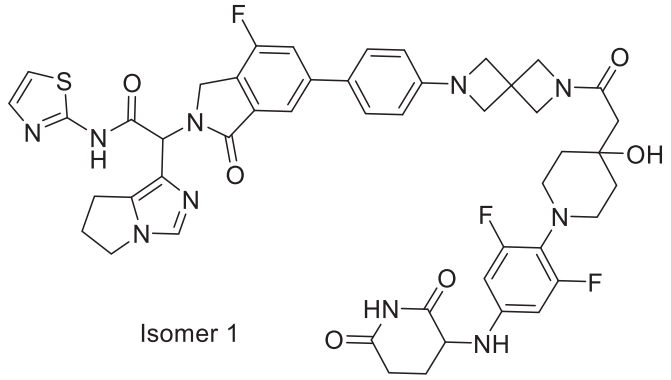
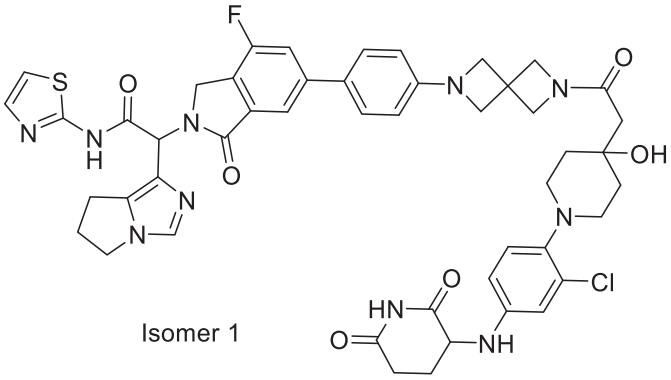
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
109	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	***		
110	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(6-(6-(2-(1-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)piridin-3-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	***		

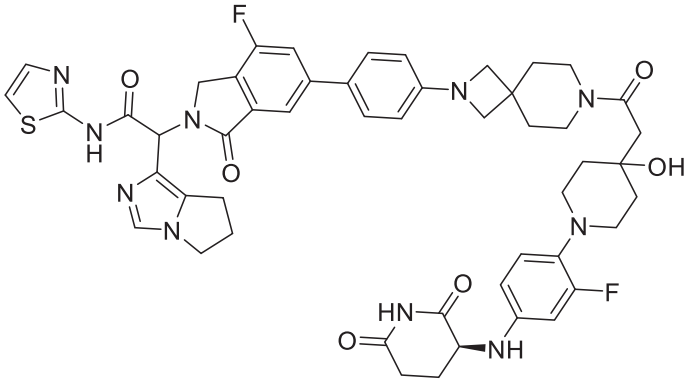
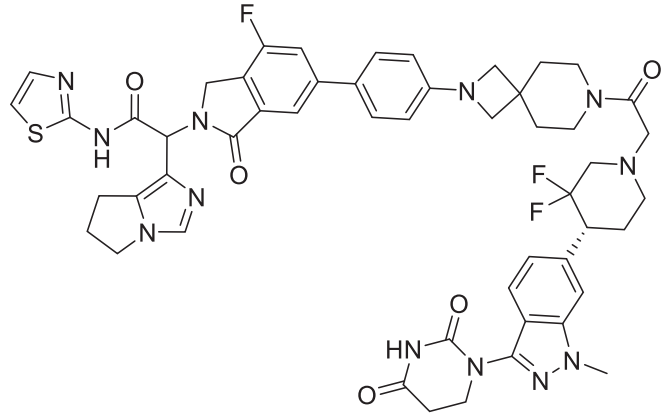
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
111	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(6-(6-(2-(1-(4-(((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)piridin-3-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	***		
112	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(4-(5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-3-fluoropiridin-2-il)piperidin-1-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	***		

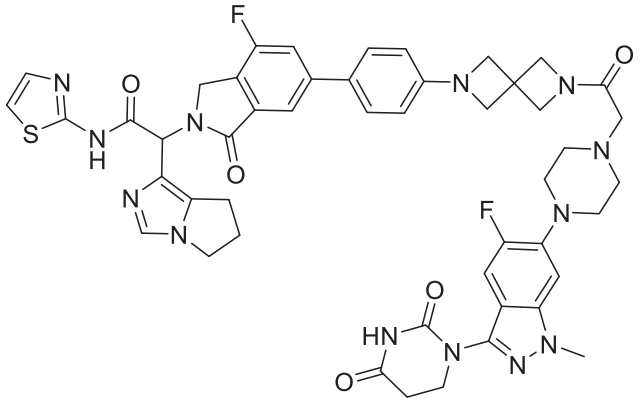
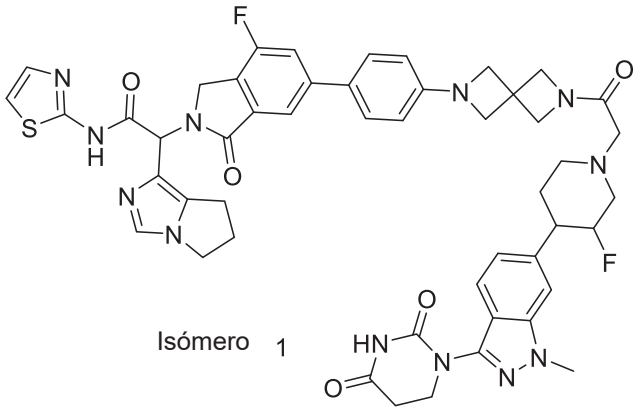
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
113	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	***		
114	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[7-[2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	***		

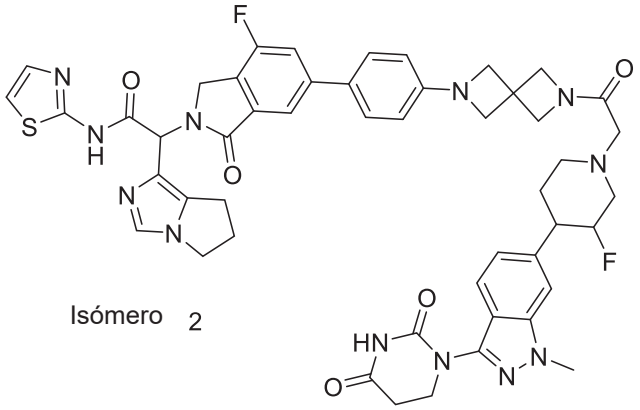
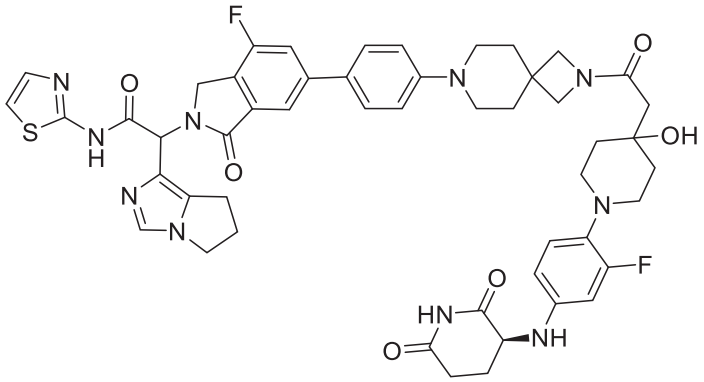
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
115	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[7-[2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,7-diazaspiro[3.4]octan-2-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	***		
116	 2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	***		

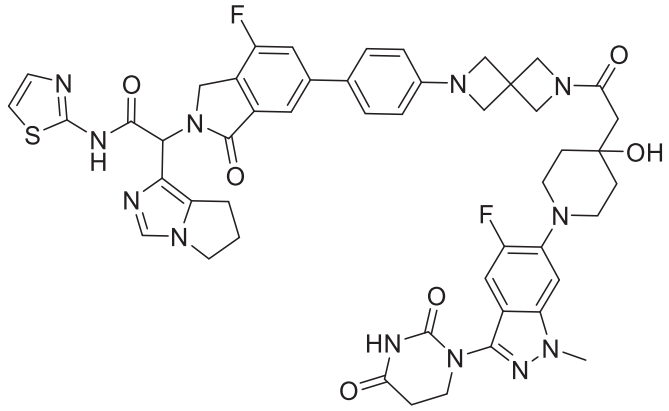
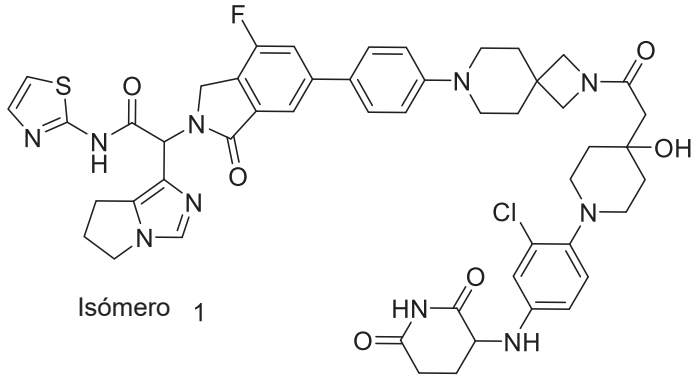
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
117	 2-[6-[4-[2-[2-[1-[2-cloro-4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida	***		
118	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(6-(6-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-oxoetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)piridin-3-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	***		

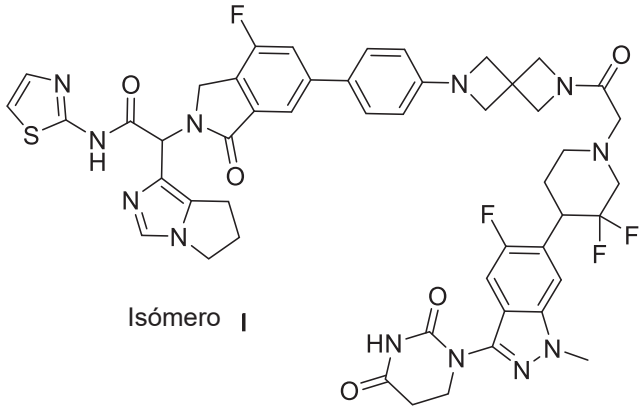
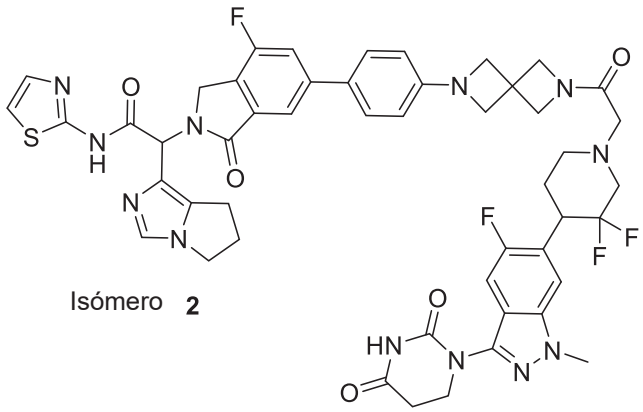
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
119	 Isomer 1 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, isómero 1	***		
120	 Isomer 1 2-(6-(4-(6-(2-(1-(2-cloro-4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, isómero 1	***		

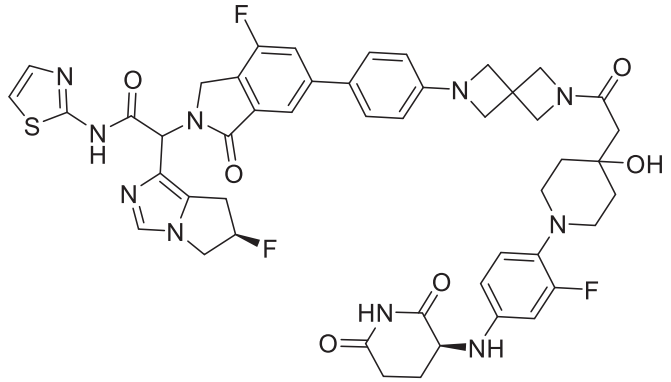
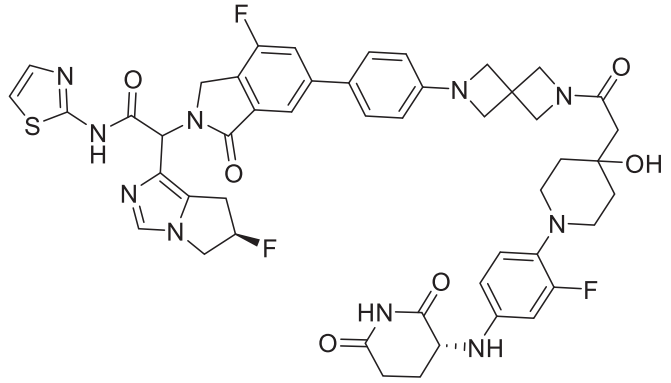
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
121	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[7-[2-[1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	***		
122	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[7-[2-[(4R)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	***		

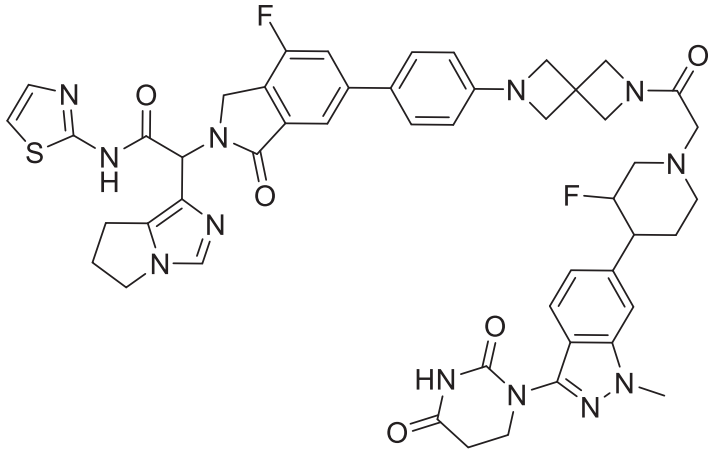
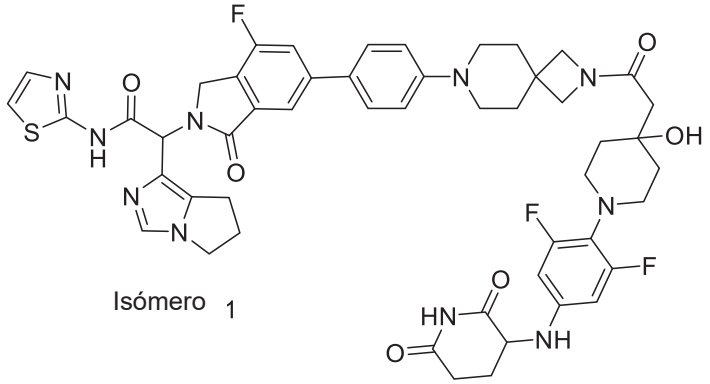
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
123	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6-il]piperazin-1-il]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	***		
124	 Isómero 1 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3-fluoro-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, isómero 1	***		

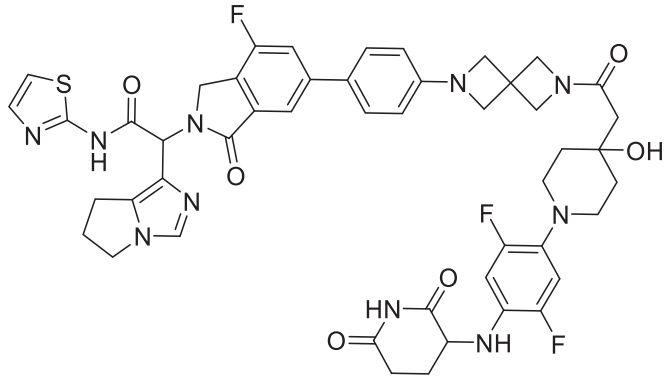
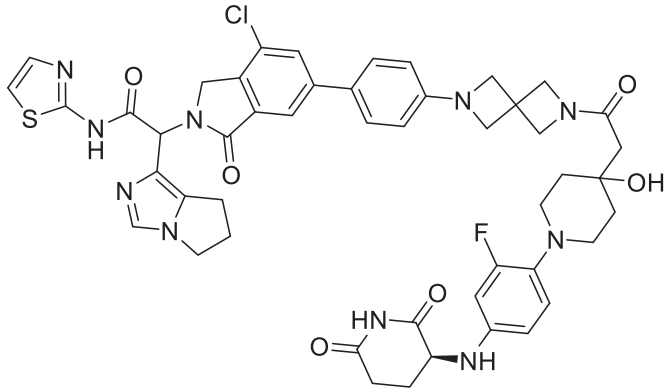
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
125	 Isómero 2 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3-fluoro-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, isómero 2	***		
126	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	***		

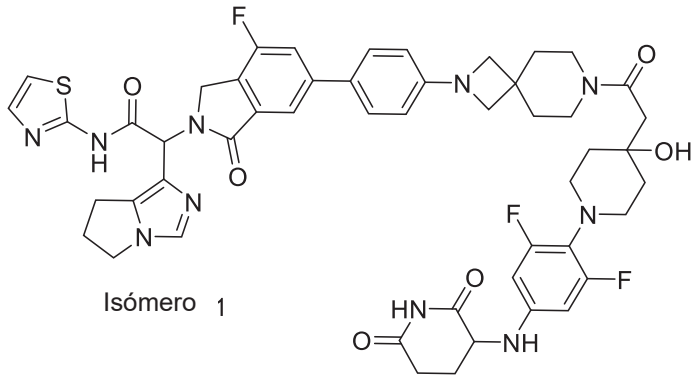
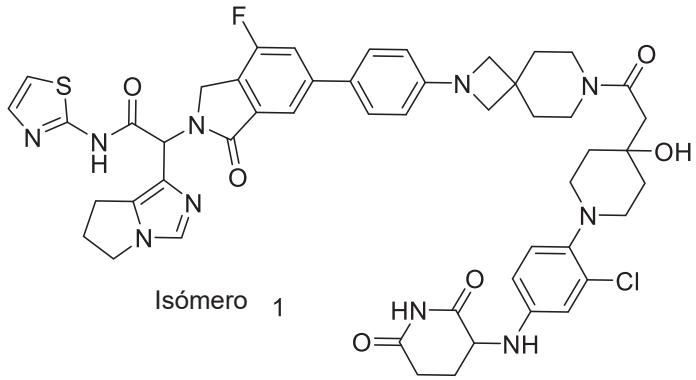
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
127	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6-il]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	***		
128	 Isómero 1 2-[6-[4-[2-[2-[1-[2-cloro-4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, isómero 1	***		

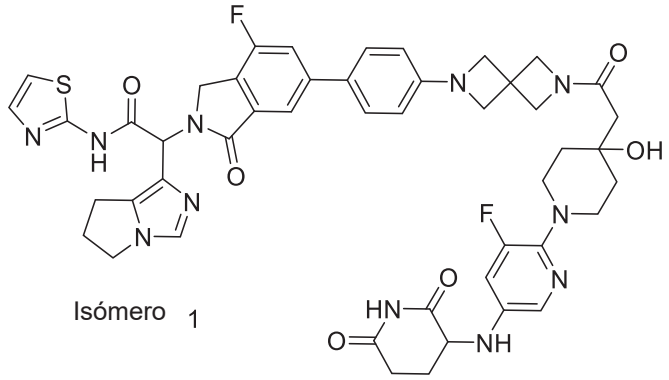
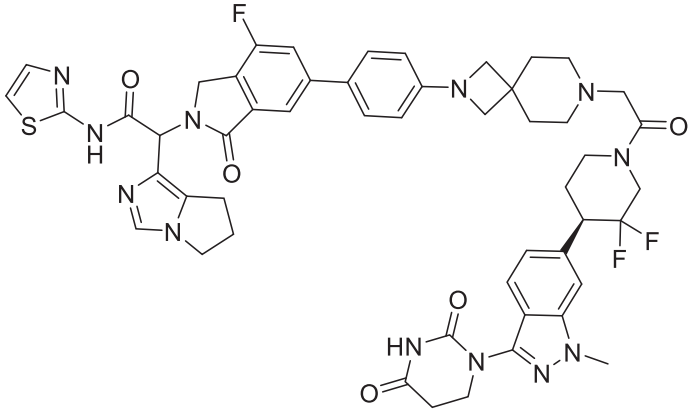
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
129	 Isómero **1** 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, isómero 1	***		
130	 Isómero **2** 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, isómero 2	***		

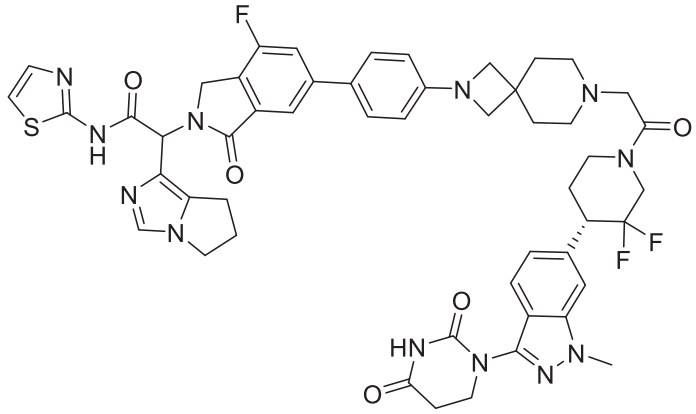
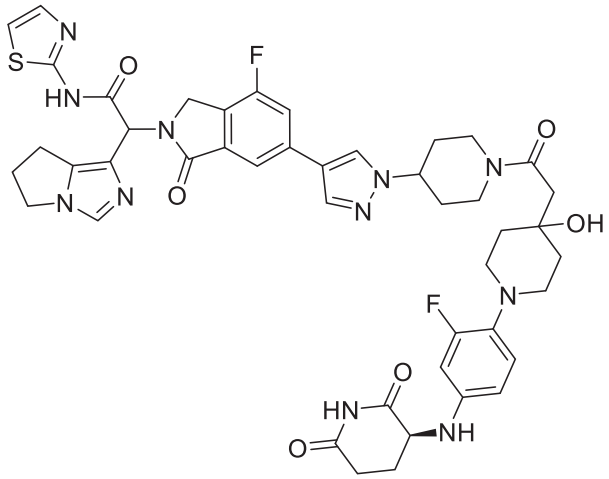
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
131	 2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	***		
132	 2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[(3R)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	***		

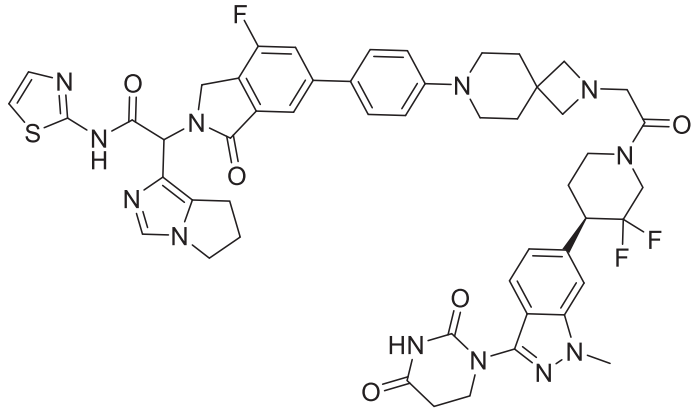
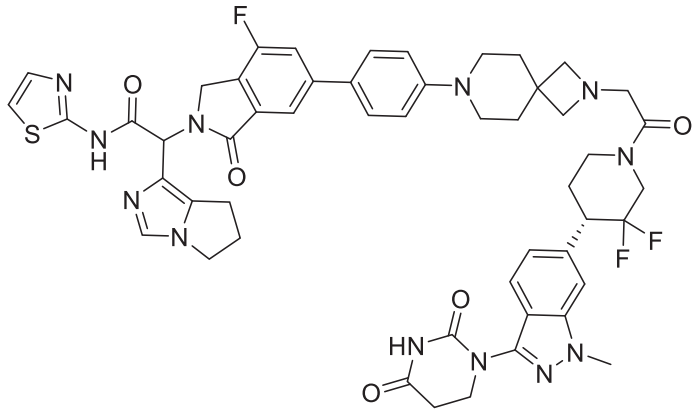
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
133	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3-fluoro-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	***		
134	 Isómero 1 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2,6-difluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, isómero 1	***		

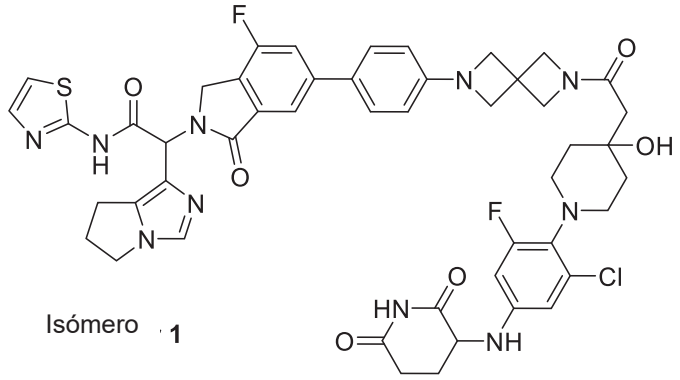
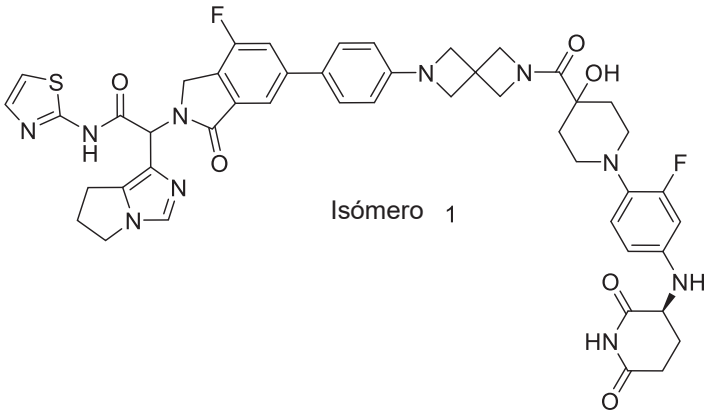
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
135	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2,5-difluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	***		
136	 2-[4-cloro-6-[4-[2-[2-[1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida	***		

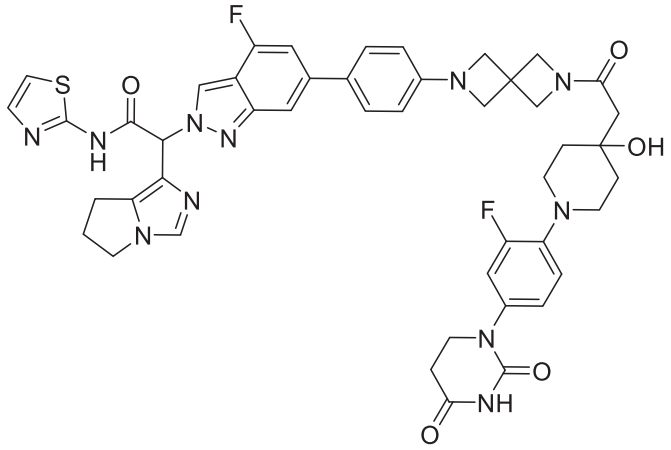
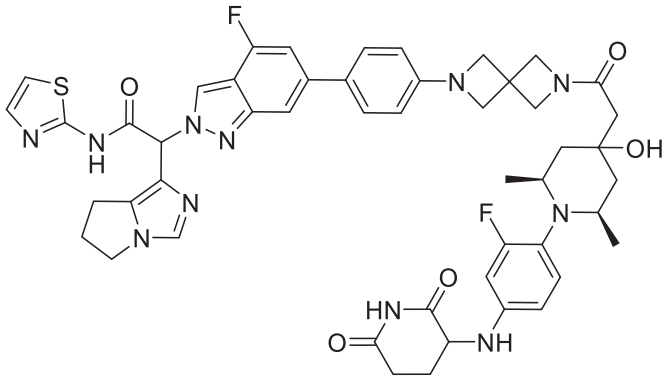
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
137	 Isómero 1 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[7-[2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2,6-difluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, isómero 1	**		
138	 Isómero 1 2-[6-[4-[7-[2-[1-[2-cloro-4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, isómero 1	***		

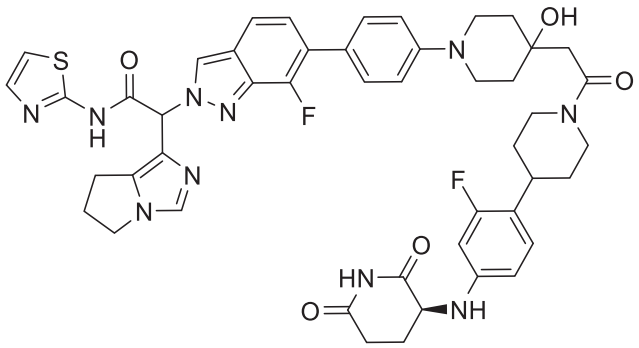
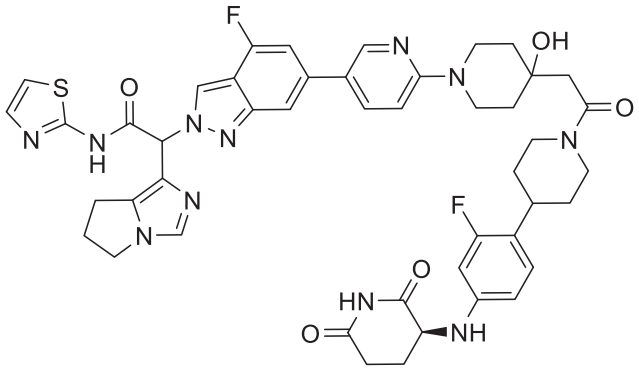
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
139	 Isómero 1 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[5-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-3-fluoro-2-piridil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, isómero 1	***		
140	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[7-[2-[(4R)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]-2-oxo-etil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	***		

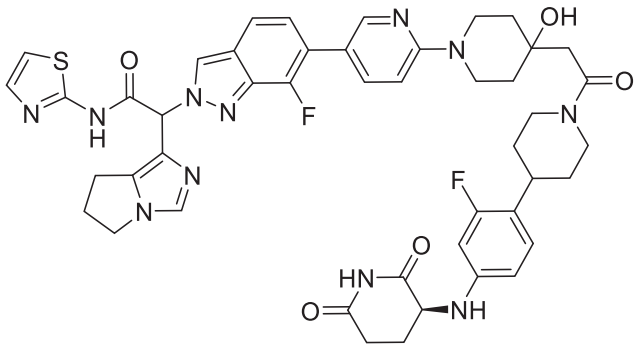
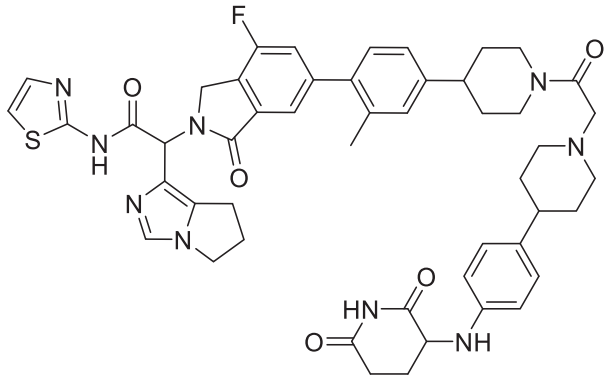
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
141	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[7-[2-[(4S)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]-2-oxo-etil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	**		
142	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[1-[1-[2-[1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-4-piperidil]pirazol-4-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	***		

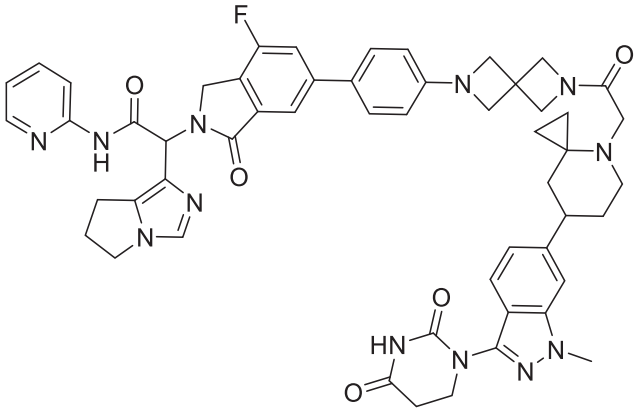
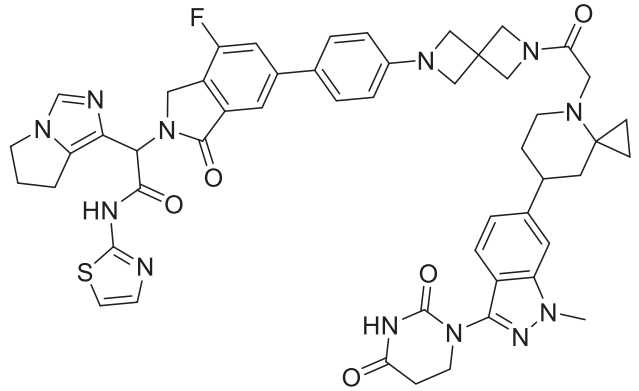
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
143	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[(4R)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]-2-oxo-etil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	**		
144	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[(4S)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]-2-oxo-etil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	***		

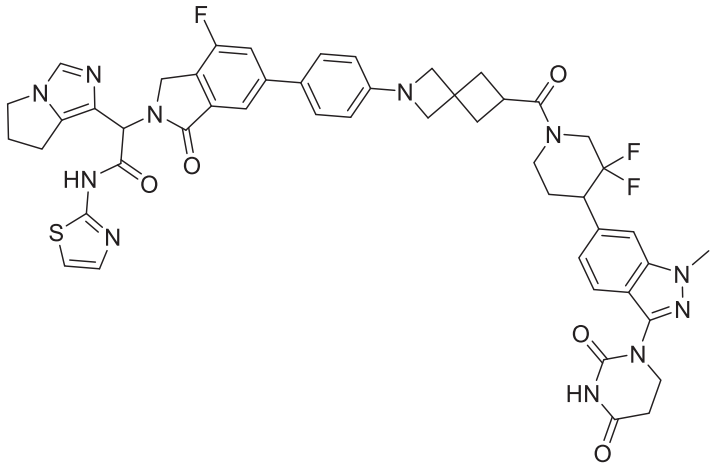
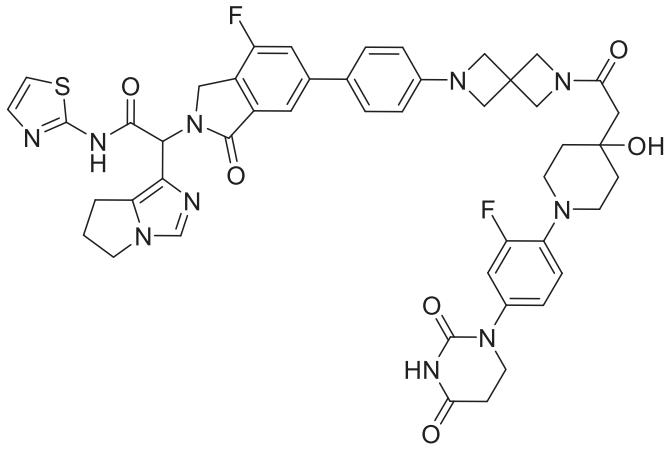
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
145	 Isómero 1 2-[6-[4-[2-[2-[1-[2-cloro-4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-6-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, isómero 1	**		
146	 Isómero 1 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-piperidin-4-carbonil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, isómero 1	***		

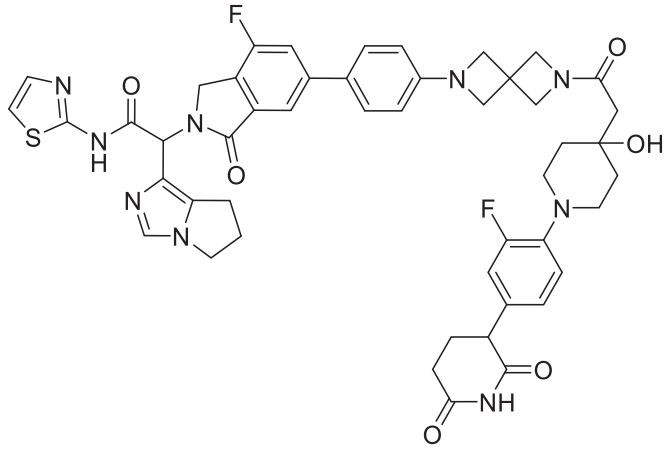
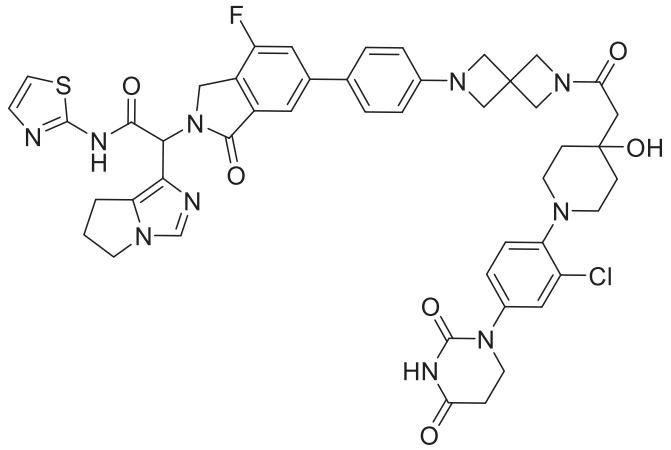
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
147	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida			***
148	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[(2s,6r)-1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-2,6-dimetil-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida			***

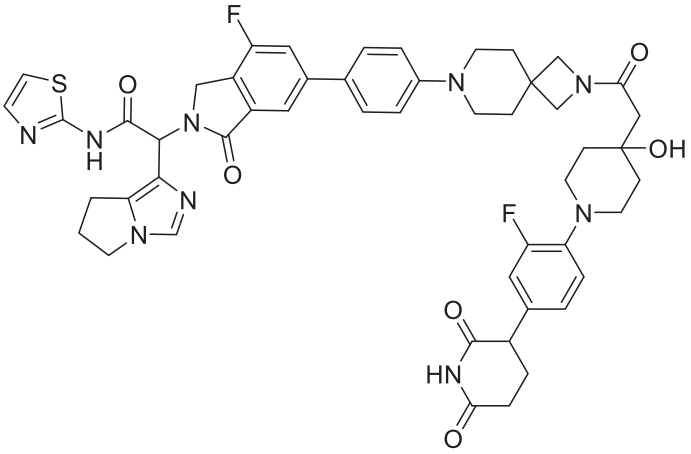
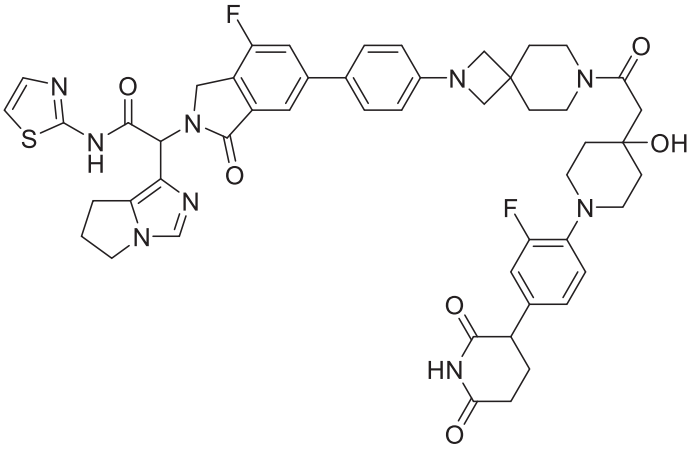
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
149	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]-2-oxo-etil]-4-hidroxi-1-piperidil]fenil]-7-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida			***
150	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]-2-oxo-etil]-4-hidroxi-1-piperidil]-3-piridil]-4-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida			***

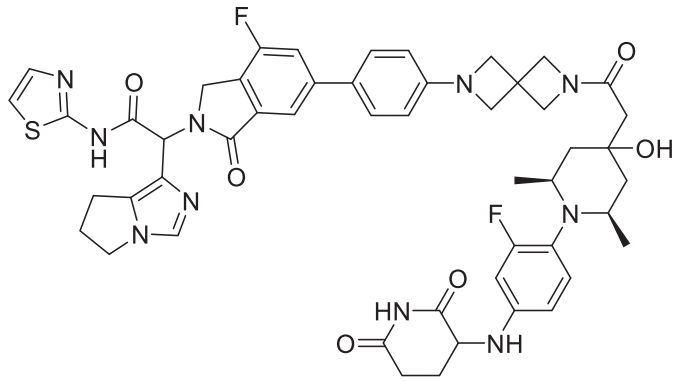
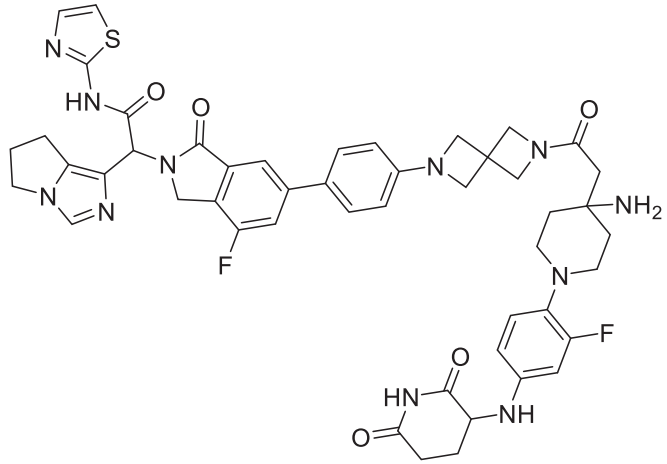
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
151	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]-2-oxo-etil]-4-hidroxi-1-piperidil]-3-piridil]-7-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida			***
152	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[1-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]-2-metil-fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	**		

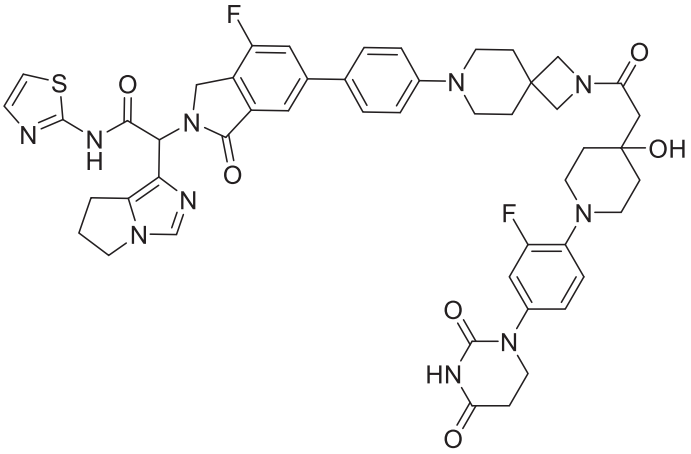
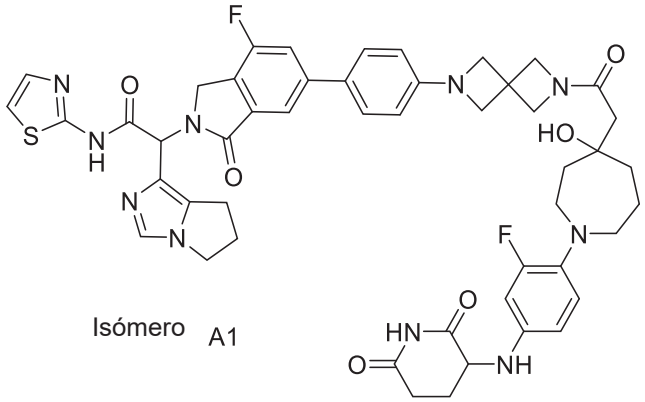
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
153	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[7-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-4-azaspiro[2.5]octan-4-il]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-(2-piridil)acetamida	**		
154	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[7-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-4-azaspiro[2.5]octan-4-il]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	***		***

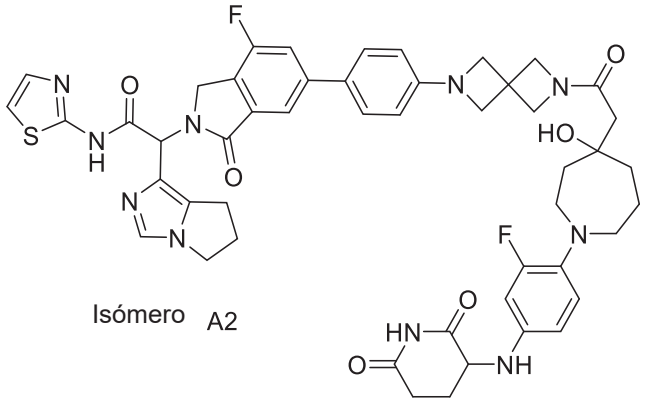
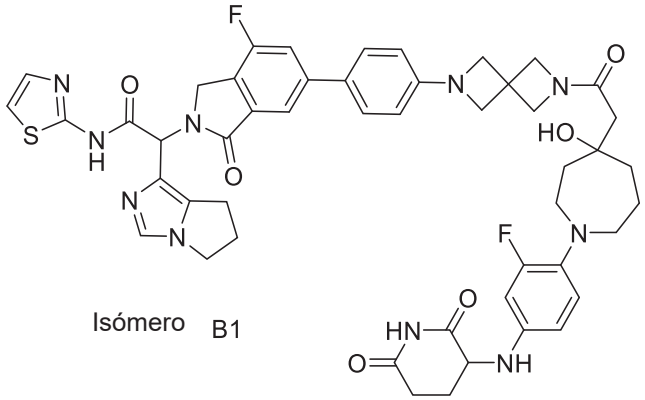
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
155	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[6-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-piperidin-1-carbonil]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	***		
156	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	**		

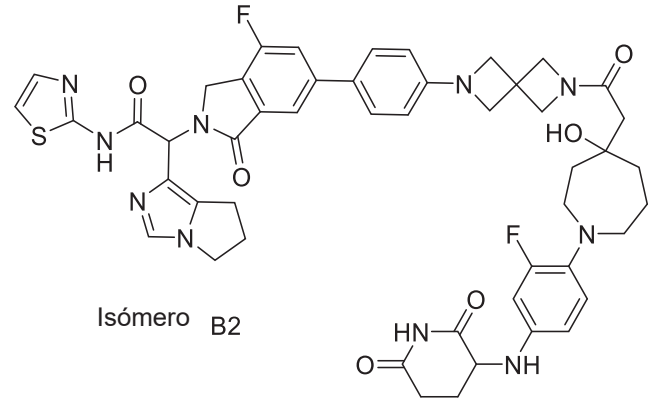
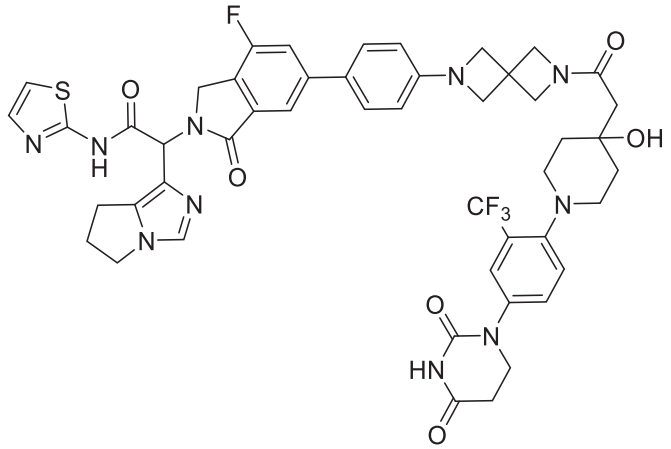
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
157	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	*		
158	 2-[6-[4-[2-[2-[1-[2-cloro-4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida	***		

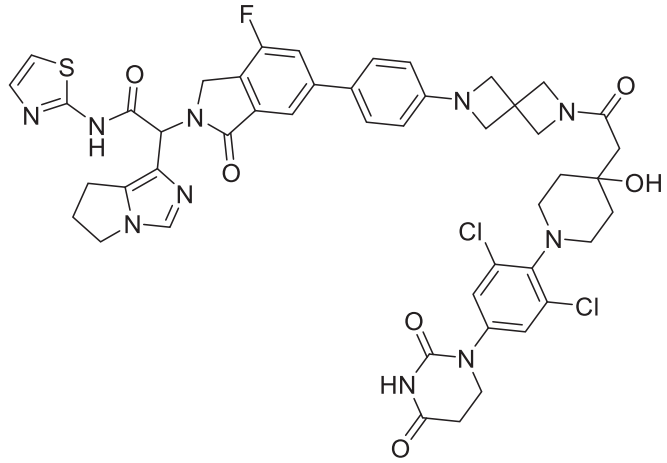
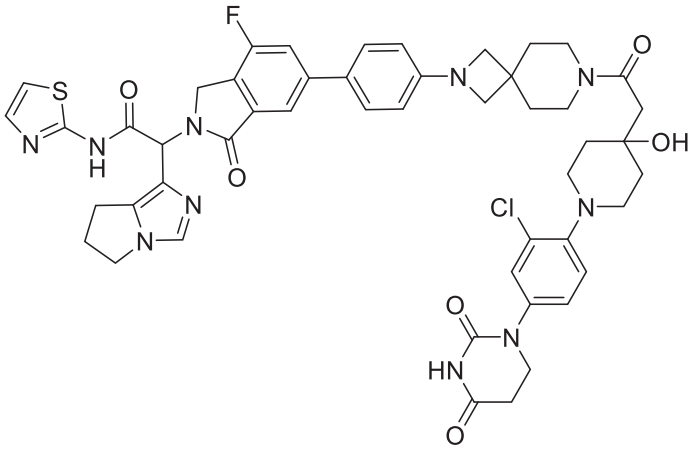
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
159	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	**		
160	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[7-[2-[1-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	**		

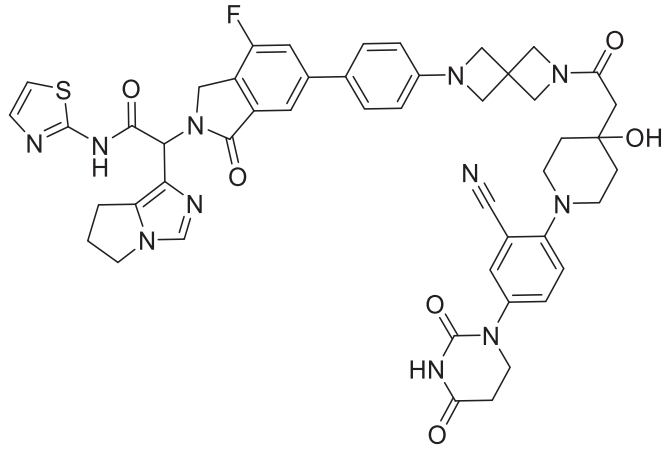
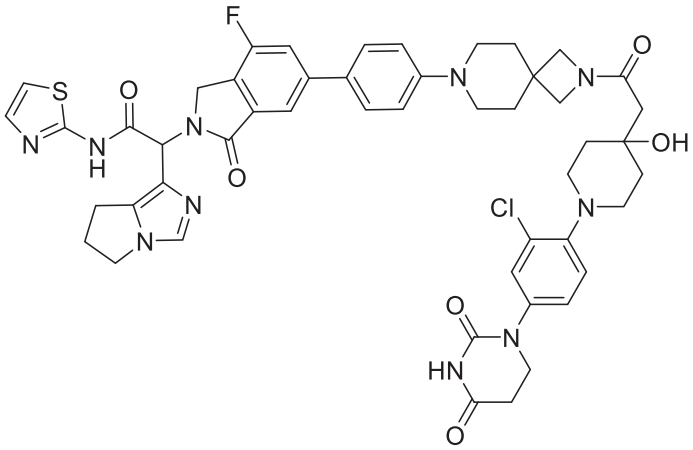
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
161	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[(2s,6r)-1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-2,6-dimetil-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	***		
162	 2-[6-[4-[2-[2-[4-amino-1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida	***		

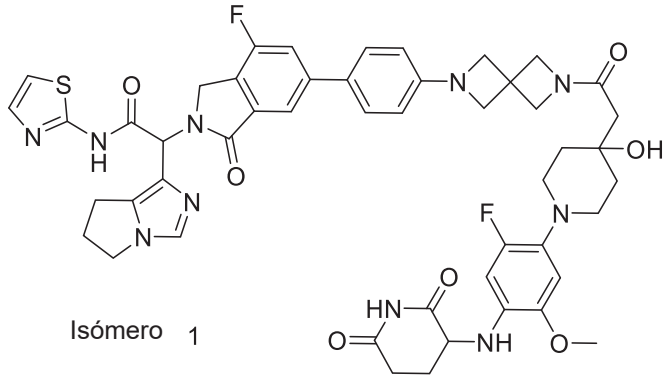
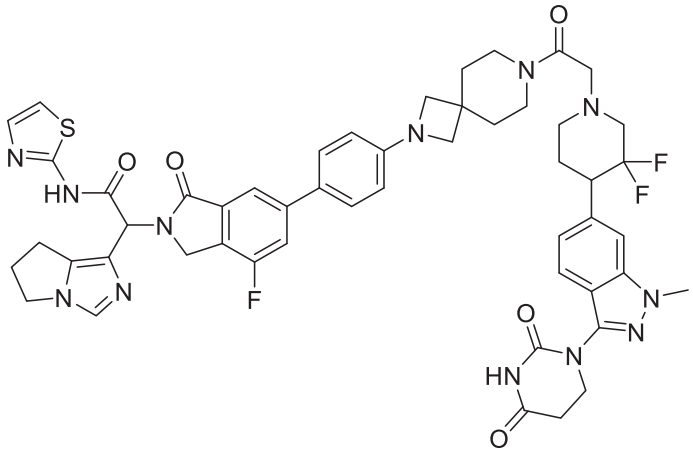
Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
163	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	***		
164	 Isómero A1 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-azepan-4-il]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, isómero A1	**		

Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
165	 Isómero A2 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-azepan-4-il]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, isómero A2	***		
166	 Isómero B1 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-azepan-4-il]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, isómero B1	**		

Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
167	 Isómero B2 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-azepan-4-il]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, isómero B2	**		
168	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida	**		

Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
169	 2-[6-[4-[2-[2-[1-[2,6-dicloro-4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-l-acetamida	***		
170	 2-[6-[4-[7-[2-[1-[2-cloro-4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida	***		

Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
171	 2-[6-[4-[2-[2-[1-[2-ciano-4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida	*		
172	 2-[6-[4-[2-[2-[1-[2-cloro-4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida	***		

Ej.	Compuesto	H1975 EGFR DC50 [nM]	H3255 EGFR DC50 [nM]	H1975 C797S clon EGFR DC50 [nM]
173	 Isómero 1 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-5-metoxi-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, isómero 1	***		
174	 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(7-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida	***		

En el cuadro anterior *** es <50 nM; ** es 50-150 nM; y * es >150 nM

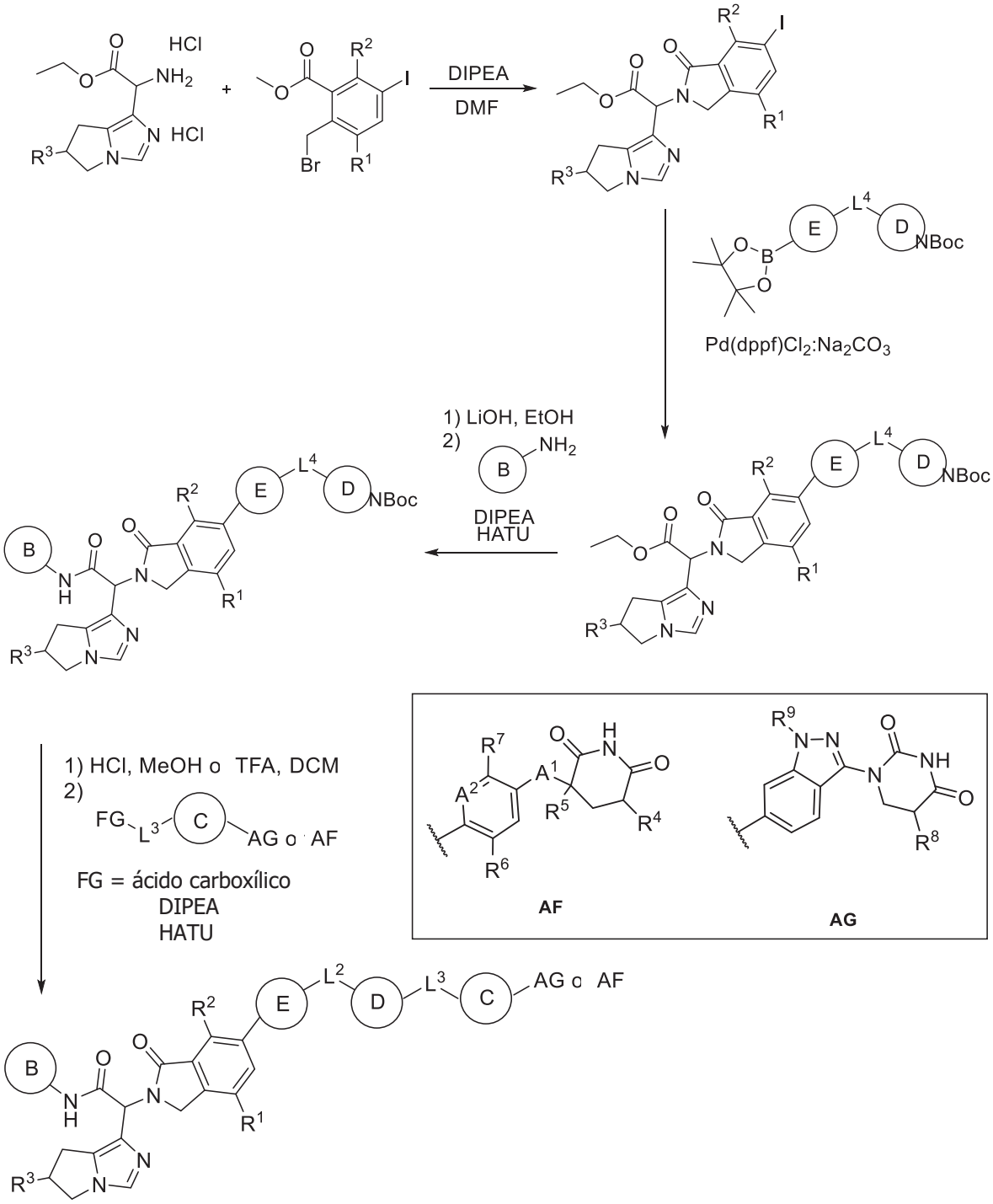
IX. MÉTODOS SINTÉTICOS

Los compuestos de la Fórmula Formula I, II, III, o IV pueden contener uno o más centros asimétricos y de este modo ocurrir como racematos , mezclas racémicas, enantiómeros individuales,

mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. Los centros asimétricos adicionales pueden estar presentes dependiendo de la naturaleza de los varios sustituyentes en la molécula. Cada centro asimétrico producirá de manera independiente dos isómeros ópticos y se pretende que todos los isómeros ópticos posibles y diastereómeros en las mezclas y como compuestos puros o parcialmente purificados estén incluidos dentro de esta invención. La presente invención pretende abarcar todas las formas isoméricas de estos compuestos. Las síntesis independientes de estos diastereómeros o sus separaciones cromatográficas se pueden lograr como se conoce en la técnica por modificación apropiada de la metodología que se describe en la presente. Su estereoquímica absoluta puede ser determinada por la cristalografía de rayos x de productos cristalinos o intermediarios cristalinos que se derivatizan, si es necesario, con un reactivo que contiene un centro asimétrico de configuración absoluta conocida. Si se desea, las mezclas racémicas de los compuestos se pueden separar de manera que se aíslen los enantiómeros individuales. La separación se puede llevar a cabo por los métodos bien conocidos en la técnica, tal como el acoplamiento de una mezcla racémica de compuestos a un compuesto enantioméricamente puro para formar una mezcla diastereomérica, seguido por separación de los diastereómeros individuales por métodos estándar, tal como cristalización fraccionada o cromatografía.

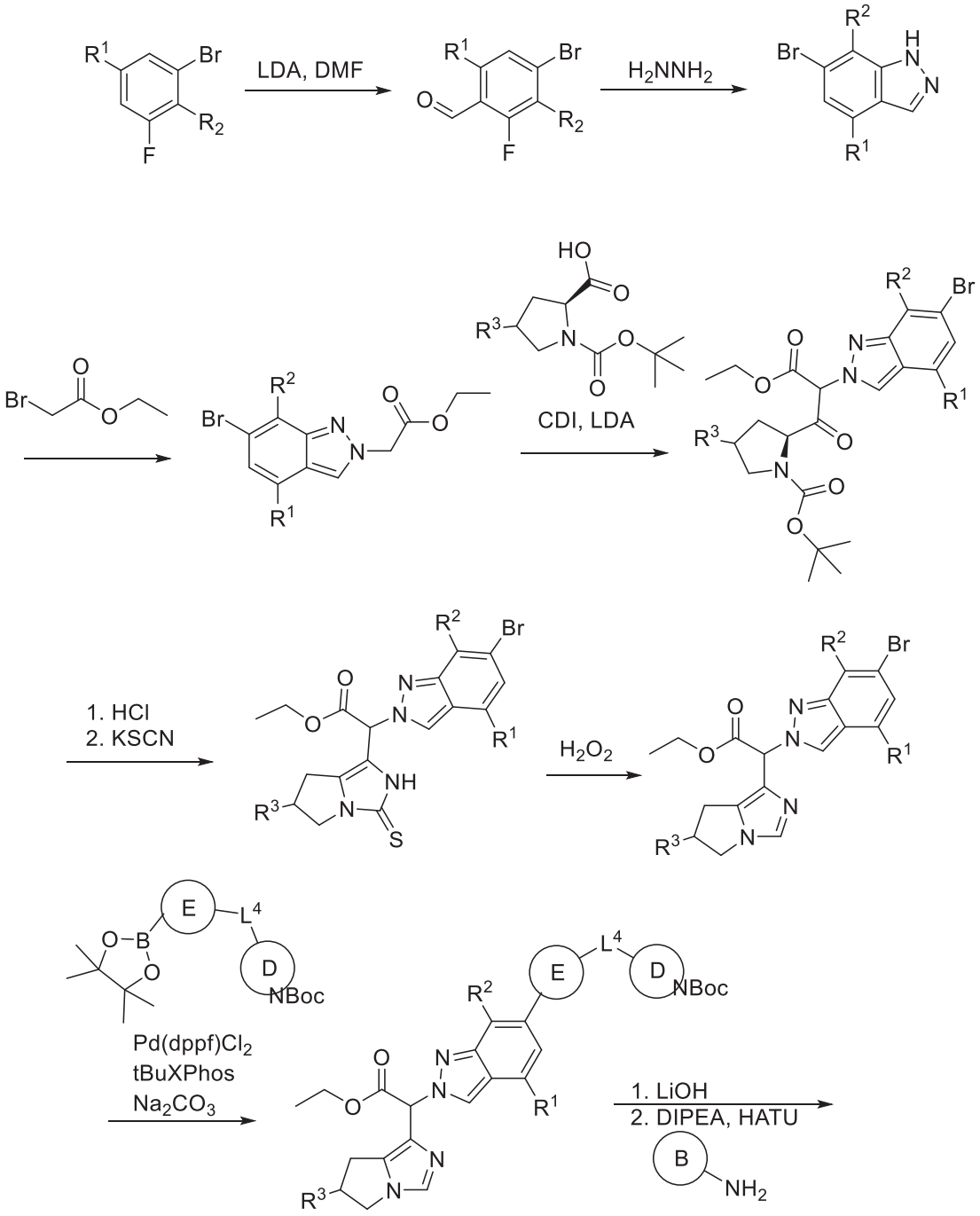
En las modalidades, en donde se proporcionan los enantiómeros ópticamente puros, el enantiómero ópticamente puro significa que el compuesto contiene > 90 % del isómero deseado en peso, particularmente > 95 % del isómero deseado en peso, o más particularmente > 99 % del isómero deseado en peso, dicho por ciento en peso se basa en el peso total del (de los) isómero (s) del compuesto. Los compuestos quiralmente puros o quiralmente enriquecidos se pueden preparar por medio de síntesis quiralmente selectiva o por separación de enantiómeros. La separación de los enantiómeros se puede llevar a cabo en el producto final o alternativamente en un intermediario adecuado.

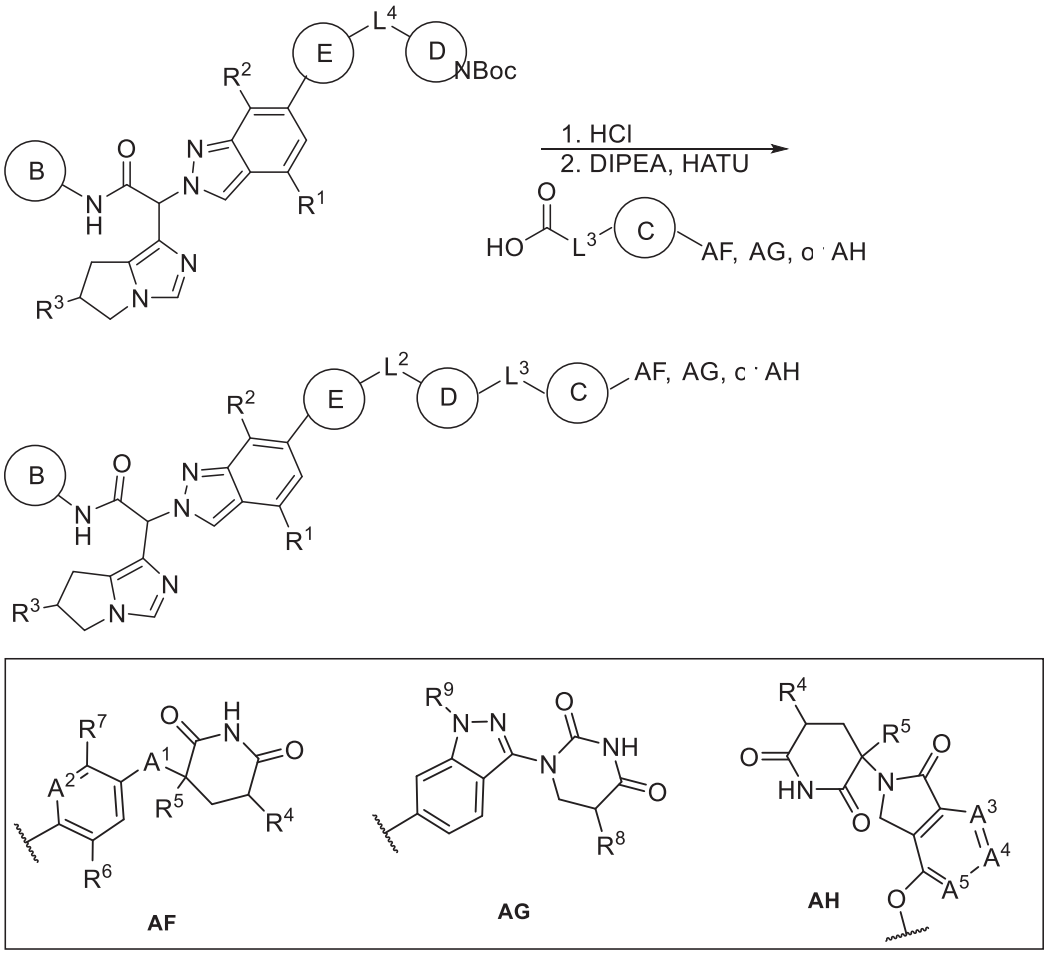
La preparación de los compuestos de Fórmula I se describe además con más detalle en el esquema que se presenta a continuación.



Generalmente hablando, la secuencia de pasos que se utiliza para sintetizar los compuestos de la Fórmula I también se puede modificar en ciertos casos.

La preparación de los compuestos de Fórmula II se describe además con más detalle en el esquema que se presenta a continuación.


LDA, DMF
H2NNH2
CDI, LDA
1. HCl
2. KSCN
H2O2
Pd(dppf)Cl2
tBuXPhos
Na2CO3
1. LiOH
2. DIPEA, HATU
NBoc
NH2



Generalmente hablando, la secuencia de pasos que se utiliza para sintetizar los compuestos de la Fórmula I también se puede modificar en ciertos casos. En ciertos casos, las secuencias de los pasos que se muestran para la Fórmula I o la Fórmula II se pueden aplicar o modificar para la síntesis de un compuesto de la Fórmula III y Fórmula IV.

Aislamiento y purificación de los compuestos

El aislamiento y purificación de los compuestos e intermediarios descritos en la presente pueden ser efectuados, si se desea, mediante cualquier procedimiento de separación o purificación adecuado tal como, por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía en columna, cromatografía de capa delgada o cromatografía de capa gruesa, cromatografía líquida preparativa de baja o alta presión o una combinación de estos procedimientos. Las ilustraciones específicas de procedimientos de separación y aislamiento adecuados pueden tenerse por referencia a los preparaciones y ejemplos en la presente a continuación. Sin embargo, por supuesto, también podrían utilizarse otros procedimientos equivalentes de separación o aislamiento. Las mezclas racémicas de los compuestos quirales de la Fórmula I, II, III, o IV se pueden separar utilizando HPLC quiral. Las mezclas racémicas

de los intermediarios sintéticos quirales también se pueden separar utilizando HPLC quiral.

Sales de los compuestos de la Fórmula I, II, III, o IV

En los casos en donde los compuestos de la Fórmula I, II, III, o IV son básicos se pueden convertir en una sal de adición de ácido correspondiente. La conversión se logra mediante el tratamiento con por lo menos una cantidad estequiométrica de un ácido apropiado, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Una sal específica es el fumarato. Típicamente, la base libre se disuelve en un solvente orgánico inerte tal como éter dietílico, acetato de etilo, cloroformo, etanol o metanol y similares, y el ácido se agrega en un solvente similar. La temperatura se mantiene entre 0 °C y 50 °C. La sal resultante se precipita espontáneamente o puede sacarse de la solución con un solvente menos polar.

En la medida en que su preparación no se describa en los ejemplos, los compuestos de Fórmula I, II, III o IV, así como todos los productos intermediarios, se pueden preparar de acuerdo con métodos análogos o de acuerdo con los métodos establecidos en la presente. Los materiales de partida están disponibles comercialmente, son conocidos en la técnica o pueden prepararse mediante métodos conocidos en la técnica o de forma análoga a los mismos.

Se apreciará que los compuestos de Fórmula general I, II, III o IV en esta invención se pueden derivatizar en grupos funcionales para proporcionar derivados que son capaces de convertirse de nuevo en el compuesto original *in vivo*.

X. Procedimientos Experimentales

Abreviaturas

ABPR	Regulador automatizado de contrapresión
AcCl	Cloruro de acetilo
ACN	Acetonitrilo
AIBN	Azobisisobutironitrilo
$AlCl_3$	Tricloruro de aluminio
Ag_2CO_3	Carbonato de plata
Aq.	acuoso(a)
AcOH	Ácido acético
BBr_3	tribromoborano
B_2pin_2	Bis(pinacolato)diboro
BINAP	2,2’-bis(difenilfosfino)-1,1’-binaftilo

BnBr	Bromuro de bencilo
Boc_2O	Di-terc-butil dicarbonato
Br_2	Gas bromo
ClCOOEt	Cloroformiato de etilo
CAN	Nitrato de amonio cérico
CDI	Carbonildiimidazol
CuI	Yoduro cuproso
CCl_4	Tetracloruro de carbono
$CoCl_2$	Cloruro de cobalto (II)
CO	Monóxido de carbono
CO_2	Dióxido de carbono
COMU	hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)dimetilamino-morfolino-carbenio
Cu	cobre
CH_3CN	Acetonitrilo
$CHCl_3$	Cloroformo; triclorometano
CH_2Cl_2, DCM	Cloruro de metileno; diclorometano
Cs_2CO_3	Carbonato de cesio
CsF	Fluoruro de cesio
DAST	Trifluoruro de dietilaminosulfuro
DBU	1,8-Diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno
DCE	Dicloroetano; cloruro de etileno
DIAD	Diisopropil azodicarboxilato
DIEA, DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMA; DMAc	N,N-dimetilacetamida
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DPPP	1,3-Bis(difenilfosfino)propano
EDCI	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
Et_3SiH	Trietilsilano
EtOAc; EA	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
$FeBr_3$	Bromuro de hierro (III)
HATU	Hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[Bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio
HCl	Ácido clorhídrico
$HCOONH_4$	Formiato de amonio
H_2	Gas de hidrógeno

H_2O	Agua
H_2O_2	Peróxido de hidrógeno
HCOOH	Ácido fórmico
H_3PO_2	Ácido hipofosforoso
H_2SO_4	Ácido sulfúrico
HOBt	hidroxibenzotriazol
$InCl_3$	Cloruro de indio (III)
IPA	Alcohol isopropílico
$KHCO_3$	Bicarbonato de potasio
KOAc	Acetato de potasio
KOH	Hidróxido de potasio
KO^tBu	terc-butóxido de potasio
K_2CO_3	Carbonato de potasio
$KHSO_4$	Bisulfato de potasio
KI	Yoduro de potasio
KOCN	Cianato de potasio
$KMnO_4$	Permanganato de potasio
K_3PO_4	Fosfato tribásico de potasio
KSCN	Tiocianato de potasio
Lac	Ácido láctico
LCMS	Cromatografía líquida-espectrometría de masas
$LiAlH_4$	Hidruro de litio aluminio
LiHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de litio
LiOH	Hidróxido de litio
LDA	Litio diisopropilamida
Me	Metilo
MeCN	acetonitrilo
MeI	Yoduro de metilo
MeOH	Metanol
MnO_2	Dióxido de manganeso
$MgCl_2$	Cloruro de magnesio
$MgSO_4$	Sulfato de magnesio
MsCl	Cloruro de metansulfonilo
MTBE	Metil terc-butil éter
NH_4OAc	Acetato de amonio

N_2	Gas nitrógeno
NaCN	Cianuro de sodio
NH_4Cl	Cloruro de amonio
NH_4OH	Hidróxido de amonio
NH_2OH	Hidroxilamina
$NaBH(OAc)_3$	Triacetoxiborohidruro de sodio
$NaBH_4$	Borohidruro de sodio
$NaClO_2$	Clorito de sodio
Na_2SO_4	Sulfato de sodio
NaSMe	Metanotiolato de sodio
$Na_2S_2O_3$	Tiosulfato de sodio
NaH	Hidruro de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio
$NaHCO_3$	Bicarbonato de sodio
Na_2CO_3	Carbonato de sodio
$NaNO_2$	Nitrito de sodio
NaO^iPr	Isopropóxido de sodio
NaH_2PO_4	Dihidrógeno fosfato de sodio
$NaIO_4$	Periodato de sodio
NBS	*N*-bromo succinimida
NH_3	Amoníaco
N_2H_2	Diazeno
N_2H_4	Hidrazina
$NaNO_2$	Nitrito de sodio
NMP	*N*-Metil-2-pirrolidona
OsO_4	Tetróxido de osmio
$Pd(OAc)_2$	Acetato de paladio(II)
$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	Bis(trifenilfosfina)paladio(II) dicloruro
$Pd(PPh_3)_4$	Tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
Pd/C	Paladio sobre carbono
$Pd_2(dba)_3$	Tris(dibencilidenacetona) dipaladio(0)
PhMe	tolueno
$PhNTF_2$	Bis(trifluorometansulfonil)anilina
PPh_3	Trifenilfosfina

$P(pMeOPh)_3$	Tris(4-metoxifenil)fosfina
PCy_3	Triciclohexilfosfina
Éter de PET	Éter de petróleo
PMB	Para-metoxibencilo
$POBr_3$	bromuro de fosforilo; oxibromuro de fósforo
$POCl_3$	cloruro de fosforilo; oxicloruro de fósforo
PivOH	Ácido piválico
$PtBu_3$	tritertbutilfosfina
PtO_2	Óxido de platino
PTSA	Ácido *p*-toluensulfónico
Py, py	Piridina
PyBOP	(Benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato
RBF	Matraz de fondo redondo
RP	Fase inversa
rpm	Revoluciones por minuto
RT, rt	Temperatura ambiente
RuPhos	2-Diciclohexilfosfino-2′,6′-diisopropoxibifenilo
SFC	Cromatografía de fluidos supercríticos
$SOCl_2$	cloruro de tionilo
T3P	Anhídrido 1-propanofosfónico
TBAB	Bromuro de tetrabutilamonio
TEA	Trietilamina
^{t}BuBrettPhos	2-(Di-terc-butilfosfino)-2′,4′,6′- triisopropil-3,6-dimetoxi-1,1′-bifenilo
^{t}BuOH	Alcohol *terc*-butílico
^{t}BuONO	Nitrito de *terc*-butilo
^{t}BuXPhos	2-Di-terc-butilfosfino-2′,4′,6′-triisopropilbifenilo
^{t}BuXPhos Pd G3	precatalizador de paladio ^{t}BuXPhos de tercera generación
TBAI	Yoduro de tetrabutilamonio
TBTU	Tetrafluoroborato de 2-(1H-Benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio
Tf_2O	Anhídrido tríflico
TFA	Ácido trifluoroacético
TFBen	Triformiato de benceno-1,3,5-triilo
TMSCN	Cianuro de trimetilsililo
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa fina
XantPhos	4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

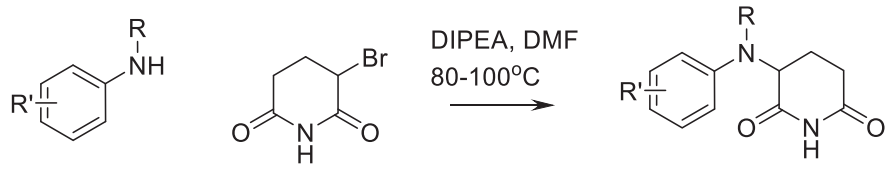
XPhos	2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo
Zn	zinc

Ejemplos Sintéticos

Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustración de la invención. No deben considerarse como limitantes del alcance de la invención, sino simplemente como representativos de la misma.

Intermediarios

Esquema 1:



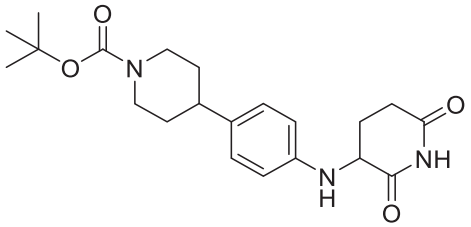
1-1 **1-2** **1-3**

R = H, CH_3

Procedimiento general – A

A una mezcla de **1-1** (1 mmol) y **1-2** (2 mmoles) en dioxano (3 mL) se agregó N,N-Diisopropiletilamina (2 mmoles). La solución resultante se calentó en un tubo sellado a 70-110 °C durante 24 horas para producir **1-3**. La mezcla de reacción entonces se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo combinado se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, gradiente: 0-3% de metanol en diclorometano) para proporcionar **1-3**.

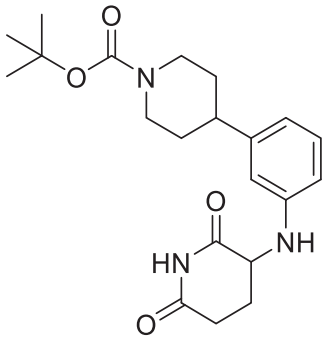
Intermediario terc-butil 4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-carboxilato



terc-butil 4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-carboxilato se sintetizó de terc-Butil 4-(4-aminofenil)-1-piperidincarboxilato (CAS# 170011-57-1) siguiendo el procedimiento general A (N,N-

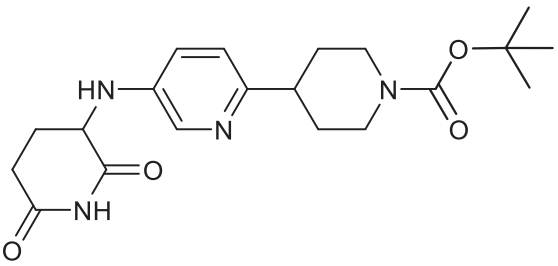
diisopropiletilamina/Dioxano). **Rendimiento-45%;** ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.75 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.16 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 7.88 Hz, 2H), 5.64 (d, J = 6.96 Hz, 1H), 4.28-4.24 (m, 1H), 4.07-4.00 (m, 2H), 2.79-2.64 (m, 4H), 2.53-2.48 (m, 2H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.71-1.64 (m, 2H0, 1.40-1.34 (m, 10H); LC MS: ES+ 386.3.

Intermediario Clorhidrato de 3-((3-(piperidin-4-il)fenil)amino)piperidin-2,6-diona



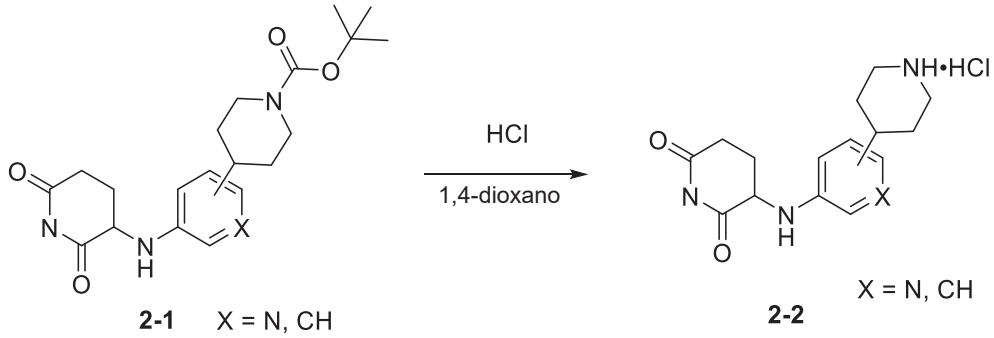
Terc-butil 4-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-carboxilato se sintetizó de terc-Butil 4-[3-aminofenil]-1-piperidincarboxilato (CAS# 387827-19-2) siguiendo el procedimiento general A. Rendimiento: 25% LCMS (ESI+): 388.2 (M+H)

Intermediario Clorhidrato de 3-((6-(piperidin-4-il)piridin-3-il)amino)piperidin-2,6-diona



Terc-butil 4-(5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)piridin-2-il)piperidin-1-carboxilato se sintetizó de terc-butil 4-(5-aminopiridin-2-il)piperidin-1-carboxilato (CAS# 885693-48-1) siguiendo el procedimiento general: Rendimiento: 14%, LCMS (ESI+) : 389.2 (M+H).

Esquema 2:

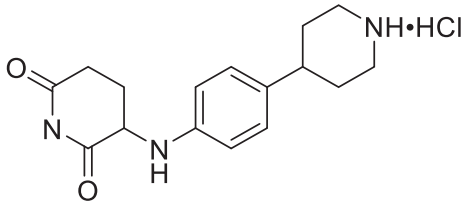


2-1 **2-2**

Procedimiento general B:

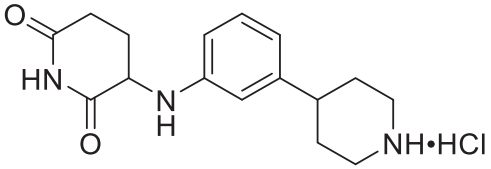
A **2-1** disuelto en metanol (0.1 M) a temperatura ambiente se agregó cloruro de hidrógeno (4.0M en 1,4-dioxano, 5 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 2 horas. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida para producir **2-2**.

Intermediario Clorhidrato de 3-((4-(piperidin-4-il)fenil)amino)piperidin-2,6-diona



Clorhidrato de 3-((4-(piperidin-4-il)fenil)amino)piperidin-2,6-diona se sintetizó de terc-butil 4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-carboxilato siguiendo el procedimiento general (Procedimiento general - B). **Rendimiento-88%;** 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.80 (s, 1H), 8.84 (brs, 1H), 8.77 (brs, 1H), 6.95 (d, J = 8.44 Hz, 2H), 6.66 (d, J = 8.48 Hz, 2H), 4.29 (dd, J = 11.4, 4.72 Hz, 1H), 3.35-3.29 (m, 2H), 2.99-2.91 (m, 2H), 2.71-2.53 (m, 3H), 2.10-2.05 (m, 1H), 1.89-1.71 (m, 5H); LC MS: ES+ 288.2.

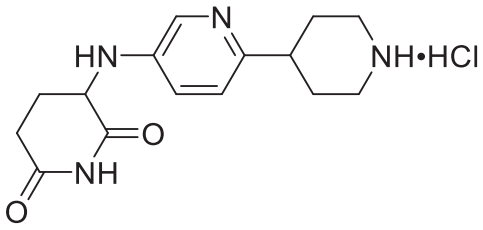
Intermediario Clorhidrato de 3-((3-(piperidin-4-il)fenil)amino)piperidin-2,6-diona



Clorhidrato de 3-((3-(piperidin-4-il)fenil)amino)piperidin-2,6-diona se sintetizó de terc-butil 4-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-carboxilato siguiendo el procedimiento general B. Rendimiento: 76% ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.80 (s, 1H), 9.00 (br.s, 1H), 8.85 (br. S, 1H), 1.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.57-6.55 (m, 2H), 6.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 11.2 Hz, 4.6 Hz, 1H), 3.45-3.39 (m, 2H), 2.80-2.65 (m, 2H), 2.79-2.67 (m, 2H), 2.61-2.53 (M, 1H), 2.11-2.07 (m, 1H),

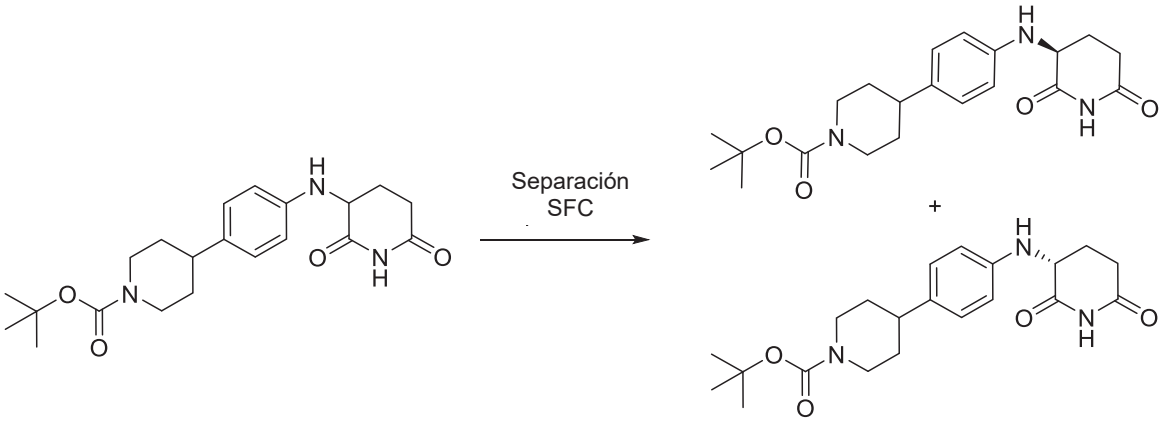
1.94-1.80 (m, 5H). LCMS (ESI+): 288.2 (M+H).

Intermediario Clorhidrato de 3-((6-(piperidin-4-il)piridin-3-il)amino)piperidin-2,6-diona



Clorhidrato de 3-((6-(piperidin-4-il)piridin-3-il)amino)piperidin-2,6-diona se sintetizó de terc-butil 4-(5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)piridin-2-il)piperidin-1-carboxilato siguiendo el procedimiento general B. Rendimiento: 83%, LCMS (ESI+): 289.0 (M+H).

Síntesis del Intermediario terc-butil 4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]piperidin-1-carboxilato y terc-butil 4-[4-[[(3R)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]piperidin-1-carboxilato por medio de separación de SFC quiral



La separación de terc-butil 4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]piperidin-1-carboxilato (4 g, 10.32 mmoles) por medio de SFC quiral proporcionó dos conjuntos de fracciones.

Se utilizó el siguiente método SFC a escala preparativa para separar los enantiómeros:
Columna: Chiralpak ID (250x21 mm) 5 um
Flujo: 35 g/min
Fase móvil: 45 % de CO2 + 55 % de alcohol isopropílico
ABPR: 100 bar
Temperatura: 35 °C

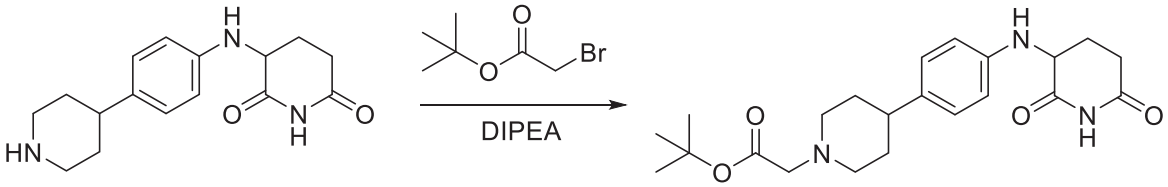
Las fracciones que eluyeron antes se liofilizaron para producir terc-butil 4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]piperidin-1-carboxilato (1.44 g, 3.70 mmoles, rendimiento al 35.88%, 99.66% de

exceso enantiomérico, SFC quiral Rt = 4.31 min). ^{1}H RMN (400 MHz,DMSO-D6) δ 10.77 (s, 1H), 6.94 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 6.60 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 5.68-5.66 (m, 1H), 4.29-4.23 (m, 1H), 4.05-4.02 (m, 2H), 2.78-2.54 (m, 5H), 2.11-2.07 (m, 1H), 1.89-1.83 (m, 1H), 1.69-1.66 (m, 2H), 1.40-1.36 (m 11H).

Las fracciones posteriores se liofilizaron para obtener terc-butil 4-[4-[[(3R)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]piperidin-1-carboxilato (1.56 g, 3.95 mmoles, rendimiento al 38.24%, 98.06% de exceso enantiomérico, SFC quiral Rt = 5.96 min). ^{1}H RMN (400 MHz,DMSO-D6) δ 10.77 (s, 1H), 6.94 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 6.60 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 5.68-5.66 (m, 1H), 4.29-4.23 (m, 1H), 4.05-4.02 (m, 2H), 2.78-2.58 (m, 5H), 2.11-2.07 (m, 1H), 1.87-1.83 (m, 1H), 1.70-1.67 (m, 2H), 1.40-1.35 (m 11H).

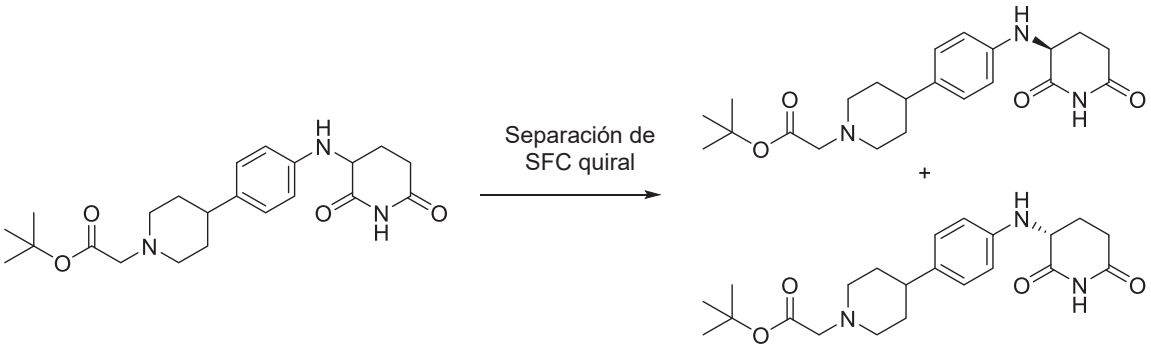
Síntesis de sal de ácido trifluoroacético de ácido 2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acético y sal de ácido trifluoroacético de ácido 2-[4-[4-[[(3R)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acético

Terc-butil 2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acetato



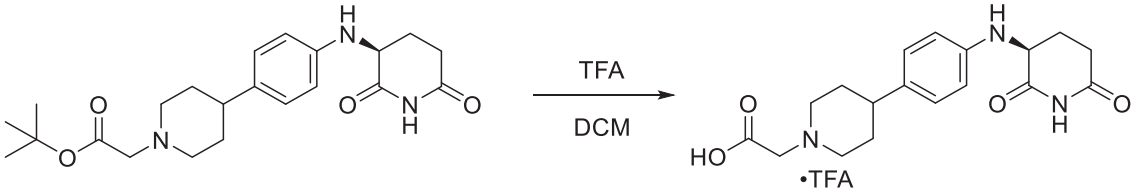
A una solución agitada de 3-[4-(4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona (2.0 g, 6.96 mmoles) en DMF (20 mL) se agregó trietil amina (3.52 g, 34.80 mmoles, 4.85 mL) seguido de terc-butil 2-bromoacetato (1.49 g, 7.66 mmoles, 1.12 mL) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h. Se agregó agua (75 mL) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3×150 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 30%-éter de petróleo como eluyente para dar terc-butil 2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acetato (1.40 g, 3.36 mmoles, rendimiento al 48.33%) como un sólido color verde.

Condiciones de separación de SFC para obtener Terc-butil (S)-2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acetato y terc-butil (R)-2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidilo]



El intermediario racémico terc-butil 2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acetato (1.40 g, 3.36 mmoles) se resolvió usando el método de SFC quiral usando la columna Chiralcel OD-H (250 mm x 30 mm; 5 micras) eluyendo con alcohol isopropílico al 40 %/CO2 (velocidad de flujo: 3 ml/min; presión de salida: 100 bar). El primer conjunto de elución de fracciones se evaporó a presión reducida para dar terc-butil (S)-2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acetato (500 mg, rendimiento al 36 %, Rt = 3.36 min, pureza al 96.22%, >99% de exceso enantiomérico). El segundo conjunto de fracciones se evaporó a presión reducida para dar 500 mg de terc-butil (R)-2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acetato (500 mg, rendimiento al 36 %, Rt = 4.84 min., pureza al 96.22% , 99.04% de exceso enantiomérico). LCMS Primero eluido (m/z: 402.4 [M+H]), LCMS Segundo eluido (m/z: 402.2 [M+H]).

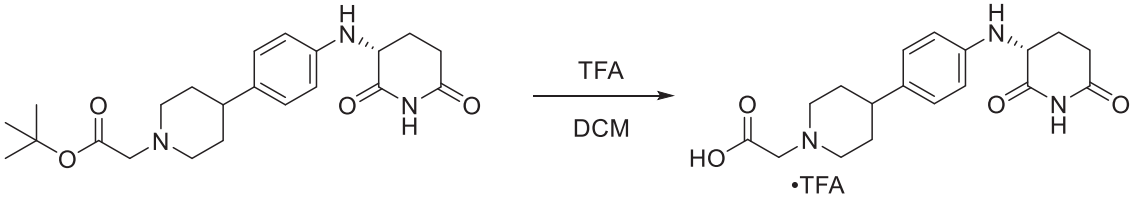
Sal de ácido trifluoroacético de ácido 2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acético



terc-butil 2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetato (500 mg, 1.25 mmoles) se disuelto en diclorometano (5 mL) y ácido trifluoroacético (12.26 g, 107.51 mmoles, 8 mL) se agregó gota a gota a 0 °C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se concentró. El material se trituró con una mezcla de metanol:MTBE (1:4), el sólido se recolectó y los volátiles se evaporaron bajo presión reducida para dar sal de ácido

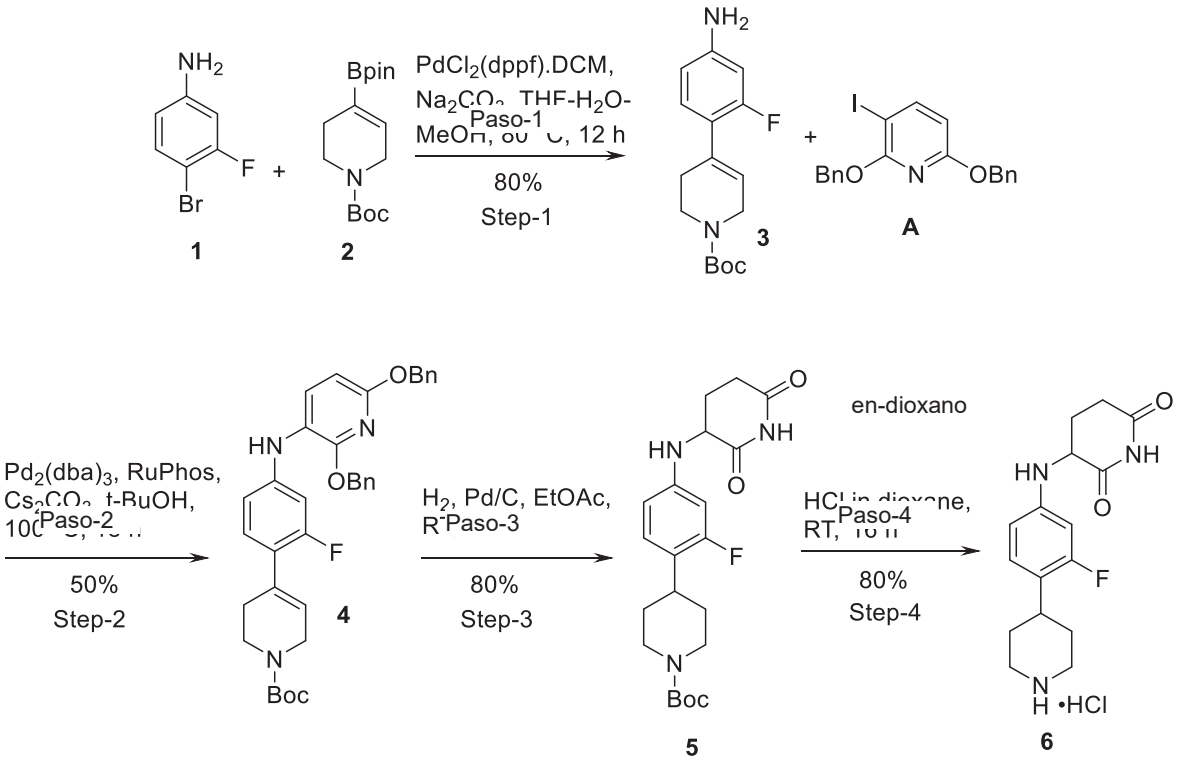
trifluoroacético de ácido 2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acético (600 mg, 1.24 mmoles, rendimiento al 99.6%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+): 346.1 (M+H)

Ácido 2-[4-[4-[[(3R)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acético:sal de ácido trifluoroacético

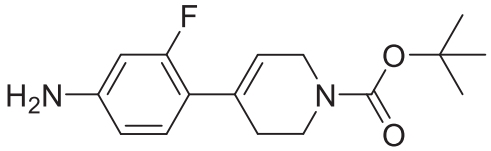


terc-butil 2-[4-[4-[[(3R)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetato (500.00 mg, 1.25 mmoles) se trató de una forma similar a la **sal de ácido trifluoroacético de ácido 2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acético para** proporcionar sal de ácido trifluoroacético de ácido 2-[4-[4-[[(3R)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acético (600 mg, 1.24 mmoles, rendimiento al 99.63%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+): 346.1 (M+H)

Síntesis del Intermediario de clorhidrato de 3-(3-Fluoro-4-piperidin-4-il-fenilamino)-piperidin-2,6-diona

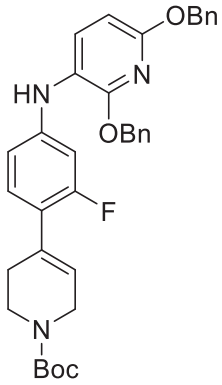


Paso 1: Preparación del éster terc-butílico de ácido 4-(4-Amino-2-fluoro-fenil)-3, 6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico



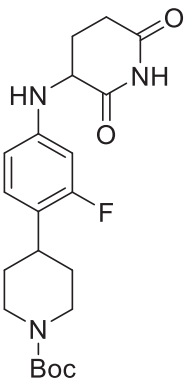
Carbonato de sodio (6.14 g, 57.89 mmoles, 2.43 mL) se agregó a una solución agitada de 4-bromo-3-fluoro-anilina (5.00 g, 26.3 mmoles) y terc-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato (8.95 g, 29.0 mmoles) en agua (12 mL), THF (60 mL) y metanol (24 mL) y el matraz se purgó completamente con argón. $PdCl_2$(dppf).diclorometano (430 mg, 526 µmoles) se agregó y la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno y luego se calentó a 80°C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de una almohadilla corta de celite y se lavó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (15 % de acetato de etilo-hexano) para obtener terc-butil 4-(4-amino-2-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato (6.1 g, 20.9 mmoles, rendimiento al 79%) como un sólido color amarillo pálido. LCMS: ESI+ 293 (M+Hs)

Paso 2: Preparación de éster terc-butílico de ácido 4-[4-(2,6-Bis-benciloxi-piridin-3-ilamino)-2-fluoro-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico:



Carbonato de cesio (19.73 g, 60.54 mmoles) se agregó a una solución agitada de terc-butil 4-(4-amino-2-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato (5.9 g, 20.2 mmoles) y 2,6-dibenciloxi-3-yodo-piridina (9.26 g, 22.2 mmoles) en t-BuOH (60 mL) La mezcla resultante se desgasificó con argón y $Pd_2(dba)_3$ (924 mg, 1.01 mmoles), Ruphos (942 mg, 2.02 mmoles) se agregaron bajo una atmósfera inerte. La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de una almohadilla de celite corta y se lavó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (15 % de acetato de etilo-hexano) para obtener terc-butil 4-[4-[(2,6-dibenciloxi-3-piridil)amino]-2-fluoro-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato (5.9 g, 10.1 mmoles, rendimiento al 50%) como un sólido color amarillo pálido. LCMS: ES+ 582 ($M+H^+$)

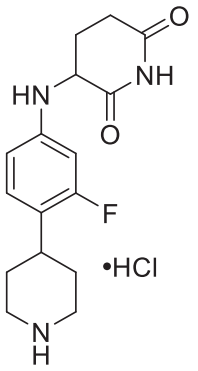
Paso 3: Preparación de éster terc-butílico de ácido 4-[4-(2,6-Dioxo-piperidin-3-ilamino)-2-fluoro-fenil]-piperidin-1-carboxílico:



Se agregó Pd-C al 10 % (50 % húmedo, 4.6 g) a una solución agitada desgasificada con nitrógeno de terc-butil 4-[4-[(2,6-dibenciloxi-3-piridil)amino]-2-fluoro-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato

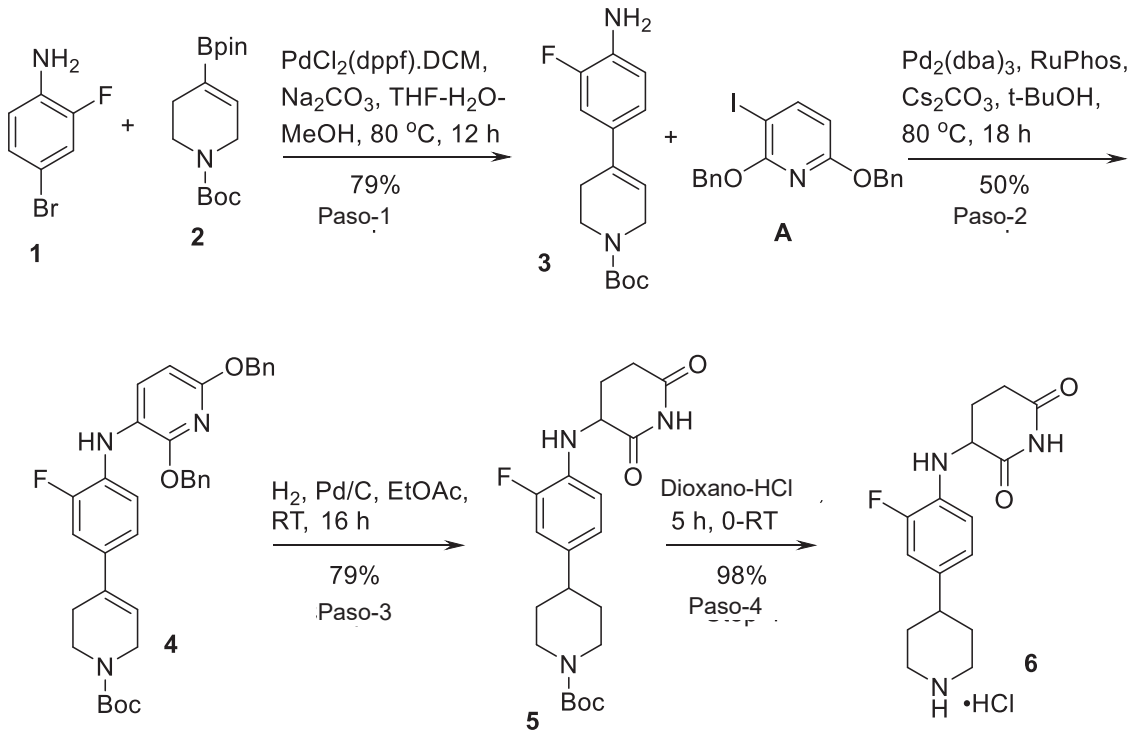
(4.6 g, 7.91 mmoles) en acetato de etilo (40 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo presión de un globo de hidrógeno durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una pequeña almohadilla de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado combinado se evaporó a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (40 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar terc-butil 4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]piperidin-1-carboxilato (2.6 g, 6.41 mmoles, rendimiento al 81%) como un sólido color azul. LCMS: ES+ 406 ($M+H^+$).

Paso 4: Preparación de clorhidrato de 3-(3-Fluoro-4-piperidin-4-il-fenilamino)-piperidin-2, 6-diona

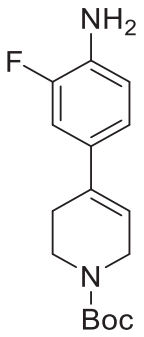


Se agregó dioxano-HCl (4 M, 30 mL, 130 mmoles) a terc-butil 4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]piperidin-1-carboxilato (1.3 g, 3.21 mmoles) a 10 °C. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se trituró con éter y se liofilizó para dar 3-[3-fluoro-4-(4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona (840 mg, 2.73 mmoles, rendimiento al 85.25%) como un sólido color verde. LC MS: ES+ 306 ($M+H^+$). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) d 10.79 (s, 1H), 9.00 (br s, 1H), 8.85-8.83 (m, 1H), 6.96-6.91 (m, 1H), 6.50-6.45 (m, 2H), 4.34-4.30 (m, 1H), 3.32-3.29 (m, 2H), 2.98-2.93 (m, 3H), 2.77-2.69 (m, 1H), 2.60-2.56 (m, 1H), 2.08-2.05 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 5H).

Intermediario Síntesis de clorhidrato de 3-(2-Fluoro-4-piperidin-4-il-fenilamino)-piperidin-2,6-diona



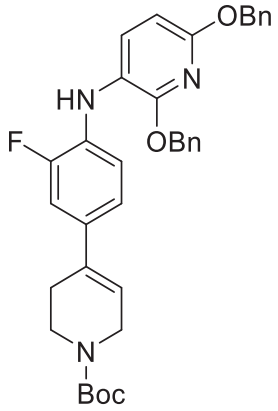
Paso 1: Preparación del éster terc-butílico de ácido 4-(4-Amino-3-fluoro-fenil)-3, 6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico:



Carbonato de sodio (6.14 g, 57.89 mmoles) se agregó a una solución agitada de 4-bromo-2-fluoro-anilina (5.00 g, 26.3 mmoles) y terc-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato (8.95 g, 29.0 mmoles) en agua (12 mL), THF (60 mL) y metanol (24 mL). La mezcla resultante se desgasificó con argón y $PdCl_2$(dppf).diclorometano (430 mg, 526 µmoles) se agregó bajo una atmósfera inerte. La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de una almohadilla de celite corta y se lavó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (15 % de acetato de etilo-hexano) para producir terc-butil 4-

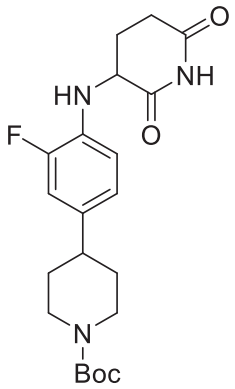
(4-amino-3-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato (6.1 g, 20.9 mmoles, rendimiento al 79%) como un sólido color amarillo pálido. LC MS: ES+ 293 ($M+H^+$).

Paso 2: Preparación de éster terc-butílico de ácido 4-[4-(2,6-Bis-benciloxi-piridin-3-ilamino)-3-fluoro-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico:



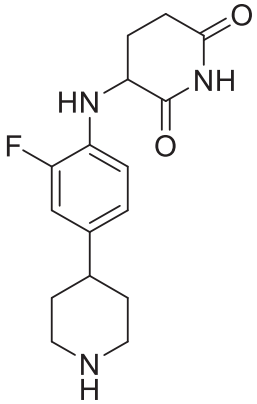
Carbonato de cesio (19.73 g, 60.54 mmoles) se agregó a una solución agitada de terc-butil 4-(4-amino-3-fluoro-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato (5.9 g, 20.2 mmoles) y 2,6-dibenciloxi-3-yodo-piridina (9.26 g, 22.2 mmoles) en t-BuOH (60 mL). La mezcla resultante se desgasificó con argón y $Pd_2(dba)_3$ (924 mg, 1.01 mmoles), y Ruphos (942 mg, 2.02 mmoles) se agregaron bajo una atmósfera inerte. La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de una almohadilla de celite corta y se lavó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (10 % de acetato de etilo-hexano) para producir terc-butil 4-[4-[(2,6-dibenciloxi-3-piridil)amino]-3-fluoro-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato (5.9 g, 10.1 mmoles, rendimiento al 50%) como un sólido color amarillo claro. LC MS: ES+ 582 ($M+H^+$).

Paso 3: Preparación de éster terc-butílico de ácido 4-[4-(2,6-Dioxo-piperidin-3-ilamino)-3-fluoro-fenil]-piperidin-1-carboxílico:



Se agregó Pd-C al 10 % (50 % húmedo, 4.6 g) a una solución agitada desgasificada de terc-butil 4-[4-[(2,6-dibenciloxi-3-piridil)amino]-3-fluoro-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato (4.6 g, 7.91 mmoles) en acetato de etilo (40 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo presión de un globo de hidrógeno durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una pequeña almohadilla de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado combinado se evaporó a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (40 % de acetato de etilo-hexano) para producir terc-butil 4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-3-fluoro-fenil]piperidin-1-carboxilato (2.6 g, 6.41 mmoles, rendimiento al 81%) como un sólido color azul. LC MS: ES+ 406 ($M+H^+$).

Paso 4: Preparación de clorhidrato de 3-(2-Fluoro-4-piperidin-4-il-fenilamino)piperidin-2,6-diona

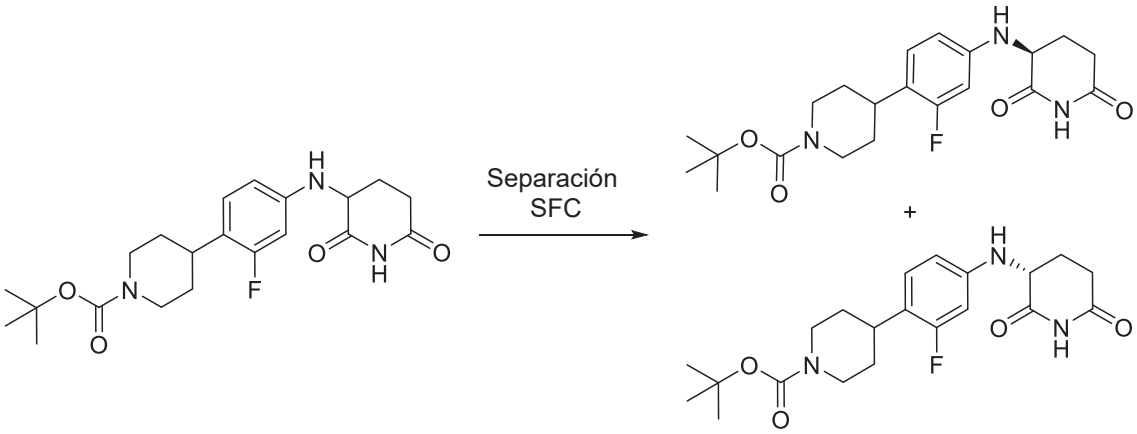


Se agregó dioxano-HCl (4 M, 10 mL, 40 mmoles) a terc-butil 4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-3-fluoro-fenil]piperidin-1-carboxilato (1.3 g, 3.21 mmoles) a 10 °C. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se trituró con éter y se liofilizó para dar clorhidrato de 3-[2-fluoro-4-(4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona (840 mg, 2.73 mmoles, rendimiento al 85%) como un sólido color verde. LC MS: ES+ 306 ($M+H^+$). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) d 10.82 (s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 8.69-8.68 (m, 1H), 6.92-6.89 (m, 1H), 6.83-6.77 (m, 2H), 4.40-4.36 (m, 2H), 3.37-3.31 (m, 2H), 2.98-2.90 (m, 2H), 2.76-2.71

(m, 2H), 2.58-2.56 (m, 1H), 2.05-1.73 (m, 6H).

Síntesis de clorhidrato de (S)-4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidina y clorhidrato de (R)-4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidina

Paso 1: Separación quiral para producir terc-butil 4-(4-(((3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-carboxilato y terc-butil 4-(4-(((3R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-carboxilato



La separación de terc-butil 4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-carboxilato racémico (5.96 g) por medio de SFC quiral se realizó utilizando el siguiente método.

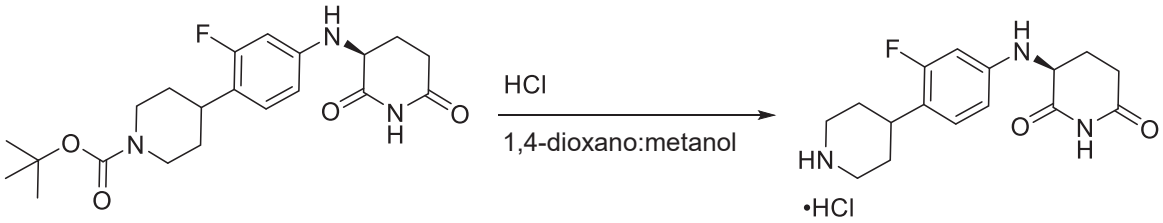
Columna: ChiralCel OJ-H (250x21 mm), 5 um de sílice
Flujo: 70 mL/min
Fase móvil: 65 % de CO2 + 35 % de alcohol isopropílico
ABPR: 100 bar
Temperatura: 35 °C

La separación de SFC produjo dos conjuntos de fracciones. Las fracciones que se eluyeron antes se liofilizaron para producir terc-butil 4-(4-(((3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-carboxilato (2.51 g, rendimiento al 42%, >99% de exceso enantiomérico, SFC quiral Tiempo de retención = 0.91 min).

Las fracciones que eluyeron más tarde se liofilizaron para producir terc-butil 4-(4-(((3R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-carboxilato (2.69 g, rendimiento al 45%, 99.6% de exceso enantiomérico, SFC quiral Tiempo de retención = 1.26 min).

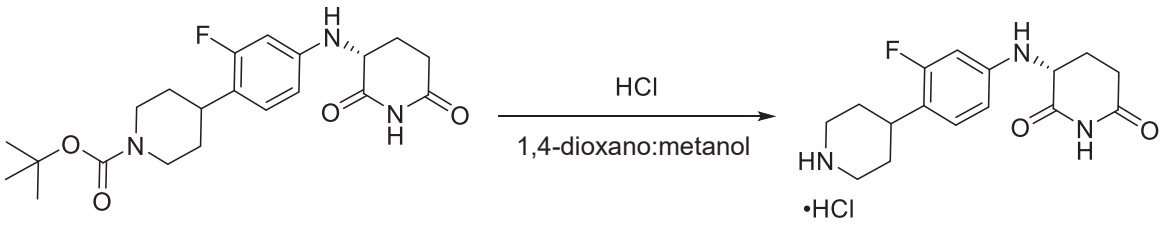
El tiempo de retención y el exceso enantiomérico de los dos isómeros aislados se determinaron mediante SFC quiral analítico, utilizando las siguientes condiciones:
Columna: ChiralCel OJ-H (100x 4.6 mm)
Velocidad de flujo: 4 mL/min
Presión: 100 bar
Temperatura: 40 °C

Paso 2: Síntesis de clorhidrato de (S)-4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidina



Clorhidrato de (S)-4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidina se obtuvo en rendimiento cuantitativo de terc-butil 4-(4-(((3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-carboxilato utilizando el Procedimiento general B. LCMS (ESI+): 306.3 [M+H$^+$]

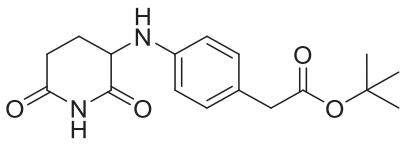
Paso 3: Síntesis de clorhidrato de (R)-4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidina



Clorhidrato de (R)-4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidina se obtuvo en rendimiento cuantitativo de terc-butil 4-(4-(((3S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-carboxilato utilizando el Procedimiento general B. LCMS (ESI+): 306.3 (M+H$^+$)

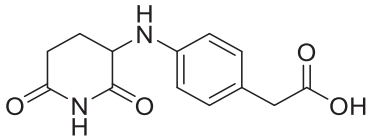
Intermediario: Ácido 2-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]acético

Paso 1: Preparación de terc-butil 2-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]acetato



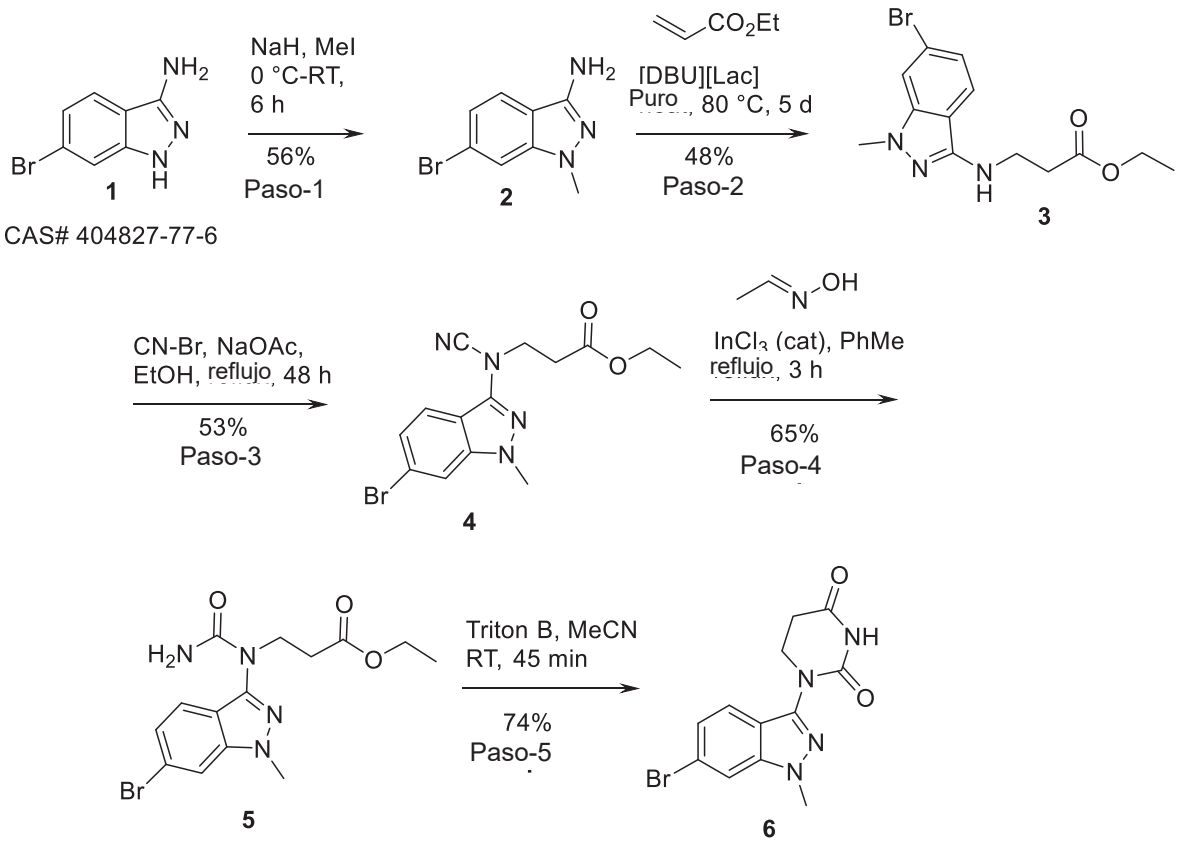
3-Bromopiperidin-2,6-diona (13.9 g, 72.4 mmoles), seguido de bicarbonato de sodio (12.2 g, 145 mmoles) se agregaron a una solución agitada de terc-butil 2-(4-aminofenil)acetato (10.0 g, 48.3 mmoles) en DMF (80 mL) en un tubo sellado. La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (35 % de acetato de etilo-hexano) para producir terc-butil 2-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]acetato (7.5 g, 23.6 mmoles, rendimiento al 49%). LC MS: ES+ 319 ($M+H^+$)

Paso 2: Preparación de ácido 2-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]acético

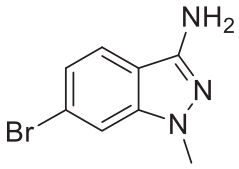


TFA (8.47 mL, 110 mmoles) se agregó gota a gota a 0 °C a una solución agitada de terc-butil 2-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]acetato (3.5 g, 10.99 mmoles) en diclorometano (45 mL. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se trituró con MTBE y se liofilizó para producir ácido 2-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]acético (2.9 g, 10.9 mmoles, rendimiento al 99%) como un sólido color gris. LC MS: ES+ 263 ($M+H^+$). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) d 10.79 (s, 1H), 6.97 (d, J=8.36 Hz, 2H), 6.63 (d, J=8.36 Hz, 2H), 4.32-4.28 (m, 1H), 3.37 (s, 2H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 1H)

Intermediario: Síntesis de 1-(6-bromo-1-metil-indazol-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona

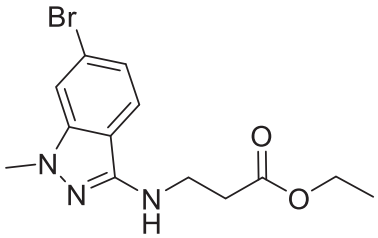


Paso 1: Preparación de 6-bromo-1-metil-indazol-3-amina:



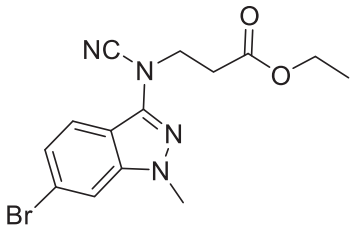
Se agregó hidruro de sodio (60 % en aceite, 2.38 g, 59.4 mmoles) en porciones a 0 °C a una solución agitada de 6-bromo-1H-indazol-3-amina (7 g, 33.0 mmoles, 439 µL) en DMF (150 mL) y la mezcla se agitó durante 40 min. Yodometano (5.15 g, 36.3 mmoles, 2.26 mL) se agregó gota a gota bajo enfriamiento y la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se extinguió con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (50 % de acetato de etilo-hexano) para producir 6-bromo-1-metil-indazol-3-amina (4.2 g, 18.6 mmoles, rendimiento al 56%). LC MS: ES+ 227 ($M+H^+$)

Paso 2: Preparación de etil 3-[(6-bromo-1-metil-indazol-3-il)amino]propanoato:



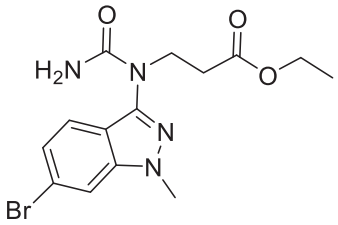
Se agregó acrilato de etilo (14.0 g, 139 mmoles) en 5 porciones (2.8 g cada una) durante 5 días a una mezcla de 6-bromo-1-metil-indazol-3-amina (4.2 g, 18.6 mmoles), [DBU][Lac] (preparado mezclando una mezcla equimolar de DBU y ácido láctico con agitación durante 16 h a temperatura ambiente, 2.09 g, 14.9 mmoles) a 80 °C. Después de la finalización (LCMS), la mezcla de reacción se extinguió con hipoclorito de sodio (ac. al 30 %, 5 mL) y se diluyó con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (50 % de acetato de etilo-hexano) para producir etil 3-[(6-bromo-1-metil-indazol-3-il)amino]propanoato (2.9 g, 8.89 mmoles, rendimiento al 48%). LCMS (ESI+): 327 ($M+H^+$).

Paso 3: Preparación de etil 3-[(6-bromo-1-metil-indazol-3-il)- ciano-amino]propanoato:



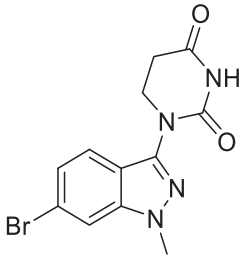
Acetato de sodio anhidro (1.46 g, 17.8 mmoles), seguido de bromuro de cianógeno (1.41 g, 13.3 mmoles) se agregaron a una solución agitada de etil 3-[(6-bromo-1-metil-indazol-3-il)amino]propanoato (2.9 g, 8.89 mmoles) en etanol (40 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (45 % de acetato de etilo-hexano) para producir etil 3-[(6-bromo-1-metil-indazol-3-il)-ciano-amino]propanoato (1.65 g, 4.70 mmoles, rendimiento al 53%). LC MS: ES+ 352 ($M+H^+$).

Paso 4: Preparación de etil 3-[(6-bromo-1-metil-indazol-3-il)- carbamoil-amino]propanoato:



(1E)-Acetaldehído oxima (1.01 g, 17.1 mmoles), seguido de cloruro de indio (III) (126 mg, 569 µmoles) se agregaron a una solución agitada de etil 3-[(6-bromo-1-metil-indazol-3-il)-ciano-amino]propanoato (2 g, 5.69 mmoles) en tolueno (60 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera. Los orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (60 % de acetato de etilo-hexano) para producir etil 3-[(6-bromo-1-metil-indazol-3-il)-carbamoil-amino]propanoato (1.4 g, 3.79 mmoles, rendimiento al 67%). LC MS: ES+ 370 ($M+H^+$).

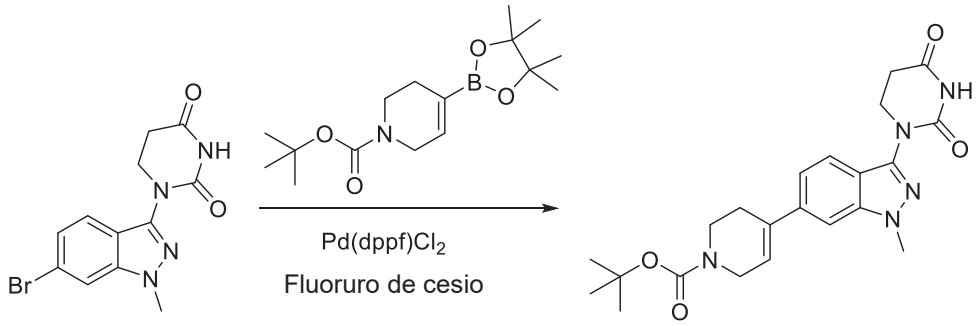
Paso 5: Preparación de 1-(6-bromo-1-metil-indazol-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona



Triton-B (40 % en metanol, 2.4 mL, 5.69 mmoles) se agregó gota a gota a una solución agitada de etil 3-[(6-bromo-1-metil-indazol-3-il)-carbamoil-amino]propanoato (1.40 g, 3.79 mmoles) en MeCN (70 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (30 % de acetato de etilo-hexano) para producir 1-(6-bromo-1-metil-indazol-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona (910 mg, 2.81 mmoles, rendimiento al 74%) como un sólido color blanco. LC MS: ES+ 324 ($M+H^+$). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-D6) d 10.60 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.93 (t, J=6.6 Hz, 2H), 2.76 (t, J=6.6 Hz, 2H).

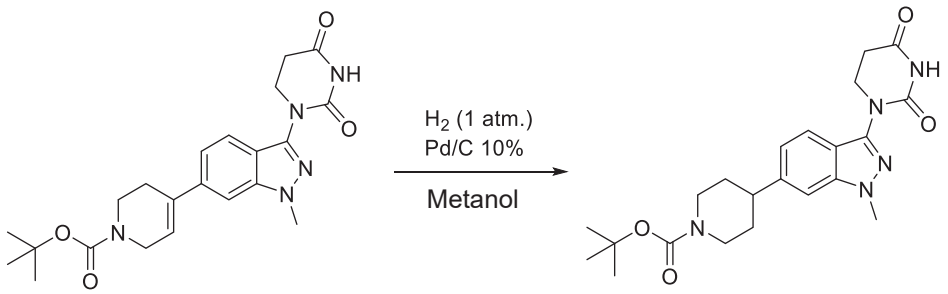
Preparación de clorhidrato de 1-(1-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-3-il)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona

Paso 1: terc-butil 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato



Una solución de 1-(6-bromo-1-metil-indazol-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona (1.25 g, 3.87 mmoles) y terc-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato (2.39 g, 7.74 mmoles) se burbujeó con N_2 durante 10 min. Luego, fluoruro de cesio (1.18 g, 7.74 mmoles) y $Pd(dppf)Cl_2$ (566 mg, 774 µmoles) se agregaron, y la mezcla se agitó a 85 °C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de Celite/gel de sílice. Después de lavar con acetato de etilo, el filtrado se diluyó con agua y las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de fase normal (5-100 % de acetato de etilo en hexanos) para proporcionar terc-butil 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato (1.04 g, 2.44 mmoles, rendimiento al 63%). LCMS (ESI+): 426.3 ($M+H^+$)

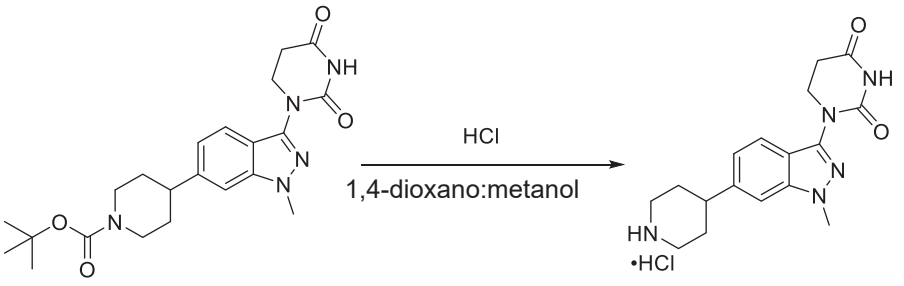
Paso 2: terc-butil 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]piperidin-1-carboxilato



Se agregó paladio (10 % sobre carbono, Tipo 487, seco, 1.08 g, 1.02 mmoles) a una solución de terc-butil 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato (1.44 g, 3.38 mmoles) en metanol (30mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de globo de hidrógeno. Después de 24h, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con una mezcla de diclorometano/metanol (1:1), y se concentró al vacío para dar terc-butil 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]piperidin-1-carboxilato

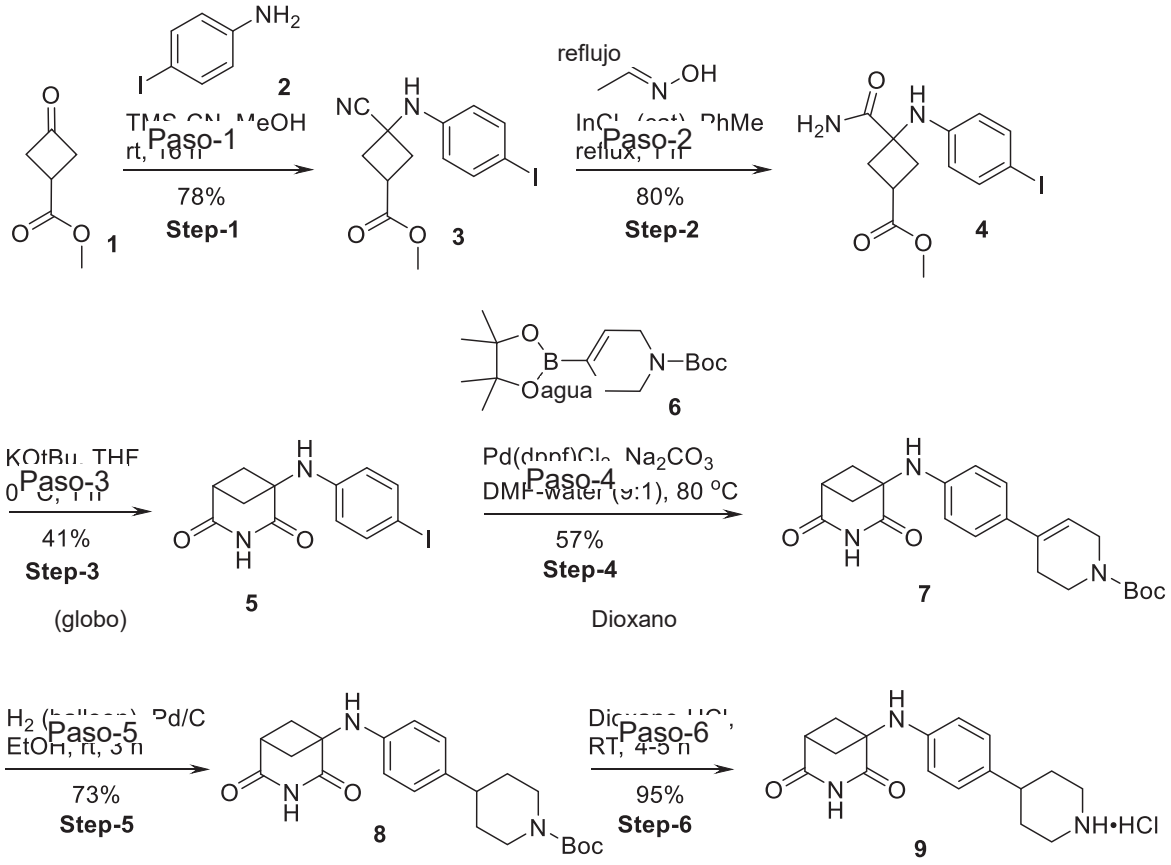
(1.42 g, 3.32 mmoles, rendimiento al 98%). LCMS (ESI+): 372.3 (M - terc-butilo + H^+).

Paso 3: Clorhidrato de 1-(1-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-3-il)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona

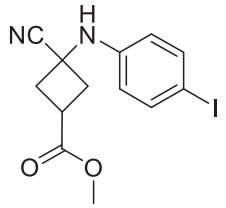


Clorhidrato de 1-(1-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-3-il)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona se obtuvo en rendimiento cuantitativo de terc-butil 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato utilizando el método general B para la desprotección del grupo protector terc-butoxicarbonilo. LCMS (ESI+): 328.1 ($M+H^+$).

Síntesis de clorhidrato de 1-((4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-2,4-diona

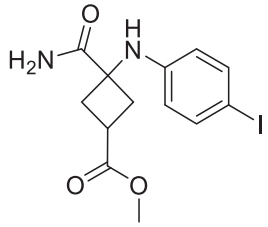


Paso 1: Preparación de éster metílico de ácido 3-Ciano-3-(4-yodo-fenilamino)-ciclobutan carboxílico:



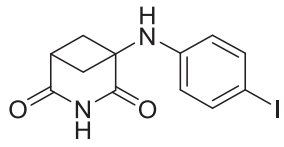
4-Yodoanilina (13.2 g, 60.1 mmoles) seguido de cianuro de trimetilsililo (10.8 g, 109 mmoles, 13.7 mL) se agregaron a una solución agitada de 3-oxociclobutanocarboxilato de metilo (7 g, 54.6 mmoles) en metanol (270 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (5-10% de acetato de etilo-hexano) para dar metil 3-ciano-3-(4-yodoanilino)ciclobutanocarboxilato (15.2 g, 42.7 mmoles, rendimiento al 78%) como un sólido blanquecino. LCMS ES+ 357 ($M+H^+$)

Paso 2: Preparación de éster metílico de ácido 3-Carbamoil-3-(4-yodo-fenilamino)-ciclobutan carboxílico:



Se agregó oxima de acetaldehído (4.98 g, 84.2 mmoles), seguido de cloruro de indio (62.1 mg, 281 µmoles) a una solución agitada de metil 3-ciano-3-(4-yodoanilino) ciclobutanocarboxilato (10 g, 28.1 mmoles) en tolueno (120 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 h. Después de finalizar, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado de este modo formado se filtró, se lavó con tolueno:éter (1:1) y se secó para dar metil 3-carbamoil-3-(4-yodoanilino) ciclobutanocarboxilato (8.4 g, 22.5 mmoles, rendimiento al 80%). Se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (ESI+): 375 ($M+H^+$)

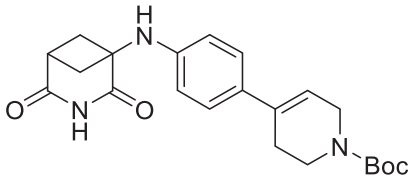
Paso 3: Preparación de 1-(4-yodo-fenilamino)-3-aza-biciclo[3.1.1]heptano-2,4-diona:



Se agregó terc-butóxido de potasio (4.62 g, 41.2 mmoles) a 0 °C a una solución agitada de metil 3-[2-amino-1-(4-yodoanilino)-2-oxo-etil]ciclobutanocarboxilato (8 g, 20.6 mmoles) en THF (150 mL), y

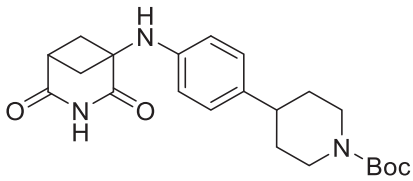
la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla de reacción se neutralizó con solución de ácido cítrico 1MT y se ajustó a pH~6 y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La masa del residuo se purificó mediante cromatografía en columna (40 % de acetato de etilo/hexano) para dar 5-(4-yodoanilino)-3-azabiciclo[3.1.1]heptano-2,4-diona (2.9 g, 8.48 mmoles, rendimiento al 41%). LCMS (ESI+): 343 ($M+H^+$)

Paso 4: Preparación de éster terc-butílico de ácido 4-[4-(2,4-Dioxo-3-aza-biciclo[3.1.1]hept-1-ilamino)-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin1-carboxílico:



Carbonato de sodio (1.98 g, 18.7 mmoles) se agregó a una solución agitada de 5-(4-yodoanilino)-3-azabiciclo[3.1.1]heptano-2,4-diona (2.9 g, 8.48 mmoles) y terc-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato (5.24 g, 17.0 mmoles) en DMF (32 mL) y agua (8 mL) y la reacción se desgasificó con argón. $Pd(dppf)Cl_2$ (692 mg, 848 µmoles) se agregó bajo una atmósfera inerte. La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de una almohadilla de celite corta. El filtrado se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (5-10 % de acetato de etilo-hexano) para producir terc-butil 4-[4-[(2,4-dioxo-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-5-il)amino]fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato (1.91 g, 4.81 mmoles, rendimiento al 57%). LCMS ES+ 398 ($M+H^+$)

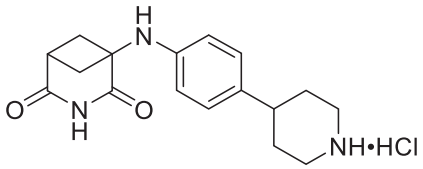
Paso 5: Preparación del éster terc-butílico de ácido 4-[4-(2,4-Dioxo-3-aza-biciclo[3.1.1]hept-1-ilamino)-fenil]-piperidin-1-carboxílico:



Se agregó Pd-C al 10 % (50 % húmedo, 1 g) a una solución desgasificada de terc-butil 4-[4-[(2,4-dioxo-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-5-il)amino]fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato (1.91 g, 4.81 mmoles) en etanol (20 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de globo de hidrógeno durante 3h. Después de la terminación (confirmada por LCMS), la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla corta de celite, se lavó con acetato de etilo y se concentró

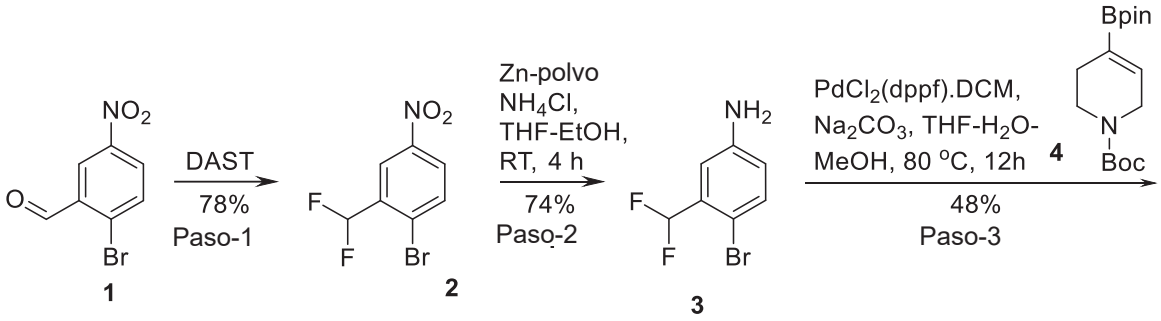
bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (60-70 % de acetato de etilo-hexano) para producir terc-butil 4-[4-[(2,4-dioxo-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-5-il)amino]fenil]piperidin-1-carboxilato (1.4 g, 3.50 mmoles, rendimiento al 73%) LCMS ES+ 400 ($M+H^+$)

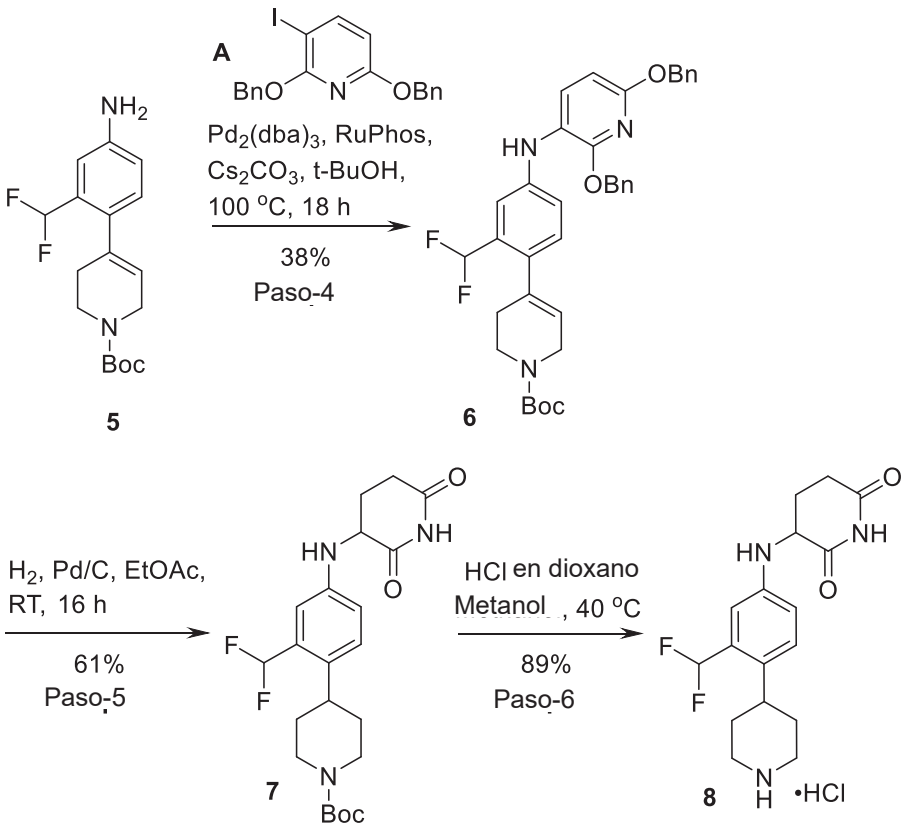
Paso -6: Preparación de clorhidrato de 5-(4-Piperidin-4-il-fenilamino)-3-aza-biciclo [3.1.1] heptan-2,4-diona



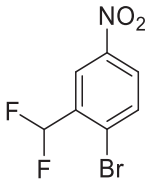
Se agregó dioxano HCl (4 M, 15 mL, 60 mmoles) a terc-butil 4-[4-[(2,4-dioxo-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-5-il)amino]fenil]piperidin-1-carboxilato (1.4 g, 3.50 mmoles) a 10 °C. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se trituró con éter y se liofilizó para dar clorhidrato de 5-[4-(4-piperidil)anilino]-3-azabiciclo[3.1.1]heptano-2,4-diona (1.08 g, 3.34 mmoles, rendimiento al 95%) como un sólido blanquecino. LCMS ES+ 300 ($M+H^+$), ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-D6) d 10.72 (s, 1H), 8.95 (br s, 1H), 8.81-8.79 (m, 1H), 6.90 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.44 (d, J=8.16 Hz, 2H), 3.32-3.29 (m, 2H), 2.95-2.91 (m, 3H), 2.73-2.62 (m, 3H), 2.49 (br m, 2H), 1.85-1.72 (m, 4H).

Síntesis de clorhidrato de 3-[3-(difluorometil)-4-(4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona



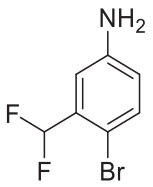


Paso -1: Síntesis de 1-Bromo-2-difluorometil-4-nitro-benceno:



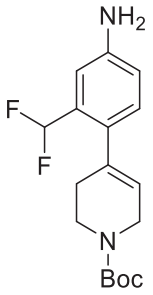
Se agregó DAST (24.13 ml, 182.60 mmoles) a una solución agitada de 2-bromo-5-nitro-benzaldehído (7 g, 30.4 mmoles) en diclorometano (350 mL) a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada, la mezcla de reacción se alcalinizó con solución de $NaHCO_3$ al 10 % y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (10 % de acetato de etilo/hexano) para proporcionar 1-bromo-2-(difluorometil)-4-nitro-benceno (6 g, 23.8 mmoles, rendimiento al 78%).

Paso -2: Síntesis de 4-Bromo-3-difluorometil-fenilamina:



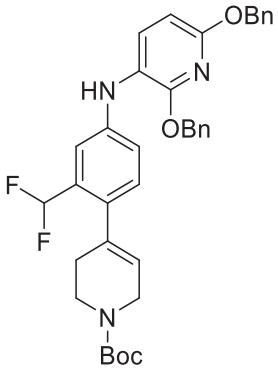
Cloruro de amonio (12.7 g, 238 mmoles) y zinc (15.6 g, 238 mmoles) se agregaron a una solución agitada de 1-bromo-2-(difluorometil)-4-nitro-benceno (6.0 g, 23.8 mmoles) en THF (70 mL) y etanol (70 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de finalizar, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla corta de celite y se lavó con etanol. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (40% de acetato de etilo-hexano) para dar 4-bromo-3-(difluorometil) anilina (3.95 g, 17.8 mmoles, rendimiento al 75%). LC MS: ES+ 221 ($M+H^+$).

Paso -3: Síntesis de éster terc-butílico de ácido 4-(4-Amino-2-difluorometil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico:



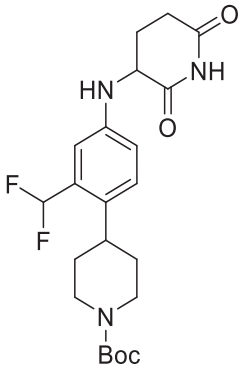
Carbonato de sodio (3.06 g, 28.82 mmoles) se agregó a una solución agitada de 4-bromo-3-(difluorometil)anilina (3.2 g, 14.4 mmoles) y terc-butil 4-metil-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato (3.08 g, 15.9 mmoles) en THF (20 mL), metanol (10 mL) y agua (10 mL) y la mezcla se purgó completamente con argón. $PdCl_2$(dppf).diclorometano (2.35 g, 2.88 mmoles) se agregó bajo una atmósfera inerte. La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 12 h. Después de la finalización, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de una almohadilla de celite corta y se lavó con acetato de etilo. La parte orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (20 % de acetato de etilo-hexano) para proporcionar terc-butil 4-[4-amino-2-(difluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato (2.24 g, 6.91 mmoles, rendimiento al 48%). LC MS: ES+ 325 ($M+H^+$).

Paso-4:Síntesis de éster terc-butílico de ácido 4-[4-(2,6-Bis-benciloxi-piridin-3-ilamino)-2-difluorometil-fenil]-3,6-dihidro-2H piridin-1-carboxílico:



Carbonato de cesio (5.12 g, 15.72 mmoles) se agregó a una solución agitada de terc-butil 4-[4-amino-2-(difluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato (1.7 g, 5.24 mmoles) y 2,6-dibenciloxi-3-yodo-piridina (2.41 g, 5.77 mmoles) en terc Butanol (40 mL). La mezcla resultante se desgasificó con argón y $Pd_2(dba)_3$ (96 mg, 1.05 mmoles), Ruphos (978 mg, 2.10 mmoles) se agregaron bajo una atmósfera inerte. La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 18 h. Después de la finalización, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de una almohadilla de celite corta y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (25 % de acetato de etilo-hexano) para proporcionar terc-butil 4-[4-[(2,6-dibenciloxi-3-piridil)amino]-2-(difluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato (1.23 g, 2.00 mmoles, rendimiento al 38%). LC MS: ES+ 614 ($M+H^+$).

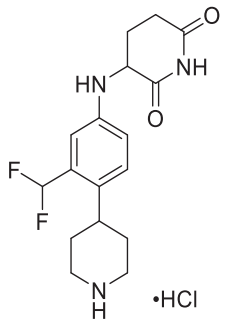
Paso -5: Síntesis de éster terc-butílico de ácido 4-[2-Difluorometil-4-(2,6-dioxo-piperidin-3-ilamino)-fenil]-piperidin-1-carboxílico



Se agregó Pd-C al 10 % (50 % húmedo, 2 g) a una solución desgasificada of terc-butil 4-[4-[(2,6-

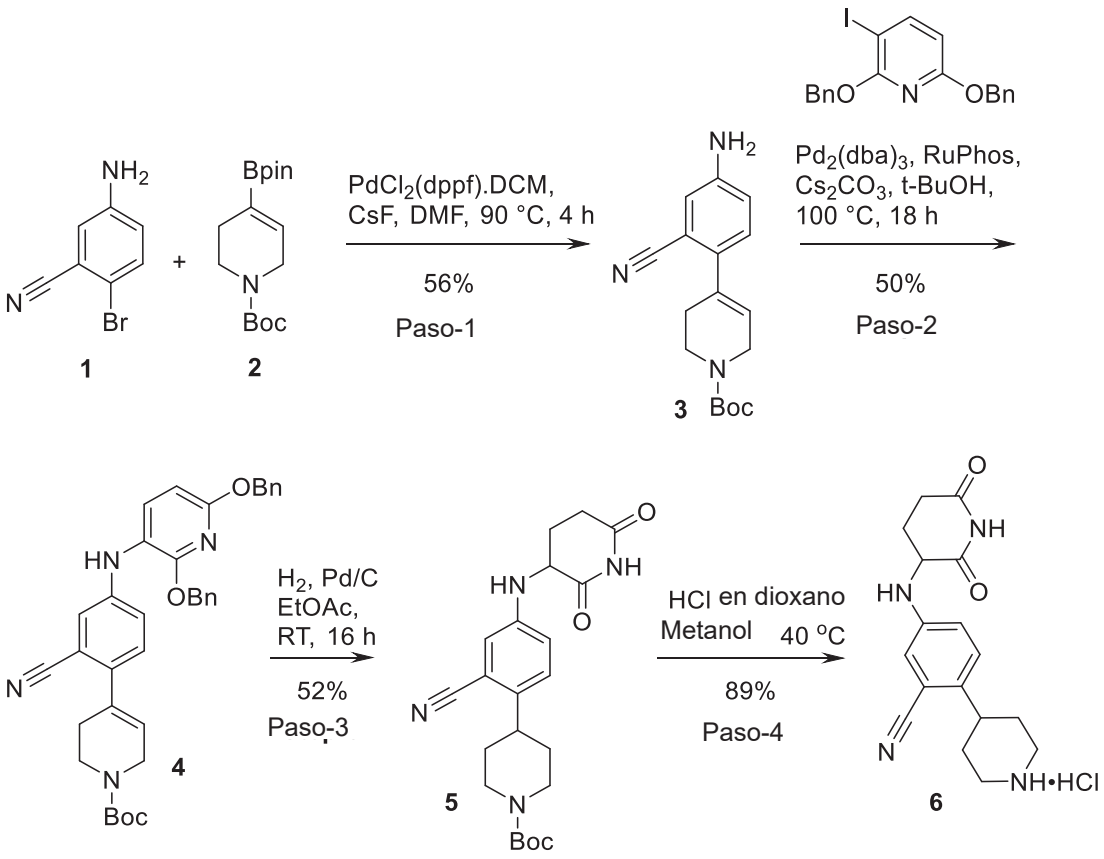
dibenciloxi-3-piridil)amino]-2-(difluorometil)fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato (2 g, 3.26 mmoles) en acetato de etilo (15 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de globo de hidrógeno durante 16 h. Después de la finalización, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla corta de celite, se lavó con acetato de etilo y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (60 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar terc-butil 4-[2-(difluorometil)-4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]piperidin-1-carboxilato (880 mg, 1.99 mmoles, rendimiento al 61%) como un sólido color azul claro. LC MS: ES+ 438 ($M+H^+$). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 10.77 (s, 1H), 7.26-6.98 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.77 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.03 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.34 (bs, 1H), 4.06-4.03 (m, 2H), 2.90-2.70 (m, 4H), 2.60-2.56 (m, 1H), 2.09-2.06 (m, 1H), 1.91-1.87 (m, 1H), 1.61-1.59 (m, 2H), 1.51-1.46 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

Paso 6: Síntesis de clorhidrato de 3-[3-(difluorometil)-4-(4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona

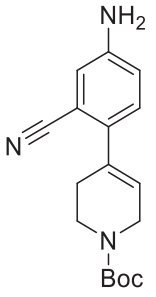


terc-Butil 4-[2-(difluorometil)-4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]piperidin-1-carboxilato (191 mg, 436.59 µmoles) se disolvió en metanol (3 mL) y se agregó solución de cloruro de hidrógeno (4.0M en dioxano, 1.09 mL). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 4 horas y la reacción se completó. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida. El material se sometió a alto vacío, se congeló a -78 °C y se descongeló para proporcionar clorhidrato de 3-[3-(difluorometil)-4-(4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona (145 mg, 388 µmoles, rendimiento al 89%) como un sólido blanquecino denso. LCMS (ESI+): Rt = 0.954 min., MS (ESI+): 338.3 ($M+H^+$).

Síntesis de clorhidrato de 5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-(4-piperidil)benzonitrilo



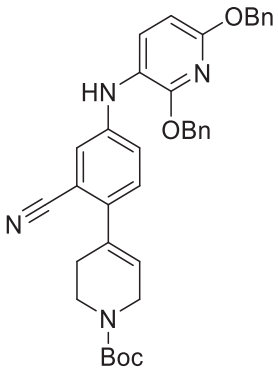
Paso -1: Síntesis de éster terc-butílico de ácido 4-(4-Amino-2-ciano-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico:



A una solución agitada de 5-amino-2-bromo-benzonitrilo (5 g, 25.38 mmoles) y terc-butil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato (11.77 g, 38.06 mmoles) en DMF (60 mL) se agregó fluoruro de cesio (7.71 g, 50.75 mmoles, 1.87 mL) y la mezcla de reacción se desgasificó con argón. $PdCl_2$(dppf).diclorometano (4.14 g, 5.08 mmoles) se agregó bajo una atmósfera inerte. La mezcla resultante se calentó a 90°C durante 16 horas. Después de la finalización, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de una almohadilla de celite corta y se lavó con acetato de etilo. La parte orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La masa cruda

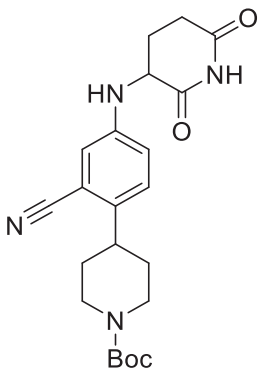
se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 20 %-hexano) para proporcionar terc-butil 4-(4-amino-2-ciano-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato (4.3 g, 14.36 mmoles, rendimiento al 56.60%). LC MS: ES+ 300 (M+H).

Paso 2: Síntesis de éster terc-butílico de ácido 4-[4-(2,6-Bis-benciloxi-piridin-3-ilamino)-2-ciano-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico



A una solución agitada de terc-butil 4-(4-amino-2-ciano-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato (3 g, 10.02 mmoles) y 2,6-dibenciloxi-3-yodo-piridina (4.60 g, 11.02 mmoles) en t-BuOH (50 mL), se agregó carbonato de cesio (9.80 g, 30.06 mmoles). La mezcla resultante se desgasificó con argón y $Pd_2(dba)_3$ (458.83 mg, 501.06 µmoles), RuPhos (467.62 mg, 1.00 mmoles) se agregaron bajo una atmósfera inerte. La mezcla resultante se calentó a 100°C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de una almohadilla de celite corta y se lavó con acetato de etilo. La parte orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La masa cruda se purificó mediante cromatografía en columna (25 % de acetato de etilo-hexano) para producir terc-butil 4-[2-ciano-4-[(2,6-dibenciloxi-3-piridil)amino]fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato (3 g, 5.10 mmoles, rendimiento al 50.85%) LC MS: ES+ 589 (M+H).

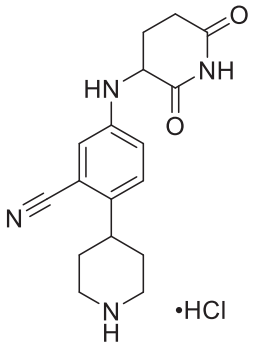
Paso -3: Síntesis de éster terc-butílico de ácido 4-[2-Ciano-4-(2,6-dioxo-piperidin-3-ilamino)-fenil]-piperidin-1-carboxílico



A una solución desgasificada de terc-butil 4-[2-ciano-4-[(2,6-dibenciloxi-3-piridil)amino]fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato (3 g, 5.10 mmoles) en acetato de etilo (60 mL), 10% de Pd-C (50% húmedo, 3 g) se agregó. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno a la presión de un globo durante 16h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla corta de celite, se lavó con acetato de etilo y se concentró bajo presión reducida. La masa cruda se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (60 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar terc-butil 4-[2-ciano-4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]piperidin-1-carboxilato (1.1 g, 2.65 mmoles, rendimiento al 52.07%) como un sólido color verde pálido. LCMS: ES+ 413 (M+H). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) d 10.81 (s, 1H), 7.20 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.96 (t, J=8.7 Hz, 2H), 6.26 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.43-4.37 (m, 1H), 4.09-4.06 (m, 2H), 2.87-2.69 (m, 4H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.10-2.06 (m, 1H), 1.92-1.87 (m, 1H), 1.70-1.67 (m, 2H), 1.57-1.46 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

Paso 4:

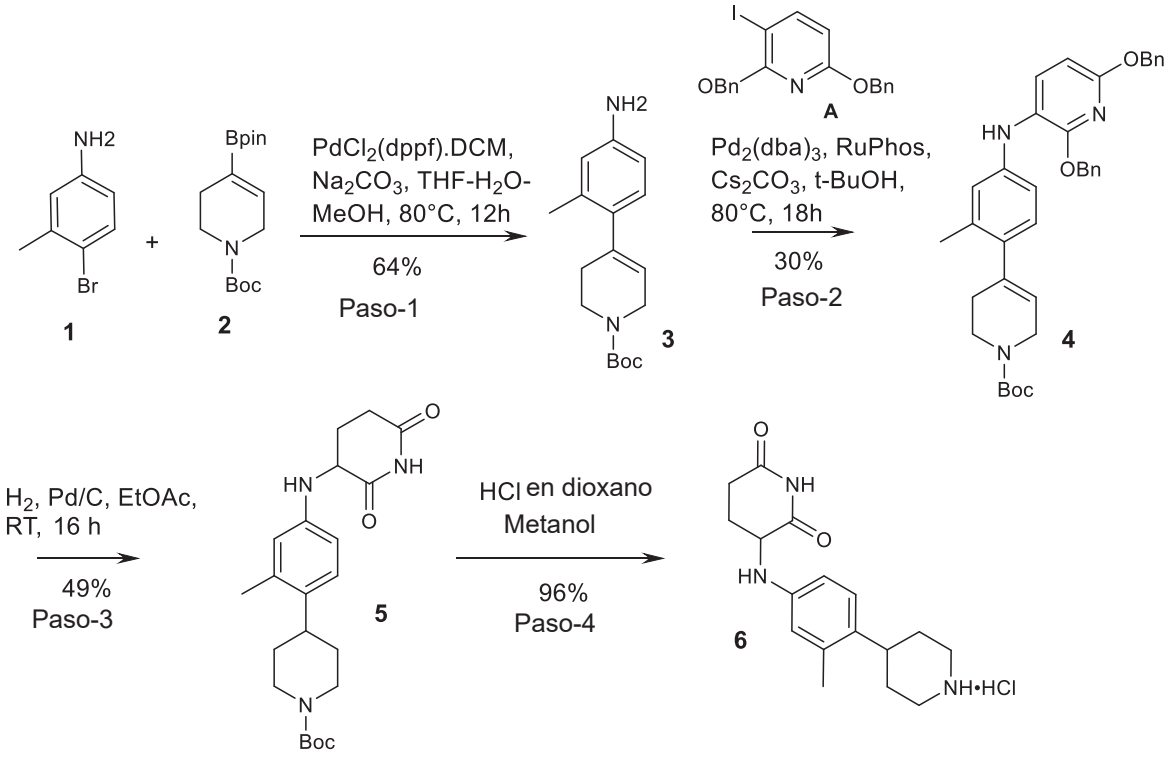
Síntesis de clorhidrato de 5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-(4-piperidil)benzonitrilo



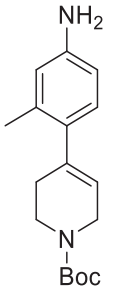
Terc-butil 4-[2-ciano-4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]piperidin-1-carboxilato (120 mg, 290.92 µmoles) se disolvió en mezcla de metanol (3 mL) y se agregó solución de cloruro de hidrógeno 4.0M en dioxano (4 M, 727.31 µL). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 4 horas y la reacción

se completó. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida. El material se sometió a alto vacío, se congeló a -78 °C y se descongeló para obtener clorhidrato de 5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-(4-piperidil)benzonitrilo (107 mg, 277.51 µmoles, rendimiento al 95 %) como un sólido denso. LCMS (ESI+): 313.2 (M+H)

Síntesis de clorhidrato de 3-[3-metil-4-(4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona



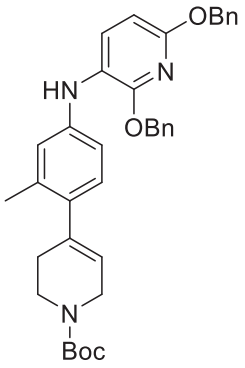
Paso -1: Síntesis de éster terc-butílico de ácido 4-(4-Amino-2-metil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico:



A una solución agitada de 4-bromo-3-metil-anilina (5 g, 26.87 mmoles) y terc-butil 4-(4,4,5,5-

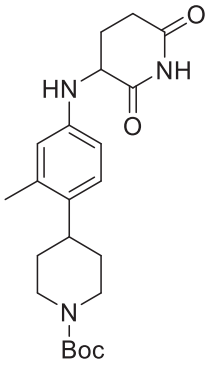
tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato (9.14 g, 29.56 mmoles) en THF (60 mL), agua (12 mL) y metanol (24 mL) se agregó carbonato de sodio (6.27 g, 59.12 mmoles) y se purgó completamente con argón. PdCl2(dppf).CH_2Cl_2 (438.94 mg, 537.49 µmoles) se agregó bajo una atmósfera inerte. La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de una almohadilla de celite corta y se lavó con acetato de etilo. La parte orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La masa cruda se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo al 15%-hexano) para proporcionar terc-butil 4-(4-amino-2-metil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato (5 g, 17.34 mmoles, rendimiento al 64.51%) como un sólido denso. LC MS: ES+ 289 (M+H).

Paso -2: Síntesis de éster terc-butílico de ácido 4-[4-(2,6-Bis-benciloxi-piridin-3-ilamino)-2-metil-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico:



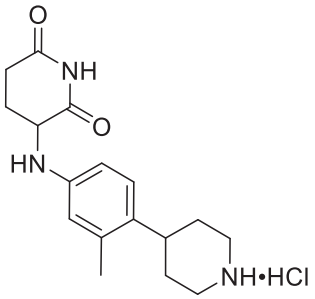
A una solución agitada de terc-butil 4-(4-amino-2-metil-fenil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato (5 g, 17.34 mmoles) y 2,6-dibenciloxi-3-yodo-piridina (7.96 g, 19.07 mmoles) en t-BuOH (80 mL) carbonato de cesio (16.95 g, 52.01 mmoles) se agregó. La mezcla resultante se desgasificó con argón y $Pd_2(dba)_3$ (793.83 mg, 866.90 µmoles), RuPhos (809.04 mg, 1.73 mmoles) se agregaron bajo una atmósfera inerte. La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de una almohadilla de celite corta y se lavó con acetato de etilo. La parte orgánica combinada se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La masa cruda se purificó por cromatografía en columna (25% de acetato de etilo-hexano) para producir terc-butil 4-[4-[(2,6-dibenciloxi-3-piridil)amino]-2-metil-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato (3 g, 5.19 mmoles, rendimiento al 29.95%) LCMS (ESI+): 578 ($M+H^+$).

Paso -3: Síntesis de éster terc-butílico de ácido 4-[4-(2,6-Dioxo-piperidin-3-ilamino)-2-metil-fenil]-piperidin-1-carboxílico



A una solución desgasificada de terc-butil 4-[4-[(2,6-dibenciloxi-3-piridil)amino]-2-metil-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato (3 g, 5.19 mmoles) en acetato de etilo (60 mL),10% de Pd-C (50% húmedo, 3 g) se agregó. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno a presión de un globo 16 h. Después de la finalización, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla corta de celite, se lavó con acetato de etilo y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (60 % de acetato de etilo en hexano) para proporcionar terc-butil 4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-metil-fenil]piperidin-1-carboxilato (1020 mg, 2.53 mmoles, rendimiento al 48.78%) como un sólido color azul pálido. LC MS: ES+ 402 (M+H).

Paso 4: Síntesis de clorhidrato de 3-[3-metil-4-(4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona

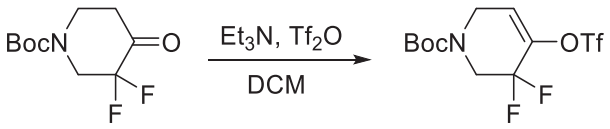


Terc-butil 4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-metil-fenil]piperidin-1-carboxilato (180 mg, 448.32 µmoles) se disolvió en metanol (3 mL) y solución de cloruro de hidrógeno 4.0M en dioxano (4 M, 1.12 mL) se agregó. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 4 horas y la reacción se completó. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida. El material se sometió a alto vacío, se congeló a -78 °C y se descongeló para proporcionar clorhidrato de 3-[3-metil-4-(4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona (145 mg, 429.19 µmoles, rendimiento al 95.73%) como un sólido denso. LCMS (ESI+): 302.3

(M+H).

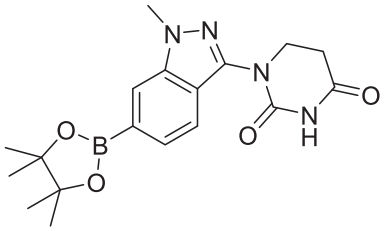
Síntesis de clorhidrato de 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-piperidina

Paso 1: Síntesis de terc-butil 3,3-difluoro-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-2,6-dihidropiridin-1-carboxilato



N,N-dietiletanamina (3.23 g, 31.9 mmoles, 4.44 mL), seguido por anhídrido trifluorometilsulfónico (4.50 g, 15.9 mmoles, 2.68 mL) se agregaron gota a gota a una solución agitada de terc-butil 3,3-difluoro-4-oxo-piperidin-1-carboxilato (2.5 g, 10.6 mmoles) en diclorometano (25 mL) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante16 h. Luego, la reacción se extinguió con $NaHCO_3$ acuoso y se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (100 % de hexanos a 4:1 de hexanos:acetato de etilo) para producir terc-butil 3,3-difluoro-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-2,6-dihidropiridin-1-carboxilato (1.2 g, 2.29 mmoles, rendimiento al 21 %). ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 6.59 (s, 1H), 4.29 (q, J = 4.3 Hz, 2H), 4.04 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 1.51 (s, 9H).

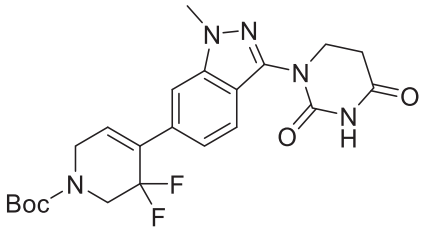
Paso 2: 1-[1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona



Acetato de potasio (911 mg, 9.28 mmoles) y $Pd(dppf)Cl_2$ (113 mg, 155 µmoles) se agregaron a una solución de 1-(6-bromo-1-metil-indazol-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona (1.0 g, 3.09 mmoles) y bis(pinacolato)diboro (1.18 g, 4.64 mmoles) en dioxano (15 mL). La mezcla se agitó a 85 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice. La torta del filtro se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (100 % de hexanos a 100 % de acetato de etilo) para producir 1-[1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

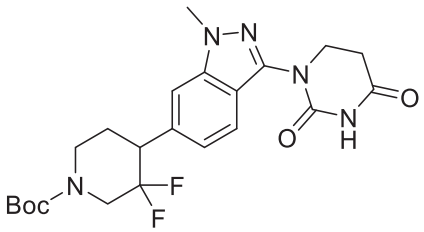
dioxaborolan-2-il)indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona (1.1 g, 2.97 mmoles, rendimiento al 96%). LCMS (ESI+): 371 (M+H).

Paso 3: terc-Butil 4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoro-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato



Carbonato de sodio (485 mg, 4.57 mmoles) se agregó a una solución de 1-[1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona (677 mg, 1.83 mmoles) y terc-butil 3,3-difluoro-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-2,6-dihidropiridin-1-carboxilato (560 mg, 1.52 mmoles) en dioxano (10 mL) y agua (2.5 mL) y el solvente se roció con gas N_2 durante 10 min. Se agregó dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (111 mg, 152 µmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 2 h. Luego, la mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con agua/acetato de etilo. Después de la extracción, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (100 % de hexanos a 100 % de acetato de etilo) para dar terc-butil 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-2,6-dihidropiridin-1-carboxilato (480 mg, 1.04 mmoles, rendimiento al 68%). LCMS (ESI+): 462.2 (M+H)

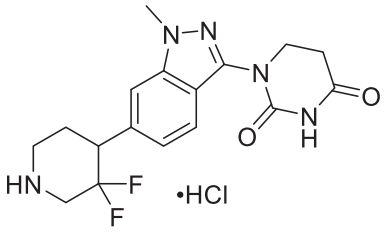
Paso 4: terc-butil 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato



Se agregó paladio, 10 % sobre carbono (Tipo 487, seco, 331 mg, 311 mmoles) a una solución de terc-butil 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-2,6-dihidropiridin-1-carboxilato (478 mg, 1.04 mmoles) en metanol (10.3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de globo de hidrógeno. Después de 24 h, se retiró el globo de hidrógeno y la mezcla se diluyó con diclorometano (20 mL) y la suspensión se agitó durante 24 h más. Luego, la

mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con una solución de diclorometano/metanol (3:1) y se concentró para producir terc-butil 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato (450 mg, rendimiento al 94%). LCMS (ESI+): 408.2 (M – terc-butilo + H).

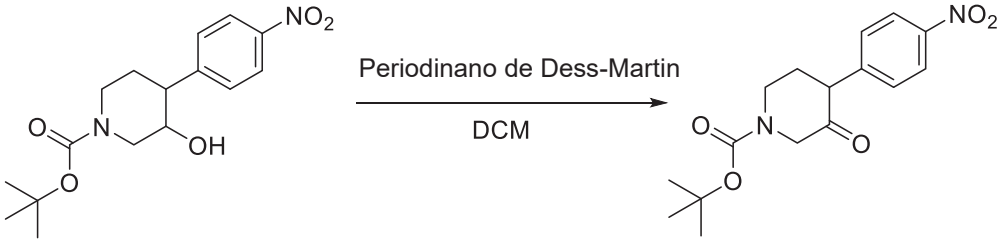
Paso 5: Clorhidrato de 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-piperidina



Clorhidrato de 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-piperidina se obtuvo en rendimiento cuantitativo de terc-butil 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato utilizando el Método General B para la eliminación del grupo terc-butoxicarbonilo. LCMS (ESI+): 354.2 (M+H)

Síntesis de terc-butil 3,3-difluoro-4-(4-nitrofenil)piperidin-1-carboxilato, isómero 1 y terc-butil 3,3-difluoro-4-(4-nitrofenil)piperidin-1-carboxilato, isómero 2

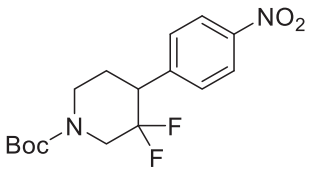
Paso 1: Síntesis de terc-butil 4-(4-nitrofenil)-3-oxo-piperidin-1-carboxilato



Se disolvió terc-Butil 3-hidroxi-4-(4-nitrofenil)piperidin-1-carboxilato (19.5 g, 60.5 mmoles) (CAS# 1232788-17-8) en diclorometano (200 mL) y se enfrió a 0 °C. Se agregó periodinano de Dess-Martin (38.5 g, 90.7 mmoles) en porciones. La temperatura interna incrementó de 0 a 2.2 °C durante la adición inicial. La solución de la reacción se agitó a esa temperatura durante 2 h y continuó la agitación mientras la temperatura incrementaba gradualmente a temperatura ambiente. Después de 17 h, la solución de reacción se volvió una suspensión debido a algo de evaporación del solvente. Se agregó diclorometano (100 mL), seguido de periodinano de Dess-Martin (8.3 g, 19.6 mmoles) a 16 °C y la reacción se agitó durante 17 h. La solución de reacción se enfrió nuevamente a 4 °C. Se agregó cuidadosamente una solución saturada de $NaHCO_3$ (250 mL), seguido de tiosulfato de sodio

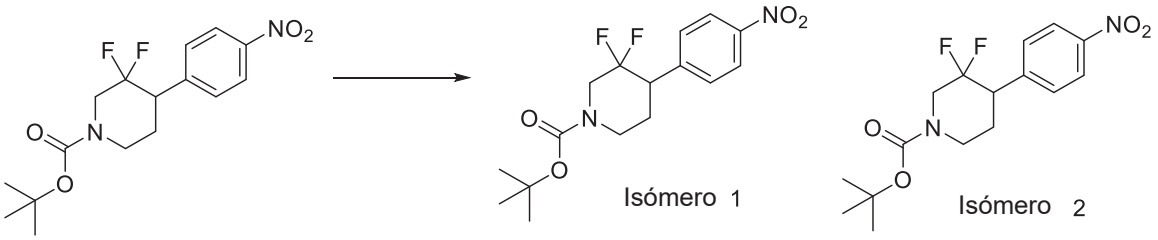
pentahidratado (13.8 g, 48.4 mmoles) disuelto en 175 mL de agua. La mezcla se diluyó con diclorometano (150 mL). El precipitado resultante se removió por filtración y la torta se lavó con diclorometano (75 mL x 3). El filtrado se separó en capas y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para producir terc-butil 4-(4-nitrofenil)-3-oxo-piperidin-1-carboxilato (19.4 g, 60.5 mmoles, rendimiento cuantitativo). LCMS (ESI+): 354.1 (M+Na) / 221.0 (M-Boc+H).

Paso 2: Síntesis de terc-butil 3,3-difluoro-4-(4-nitrofenil)piperidin-1-carboxilato



terc-Butil 4-(4-nitrofenil)-3-oxo-piperidin-1-carboxilato (3.78 g, 11.8 mmoles) se disolvió en diclorometano (40 mL) y la solución se enfrió a 0 °C. DAST (3.80 g, 23.6 mmoles, 3.12 mL) se agregó lentamente por medio de una jeringa. La mezcla de reacción se entibió lentamente a temperatura ambiente mientras se agitaba durante la noche. La solución de reacción se enfrió a -1.3 °C y $NaHCO_3$ acuoso saturado (100 mL) se agregó cuidadosamente por medio de un embudo de adición (exotérmico). La temperatura interna se mantuvo por debajo de 18 °C durante la adición. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (80 mL) y se calentó a temperatura ambiente. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo (80 mL). Los orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa de NaCl al 18% y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente: 10-30% de acetato de etilo en hexanos para dar terc-butil 3,3-difluoro-4-(4-nitrofenil)piperidin-1-carboxilato (2.50 g, rendimiento al 62%) LCMS (ESI+): 280.2 (M-terc-Butilo+H) / 243.1 (M-Boc+H).

Paso 3: Separación quiral para obtener terc-butil 3,3-difluoro-4-(4-nitrofenil)piperidin-1-carboxilato, isómero 1 y terc-butil 3,3-difluoro-4-(4-nitrofenil)piperidin-1-carboxilato, isómero 2



Terc-butil 3,3-difluoro-4-(4-nitrofenil)piperidin-1-carboxilato racémico (2.49 g) se sometió a una

separación de SFC quiral en las siguientes condiciones:
Columna: ChiralPak IC-H 21 x 250 mm
Fase móvil: 10% de 2-propanol en dióxido de carbono.
Velocidad de flujo: 70 mL/min
Detección: 220 nm UV
Presión: 100 bar

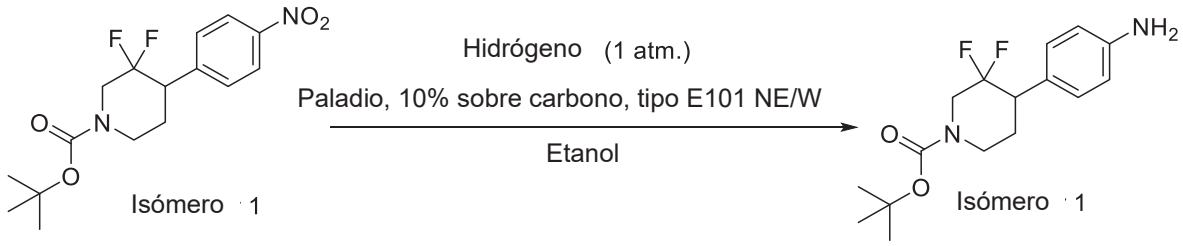
El primer conjunto de elución de fracciones se evaporó a presión reducida para dar terc-butil 3,3-difluoro-4-(4-nitrofenil)piperidin-1-carboxilato, isómero 1 (800 mg, rendimiento al 32%, Rt = 1.74 min, >99% de exceso enantiomérico) LCMS: 280.2 (M-tBu+H) / 243.1 (M- Boc +H).

El primer conjunto de elución de fracciones se evaporó a presión reducida para dar terc-butil 3,3-difluoro-4-(4-nitrofenil)piperidin-1-carboxilato, isómero 2 (800 mg, rendimiento al 32%, Rt = 2.31 min., 99.6% de exceso enantiomérico). LCMS 280.2 (M- terc-Butilo +H) / 243.1 (M- Boc +H).

El exceso enantiomérico de los enantiómeros purificados se determinó utilizando el siguiente método analítico de SFC.
Columna: ChiralPak IC-H 4.6 x 100 mm
Fase móvil: 10% de iso-propanol en dióxido de carbono
Velocidad de flujo: 4 mL/min
Presión: 100 bar

Síntesis de diclorhidrato de 3-[4-[3,3-difluoro-4-piperidil]anilino]piperidin-2,6-diona, isómero 1

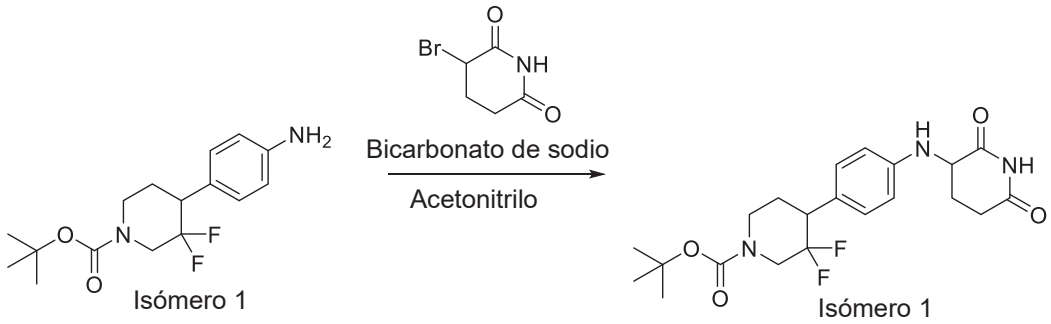
Paso 1: terc-butil-4-(4-aminofenil)-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato, isómero 1



terc-Butil 3,3-difluoro-4-(4-nitrofenil)piperidin-1-carboxilato, isómero 1 (0.8 g, 2.34 mmoles) se disolvió en etanol (12 mL) y la solución se desgasificó con nitrógeno. Paladio, 10% sobre carbono, tipo E101 NE/W (125 mg, 1.17 mmoles) luego se agregó. Después de desgasificar de nueva cuenta con par de nitrógeno, la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de globo de hidrógeno durante 16

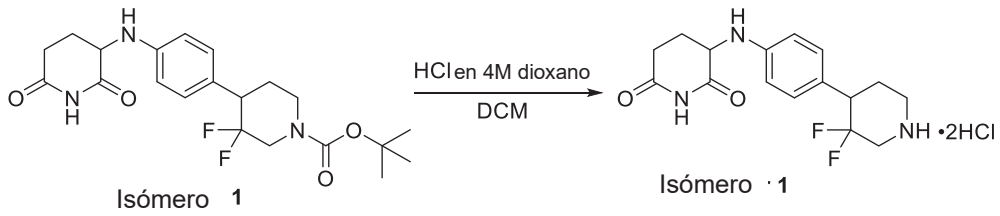
h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con acetato de etilo (12 mL x 3) y el filtrado se concentró para producir terc-butil-4-(4-aminofenil)-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato, isómero 1 (722 mg, rendimiento al 98%). LCMS (ESI+): 257 (M-tBu+H)

Paso 2: terc-butil (4S)-4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato, isómero 1



Acetonitrilo (3.5 mL) se agregó a terc-Butil 4-(4-aminofenil)-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato, isómero 1 (520 mg, 1.66 mmoles), 3-bromopiperidin-2,6-diona (478 mg, 2.49 mmoles) y $NaHCO_3$ (418 mg, 4.98 mmoles) en un frasco. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 45 h. 3-bromopiperidin-2,6-diona (92 mg, 0.28 equiv) y $NaHCO_3$ (110 mg, 0.78 equiv) se agregaron y continuó el calentamiento durante 72 h más, en cuyo punto, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó lentamente agua (18 mL). La mezcla se agitó durante 4 h, luego el precipitado se recolectó por filtración, se lavó con agua (10 mL x 3), luego con 9:1 hexano:acetato de etilo (5 mL x 3). La torta del filtro se secó bajo vacío para producir terc-butil 4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato, isómero 1 (577 mg, rendimiento al 78%) como un sólido color verde. LCMS (ESI+): 446 (M+Na)

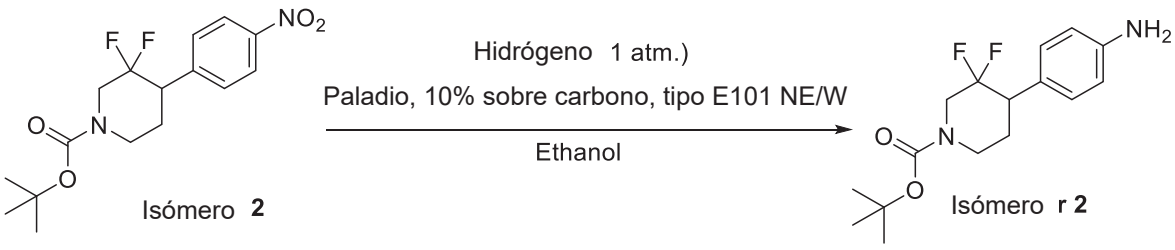
Paso 3: Diclorhidrato de 3-[4-[3,3-difluoro-4-piperidil]anilino]piperidin-2,6-diona, isómero 1



Terc-butil 4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato, isómero 1 (300 mg, 709 µmoles), se disolvió en diclorometano (3.4 mL), y cloruro de hidrógeno (4M en 1,4-dioxano, 850 µL, 3.4 mmoles) se agregó con agitación. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se concentró para producir diclorhidrato de 3-[4-[3,3-difluoro-4-piperidil]anilino]piperidin-2,6-diona, isómero 1 en rendimiento cuantitativo. LCMS (ESI+): 324 (M+H).

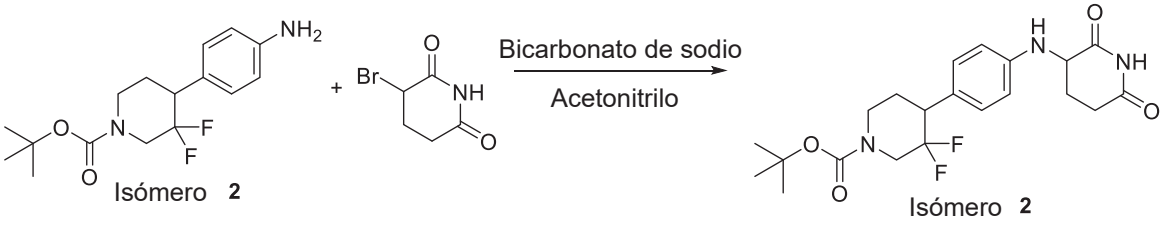
Síntesis de diclorhidrato de 3-[4-[3,3-difluoro-4-piperidil]anilino]piperidin-2,6-diona, isómero 2

Paso 1: Síntesis de terc-butil-4-(4-aminofenil)-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato, isómero 2



Terc-butil 3,3-difluoro-4-(4-nitrofenil)piperidin-1-carboxilato, isómero 2 (800 mg, 2.34 mmoles) se disolvió en etanol (12 mL). La solución se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno un par de veces. Paladio, 10% sobre carbono, tipo E101 NE/W (124.35 mg, 1.17 mmoles) luego se agregó. Después de evacuar y volver a llenar con par de nitrógeno más veces, la mezcla de reacción se sometió a hidrogenación (globo de H2) a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una fina almohadilla de celite. La torta de celite se lavó con acetato de etilo (12 mL x 3). El filtrado se concentró al vacío y se secó adicionalmente al vacío para producir un semisólido (oleoso) al reposar; terc-butil-4-(4-aminofenil)-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato, isómero 2 (724 mg, rendimiento al 94%). LCMS (ESI+): 257.1 (M-tBu+H)

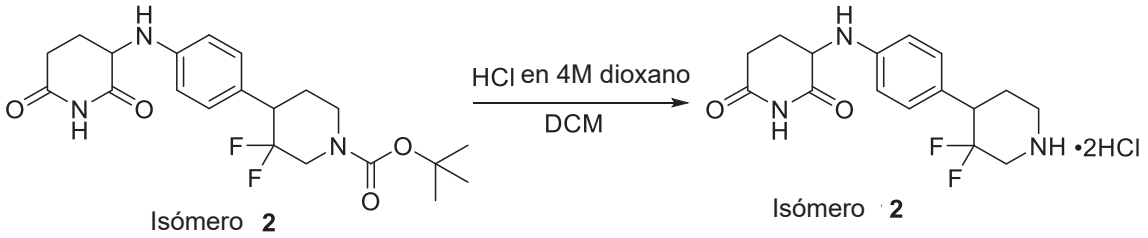
Paso 2: Síntesis de 4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato, isómero 2



A un frasco se le agregó terc-butil 4-(4-aminofenil)-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato, isómero 2 (721.54 mg, 2.31 mmoles), 3-bromopiperidin-2,6-diona (665.32 mg, 3.47 mmoles), y bicarbonato de sodio (582.19 mg, 6.93 mmoles, 269.53 µL). Se agregó acetonitrilo (5 mL). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C (temperatura de bloque) durante la noche. Después de 48 horas, agregar una cantidad adicional de 3-bromopiperidin-2,6-diona (129 mg, 0.28 equiv), NaHCO3 (129 mg, 0.66 equiv). Después de otras 72 horas, enfriar a temperatura ambiente. Se agregó lentamente agua (25 mL). Agitar a

temperatura ambiente durante un par de horas. La mezcla de reacción se filtró para para recolectar el sólido. Se lavó con agua (12 mL, x 3), 9:1 hexano:acetato de etilo (5 mL x 2) y se secó bajo vacío para producir terc-butil 4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato, isómero 2 (838 mg, rendimiento al 81.4%) como un sólido color verde. LCMS (ESI+): 446.4 (M+Na)

Paso 3: Síntesis de diclorhidrato de 3-[4-[3,3-difluoro-4-piperidil]anilino]piperidin-2,6-diona, isómero 2

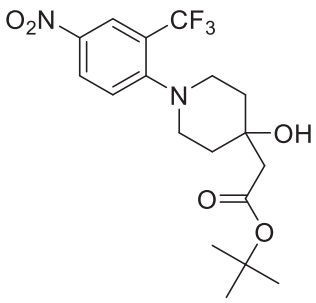


Isómero **2** Isómero **2**

Terc-butil 4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato, isómero 2 (300 mg, 708.5 µmoles), se disolvió en diclorometano (3.4 mL), y cloruro de hidrógeno (4M en 1,4-dioxano, 850 µL, 3.4 mmoles) se agregó con agitación. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad bajo presión reducida para producir diclorhidrato de 3-[4-[3,3-difluoro-4-piperidil]anilino]piperidin-2,6-diona, isómero 2 en rendimiento cuantitativo. LCMS (ESI+): 324.1 (M+H)

Síntesis de ácido 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético

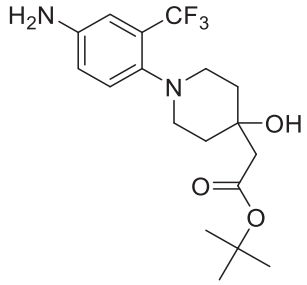
Paso 1: terc-butil 2-[4-hidroxi-1-[4-nitro-2-(trifluorometil)fenil]-4-piperidil]acetato



Diisopropilamida de litio (0.7 M en THF, 54 mL, 37.82 mmoles) se agregó gota a gota durante un periodo de 10 min a una solución agitada de terc-butil acetato (1.76 g, 15.1 mmoles, 2.04 mL) en THF seco (40ml) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. 1-[4-nitro-2-(trifluorometil)fenil]piperidin-4-ona (4.36 g, 15.1 mmoles) disuelto en THF (20 ml) se agregó

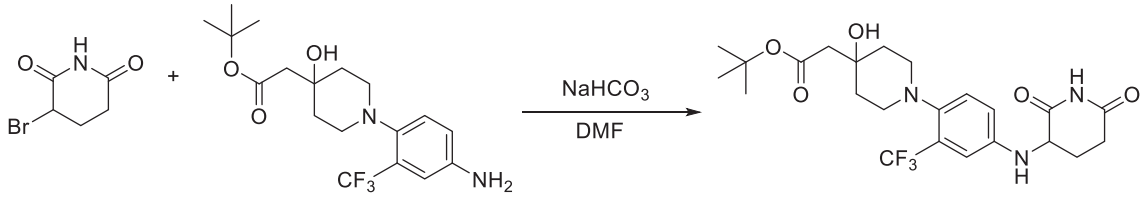
lentamente. La reacción se agitó durante 1 h a -78 °C. La reacción se extinguió con solución de cloruro de amonio acuosa a -78 °C y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se concentró para dar un residuo que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI-): m/z 403.1 [M-H^+].

Paso 2: terc-butil 2-[1-[4-amino-2-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato



Una solución agitada de terc-butil 2-[4-hidroxi-1-[4-nitro-2-(trifluorometil)fenil]-4-piperidil]acetato (2 g, 4.95 mmoles) en acetato de etilo (40 mL) se purgó con nitrógeno durante 5 min. Pd/C, 10% en base seca (1.05 g, 9.89 mmoles) se agregó a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno (globo). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite lavando con una mezcla de diclorometano:acetato de etilo (1:1, 500 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para producir un sólido pardusco que se disolvió en diclorometano (20mL) y se envasó en seco en sílice bajo presión reducida. El compuesto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 230-400) utilizando un acetato de etilo: éter de petróleo. Las fracciones puras se combinaron y concentraron a presión reducida para producir un sólido marrón rojizo puro terc-butil 2-[1-[4-amino-2-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (1.1 g, 1.96 mmoles, rendimiento al 40%). LCMS (m/z: 375.2($M+H^+$)).

Paso 3: terc-butil 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato



A una solución agitada de terc-butil 2-[1-[4-amino-2-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (1.1 g, 2.94 mmoles) y 3-bromopiperidin-2,6-diona (846.21 mg, 4.41 mmoles) en DMF (10 mL) se

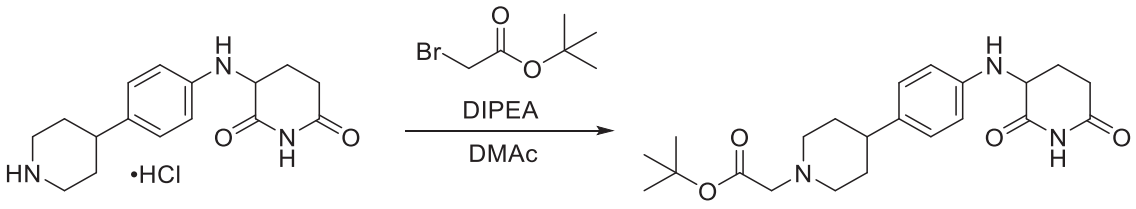
agregó bicarbonato de sodio (740.45 mg, 8.81 mmoles) a temperatura ambiente, después de 10min la temperatura de la reacción se elevó a 60°C y continuó la reacción aproximadamente 12hr. La mezcla de reacción se diluyó con agua helada (20mL) y se extrajo con acetato de etilo (2*100mL), se lavó con salmuera (10mL), se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó utilizando cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de eluyente de 10% a 100% de acetato de etilo en éter de petróleo. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron a presión reducida para producir terc-butil 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (300 mg, 468.45 µmoles, rendimiento al 16%) como un sólido verde marrón. LCMS (ESI+) m/z: 486.2 ($M+H^+$).

Paso 4: Síntesis de ácido 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético



A una solución agitada de terc-butil 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (620 mg, 1.28 mmoles) en diclorometano (3 mL) se agregó cloruro de hidrógeno (4M en 1,4-dioxano, 0.32 mL, 6.39 mmoles) gota a gota a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno, y se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se destiló al vacío y se trituró con éter dietílico, se decantó el éter dietílico luego se secó para producir ácido 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (345 mg, 661 µmoles, rendimiento al 52%) como un sólido color verde. LCMS (m/z: 430.1(M+H))

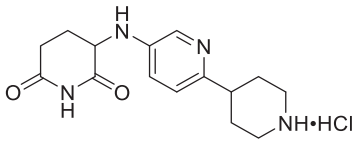
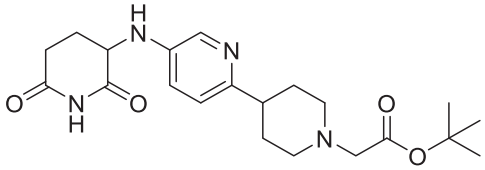
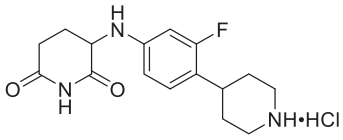
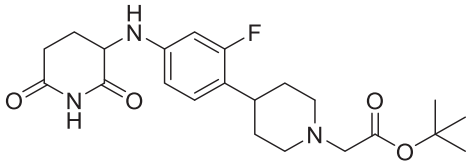
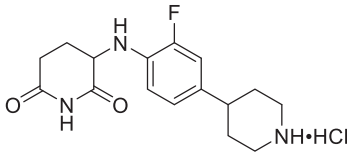
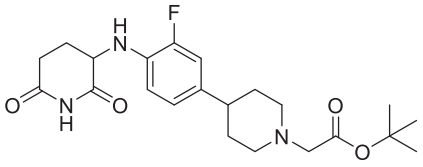
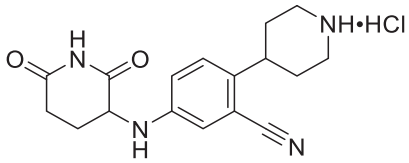
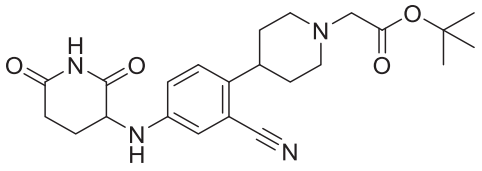
Procedimiento general C para la alquilación de los intermediarios con terc-butil 2-bromoacetato: **Síntesis de terc-butil 2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acetato**

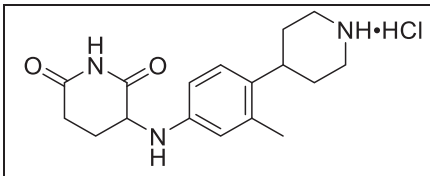
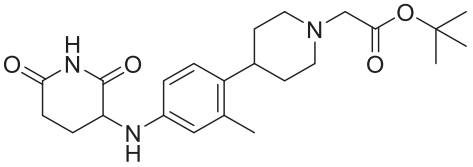
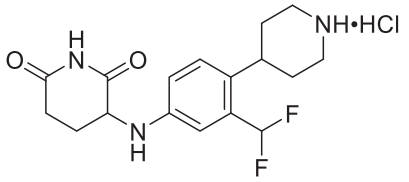
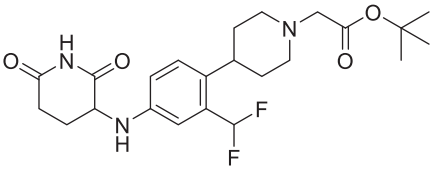
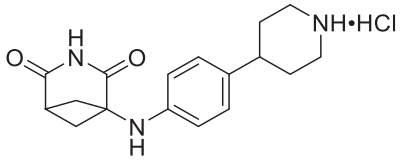
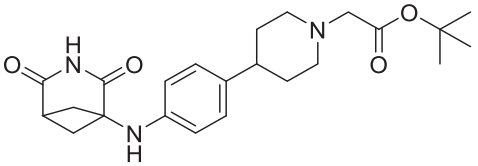
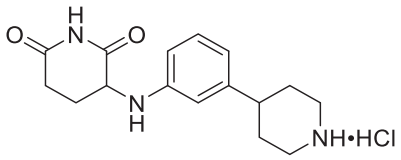
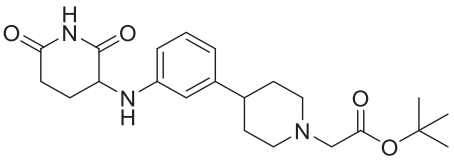
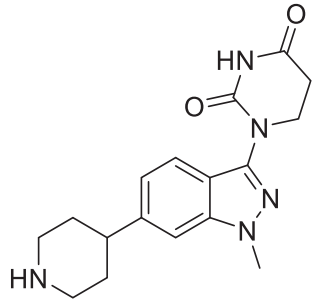
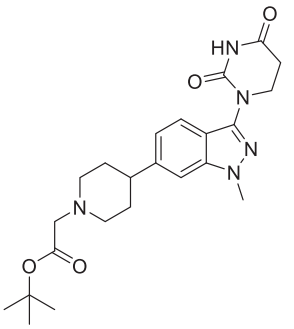


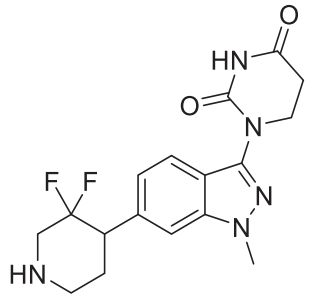
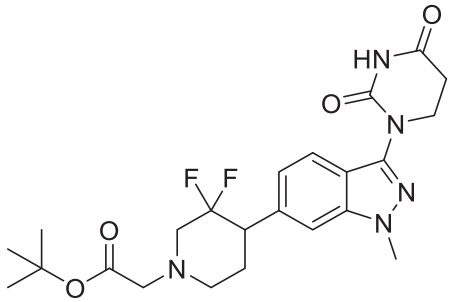
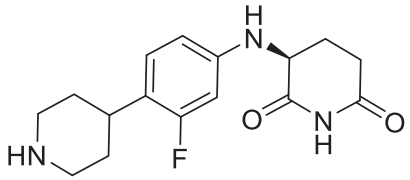
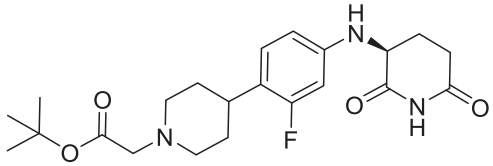
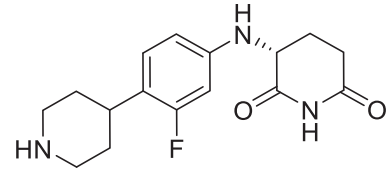
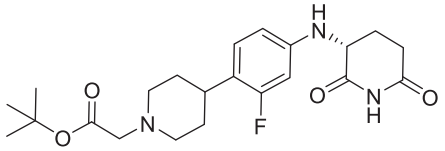
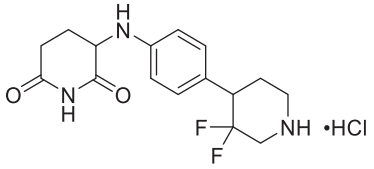
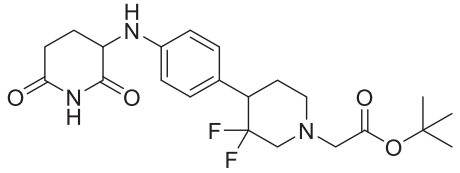
Clorhidrato de 3-[4-(4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona (1 g, 3.09 mmoles) se disolvió en N,N-dimetilacetamida (15 mL) y N,N-diisopropiletilamina (1.60 g, 12.4 mmoles, 2.15 mL) se agregó. La mezcla se enfrió a 0 °C, y se agregó terc-butil 2-bromoacetato (663 mg, 3.40 mmoles, 498 µL). La

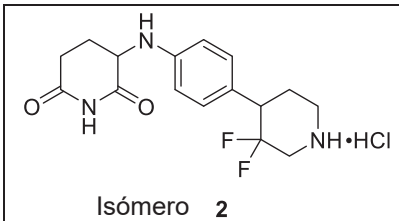
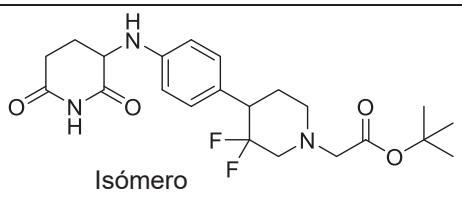
mezcla se agitó a 0 °C durante 4 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera. La capa orgánica se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10% de metanol en diclorometano) para producir terc-butil 2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acetato (0.84 g, 2.09 mmoles, rendimiento al 68%) como un sólido color blanco. LCMS (ESI+): 402.2 ($M+H^+$)

Los siguientes compuestos se sintetizaron utilizando el Procedimiento general C, como se utilizó para la síntesis de terc-butil 2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acetato de clorhidrato de 3-[4-(4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona.

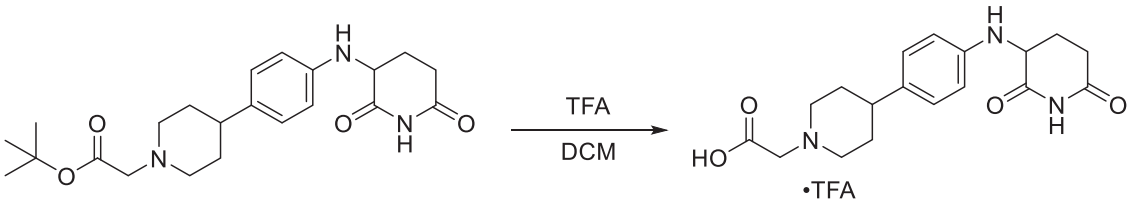
Material de partida	**Producto**	**LCEM (ESI+) m/z**	**% de rendimiento**
 Clorhidrato de 3-((6-(piperidin-4-il)piridin-3-il)amino)piperidin-2,6-diona	 terc-butil 2-(4-(5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)piridin-2-il)piperidin-1-il)acetato	347.2 [M-tBu+1]	73%
 Clorhidrato de 3-((3-fluoro-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)piperidin-2,6-diona	 terc-butil 2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)acetato	420.2 (M+1)	72%
 Clorhidrato de 3-((2-fluoro-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)piperidin-2,6-diona	 terc-butil 2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-3-fluorofenil)piperidin-1-il)acetato	420.2 (M+1)	65%
 Clorhidrato de 5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-(piperidin-4-il)benzonitrilo	 terc-butil 2-(4-(2-ciano-4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetato	427 (M+H)	82%

 Clorhidrato de 3-((3-metil-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)piperidin-2,6-diona	 terc-butil 2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)acetato	416.3 (M+H)	75%
 Clorhidrato de 3-((3-(difluorometil)-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)piperidin-2,6-diona	 terc-butil 2-(4-(2-(difluorometil)-4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetato	452.2 (M+H)	68%
 Clorhidrato de 1-((4-(piperidin-4-il)fenil)amino)-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-2,4-diona	 terc-Butil 2-(4-(4-((2,4-dioxo-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-1-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetato	414.51 [M+H]	57%
 Clorhidrato de 3-((3-(piperidin-4-il)fenil)amino)piperidin-2,6-diona	 terc-butil 2-(4-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetato	402.1 [M+H]	24%
 •HCl Clorhidrato de 1-(1-metil-6-(piperidin-4-il)-1H-indazol-3-il)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona	 terc-butil 2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)acetato	442.3(M+H)	75%

 •HCl Clorhidrato de 1-(6-(3,3-difluoropiperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona	 terc-butil 2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetato	478.5 (M+H)	47%
 •HCl Clorhidrato de (S)-3-((3-fluoro-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)piperidin-2,6-diona	 terc-butil (S)-2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)acetato	420.0 (M+H)	68%
 •HCl Clorhidrato de (R)-3-((3-fluoro-4-(piperidin-4-il)fenil)amino)piperidin-2,6-diona	 terc-butil (R)-2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)acetato	420.2 (M+H)	86.1 %
 Isómero 1 Diclorhidrato de 3-[4-[3,3-difluoro-4-piperidil]anilino]piperidin-2,6-diona, isómero 1	 Isómero 1 terc-butil 2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetato, isómero 1	438.2 (M+H)	84%

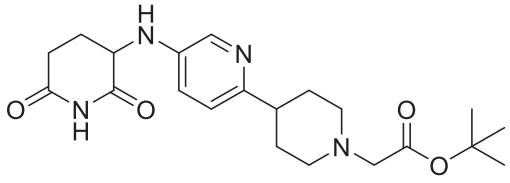
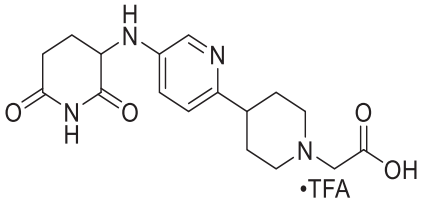
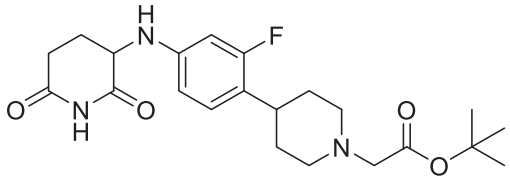
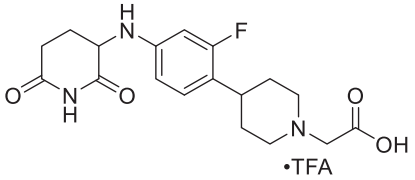
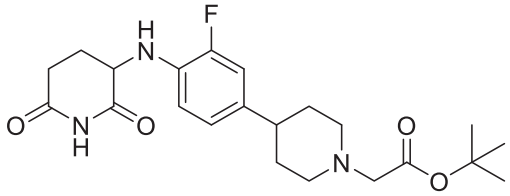
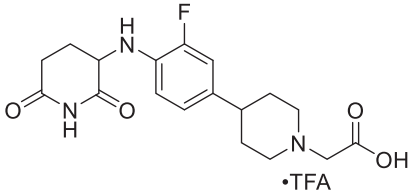
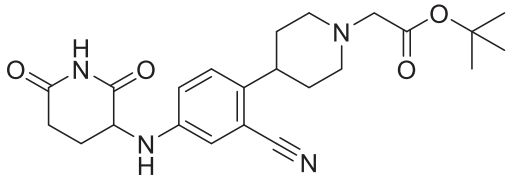
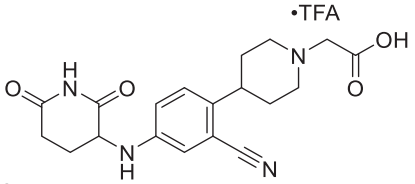
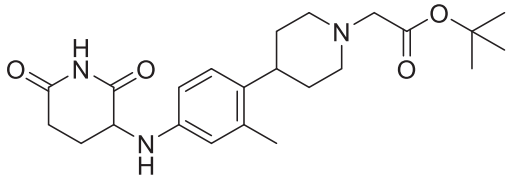
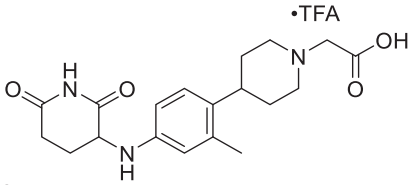
 Isómero **2** Diclorhidrato de 3-[4-[3,3-difluoro-4-piperidil]anilino]piperidin-2,6-diona, isómero 2	 Isómero **Isomer 2** terc-butil 2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetato, isómero 2	438.2 (M+H)	87%

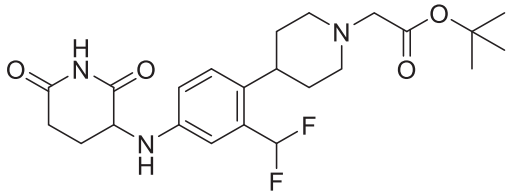
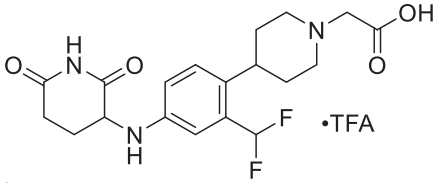
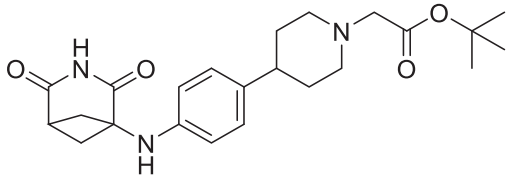
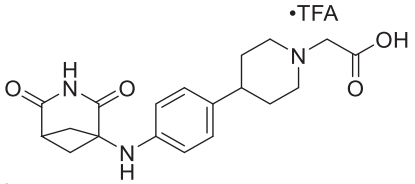
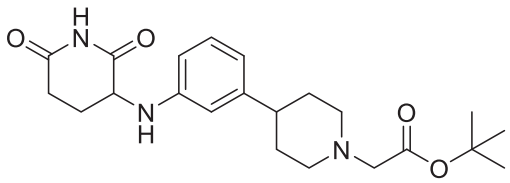
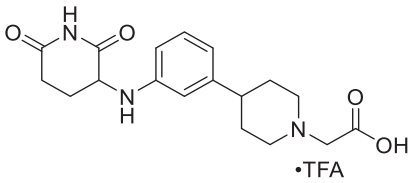
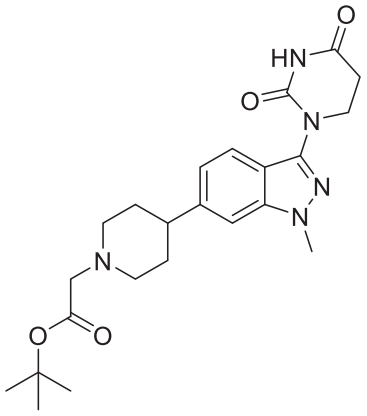
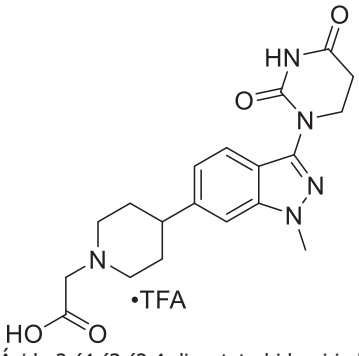
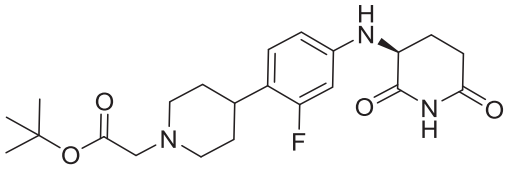
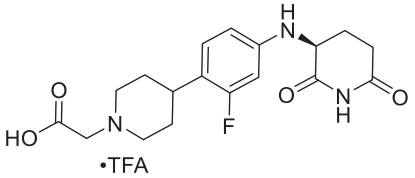
Procedimiento general D para la escisión terc-butil éster de intermediarios: Ácido 2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acético, sal de ácido trifluoroacético

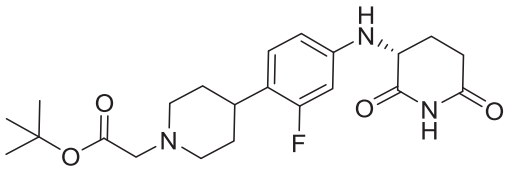
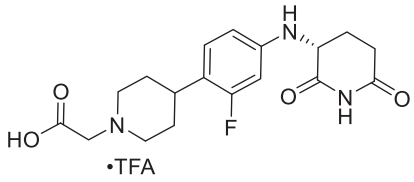


terc-Butil 2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acetato se disolvió en diclorometano (5 mL) y TFA (1.61 mL, 20.9 mmoles) se agregó. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 4 h, y la reacción se completó. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida. El material se congeló a -78 °C, se sometió a alto vacío, y se descongeló para proporcionar un sólido denso. El sólido se volvió a disolver en metanol:diclorometano (1:4), MTBE se agregó gota a gota, hasta que se formó un precipitado. La suspensión se sometió a sonicación, y el sólido se filtró bajo succión. El sólido color verde se recolectó por filtración para dar ácido 2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acético, sal de ácido trifluoroacético (0.95 g, 2.07 mmoles, rendimiento al 97%). LCMS (ESI+): 346.4 ($M+H^+$)

Los siguientes intermediarios se sintetizaron a partir de los materiales de partida apropiados utilizando el procedimiento general D para el ácido 2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acético, síntesis de sal de ácido trifluoroacético.

Material de partida	Producto	Rendimiento	LC EM ESI+ m/z
 terc-butil 2-(4-(5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)piridin-2-il)piperidin-1-il)acetato	 Ácido 2-(4-(5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)piridin-2-il)piperidin-1-il)acético	72%	347.2 (M+H)
 terc-butil 2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)acetato	 Ácido 2-(4-(5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)piridin-2-il)piperidin-1-il)acético	>98%	364.2 (M+H)
 terc-butil 2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-3-fluorofenil)piperidin-1-il)acetato	 Ácido 2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-3-fluorofenil)piperidin-1-il)acético	>98%	364.5 (M+H)
 terc-butil 2-(4-(2-ciano-4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetato	 Ácido 2-(4-(2-ciano-4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acético	>98%	371.2 (M+H)
 terc-butil 2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)acetato	 Ácido 2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-metilfenil)piperidin-1-il)acético	86%	360.3 (M+H)

 terc-butil 2-(4-(2-(difluorometil)-4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetato	 Ácido 2-(4-(2-(difluorometil)-4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acético	94%	369.2 (M+H)
 terc-butil 2-(4-(4-((2,4-dioxo-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-1-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetato	 Ácido 2-(4-(4-((2,4-dioxo-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-1-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acético	73%	358.1 (M+H)
 terc-butil 2-(4-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetato	 Ácido 2-(4-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acético	91%	346.7 (M+H)
 terc-butil 2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)acetato	 Ácido 2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)acético	82%	386.1 (M+H)
 terc-butil (S)-2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)acetato	 Ácido (S)-2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)acético	93%	364.1[M+1]

 terc-butil (R)-2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)acetato	 •TFA Ácido (R)-2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)acético	79%	364.1[M+1]

El exceso enantiomérico para el ácido (S)-2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)acético intermediario se midió en >99.9% ee (Rt = 2.11 min.) utilizando el siguiente método de SFC:

Columna: Lux A1

Eluyente: 50% de Isopropanol con 0.5% de isopropil amina en CO_2 (isocrático)

Presión: 100 bar

Temperatura: 35 °C

Tiempo de ejecución: 7 min

El exceso enantiomérico para el ácido (R)-2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)acético intermediario se midió en 98% ee (Rt = 3.93 min.) utilizando el siguiente método de SFC:

Columna: Lux A1

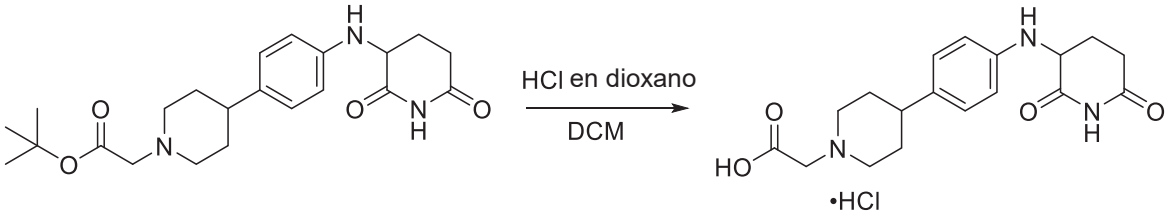
Eluyente: 50% de Isopropanol con 0.5% de isopropil amina en CO_2 (isocrático)

Presión: 100 bar

Temperatura: 35 °C

Tiempo de ejecución: 7 min

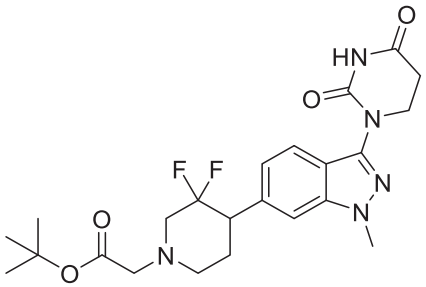
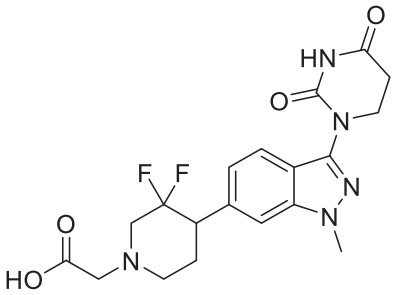
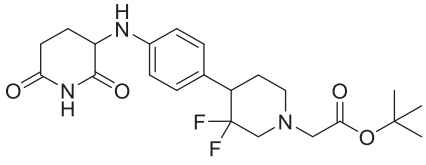
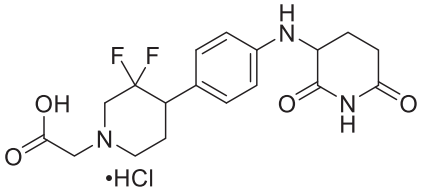
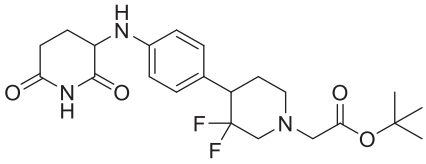
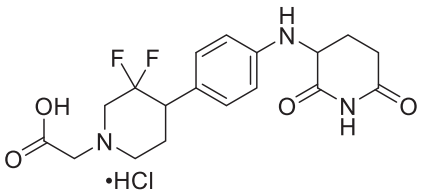
Procedimiento General E: Síntesis de clorhidrato de ácido 2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acético



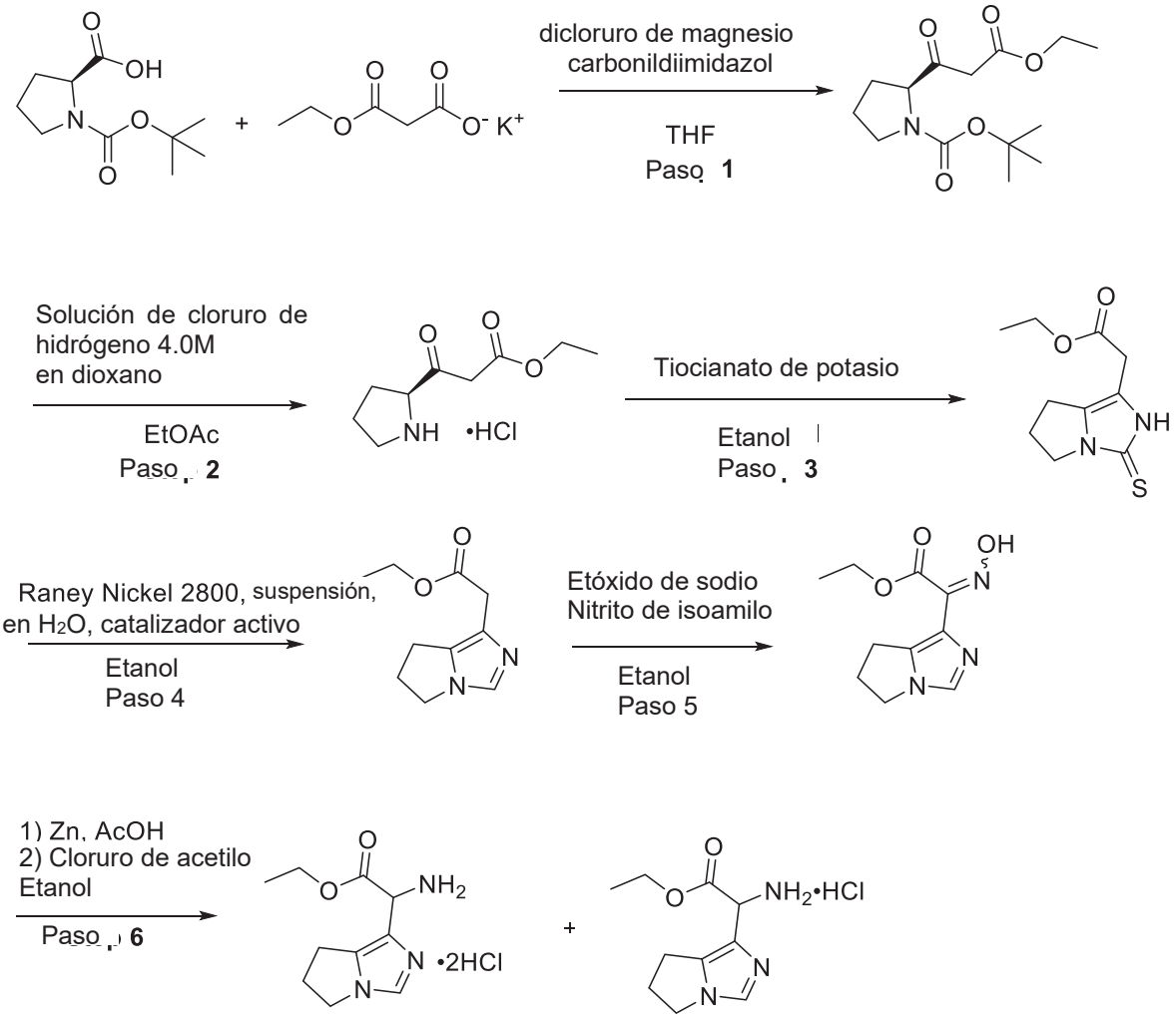
terc-Butil 2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acetato (228 mg, 568 µmoles) se disolvió en diclorometano (2 mL) y ácido clorhídrico 4M en 1,4 Dioxano (8 mmoles, 2 mL) se agregó. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se

concentró a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico y luego se filtró para producir clorhidrato de ácido 2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acético (210 mg, 428 µmoles) como un sólido color gris. LCMS m/z: 345 ($M+H^+$).

Los siguientes intermediarios se sintetizaron a partir de los materiales de partida apropiados utilizando el procedimiento general E anterior para síntesis de clorhidrato de ácido 2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acético

Material de partida	Intermediario	Rendimiento	LC EM (ESI+) m/z
 terc-butil 2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetato	 •HCl Clorhidrato de ácido 2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acético	90%	
 Isómero 1 terc-butil 2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetato, isómero 1	 •HCl Isómero 1 Clorhidrato de ácido 2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acético	>98%	382.2 (M+H)
 Isómero 2 terc-butil 2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetato, isómero 2	 •HCl Isómero 2 Clorhidrato de ácido 2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acético	>98%	382.2 (M+H)

Síntesis del intermediario: Diclorhidrato de etil 2-amino-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato



Paso 1: terc-butil (S)-2-(3-etoxi-3-oxopropanoil)pirrolidin-1-carboxilato

Se agregó malonato de etilo y potasio (85.8 g, 504 mmoles) a una solución agitada de cloruro de magnesio (31.0 g, 325 mmoles) en THF (1400 mL) en atmósfera de argón y la mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 6 h. En un matraz separado, se disolvió ácido (2S)-1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-2-carboxílico (70.0 g, 325 mmoles) en THF (1400 mL), se enfrió a 0 °C y carbonil diimidazol (81.7 g, 504 mmoles) se agregó en porciones durante un período de 20 minutos. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante otras 2 h. La mezcla de reacción calentada se enfrió a temperatura ambiente y la solución de éster activado se agregó gota a

gota durante un período de 20 min y la mezcla de reacción se agitó durante 20 h. Una vez completada la reacción, el solvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un semisólido color blanco espeso. Este residuo se disolvió en solución semisaturada de bisulfato de potasio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de $NaHCO_3$, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar un aceite claro y crudo color marrón claro. Este aceite se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 10 %: éter de Pet) para proporcionar terc-butil (S)-2-(3-etoxi-3-oxopropanoil)pirrolidin-1-carboxilato (76 g, 213 mmoles, rendimiento al 66%) como un aceite claro incoloro. LCMS: (ESI-) (m/z: 284.0 [M-1]).

Paso 2: clorhidrato de etil 3-oxo-3-[(2S)-pirrolidin-2-il]propanoato

terc-Butil (2S)-2-(3-etoxi-3-oxo-propanoil)pirrolidin-1-carboxilato (67.4 g, 236 mmoles) se disolvió en acetato de etilo (70 mL) en RBF 2 L. Se agregó cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano, 207 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego se concentró. El aceite residual se agitó con MTBE (200 mL) durante la noche. Se decantó el sobrenadante de MTBE, se descartó el sobrenadante de MTBE y se concentró el residuo a presión reducida para dar clorhidrato de etil 3-oxo-3-[(2S)-pirrolidin-2-il]propanoato (52.4 g, 228 mmoles, 97%) como un aceite color marrón. LCMS (m/z: 186.1 [$M+H^+$])

Paso 3: etil 2-(3-tioxo-2,5,6,7-tetrahidropirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato

Tiocianato de potasio (23.3 g, 240 mmoles, 12.3 mL) se agregó a una solución de clorhidrato de etil 3-oxo-3-[(2S)-pirrolidin-2-il]propanoato (50.6 g, 228.26 mmoles) en etanol (250 mL).La mezcla heterogénea se agitó a 80 °C durante 2 h, luego se enfrió y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo (500 mL) y agua (500 mL). $NaHCO_3$ acuoso y saturado (500 mL) se agregó a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se concentraron, luego se mezclaron con 500 mL de MTBE y se agitaron a temperatura ambiente durante la noche. El precipitado formado se recolectó por filtración para obtener etil 2-(3-tioxo-2,5,6,7-tetrahidropirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato (47.1 g, 208 mmoles, rendimiento al 91%) como un sólido color amarillo. LCMS (m/z: 227.1 [M+H])

Paso 4: Etil 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-acetato

A un RBF de 2 L de 3 cuellos se cargó Raney Nickel® 2800, suspensión, en H2O, catalizador activo

(51.00 g, 595.27 mmoles) y se enjuagó con EtOH (100 mL). La capa de etanol se descartó. Una suspensión de etil 2-(3-tioxo-2,5,6,7-tetrahidropirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato (51 g, 225.37 mmoles) en EtOH (400 mL) se agregó. La mezcla se sometió a reflujo a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con EtOH. El filtrado se concentró para producir etil 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-acetato como un aceite color marrón (45.6 g, 235 mmoles, rendimiento cuantitativo). LCMS (ESI+) : m/z: 194.9 [M+1]

Paso 5: Etil (2Z)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-hidroxiimino-acetato

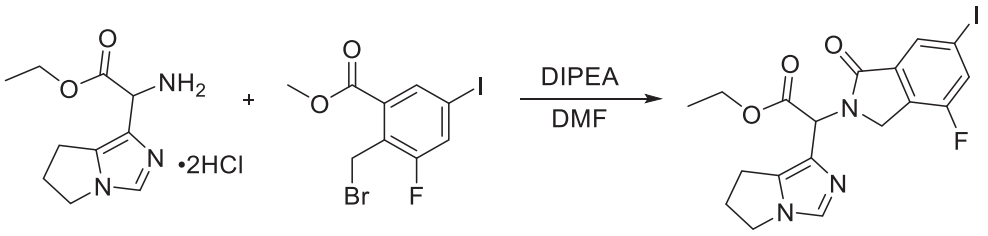
A una solución de etil 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato (20 g, 102.97 mmoles) en Etanol (100 mL) se agregó gota a gota etóxido de sodio, 21% p/p en etanol (21.02 g, 308.91 mmoles, 24.22 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla se reacción se enfrió a 0°C, seguido por adición gota a gota de nitrito de Isoamilo (41 mL, 309 mmoles) a esta temperatura y después de 3hr, se agregó nitrito de Isoamilo adicional (27 mL, 206 mmoles) a la mezcla se reacción. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara lentamente la temperatura ambiente y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (80 ml). La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición gota a gota de ácido clorhídrico 4 M en metanol a 0 °C, hasta obtener un pH de 6, utilizando papel de pH. La mezcla se tornó una suspensión color amarillo claro. El sólido se filtró bajo succión, se lavó con etanol (dos veces) y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El material crudo se diluyó con agua y se extrajo dos veces con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se concentraron para producir etil 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-hidroxiimino-acetato (17.2 g, 67.16 mmoles, rendimiento al 65.22%) como una goma color marrón, que se usó en el siguiente paso sin más purificación. LCMS (ESI+) m/z 224.0 (M+H).

Paso 6: clorhidrato de etil 2-amino-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato y diclorhidrato de etil 2-amino-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato

Etil 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-hidroxiimino-acetato (30.40 g, 136.18 mmoles) se disolvió en AcOH (300 mL) en un RBF de 3 cuellos de 2 L con agitación mecánica bajo nitrógeno. Se agregó zinc (26.72 g, 408.55 mmoles, 3.74 mL). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se lavó con AcOH adicional. El solvente se eliminó bajo presión reducida para producir un residuo crudo color marrón. En un recipiente de reacción separado, se enfrió etanol (125 mL) a 0 °C en un RBF de 500 mL de 3 cuellos. Cloruro de acetilo (28.14 g, 358.43 mmoles, 21.81 mL) se agregó gota a gota mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 10 °C. La solución se agitó durante 15 minutos. El residuo crudo

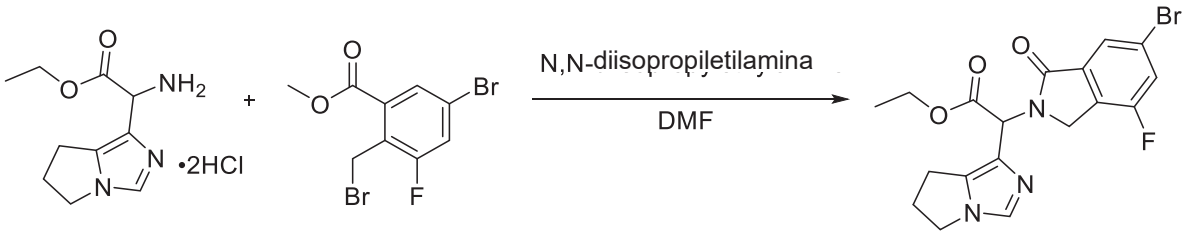
se agregó a la solución. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Luego, la mezcla se calentó a 50°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El crudo se disolvió en 150 mL de acetonitrilo y se agregaron 150 mL de H_2O. Se formó un precipitado blanco y la mezcla se filtró. La torta del filtro para dar clorhidrato de etil 2-amino-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato (2.77 g, 11.3 mmoles, rendimiento al 8.3%) como un sólido color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (s, 3H), 7.65 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.57 – 4.10 (m, 2H), 4.01 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.75 (h, J = 8.4 Hz, 2H), 2.55 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H).LCMS (ESI+): m/z 210.1 [M+H]. El licor madre se concentró y se destiló azeotrópicamente con IPA (3x) para producir la forma de diclorhidrato de etil 2-amino-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato del producto deseado (32.7 g, 116.4 mmoles, rendimiento al 86%) como un sólido color marrón. LCMS (ESI+): m/z 210.1 [M+H]. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (s, 4H), 8.56 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 4.45 – 4.05 (m, 5H), 3.06 – 2.69 (m, 3H), 2.58 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 4H).

Síntesis del intermediario: Etil 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)acetato



Diclorhidrato de etil 2-amino-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato (4.02 g, 12.62 mmoles) se disolvió en DMF (36 mL). Se agregó metil 2-(bromometil)-3-fluoro-5-yodo-benzoato (3.81 g, 10.22 mmoles), seguido de N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (6.52 g, 50.47 mmoles, 8.79 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se agitó a 45 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró para producir un aceite color marrón, que se purificó mediante cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (0-10 % de metanol en diclorometano) para producir etil 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)acetato (2.03 g, 4.33 mmoles, rendimiento al 34.29%) como un sólido color amarillo. LCMS (ESI+): 470.2 (M+H), ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.04 – 7.82 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.60 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 4.31 – 4.06 (m, 3H), 3.98 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.92 – 2.71 (m, 1H), 2.69 – 2.53 (m, 3H), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

Síntesis del intermediario: Etil 2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato

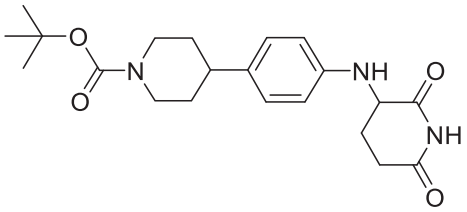


Diclorhidrato de etil 2-amino-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato (6.2 g, 21.97 mmoles) se disolvió en DMF (55 mL). Se agregó metil 5-bromo-2-(bromometil)-3-fluoro-benzoato (5.73 g, 17.58 mmoles), seguido de N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (11.36 g, 87.89 mmoles, 15.31 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera (2 x). La capa orgánica se secó y se concentró para dar un aceite color marrón, que se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (0-10 % de metanol en diclorometano) para proporcionar etil 2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato (3.2 g, 7.58 mmoles, rendimiento al 34.49%) como un sólido color amarillo. LCMS (ESI+): 422.0 / 424.0 (M+H, patrón de Br)

EJEMPLO 1

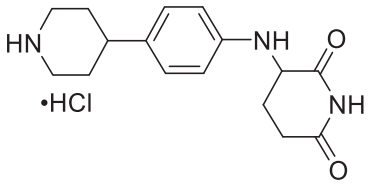
Síntesis de 5-[2-[7-Fluoro-3-oxo-2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]isoindolin-5-il]etinil]-N-[1-[2-[4-[4-[[(3RS)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]piridin-2-carboxamida, Compuesto 1

Paso 1: terc-Butil 4-[4-[[(3RS)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]piperidin-1-carboxilato



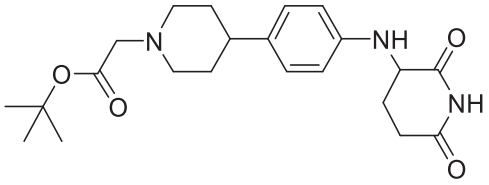
terc-Butil 4-(4-aminofenil)piperidin-1-carboxilato *(CAS 170011-57-1)* (798 mg, 2.89 mmoles) se disolvió en 10 ml de acetonitrilo. Se agregó bicarbonato de sodio (485 mg, 5.77 mmoles, 2 equiv.) seguido por 3-bromopiperidin-2,6-diona *(CAS 62595-74-8)* (610 mg, 3.18 mmoles, 1.1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se adsorbió en isolute® y se purificó mediante cromatografía instantánea en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 30:70 a 100:0. El terc-butil 4-[4-[[(3RS)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]piperidin-1-carboxilato deseado (850 mg, rendimiento al 76 %) se obtuvo como un sólido blanquecino, MS: m/e = 359.4 (([M-tBu+H]$^+$).

Paso 2: Clorhidrato de (3RS)-3-[4-(4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona



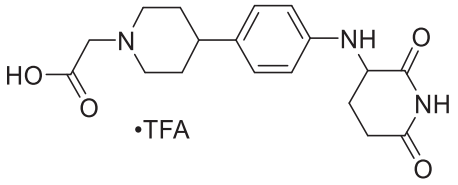
terc-Butil 4-[4-[[(3RS)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]piperidin-1-carboxilato (850 mg, 2.19 mmoles) y HCl (4 M en dioxano) (5.48 ml, 21.9 mmoles, 10 equiv.) se combinaron con 10 ml de metanol a 0-5°C en un baño con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse y se utilizó sin purificación adicional. El clorhidrato de (3RS)-3-[4-(4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona deseado (818 mg, pureza cuantitativa = 87%) se obtuvo como un sólido blanquecino, MS: m/e = 286.1 ([M+H]$^+$).

Paso 3: terc-Butil 2-[4-[4-[[(3RS)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetato



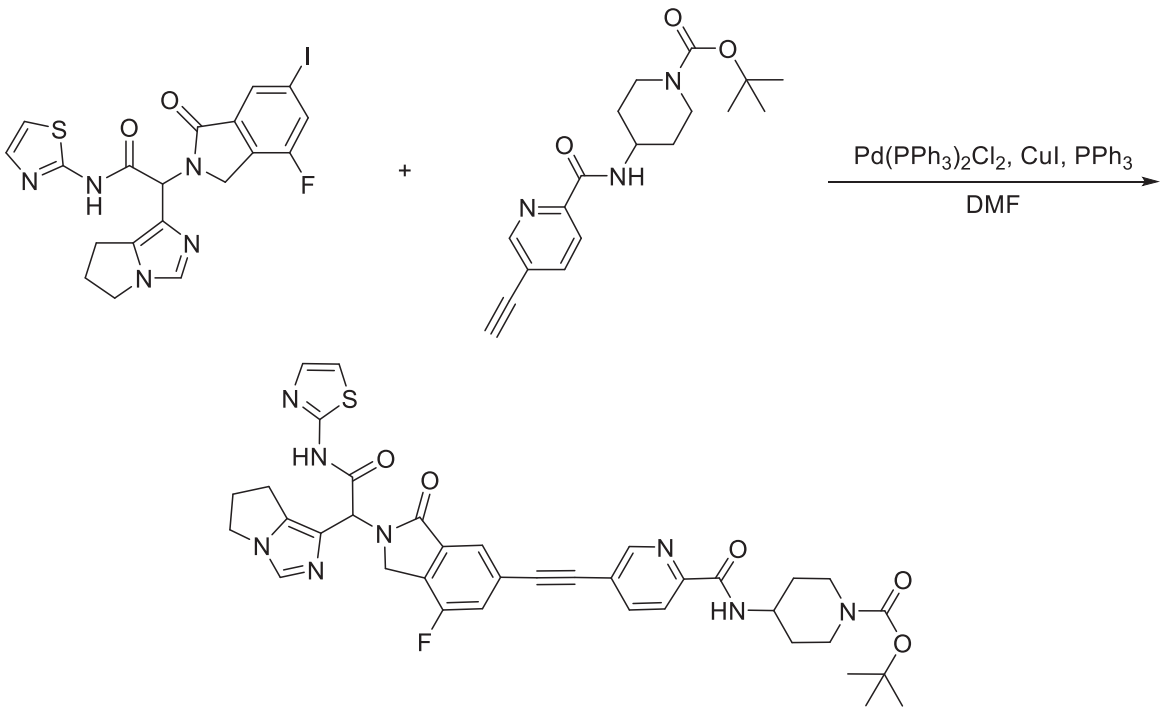
Una mezcla de clorhidrato de (3RS)-3-[4-(4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona (200 mg, 0.618 mmoles), terc-butil 2-bromoacetato *(CAS 5292-43-3)* (157 mg, 0.119 ml, 0.803 mmoles, 1.3 equiv.) y base de Hunig (399 mg, 0.539 ml, 3.09 mmoles, 5 equiv.) en 4.0 ml de N,N-Dimetilformamida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 50:50 a 100:0. El terc-butil 2-[4-[4-[[(3RS)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetato deseado (164 mg, rendimiento al 66 %) se obtuvo como un sólido color blanco, MS: m/e = 402.2 ($[M+H]^+$).

Paso 4: Trifluoroacetato de ácido 2-[4-[4-[[(3RS)-2,6-Dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acético



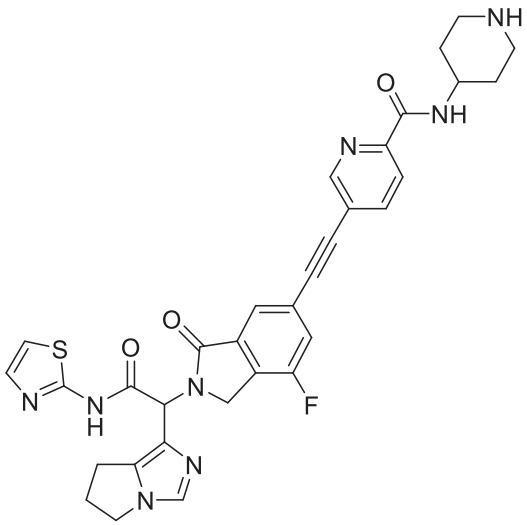
terc-Butil 2-[4-[4-[[(3RS)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetato (164 mg, 0.408 mmoles) se combinó con 3.0 ml de diclorometano. Ácido trifluoroacético (1.48 g, 1 ml, 13 mmoles, 31.8 equiv.) se agregó a 0-5°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se secó al alto vacío y se utilizó sin purificación adicional. El trifluroacetato del ácido 2-[4-[4-[[(3RS)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acético deseado (rendimiento cuantitativo) se obtuvo como una espuma color azul claro, MS: m/e = 346.2 ($[M+H]^+$).

Síntesis del intermediario: terc-butil 4-[[5-[2-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]etinil]piridin-2-carbonil]amino]piperidin-1-carboxilato



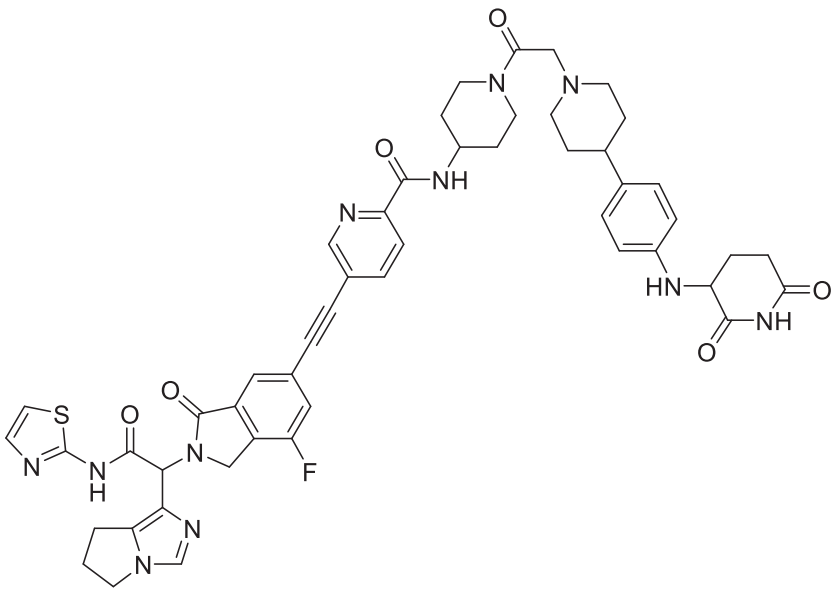
A una solución de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (250 mg, 477.72 µmoles) y terc-butil 4-[(5-etinilpiridin-2-carbonil)amino]piperidin-1-carboxilato (188.83 mg, 573.26 µmoles) en DMF (5 mL) se agregó N,N-Diisopropiletilamina (370.45 mg, 2.87 mmoles, 499.26 µL) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Se agregaron cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (16.77 mg, 23.89 µmoles), yoduro de cobre (I) (4.55 mg, 23.89 µmoles), trifenilfosfina (12.53 mg, 47.77 µmoles). La mezcla de reacción se desgasificó adicionalmente con gas nitrógeno durante 5 min y se calentó a 80 °C bajo irradiación por microondas durante 2 h. Se agregó agua a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se extrajo con metanol al 10 % en diclorometano (3x50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea de 0 a 3 % de metanol en acetato de etilo para proporcionar terc-butil 4-[[5-[2-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]etinil]piridin-2-carbonil]amino]piperidin-1-carboxilato (280 mg, 376.86 µmoles, rendimiento al 78.89%) como un sólido color amarillo claro. LCMS (ESI+): 725.3 [M+H^+].

Síntesis del intermediario: 5-[2-[7-Fluoro-3-oxo-2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]isoindolin-5-il]etinil]-N-(4-piperidil)piridin-2-carboxamida



terc-Butil 4-[[5-[2-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]etinil]piridin-2-carbonil]amino]piperidin-1-carboxilato (360 mg, 0.497 mmoles) se disolvió en 3.0 ml de diclorometano y 1.5 ml de metanol. HCl (4 M en dioxano) (1.24 ml, 4.97 mmoles, 10 equiv.) se agregó a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla de reacción se extrajo con solución saturada de $NaHCO_3$ y tres veces con una mezcla de diclorometano:metanol (9:1). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto crudo se utilizó sin purificación adicional. La 5-[2-[7-fluoro-3-oxo-2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]isoindolin-5-il]etinil]-N-(4-piperidil)piridin-2-carboxamida deseada (300 mg, rendimiento al 97 %) se obtuvo como un sólido color marrón, MS: m/e = 625.4 ($[M+H]^+$).

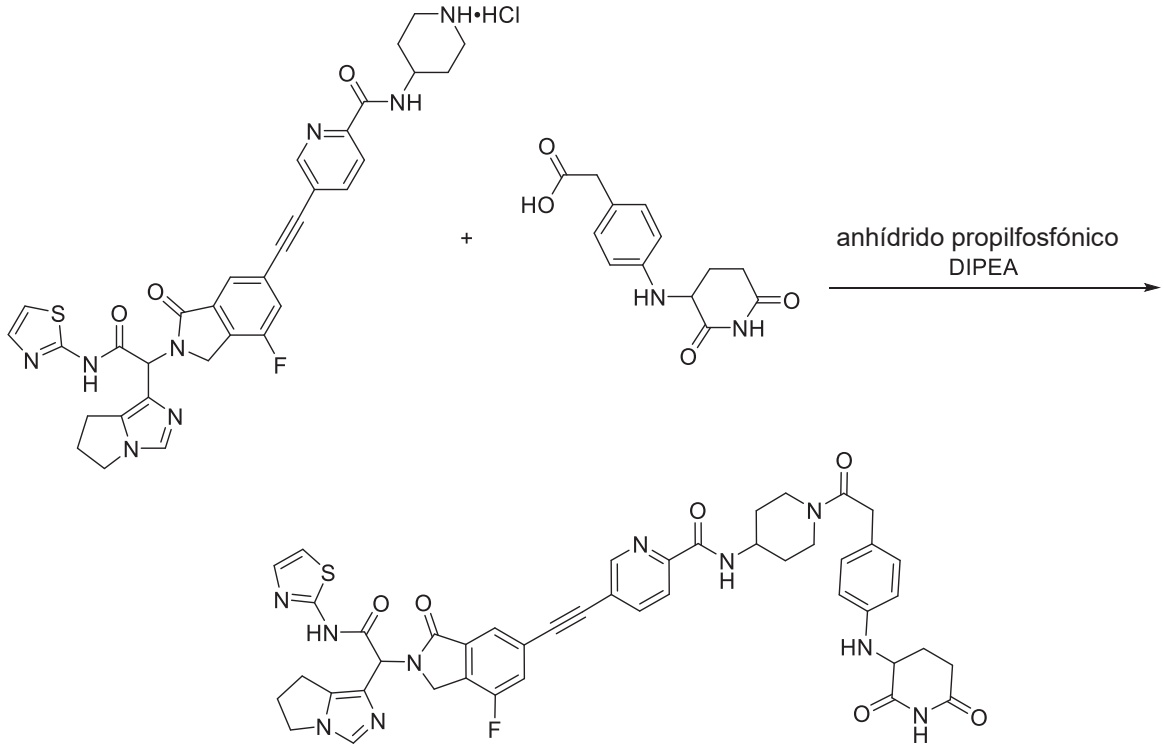
Síntesis de 5-[2-[7-Fluoro-3-oxo-2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]isoindolin-5-il]etinil]-N-[1-[2-[4-[[(3RS)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]piridin-2-carboxamida



Trifluoroacetato de ácido 2-[4-[4-[[(3RS)-2,6-Dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acético (61.3 mg, 0.080 mmoles, 1 equiv.) y 5-[2-[7-fluoro-3-oxo-2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]isoindolin-5-il]etinil]-N-(4-piperidil)piridin-2-carboxamida (50 mg, 0.080 mmoles) se disolvieron en 1.0 ml de N,N-dimetilformamida. Se agregó la base de Hunig (155 mg, 0.210 ml, 1.2 mmoles, 15 equiv.) seguido de TBTU (30.8 mg, 0.096 mmoles, 1.2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se extrajo con solución saturada de $NaHCO_3$ y tres veces con una mezcla de diclorometano:metanol (9:1). Las capas orgánicas se lavaron con agua. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano:metanol de 100:0 a 90:10 para obtener el **Compuesto 1** deseado (28 mg, rendimiento al 37 %) como un sólido blanquecino, MS: m/e = 952.6 ($[M+H]^+$).

EJEMPLO 2

5-[2-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]etinil]-N-[1-[2-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]acetil]-4-piperidil]piridin-2-carboxamida, Compuesto 2



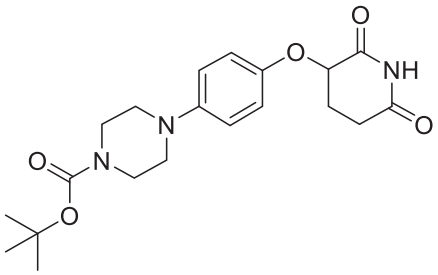
A la solución agitada de clorhidrato de 5-[2-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]etinil]-N-(4-piperidil)piridin-2-carboxamida (40 mg, 60.50 µmoles) y ácido 2-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]acético (19.04 mg, 72.60 µmoles) en DMF (1 mL) se enfrió a 0 °C. Se agregó solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en acetato de etilo) (48.13 mg, 151.25 µmoles) a la mezcla de reacción seguido de N,N-diisopropiletilamina (46.92 mg, 363.01 µmoles, 63.23 µL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (2 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2*10 ml). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (10 ml), se secó con Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó por medio de HPLC preparativa (0-100% 0.1% de NH_4OAc en agua y Acetonitrilo) para obtener el **Compuesto 2** (20 mg, 22.76 µmoles, rendimiento al 37.62%) como un sólido blanquecino. LCMS m/z 869.2 (M+H). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.55 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.86 (dd, J = 2.0, 0.8 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 8.09 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.84-7.79 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.26 (bs, 1H), 6.97 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.75 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.45-4.35 (m, 1H), 4.31-4.26 (m, 2H), 4.05-3.98 (m, 4H),

3.56-3.55 (m, 2H), 3.15-3.08 (m, 1H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.68-2.60 (m, 2H), 2.57-2.55 (m, 3H), 2.11-2.10 (m, 1H), 1.91-1.90 (m, 1H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.53-1.45 (m, 2H).

EJEMPLO 3

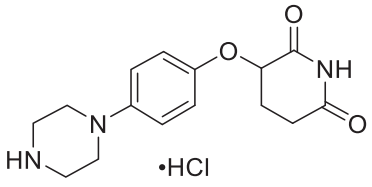
Síntesis de 5-[2-[7-Fluoro-3-oxo-2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]isoindolin-5-il]etinil]-N-[1-[2-[4-[4-[[(3RS)-2,6-dioxo-3-piperidil]oxi]fenil]piperazin-1-il]acetil]-4-piperidil]piridin-2-carboxamida, Compuesto 3

Paso 1: terc-Butil 4-[4-[[(3RS)-2,6-dioxo-3-piperidil]oxi]fenil]piperazin-1-carboxilato



terc-Butil 4-(4-hidroxifenil)piperazin-1-carboxilato *(CAS 158985-25-2)* (500 mg, 1.8 mmoles) se disolvió en 8.0 ml de N,N-Dimetilformamida y se enfrió a 0-5°C. Hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral) (180 mg, 4.49 mmoles, 2.5 equiv.) se agregó en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0-5°C durante 30 min. 3-Bromopiperidin-2,6-diona*(CAS 62595-74-8)* (517 mg, 2.69 mmoles, 1.5 equiv.) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a 0-5°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se extinguió al agregar hielo triturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad para producir el terc-butil 4-[4-[[(3RS)-2,6-dioxo-3-piperidil]oxi]fenil]piperazin-1-carboxilato deseado (634 mg, rendimiento al 91 %) como un sólido color blanco, MS: m/e = 390.1 ($[M+H]^+$).

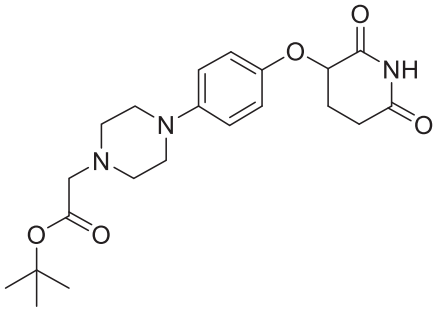
Paso 2: Clorhidrato de (3RS)-3-(4-Piperazin-1-ilfenoxi)piperidin-2,6-diona



terc-Butil 4-[4-[[(3RS)-2,6-dioxo-3-piperidil]oxi]fenil]piperazin-1-carboxilato (634 mg, 1.63 mmoles) se disolvió en 5.0 ml de diclorometano y 2.5 ml de metanol. HCl (4 M en dioxano) (4.07 ml, 16.3 mmoles, 10 equiv.) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante

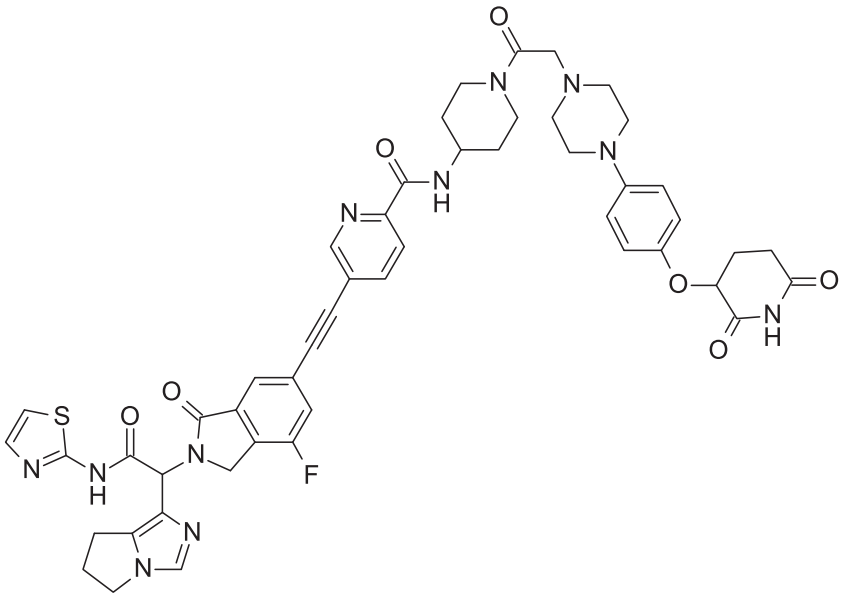
1 hora. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse y se utilizó sin purificación adicional. El clorhidrato de (3RS)-3-(4-piperazin-1-ilfenoxi)piperidin-2,6-diona deseado (720 mg, rendimiento al 88 %, pureza = 65 %) se obtuvo como un sólido blanquecino, MS: m/e = 290.2 ($[M+H]^+$).

Paso 3: terc-Butil 2-[4-[4-[[(3RS)-2,6-dioxo-3-piperidil]oxi]fenil]piperazin-1-il]acetato



El compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro, MS: m/e = 404.3 ($[M+H]^+$), utilizando química similar a la descrita en el Ejemplo 1, paso 3 partiendo del clorhidrato de (3RS)-3-(4-piperazin-1-ilfenoxi)piperidin-2,6-diona y terc-butil 2-bromoacetato *(CAS 5292-43-3)*.

Paso 4: 5-[2-[7-Fluoro-3-oxo-2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]isoindolin-5-il]etinil]-N-[1-[2-[4-[4-[[(3RS)-2,6-dioxo-3-piperidil]oxi]fenil]piperazin-1-il]acetil]-4-piperidil]piridin-2-carboxamida

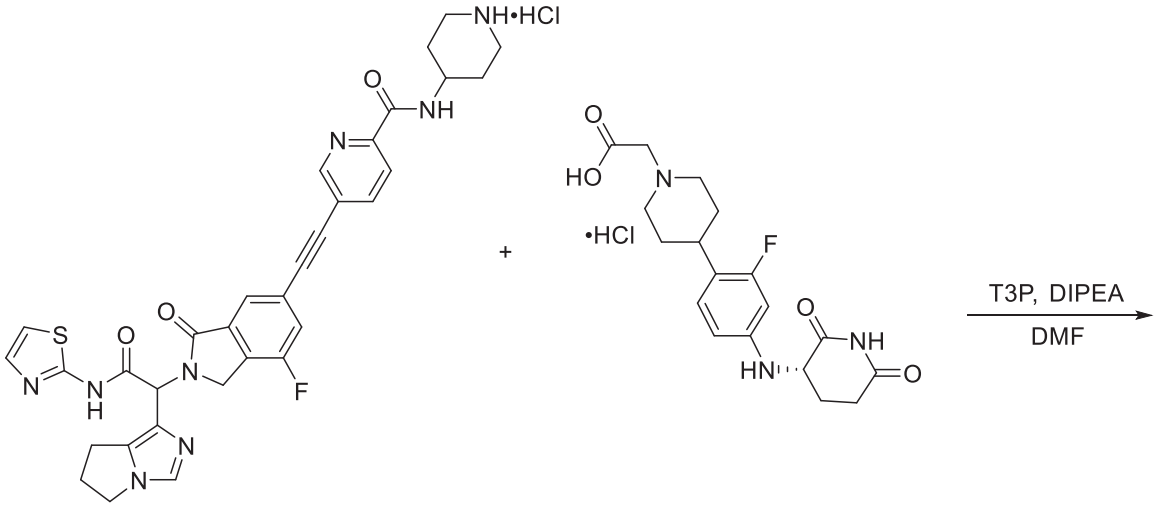


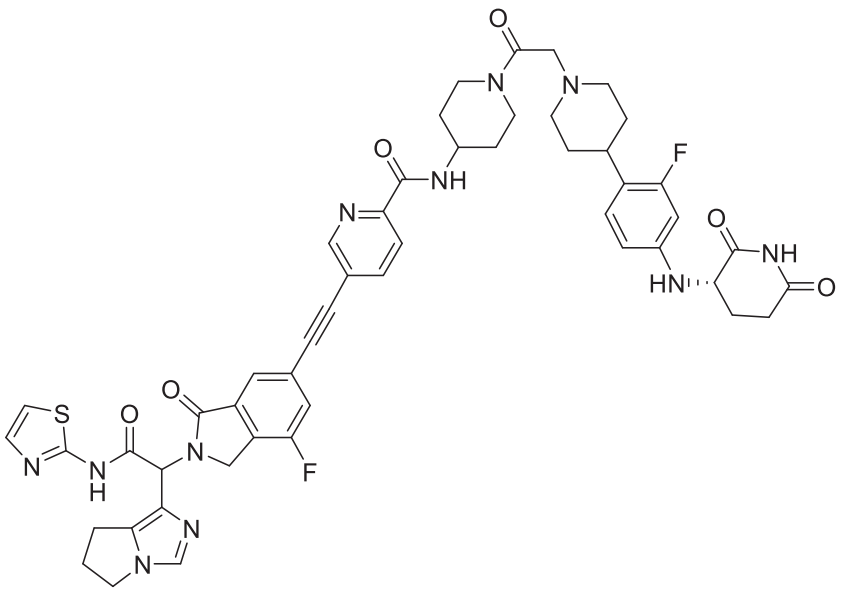
terc-Butil 2-[4-[4-[[(3RS)-2,6-dioxo-3-piperidil]oxi]fenil]piperazin-1-il]acetato (48.4 mg, 0.120 mmoles, 1.5 equiv.) se disolvió en 1.0 ml de diclorometano y ácido trifluoroacético (183 mg, 0.123 ml, 1.6 mmoles, 20 equiv.) se agregó. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante

2 horas. Ácido trifluoroacético (183 mg, 0.123 ml, 1.6 mmoles, 20 equiv.) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse. El residuo y 5-[2-[7-fluoro-3-oxo-2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]isoindolin-5-il]etinil]-N-(4-piperidil)piridin-2-carboxamida *(Ejemplo 1, paso 5)* (50 mg, 0.080 mmoles) se disolvieron en 1.0 ml de N,N-Dimetilformamida. Se agregó la base de Hunig (155 mg, 0.210 ml, 1.2 mmoles, 15 equiv.) seguido de TBTU (30.8 mg, 0.096 mmoles, 1.2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se extrajo con solución saturada de $NaHCO_3$ y tres veces con una mezcla de diclorometano:metanol (9:1). Las capas orgánicas se lavaron con agua. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano:metanol de 100:0 a 90:10 para obtener el **Compuesto 3** deseado (31 mg, rendimiento al 41 %) como un sólido blanquecino, MS: m/e = 954.7 ($[M+H]^+$).

EJEMPLO 4

5-[2-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]etinil]-N-[1-[2-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]piridin-2-carboxamida, Compuesto 4

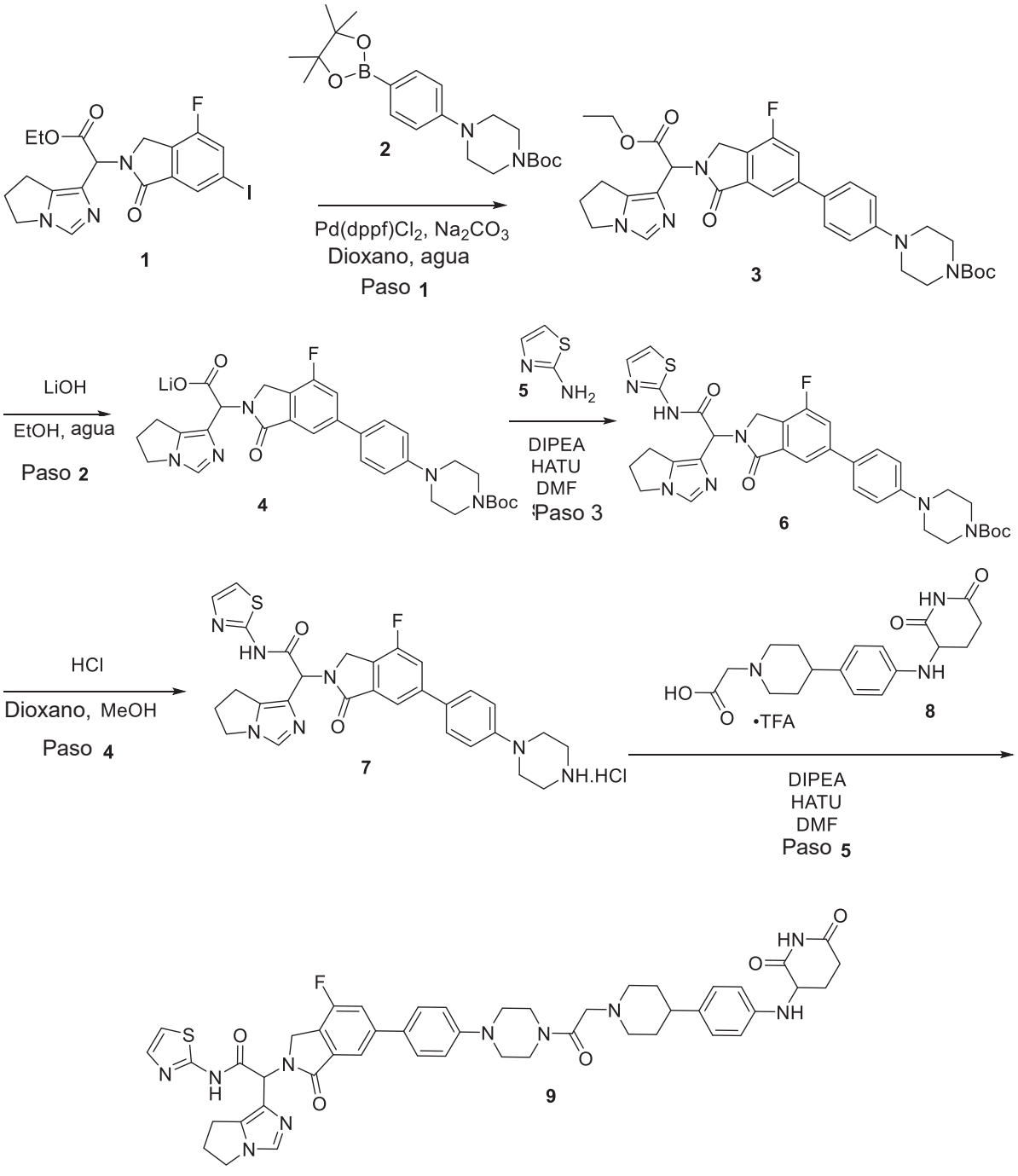




Clorhidrato de 5-[2-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]etinil]-N-(4-piperidil)piridin-2-carboxamida (120 mg, 181.50 μmoles) y clorhidrato de ácido 2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acético (87.09 mg, 217.80 μmoles) se mezclaron en DMF (2 mL). N, N-Diisopropiletilamina (140.75 mg, 1.09 mmoles, 189.69 μL) se agregó a la mezcla de reacción a 0 °C. Solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en acetato de etilo) (144.38 mg, 453.76 μmoles) se agregó a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (5 ml), el compuesto sólido se precipitó. El compuesto sólido se filtró y se secó. El sólido crudo se purificó por medio de HPLC preparativa (Columna: X-Bridge C8 (50x4.6 mm, 3.5 μm) (Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM en agua milli-q y Fase móvil B: Acetonitrilo, Velocidad de flujo:1.0 ml/min). La fracción pura se congeló y se liofilizó para dar el **Compuesto 4** (55 mg, 55.68 μmoles, rendimiento al 31%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+): 970.2 [M+H]. 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.55 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.88-8.83 (m, 2H), 8.23-8.21 (m, 1H), 8.12-8.10 (m, 1H), 7.82-7.79 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 7.26-7.25 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.97-6.42 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 6.01 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 4.85-4.99 (m, 1H), 4.46-4.28 (m, 3H), 4.26-4.01 (m, 2H), 3.99-3.98 (m, 2H), 3.33-3.27 (m, 1H), 3.05-3.02 (m, 2H), 2.93-2.91 (m, 2H), 2.77-2.71 (m, 2H), 2.68-2.67 (m, 2H), 2.59-2.53 (m, 2H), 2.53-2.51 (m, 4H), 2.10-2.07 (m, 3H), 1.91-1.85 (m, 3H), 1.71-1.59 (m, 4H).

EJEMPLO 5

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



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

En un matraz de fondo redondo de 100-mL, etil 2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato (2.25 g, 5.33 mmoles) y terc-butil 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazin-1-carboxilato (2.79 g, 7.19 mmoles) se disolvieron en dioxano (36 mL) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (217.58 mg, 266.43 µmoles) y tBuXPhos (336.37 mg, 532.86 µmoles) se agregaron, seguido de carbonato de sodio (1.24 g, 11.72 mmoles, 491.11 µL) disuelto en agua (9 mL). La mezcla se desgasificó con nitrógeno. La reacción se tapó con un septo, se equipó con una entrada de nitrógeno y se calentó a 80 °C en un bloque de calentamiento durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se separó de la capa acuosa, así como del precipitado sólido. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (columna de 40 g, 0-10 % de metanol en acetato de etilo) para dar terc-butil 4-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]piperazin-1-carboxilato (2.70 g, 4.25 mmoles, rendimiento al 79.74%) como una espuma color naranja pálido. LCMS (ESI+): 604.8 (M+H) / 504.7 (M-Boc+H)

Paso 2: 2-(6-(4-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de litio

Terc-butil 4-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]piperazin-1-carboxilato (2700 mg, 4.47 mmoles) se disolvió en etanol (20 mL). Hidróxido de litio (1 M de solución acuosa, 4.47 mL) se agregó a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó y se agitó durante 4 horas a 20 °C. La mezcla de reacción de concentró al vacío, se suspendió en benceno, se evaporó, luego se sometió a alto vacío para producir [2-[6-[4-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetil]oxilitio de litio (2.51 g, 4.32 mmoles, rendimiento al 96.50%) como un sólido color marrón claro. LCMS (ESI+) : 576.7 (M+H) / 476.6 (M-Boc+H)

Paso 3: terc-butil 4-(4-(2-(1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil)-7-fluoro-3-oxoisoindolin-5-il)fenil)piperidin-1-carboxilato

[2-[6-[4-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetil]oxilitio de litio (410 mg, 705.00 µmoles) y tiazol-2-amina (75.54 mg, 754.35 µmoles) se mezclaron en DMF; la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. N,N-Diisopropiletilamina (455.58 mg, 3.52 mmoles, 613.99 µL) se agregó a la mezcla de reacción y HATU (321.67 mg, 846.00 µmoles) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. Se agregó una solución saturada de NaHCO3 y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con

salmuera, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (24g, 0-10% de metanol en diclorometano). Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron para dar terc-butil 4-(4-(2-(1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil)-7-fluoro-3-oxoisoindolin-5-il)fenil)piperidin-1-carboxilato (195 mg, 297 µmoles, rendimiento al 66.3 %) como un aceite viscoso color anaranjado.

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

terc-Butil 4-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]piperazin-1-carboxilato (350 mg, 532.11 µmoles) se disolvió en metanol y se agregó solución de cloruro de hidrógeno (4.0M en dioxano, 1 mL, 4 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 4 horas y la reacción se completó. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida. El material se sometió a alto vacío, se congeló a -78 °C y se descongeló para producir un sólido ámbar denso para producir 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-(4-piperazin-1-ilfenil)isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;clorhidrato (316 mg, 478.71 µmoles, rendimiento al 89.96%) como un sólido color amarillo. LCMS (ESI+): 558.3 (M+H) / 279.9 (M+2H /2)

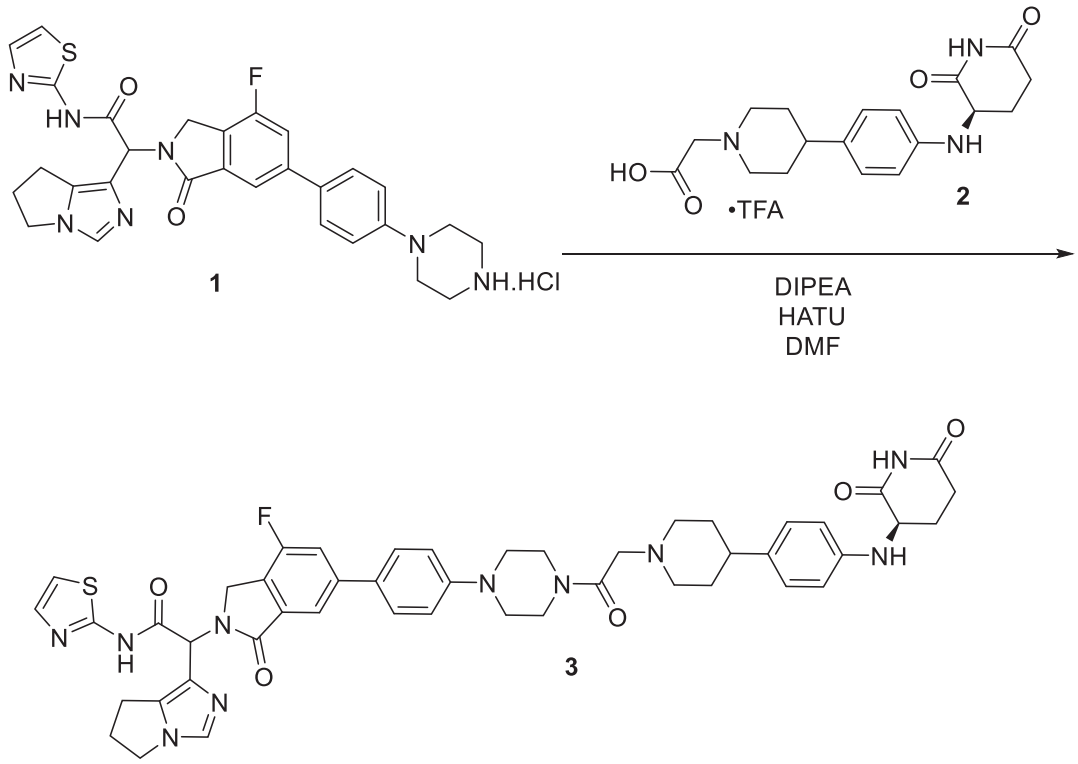
Paso 5: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

Clorhidrato de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-(4-piperazin-1-ilfenil)isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (100 mg, 168.32 µmoles) y ácido 2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acético, sal de ácido trifluoroacético (81.20 mg, 176.74 µmoles) se mezclaron en DMF, la mezcla de reacción se enfrió a 0ºC. Se agregó N,N-diisopropiletilamina (108.77 mg, 841.61 µmoles, 146.59 µL) a la mezcla de reacción y se agregó HATU (76.80 mg, 201.99 µmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó con 4-5 gotas de TFA, y se inyectó directamente en una columna de C18 (50g de C18) para la purificación por cromatografía líquida de baja presión (5% a 100% de ACN (+0.1% de TFA) en agua (+0.1% de TFA) durante 12 minutos). Las fracciones puras se neutralizaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado (aprox. 60 mL) y se extrajeron dos veces con una mezcla de isopropanol:cloroformo (1:4). La capa orgánica se evaporó bajo presión reducida para producir un

sólido. El sólido se disolvió en diclorometano y se inyectó en una columna de gel de sílice de 24 g lavada con diclorometano al 100 % y se purificó usando un gradiente de 0 % a 20 % de metanol en diclorometano durante 20 minutos. Las fracciones puras se evaporaron a presión reducida. El residuo crudo se disolvió en diclorometano, se transfirió a un frasco de 8 mL y se evaporó bajo presión reducida. Se agregaron 1 mL de agua + 1 mL de acetonitrilo, y la mezcla se sonicó a fondo, se sometió a vórtice y se sonicó nuevamente. La suspensión se congeló a -78°C y se liofilizó para dar el **Compuesto 5** (45 mg, 49.83 µmoles, rendimiento al 29.60%). LCMS (ESI+): 885.9 (M+H), LCMS (ESI-): 883.5 (M-H).

EJEMPLO 6

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 6

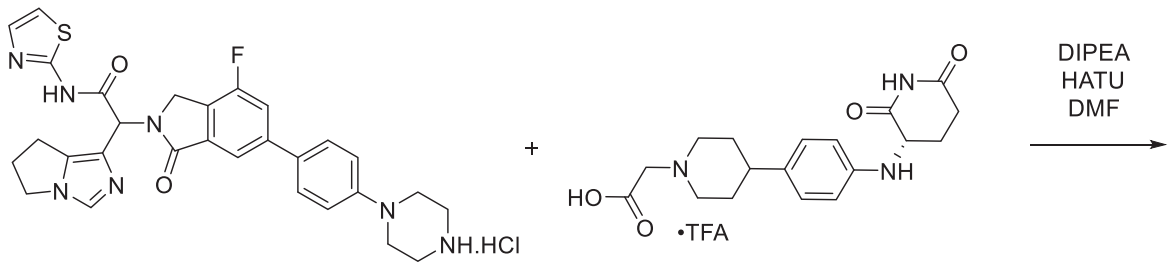


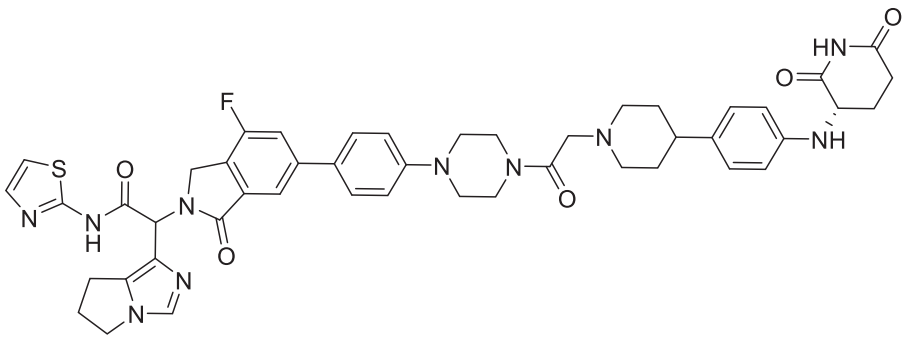
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-(4-piperazin-1-ilfenil)isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;clorhidrato (100 mg, 168.32 µmoles) y ácido 2-[4-[4-[[(3R)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acético, sal de ácido trifluoroacético (81.20 mg, 176.74 µmoles) se mezclaron en DMF, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se agregó N,N-diisopropiletilamina (108.77 mg, 841.61 µmoles, 146.59 µL) a la mezcla de reacción, se agregó HATU (76.80 mg, 201.99 µmoles)

y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se acidificó con 4-5 gotas de TFA, y se inyectó directamente en una columna RP de C18 (50 g C18) para la purificación usando un gradiente de eluyente de 5% a 100% de acetonitrilo (+0.1% de TFA) en agua (+0.1% de TFA). Las fracciones puras se neutralizaron con NaHCO3 acuoso acuoso (ca. 60 mL), se extrajeron con una mezcla de isopropanol:cloroformo (1:4). La capa orgánica se evaporó bajo presión reducida para producir un sólido. El sólido se disolvió en diclorometano, se inyectó en una columna de gel de sílice de 24 g lavada con diclorometano al 100 % y se purificó usando un gradiente de 0 % a 20 % de metanol en diclorometano durante 20 minutos. El producto deseado sale tarde. Las fracciones puras se evaporaron a presión reducida. El residuo crudo se disolvió en diclorometano, se transfirió a un frasco de 8 mL y se evaporó bajo presión reducida. El compuesto se suspendió en una mezcla de acetonitrilo:agua y la mezcla se sonicó a fondo, se sometió a vórtice y se sonicó nuevamente. La suspensión se congeló a -78°C y se liofilizó para dar el **Compuesto 6** (44 mg, 49.47 µmoles, rendimiento al 29.39%) LCMS: Rt = 1.155 min., MS (ESI+): 885.6 (M+H), MS (ESI-) : 883.5 (M-H). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.51 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 7.78 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 10.6, 1.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.63 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.37 – 4.09 (m, 2H), 4.09 – 3.86 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.25 (d, J = 37.3 Hz, 5H), 2.92 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.83 – 2.62 (m, 2H), 2.62 – 2.51 (m, 2H), 2.47 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.39 – 2.23 (m, 2H), 2.10 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.85 (qd, J = 12.6, 5.1 Hz, 1H), 1.70 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.57 (q, J = 11.9 Hz, 2H). 47 protones encontrados / 49 esperados (solvente, oscurecimiento del agua)

EJEMPLO 7

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



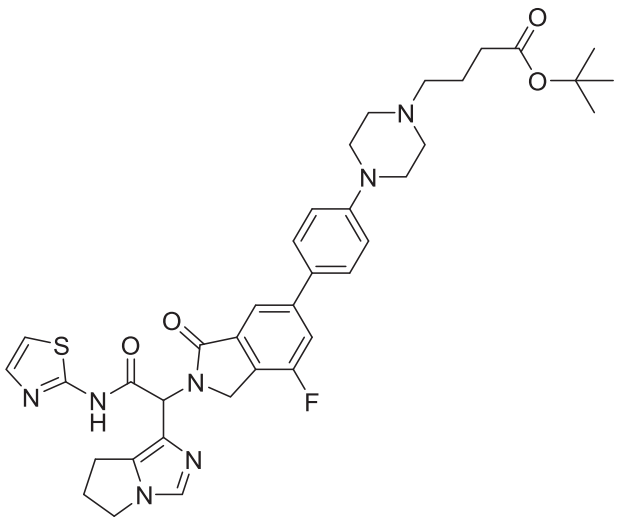


Clorhidrato de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-(4-piperazin-1-ilfenil)isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (100 mg, 168.32 µmoles) y ácido 2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acético, ácido trifluoroacético (81.20 mg, 176.74 µmoles) se mezclaron en DMF, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se agregó N,N-diisopropiletilamina (108.77 mg, 841.61 µmoles, 146.59 µL) a la mezcla de reacción, se agregó HATU (76.80 mg, 201.99 µmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se acidificó con 4-5 gotas de TFA, y se inyectó directamente en una columna RP de C18 (50 g C18) para la purificación usando un gradiente de eluyente de 5% a 100% de acetonitrilo (+0.1% de TFA) en agua (+0.1% de TFA). Las fracciones puras se neutralizaron con NaHCO3 acuoso acuoso (ca. 60 mL), se extrajeron con una mezcla 1:4 de isopropanol:cloroformo. La capa orgánica se evaporó bajo presión reducida para producir un sólido. El sólido se disolvió en diclorometano, se inyectó en una columna de gel de sílice de 24 g lavada con diclorometano al 100 % y se purificó usando un gradiente de 0 % a 20 % de metanol en diclorometano durante 20 minutos. El producto deseado sale tarde. Las fracciones puras se evaporaron a presión reducida. El residuo crudo se disolvió en diclorometano, se transfirió a un frasco de 8 mL y se evaporó bajo presión reducida. El compuesto se suspendió en una mezcla de acetonitrilo:agua y la mezcla se sonicó a fondo y se sometió a vórtice. La suspensión se congeló a -78°C y se liofilizó para dar el **Compuesto 7** (22.8 mg, 25.50 µmoles, rendimiento al 15.15%). LCMS (ESI+): 885.9 (M+H) / 443.8 (M+2H /2), MS (ESI-): 883.5 (M-H). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.51 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 7.78 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 10.6, 1.4 Hz, 1H), 7.71 – 7.63 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.01 – 6.82 (m, 2H), 6.72 – 6.49 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.63 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.37 – 4.15 (m, 2H), 4.05 – 3.88 (m, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.25 (d, J = 37.1 Hz, 4H), 2.92 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.82 – 2.65 (m, 2H), 2.56 (dq, J = 17.5, 4.2 Hz, 1H), 2.47 – 2.39 (m, 1H), 2.39 – 2.22 (m, 1H), 2.08 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 1.98 – 1.75 (m, 1H), 1.70 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.57 (q, J = 12.1 Hz, 2H).

EJEMPLO 8

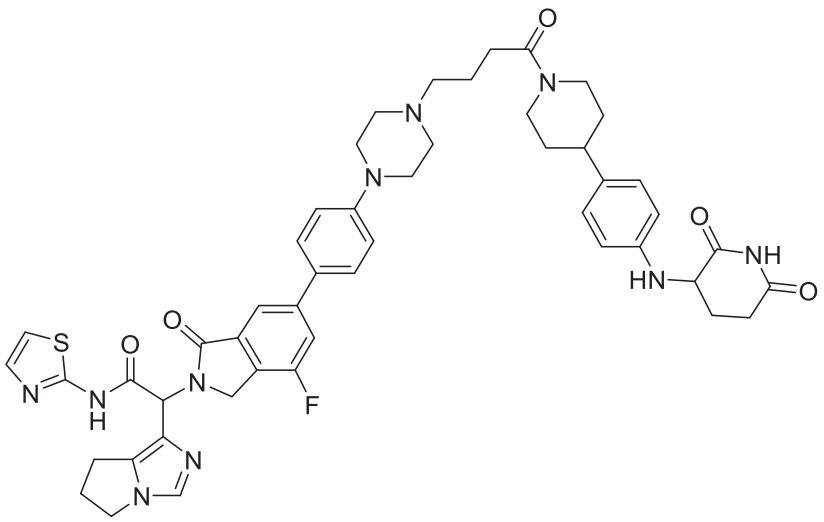
(2RS)-2-(6,7-Dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[4-[4-[4-oxo-4-[4-[4-[[(3RS)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]butil]piperazin-1-il]fenil]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 8

Paso 1: terc-Butil 4-[4-[4-[7-fluoro-3-oxo-2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]isoindolin-5-il]fenil]piperazin-1-il]butanoato



(2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-(4-piperazin-1-ilfenil)isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida *(Ejemplo 5, paso 9)* (60 mg, 0.108 mmoles) y base de Hunig (69.5 mg, 0.094 ml, 0.538 mmoles, 5 equiv.) se disolvieron en 1.0 ml de N,N-Dimetilformamida. terc-Butil 4-bromobutanoato *(CAS 110661-91-1)* (38.4 mg, 0.028 ml, 0.172 mmoles, 1.6 equiv.) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se extrajo con solución saturada de $NaHCO_3$ y dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobres sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano:metanol de 100:0 a 90:10 para obtener el terc-butil 4-[4-[4-[7-fluoro-3-oxo-2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]isoindolin-5-il]fenil]piperazin-1-il]butanoato deseado (30 mg, rendimiento al 40 %) como un aceite color amarillo claro, MS: m/e = 700.6 ($[M+H]^+$).

Paso 2: (2RS)-2-(6,7-Dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[4-[4-[4-oxo-4-[4-[4-[[(3RS)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]butil]piperazin-1-il]fenil]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

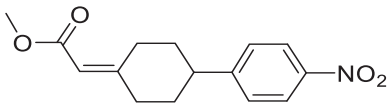


El compuesto del título, **Compuesto 8**, se obtuvo como un sólido blanquecino, MS: m/e = 913.7 ($[M+H]^+$)utilizando química similar a la descrita en el Ejemplo 4, paso 4 partiendo de terc-butil 4-[4-[4-[7-fluoro-3-oxo-2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]isoindolin-5-il]fenil]piperazin-1-il]butanoato *(Ejemplo 6, paso 1)* y clorhidrato de (3RS)-3-[4-(4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona *(Ejemplo 1, paso 2)*.

EJEMPLO 9

(2RS)-2-(6,7-Dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[4-[4-[2-[4-[4-[[(3RS)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]ciclohexil]acetil]piperazin-1-il]fenil]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 9

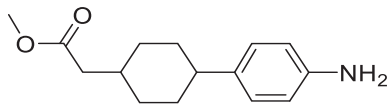
Paso 1: Metil 2-[4-(4-nitrofenil)ciclohexiliden]acetato



4-(4-Nitrofenil)ciclohexan-1-ona *(CAS 124500-60-3)* (2.00 g, 9.12 mmoles) se suspendió en 15 ml de THF y se enfrió a 0-5°C. Hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral) (365 mg, 9.12 mmoles, 1 equiv.) se agregó en cuatro porciones y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas (suspensión A). En un segundo matraz, hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral) (620 mg, 15.5 mmoles, 1.7 equiv.) se suspendió en 10 ml de THF y se enfrió a 0-5°C. Trimetil fosfonoacetato (1.99 g, 10.9 mmoles, 1.2 equiv.) disuelto en 15 ml de THF se agregó a 0-5°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas (suspensión B). Se agregó gota a gota la suspensión A (con 20 ml de THF) a la suspensión B y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas La mezcla de reacción se

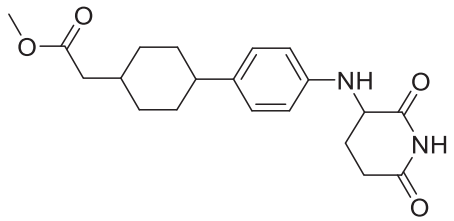
templó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron en isolute® a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 0:100 a 20:80 para obtener el metil 2-[4-(4-nitrofenil)ciclohexiliden]acetato (1.822 g, rendimiento al 73 %) como un sólido color blanco, MS: m/e = 276.2 ($[M+H]^+$).

Paso 2: Metil 2-[4-(4-aminofenil)ciclohexil]acetato



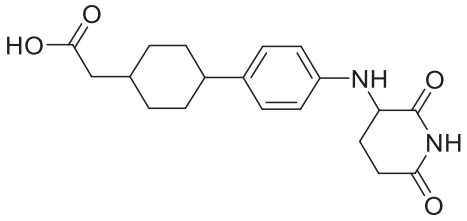
Metil 2-(4-(4-nitrofenil)ciclohexiliden)acetato *(Ejemplo 8, paso 1)* (900 mg, 3.27 mmoles) se disolvió en 10 ml de acetato de etilo. El matraz se evacuó dos veces alternativamente y se rellenó con argón. Se agregó paladio sobre carbono (10 % de Pd) (80 mg, 0.08 mmoles, 0.023 equiv., 10 %). El matraz se evacuó, se lavó con argón, se evacuó y se lavó con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El metil 2-[4-(4-aminofenil)ciclohexil]acetato deseado (741 mg, rendimiento al 92 %) se obtuvo como un sólido color rojo claro, MS: m/e = 248.3 ($[M+H]^+$).

Paso 3: Metil 2-[4-[4-[[(3RS)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]ciclohexil]acetato



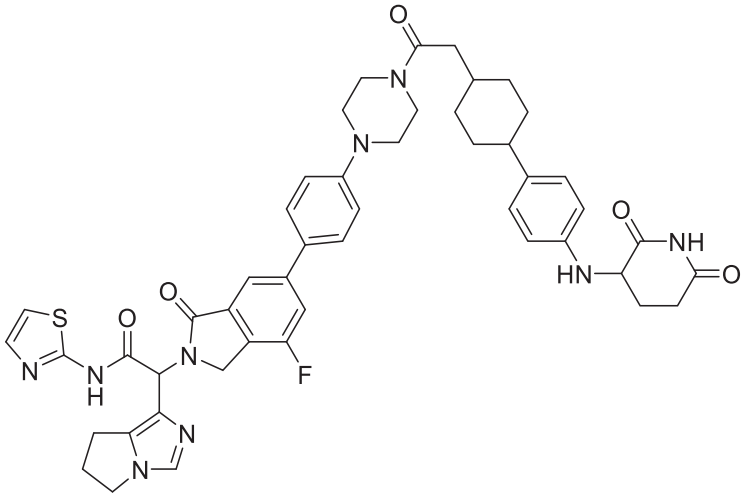
Metil 2-[4-(4-aminofenil)ciclohexil]acetato *(Ejemplo 8, paso 2)* (370 mg, 1.5 mmoles) se disolvió en 6.2 ml de acetonitrilo. Se agregó bicarbonato de sodio (503 mg, 5.98 mmoles, 4 equiv.) seguido por 3-bromopiperidin-2,6-diona *(CAS 62595-74-8)* (316 mg, 1.65 mmoles, 1.1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 85°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se adsorbió en isolute® y se purificó mediante cromatografía instantánea en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 0:100 a 50:50. El metil 2-[4-[4-[[(3RS)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]ciclohexil]acetato deseado (355 mg, rendimiento al 66 %) se obtuvo como un sólido color azul claro, MS: m/e = 359.4 ($[M+H]^+$).

Paso 4: Ácido 2-[4-[4-[[(3RS)-2,6-Dioxo-3-piperidil]amino]fenil]ciclohexil]acético



Metil 2-[4-[4-[[(3RS)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]ciclohexil]acetato *(Ejemplo 8, paso 3)* (352 mg, 0.98 mmoles) se disolvió en ácido fosfórico (5.71 g, 3.4 ml, 49.5 mmoles, 50.5 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 4 horas. La mezcla se reacción se enfrió a 0-5°C y se agregaron 10 ml de agua. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se agregó cuidadosamente a una solución fría y saturada de $NaHCO_3$ (15 ml). Luego, la solución saturada de Na_2CO_3(5 ml) se agregó gota a gota a 0-5°C. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron en isolute® a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 0:100 a 65:35 para obtener el ácido 2-[4-[4-[[(3RS)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]ciclohexil]acético deseado (151 mg, rendimiento al 40 %, pureza = 90 %) como un sólido color azul claro, MS: m/e = 345.3 ($[M+H]^+$).

Paso 5: (2RS)-2-(6,7-Dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[4-[4-[2-[4-[4-[[(3RS)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]ciclohexil]acetil]piperazin-1-il]fenil]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

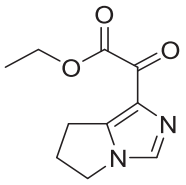


El compuesto del título, el **Compuesto 9**, se obtuvo como una espuma blanca, MS: m/e = 884.7 ([M+H]$^+$),utilizando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, paso 5 a partir de (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-(4-piperazin-1-ilfenil)isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida *(Ejemplo 5, paso 3)* y ácido 2-[4-[4-[[(3RS)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]ciclohexil]acético *(Ejemplo 8, paso 4)*.

EJEMPLO 10

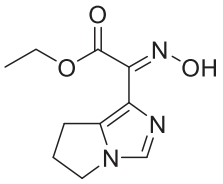
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)-2-oxoetil)piperazin-1-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, Compuesto 10

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



A una solución de etil 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato *(CAS 869113-97-3)* (20.0 g, 102.97 mmoles) disuelto en 200 ml de 1,4-dioxano se agregó dióxido de selenio (22.85 g, 205.94 mmoles, 2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a 80°C. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar un residuo. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en una columna de gel de sílice eluyendo con gradiente de éter de petróleo:acetato de etilo 2:1 a acetato de etilo:etanol 10:1 para obtener el etil 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-acetato deseado (rendimiento cuantitativo) como un aceite color marrón claro, MS: m/e = 209.1 ([M+H]$^+$).

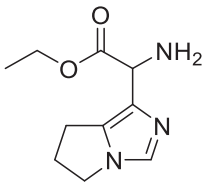
Paso 2: Etil 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-hidroxiimino-acetato



A una solución de etil 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-acetato (17.5 g, 84.05 mmoles) disuelto en 145 ml de etanol se agregó clorhidrato de hidroxilamina (6.42 g, 92.45 mmoles, 1.1 equiv.) y acetato de sodio (13.79 g, 168.1 mmoles, 2 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 3.5 horas. La mezcla de reacción se concentró y se extrajo con agua y cinco veces con una mezcla de etanol/THF/acetato de etilo 1:1:8. Las capas

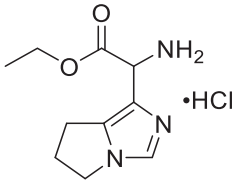
orgánicas fueron concentradas hasta secarse. El etil 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-hidroxiimino-acetato deseado (15 g, rendimiento al 80 %) se obtuvo como un sólido color amarillo, MS: m/e = 224.1 ($[M+H]^+$)y se utilizó directamente en el siguiente paso.

Paso 3: Etil (2*RS*)-2-amino-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato



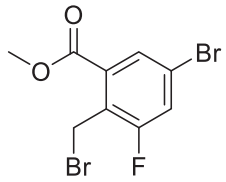
A una solución de etil 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-hidroxiimino-acetato (15.0 g, 67.2 mmoles) disuelto en 225 ml de etanol y 120 ml de THF se agregó Pd/C (30.0g, 67.2 mmoles, 1 eq, 10%) a temperatura ambiente. La mezcla se hidrogenó con H_2 a 45°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo vacío. El etil (2RS)-2-amino-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato deseado (rendimiento cuantitativo) se obtuvo como un aceite color marrón, MS: m/e = 210.1 ($[M+H]^+$)y se utilizó directamente en el siguiente paso.

Paso 4: Clorhidrato de etil (2*RS*)-2-amino-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato



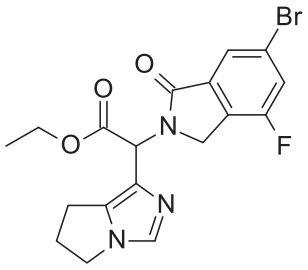
Una solución de etil (2RS)-2-amino-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato (15.0 g, 82.79 mmoles) en HCl/EtOH (300 ml, 1200 mmoles, 14.5 equiv., 2.5 mol/L) se agitó a 25 °C durante 36 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío por debajo de 25°C para dar un residuo como un aceite color marrón. Se agregaron 150 ml de acetonitrilo al residuo y el sólido color amarillo precipitado se recolectó y se secó al vacío por debajo de 25 °C para dar clorhidrato de etil (2RS)-2-amino-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato deseado (rendimiento cuantitativo) como un sólido color amarillo, MS: m/e = 210.1 ($[M+H]^+$).

Paso 5: Metil 5-bromo-2-(bromometil)-3-fluoro-benzoato



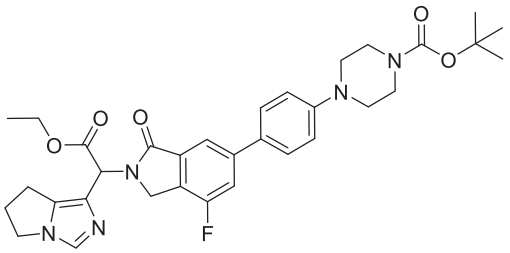
Metil 5-bromo-3-fluoro-2-metilbenzoato (CAS 2090424-20-5) (5.91 g, 23.9 mmoles) se disolvió en 100 ml de trifluorotolueno y N-bromosuccinimida (4.26 g, 23.9 mmoles, 1 equiv.) y AIBN (393 mg, 2.39 mmoles, 0.1 equiv.) se agregaron a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 110°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se extrajo con agua y dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 0:100 a 50:50 para obtener el metil 5-bromo-2-(bromometil)-3-fluoro-benzoato deseado (7.29 g, rendimiento al 94 %) como un líquido color amarillo claro, MS: m/e = 326.8 ($[M+H]^+$).

Paso 6: Etil (2*RS*)-2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato



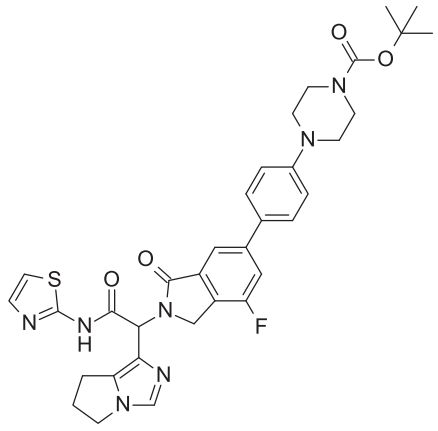
Clorhidrato de etil (2RS)-2-amino-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato (4.15 g, 16.9 mmoles, 1 equiv.) se disolvió en 35 ml de N,N-Dimetilformamida. Metil 5-bromo-2-(bromometil)-3-fluoro-benzoato (5.0 g, 15.3mmoles) y trietilamina (10.7 ml, 76.7 mmoles, 5 equiv.) se agregaron a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se extrajo con agua y dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se extrajeron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano:metanol de 100:0 a 90:10 para obtener el etil (2RS)-2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato deseado (2.6 g, rendimiento al 40 %) como un sólido color amarillo, MS: m/e = 422.1/424.1 ($[M+H]^+$).

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



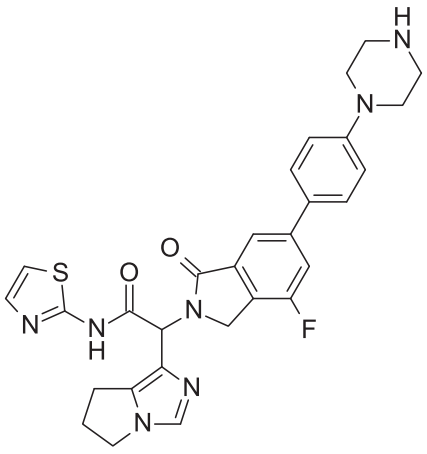
Etil (2RS)-2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato (56 mg, 0.133 mmoles) y ácido (4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)borónico *(CAS 457613-78-4)* (41 mg, 0.133 mmoles, 1.0 equiv.) se disolvieron en 1.0 ml de 1,2-dimetoxietano 2M de solución ac. de Na_2CO_3 (0.199 ml, 0.398 mmoles, 3.0 equiv.). Se agregó tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (15 mg, 0.0133 mmoles, 0.1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se extrajo con acetato de etilo y solución saturada de NaHCO3. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 5:95 a 100:0. El terc-butil 4-[4-[7-fluoro-3-oxo-2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]isoindolin-5-il]fenil]piperazin-1-carboxilato deseado (48 mg, rendimiento al 60 %) se obtuvo como un aceite de color marrón claro, MS: m/e = 604.4 ($[M+H]^+$).

Paso 8: terc-Butil 4-[4-[7-fluoro-3-oxo-2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]isoindolin-5-il]fenil]piperazin-1-carboxilato



terc-Butil 4-[4-[7-fluoro-3-oxo-2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]isoindolin-5-il]fenil]piperazin-1-carboxilato (48 mg, 0.0795 mmoles) se combinó con 11 ml de etanol para dar una solución color amarillo claro. Se agregó LiOH (1M en agua) (0.0954 ml, 0.0954 mmoles, 1.2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se recogió en etanol y se concentró al vacío y luego se disolvió en 7.0 ml de N,N-Dimetilformamida. Tiazol-2-amina (9.55 mg, 0.0954 mmoles, 1.2 equiv.) y base de Hunig (0.0694 ml, 0.398 mmoles, 5 equiv.) se agregaron seguido de HATU (36.3 mg, 0.0954 mmoles, 1.2 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y solución saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano:metanol de 100:0 a 90:10 para obtener el terc-butil 4-[4-[7-fluoro-3-oxo-2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]isoindolin-5-il]fenil]piperazin-1-carboxilato deseado (22 mg, rendimiento al 42 %) como un aceite color amarillo, MS: m/e = 658.3 ($[M+H]^+$).

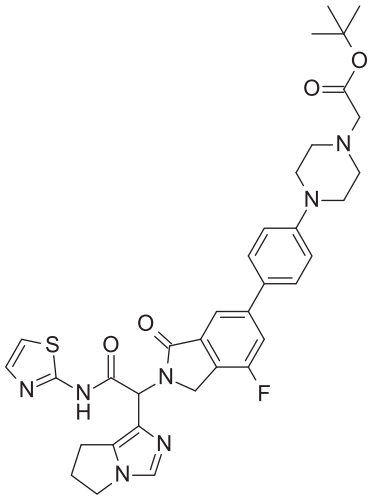
Paso 9: (2RS)-2-(6,7-Dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-(4-piperazin-1-ilfenil)isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



terc-Butil 4-[4-[7-fluoro-3-oxo-2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]isoindolin-5-il]fenil]piperazin-1-carboxilato (26 mg, 0.0395 mmoles) se disolvió en 0.5 ml de diclorometano y 0.25 ml de metanol. HCl (4 M en dioxano) (0.099 ml, 0.395 mmoles, 10 equiv.) se agregó a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se extrajo con solución saturada de $NaHCO_3$ y dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y

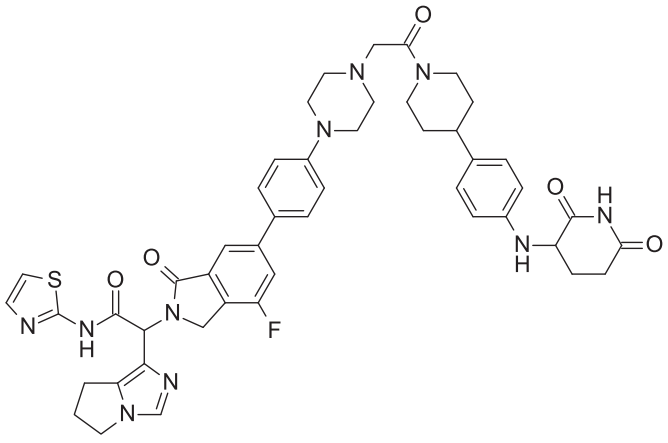
se concentraron a sequedad. La (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-(4-piperazin-1-ilfenil)isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida deseada (22 mg, rendimiento al 99.8 %) se obtuvo como un aceite color amarillo claro, MS: m/e = 558.2 ($[M+H]^+$).

Paso 10: terc-Butil 2-[4-[4-[7-fluoro-3-oxo-2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]isoindolin-5-il]fenil]piperazin-1-il]acetato



El compuesto del título se obtuvo como un aceite color amarillo, utilizando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, paso 3 a partir de (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-(4-piperazin-1-ilfenil)isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida y terc-butil 2-bromoacetato *(CAS 5292-43-3)*.

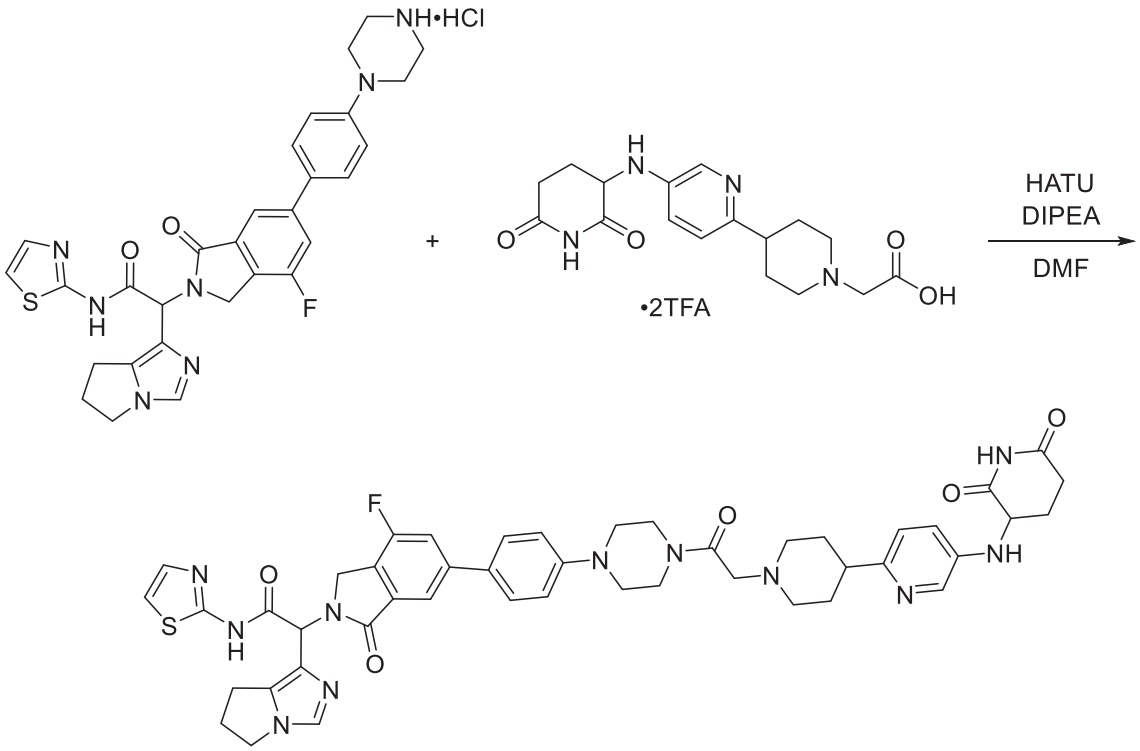
Paso 11: (2RS)-2-(6,7-Dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[4-[4-[2-oxo-2-[4-[4-[[(3RS)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]etil]piperazin-1-il]fenil]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



El compuesto del título, **Compuesto 10**, se obtuvo como un sólido blanquecino, MS: m/e = 885.6 ([M+H]$^+$)utilizando química similar a la descrita en el Ejemplo 3, paso 4 partiendo de terc-butil 2-[4-[4-[7-fluoro-3-oxo-2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]isoindolin-5-il]fenil]piperazin-1-il]acetato y clorhidrato de (3RS)-3-[4-(4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona *(Ejemplo 1, paso 2)*.

EJEMPLO 11

Síntesis de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-piridil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 11

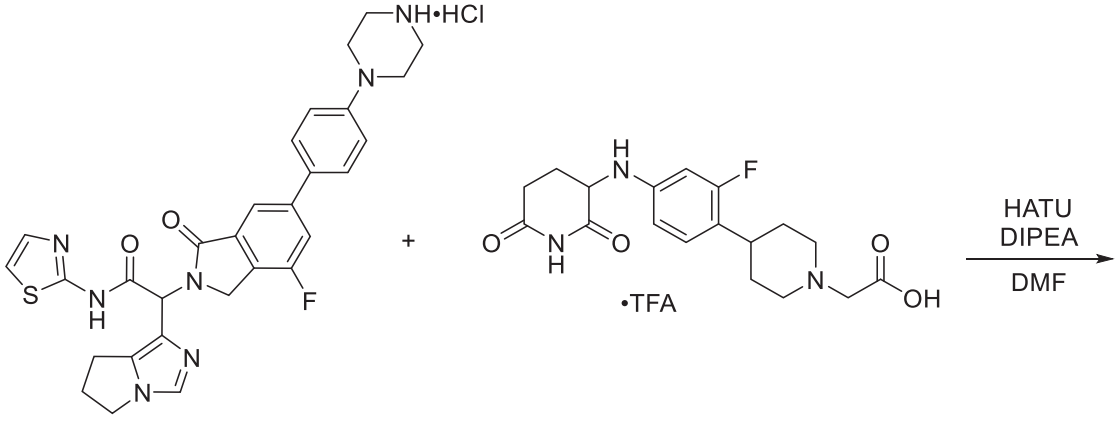


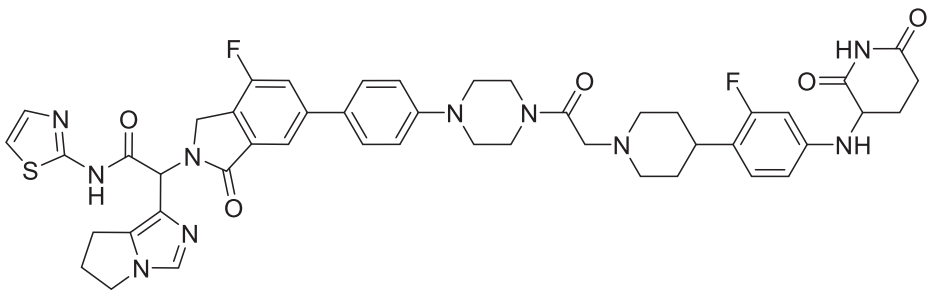
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-(4-piperazin-1-ilfenil)isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;clorhidrato (75 mg, 126.24 µmoles) y sal de bis(ácido trifluoroacético) del ácido 2-[4-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-piridil]-1-piperidil]acético (79.77 mg, 138.87 µmoles) se mezclaron en DMF, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. *N,N*-Diisopropiletilamina (81.58 mg, 631.21 µmoles, 109.94 µL) se agregó a la mezcla de reacción y HATU (62.40 mg, 164.11 µmoles) se agregó, y la mezcla de reacción se agitó durante ***4*** horas mientras permanecía caliente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó con 4-5 gotas de TFA y se inyectó directamente en una columna RP de C18 (50 g C18) para la purificación usando un gradiente de eluyente de 5% a 100% de acetonitrilo (+0.1% de TFA) en agua (+0.1% de TFA). Las fracciones puras se neutralizaron con

NaHCO3 acuoso acuoso (60 mL), se extrajeron con una mezcla de isopropanol:cloroformo (1:4). La capa orgánica se evaporó bajo presión reducida para producir un sólido. El sólido se disolvió en diclorometano, se inyectó en una columna de gel de sílice de 24 g lavada con diclorometano al 100 % y se purificó usando un gradiente de 0 % a 20 % de metanol en diclorometano durante 20 minutos. Las fracciones puras se evaporaron a presión reducida. El residuo crudo en diclorometano se transfirió a un frasco de 8 mL y se evaporó bajo presión reducida. El compuesto se suspendió en una mezcla de acetonitrilo:agua y la mezcla se sonicó a fondo, se sometió a vórtice y se sonicó nuevamente. La suspensión se congeló y se liofilizó para dar el **Compuesto 11** (35 mg, 39.11 µmoles, rendimiento al 30.98%). LCMS (ESI+): 886.6 (M+H). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.52 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 7.97 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.72 – 7.65 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.33 (ddd, J = 12.2, 7.8, 4.9 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.11 – 3.85 (m, 2H), 3.70 (d, J = 58.2 Hz, 4H), 3.21 (s, 4H), 2.93 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.85 – 2.65 (m, 2H), 2.67 – 2.52 (m, 1H), 2.49 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.90 (qd, J = 12.3, 4.7 Hz, 1H), 1.84 – 1.48 (m, 4H).

EJEMPLO 12

Síntesis de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 12

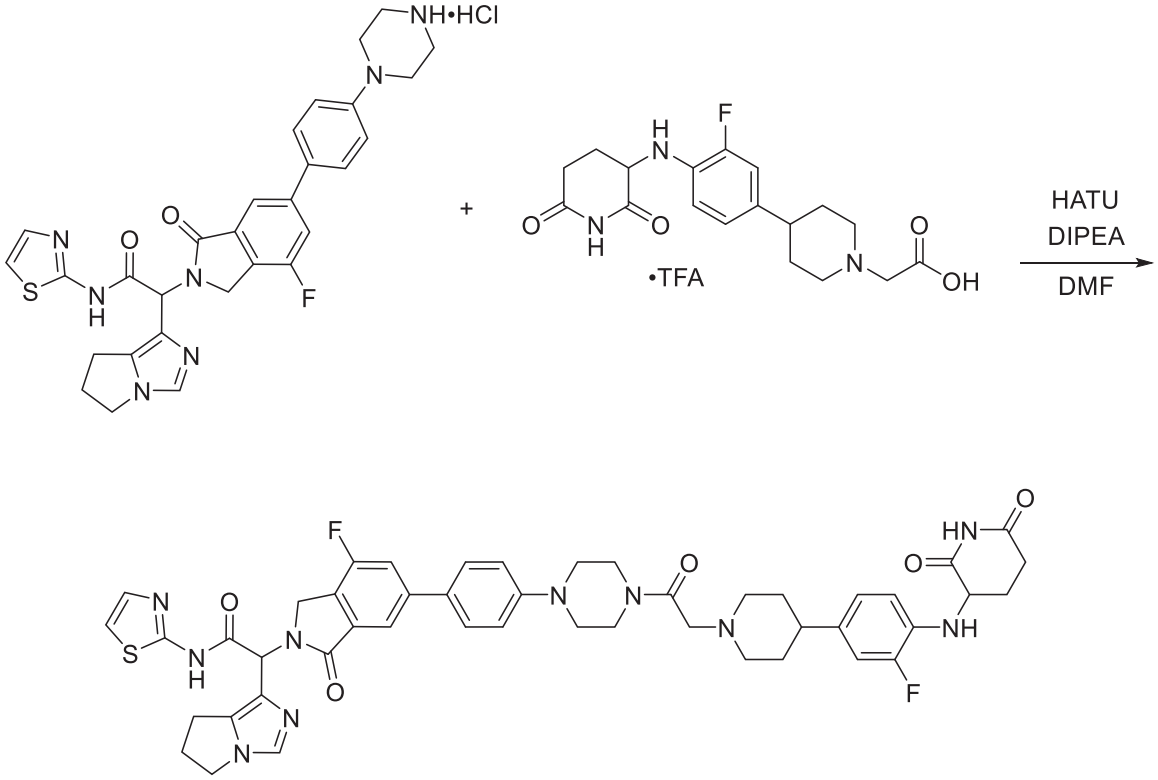




2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-(4-piperazin-1-ilfenil)isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida; clorhidrato (51.85 mg, 87.28 µmoles) y ácido 2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acético, sal de ácido trifluoroacético (50 mg, 104.73 µmoles) se mezclaron en DMF, la mezcla de reacción se enfrió a 0ºC. Se agregó N,N-diisopropiletilamina (56.40 mg, 436.39 µmoles, 76.01 µL) a la mezcla de reacción y se agregó HATU (43.14 mg, 113.46 µmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó con 4-5 gotas de TFA y se inyectó directamente en una columna RP de C18 (50 g C18) para la purificación usando un gradiente de eluyente de 5% a 100% de acetonitrilo (+0.1% de TFA) en agua (+0.1% de TFA). Las fracciones puras se neutralizaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado (60 mL), se extrajeron con una mezcla 1:4 de isopropanol:cloroformo. La capa orgánica se evaporó bajo presión reducida para producir un sólido. El sólido se disolvió en diclorometano, se inyectó en una columna de gel de sílice de 24 g lavada con diclorometano al 100 % y se purificó usando un gradiente de 0 % a 20 % de metanol en diclorometano durante 20 minutos. Las fracciones puras se evaporaron a presión reducida. El residuo crudo se disolvió en diclorometano, se transfirió a un frasco de 8 mL y se evaporó bajo presión reducida. Se agregaron 1 mL de agua + 1 mL de acetonitrilo, y la mezcla se sonicó a fondo, se sometió a vórtice y se sonicó nuevamente. La suspensión se congeló y se liofilizó para dar el **Compuesto 12** (20 mg, 21.48 µmoles, rendimiento al 24.62%). LCMS (ESI+): 903.7 (M+H). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.51 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 7.93 – 7.63 (m, 4H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.25 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.14 – 7.02 (m, 2H), 6.98 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.58 – 6.32 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.99 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.30 (td, J = 7.5, 3.9 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.85 – 3.45 (m, 4H), 3.25 (d, J = 34.8 Hz, 6H), 2.93 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.83 – 2.65 (m, 2H), 2.64 – 2.51 (m, 2H), 2.47 (m, 1H), 2.18 – 1.97 (m, 3H), 1.95 – 1.76 (m, 1H), 1.66 (m, 4H).

EJEMPLO 13

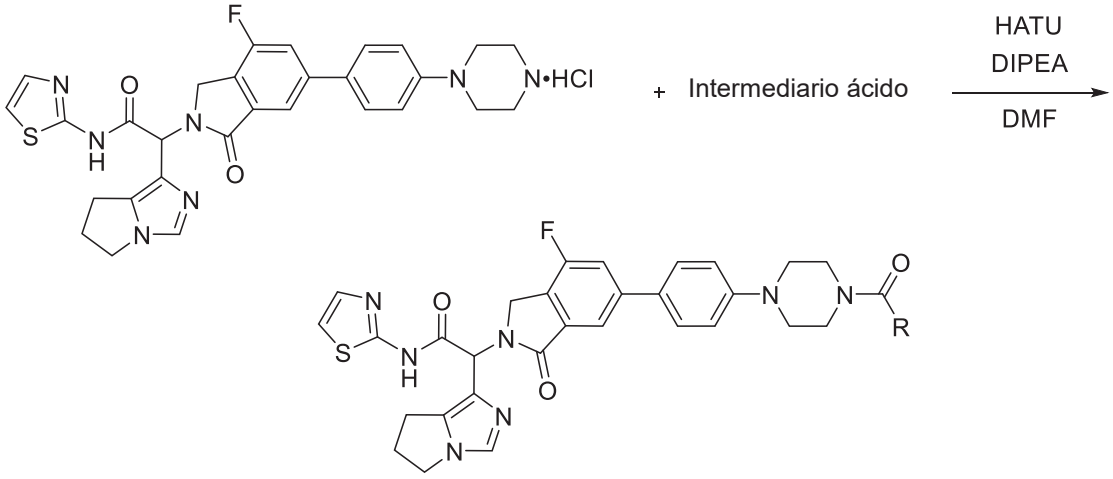
Síntesis de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-3-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 13



2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-(4-piperazin-1-ilfenil)isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida; clorhidrato (48.5 mg, 81.64 µmoles) y ácido 2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-3-fluoro-fenil]-1-piperidil]acético, sal de ácido trifluoroacético (46.77 mg, 97.96 µmoles) se mezclaron en DMF, la mezcla de reacción se enfrió a 0ºC. Se agregó N,N-diisopropiletilamina (52.75 mg, 408.18 µmoles, 71.10 µL) a la mezcla de reacción y se agregó HATU (40.35 mg, 106.13 µmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante ***4*** horas mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó con 4-5 gotas de TFA y se inyectó directamente en una columna RP de C18 (50 g C18) para la purificación (5% a 100% de acetonitrilo +0.1% de TFA en agua +0.1% de TFA durante 12 minutos). Las fracciones puras se neutralizaron con NaHCO3 acuoso (60 mL), se extrajeron con una mezcla de isopropanol:cloroformo (1:4). La capa orgánica se evaporó bajo presión reducida para producir un sólido. El sólido se disolvió en diclorometano, se inyectó en una columna de gel de sílice de 24 g lavada con diclorometano al 100 % y se purificó usando un gradiente de 0 % a 20 % de metanol en diclorometano durante 20 minutos. Las fracciones puras se evaporaron a presión reducida. El residuo crudo se disolvió en diclorometano,

se transfirió a un frasco de 8 mL y se evaporó bajo presión reducida. El compuesto se disolvió en una mezcla de agua:acetonitrilo (1 mL:1 mL) y la mezcla se sonicó a fondo, se agitó en un vórtice y se sonicó nuevamente. La suspensión se congeló y se liofilizó para dar el **Compuesto 13** (15.5 mg, 16.65 µmoles, rendimiento al 20.40%). LCMS (ESI+) : 903.6 (M+H), ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.52 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 7.78 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 10.6, 1.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.26 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.94 (dd, J = 13.3, 1.9 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.38 (dd, J = 7.9, 2.4 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.35 (ddd, J = 12.6, 7.9, 5.2 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.10 – 3.88 (m, 2H), 3.69 (d, J = 54.2 Hz, 4H), 3.26 (d, J = 31.5 Hz, 6H), 2.93 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.83 – 2.69 (m, 1H), 2.63 – 2.52 (m, 1H), 2.50 – 2.25 (m, 2H), 2.25 – 1.88 (m, 4H), 1.73 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.58 (q, J = 12.1 Hz, 2H).

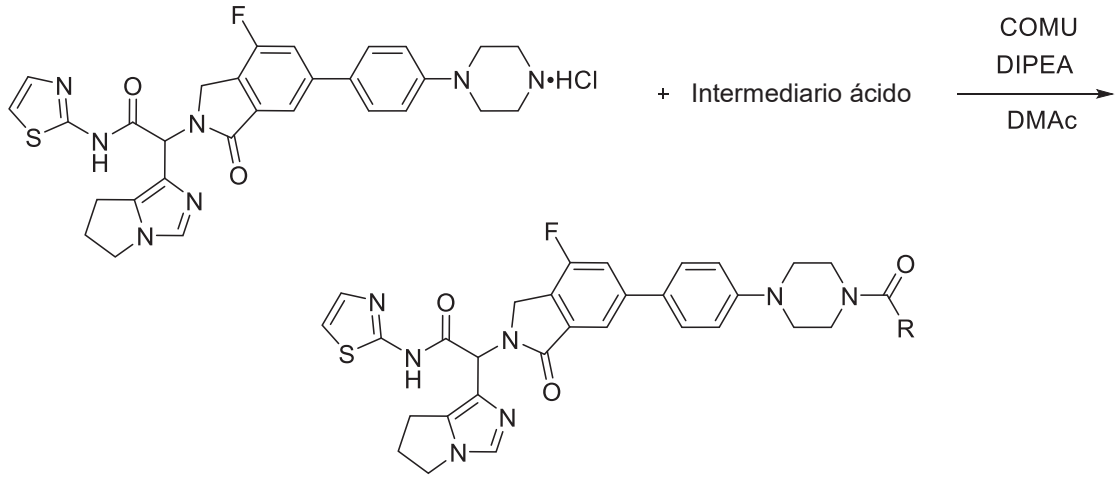
Procedimiento general A1 para el acoplamiento de clorhidrato de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-(4-piperazin-1-ilfenil)isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida con ácidos



Clorhidrato de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-(4-piperazin-1-ilfenil)isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (1 equiv.) y el intermediario ácido apropiado (1.2 equiv.) se mezclaron en DMF (0.2 M), la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. N,N-diisopropiletilamina (5 equiv.) se agregó a la mezcla de reacción y HATU (1.3 equiv.) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante ***4*** horas mientas se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó con 4-5 gotas de TFA, y se inyectó directamente en una columna RP de C18 (50 g C18) para la purificación usando un gradiente de eluyente de 5% a 100% de acetonitrilo (+0.1% de TFA) en agua (+0.1% de TFA). Las fracciones puras se neutralizaron con NaHCO3 acuoso acuoso, se extrajeron con una mezcla de isopropanol:cloroformo (1:4). La capa orgánica se evaporó bajo presión reducida para producir un sólido. El sólido se disolvió en diclorometano y se inyectó en una columna de gel de sílice

de 24 g lavada con diclorometano al 100 % y se purificó usando un gradiente de 0 % a 20 % de metanol en diclorometano durante 20 minutos. Las fracciones puras se evaporaron a presión reducida. El residuo crudo se disolvió en diclorometano, se transfirió a un frasco de 8 mL y se evaporó bajo presión reducida. El compuesto se suspendió en una mezcla de acetonitrilo:agua y la mezcla se sonicó a fondo y se sometió a vórtice. La suspensión se congeló y liofilizó para dar el compuesto del título.

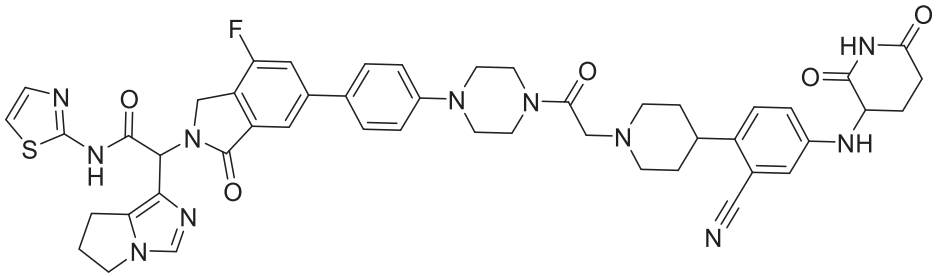
Procedimiento general B1 para el acoplamiento de clorhidrato de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-(4-piperazin-1-ilfenil)isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida con ácidos



A una solución de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-(4-piperazin-1-ilfenil)isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (1 equiv.) y el intermediario de ácido apropiado (1.2 equiv.) en DMAc (0.2 M) se agregó N,N-Diisopropiletilamina (34.77 mg, 268.99 µmoles, 46.85 µL) y hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)dimetilamino-morfolino-carbenio (57.60 mg, 134.50 µmoles) a 0 ºC la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida y el crudo se purificó por HPLC prep. bajo las siguientes condiciones: Columna: Agilent preparative C18 (50*21.2 mm, 5 µm). Mezcla eluyente: 10 mM de acetato de amonio en agua:Acetonitrilo. Las fracciones puras se liofilizaron para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 14

2-[6-[4-[4-[2-[4-[2-ciano-4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 14



Procedimiento general A1

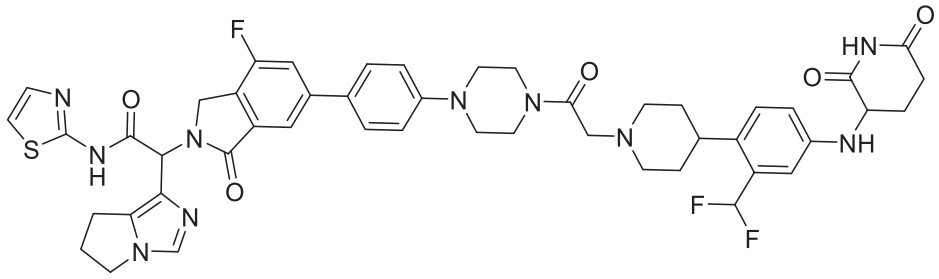
LCMS (ESI+): 910.5 (M+H)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.52 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 7.78 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 10.6, 1.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.25 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.80 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.39 (ddd, J = 12.3, 7.9, 4.9 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 3.98 (ddd, J = 10.2, 8.0, 4.8 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.61 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.27 (dd, J = 32.1, 12.0 Hz, 3H), 2.97 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.85 – 2.52 (m, 3H), 2.30 – 1.96 (m, 3H), 1.89 (dt, J = 12.3, 6.1 Hz, 1H), 1.69 (s, 4H).

Rendimiento al 50%.

EJEMPLO 15

2-[6-[4-[4-[2-[4-[2-(difluorometil)-4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 15



Procedimiento general A1

LCMS (ESI+): 935.7 (M+H)

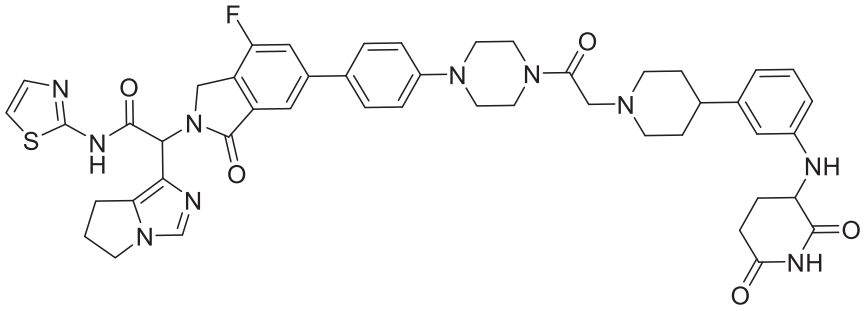
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.52 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 7.79 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 10.6, 1.4 Hz, 1H), 7.72 – 7.65 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.26

(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.12 – 7.01 (m, 2H), 6.87 – 6.68 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 6.00 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 4.33 (ddd, *J* = 12.2, 7.8, 4.9 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 4.15 – 3.90 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.93 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 2.75 (dtt, *J* = 19.2, 12.6, 6.4 Hz, 2H), 2.63 – 2.52 (m, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.25 – 1.98 (m, 3H), 1.90 (tt, *J* = 12.0, 6.1 Hz, 1H), 1.65 (d, *J* = 21.2 Hz, 4H).

Rendimiento al 26%.

EJEMPLO 16

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(3-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperazin-1-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, Compuesto 16



Procedimiento general A1

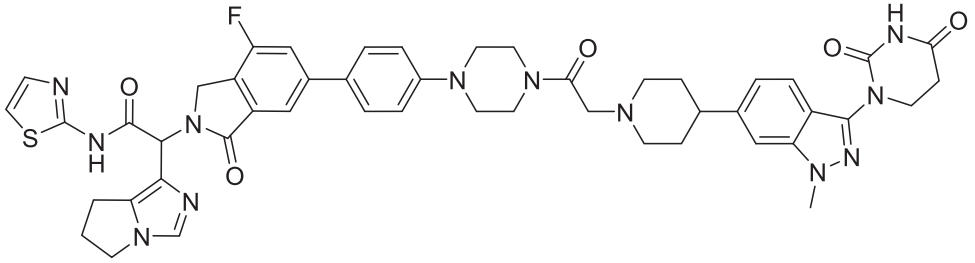
LCMS (ESI+) 885.2 (M+H)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.52 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 7.89 – 7.65 (m, 4H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.37 (s, 3H), 7.26 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.99 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.57 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.54 – 6.38 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 4.32 (ddd, *J* = 11.9, 7.5, 4.8 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 4.09 – 3.87 (m, 2H), 3.77 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.62 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.33 – 3.25 (m, 7H), 3.22 (d, *J* = 7.4 Hz, 4H), 2.95 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 2.88 – 2.68 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.47 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 2.44 – 2.28 (m, 1H), 2.10 (m, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.80 – 1.53 (m, 4H).

Rendimiento al 15%.

EJEMPLO 17

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)piperidin-1-il)acetil)piperazin-1-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, Compuesto 17



Procedimiento general A1

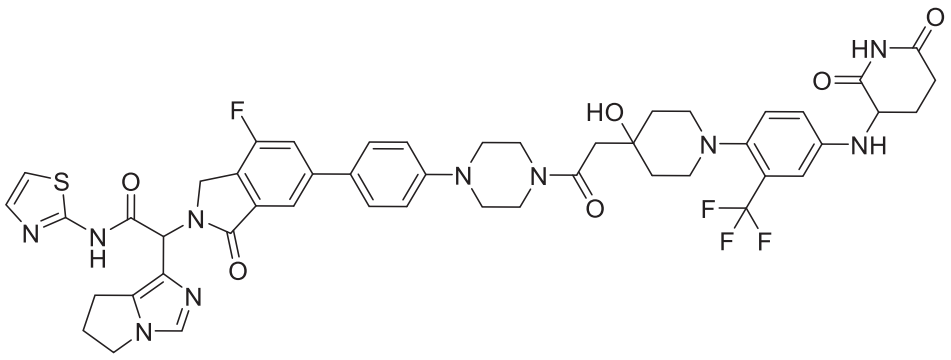
LCMS (ESI+) 925.4 (M+H)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 12.51 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 7.82 – 7.64 (m, 4H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 18.9, 8.5 Hz, 3H), 6.15 (s, 1H), 4.80 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 4.00 (s, 4H), 3.90 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.27 – 3.12 (m, 4H), 2.99 (s, 2H), 2.74 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 2.17 (s, 2H), 1.80 (d, *J* = 20.6 Hz, 4H).

Rendimiento al 25%.

<u>EJEMPLO 18</u>

<u>2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(4-(2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)fenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)piperazin-1-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, Compuesto 18</u>



Procedimiento general B1

LCMS (ESI+) 969.3 (M+H)

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-*d6*): δ 12.48 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 7.78-7.69 (m, 4H), 7.57 (s, 1H), 7.39

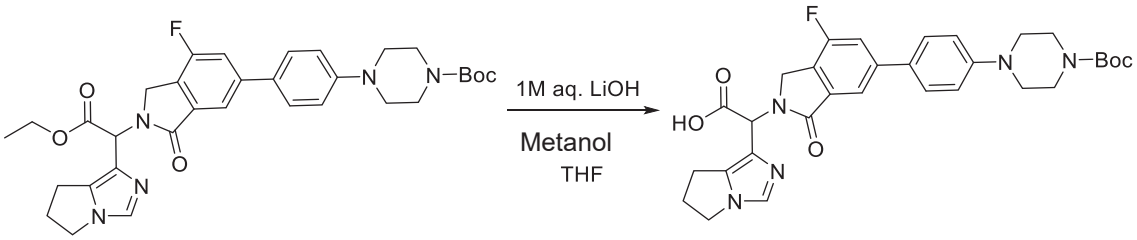
(bs, 1H), 7.32 (d, J = 9.20 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.80 Hz, 3H), 6.92-6.88 (m, 2H), 6.16 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 6.05 (bs, 1H), 4.93-4.90 (m, 2H), 4.41-4.35 (m, 1H), 4.21 (d, J = 17.60 Hz, 2H), 4.00-3.97 (m, 2H), 3.71 (bd, J = 26.00 Hz, 3H), 3.25-3.19 (m, 3H), 3.05-2.89 (m, 2H), 2.79-2.70 (m, 3H), 2.68-2.67 (m, 5H), 2.10-2.07 (m, 1H), 2.06-1.92 (m, 1H), 1.26-1.15 (m, 6H).

Rendimiento al 12%.

EJEMPLO 19.

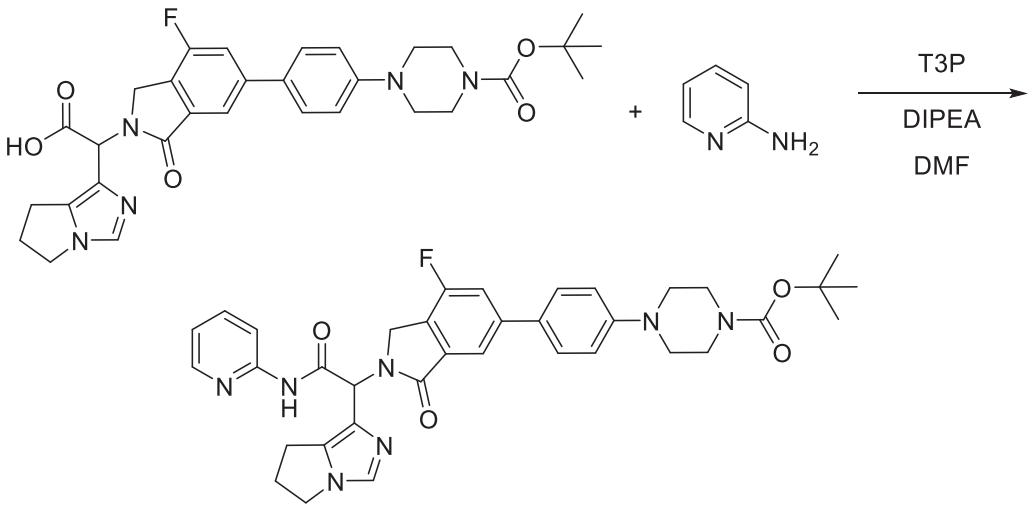
Síntesis de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperazin-1-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(piridin-2-il)acetamida, Compuesto 19

Paso 1: Ácido 2-[6-[4-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acético



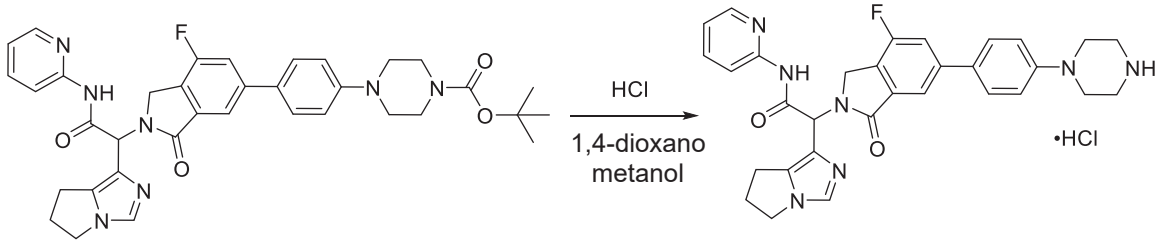
A una solución de terc-butil 4-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]piperazin-1-carboxilato (Ejemplo 5, paso 2) (1.1 g, 1.82 mmoles) en THF (6 mL) y metanol (6 mL) se agregó hidróxido de litio monohidratado 1 M, agua al 98 % (6 ml) (76.46 mg, 1.82 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró para obtener un crudo que se disolvió en 5 mL de agua y se acidificó usando sal de hidrogenosulfato de potasio (pH 1-2). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con solución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar ácido 2-[6-[4-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acético (700 mg, 942.2 µmoles, rendimiento al 50.7%). LCMS (ESI+): m/z 576.1 (M+H+)

Paso 2: terc-butil 4-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(2-piridilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]piperazin-1-carboxilato



A una solución de ácido 2-[6-[4-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acético (250 mg, 434.31 µmoles) en DMF (3 mL) se agregó y N,N-diisopropil etil amina (378.23 µL, 280.65 mg, 2.17 mmoles) y anhídrido propilfosfónico, solución al 50 % en acetato de etilo (276.38 mg, 868.61 µmoles) a 0 °C. Después de 15 min, se agregó piridin-2-amina (40.87 mg, 434.31 µmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 16 h.. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y salmuera, la capa orgánica se secó sobre Na2SO4, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea, eluyendo con 3% de metanol/diclorometano. Las fracciones apropiadas se combinaron y evaporaron al vacío para producir terc-butil 4-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(2-piridilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]piperazin-1-carboxilato (105 mg, 161 µmoles, rendimiento al 37%) LCMS m/z 652.3 (M+H+).

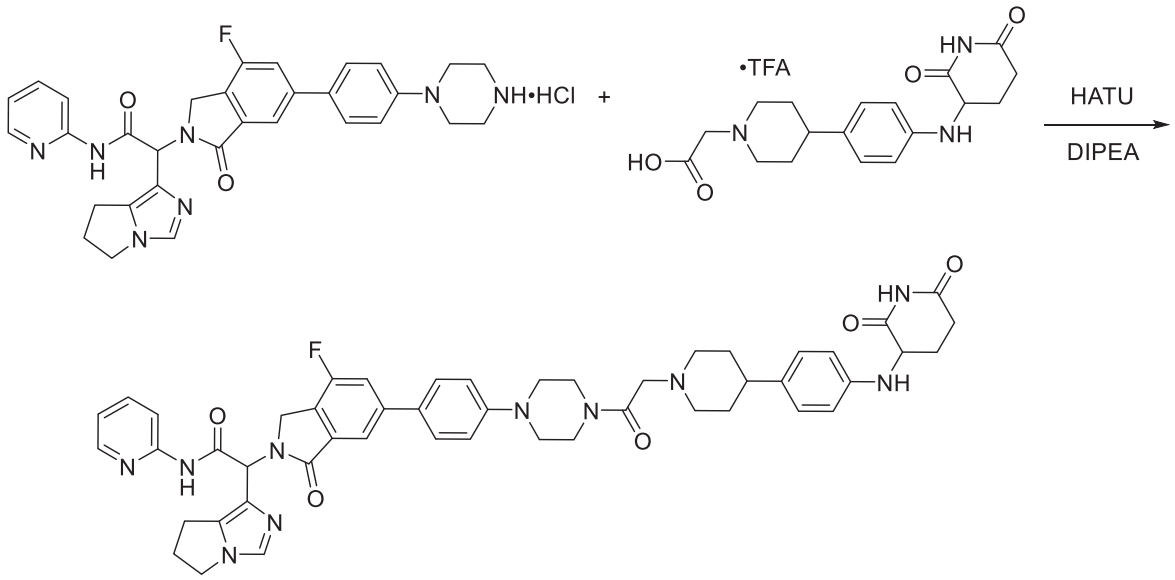
Paso 3: Clorhidrato de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-(4-piperazin-1-ilfenil)isoindolin-2-il]-N-(2-piridil)acetamida



Clorhidrato de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-(4-piperazin-1-ilfenil)isoindolin-2-il]-N-(2-piridil)acetamida se obtuvo en rendimiento al 83% de terc-butil 4-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(2-piridilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]piperazin-1-carboxilato utilizando el mismo procedimiento (*Ejemplo 5, paso 4*). LCMS (ESI+):

552.3 (M+H).

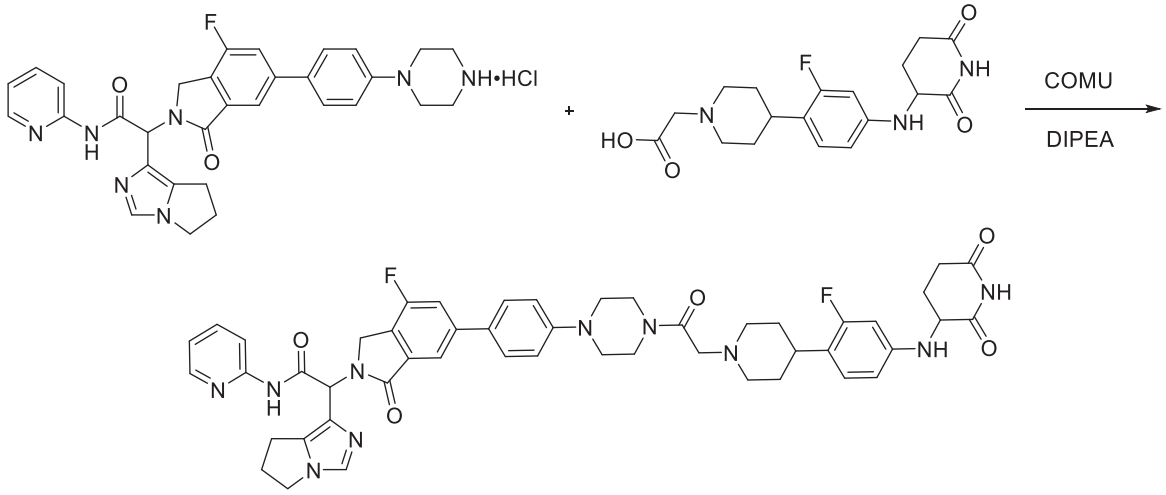
Paso 4: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(4-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperazin-1-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(piridin-2-il)acetamida



A una solución de ácido 2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acético (61.38 mg, 177.70 µmoles) en DMAc (1 mL) se agregó N,N-diisopropil etil amina (104.39 mg, 807.72 µmoles, 140.69 µL) y COMU (83.02 mg, 193.85 µmoles) a 0 °C. Después de 15 min, 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-(4-piperazin-1-ilfenil)isoindolin-2-il]-N-(2-piridil)acetamida (95 mg, 161.54 µmoles) se agregó. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se extinguió con agua helada y el sólido se precipitó. El crudo se purificó por cromatografía de fase inversa utilizando una columna de C-18 (30 g) (0-100% de 0.1% de NH4OAc en agua y acetonitrilo). Las fracciones se liofilizaron para dar el **Compuesto 19** del producto deseado (14 mg, 14.81 µmoles, rendimiento al 9.2%) como un sólido color blanco. LCMS (ESI+): 879.3 (M+H); ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): 10.82 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 8.26-8.25 (m, 1H), 8.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.69-7.58 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.07-7.00 (m, 3H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.53 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.58 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.20-4.15 (m, 2H), 3.96-3.90 (m, 2H), 3.69-3.65 (m, 2H), 3.59-3.55 (m, 2H), 3.27-3.20 (m, 2H), 3.13-3.05 (m, 5H), 2.89-2.84 (m, 2H), 2.72-2.69 (m, 2H), 2.25-2.20 (m, 4H), 2.02-2.00 (m, 2H), 1.85-1.83 (m, 1H), 1.80-1.80 (m, 1H), 1.69-1.61 (m, 2H), 1.58-1.49 (m, 2H).

EJEMPLO 20

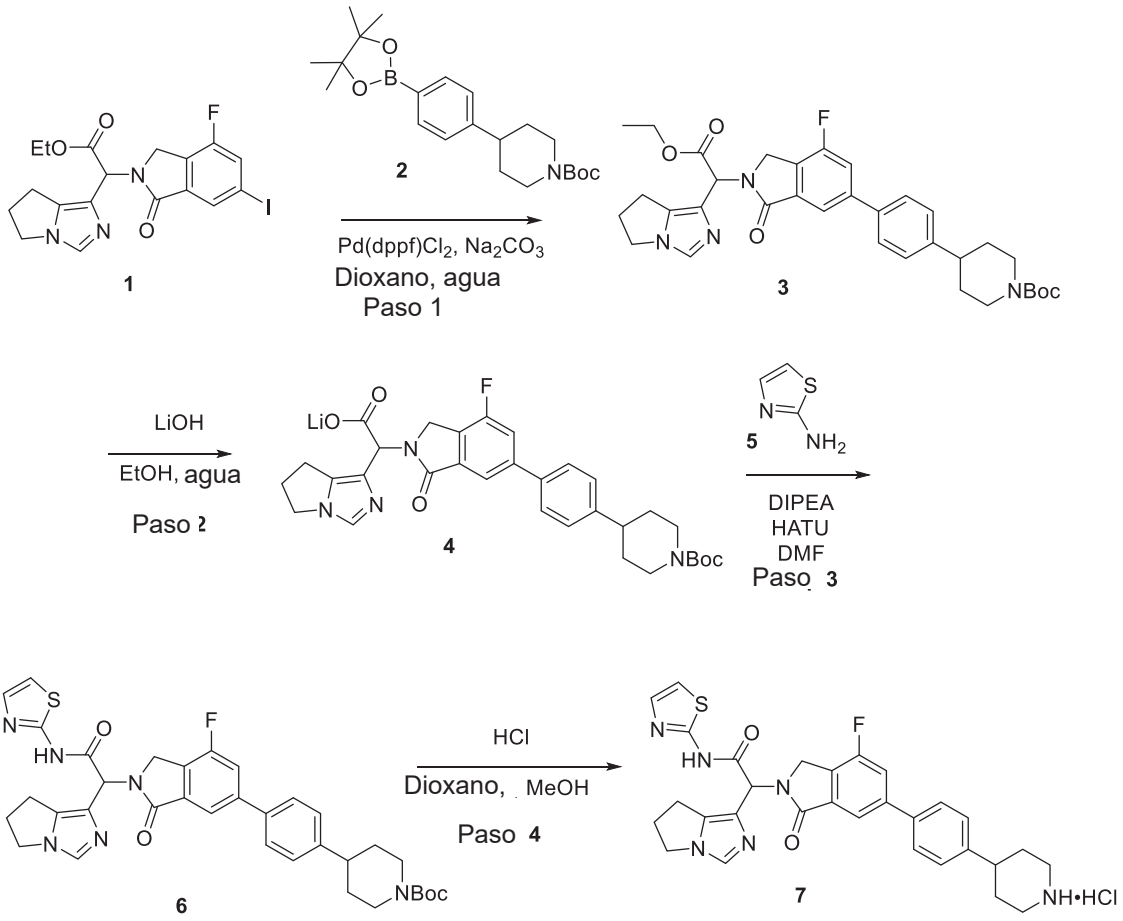
Síntesis de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-(2-piridil)acetamida, Compuesto 20



A una solución de ácido 2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acético (27.19 mg, 74.82 µmoles) en DMAc (1 mL) se agregó N,N-diisopropil etil amina (43.95 mg, 340.09 µmoles, 59.24 µL) y COMU (37.29 mg, 87.06 µmoles) a 0 °C. Después de 15 min 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-(4-piperazin-1-ilfenil)isoindolin-2-il]-N-(2-piridil)acetamida (40 mg, 68.02 µmoles) se agregó y la reacción se agitó durante 2 h. Se agregó agua (2 mL) a la mezcla de reacción sobre la que se produce la precipitación. El precipitado sólido se recolectó por filtración y se disolvió en diclorometano, luego la solución se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía de C18 de fase inversa (0-100% de 0.1% de NH4OAc en agua y acetonitrilo). Las fracciones se liofilizaron para obtener el producto deseado como el **Compuesto 20** del sólido color blanco (2.5 mg, 2.70 µmoles, rendimiento al 4%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+): 897.3 ($M+H^+$), ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): 10.82 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.26-8.25 (m, 1H), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.75-7.61 (m, 6H), 7.54 (s, 1H), 7.07-7.00 (m, 3H), 6.91 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.38-6.35 (m, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.93 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 4.15 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.01-3.87 (m, 3H), 3.71-3.69 (m, 2H), 3.02-3.55 (m, 2H), 3.27-3.18 (m, 2H), 3.18-3.10 (m, 4H), 2.86 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.74-2.70 (m, 2H), 2.69-2.61 (m, 4H), 2.13-2.03 (m, 3H), 1.84-1.81 (m, 1H), 1.69-1.58 (m, 4H).

EJEMPLO 21

Síntesis de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(1-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, Compuesto 21



Paso 1: Terc-butil 4-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]piperidin-1-carboxilato

En un matraz de fondo redondo de 100-mL, etil 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)acetato (0.48 g, 1.02 mmoles) y terc-butil 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidin-1-carboxilato (534.86 mg, 1.38 mmoles) se disolvieron en dioxano (8.11 mL) y Pd(dppf)Cl_2·CH_2Cl_2 (41.77 mg, 51.15 µmoles) y tBuXPhos (64.57 mg, 102.29 µmoles) se agregaron, seguido de carbonato de sodio (238.52 mg, 2.25 mmoles) disuelto en agua (2.03 mL) agua (2.03 mL). La mezcla se desgasificó con nitrógeno. La reacción se tapó con un septo, con una entrada de nitrógeno y se calentó a 80 °C en un bloque de calentamiento durante 3 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se separó de la capa acuosa, así como del

precipitado sólido. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (0-10 % de metanol en acetato de etilo) para dar terc-butil 4-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]piperidin-1-carboxilato (0.364 g, 603.95 µmoles, rendimiento al 59.04%) como una espuma de color naranja pálido. LCMS: Rt = 1.473 min., MS (ESI+): 603.8 (M+H) / 503.7 (M-Boc+H).

Paso 2: [2-[6-[4-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetil]oxilitio

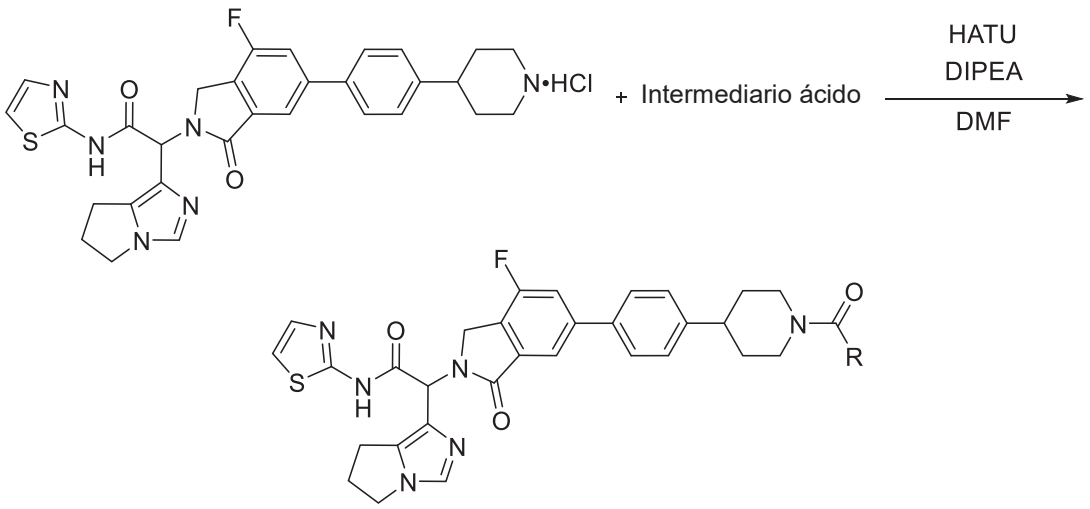
[2-[6-[4-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetil]oxilitio se obtuvo en rendimiento cuantitativo de terc-butil 4-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]piperidin-1-carboxilato utilizando un procedimiento similar al utilizado para el *Ejemplo 5, paso 2* LCMS (ESI+): 575.4 (M+H)

Paso 3: terc-butil 4-(4-(2-(1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil)-7-fluoro-3-oxoisoindolin-5-il)fenil)piperidin-1-carboxilato terc-butil 4-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]piperidin-1-carboxilato se obtuvo en rendimiento al 66% de **ácido 2-[6-[4-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acético utilizando un procedimiento similar al utilizado para el *Ejemplo 5, paso 3***. LCMS (ESI+): 657.2 ($M+H^+$)

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

Clorhidrato de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[4-(4-piperidil)fenil]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida se obtuvo de terc-butil 4-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]piperidin-1-carboxilato utilizando un procedimiento similar al utilizado para el *Ejemplo 5, Paso 4*

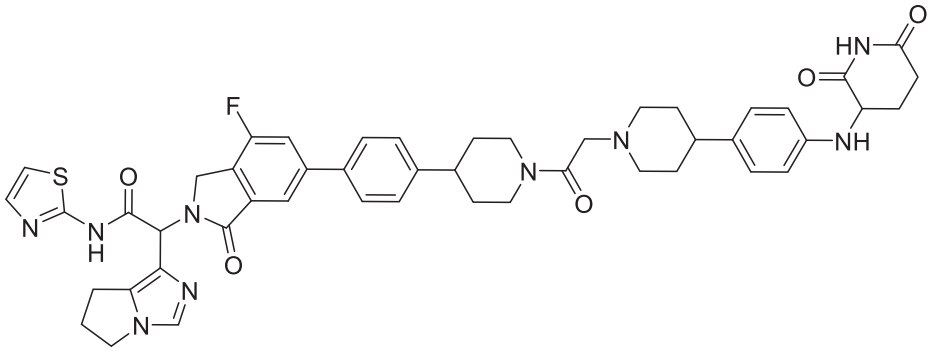
Procedimiento general para el acoplamiento de ácidos a 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-1-oxo-6-(4-(piperidin-4-il)fenil)isoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida:



2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-1-oxo-6-(4-(piperidin-4-il)fenil)isoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida (1 equiv.) y el intermediario de ácido apropiado (1.2 equiv) se mezclaron en DMF y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. N,N-Diisopropiletilamina (5 equiv.) se agregó a la mezcla de reacción y HATU (1.3 equiv.) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante ***4*** horas mientas se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó con 4-5 gotas de TFA y se inyectó directamente en una columna de C18 (50 g C18) para la purificación (5% a 100% de acetonitrilo (+0.1% de TFA) en agua (+0.1% de TFA) durante 12 minutos). Las fracciones puras se neutralizaron con NaHCO3 acuoso acuoso (ca. 60 mL), se extrajeron con una mezcla 1:4 de isopropanol:cloroformo (1:1). La capa orgánica se evaporó bajo presión reducida para producir un sólido. El sólido se disolvió en diclorometano y se inyectó en una columna de gel de sílice de 24 g lavada con diclorometano al 100 % y se purificó usando un gradiente de 0 % a 20 % de metanol en diclorometano durante 20 minutos. Las fracciones puras se evaporaron a presión reducida. El residuo crudo se disolvió en diclorometano, se transfirió a un frasco de 8 mL y se evaporó bajo presión reducida. Se agregaron agua (1 mL) y acetonitrilo (1 mL), y la mezcla se sonicó a fondo, se sometió a vórtice y se sonicó nuevamente. La suspensión se congeló y liofilizó para dar el compuesto del título.

EJEMPLO 21

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(1-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, Compuesto 21



Hecho usando el procedimiento general para el acoplamiento de ácidos a 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-1-oxo-6-(4-(piperidin-4-il)fenil)isoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida.

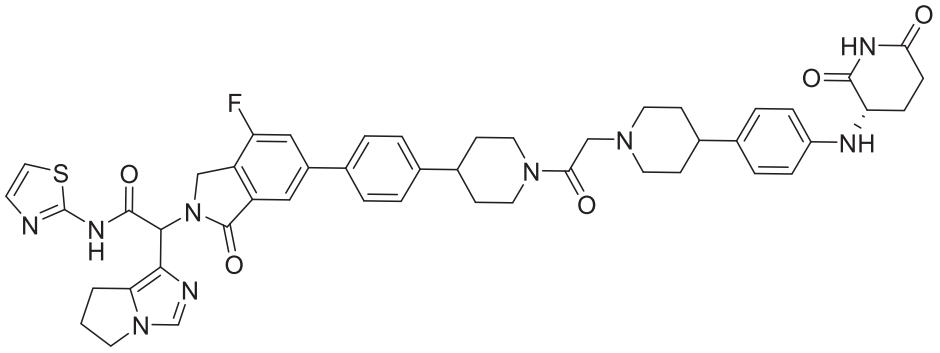
LCMS (ESI+) 884.6 (M+H)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.52 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 7.94 – 7.78 (m, 2H), 7.77 – 7.68 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.45 – 7.31 (m, 2H), 7.26 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.06 – 6.84 (m, 2H), 6.72 – 6.50 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.64 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.29 – 4.13 (m, 3H), 4.10 – 3.86 (m, 2H), 3.28 (s, 1H), 3.22 – 3.02 (m, 2H), 3.02 – 2.53 (m, 6H), 2.50 – 2.43 (m, 1H), 2.33 (ddd, J = 11.8, 9.6, 5.9 Hz, 1H), 2.19 – 1.99 (m, 3H), 1.94 – 1.34 (m, 9H).

Rendimiento al 24.5%.

EJEMPLO 22

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(1-(2-(4-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, Compuesto 22

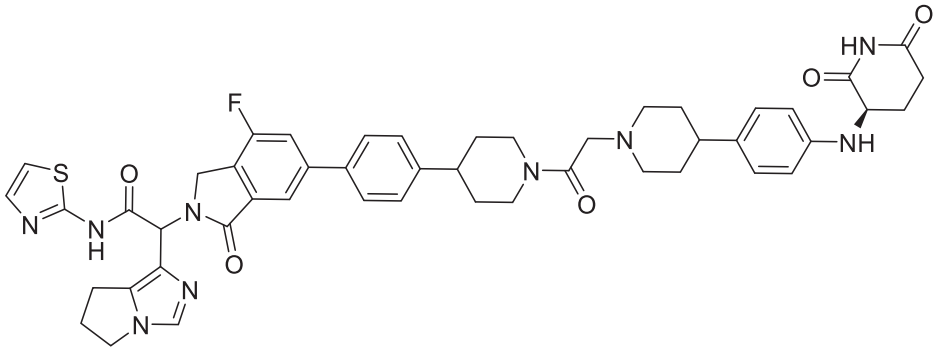


Hecho usando el procedimiento general para el acoplamiento de ácidos a 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-

c]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-1-oxo-6-(4-(piperidin-4-il)fenil)isoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida.
LCMS (ESI+) 884.6 (M+H)
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.52 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 7.86 – 7.77 (m, 2H), 7.77 – 7.71 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.40 – 7.34 (m, 2H), 7.26 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.98 – 6.92 (m, 2H), 6.65 – 6.57 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.31 – 4.20 (m, 3H), 4.05 – 3.93 (m, 3H), 3.28 (s, 1H), 3.09 (m, 2H), 3.01 – 2.56 (m, 8H), 2.42 – 2.28 (m, 1H), 2.09 (m, 3H), 2.00 – 1.35 (m, 8H).
Rendimiento al 15.5%.

EJEMPLO 23

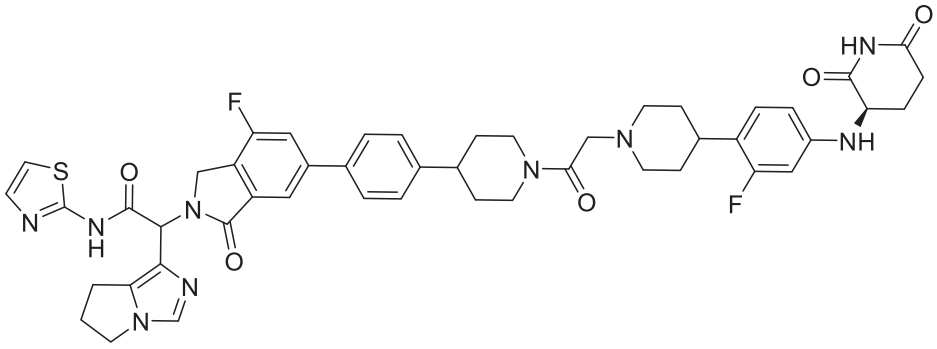
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(1-(2-(4-(4-(((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, Compuesto 23



Hecho usando el procedimiento general para el acoplamiento de ácidos a 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-1-oxo-6-(4-(piperidin-4-il)fenil)isoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida.
LCMS (ESI+) 884.5 (M+H)
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.52 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 7.86 – 7.77 (m, 2H), 7.77 – 7.71 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.40 – 7.34 (m, 2H), 7.26 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.98 – 6.92 (m, 2H), 6.65 – 6.57 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.31 – 4.20 (m, 3H), 4.05 – 3.93 (m, 3H), 3.28 (s, 1H), 3.09 (m, 2H), 3.01 – 2.56 (m, 8H), 2.42 – 2.28 (m, 1H), 2.09 (m, 3H), 2.00 – 1.35 (m, 8H).
Rendimiento al 26.6%.

EJEMPLO 24

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(1-(2-(4-(4-(((R)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, Compuesto 24



Hecho usando el procedimiento general para el acoplamiento de ácidos a 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-1-oxo-6-(4-(piperidin-4-il)fenil)isoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida.

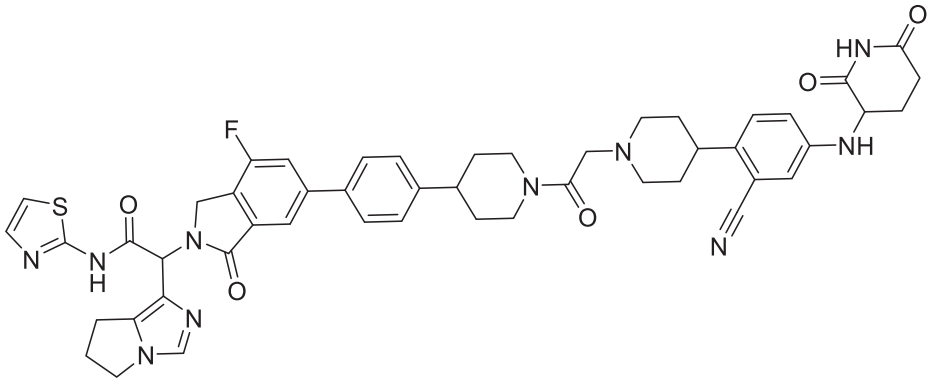
LCMS (ESI+) 902.1 (M+H)

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.51 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), δ 7.81 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.48 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.42 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 6.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.55-4.52 (m, 1H), 4.32-4.22 (m, 3H), 4.00-3.94 (m, 2H), 3.31-2.25 (m, 1H), 3.11-3.07 (m, 2H), 2.94-2.77 (m, 3H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.65-2.60 (m, 3H), 2.09-2.07 (m, 4H), 1.90-1.85 (m, 4H), 1.75-1.66 (m, 5H), 1.56-1.41 (m, 1H).

Rendimiento al 12%.

EJEMPLO 25

2-(6-(4-(1-(2-(4-(2-ciano-4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, Compuesto 25



Hecho usando el procedimiento general para el acoplamiento de ácidos a 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-1-oxo-6-(4-(piperidin-4-il)fenil)isoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida.

LCMS (ESI+) 909.4 (M+H)

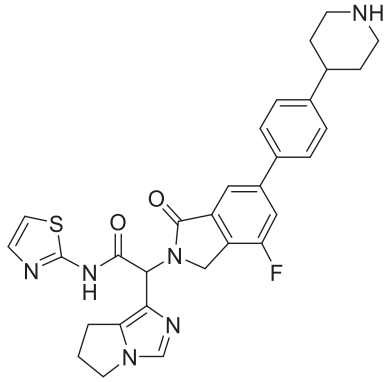
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.52 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 7.92 – 7.77 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.04 – 6.83 (m, 2H), 6.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.83 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 4.40 (ddd, J = 12.3, 7.8, 4.9 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 17.7 Hz, 2H), 4.05 – 3.85 (m, 2H), 3.22 – 3.05 (m, 3H), 3.04 – 2.93 (m, 2H), 2.93 – 2.52 (m, 9H), 2.27 – 1.99 (m, 3H), 1.98 – 1.80 (m, 3H), 1.70 (s, 5H), 1.49 (q, J = 12.3 Hz, 1H).

Rendimiento al 18.6%.

EJEMPLO 26

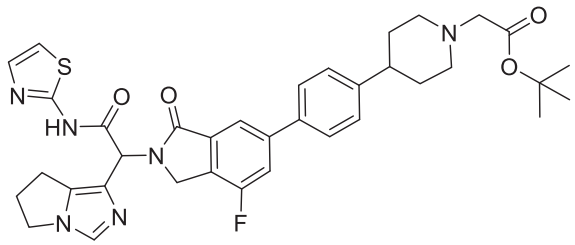
Síntesis de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[1-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]-2-oxo-etil]-4-piperidil]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 26

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



A una solución de terc-butil 4-[4-[2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]piperidin-1-carboxilato *(Ejemplo 21, paso 3)* (189 mg, 288 µmoles) en una mezcla de diclorometano (1.5 ml) y metanol (750 µl se agregó gota a gota HCl en Dioxano 4M (719 µl, 2.88 mmoles, Eq: 10). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los solventes se evaporaron y el residuo se disolvió en diclorometano y se lavaron con solución saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa se extrajo por segunda vez con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para producir (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[4-(4-piperidil)fenil]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (180 mg, 291 µmoles, rendimiento al 101 %) como un sólido color anaranjado. MS: m/e= 557.5 ($[M+H]^+$).

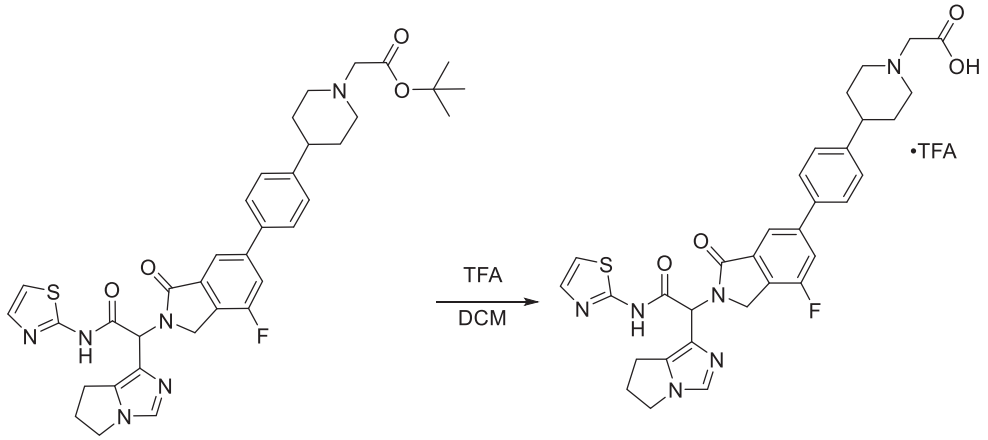
Paso 2: terc-Butil 2-[4-[4-[2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-1-piperidil]acetato



El compuesto del título se obtuvo como un aceite color amarillo, utilizando una química

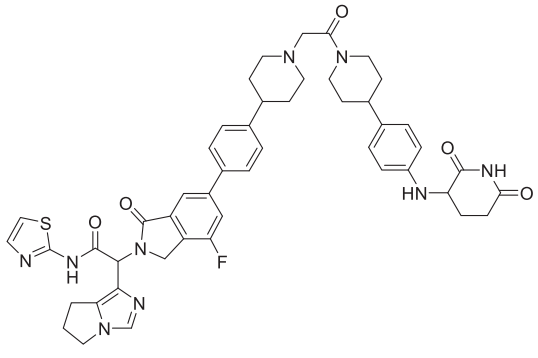
similar a la descrita en el Ejemplo 1, paso 3 a partir de (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[4-(4-piperidil)fenil]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida *(Ejemplo 11, paso 1)* y terc-butil 2-bromoacetato *(CAS 5292-43-3)*. MS: m/e= 671.4 ([M+H]$^+$).

Paso 3: Ácido 2-[4-[4-[2-[(1RS)-1-(6,7-Dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-1-piperidil]acético, sal de ácido 2,2,2-trifluoroacético.



A una solución agitada de terc-butil 2-(4-(4-(2-(1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil)-7-fluoro-3-oxoisoindolin-5-il)fenil)piperidin-1-il)acetato (10 mg, 14.9 µmoles, Eq: 1) en diclorometano (0.1 ml) se agregó TFA (34 mg, 23 µl, 298 µmoles, Eq: 20).La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16hr. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar ácido 2-[4-[4-[2-[(1S)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-1-piperidil]acético (15 mg, 20.6 µmoles, rendimiento al 138 %) como un sólido blanquecino. MS: m/e= 613.5 ([M+H]$^+$).

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

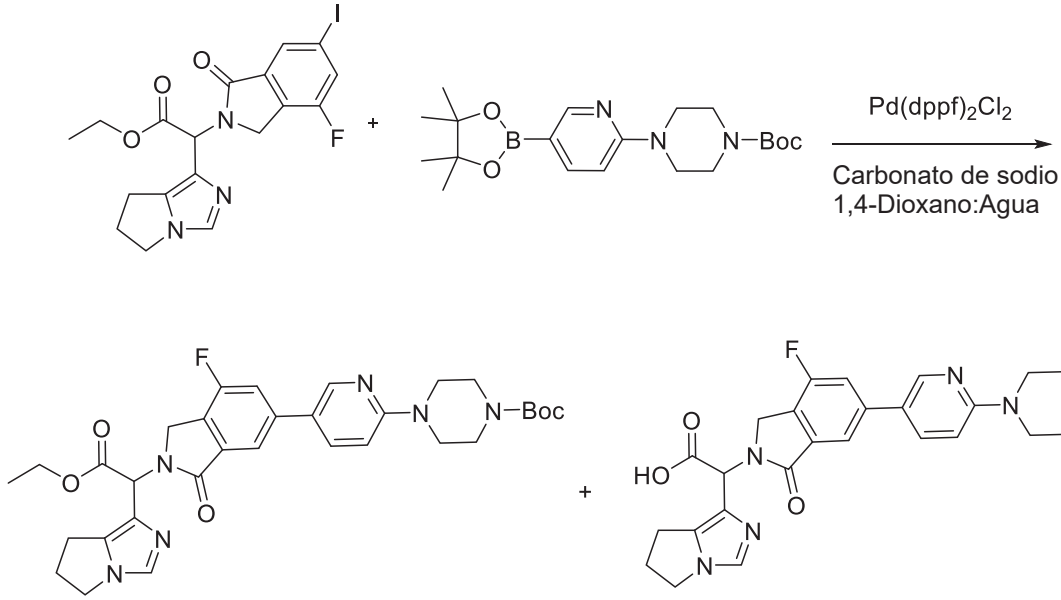


El compuesto del título, **Compuesto 26**, se obtuvo como una goma color blanca, MS: m/e = 884.7 ($[M+H]^+$), utilizando una química similar a la descrita en el ejemplo 4, paso 4 a partir de sal del ácido 2,2,2-trifluoroacético de ácido 2-[4-[4-[2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-1-piperidil]acético *(Ejemplo 11, paso 3)* y clorhidrato de (3RS)-3-[4-(4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona *(Ejemplo 1, paso 2).*

EJEMPLO 27

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]-3-piridil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 27

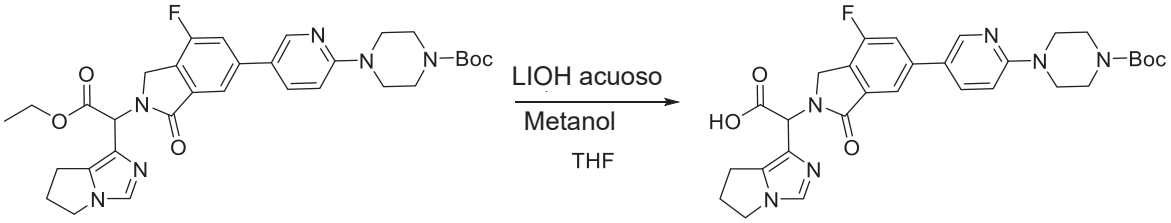
Paso 1: terc-butil 4-[5-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]-2-piridil]piperazin-1-carboxilato



Una solución de etil 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)acetato (1.5 g, 3.20 mmoles) y terc-butil 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]piperazin-1-carboxilato (1.87 g, 4.79 mmoles) en 1,4-Dioxano (20 mL) y agua (2 mL) se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Se agregó carbonato de sodio (677.61 mg, 6.39 mmoles) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (87.02 mg, 106.55 µmoles) a la mezcla de reacción y se purgó con gas nitrógeno durante 5 mins y luego se calienta a 80 °C durante 2 h en atmósfera inerte. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con agua helada (5 ml) y se extrajo utilizando acetato de etilo (3x15 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (15 ml), se secó con Na_2SO_4 y se concentró

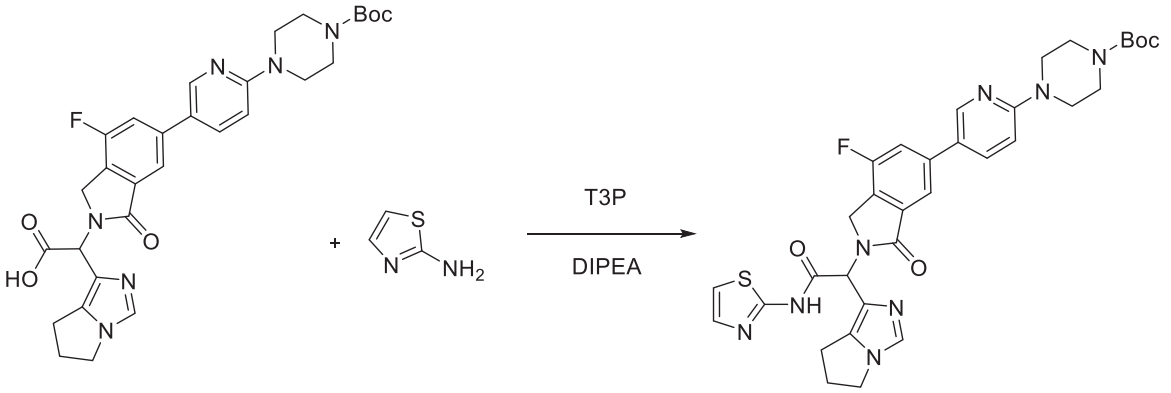
a presión reducida, para proporcionar una mezcla de terc-butil 4-[5-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]-2-piridil]piperazin-1-carboxilato y ácido 2-[6-[6-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-3-piridil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acético (2.2 g, 1.83 mmoles, rendimiento al 57.14%), que se usó en el siguiente paso sin más purificación. LCMS (ESI+): m/z 605.3 ($M+H^+$) y masa de producto hidrolizado de éster LCMS (ESI+): m/z 577.3 (M+H)

Paso 2: Ácido 2-[6-[6-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-3-piridil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acético



Se agregó hidróxido de litio 1 M monohidratado, 98 % (152.68 mg, 3.64 mmoles) disuelto en agua (20 ml) a una solución de terc-butil 4-[5-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]-2-piridil]piperazin-1-carboxilato (2.2 g, 3.64 mmoles) disuelto en THF (20 mL) y Metanol (20 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró, luego el residuo se disolvió en 50 mL de agua y se acidificó usando sal de KHSO4 (pH 1-2). El precipitado sólido se filtró y se secó al vacío para obtener el producto deseado ácido 2-[6-[6-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-3-piridil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acético (800 mg, 1.31 mmoles, rendimiento al 36.12%). LCMS (ESI+): [m/z: 577.0 (M+H+)]

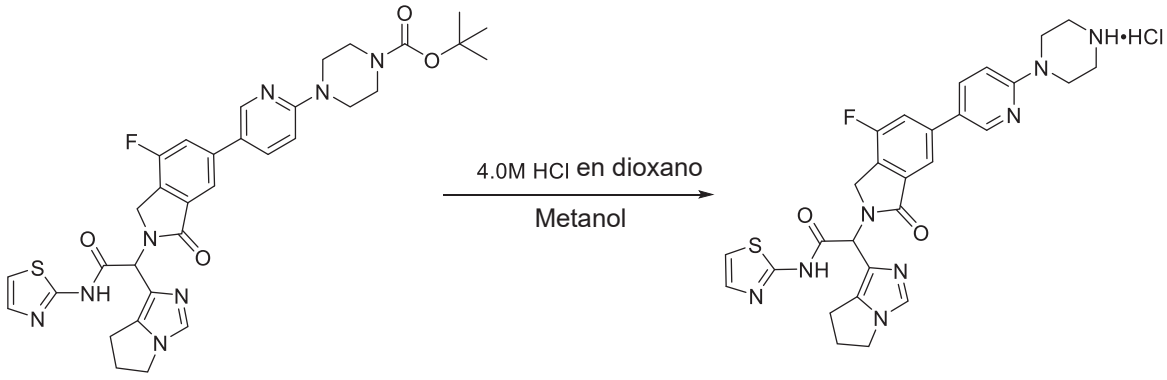
Paso 3: terc-butil 4-[5-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]-2-piridil]piperazin-1-carboxilato



A una solución de ácido 2-[6-[6-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-3-piridil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acético (700 mg, 1.21 mmoles) en DMF

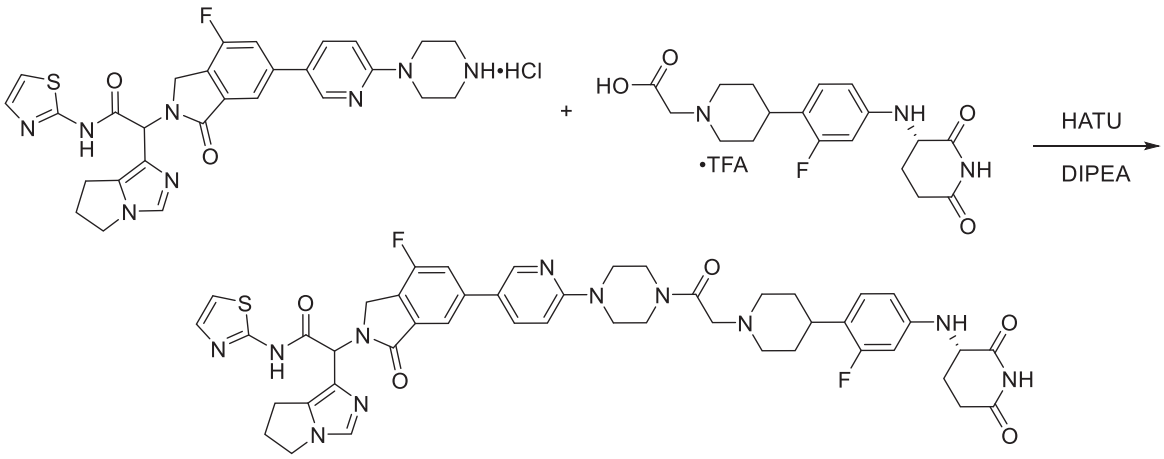
(10 mL) se agregó N,N-diisopropiletilamina (627.59 mg, 4.86 mmoles, 845.81 µL) y anhídrido propilfosfónico (T3P), solución al 50 % en acetato de etilo (772.36 mg, 2.43 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Tiazol-2-amina (145.88 mg, 1.46 mmoles) se agregó bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (35 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (45 ml), se secó con Na2SO4 y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de sílice usando una mezcla eluyente de metanol:diclorometano y las fracciones recolectadas se concentraron para producir terc-butil 4-[5-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]-2-piridil]piperazin-1-carboxilato (490 mg, 641.93 µmoles, rendimiento al 52.88%). LCMS (ESI+): (m/z: 659.2 [M+H])

Paso 4: Clorhidrato de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-(6-piperazin-1-il-3-piridil)isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



Se agregó solución de cloruro de hidrógeno 4.0 M en dioxano (1.46 mmoles, 66,42 µL) a una solución de terc-butil 4-[5-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]-2-piridil]piperazin-1-carboxilato (480 mg, 728.66 µmoles) en metanol (5 mL) a 0°C. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se concentró para obtener el producto crudo 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo- 6-(6-piperazin-1-il-3-piridil)isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (440 mg, 692.06 µmoles, rendimiento al 94.98 %) como sal clorhidrato. LCMS (m/z: 558.9 [M+1])

Paso 5: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(6-(4-(2-(4-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida

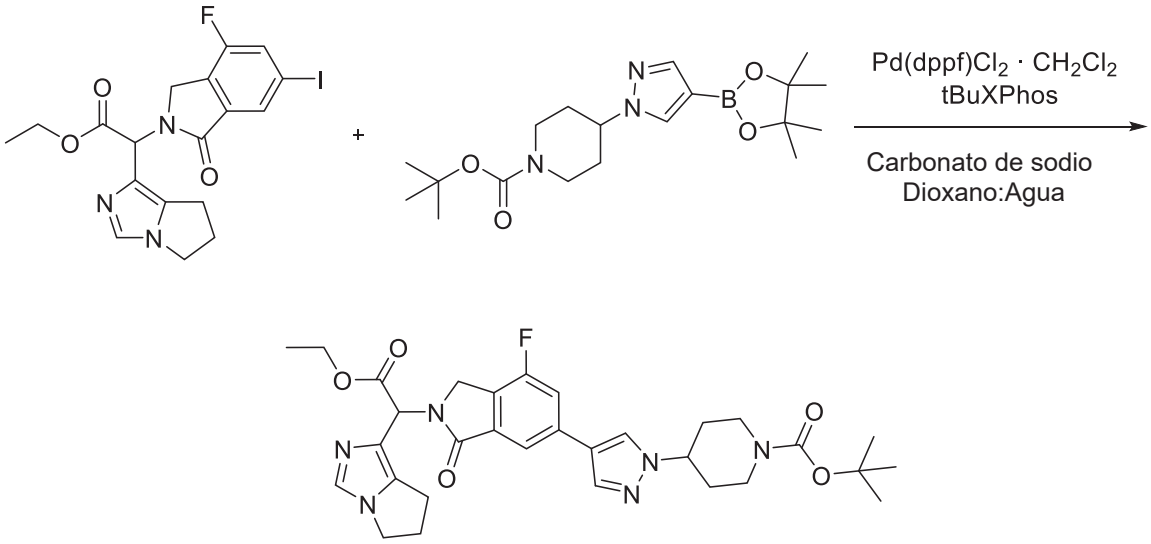


Una solución agitada de clorhidrato de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-(6-piperazin-1-il-3-piridil)isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (50 mg, 84.02 µmoles) y ácido 2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acético, sal de ácido trifluoroacético (36.64 mg, 76.74 µmoles) en DMF (1 mL) se enfrió a 0 °C. COMU (46.78 mg, 109.23 µmoles) se agregó a la mezcla de reacción seguido de N,N-Diisopropiletilamina (65.15 mg, 504.13 µmoles, 87.81 µL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción fue concentrada a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía de C18 de fase inversa (0-100% de 0.1%de NH4OAc en agua y acetonitrilo) para dar el **Compuesto 27** (18.2 mg, 19.3 µmoles, rendimiento al 12%). LCMS (ESI+) (m/z: 904.8 [M+1]), ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.53 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.49 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.02-6.97 (m, 2H), 6.53-6.45 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 6.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.30-4.28 (m, 1H), 4.24 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.02-3.97 (m, 2H), 3.75-3.67 (m, 4H), 3.59 (s, 4H), 3.23 (s, 2H), 2.94 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 2.77-2.68 (m, 2H), 2.59-2.58 (m, 4H), 2.10-2.07 (m, 4H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.66 (s, 4H).

EJEMPLO 28

Síntesis de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[1-[1-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]pirazol-4-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 28

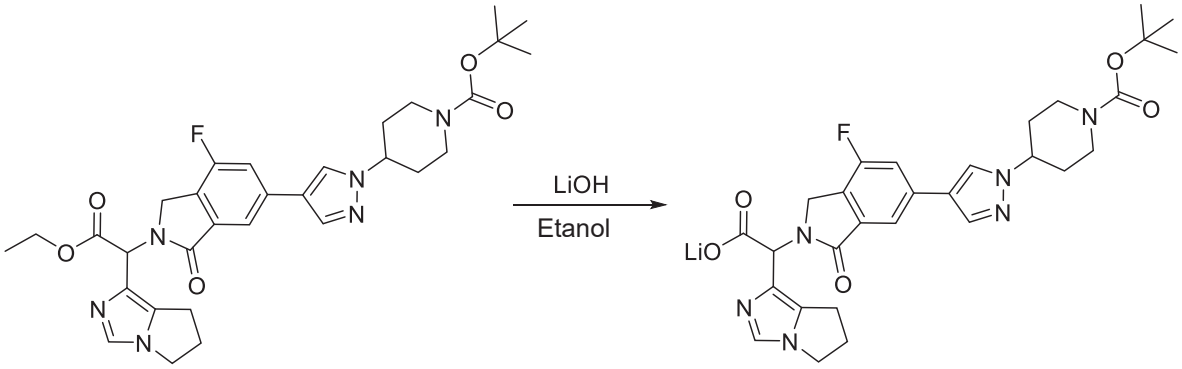
Paso 1: terc-butil 4-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato



En un matraz de fondo redondo de 100-mL, etil 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)acetato (530 mg, 1.13 mmoles) y terc-butil 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato (575.28 mg, 1.52 mmoles) se disolvieron en dioxano (6.4 mL), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II), complejo de diclorometano (46.12 mg, 56.47 µmoles) y tBuXPhos (71.30 mg, 112.95 µmoles) se agregaron, seguido de carbonato de sodio (263.37 mg, 2.48 mmoles) disuelto en agua (1.6 mL). La mezcla se desgasificó con nitrógeno. La reacción se tapó con un septo, con una entrada de nitrógeno y se calentó a 80 °C durante 2 hr. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se separó de la capa acuosa. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (0-10 % de metanol en acetato de etilo) para dar terc-butil 4-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato (550 mg, 0.928 mmoles, rendimiento al 82%) como una espuma blanquecina. LCMS (ESI+): 593.8 (M+H).

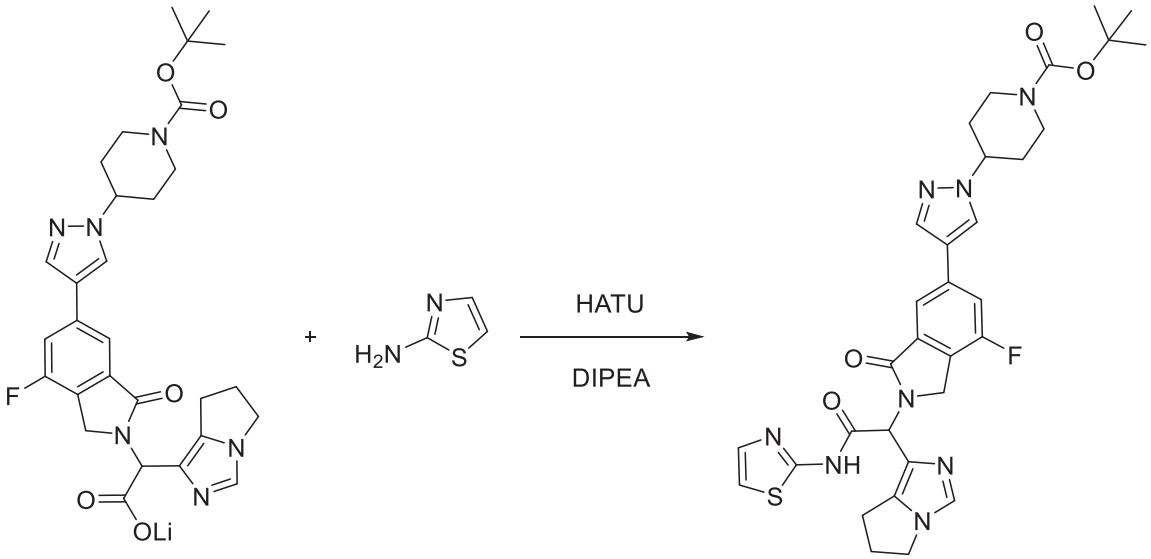
Paso 2: [2-[6-[1-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)pirazol-4-il]-4-fluoro-1-oxo-

isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetil]oxilitio



A una solución de terc-butil 4-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato (550 mg, 928.02 µmoles) en Etanol (4 mL) se agregó hidróxido de litio (1 M de solución acuosa, 1.02 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se calentó a 30 °C y se agitó durante 3 horas. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida para dar [2-[6-[1-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)pirazol-4-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetil]oxilitio (529.47 mg, 928.02 µmoles, rendimiento cuantitativo) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+): 565.8 (M+H).

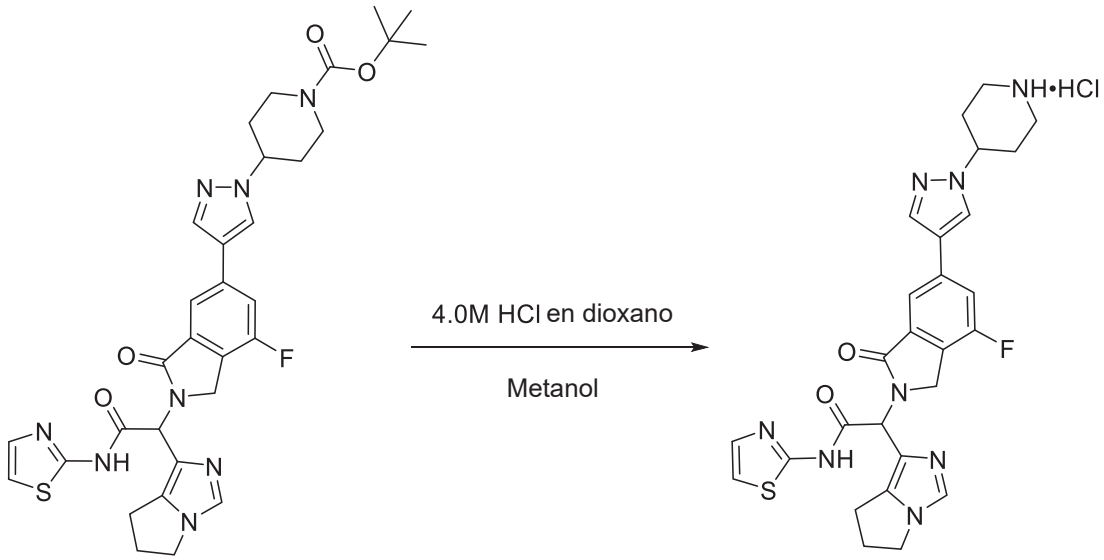
Paso 3: terc-butil 4-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato



[2-[6-[1-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)pirazol-4-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetil]oxilitio (529.47 mg, 928.02 µmoles) y tiazol-2-amina (97.58 mg, 974.42 µmoles) se mezclaron en DMF (5 mL), la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se agregó N,N-

diisopropiletilamina (479.75 mg, 3.71 mmoles, 646,56 µl) a la mezcla de reacción, se agregó HATU (458.72 mg, 1.21 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C. Se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado a la mezcla de reacción y la reacción se extrajo con acetato de etilo (x2). Las capas orgánicas se extrajeron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (24g, 0-10% de metanol en diclorometano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y concentraron para producir terc-butil 4-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato (520 mg, 804.04 µmoles, rendimiento al 86.64%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+): 647.7 (M+H).

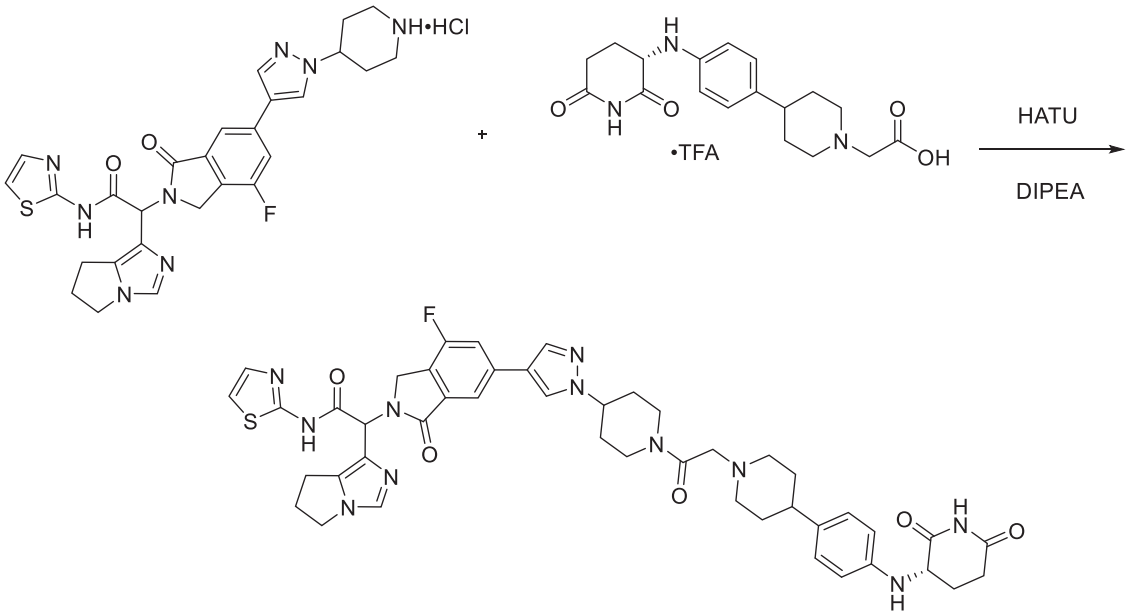
Paso 4: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[1-(4-piperidil)pirazol-4-il]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



terc-Butil 4-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato (515 mg, 796.31 µmoles) se disolvió en una mezcla de 1,4-dioxano:metanol y solución de cloruro de hidrógeno (4.0M en dioxano, 1.4 mL, 5.6 mmoles) se agregó. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C por 4 horas. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida. El material se sometió a alto vacío, se congeló a -78 °C y se descongeló para obtener 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[1-(4-piperidil)pirazol-4-il]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (415 mg, rendimiento al 90.1%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+): 547.3 (M+H).

Paso 5: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[1-[1-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-

dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]pirazol-4-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



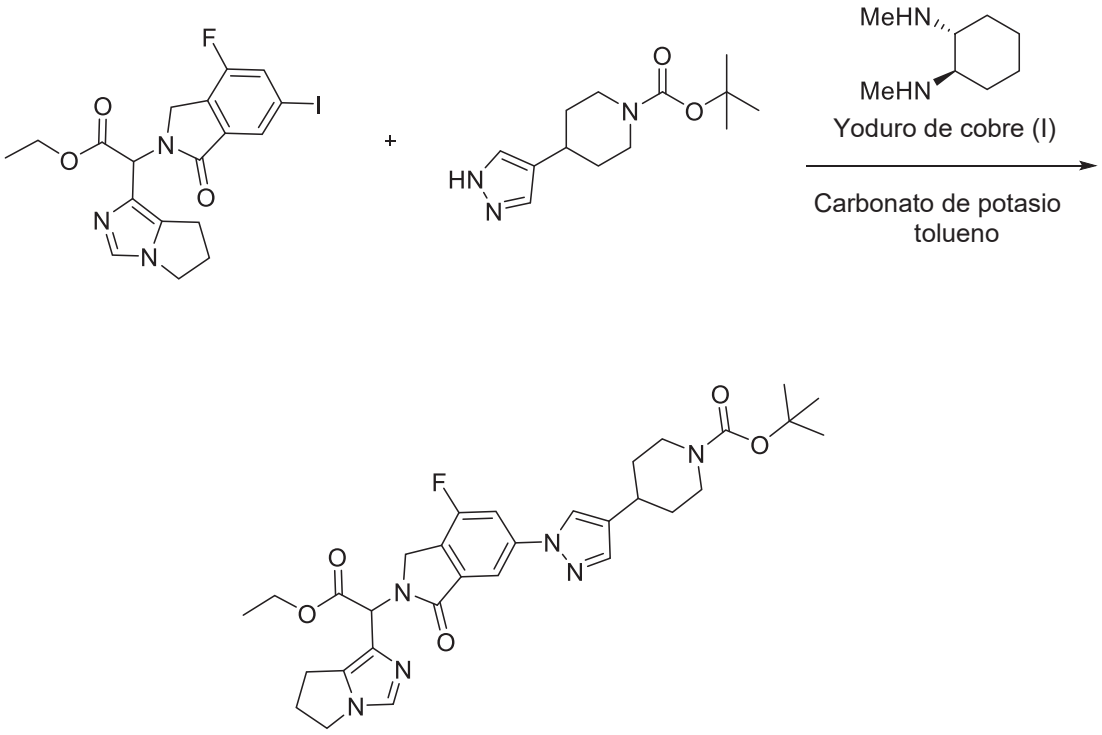
Clorhidrato de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[1-(4-piperidil)pirazol-4-il]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (55.4 mg, 95.01 µmoles) y ácido 2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acético, sal de ácido trifluoroacético (56.75 mg, 123.52 µmoles) se mezclaron en DMF, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se agregó N,N-diisopropiletilamina (61.40 mg, 475.06 µmoles, 82.75 µL) a la mezcla de reacción y se agregó HATU (46.96 mg, 123.52 µmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h en un baño de hielo. La mezcla de reacción se acidificó con 4-5 gotas de TFA, y se inyectó directamente en una columna RP de C18 (50 g C18) para la purificación usando un gradiente de eluyente de 5% a 100% de acetonitrilo (+0.1% de TFA) en agua (+0.1% de TFA). Las fracciones puras se neutralizaron con $NaHCO_3$ acuoso acuoso (ca. 60 mL), se extrajeron dos veces con una mezcla 1:4 de isopropanol:cloroformo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para dar un sólido. El sólido se disolvió en diclorometano, se inyectó en una columna de gel de sílice altamente esférica de 24 g lavada con diclorometano al 100 % y se purificó usando un gradiente de 0 % a 30% de metanol en diclorometano durante 20 minutos. Las fracciones puras se evaporaron a presión reducida. El residuo crudo se disolvió en diclorometano, se transfirió a un frasco de 8 mL y se evaporó bajo presión reducida. Se agregaron 1 mL de agua + 1 mL de acetonitrilo, y la mezcla se sonicó a fondo, se sometió a vórtice y se sonicó nuevamente. La suspensión se congeló y se liofilizó para producir el **Compuesto 28** (31.3 mg, 35.45 µmoles, rendimiento al 37.32%) como un sólido color blanco. LCMS (ESI+): 874.6 (M+H), ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.52 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.84 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 10.4, 1.3 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J

= 3.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.64 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 4.31 – 4.14 (m, 3H), 4.00 (td, J = 10.6, 5.7 Hz, 2H), 3.28 – 3.17 (m, 2H), 3.17 – 3.06 (m, 1H), 2.93 (s, 2H), 2.88 – 2.66 (m, 4H), 2.62 – 2.41 (m, 3H), 2.39 – 2.28 (m, 2H), 2.22 – 2.04 (m, 4H), 2.04 – 1.77 (m, 3H), 1.77 – 1.66 (m, 2H), 1.66 – 1.50 (m, 2H).

EJEMPLO 29

Síntesis de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[1-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]pirazol-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 29

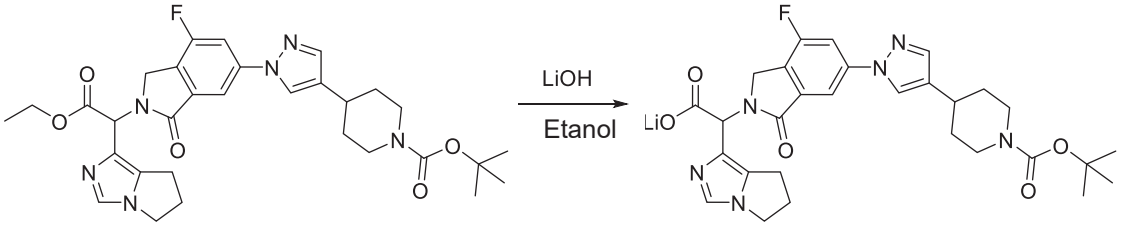
Paso 1: terc-butil 4-[1-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]pirazol-4-il]piperidin-1-carboxilato



Una solución de etil 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)acetato (205 mg, 436.87 µmoles) y terc-butil 4-(1H-pirazol-4-il)piperidin-1-carboxilato (CAS# 278798-15-5) (109.80 mg, 436.87 µmoles) en tolueno (2.2 mL) se roció con N_2 durante 10 min. Luego, trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (12.43 mg, 87.37 µmoles, 13.78 µL), carbonato de potasio (120.76 mg, 873.74 µmoles, 52,73 µL) y yoduro de cobre (I) (8.32 mg, 43.69 µmoles, 1.48 µL) se agregaron secuencialmente y la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción

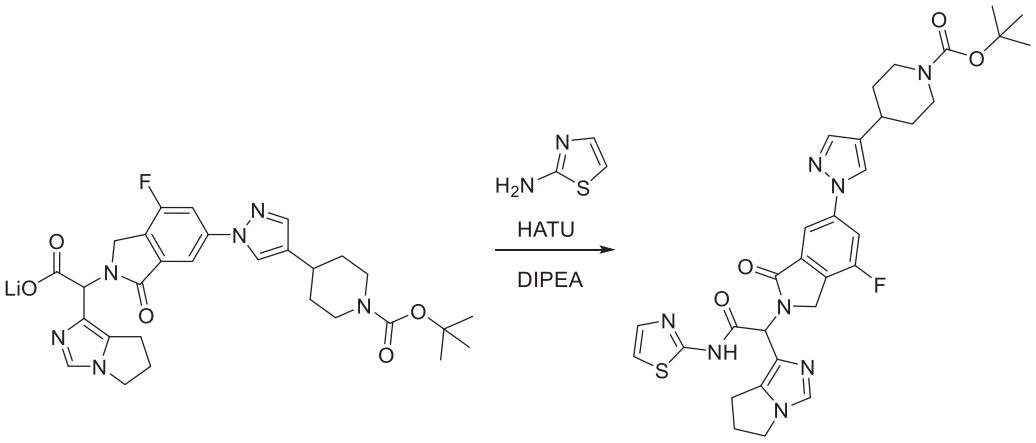
se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice, se lavó con EA y se concentró. La mezcla cruda se aisló mediante cromatografía en gel de sílice (100 % de diclorometano a diclorometano:metanol = 4:1) para dar terc-butil 4-[1-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]pirazol-4-il]piperidin-1-carboxilato (185 mg, 312.15 µmoles, rendimiento al 71.45%) como un sólido color tostado. LCMS (ESI+): 593.8 (M+H).

Paso 2: [2-[6-[4-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)pirazol-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetilo]



A una solución de terc-butil 4-[1-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]pirazol-4-il]piperidin-1-carboxilato (245 mg, 413.39 µmoles) en Etanol (1.6 mL) se agregó hidróxido de litio (1 M de solución acuosa, 475.40 µL) y la mezcla se agitó a 20 °C durante la noche. La reacción se evaporó a sequedad bajo presión reducida para producir [2-[6-[4-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)pirazol-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetil]oxilitio (236 mg, 413 µmoles, rendimiento cuantitativo) como un sólido color marrón. LCMS (ESI+): 565.8 (M+H).

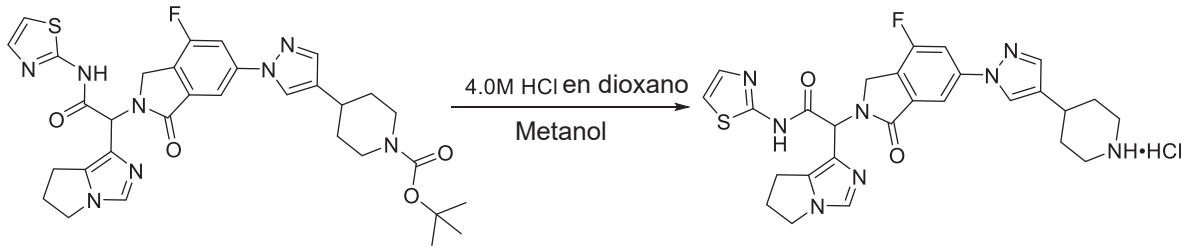
Paso 3: terc-butil 4-[1-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]pirazol-4-il]piperidin-1-carboxilato



[2-[6-[4-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)pirazol-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetil]oxilitio (235.85 mg, 413.38 µmoles) y tiazol-2-amina (43.47 mg,

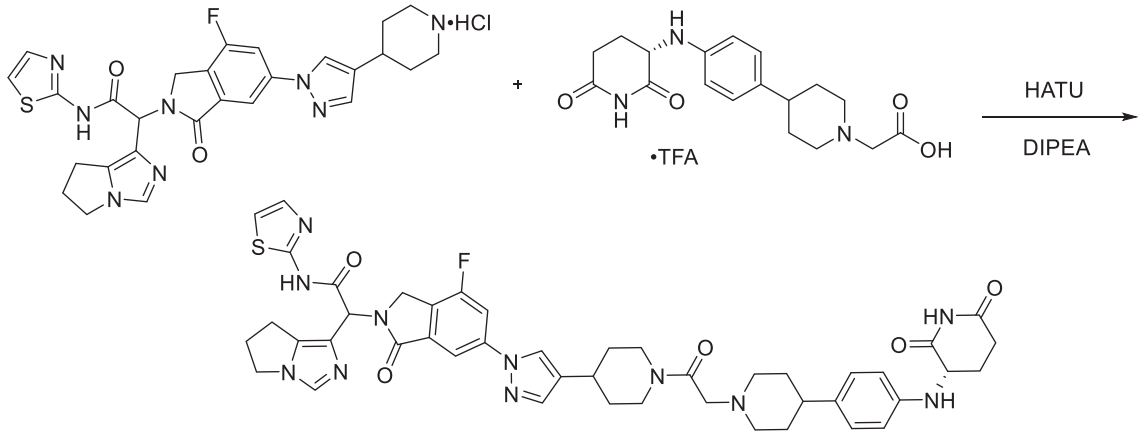
434.05 µmoles) se mezclaron en DMF, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. N,N-Diisopropiletilamina (213.71 mg, 1.65 mmoles, 288.02 µL) se agregó a la mezcla de reacción, y HATU (204.34 mg, 537.39 µmoles) se agregó, y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa de $NaHCO_3$ y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (24 g, 0-10 % de metanol en diclorometano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y concentraron para producir terc-butil 4-[1-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]pirazol-4-il]piperidin-1-carboxilato (88 mg, 136.07 µmoles, rendimiento al 32.92%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+): 647.7 (M+H)

Paso 4: Clorhidrato de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[4-(4-piperidil)pirazol-1-il]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



terc-Butil 4-[1-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]pirazol-4-il]piperidin-1-carboxilato (88.00 mg, 136.07 µmoles) se disolvió en una mezcla de 1,4-dioxano:metanol y solución de cloruro de hidrógeno 4.0M en dioxano (4 M, 239.22 µL) se agregó. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 4 horas y la reacción se completó. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida. El material se sometió a alto vacío, se congeló a -78 °C y se descongeló para obtener un sólido denso de color blanquecino.; clorhidrato de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[4-(4-piperidil)pirazol-1-il]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (67 mg, rendimiento cuantitativo) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+): 547.3 (M+H).

Paso 5: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[1-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]pirazol-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

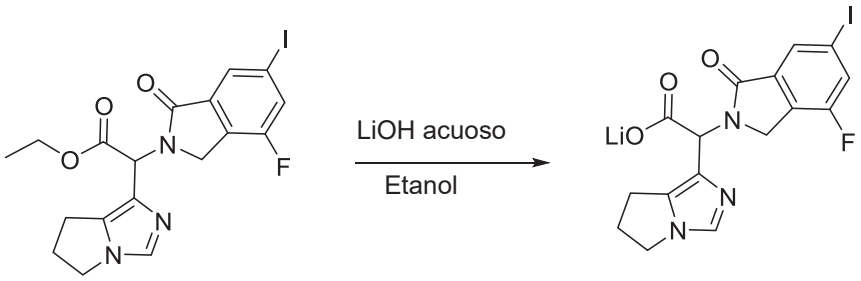


2-(6,7-Dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[4-(4-piperidil)pirazol-1-il]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;clorhidrato (44.00 mg, 75.46 µmoles) y ácido 2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acético, sal de ácido trifluoroacético (45.07 mg, 98.10 µmoles) se mezclaron en DMF, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se agregó N,N-diisopropiletilamina (48.76 mg, 377.31 µmoles, 65.72 µL) a la mezcla de reacción y se agregó HATU (37.30 mg, 98.10 µmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora en un baño de hielo. La mezcla de reacción se acidificó con 4-5 gotas de TFA y se inyectó directamente en una columna RP de C18 (50 g C18) para la purificación (5% a 100% de acetonitrilo (+0.1% de TFA) en agua (+0.1% de TFA) durante 12 minutos). Las fracciones puras se neutralizaron con $NaHCO_3$ acuoso acuoso (ca. 60 mL), se extrajeron dos veces con una mezcla 1:4 de isopropanol:cloroformo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para dar un sólido. El sólido se disolvió en diclorometano, se inyectó en una columna de gel de sílice de 24 g lavada con diclorometano al 100 % y se purificó usando un gradiente de 0 % a 20 % de metanol en diclorometano durante 20 minutos. Las fracciones puras se evaporaron a presión reducida. El residuo crudo se disolvió en diclorometano, se transfirió a un frasco de 8 mL y se evaporó bajo presión reducida. Se agregaron 1 mL de agua + 1 mL de acetonitrilo, y la mezcla se sonicó a fondo, se sometió a vórtice y se sonicó nuevamente. La suspensión se congeló y se liofilizó para producir el **Compuesto 29** (28 mg, 31.72 µmoles, rendimiento al 42.03%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+) : 874.8 (M+H); 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.53 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.05 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 10.4, 1.8 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.63 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.30 – 4.12 (m, 3H), 4.06 – 3.93 (m, 2H), 3.28 – 3.07 (m, 3H), 2.92 (s, 2H), 2.89 – 2.67 (m, 4H), 2.63 – 2.42 (m, 3H), 2.39 – 2.28 (m, 2H), 2.17 – 1.93 (m, 5H), 1.85 (qd, J = 12.2, 4.7 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.66 – 1.50 (m, 3H), 1.44 (dd, J = 24.0, 12.2 Hz, 1H).

EJEMPLO 30

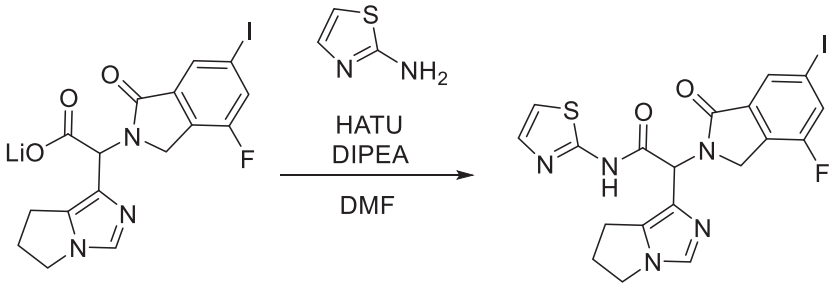
Síntesis de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(1-(1-(2-(4-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, Compuesto 30

Paso 1: [2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)acetil]oxilitio



A una solución de etil 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)acetato (1 g, 2.13 mmoles) en Etanol (9 mL) se agregó hidróxido de litio (solución acuosa 1 M, 2.34 mL, 2.34 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó hasta secarse para dar [2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)acetil]oxilitio (952 mg, 2.13 mmoles, rendimiento cuantitativo) como un sólido color tostado. LCMS (ESI+): 442.1 (M+H)

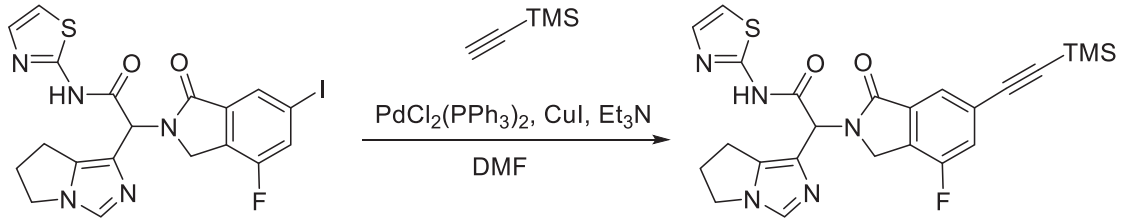
Paso 2: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)-N-tiazol-2-il-acetamida



[2-(6,7-Dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)acetil]oxilitio (952.38 mg, 2.13 mmoles) y tiazol-2-amina (223.97 mg, 2.24 mmoles) se mezclaron en DMF, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. N,N-Diisopropiletilamina (1.10 g, 8.52 mmoles, 1.48 mL) se agregó a la mezcla de reacción y se agregó HATU (1.05 g, 2.77 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa de $NaHCO_3$ y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y

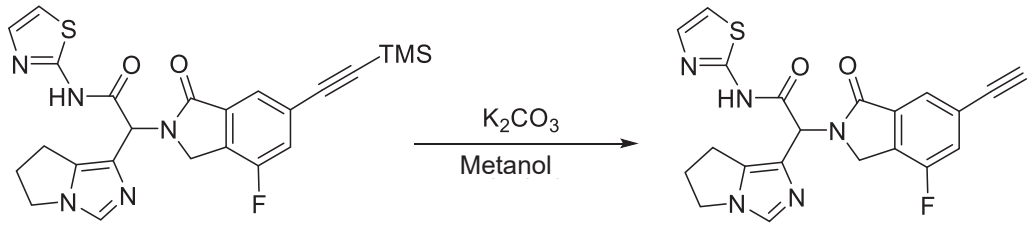
salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía instantánea en gel de sílice (24g, 0-10% de metanol en diclorometano). Las fracciones que contienen el producto se combinaron y se concentraron para dar 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (1.2 g, 2.29 mmoles, rendimiento cuantitativo) como un sólido color tostado. LCMS (ESI+): 524.5 (M+H).

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



Etinil(trimetil)silano (469.21 mg, 4.78 mmoles, 675.13 µL) se agregó a una solución de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (500 mg, 955.44 µmoles) en DMF (3.5 mL). Se agregó trietilamina (290.04 mg, 2.87 mmoles, 399.51 µL). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 10 min y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (67.06 mg, 95.54 µmoles) y yoduro de cobre (I) (18.20 mg, 95.54 µmoles, 3.24 µL) se agregaron a la mezcla de reacción se calentaron a 60 °C. Después de 30 min, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (100 % de diclorometano a 10:1 de diclorometano:metanol) para producir 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-(2-trimetilsililetinil)isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (270 mg, 546.97 µmoles, rendimiento al 57%) . LCMS (ESI+): 494.7 (M+H)

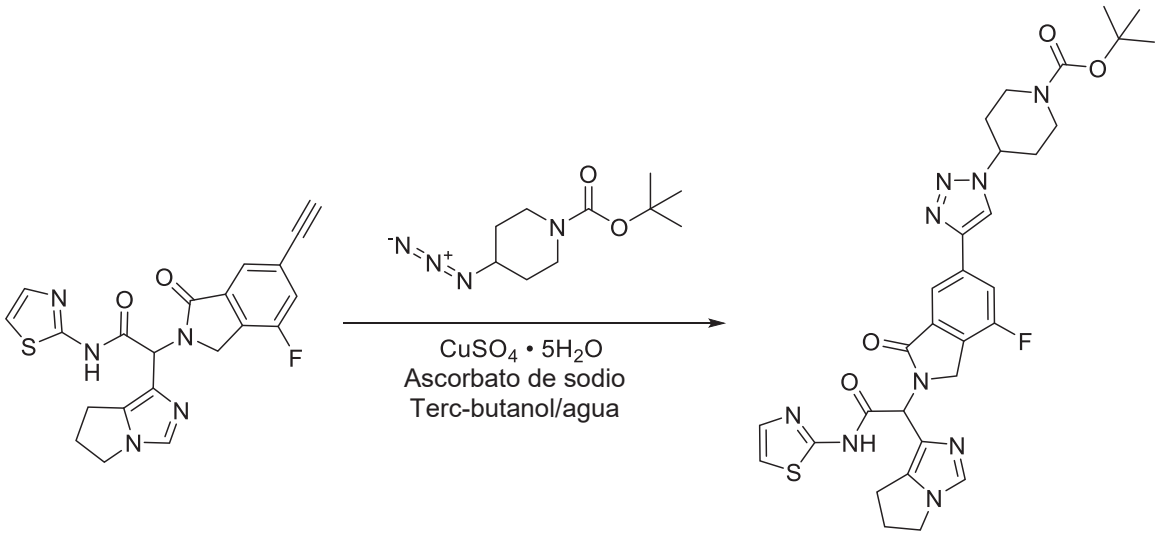
Paso 4: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-etinil-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-N-tiazol-2-il-acetamida



Carbonato de potasio (90.04 mg, 651.50 µmoles) se agregó a una solución de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-(2-trimetilsililetinil)isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-

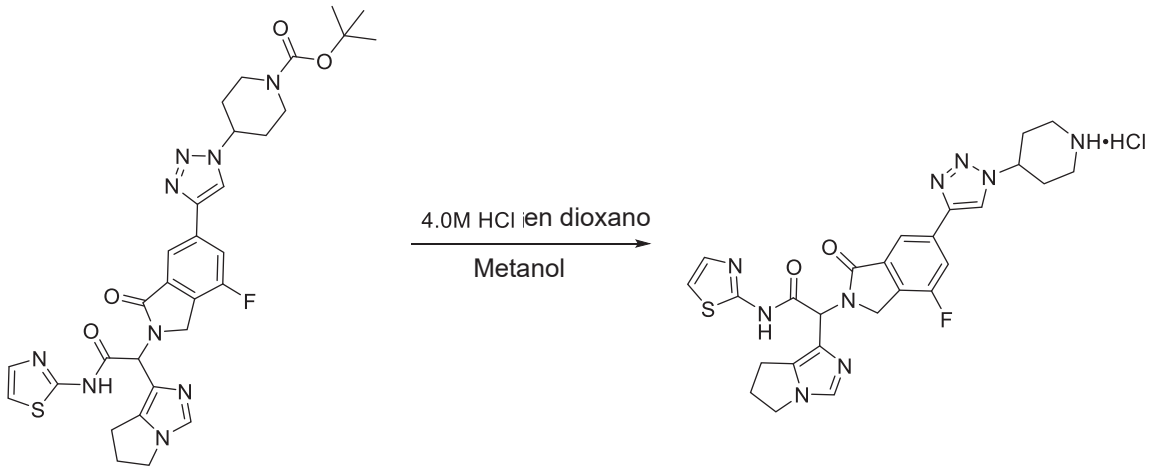
acetamida (268 mg, 542.92 µmoles) en Metanol (5.4 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se lavó con diclorometano/metanol. (4:1). El filtrado se concentró al vacío, luego se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (100 % de diclorometano a 10:1 de diclorometano/metanol = 10:1) para producir 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-etinil-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (215 mg, 510.15 µmoles, rendimiento al 94%).

Paso 5: terc-butil 4-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]triazol-1-il]piperidin-1-carboxilato



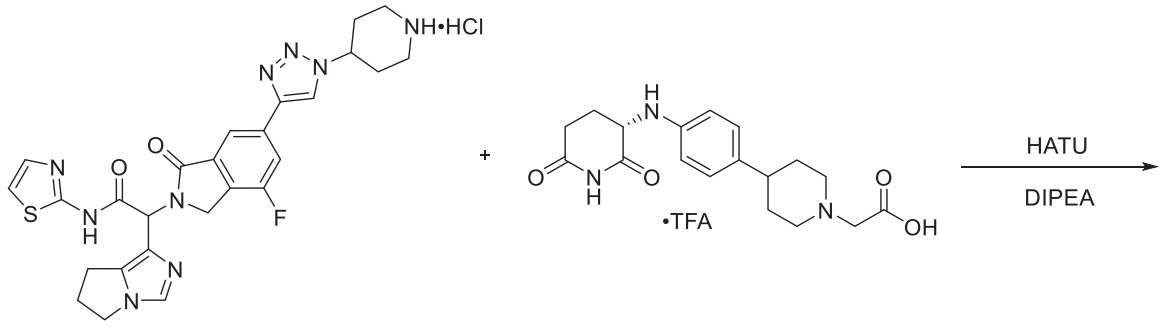
Se agregó sulfato de cobre (II) pentahidratado (651.69 ug, 2.61 µmoles) y ascorbato de sodio (1.29 mg, 6.53 µmoles) a una solución de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-etinil-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (55 mg, 130.50 µmoles) y (1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)-diazonio-azanida (35.44 mg, 156.60 µmoles) en agua (0.3 mL) y terc-butanol (0.3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con agua/AE y la capa orgánica separada se lavó con salmuera. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró al vacío y la mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (100 % de diclorometano a 5:1 de diclorometano:metanol) para dar terc-butil 4-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]triazol-1-il]piperidin-1-carboxilato (57 mg, 88.00 µmoles, rendimiento al 67%).

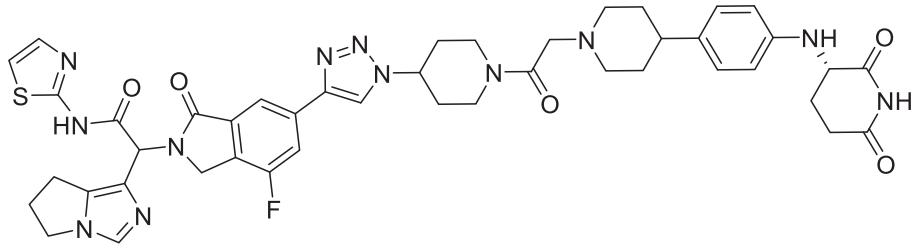
Paso 6: Clorhidrato de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[1-(4-piperidil)triazol-4-il]isoindolin-2-il]-N-tiiazol-2-il-acetamida



Terc-butil 4-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]triazol-1-il]piperidin-1-carboxilato (56 mg, 86.46 µmoles) se disolvió en una mezcla de 1,4-dioxano:metanol y solución de cloruro de hidrógeno (4.0M en dioxano, 0.15 mL, 0.6 mmoles) se agregó. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 4 horas y la reacción se completó. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida. El material se sometió a alto vacío, se congeló a -78 °C y se descongeló para obtener clorhidrato de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[1-(4-piperidil)triazol-4-il]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (50 mg, 86.4 µmoles, rendimiento cuantitativo), como un sólido denso de color blanquecino que se usó tal cual en el siguiente paso. LCMS (ESI+): 548.3 (M+H).

Paso 7: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(1-(1-(2-(4-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



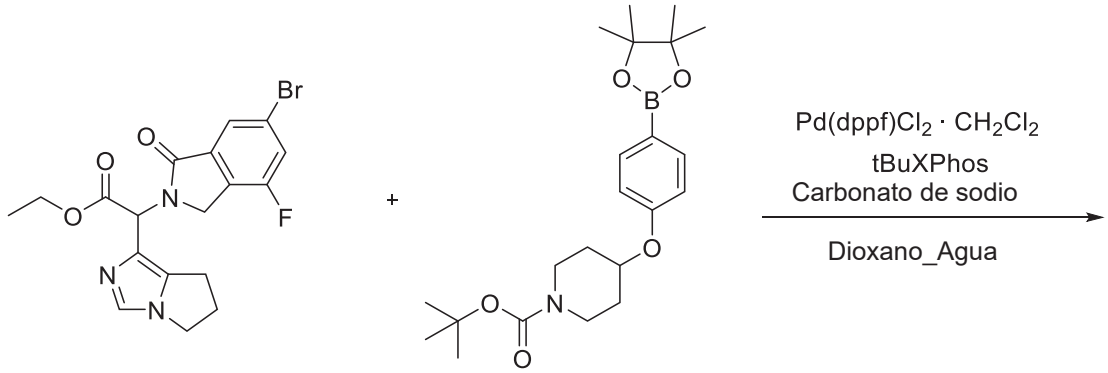


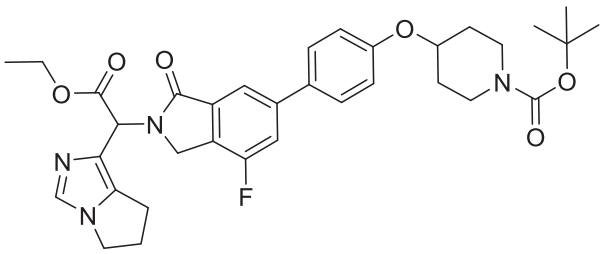
El **Compuesto 30** se sintetizó de clorhidrato de 5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[1-(4-piperidil)triazol-4-il]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida en un rendimiento al 23.4% utilizando el método utilizado para 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[1-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]pirazol-1-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (*Ejemplo 29, paso 5*)**.** LCMS (ESI+) : 875.6 (M+H), 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.54 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 10.0, 1.2 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.63 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.93 – 4.79 (m, 2H), 4.46 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.33 – 4.20 (m, 3H), 3.99 (ddt, J = 17.3, 10.9, 6.1 Hz, 2H), 3.31 – 3.22 (m, 1H), 3.14 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.01 – 2.82 (m, 3H), 2.83 – 2.66 (m, 2H), 2.63 – 2.44 (m, 5H), 2.40 – 2.30 (m, 1H), 2.22 (q, J = 13.0, 10.9 Hz, 2H), 2.16 – 1.94 (m, 4H), 1.94 – 1.78 (m, 2H), 1.77 – 1.66 (m, 2H), 1.67 – 1.53 (m, 2H).

EJEMPLO 31

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]oxi]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 31

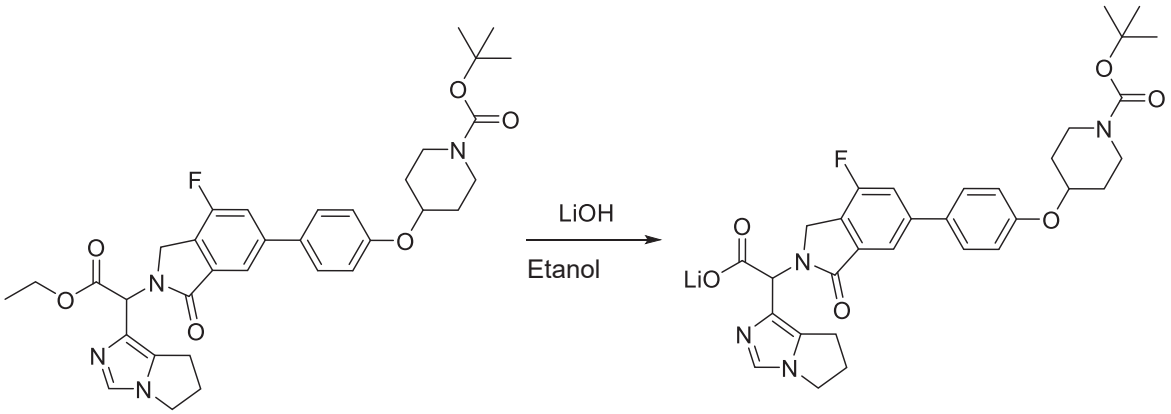
Paso 1: terc-butil 4-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenoxi]piperidin-1-carboxilato





En un matraz de fondo redondo de 100-mL, etil 2-(6-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato (3.1 g, 7.34 mmoles) y terc-butil 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]piperidin-1-carboxilato (4.00 g, 9.91 mmoles) se disolvieron en dioxano (44 mL) y $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (299.77 mg, 367.08 µmoles) y tBuXPhos (463.44 mg, 734.17 µmoles) se agregaron, seguido de carbonato de sodio (1.71 g, 16.15 mmoles) disuelto en agua (11 mL). La mezcla se desgasificó con nitrógeno. La reacción se tapó con un septo, se ajustó con una entrada de nitrógeno y se calentó a 80 °C en un bloque de calentamiento durante 5 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se separó de la capa acuosa, así como del precipitado sólido. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (0-10 % de metanol en acetato de etilo) para dar terc-butil 4-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenoxi]piperidin-1-carboxilato (3.6 g, 5.82 mmoles, rendimiento al 79.26%) como una espuma color anaranjado pálido. LCMS: 619.4 (M+H)

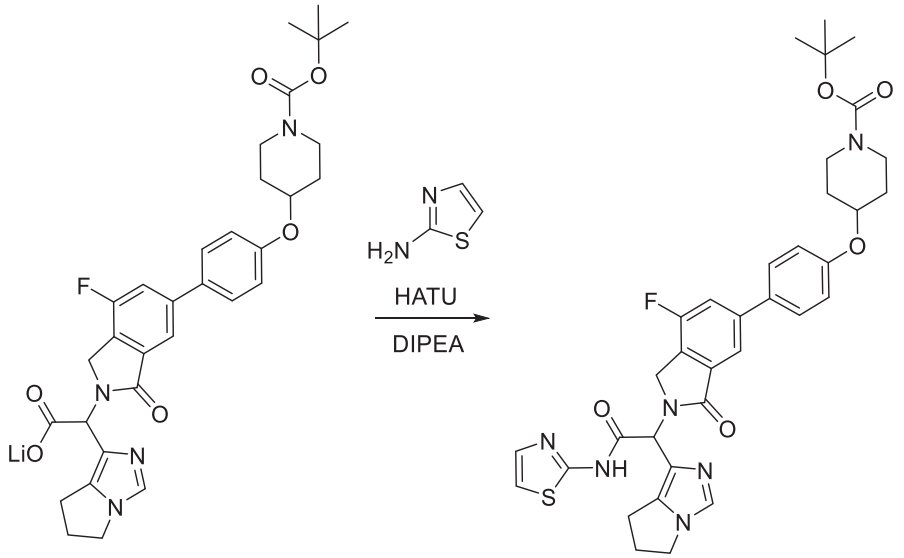
Paso 2: [2-[6-[4-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)oxi]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetilo]



Se agregó hidróxido de litio (1 M, 5.82 mL) a una solución de terc-butil 4-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenoxi]piperidin-1-carboxilato (3.6 g, 5.82 mmoles) en Etanol (25ml). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se suspendió en benceno y se evaporó. El residuo se sometió a alto vacío para producir [2-[6-[4-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)oxi]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetil]oxilitio (3.47 g, rendimiento

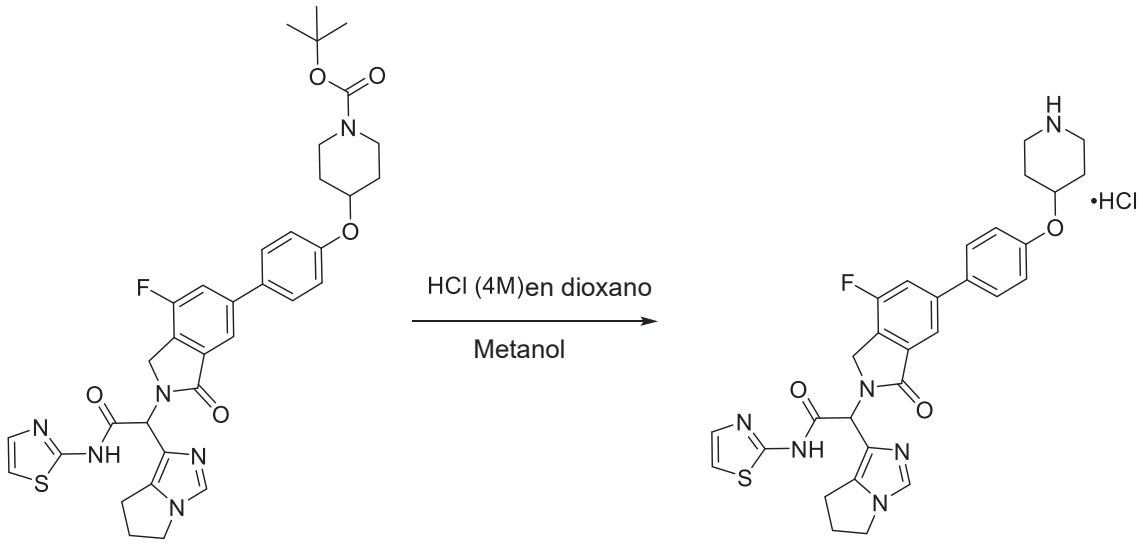
cuantitativo). LCMS (ESI+): 590.9 (M+H)

Paso 3: terc-butil 4-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenoxi]piperidin-1-carboxilato



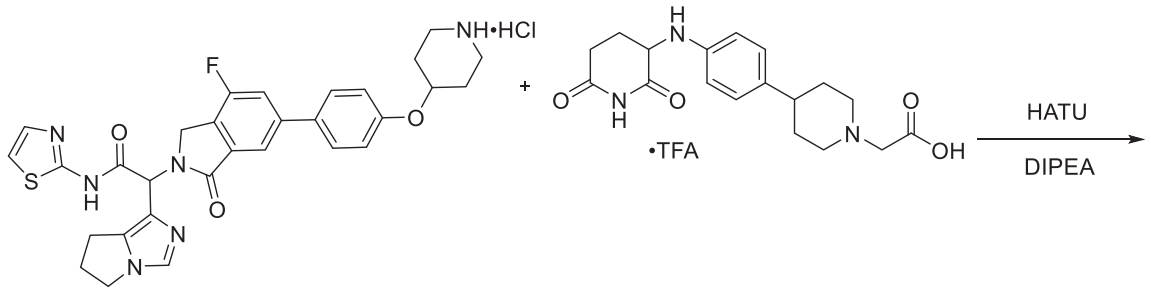
[2-[6-[4-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)oxi]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetil]oxilitio (3.47 g, 5.82 mmoles) y tiazol-2-amina (640.73 mg, 6.40 mmoles) se mezclaron en DMF y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. N,N-Diisopropiletilamina (3.01 g, 23.27 mmoles, 4.05 mL) se agregó a la mezcla de reacción y se agregó HATU (2.88 g, 7.56 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C. Se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (24 g, 0-10 % de metanol en diclorometano) para proporcionar terc-butil 4-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenoxi]piperidin-1-carboxilato (3 g, 4.46 mmoles, rendimiento al 77%). LCMS (ESI+): 673.2 (M+H)

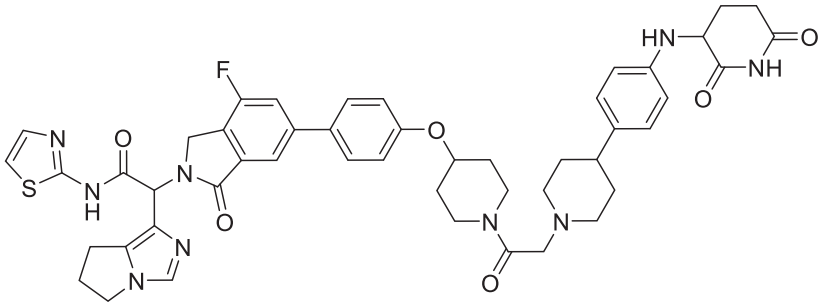
Paso 4: Clorhidrato de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[4-(4-piperidiloxi)fenil]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



terc-Butil 4-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenoxi]piperidin-1-carboxilato (3 g, 4.46 mmoles) se disolvió en 1,4-dioxano (10 mL) y metanol (10 mL). Se agregó una solución de cloruro de hidrógeno (4.0 M en 1,4-dioxano, 8 mL, 32 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C por 4 horas. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida. El material se sometió a alto vacío, se congeló a -78 °C y se descongeló para producir clorhidrato de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[4-(4-piperidiloxi)fenil]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (3.2 g, 5.25 mmoles, rendimiento cuantitativo) como un sólido denso.

Paso 5: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]oxi]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

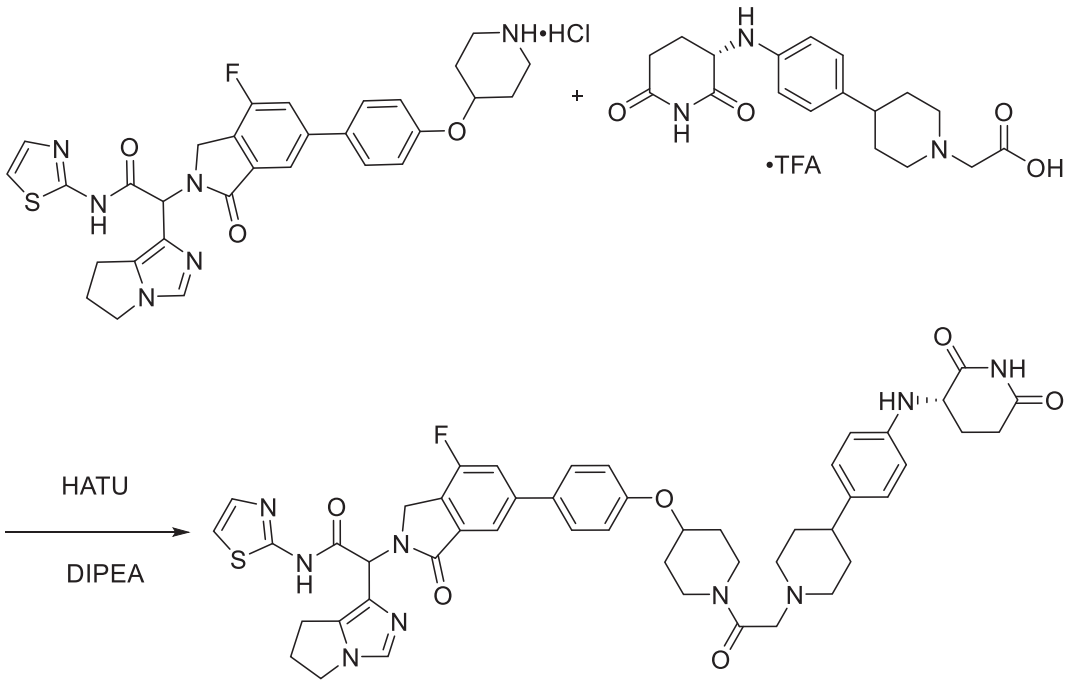




Clorhidrato de 2-(6,7-Dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[4-(4-piperidiloxi)fenil]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (100 mg, 164.17 µmoles) y sal de ácido trifluoroacético de ácido 2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acético (98.05 mg, 213.43 µmoles) se mezclaron en DMF, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se agregó N,N-diisopropiletilamina (106.09 mg, 820.87 µmoles, 142.98 µL) a la mezcla de reacción y se agregó HATU (81.15 mg, 213.43 µmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h en un baño de hielo. La mezcla de reacción se acidificó con 4-5 gotas de TFA, y se inyectó directamente en una columna RP de C18 (50 g C18) para la purificación usando un gradiente de eluyente de 5% a 100% de acetonitrilo (+0.1% de TFA) en agua (+0.1% de TFA). Las fracciones puras se neutralizaron con $NaHCO_3$ acuoso acuoso (ca. 60 mL), se extrajeron dos veces con una mezcla de isopropanol:cloroformo (1:4). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para dar un sólido. El sólido se disolvió en diclorometano, se inyectó en una columna de gel de sílice de 24 g lavada con diclorometano al 100 % y se purificó usando un gradiente de 0 % a 20 % de metanol en diclorometano durante 20 minutos. Las fracciones puras se evaporaron a presión reducida. El residuo crudo se disolvió en diclorometano, se transfirió a un frasco de 8 mL y se evaporó bajo presión reducida. Se agregaron agua (1 mL) y acetonitrilo (1 mL), y la mezcla se sonicó a fondo, se sometió a vórtice y se sonicó nuevamente. La suspensión se congeló y se liofilizó para producir el **Compuesto 31** (62 mg, 68.20 µmoles, rendimiento al 41%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+): 900.7 (M+H), 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.53 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 7.82 – 7.74 (m, 3H), 7.76 – 7.71 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.15 – 7.08 (m, 2H), 7.00 – 6.93 (m, 2H), 6.66 – 6.59 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.74 (dq, J = 8.1, 3.9 Hz, 1H), 4.32 – 4.20 (m, 2H), 3.99 (dddd, J = 11.2, 8.2, 6.3, 3.1 Hz, 2H), 3.89 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 3.31 – 3.10 (m, 3H), 2.91 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.75 (ddt, J = 23.3, 11.9, 5.7 Hz, 2H), 2.63 – 2.44 (m, 4H), 2.40 – 2.28 (m, 1H), 2.16 – 2.00 (m, 4H), 2.00 – 1.89 (m, 1H), 1.86 (qd, J = 12.2, 4.8 Hz, 1H), 1.77 – 1.64 (m, 3H), 1.57 (q, J = 12.2 Hz, 3H).

EJEMPLO 32

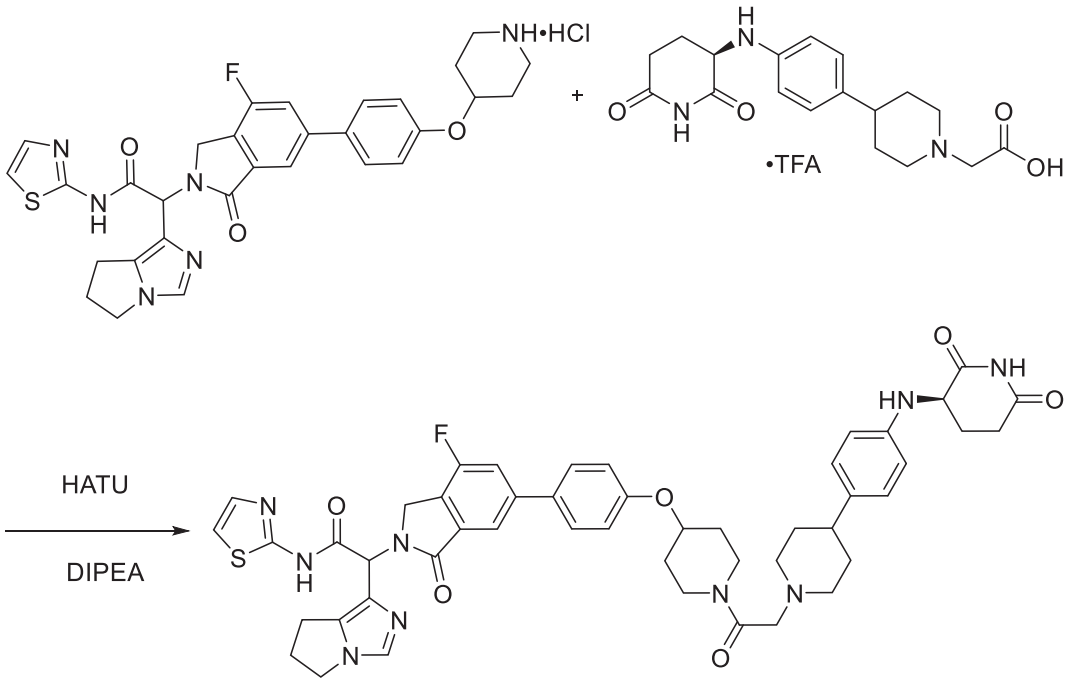
Síntesis de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]oxi]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 32



El **Compuesto 32** se preparó en un rendimiento al 47% utilizando el mismo procedimiento que 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]oxi]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, utilizando sal de ácido trifluoroacético de ácido 2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acético en lugar de sal de ácido trifluoroacético de ácido 2-[4-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acético. LCMS (ESI+): 900.3 (M+H), 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.52 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 7.82 – 7.72 (m, 4H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.77 – 4.68 (m, 1H), 4.32 – 4.19 (m, 2H), 4.08 – 3.95 (s, 2H), 3.95 – 3.83 (m, 2H), 3.52 – 3.08 (m, 4H), 2.92 (m, 2H), 2.83 – 2.67 (m, 2H), 2.64 – 2.42 (m, 4H), 2.40 – 2.28 (m, 1H), 2.18 – 2.02 (m, 4H), 1.99 – 1.79 (m, 2H), 1.79 – 1.65 (m, 3H), 1.63-1.50 (m, 3H).

EJEMPLO 33

Síntesis de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[[(3R)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]oxi]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 33



El **Compuesto 33** se preparó en un rendimiento al 36% utilizando el mismo procedimiento que 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]oxi]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, utilizando sal de ácido trifluoroacético de ácido 2-[4-[4-[[(3R)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acético en lugar de sal de ácido trifluoroacético de ácido 2-[4-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acético. (54 mg, 59.40 µmoles, rendimiento al 36.18%). LCMS (ESI+): 900.6 (M+H), ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.52 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 7.82 – 7.73 (m, 4H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.15 – 7.09 (m, 2H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.65 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.32 – 4.21 (m, 2H), 4.06 – 3.95 (m, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.33 – 3.10 (m, 3H), 2.91 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 2.82 – 2.66 (m, 3H), 2.62 – 2.42 (m, 3H), 2.33 (dd, J = 3.8, 1.9 Hz, 1H), 2.17 – 2.01 (m, 4H), 1.88 (ddd, J = 20.1, 15.0, 9.8 Hz, 2H), 1.77 – 1.64 (m, 3H), 1.64 – 1.49 (m, 3H).

Método general A para el acoplamiento de amida de clorhidrato de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[4-(4-piperidiloxi)fenil]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida con intermediarios ácidos

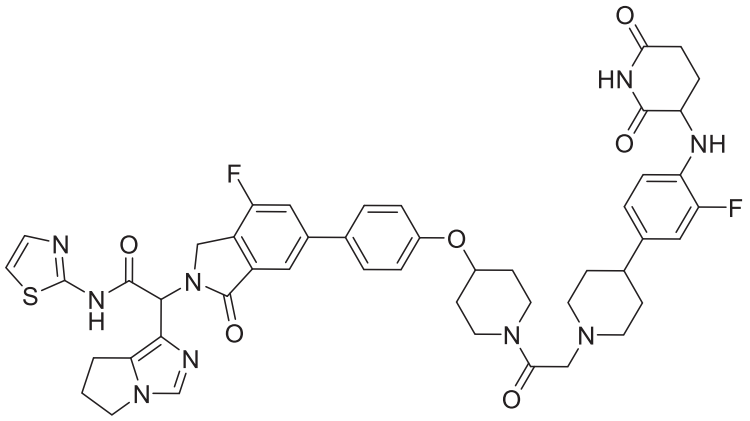
Los compuestos se sintetizaron de clorhidrato de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[4-(4-piperidiloxi)fenil]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida utilizando el método utilizado para la síntesis del Ejemplo 31, Paso 5.

Método general B para el acoplamiento de amida de clorhidrato de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[4-(4-piperidiloxi)fenil]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida con intermediarios ácidos

A una solución de clorhidrato de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[4-(4-piperidiloxi)fenil]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (1 equiv.) y un intermediario de ácido apropiado (1.1 equiv.) en DMF (0.1 M) se agregó N,N-diisopropiletilamina (5 equiv.) seguido de HATU (1.3 equiv.) a temperatura ambiente. La reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se extinguió con agua helada y se extrajo con metanol al 10 % en diclorometano (50 ml). La capa orgánica concentrada a presión reducida proporcionó un crudo. El crudo purificado en el compuesto de elución de columna de fase inversa en acetonitrilo al 40-50 % en agua (con modificador de fase TFA al 0.1 %). Las fracciones puras se liofilizaron para dar un sólido, que se purificó además por HPLC prep. Método de purificación: Columna: Zorbax Extend C18 (50x4.6mm) 5µm, Fase móvil A: Acetato de amonio 10 mM en agua, Fase móvil B: Acetonitrilo. Las fracciones puras se congelaron y se liofilizaron para producir el compuesto del título.

EJEMPLO 34

Síntesis de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-3-fluorofenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, Compuesto 34



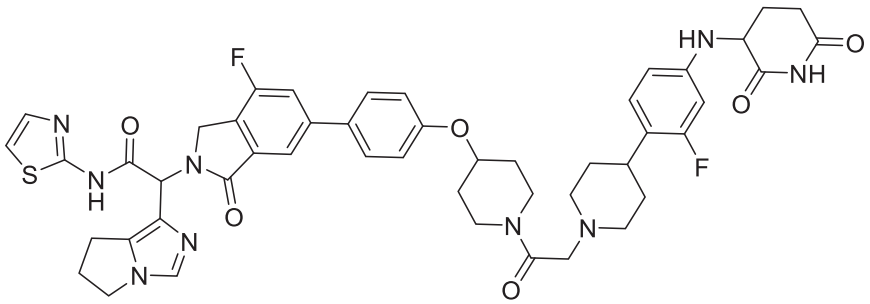
Sintetizado de acuerdo con el Método General A para el Acoplamiento de Amida de clorhidrato de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[4-(4-piperidiloxi)fenil]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida con los intermediarios ácidos en rendimiento al 52%.

LCMS (ESI+) 918.7 (M+H)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.52 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 7.82 – 7.70 (m, 4H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.15 – 7.09 (m, 2H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.49 – 6.40 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 6.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 4.31 (td, J = 7.4, 3.8 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 4.06 – 3.95 (m, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.51 – 3.40 (m, 1H), 3.30 – 3.08 (m, 3H), 2.92 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.83 – 2.66 (m, 2H), 2.62 – 2.41 (m, 3H), 2.15 – 2.02 (m, 5H), 1.88 – 1.79 (m, 1H), 1.87 (qd, J = 12.3, 4.6 Hz, 3H), 1.74 – 1.59 (m, 6H), 1.59 – 1.47 (m, 1H).

EJEMPLO 35

Síntesis de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, Compuesto 35



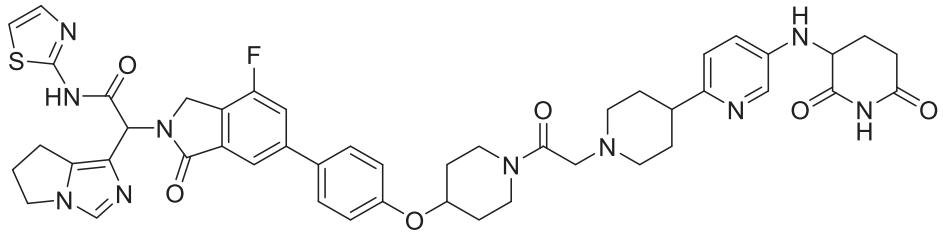
Sintetizado de acuerdo con el Método General A para el Acoplamiento de Amida de clorhidrato de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[4-(4-piperidiloxi)fenil]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida con los intermediarios ácidos en rendimiento al 52%.

LCMS (ESI+) 918.7 (M+H)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.52 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 7.82 – 7.70 (m, 4H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.15 – 7.09 (m, 2H), 6.99 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.49 – 6.40 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 6.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.73 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 4.31 (td, J = 7.4, 3.8 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 4.06 – 3.95 (m, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.51 – 3.40 (m, 1H), 3.30 – 3.08 (m, 3H), 2.92 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.83 – 2.66 (m, 2H), 2.62 – 2.41 (m, 3H), 2.15 – 2.02 (m, 5H), 1.88 – 1.79 (m, 1H), 1.87 (qd, J = 12.3, 4.6 Hz, 3H), 1.74 – 1.59 (m, 6H), 1.59 – 1.47 (m, 1H).

EJEMPLO 36

Síntesis de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(5-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)piridin-2-il)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, Compuesto 36



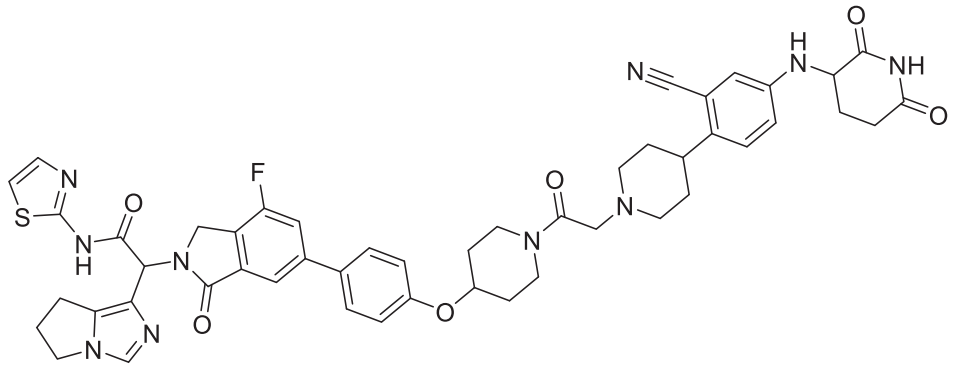
Sintetizado de acuerdo con el Método General A para el Acoplamiento de Amida de clorhidrato de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[4-(4-piperidiloxi)fenil]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida con los intermediarios ácidos en rendimiento al 30%.

LCMS (ESI+) 901.5 (M+H)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.52 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 7.98 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.82 – 7.72 (m, 4H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.15 – 7.09 (m, 2H), 6.98 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.78 – 4.69 (m, 1H), 4.34 (ddd, J = 12.2, 7.8, 4.9 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.06 – 3.84 (m, 4H), 3.45 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 3.31 – 3.07 (m, 2H), 2.91 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.83 – 2.67 (m, 2H), 2.64 – 2.42 (m, 6H), 2.17 – 2.01 (m, 4H), 2.00 – 1.83 (m, 2H), 1.82 – 1.60 (m, 5H), 1.60 – 1.47 (m, 1H).

EJEMPLO 37

Síntesis de 2-(6-(4-((1-(2-(4-(2-ciano-4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, Compuesto 37



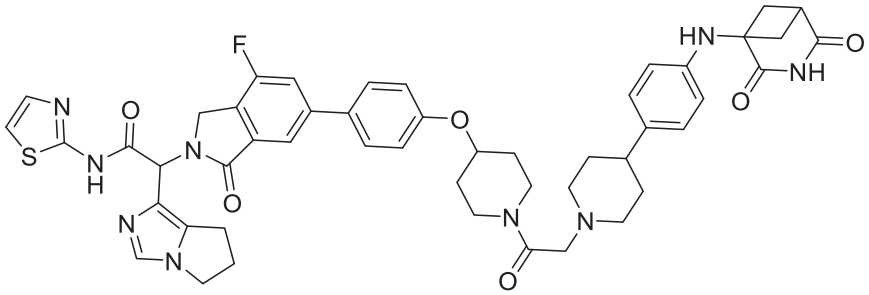
Sintetizado de acuerdo con el Método General A para el Acoplamiento de Amida de clorhidrato de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[4-(4-piperidiloxi)fenil]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida con los intermediarios ácidos en rendimiento al 46%.

LCMS (ESI+) 925.5 (M+H)

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.52 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 7.82 – 7.71 (m, 4H), 7.62 (s, 1H), 7.49 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.15 – 7.09 (m, 2H), 6.97 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.25 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.82 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.78 – 4.70 (m, 1H), 4.40 (ddd, J = 12.3, 7.9, 4.9 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.00 (ddt, J = 10.5, 7.5, 4.6 Hz, 2H), 3.93 – 3.83 (m, 2H), 3.46 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 3.30 – 3.13 (m, 3H), 2.96 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 2.83 – 2.64 (m, 3H), 2.64 – 2.45 (m, 3H), 2.20 – 2.02 (m, 4H), 2.02 – 1.83 (m, 2H), 1.70 (s, 5H), 1.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H).

EJEMPLO 38

Síntesis de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(4-((2,4-dioxo-3-azabiciclo[3.1.1]heptan-1-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, Compuesto 38



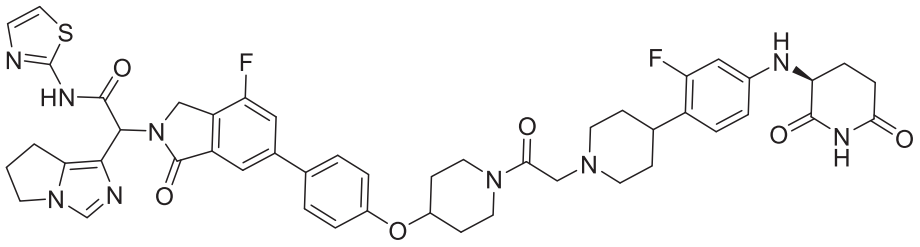
Sintetizado de acuerdo con el Método General B para el Acoplamiento de Amida de clorhidrato de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[4-(4-piperidiloxi)fenil]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida con los intermediarios ácidos en rendimiento al 4.47%.

LCMS (ESI+) 912.2 (M+H)

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.53 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 1.2, 12.4 Hz, 4H), 7.62 (s, 1H), 7.49 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.40 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.82 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.77-4.68 (m, 1H), 4.24 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.05-3.98 (m, 2H), 3.97-3.88 (m, 2H), 3.28-3.27 (m, 3H), 2.97-2.81 (m, 4H), 2.80-2.71 (m, 3H), 2.15-2.01 (m, 4H), 1.95-1.88 (m, 2H), 1.75-1.61 (m, 4H), 1.61-1.49 (m, 4H).

EJEMPLO 39

Síntesis de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-((1-(2-(4-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)acetil)piperidin-4-il)oxi)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, Compuesto 39



Sintetizado de acuerdo con el Método General B para el Acoplamiento de Amida de clorhidrato de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[4-(4-piperidiloxi)fenil]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida con los intermediarios ácidos en rendimiento al 39%.

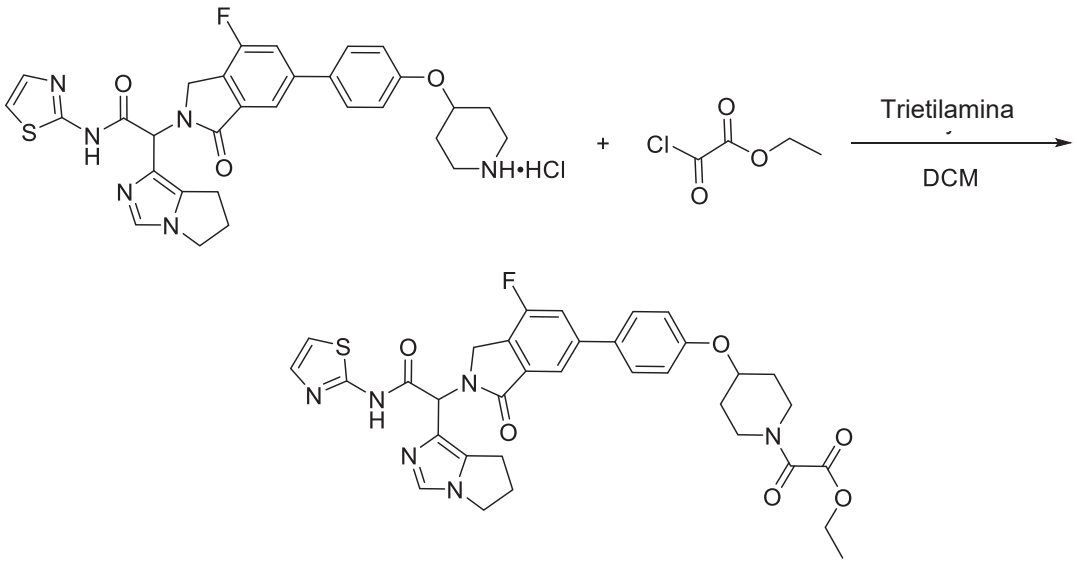
LCMS (ESI+) 919.0 (M+H)

^{1}H-RMN (400 MHz, DEMO-d6): 12.56 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 7.80-7.73 (m, 4H), 7.62 (s, 1H), 7.49 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.47-6.43 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 6.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.84-4.74 (m, 2H), 4.31-4.22 (m, 2H), 4.03-3.97 (m, 4H), 3.48-3.41 (m, 1H), 3.34-3.12 (m, 3H), 2.92-2.88 (m, 2H), 2.78-2.67 (m, 2H), 2.61-2.54 (m, 3H), 2.11-2.06 (m, 4H), 1.92-1.86 (m, 3H), 1.76-1.51 (m, 7H).

EJEMPLO 40

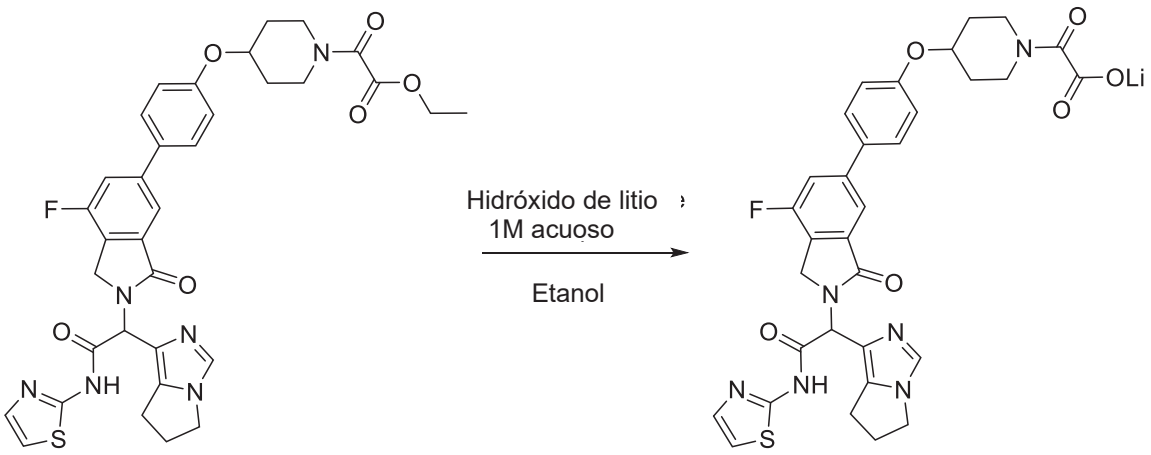
Síntesis de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]-2-oxo-acetil]-4-piperidil]oxi]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 40

Paso 1: Etil 2-[4-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenoxi]-1-piperidil]-2-oxo-acetato



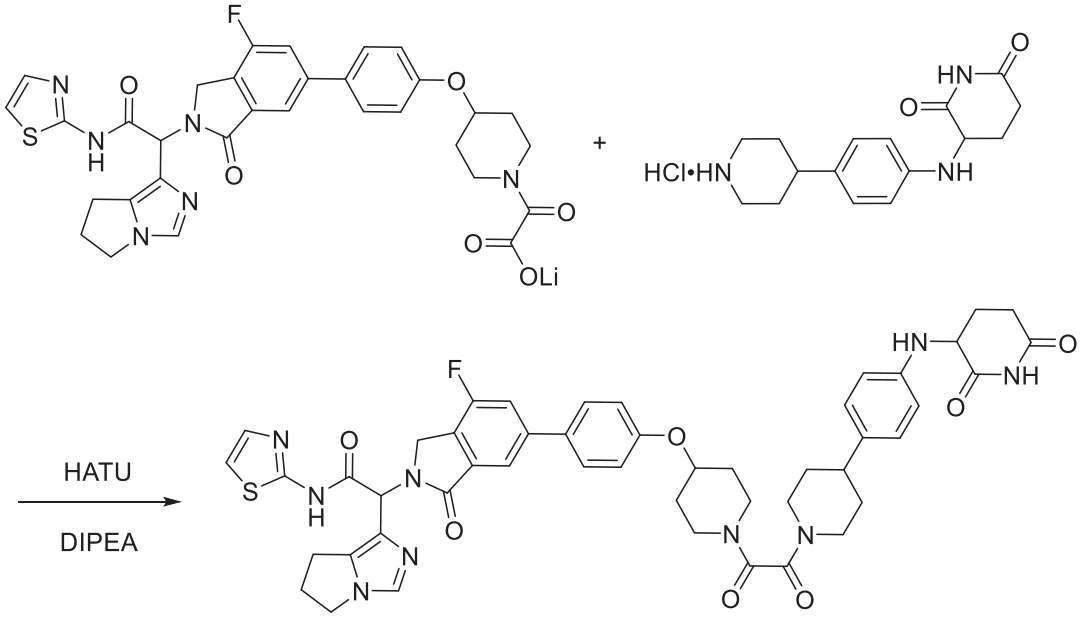
A una solución agitada de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[4-(4-piperidiloxi)fenil]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;clorhidrato (58 mg, 95.22 μmoles) en diclorometano (1 mL) se agregó Trietilamina (24.09 mg, 238.05 μmoles, 33.18 μL) y etil 2-cloro-2-oxo-acetato (14.30 mg, 104.74 μmoles, 11.72 μL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo/isopropanol (4:1) y $NaHCO_3$ (acuoso). La capa orgánica separada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La mezcla se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice usando un gradiente de eluyente de 0% a 20% de metanol en diclorometano para producir etil 2-[4-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenoxi]-1-piperidil]-2-oxo-acetato (37 mg, 55.00 μmoles, rendimiento al 58%). LCMS (ESI+): 673.2 (M+H).

Paso 2: Sal de litio de ácido 2-[4-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenoxi]-1-piperidil]-2-oxo-acético



A una solución de etil 2-[4-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(2-tienilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenoxi]-1-piperidil]-2-oxo-acetato (37 mg, 55.08 µmoles) en Etanol (0.5 mL) se agregó hidróxido de litio (1 M de solución acuosa, 61 µmoles, 61 µL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se evaporó hasta secarse a presión reducida para proporcionar sal de litio de ácido 2-[4-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenoxi]-1-piperidil]-2-oxo-acético (35.9 mg, 55.08 µmoles, rendimiento cuantitativo). LCMS (ESI+): 645.2 (M+H).

Paso 3: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]-2-oxo-acetil]-4-piperidil]oxi]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

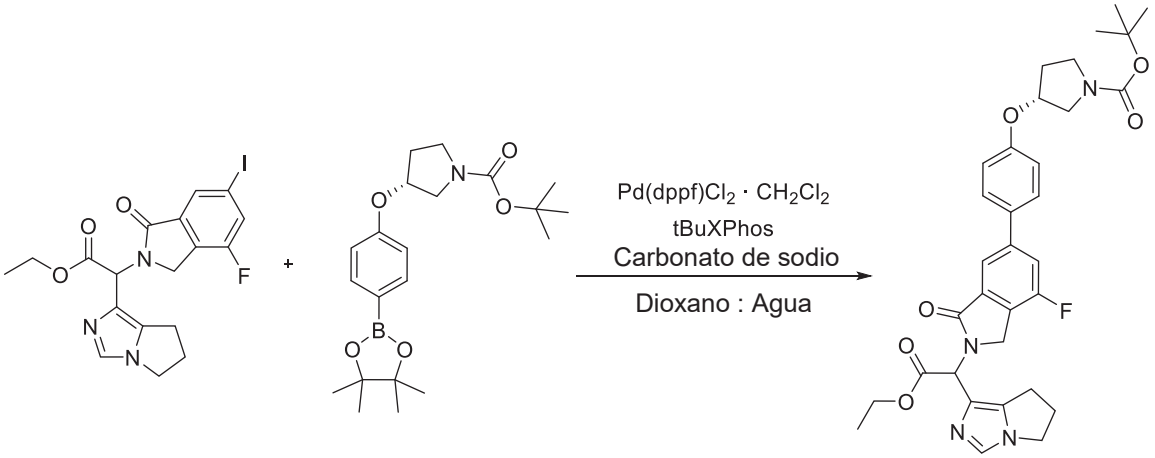


Sal de litio de ácido 2-[4-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenoxi]-1-piperidil]-2-oxo-acético (35.9 mg, 55.08 µmoles) y 3-[4-(4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona; clorhidrato (21.40 mg, 66.09 µmoles) se mezclaron en DMF (0.5 mL) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se agregó N,N-diisopropiletilamina (35.59 mg, 275.39 µmoles, 47.97 µL) a la mezcla de reacción y se agregó HATU (27.23 mg, 71.60 µmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0 °C. La mezcla de reacción se acidificó con 4-5 gotas de TFA y se inyectó directamente en una columna RP de C18 (50 g C18) para la purificación (5% a 100% de ACETONITRILO (+0.1% TFA) en agua (+0.1% TFA) durante 12 minutos). Las fracciones puras se neutralizaron con $NaHCO_3$ acuoso acuoso (ca. 60 mL), se extrajeron dos veces con una mezcla de isopropanol:cloroformo (1:4). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0% a 20% de metanol en diclorometano). Las fracciones deseadas se evaporaron a presión reducida, luego se disolvieron en diclorometano, se transfirieron a un frasco de 8 mL y se evaporaron a presión reducida. Se agregaron agua (1 mL) y acetonitrilo (1 mL), y la mezcla se sonicó a fondo, se sometió a vórtice y se sonicó nuevamente. La suspensión se congeló y liofilizó para dar el **Compuesto 40** (25.7 mg, 27.84 µmoles, rendimiento al 50%). LCMS (ESI+): 914.3 (M+H), ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.57 (s, 1H), 10.82 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.85 – 7.77 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.55 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.68 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.75 (dd, J = 7.5, 3.6 Hz, 1H), 4.94 – 4.79 (m, 2H), 4.48 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.37 – 4.25 (m, 2H), 4.13 – 3.99 (m, 2H), 3.99 – 3.84 (m, 1H), 3.64 (t, J = 14.8 Hz, 2H), 3.57 – 3.34 (m, 3H), 3.28 (t, J = 13.3 Hz, 1H), 2.92 – 2.68 (m, 4H), 2.68 – 2.57 (m, 3H), 2.21 – 2.01 (m, 3H), 1.99 – 1.81 (m, 3H), 1.81 – 1.65 (m, 2H), 1.53 (dd, J = 15.6, 7.9 Hz, 2H).

EJEMPLO 41

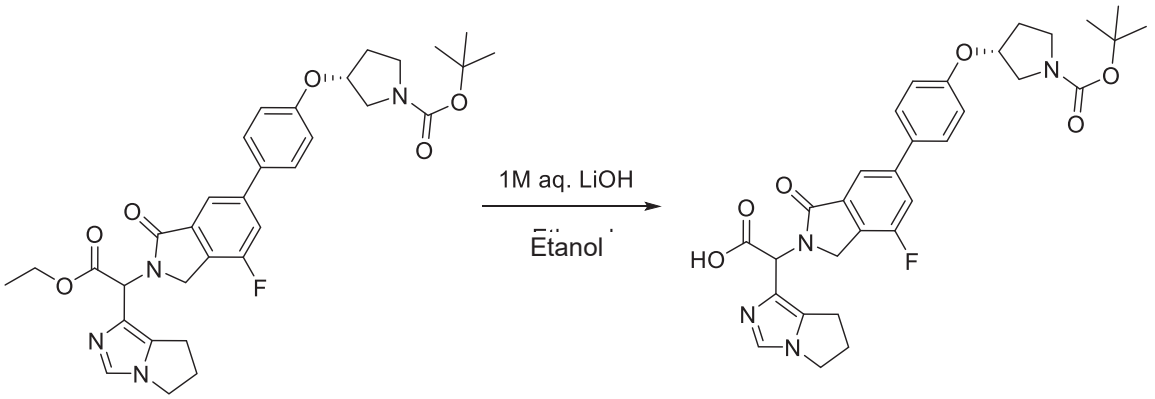
Síntesis de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[(3R)-1-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetil]pirrolidin-3-il]oxifenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 41

Paso 1: terc-butil 4-(4-(2-(1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-fluoro-3-oxoisoindolin-5-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato



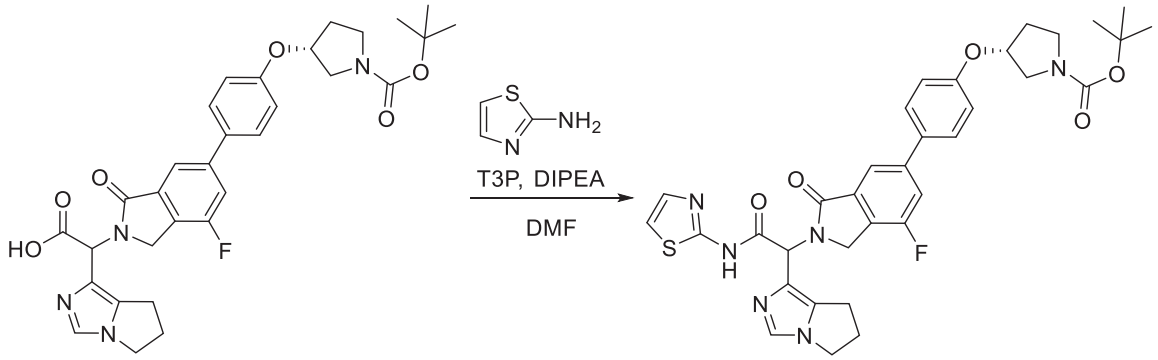
terc-Butil (3R)-3-(4-(2-(1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-fluoro-3-oxoisoindolin-5-il)fenoxi)pirrolidin-1-carboxilato se preparó de etil 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-6-yodo-1-oxoisoindolin-2-il)acetato y terc-butil (R)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)pirrolidin-1-carboxilato (Cas# 1383793-73-4) en rendimiento al 43% utilizando el procedimiento utilizado en el **Ejemplo 31, paso 1.** LCMS (ESI+): 605.3 (M+H)

Paso 2: Ácido 2-[6-[4-[(3R)-1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-3-il]oxifenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acético



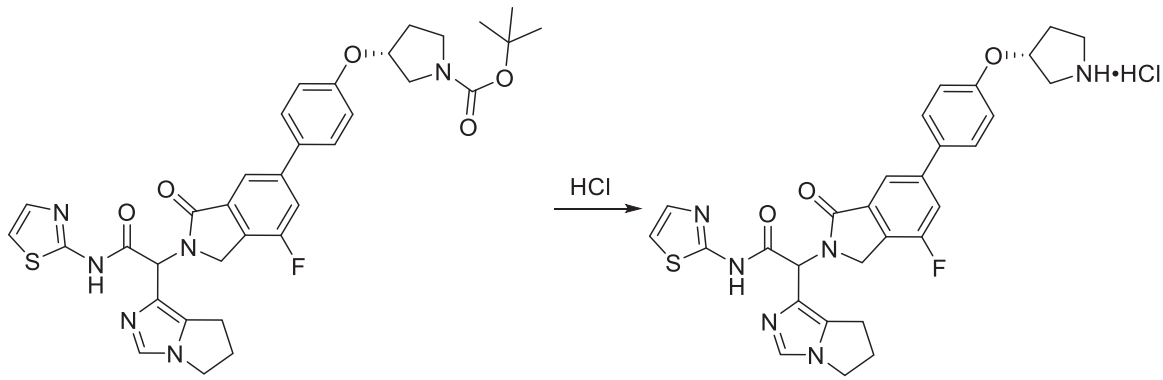
A una solución de terc-butil (3R)-3-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenoxi]pirrolidin-1-carboxilato (600 mg, 992.28 µmoles) en THF (3 mL) y metanol (3 mL) y agua (3 mL) se agregó hidróxido de litio monohidratado (41.64 mg, 992.28 µmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego la mezcla de reacción se concentró. El residuo crudo se disolvió en 5 ml de agua y se acidificó usando sal de $KHSO_4$ (pH 1-2). La solución se filtró para obtener el compuesto sólido ácido 2-[6-[4-[(3R)-1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-3-il]oxifenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acético (450 mg, 522 µmoles, rendimiento al 53%). LCMS (ESI+): 577.0 (M+H).

Paso 3: (3R)-3-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenoxi]pirrolidin-1-carboxilato



A una solución de ácido 2-[6-[4-[(3R)-1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-3-il]oxifenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acético (200 mg, 346.85 µmoles) en DMF (2 mL) se agregó N,N-diisopropil etil amina (224.14 mg, 1.73 mmoles, 302.08 µL) y anhídrido propilfosfónico, solución al 50 % en acetato de etilo (220.72 mg, 693.70 µmoles) a 0 °C. Después de 15 min, se agregó tiazol-2-amina (34.73 mg, 346.85 µmoles) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 16 horas. Se agregó agua a la mezcla de reacción para producir precipitación. El precipitado se recolectó por filtración luego se disolvió en diclorometano y la solución se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea, el producto se eluyó con 3% de metanol/diclorometano. Las fracciones apropiadas se combinaron y concentraron para dar terc-butil (3R)-3-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenoxi]pirrolidin-1-carboxilato (110 mg, 111.9 µmoles, rendimiento al 32%). LMCS (ESI+): 659.2 (M+H).

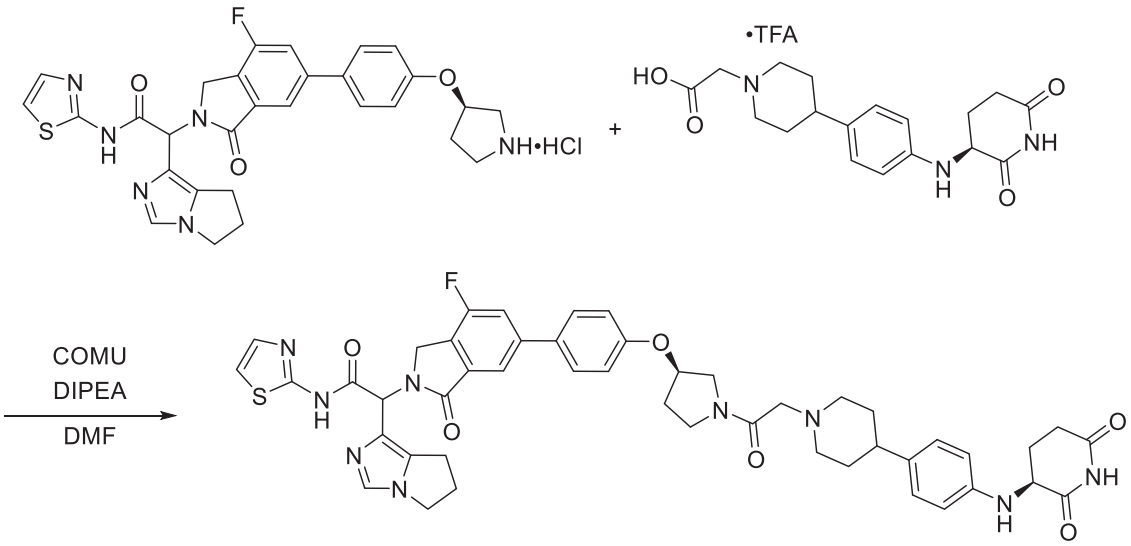
Paso 4: Clorhidrato de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[4-[(3R)-pirrolidin-3-il]oxifenil]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



A una solución de terc-butil (3R)-3-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-

(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenoxi]pirrolidin-1-carboxilato (150 mg, 227.71 µmoles) en diclorometano (1.5 mL) se agregó solución de cloruro de hidrógeno (4.0 M en dioxano, 426 µL, 1.71 mmoles) a 0 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo sólido se lavó con éter dietílico para producir clorhidrato de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[4-[(3R)-pirrolidin-3-il]oxifenil]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (140 mg, 174.1 µmoles, rendimiento al 76.5 %). LCMS m/z 559.2 (M+H)

Paso 5: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[(3R)-1-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetil]pirrolidin-3-il]oxifenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



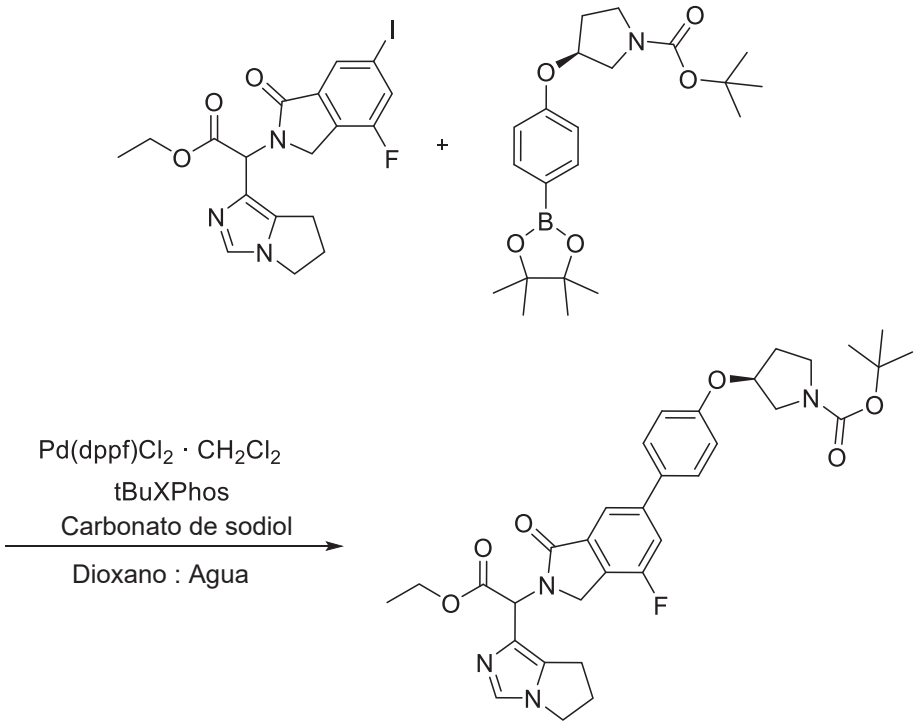
A una solución de ácido 2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acético (63.84 mg, 138.97 µmoles) en DMF (1 mL) se agregó N,N-diisopropil etil amina (119.45 mg, 924.24 µmoles, 160.99 µL) y COMU (118.75 mg, 277.27 µmoles) a 0 °C. Después de 15 min, clorhidrato de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[4-[(3R)-pirrolidin-3-il]oxifenil]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (110 mg, 184.85 µmoles) se agregó. Después de agitar durante 1 hora, se agregaron 5 ml de agua a la mezcla de reacción y se formó un precipitado sólido. El sólido se recolectó por filtración, luego se disolvió en diclorometano y la solución se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía de C18 de fase inversa (0-100% de 0.1% de acetato de amonio en agua y acetonitrilo). Las fracciones se liofilizaron para obtener el **Compuesto 41** como un sólido color blanco. LCMS (ESI+): 887.0 (M+H), 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): 12.53 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 7.80-7.77 (m, 4H), 7.64 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.11-7.02 (m, 2H), 6.97-6.95 (m, 1H), 6.91-6.87 (m, 1H), 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.72-5.65 (m, 1H), 5.23-5.13 (m, 1H), 4.82 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.44-4.24 (m, 2H), 4.04-3.92 (m, 2H), 3.90-3.61 (m, 3H), 3.61-3.45 (m, 2H),

3.61-3.45 (m, 4H), 3.11-2.88 (m, 2H), 2.90-2.85 (m, 1H), 2.71-2.67 (m, 2H), 2.65-2.58 (m, 2H), 2.12-2.42 (m, 4H), 1.85-1.78 (m, 1H), 1.72-1.64 (m, 2H)

EJEMPLO 42

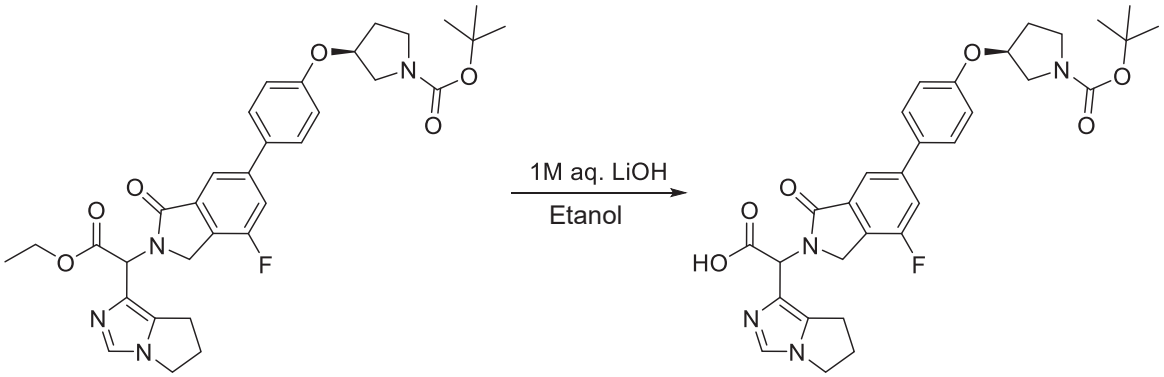
Síntesis de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[(3S)-1-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetil]pirrolidin-3-il]oxifenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 42

Paso 1: terc-butil (3S)-3-(4-(2-(1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-fluoro-3-oxoisoindolin-5-il)fenoxi)pirrolidin-1-carboxilato



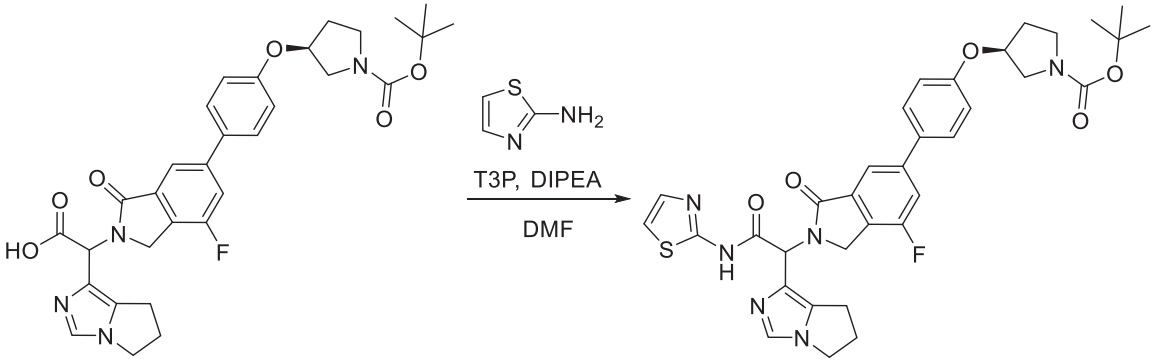
terc-butil (3S)-3-(4-(2-(1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-fluoro-3-oxoisoindolin-5-il)fenoxi)pirrolidin-1-carboxilato se preparó en rendimiento al 68.5% de etil 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-6-yodo-1-oxoisoindolin-2-il)acetato y terc-butil (S)-3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)pirrolidin-1-carboxilato (CAS# 1383793-75-6) en rendimiento al 43% utilizando el procedimiento utilizado en el *Ejemplo 31, paso 1.* LCMS (ESI+): 605.3 (M+H)

Paso 2: Ácido 2-(6-(4-(((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)oxi)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acético



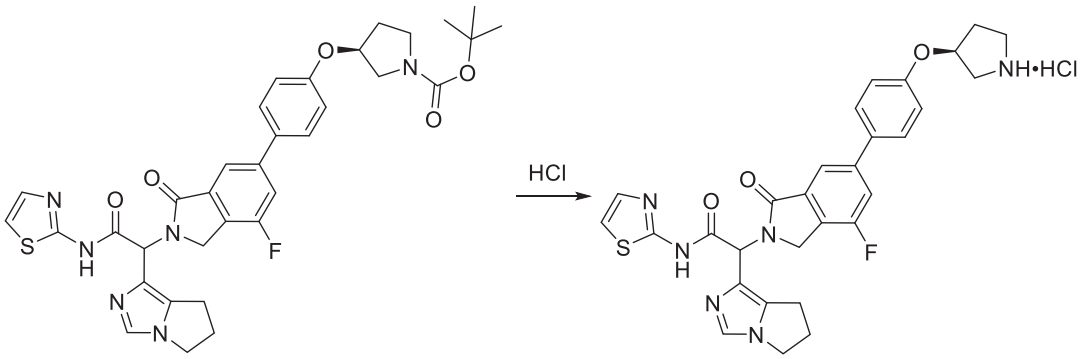
Ácido 2-(6-(4-(((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)oxi)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acético se preparó en rendimiento al 84% de terc-butil (3S)-3-(4-(2-(1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-fluoro-3-oxoisoindolin-5-il)fenoxi)pirrolidin-1-carboxilato utilizando el mismo procedimiento que el *Ejemplo 41, paso 2*. LCMS (ESI+): 576.8 (M+H)

Paso 3: terc-Butil (3S)-3-(4-(2-(1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil)-7-fluoro-3-oxoisoindolin-5-il)fenoxi)pirrolidin-1-carboxilato



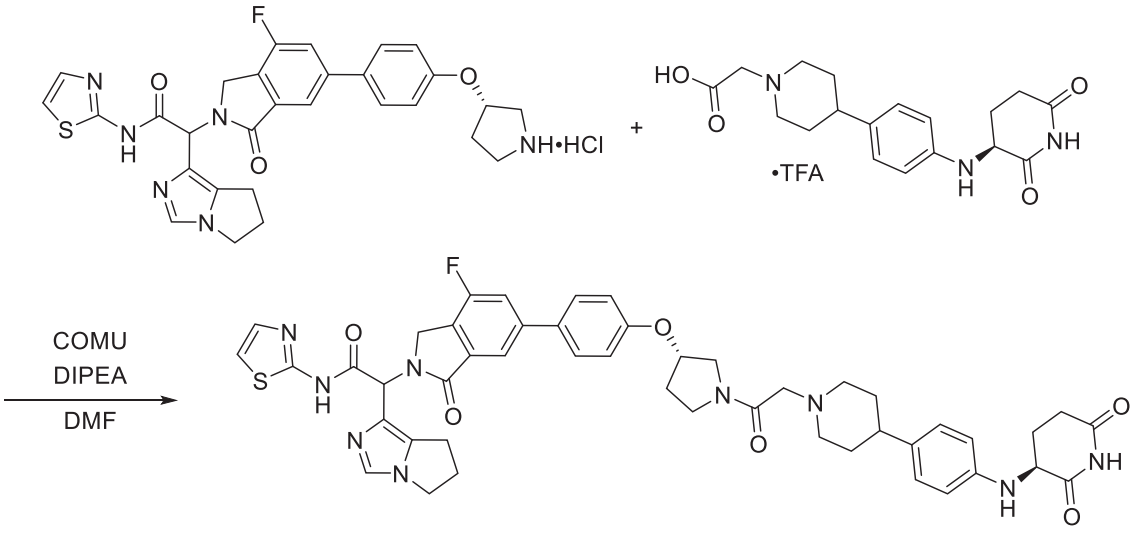
terc-Butil (3S)-3-(4-(2-(1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil)-7-fluoro-3-oxoisoindolin-5-il)fenoxi)pirrolidin-1-carboxilato se sintetizó en rendimiento al 44% de ácido 2-(6-(4-(((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-3-il)oxi)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acético utilizando el mismo procedimiento que el *Ejemplo 41, paso 3.* LCMS (ESI+): 659.2 (M+H)

Paso 4: Clorhidrato de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-1-oxo-6-(4-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)fenil)isoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



Clorhidrato de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-1-oxo-6-(4-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)fenil)isoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida se preparó en rendimiento al 94.56% de terc-butil (3S)-3-(4-(2-(1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil)-7-fluoro-3-oxoisoindolin-5-il)fenoxi)pirrolidin-1-carboxilato utilizando el mismo procedimiento que el *Ejemplo 41, paso 4.* LCMS (ESI+): 558.8 (M+H).

Paso 5: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[(3S)-1-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetil]pirrolidin-3-il]oxifenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

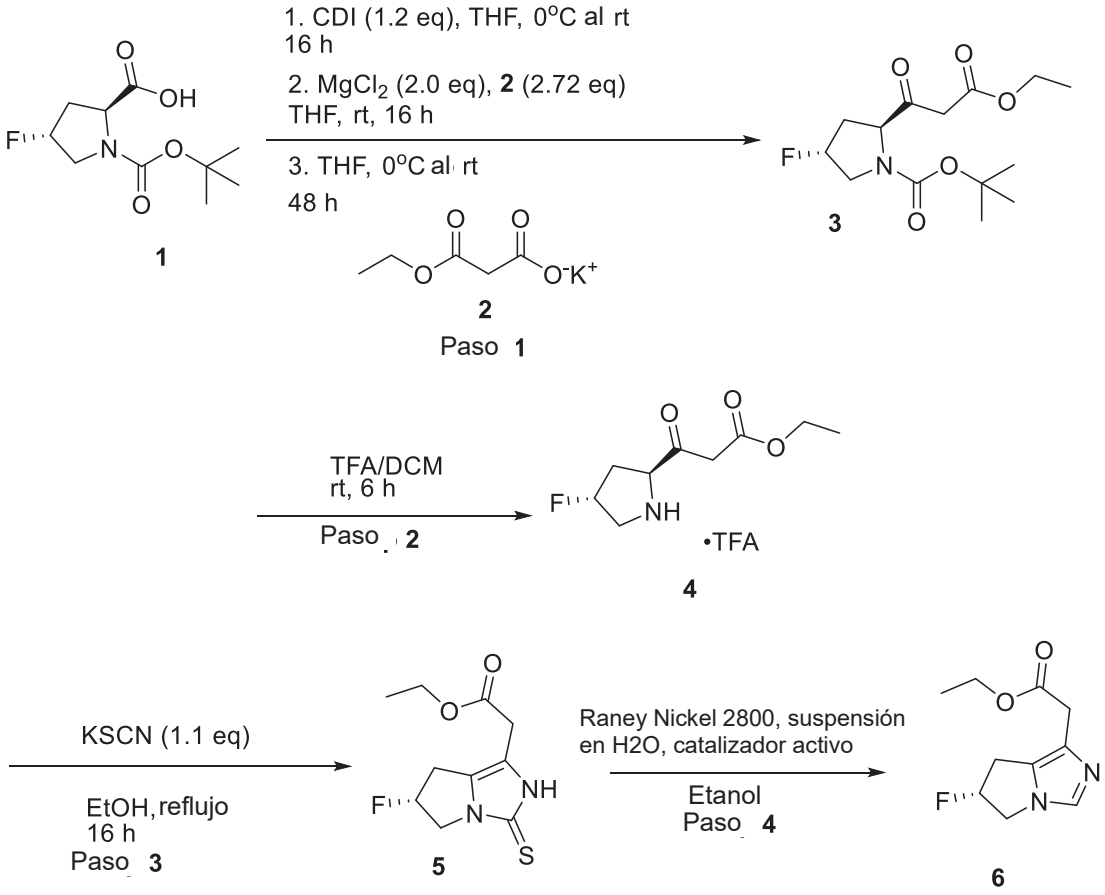


El **Compuesto 42** se preparó como un sólido color blanco en rendimiento al 15.2% de clorhidrato de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-1-oxo-6-(4-(((S)-pirrolidin-3-il)oxi)fenil)isoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida utilizando el mismo procedimiento que el *Ejemplo 41, paso 5.* LCMS (ESI+): 886.2 (M+H), 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) 12.53 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 7.81-7.75 (m, 4H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.11-7.07 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.72-5.65 (m, 1H), 5.26-5.16 (m, 1H), 4.82 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 18.0 Hz, 2H), 4.04-3.99 (m, 2H), 3.98-3.97 (m, 1H), 3.72-3.61 (m,

2H), 3.61-3.45 (m, 6H), 2.78-2.71 (m, 5H), 2.12-2.05 (m, 5H), 1.92-1.84 (m, 2H), 1.69-1.64 (m, 4H)

EJEMPLO 43

Síntesis de (2RS)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[[(3RS)-2,6-Dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 43



Paso 1: Terc-butil (2S,4R)-2-(3-etoxi-3-oxopropanoil)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato

Terc-butil (2S,4R)-2-(3-etoxi-3-oxopropanoil)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato se obtuvo en rendimiento cuantitativo utilizando un procedimiento similar al utilizado para el **Intermediario** diclorhidrato de Etil 2-amino-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato**, Paso 1**, utilizando ácido (2S,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-fluoropirrolidin-2-carboxílico (CAS# 203866-14-2) en lugar de terc-butil (2S,4R)-2-(3-etoxi-3-oxopropanoil)-pirrolidin-1-carboxilato. LCMS (ESI+): 304.1 (M+H)

Paso 2: Etil 3-((2S,4R)-4-fluoropirrolidin-2-il)-3-oxopropanoato, sal de ácido

trifluoroacético

Terc-butil (2S,4R)-2-(3-etoxi-3-oxopropanoil)-4-fluoropirrolidin-1-carboxilato (11 gramos, 36 mmoles) se disolvió en diclorometano (150 mL) y se agregó ácido trifluoroacético (50 mL). La mezcla de reacción fue agitada durante 2 horas a 22 °C, y los volátiles se evaporaron para dar etil 3-((2S,4R)-4-fluoropirrolidin-2-il)-3-oxopropanoato, sal de ácido trifluoroacético (7.36 g, 36 mmoles, rendimiento cuantitativo). LCMS (ESI+): 204.1 (M+H).

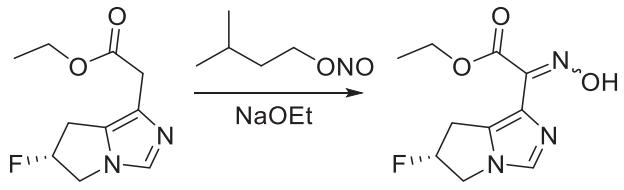
Paso 3: Etil (R)-2-(6-fluoro-3-tioxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato

Etil (R)-2-(6-fluoro-3-tioxo-2,5,6,7-tetrahidro-3H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato se obtuvo en rendimiento al 88% de etil 3-((2S,4R)-4-fluoropirrolidin-2-il)-3-oxopropanoato, sal de ácido trifluoroacético utilizando un procedimiento similar al utilizado para el **Intermediario** diclorhidrato de etil 2-amino-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato**, Paso 3.** LCMS (ESI+): 245.1 (M+H)

Paso 4: Etil (R)-2-(6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato

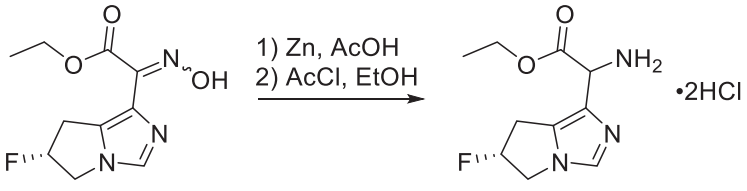
Etil (R)-2-(6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato se obtuvo en rendimiento al 47% utilizando un procedimiento similar al utilizado para la síntesis del Intermediario diclorhidrato de Etil 2-amino-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato, Paso 4. LCMS (ESI+) *m/z* = 213 [M+H$^+$], ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$: 7.51 (br. s, 1H), 5.79 (d, J = 51 Hz, 1H), 4.30-4.09 (m, 4H), 3.59 (br, s, 2H), 3.25-3.02 (m, 2H), 1.28 (t, J= 6.7 Hz, 3H).

Paso 5: etil 2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-2-hidroxiimino-acetato



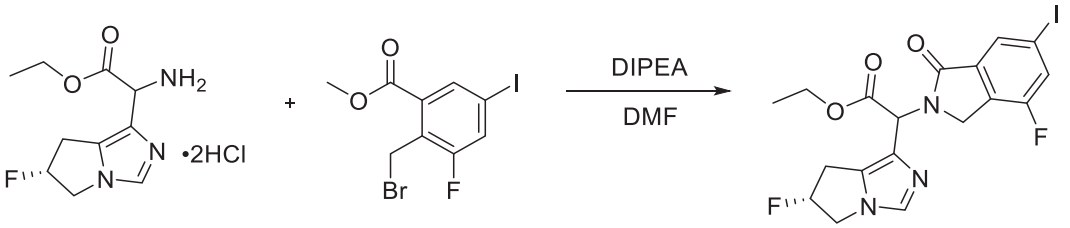
Etil 2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-2-hidroxiimino-acetato se obtuvo en rendimiento al 77.5% de etil (R)-2-(6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato utilizando un procedimiento similar al utilizado para el Intermediario diclorhidrato de Etil 2-amino-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato, Paso 5. LCMS (ESI+): 242.1 (M+H$^+$)

Paso 6: etil 2-amino-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]acetato



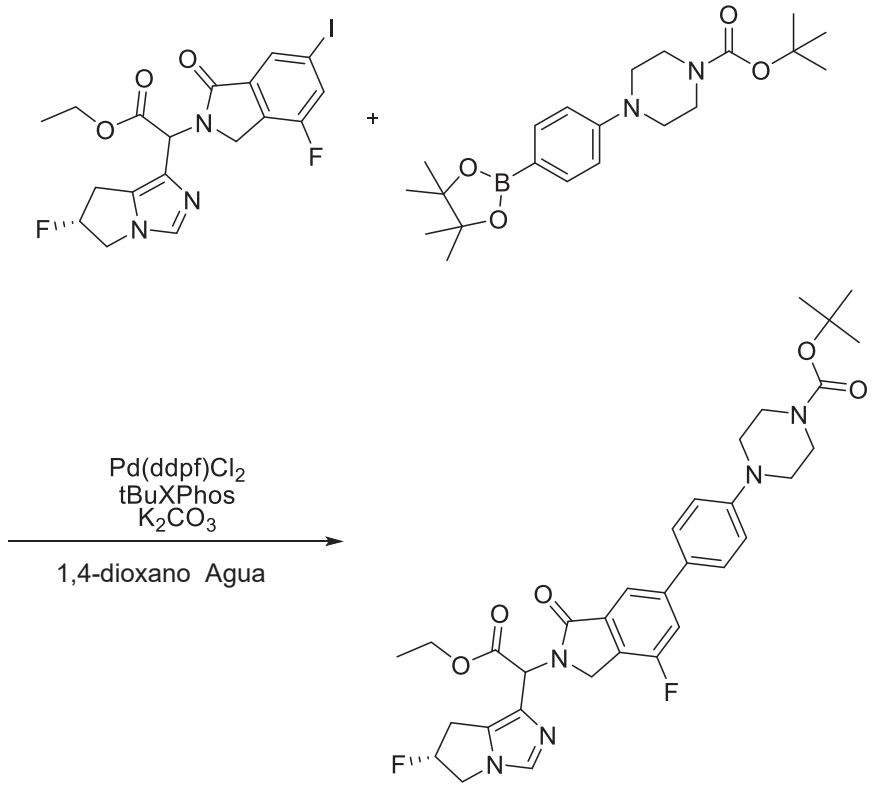
Diclorhidrato de Etil 2-amino-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]acetato se obtuvo en rendimiento al 29% de etil 2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-2-hidroxiimino-acetato utilizando un procedimiento similar al utilizado para el Intermediario diclorhidrato de Etil 2-amino-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato, Paso 6. LCMS (ESI+): 228.1 (M+H).

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



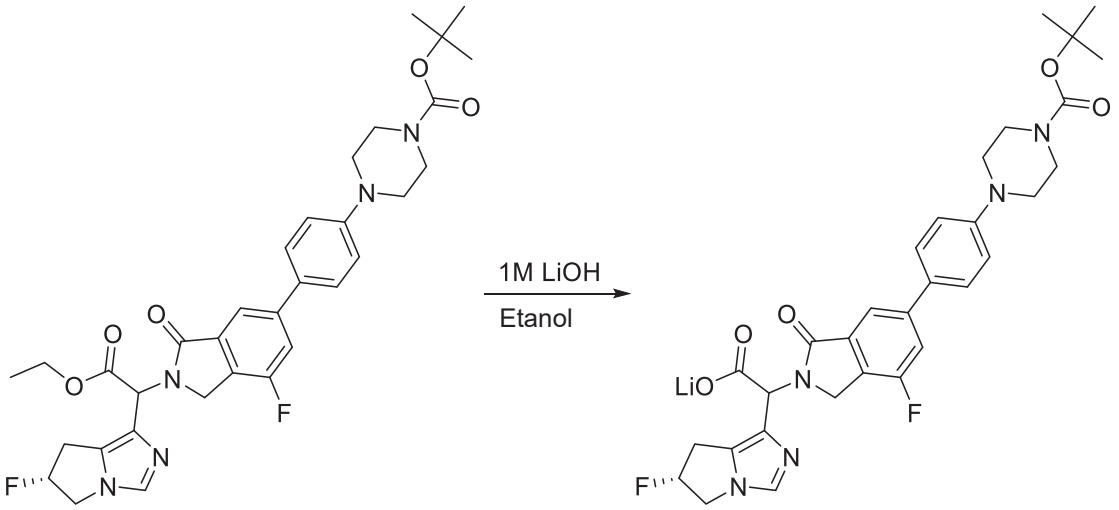
Etil 2-amino-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]acetato;diclorhidrato (3.9 g, 4.02 mmoles) se disolvió en DMF (10 mL). Metil 2-(bromometil)-3-fluoro-5-yodo-benzoato (1.20 g, 3.22 mmoles) se agregó, seguido de N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (2.08 g, 16.08 mmoles, 2.80 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio (acuoso, acuoso). La capa orgánica se aisló y se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (40 g de columna, 0% a 25% de metanol en acetato de etilo). Las fracciones puras se evaporaron para producir etil 2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-2-(4-fluoro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)acetato (951 mg, 1.95 mmoles, rendimiento al 48.55%). LCMS: 1.253 min., MS (ESI+): 488 (M+H)

Paso 8: terc-butil 4-[4-[2-[2-etoxi-1-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]piperazin-1-carboxilato



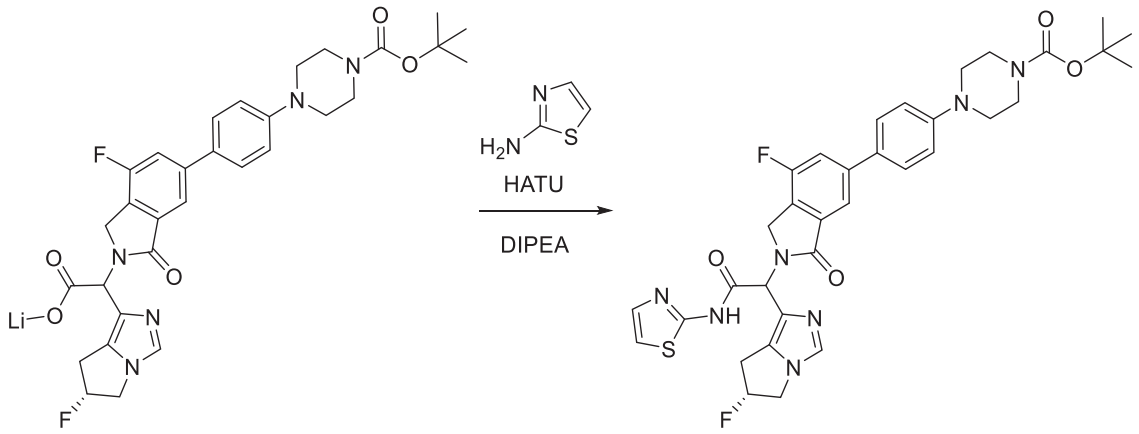
Etil 2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-2-(4-fluoro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)acetato (951 mg, 1.95 mmoles) y terc-butil 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazin-1-carboxilato (833.70 mg, 2.15 mmoles) se mezclaron en agua (2.5 mL) y 1,4-dioxano (7.5 mL). $Pd(dppf)Cl_2$ (99.97 mg, 136.63 µmoles) y carbonato de potasio (269.75 mg, 1.95 mmoles, 117.80 µL) se agregaron y la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno bajo sonicación durante 15 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C por 4 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio (acuoso, acuoso). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (40g de columna, 0% a 20% de metanol en acetato de etilo). Las fracciones puras se evaporaron para proporcionar terc-butil 4-[4-[2-[2-etoxi-1-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]piperazin-1-carboxilato (436 mg, 701.33 µmoles, rendimiento al 35.93%). LCMS (ESI+): 622.2 (M+H) / 522 (M-Boc+H)

Paso 9: [2-[6-[4-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]acetil]oxilitio



Terc-butil 4-[4-[2-[2-etoxi-1-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]piperazin-1-carboxilato (435 mg, 699.73 µmoles) se disolvió en etanol (5 mL), se enfrió a 0 °C y se agregó hidróxido de litio, 1 M (1 M, 699.73 µL). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. El residuo crudo se disolvió en diclorometano con 0.5 mL de benceno y se evaporó a presión reducida, luego se sometió a alto vacío para producir [2-[6-[4-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]acetil]oxilitio (410 mg, 683.84 µmoles, rendimiento al 97.73%). LCMS (ESI+) : 594.2 (M+H, ácido libre).

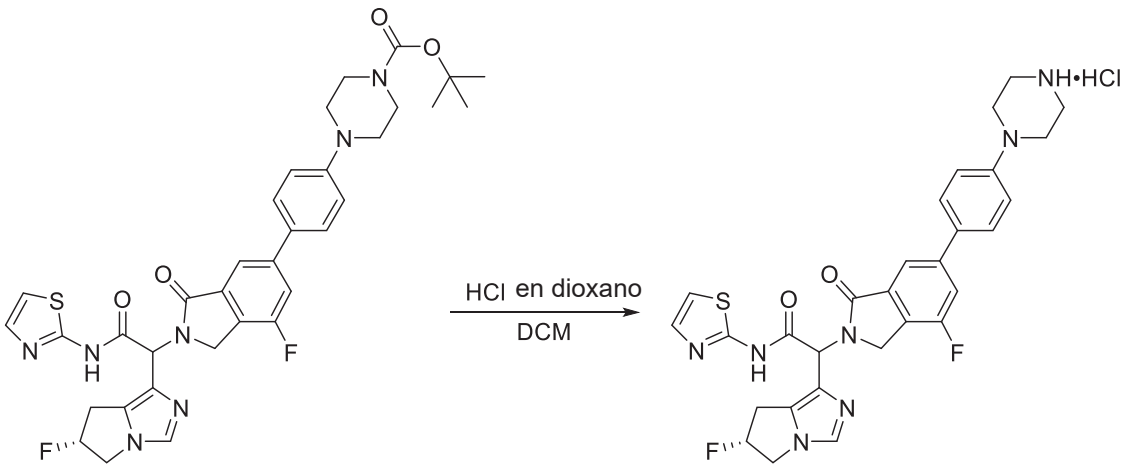
Paso 10: terc-butil 4-[4-[7-fluoro-2-[1-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]piperazin-1-carboxilato



[2-[6-[4-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]acetil]oxilitio (410 mg, 683.84 µmoles) y tiazol-2-amina (82.18 mg, 820.61 µmoles) se mezclaron en DMF y se enfriaron a 0 °C. N,N-diisopropiletilamina (265.15 mg, 2.05 mmoles, 357.34 µL) se agregó a la mezcla de reacción y se agregó HATU (312.02 mg, 820.61 µmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio (acuoso, acuoso). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (24 g de columna, 0% a 20% de metanol en diclorometano). Las fracciones puras se evaporaron para producir terc-butil 4-[4-[7-fluoro-2-[1-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]piperazin-1-carboxilato (315 mg, 419.54 µmoles, rendimiento al 61.35%). LCMS (ESI+): 676.2 (M+H).

Paso 11: 2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-2-[4-fluoro-1-oxo-6-(4-piperazin-1-ilfenil)isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;clorhidrato

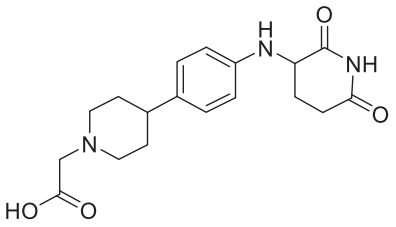
Paso 11: Sal del clorhidrato de (2RS)-2-[(6R)-6-Fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-2-[4-fluoro-1-oxo-6-(4-piperazin-1-ilfenil)isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



A una solución de terc-butil 4-[4-[7-fluoro-2-[(1RS)-1-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]piperazin-1-carboxilato (25 mg, 37 µmoles) en diclorometano (0.5 ml) se agregó HCl 4M en dioxano (46.2 µl, 185 µmoles, Eq: 5). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse para producir sal de clorhidrato de (2RS)-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-2-[4-fluoro-1-oxo-6-(4-piperazin-1-ilfenil)isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (22.6 mg, 36.9 µmoles, 99.7 %) como un sólido blanquecino. . MS: m/e= 576.4

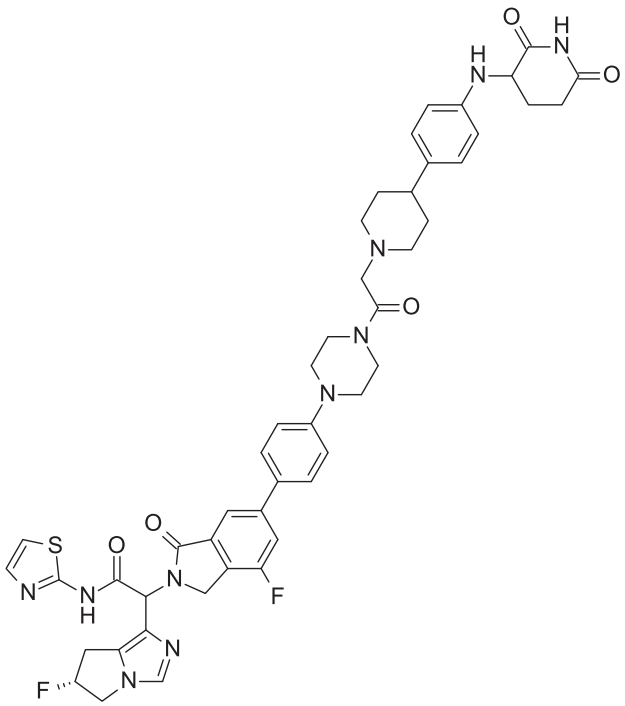
([M+H]$^+$).

Paso 12: Clorhidrato de ácido 2-(4-(4-((2,6-Dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acético



A una solución de terc-butil 2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acetato (543 mg, 1.35 mmoles, Eq: 1) en acetato de etilo (8 ml) se agregó solución de cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (6.3 g, 6 ml, 24 mmoles, Eq: 17.7) a temperatura ambiente y se continuó agitando durante el fin de semana. El producto se recolectó por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó a alto vacío para producir clorhidrato de ácido 2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acético (537 mg, 1.27 mmoles, rendimiento al 93.6 %) como un sólido color rojo claro. MS: m/e = 346.2 ([M+H]$^+$).

Paso 13: (2RS)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[[(3RS)-2,6-Dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

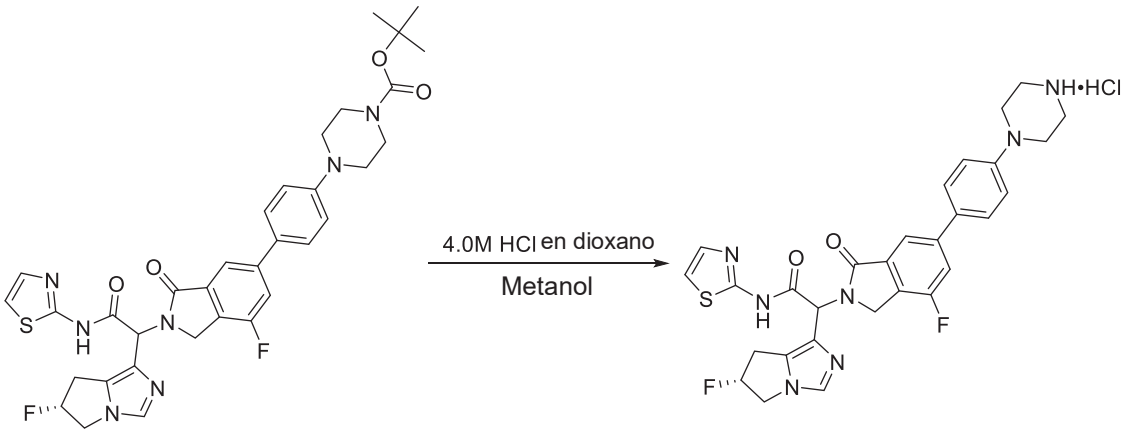


El compuesto del título, **Compuesto 43**, se obtuvo como un sólido color amarillo claro, MS: m/e = 903.7 ([M+H]$^+$), utilizando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, paso 6 a partir de sal de clorhidrato de (2RS)-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-2-[4-fluoro-1-oxo-6-(4-piperazin-1-ilfenil)isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (*Ejemplo* 10, *paso* 1) y clorhidrato de ácido 2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)piperidin-1-il)acético *(Ejemplo 10, paso 2)*.

EJEMPLO 44

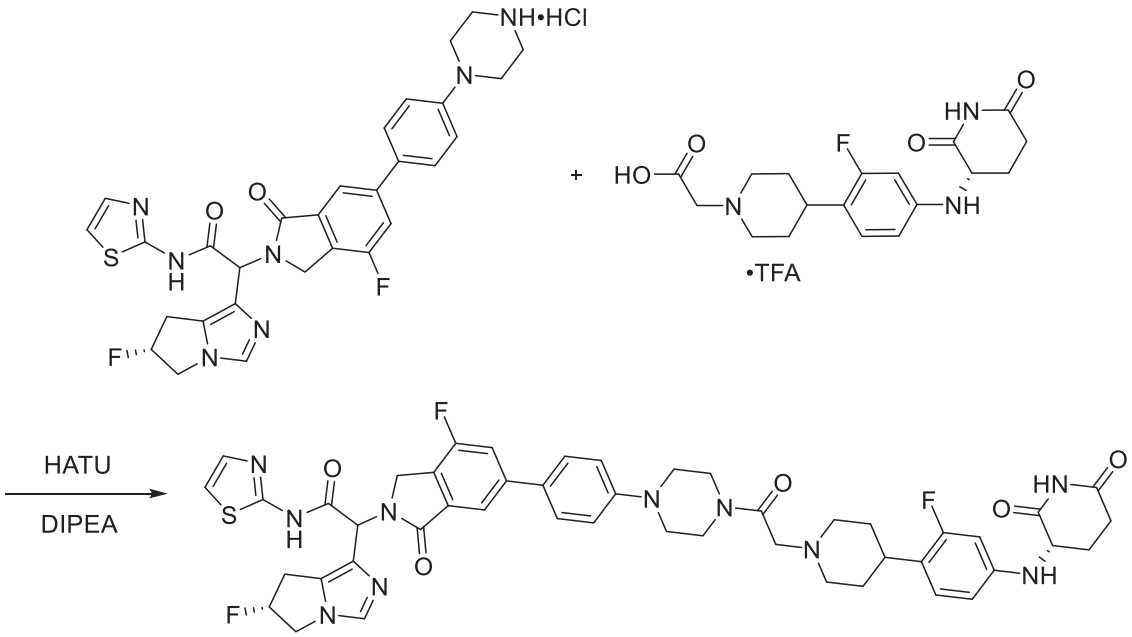
Síntesis de 2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 44

Paso 1: Clorhidrato de 2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-2-[4-fluoro-1-oxo-6-(4-piperazin-1-ilfenil)isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



terc-Butil 4-[4-[7-fluoro-2-[1-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]piperazin-1-carboxilato (315 mg, 466.15 µmoles) se disolvió en metanol (3 mL) y se agregó solución de cloruro de hidrógeno 4.0 M en dioxano (4 M, 5.6 mmoles, 1,40 ml). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 4 horas y la reacción se completó. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida. El material se sometió a alto vacío, se congeló a -78 °C y se descongeló para obtener clorhidrato de 2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-2-[4-fluoro-1-oxo-6-(4-piperazin-1-ilfenil)isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (237 mg, 387.20 µmoles, rendimiento al 83.06%). LCMS (ESI+): 576.2 (M+H)

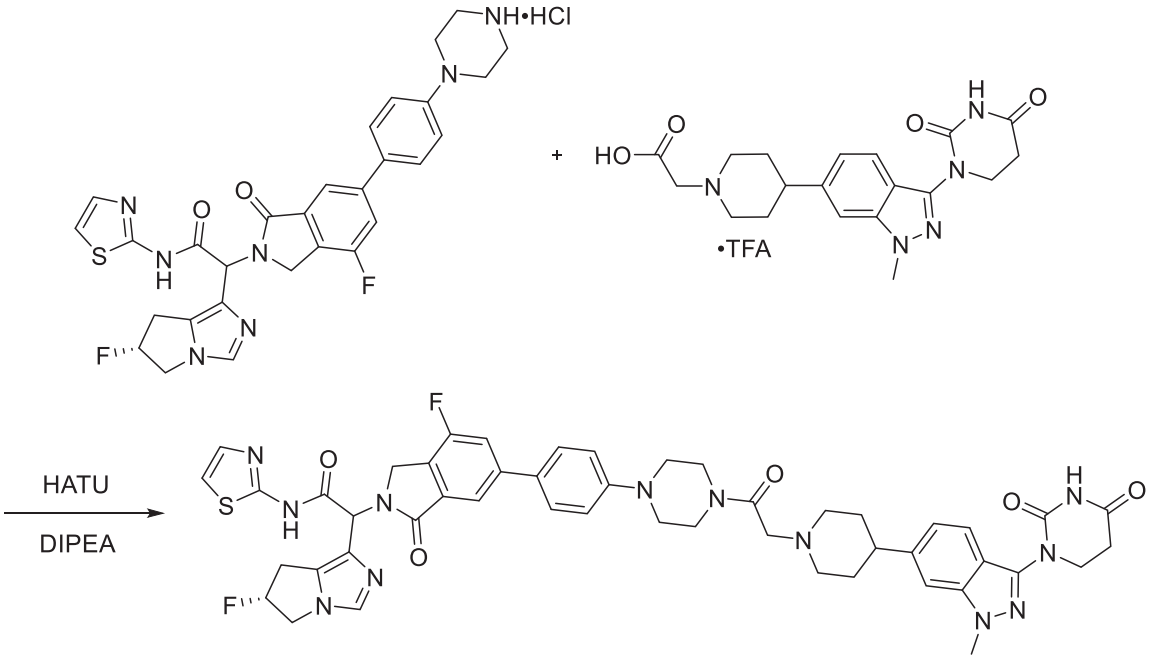
Paso 2: 2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



2-[(6R)-6-Fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-2-[4-fluoro-1-oxo-6-(4-piperazin-1-ilfenil)isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;clorhidrato (63 mg, 102.93 µmoles) y ácido 2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acético, ácido trifluoroacético (51.59 mg, 108.07 µmoles) se mezclaron en DMAc (0.6 mL) y se enfriaron a 0 °C. Se agregó N,N-diisopropiletilamina (66.51 mg, 514.63 µmoles, 89.64 µL) a la mezcla de reacción, se agregó HATU (50.88 mg, 133.80 µmoles) y la mezcla de reacción se agitó mientras se calentaba durante ***4*** horas. La mezcla se inyectó en una columna de C18 de 50 g y se purificó utilizando un gradiente de elución de 0% a 100% de acetonitrilo en agua + 0.1% de TFA agua. Las fracciones deseadas se agruparon y se repartieron entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio (acuoso, acuoso). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (24 g de columna, 0% a 20% de metanol en acetato de etilo). Las fracciones puras se evaporaron; el material sólido se disolvió en acetonitrilo:agua (1:1), se congeló y liofilizó para producir el **Compuesto 44** (22 mg, 23.41 µmoles, rendimiento al 22.74%). LCMS (ESI+): 921.2 (M+H). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.56 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 10.77 (s, 1H), 7.89 – 7.72 (m, 2H), 7.68 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 3.6, 2.0 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.98 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.56 – 6.31 (m, 2H), 6.17 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 51.1 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 17.6, 6.0 Hz, 1H), 4.45 – 4.16 (m, 4H), 4.08 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.26 – 3.18 (m, 2H), 3.19 – 3.09 (m, 3H), 3.01 – 2.83 (m, 2H), 2.82 – 2.52 (m, 2H), 2.26 – 2.01 (m, 4H), 1.85 (qd, J = 12.1, 4.6 Hz, 1H), 1.65 (m, 4H).

EJEMPLO 45

Síntesis de 2-[6-[4-[4-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 45



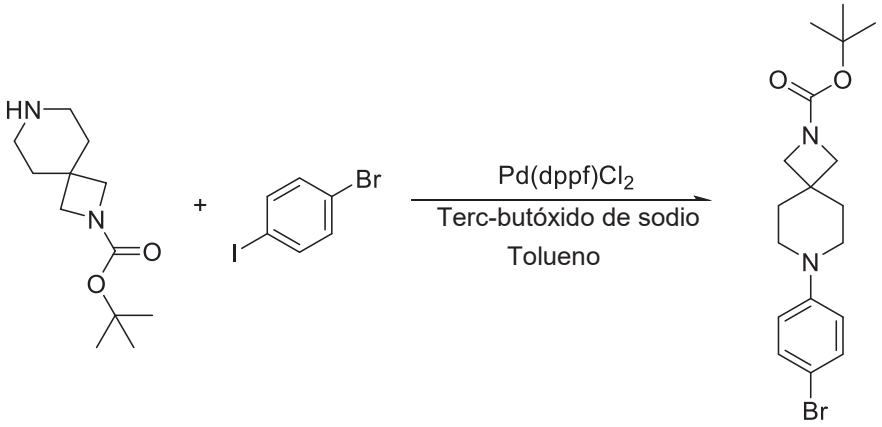
Clorhidrato de 2-[(6R)-6-Fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-2-[4-fluoro-1-oxo-6-(4-piperazin-1-ilfenil)isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (120 mg, 196.05 µmoles) y ácido 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-3a,7a-dihidroindazol-6-il]-1-piperidil]acético, sal de ácido trifluoroacético (83.10 mg, 196.05 µmoles) se mezclaron en DMF (1.2 mL). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. N,N-diisopropiletilamina (170.74 µL, 980.24 µmoles,) se agregó a la mezcla de reacción y se agregó HATU (96.91 mg, 254.86 µmoles).La mezcla de reacción se agitó mientras se calentaba durante 4 h. La mezcla se inyectó en una columna de C18 de 50 g y se purificó usando un gradiente de elución de 0 % a 100 % de acetonitrilo (+0.1 % TFA) en agua (+0,1 % TFA). Las fracciones deseadas se agruparon y se repartieron entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (24 g de columna, 0% a 20% de metanol en acetato de etilo). Las fracciones puras se evaporaron para dar el **Compuesto 45** (49 mg, 50.92 µmoles, rendimiento al 25.97%). LCMS (ESI+): 943.3 ($M+H^+$), LCMS (ESI-): 941.1 (M-H), ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.55 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 7.99 – 7.61 (m, 5H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.04 (dd, J = 8.6, 1.3 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.95 – 5.66 (m, 1H), 4.86 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.47 – 4.07 (m, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.90 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.29 – 3.08 (m, 4H), 3.13 – 2.84 (m, 3H),

2.75 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.72 – 2.55 (m, 1H), 2.18 (t, *J* = 10.9 Hz, 2H), 1.97 – 1.55 (m, 4H).

EJEMPLO 46

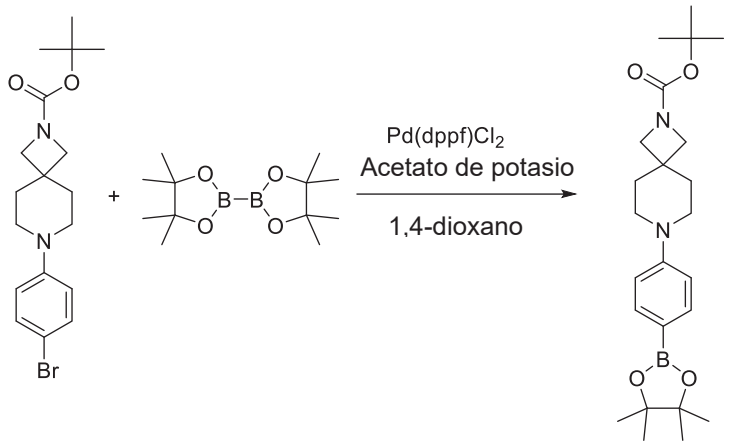
Síntesis de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(2-(2-(4-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)acetil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, Compuesto 46

Paso 1: terc-butil 7-(4-bromofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxilato



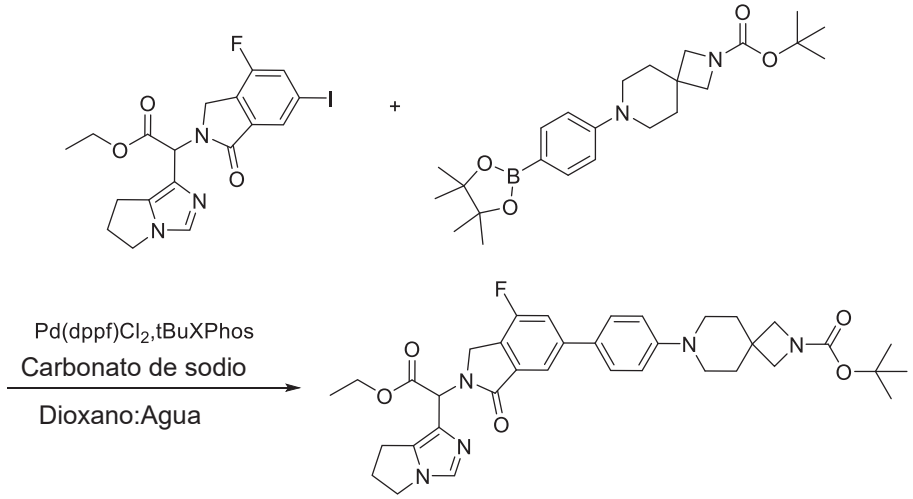
1-Bromo-4-yodo-benceno (1.25 g, 4.40 mmoles) y terc-butil 2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxilato (453 mg, 2.00 mmoles) se mezclaron en tolueno (10 mL). Terc-butóxido de sodio (423.19 mg, 4.40 mmoles) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (146.46 mg, 200.16 µmoles) y la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 65 °C por 60 horas. La mezcla de reacción se empaquetó en seco sobre gel de sílice y el producto se purificó usando un gradiente de 0% a 100% de acetato de etilo:hexanos. Las fracciones puras se evaporaron para dar terc-butil 7-(4-bromofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxilato (452 mg, 1.19 mmoles, rendimiento al 59.22%) como un sólido color blanco. LCMS (ESI+) : 381.1 / 383.1 (M+H, patrón de bromo).

Paso 2: terc-butil 7-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxilato



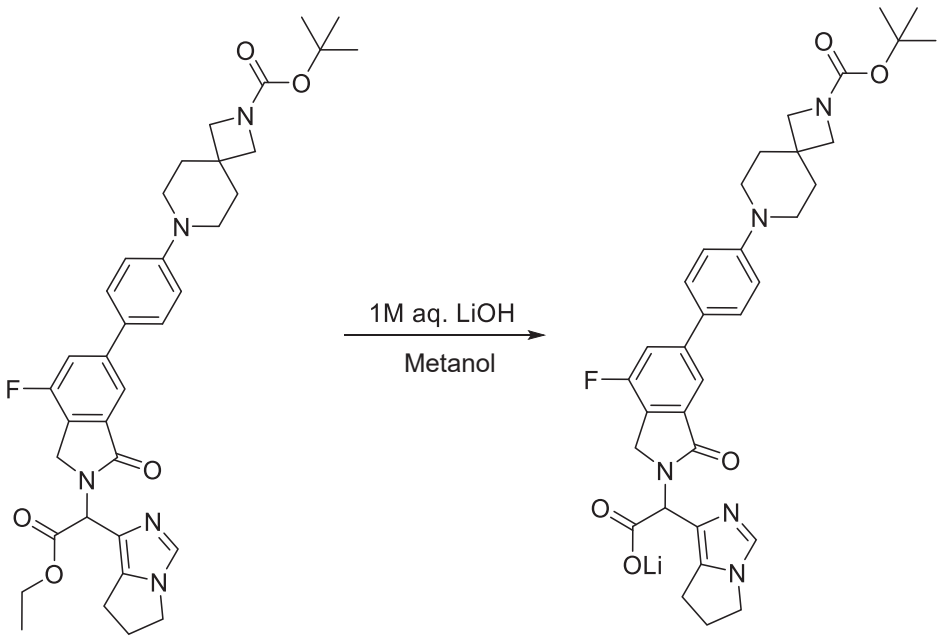
En un matraz de fondo redondo, terc-butil 7-(4-bromofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxilato (452.00 mg, 1.19 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (391.32 mg, 1.54 mmoles) se mezclaron en 1,4-dioxano (6 mL). La mezcla de reacción se desgasificó con una corriente de nitrógeno, y acetato de potasio (349.01 mg, 3.56 mmoles, 222.30 µL) y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (48.40 mg, 59.27 µmoles) se agregaron. La mezcla de reacción se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno y se calentó bajo agitación durante 16 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió, se evaporó bajo presión reducida y el residuo crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5% a 50% de acetato de etilo en gradiente de eluyente de hexanos). Las fracciones deseadas se evaporaron para dar terc-butil 7-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxilato (321 mg, 749.35 µmoles, rendimiento al 63.22%) como un sólido color blanco. LCMS (ESI+): 428.4 / 429.4 / 430.4 (M+H, patrón de Br).

Paso 3: terc-butil 7-(4-(2-(1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-fluoro-3-oxoisoindolin-5-il)fenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxilato



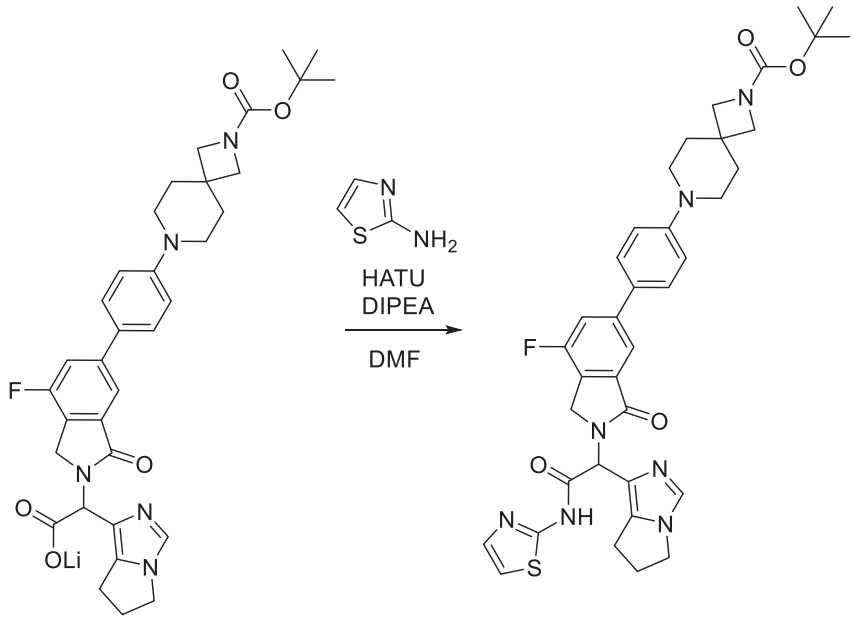
terc-Butil 7-(4-(2-(1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-fluoro-3-oxoisoindolin-5-il)fenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxilato se obtuvo de etil 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-6-yodo-1-oxoisoindolin-2-il)acetato utilizando un procedimiento similar al Ejemplo 5, paso 1, utilizando terc-butil 7-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxilato en lugar de terc-butil 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazin-1-carboxilato. LCMS (ESI+): 644.2 ($M+H^+$)

Paso 4: 2-(6-(4-(2-(terc-butoxicarbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de litio



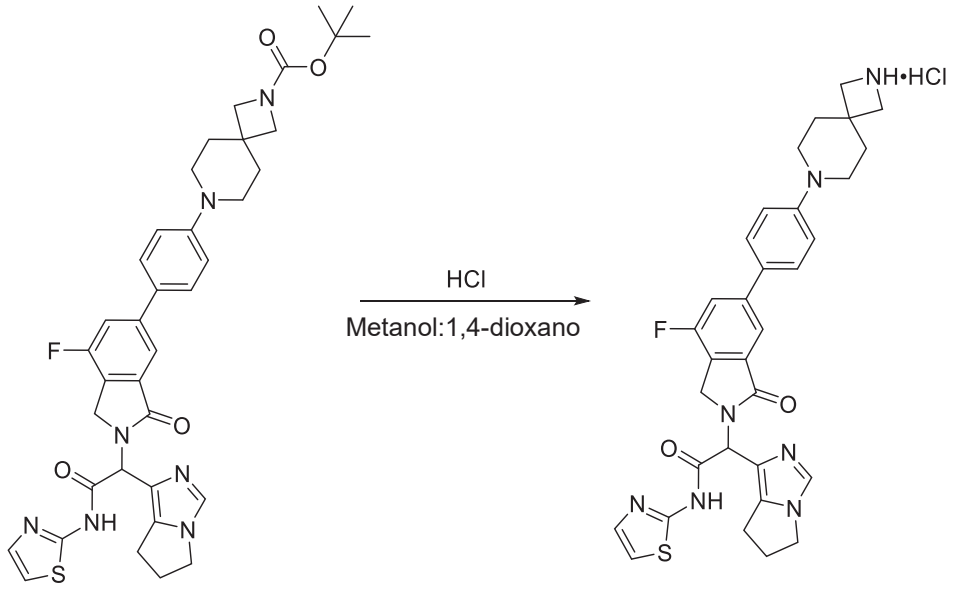
2-(6-(4-(2-(terc-butoxicarbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de litio se obtuvo de terc-butil 7-(4-(2-(1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-fluoro-3-oxoisoindolin-5-il)fenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxilato utilizando un procedimiento similar al Ejemplo 5, Paso 2. LCMS (ESI+): 616.2 (M+H).

Paso 5: terc-butil 7-(4-(2-(1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil)-7-fluoro-3-oxoisoindolin-5-il)fenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxilato



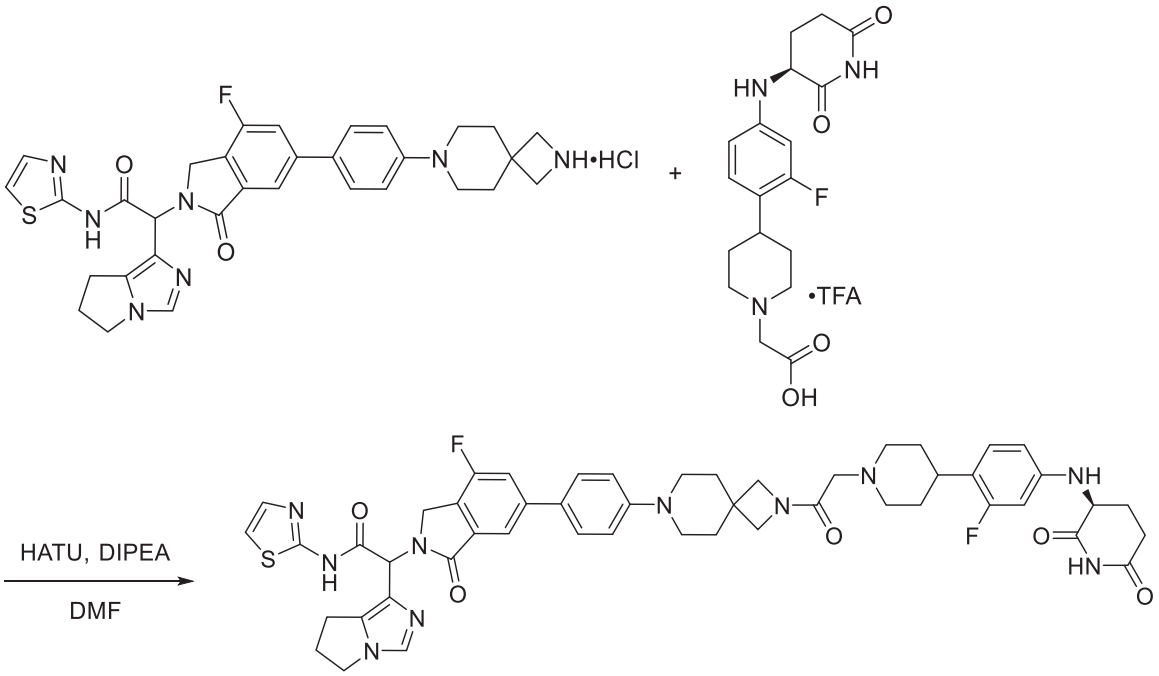
terc-Butil 7-(4-(2-(1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil)-7-fluoro-3-oxoisoindolin-5-il)fenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxilato se obtuvo de 2-(6-(4-(2-(terc-butoxicarbonil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de litio utilizando un procedimiento similar al Ejemplo 5, Paso 3. LCMS (ESI+): 698.3 (M+H).

Paso 6: Clorhidrato de 2-(6-(4-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



Clorhidrato de 2-(6-(4-(2,7-Diazaspiro[3.5]nonan-7-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida se obtuvo utilizando un procedimiento similar al utilizado para el Ejemplo 5, paso 4. LCMS (ESI+): 598.2 ($M+H^+$)

Paso 7: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(2-(2-(4-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)acetil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



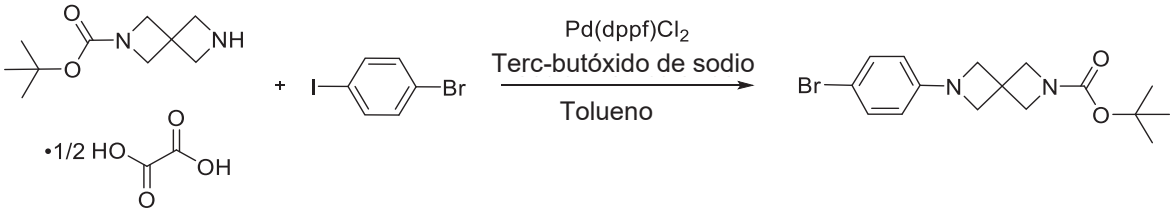
Clorhidrato de 2-[6-[4-(2,7-Diazaspiro[3.5]nonan-7-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (0.117 g, 184.49 µmoles) y ácido 2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acético (77.10 mg, 212.17 µmoles) se mezclaron en DMF (2 mL) y se enfriaron a 0 °C. N,N-Diisopropiletilamina (119.22 mg, 922.47 µmoles, 160.67 µL) se agregó a la mezcla de reacción y se agregó HATU (98.21 mg, 258.29 µmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. La mezcla se inyectó en una columna de C18 de 50 g y se purificó usando un gradiente de elución de 0 % a 100 % de acetonitrilo (+0.1 % TFA) en agua (+0.1 % TFA). Las fracciones puras se agruparon y se repartieron entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio (acuoso, acuoso). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (24 g de columna, 0% a 20% de metanol en acetato de etilo). Las fracciones puras se evaporaron; el material sólido se disolvió en acetonitrilo:agua (1:1), se congeló y liofilizó para producir el **Compuesto 46** (36 mg, rendimiento al 21%). LCMS (ESI+): 943.2 (M+H), ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.52 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 10.7, 1.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.61 (s,

1H), 7.49 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.00 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.54 – 6.32 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 6.00 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 4.42 – 4.27 (m, 1H), 4.23 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.25 (s, 5H), 3.01 (s, 2H), 2.92 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.84 – 2.62 (m, 2H), 2.63 – 2.53 (m, 2H), 2.09 (d, *J* = 11.6 Hz, 4H), 1.95 – 1.72 (m, 5H), 1.72 – 1.50 (m, 4H).

EJEMPLO 47

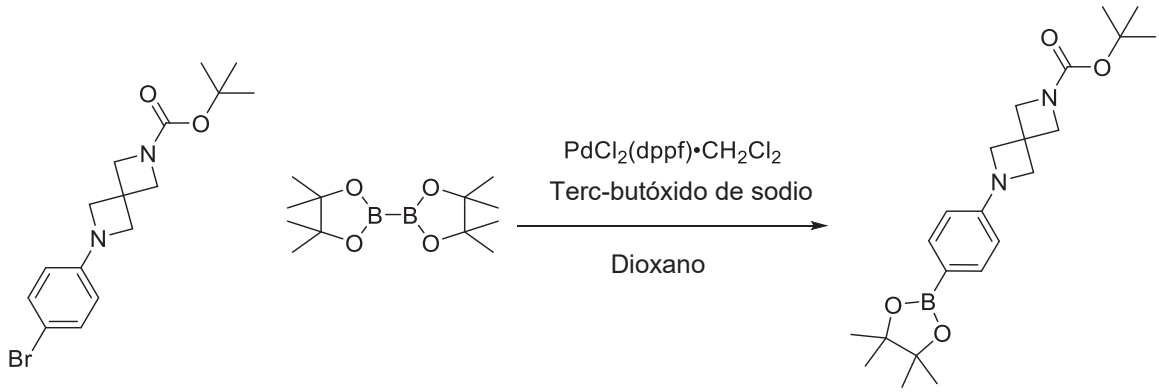
Síntesis de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 47

Paso 1: terc-butil 6-(4-bromofenil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato



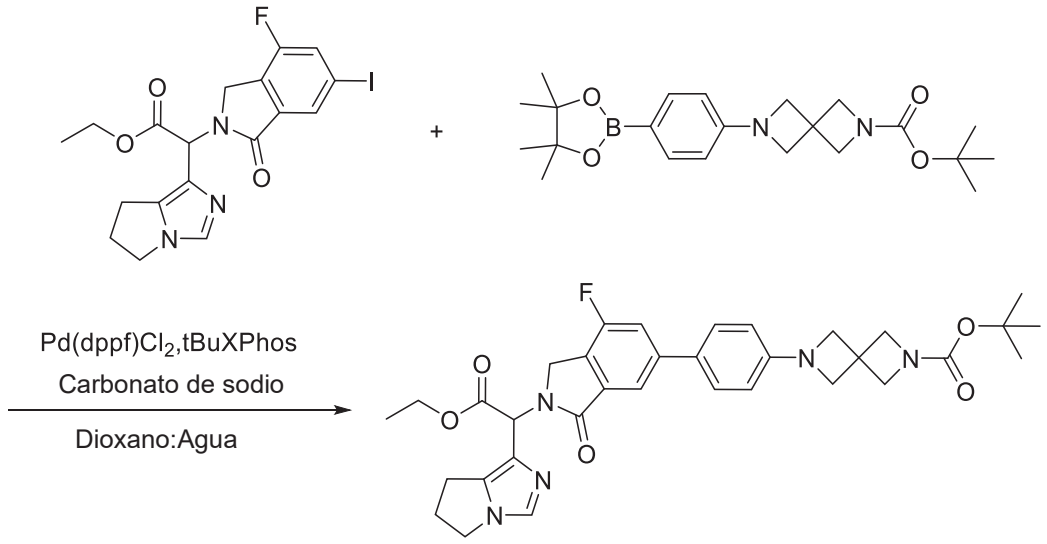
1-Bromo-4-yodo-benceno (9.06 g, 32.01 mmoles) y terc-butil 2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato hemioxalato (6.49 g, 13.34 mmoles) se suspendieron en tolueno (48 mL), y la mezcla de reacción se desgasificó con una corriente de nitrógeno. Se agregó terc-butóxido de sodio (12.82 g, 133.39 mmoles) y la mezcla de reacción se sonicó, en atmósfera de nitrógeno, hasta que la mayoría de los sólidos se disolvieron y la solución fue homogénea. Dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (1.95 g, 2.67 mmoles) se agregó y la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 90 °C durante 16 horas. La solución se filtró a través de celite, lavando con acetato de etilo y el filtrado se evaporó a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de eluyente de 0% a 50% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar terc-butil 6-(4-bromofenil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato (6.25 g, 17.69 mmoles, rendimiento al 66.32%). LCMS (ESI+): 353 / 355 (M+H, patrón de Br), ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.11 (s, 4H), 3.96 (s, 4H), 1.47 (s, 9H).

Paso 2: terc-butil 6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato



A una solución de terc-butil 6-(4-bromofenil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato (6.2 g, 17.55 mmoles), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (5.79 g, 22.82 mmoles), y Acetato de Potasio (5.17 g, 52.65 mmoles, 3.29 mL) en 1,4-dioxano (48 mL) se agregó dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) diclorometano (716.65 mg, 877.56 µmoles) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió y se filtró a través de una almohadilla de celite, luego se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó por medio de cromatografía en gel de sílice (0% a 50% de acetato de etilo en hexanos) para dar terc-butil 6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato (6.32 g, 15.79 mmoles, rendimiento al 89.95%). LCMS (ESI+) : MS (ESI+) : 400.3 / 401.3 / 402.3 (M+H, patrón de Boro); 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.03 (s, 4H), 3.96 (s, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.26 (s, 12H).

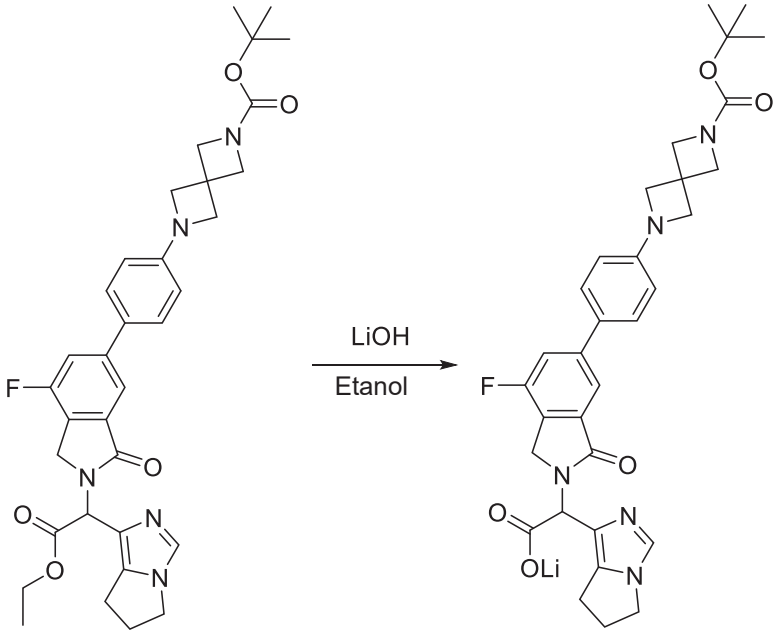
Paso 3: terc-butil 6-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato



Etil 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)acetato

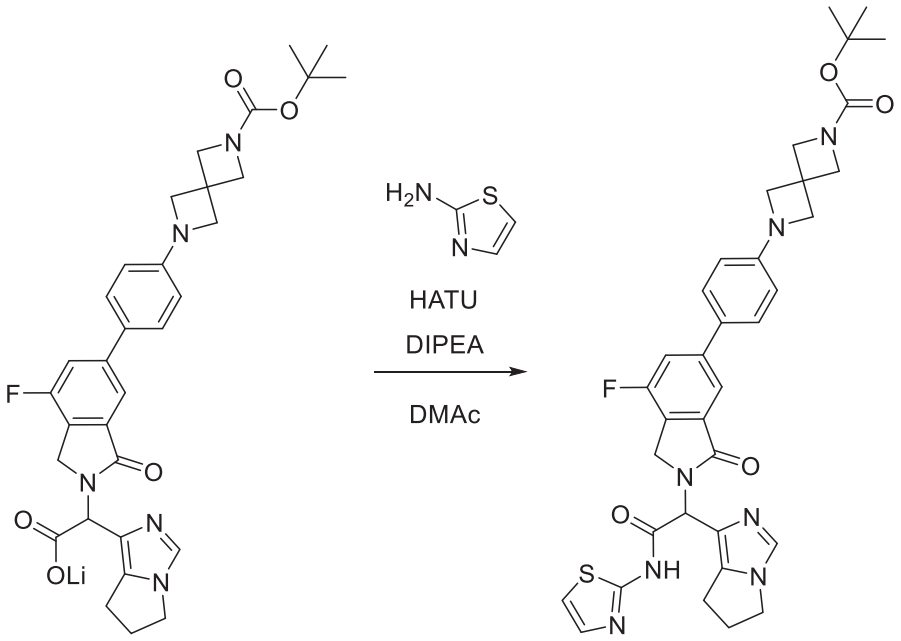
(1.57 g, 3.35 mmoles) y terc-butil 6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato (1.74 g, 4.35 mmoles) se disolvieron en dioxano (10 mL) y tBuXPhos (422.40 mg, 669.16 µmoles) se agregó, seguido de carbonato de sodio (780.16 mg, 7.36 mmoles) disuelto en agua (2.5 mL). La mezcla se desgasificó con argón y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (293.69 mg, 401.49 µmoles) se agregó. La reacción se selló y se calentó a 80 °C en un bloque de calentamiento durante 4 horas. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (0-100 % de acetato de etilo en hexano) para dar terc-butil 6-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato (1.8 g, 2.92 mmoles, rendimiento al 87.38%) como un aceite color amarillo. LCMS (ESI+): 616.2 (M+H)

Paso 4: [2-[6-[4-(2-terc-butoxicarbonil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetil]oxilitio



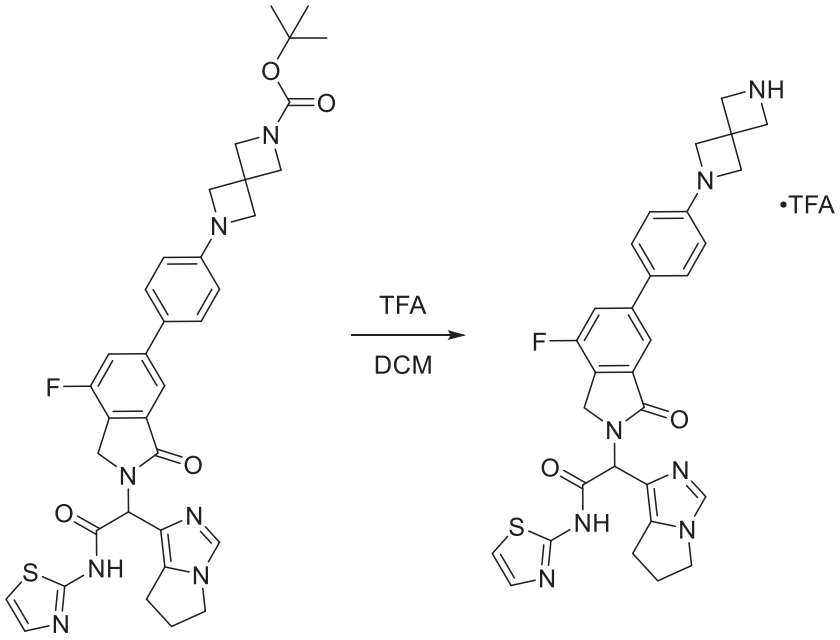
[2-[6-[4-(2-terc-butoxicarbonil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetil]oxilitio se preparó en rendimiento cuantitativo en una forma similar al Ejemplo 5, paso 2). LCMS (ESI+): 588.3 (M+H)

Paso 5: terc-butil 6-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato



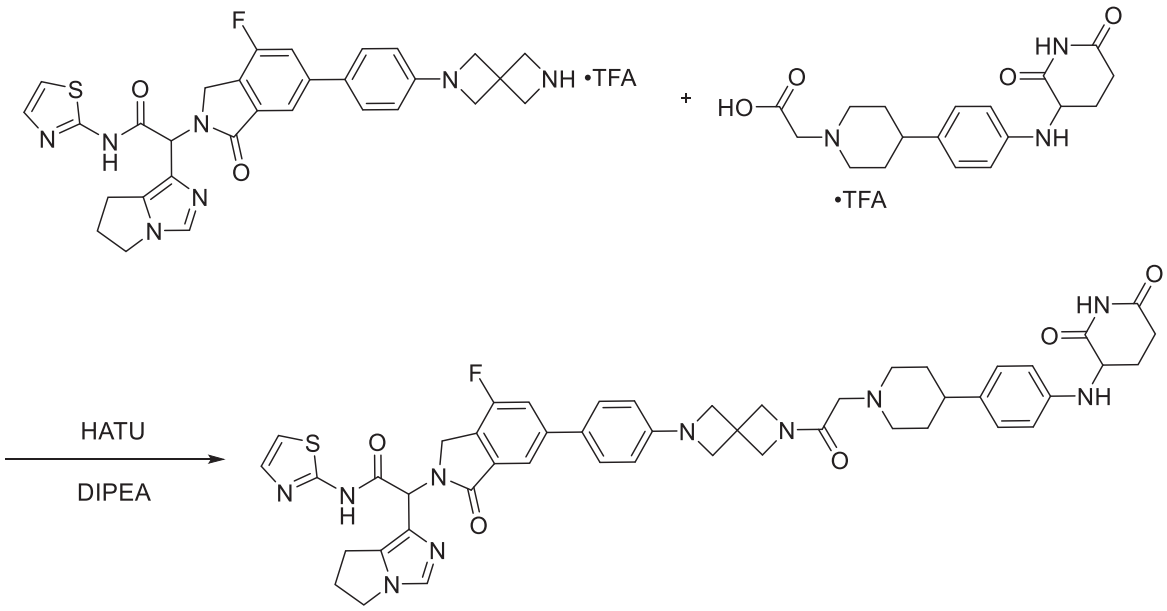
Tiazol-2-amina (106.29 mg, 1.06 mmoles) y [2-[6-[4-(2-terc-butoxicarbonil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetil]oxilitio (600 mg, 1.01 mmoles) se mezclaron en DMAc (5 mL) y se enfriaron a 0 °C. *N,N*-Diisopropiletilamina (522.56 mg, 4.04 mmoles, 704.26 µL) se agregó a la mezcla de reacción y se agregó HATU (499.65 mg, 1.31 mmoles) , y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 20 °C y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-20 % de metanol en diclorometano) para proporcionar terc-butil 6-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato (630 mg, 940.63 µmoles, rendimiento al 93.06%). LCMS (ESI+): 670.3 (M+H).

Paso 6: 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético



terc-Butil 6-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato (86 mg, 128.40 µmoles) se disolvió en diclorometano (2 mL) y se agregó ácido trifluoroacético (585.64 mg, 5.14 mmoles, 395.70 µL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se agregó gota a gota bajo agitación a MTBE (10 mL). Se dejó reposar el precipitado y se decantó y descartó el sobrenadante. El sólido resultante se sometió a alto vacío para proporcionar 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (107 mg, 134.14 µmoles, rendimiento cuantitativo). LCMS (ESI+): 564.2 (M+H)

Paso 7: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

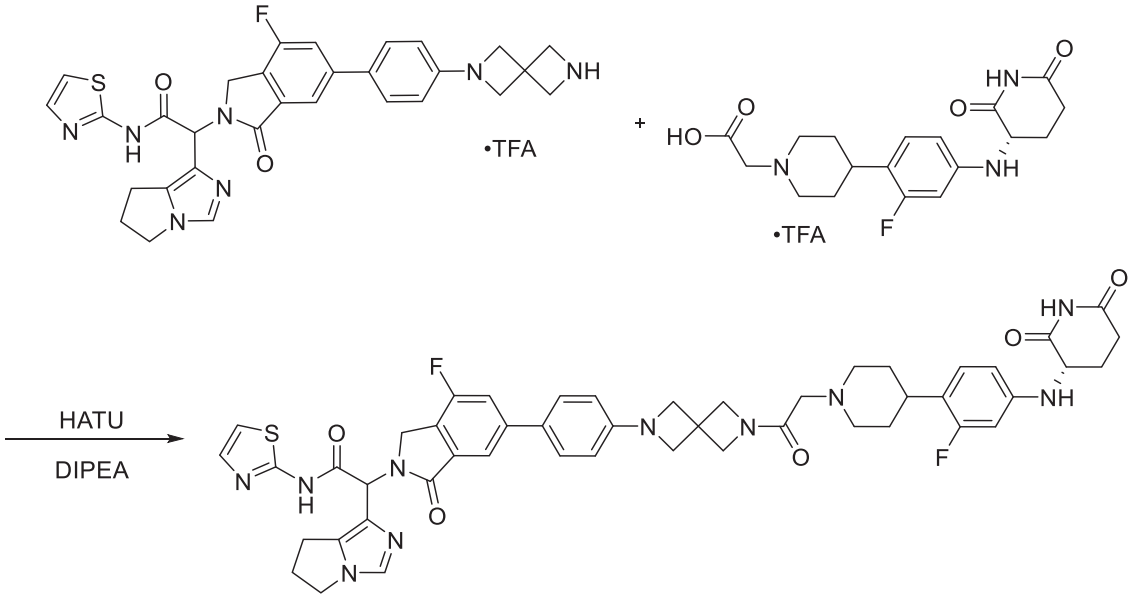


2-[6-[4-(2,6-Diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (113 mg, 165.28 µmoles) y ácido 2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acético, ácido trifluoroacético (91.12 mg, 198.34 µmoles) se mezclaron en DMF y se enfriaron a 0 °C. A la mezcla de reacción se le agregó N,N-diisopropiletilamina (106.81 mg, 826.42 µmoles, 143.94 µl) y se agregó HATU (81.70 mg, 214.87 µmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0 °C. La mezcla de reacción se acidificó con 4-5 gotas de TFA y se inyectó directamente en una columna RP de C18 (50 g C18) para purificación (5% a 100% de acetonitrilo (+0.1% TFA) en agua (+0.1% TFA) durante 12 minutos). Las fracciones deseadas se neutralizaron con $NaHCO_3$ acuoso acuoso (ca. 60 mL) y se extrajeron con una mezcla 1:4 de isopropanol:cloroformo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para dar un sólido. El compuesto se disolvió en diclorometano y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0% a 20% de metanol en diclorometano). Las fracciones deseadas se evaporaron a presión reducida, luego se disolvieron en diclorometano, se transfirieron a un frasco de 8 mL y se evaporaron a presión reducida. Se agregaron 4 mL de agua + 4 mL de acetonitrilo, y la mezcla se sonicó a fondo, se sometió a vórtice y se sonicó nuevamente. La suspensión se congeló y se liofilizó para dar el **Compuesto 47** (56 mg, 59.31 µmoles, rendimiento al 35.88%). LCMS (ESI+): 897.4 (M+H), LCMS (ESI-): 895.3 (M-H), ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.54 (s,

1H), 7.42 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.54 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.08 (s, 1H), 5.57 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.30 – 4.07 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.96 (s, 6H), 3.91 (m, 1H), 2.92 (s, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.76 – 2.58 (m, 2H), 2.56 – 2.46 (m, 1H), 2.01 (m, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.55 (m, 4H).

EJEMPLO 48

Síntesis de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 48

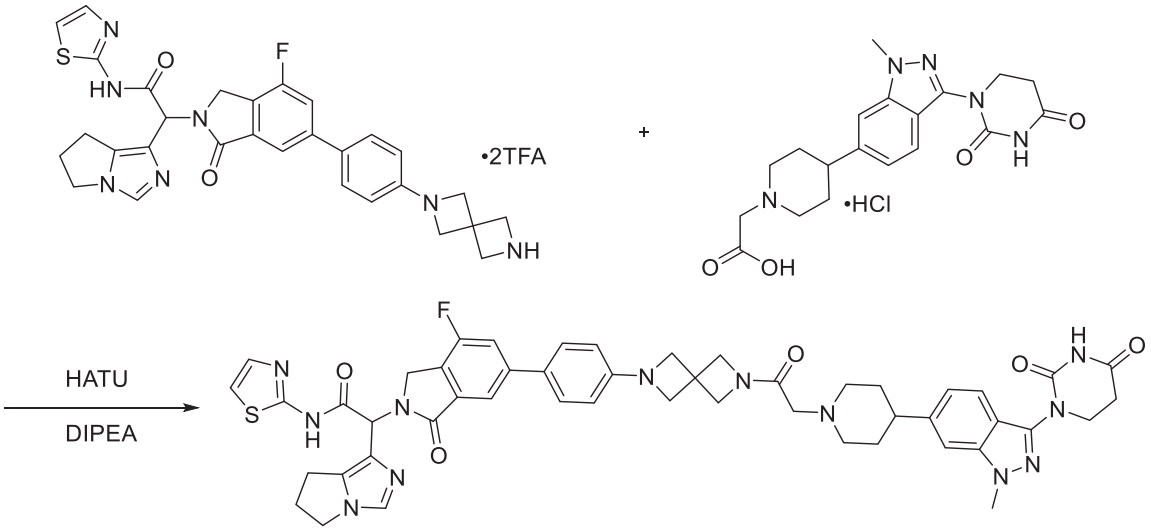


Ácido trifluoroacético de 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (40 mg, 58.51 µmoles) y ácido trifluoroacético de ácido 2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acético (33.52 mg, 70.21 µmoles) se mezclaron en DMF y se enfriaron a 0 °C. Se agregó N,N-diisopropiletilamina (37.81 mg, 292.54 µmoles, 50.95 µL) a la mezcla de reacción y se agregó HATU (28.92 mg, 76.06 µmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0 °C. La mezcla de reacción se acidificó con 4-5 gotas de TFA y se inyectó directamente en una columna RP de C18 (50 g C18) para la purificación (5 % al 100 % (+0.1 % TFA) en agua (+0.1 % TFA) durante 12 minutos). Las fracciones deseadas se neutralizaron con $NaHCO_3$ acuoso acuoso (ca. 60 mL), se extrajeron dos veces con una mezcla 1:4 de isopropanol:cloroformo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para dar un sólido. El compuesto se disolvió en diclorometano y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0% a 20% de metanol en diclorometano). Las

fracciones deseadas se evaporaron a presión reducida, luego se disolvieron en diclorometano, se transfirieron a un frasco de 8 mL y se evaporaron a presión reducida. Se agregaron agua (1 mL) y acetonitrilo (1 mL), y la mezcla se sonicó a fondo, se sometió a vórtice y se sonicó nuevamente. La suspensión se congeló y se liofilizó para dar el **Compuesto 48** (27.9 mg, 30.19 µmoles, rendimiento al 51.59%). LCMS (ESI+) : 915.3 (M+H), ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.51 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 7.74 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 10.7, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.50 – 6.34 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.99 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.30 (ddd, J = 12.1, 7.7, 4.8 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.01 – 3.87 (m, 2H), 3.16 – 2.83 (m, 4H), 2.83 – 2.64 (m, 2H), 2.64 – 2.52 (m, 1H), 2.49 – 2.38 (m, 1H), 2.22 – 1.97 (m, 3H), 1.86 (qd, J = 12.0, 4.5 Hz, 1H), 1.65 (s, 4H).

EJEMPLO 49

Síntesis de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 49

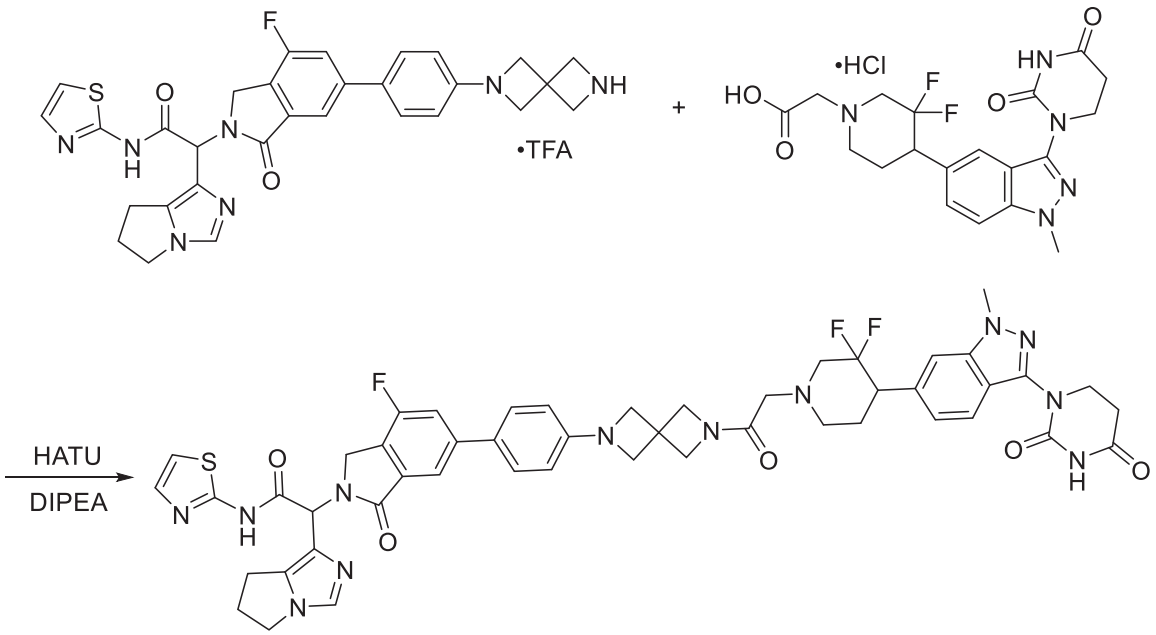


Clorhidrato de ácido 2-[4-[3-(2,4-Dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-1-piperidil]acético (52.89 mg, 125.36 µmoles) se disolvió en DMF (0.5 mL) y se enfrió a 0 °C. N,N-diisopropiletilamina (40.50 mg, 313.40 µmoles, 54.59 µL) se agregó a la mezcla de reacción. Se agregó HATU (35.75 mg, 94.02 µmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante ***10*** minutos. La solución se enfrió a 0 °C y sal del ácido bistrifluoroacético de 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (50 mg, 62.68 µmoles, 062) se agregó. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante

2 hora. La mezcla se inyectó en una columna de C18 de 50 g y se purificó utilizando un gradiente de elución de 0% a 100% de acetonitrilo en agua + 0.1% de TFA agua. Las fracciones deseadas se agruparon y se repartieron entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio (acuoso, acuoso). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0% a 20% de metanol en diclorometano). Las fracciones deseadas se evaporaron para dar el **Compuesto 49** (35 mg, 37.35 µmoles, rendimiento al 59.59%). LCMS (ESI+): 937.2 (M+H), LCMS (ESI-): 935.2 (M-H), ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.45 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.19 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.08 (s, 1H), 4.72 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.15 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.97 – 3.91 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.84 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.03 – 2.79 (m, 4H), 2.68 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 2.60 – 2.45 (m, 1H), 2.38 – 2.25 (m, 1H), 2.19 – 2.02 (m, 2H), 1.99 – 1.85 (m, 1H), 1.73 (s, 5H).

EJEMPLO 50

Síntesis de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 50

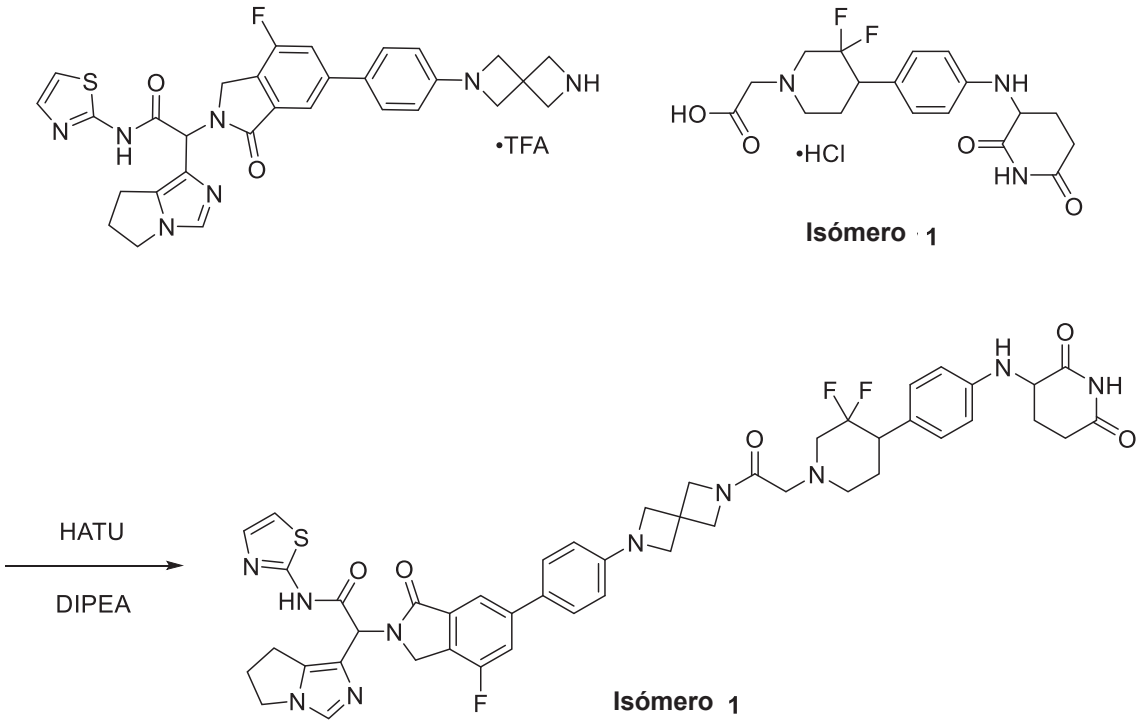


N,N-Diisopropiletilamina (47.26 mg, 365.67 µmoles, 63.69 µL) se agregó a una solución de clorhidrato de ácido 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-5-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acético (43.53 mg, 95.07 µmoles) en DMF (0.8 mL) a 0 °C. Se agregó HATU (30.59 mg, 80.45 µmoles) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Luego, sal de ácido trifluoroacético de 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (50 mg, 73.13 µmoles) disuelta en DMF (0.4 mL) se agregó. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. La mezcla se inyectó en una columna de C18 de 50 g y se purificó utilizando un gradiente de elución de 0% a 100% de acetonitrilo en agua + 0.1% de TFA agua. Las fracciones deseadas se agruparon y se repartieron entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio (acuoso, acuoso). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0% a 20% de metanol en diclorometano). Las fracciones puras se evaporaron para dar el **Compuesto 50** (30.3 mg, 29 µmoles, rendimiento al 41%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+): 973.2 (M+H), 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 7.67 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 10.6, 1.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.54 – 7.48

(m, 3H), 7.41 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.51 – 6.46 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 4.72 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.15 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.06 – 3.94 (m, 6H), 3.96 – 3.88 (m, 5H), 3.85 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.19 – 3.07 (m, 4H), 2.92 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.76 – 2.65 (m, 3H), 2.65 – 2.55 (m, 1H), 2.51 – 2.44 (m, 1H), 2.43 – 2.33 (m, 3H), 2.20 (dd, J = 27.1, 14.4 Hz, 1H), 1.77 (m, 1H).

EJEMPLO 51

Síntesis de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, Isómero 1, Compuesto 51

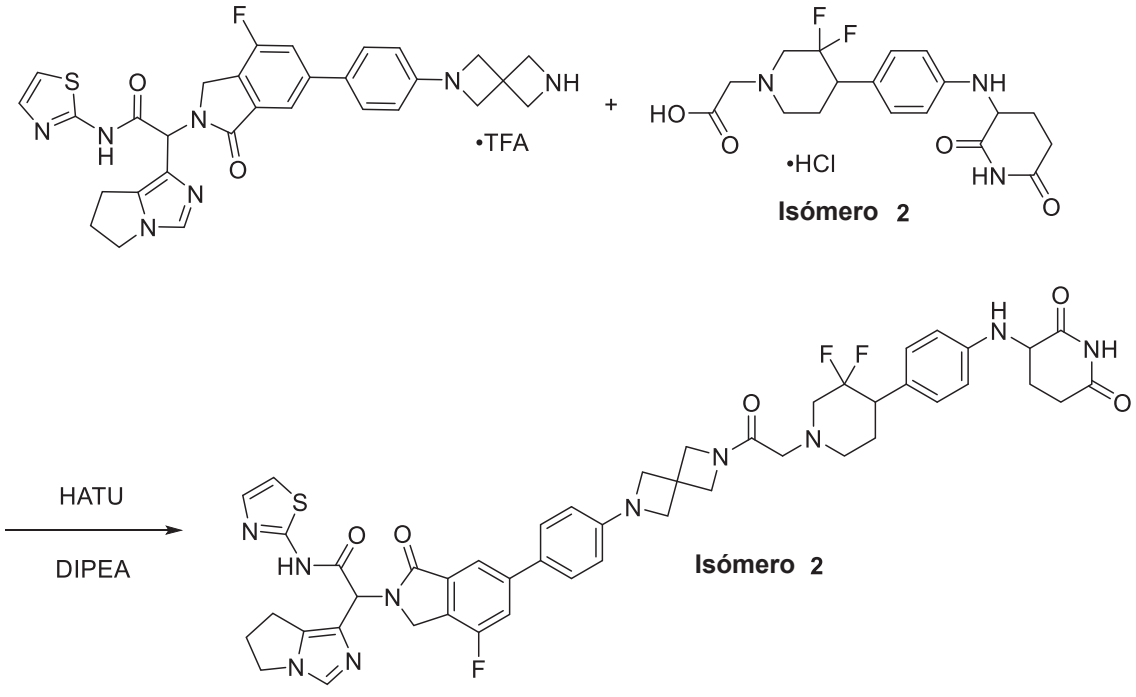


N,N-Diisopropiletilamina (56.71 mg, 438.81 µmoles, 76.43 µL) se agregó a una solución de isómero 1 del clorhidrato del ácido 2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-3,3-difluoro-1-piperidil]acético (47.67 mg, 114.09 µmoles) (47.67 mg, 114.09 µmoles) en DMF (0.8 mL). Se agregó HATU (36.71 mg, 96.54 µmoles) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Sal de ácido trifluoroacético de 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (60 mg, 87.76 µmoles) disuelto en DMF (0.4ml) se agregó. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla se inyectó en una columna de C18 de 50 g y se purificó utilizando un gradiente de elución de 0% a

100% de acetonitrilo en agua + 0.1% de TFA agua. Las fracciones deseadas se agruparon y se repartieron entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio (acuoso, acuoso). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (24 g de columna, 0% a 20% de metanol en acetato de etilo). Las fracciones deseadas se evaporaron y el sólido se disolvió en una mezcla de acetonitrilo:agua (1:1, 2 mL). La solución se congeló y se liofilizó para dar el **Compuesto 51** (19.2 mg, 20.37 µmoles, 23.2%). LCMS (ESI+): 933.3 (M+H), 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.52 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 7.75 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 10.7, 1.4 Hz, 1H), 7.68 – 7.62 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.30 (ddd, J = 12.0, 7.5, 4.8 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.07 – 3.93 (m, 6H), 3.21 – 3.08 (m, 3H), 2.97 – 2.87 (m, 2H), 2.88 – 2.67 (m, 3H), 2.67 – 2.44 (m, 4H), 2.42 – 2.30 (m, 1H), 2.16 – 1.97 (m, 2H), 1.89 (tt, J = 12.1, 6.2 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 13.1 Hz, 1H).

EJEMPLO 52

Síntesis de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, Isómero 2, Compuesto 52

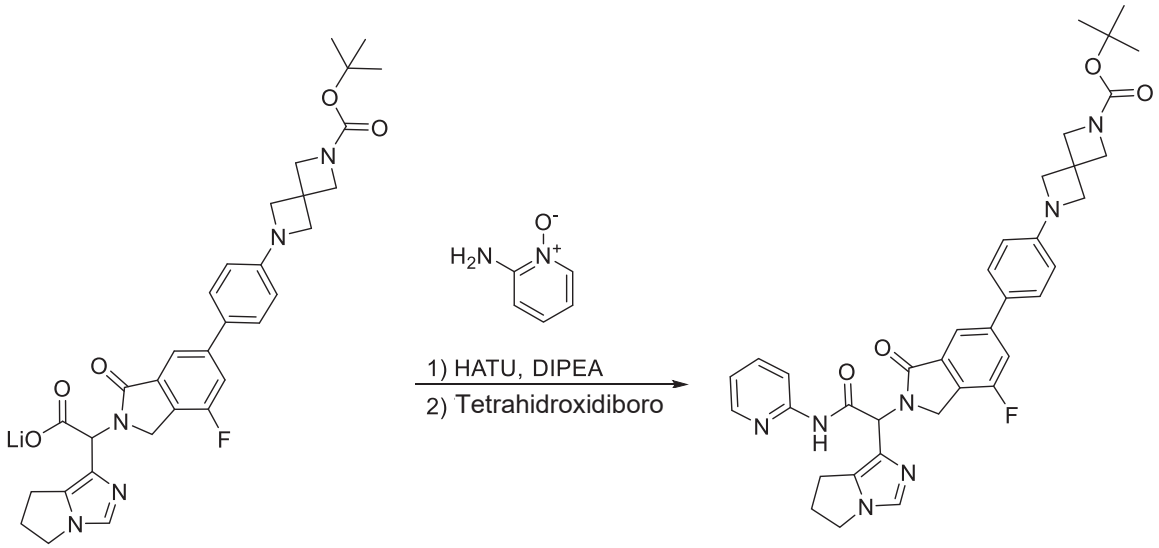


El **Compuesto 52** se sintetizó en un 19.5 % utilizando el mismo procedimiento que la 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, isómero 1 (Ejemplo 51), usando clorhidrato de ácido 2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-3,3-difluoro-1-piperidil]acético, isómero 2 en lugar de clorhidrato de ácido 2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-3,3-difluoro-1-piperidil]acético isómero 1. LCMS (ESI+): 933.4 (M+H), ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.52 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 7.75 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 10.7, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.30 (ddd, J = 12.0, 7.6, 4.9 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.07 – 3.93 (m, 6H), 3.23 – 3.07 (m, 3H), 2.97 – 2.87 (m, 2H), 2.88 – 2.67 (m, 3H), 2.67 – 2.44 (m, 4H), 2.43 – 2.31 (m, 1H), 2.16 – 1.97 (m, 2H), 1.88 (qd, J = 12.2, 4.8 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 13.3 Hz, 1H).

EJEMPLO 53

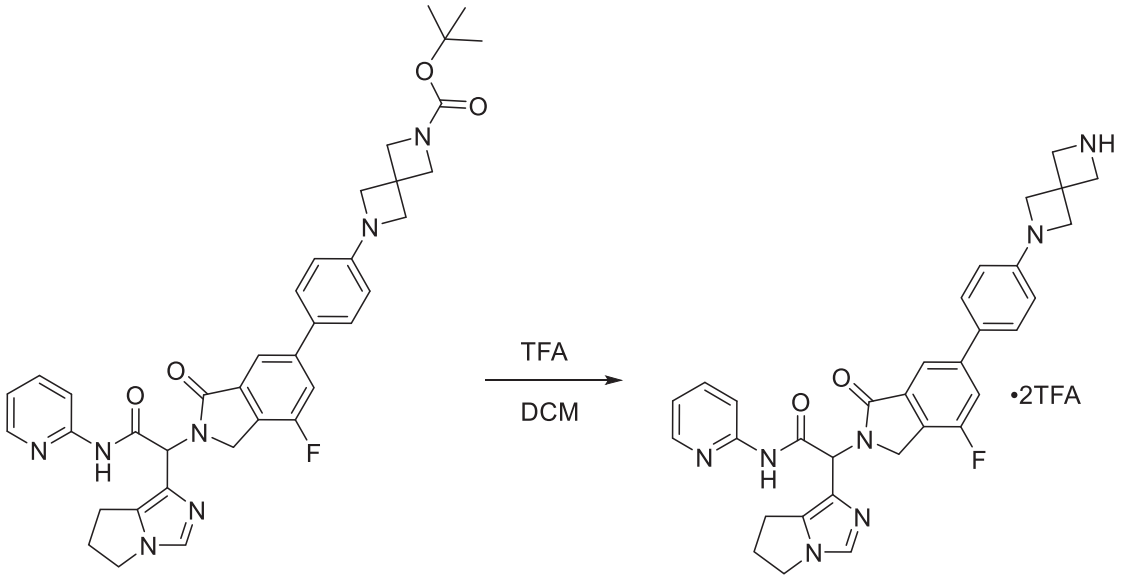
Síntesis de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-(2-piridil)acetamida, Compuesto 53

Paso 1: terc-butil 6-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(2-piridilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato



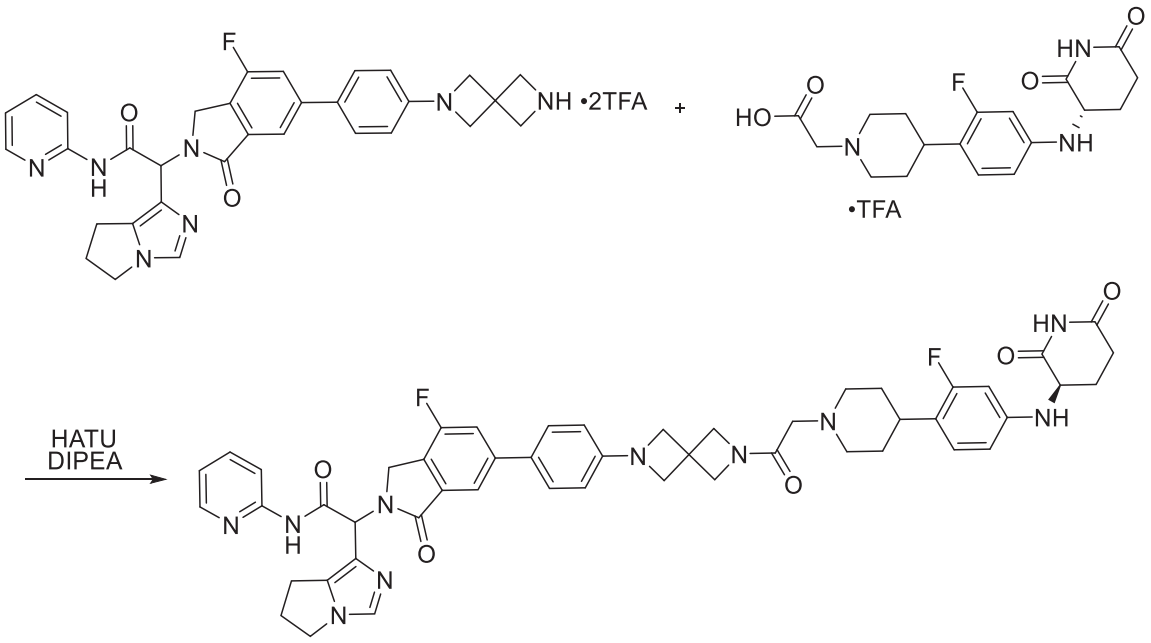
A una solución de 1-oxidopiridin-1-io-2-amina (43.67 mg, 396.58 µmoles) y [2-[6-[4-(2-terc-butoxicarbonil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetil]oxilitio (214 mg, 360.53 µmoles) en DMF (3 mL) se agregó N,N-Diisopropiletilamina (186.38 mg, 1.44 mmoles, 251.18 µL) y HATU (178.21 mg, 468.69 µmoles) a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, se agregó tetrahidroxidiboro (96.96 mg, 1.08 mmoles) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con una mezcla de agua:salmuera (1:1), se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (24 gramos, 0% a 20% de metanol en diclorometano) para proporcionar terc-butil 6-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(2-piridilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato (175 mg, 263.66 µmoles, rendimiento al 73.13%) como un sólido color amarillo. LCMS (ESI+): 664.3 (M+H) / 608.3 (M-tBu+H)

Paso 2: 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-(2-piridil)acetamida, sal de ácido bis-trifluoroacético



terc-Butil 6-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(2-piridilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato (120 mg, 180.79 µmoles) se disolvió en diclorometano (2 mL). Ácido trifluoroacético (278 µL, 3.61 mmoles) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión, se congeló y se sometió a alto vacío para producir 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-(2-piridil)acetamida, sal de ácido bis-trifluoroacético (144 mg, 181.89 µmoles, rendimiento cuantitativo). LCMS (ESI+): 564.3 (M+H)

Paso 3: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-(2-piridil)acetamida

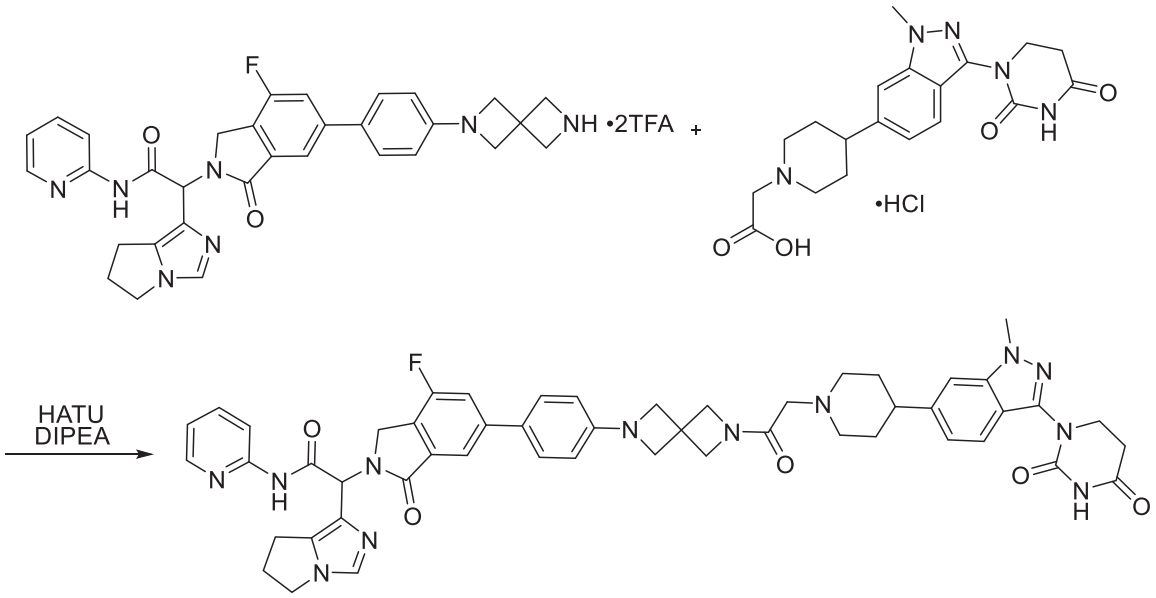


Sal de ácido bis-trifluoroacético de 2-[6-[4-(2,6-Diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-(2-piridil)acetamida (111 mg, 163.80 µmoles) y sal de ácido trifluoroacético de ácido 2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acético (93.84 mg, 196.56 µmoles) se mezclaron en DMF y se enfriaron a 0 °C. Se agregó N,N-diisopropiletilamina (105.85 mg, 819.01 µmoles, 142,65 µL) a la mezcla de reacción, se agregó HATU (80.97 mg, 212.94 µmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0 °C. La mezcla de reacción se acidificó con 4-5 gotas de TFA y se inyectó directamente en una columna RP de C18 (50 g C18) para su purificación usando un gradiente eluyente de 5% a 100% de acetonitrilo (+0.1% TFA) en agua (+0.1% TFA). Las fracciones deseadas se neutralizaron con $NaHCO_3$ acuoso acuoso (ca. 60 mL) y se extrajeron con 1:4 de isopropanol:cloroformo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para dar un sólido. El compuesto se disolvió en diclorometano y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (0% a 20% de metanol en diclorometano). Las fracciones deseadas se evaporaron a presión reducida. El residuo crudo se disolvió en diclorometano, se transfirió a un frasco de 8 mL y se evaporó bajo presión reducida. Se agregaron agua (1 mL) y acetonitrilo (1 mL), y la mezcla se sonicó a fondo, se sometió a vórtice y se sonicó nuevamente. La suspensión se congeló y se liofilizó para dar el **Compuesto 53** (4 mg, 4.18 µmoles, rendimiento al 2.55%, pureza al 95%). LCMS (ESI+): 909.4 (M+H), ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 10.71 (s, 2H), 8.37 – 8.09 (m, 1H), 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 – 7.31 (m, 7H), 7.05

(dd, *J* = 7.3, 4.8 Hz, 1H), 6.92 (q, *J* = 11.4, 10.2 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.43 – 6.21 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.23 (dt, *J* = 12.2, 6.8 Hz, 1H), 4.14 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.96 (s, 4H), 3.95 – 3.77 (m, 1H), 3.11 – 2.46 (m, 4H), 2.20 – 1.87 (m, 2H), 1.88 – 1.24 (m, 7H).

EJEMPLO 54

Síntesis de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-(2-piridil)acetamida, Compuesto 54

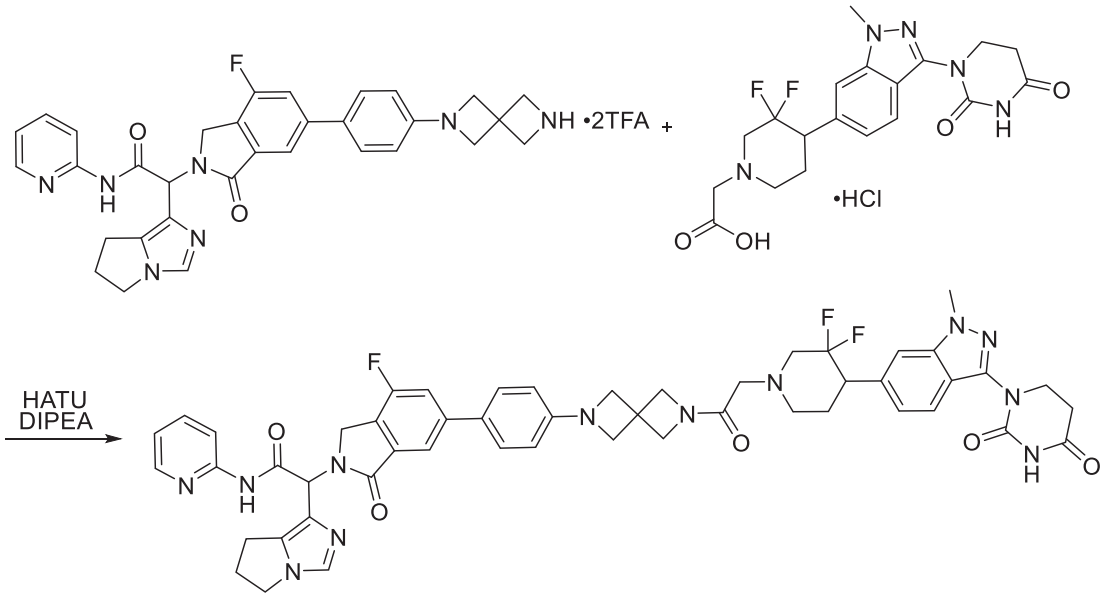


Clorhidrato de ácido 2-[4-[3-(2,4-Dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-1-piperidil]acético (28.61 mg, 67.87 µmoles) se mezcló en DMF, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se agregó N,N-diisopropiletilamina (22.04 mg, 170.53 µmoles, 29.70 µL) a la mezcla de reacción, se agregó HATU (19.45 mg, 51.16 µmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante ***10*** minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-(2-piridil)acetamida, sal de ácido bis trifluoroacético (27 mg, 34.11 µmoles) se agregó en una porción, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas mientras se calentaba a 20 °C. La mezcla se inyectó en una columna de C18 de 50 g y se purificó utilizando un gradiente de elución en agua de 0 % a 100 % de acetonitrilo en agua + 0.1 % de TFA en agua. Las fracciones deseadas se neutralizaron con bicarbonato de sodio (acuoso, acuoso) y la mezcla acuosa se extrajo dos veces con una mezcla de isopropanol:cloroformo. (1:4). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El

residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 % a 20 % de metanol en diclorometano) para proporcionar el **Compuesto 54** (16 mg, 16.33 µmoles, rendimiento al 47.87%). LCMS (ESI+): 931.3 (M+H), LCMS (ESI-): 929.3 (M-H), ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.88 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.32 (ddd, J = 4.9, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.87 – 7.75 (m, 1H), 7.74 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 10.6, 1.4 Hz, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.12 (ddd, J = 7.4, 4.9, 1.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.6, 1.3 Hz, 1H), 6.68 – 6.36 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 4.79 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.21 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.01 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.90 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.18 – 2.87 (m, 4H), 2.87 – 2.70 (m, 3H), 2.70 – 2.57 (m, 1H), 2.59 – 2.50 (m, 5H), 2.31 – 2.08 (m, 2H), 1.92 – 1.60 (m, 4H).

EJEMPLO 55

Síntesis de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-(2-piridil)acetamida, Compuesto 55



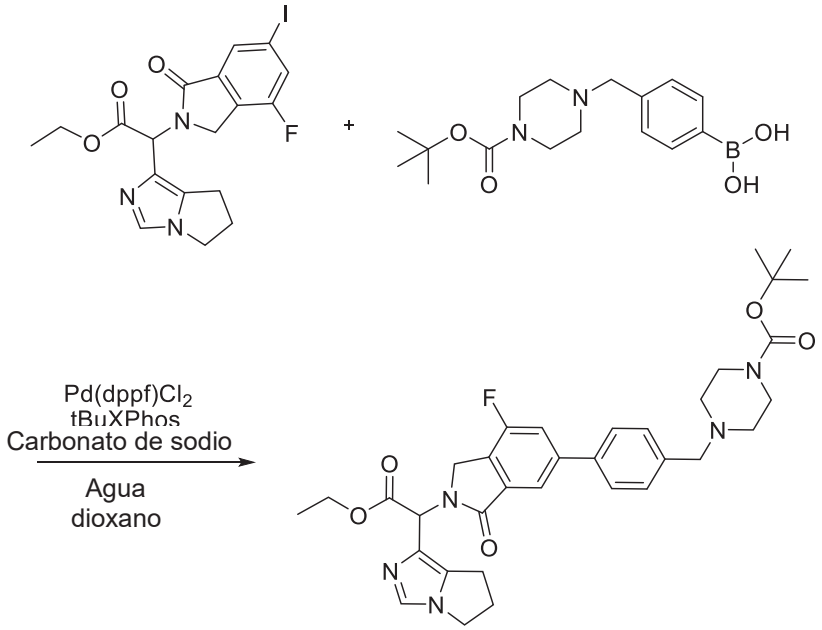
N,N-diisopropiletilamina (53.06 mg, 410.55 µmoles, 71.51 µL) se agregó a clorhidrato de ácido 2-[4-[3-(2,4-Dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acético (45.11 mg, 98.53 µmoles) (55.64 mg, 82.11 µmoles) en DMF (0.5 mL) . Se agregó HATU (34.34 mg, 90.32 µmoles) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se agregó 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-(2-piridil)acetamida; sal de ácido trifluoroacético en DMF (0.4ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas mientras se calentaba a 20 °C. La mezcla se inyectó en una columna

de C18 de 50 g y se purificó utilizando un gradiente de elución de 0% a 100% de acetonitrilo en agua + 0.1% de TFA agua. Las fracciones deseadas se neutralizaron con bicarbonato de sodio (acuoso, acuoso) y la mezcla acuosa se extrajo dos veces con una mezcla 1:4 de isopropanol:cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 % a 20 % de metanol en acetato de etilo) para proporcionar el **Compuesto 55** (47.3 mg, 48.42 µmoles, rendimiento al 58.98%). LCMS (ESI+): 967.3 (M+H), 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.96 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.38 (dd, J = 5.3, 1.9 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (ddd, J = 8.8, 7.3, 2.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 10.7, 1.4 Hz, 1H), 7.73 – 7.68 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.21 – 7.14 (m, 2H), 6.64 – 6.59 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.86 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.28 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.10 (d, J = 5.9 Hz, 4H), 4.08 – 4.02 (m, 4H), 3.98 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.33 – 3.21 (m, 4H), 3.06 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.91 – 2.79 (m, 3H), 2.78 – 2.68 (m, 1H), 2.64 – 2.46 (m, 2H), 2.41 – 2.27 (m, 1H), 1.91 (d, J = 12.5 Hz, 1H).

EJEMPLO 56

Síntesis de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[[4-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]metil]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 56

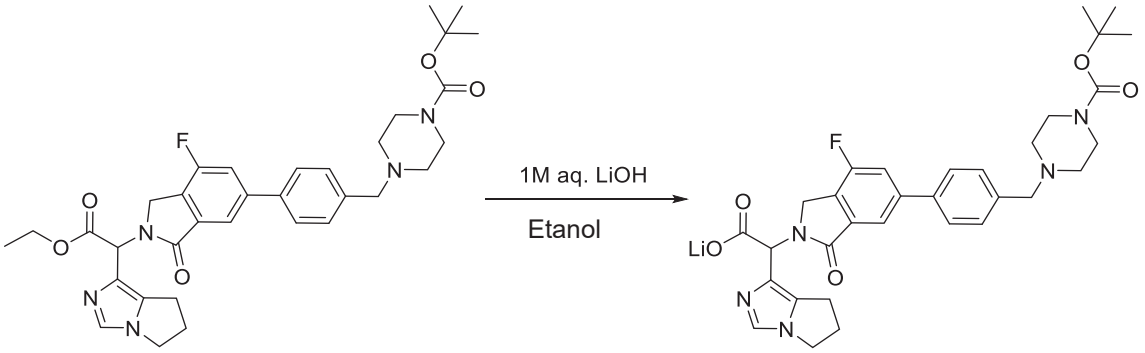
Paso 1: terc-butil 4-[[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]metil]piperazin-1-carboxilato



Etil 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)acetato

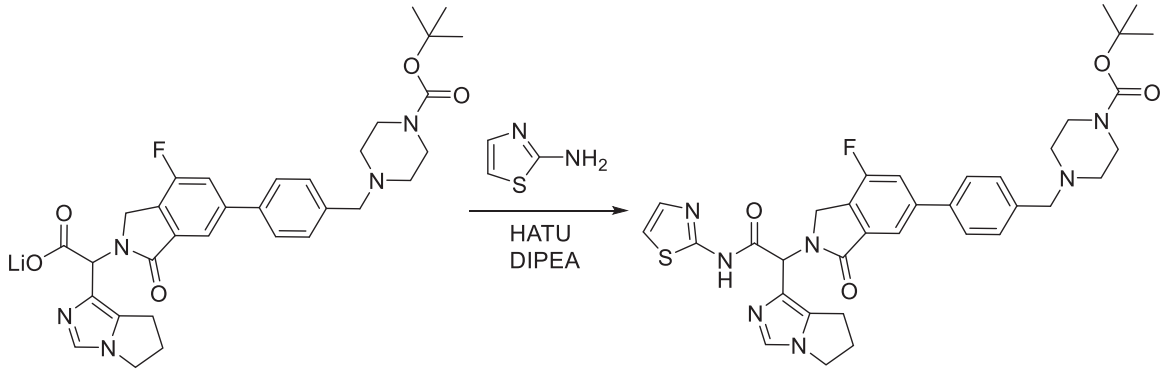
(260.05 mg, 554.18 µmoles) y ácido [4-[(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)metil]fenil]borónico (239.55 mg, 748.14 µmoles) se disolvieron en dioxano (3.2 mL) y se agregó tBuXPhos (34.98 mg, 55.42 µmoles), seguido de carbonato de sodio (139 mg, 1.31 mmoles) disuelto en agua (0.8 mL). La mezcla se desgasificó con argón y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (22.30 mg, 30.48 µmoles) se agregó. La reacción se selló y se calentó a 80 °C en un bloque de calentamiento durante 2 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (0-100 % de acetato de etilo en hexano). Las fracciones deseadas se concentraron y se volvieron a purificar mediante cromatografía en gel de sílice (0 % a 20 % de metanol en acetato de etilo) para proporcionar terc-butil 4-[[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]metil]piperazin-1-carboxilato (243 mg, 393.39 µmoles, rendimiento al 70.99%). LCMS (ESI+): 618.5 ($M+H^+$).

Paso 2: [2-[6-[4-[(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)metil]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetil]oxilitio



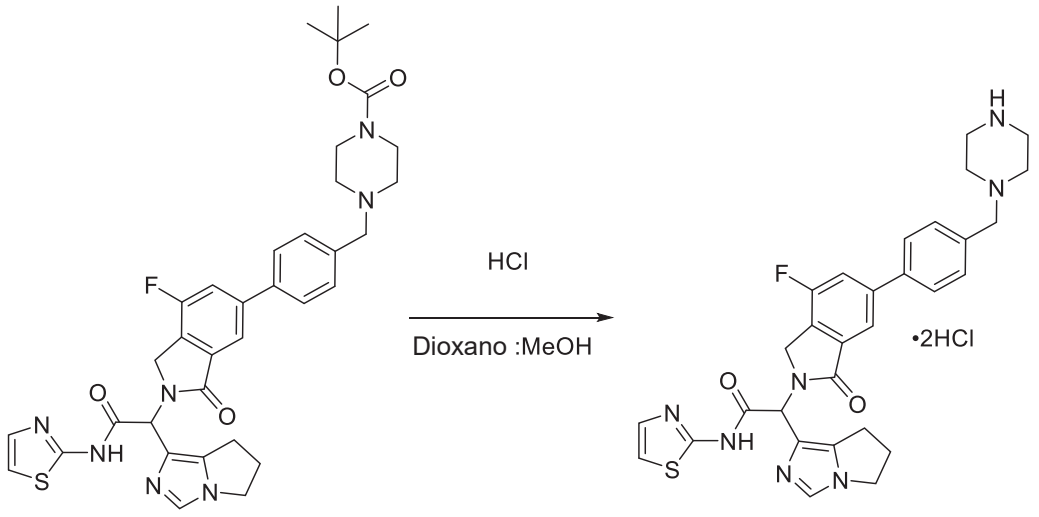
terc-Butil 4-[[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]metil]piperazin-1-carboxilato (243 mg, 393.39 µmoles) se disolvió en Etanol (3 mL), se enfrió a 0 °C y se agregó una solución acuosa de hidróxido de litio (1 M, 393.39 µL). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. Se agregaron diclorometano y 0.5 mL de benceno y la mezcla se concentró para proporcionar [2-[6-[4-[(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)metil]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetil]oxilitio (215 mg, 360.99 µmoles, rendimiento al 91.76%). LCMS (ESI+): 590.4 ($M+H^+$).

Paso 3: terc-butil 4-[[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]metil]piperazin-1-carboxilato



[2-[6-[4-[(4-terc-Butoxicarbonilpiperazin-1-il)metil]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetil]oxilitio (260 mg, 440.94 µmoles) y tiazol-2-amina (44.16 mg, 440.94 µmoles) se mezclaron en DMF y se enfriaron a 0 °C. N,N-diisopropiletilamina (142.47 mg, 1.10 mmoles, 192.01 µL) y HATU (201.19 mg, 529.12 µmoles)se agregaron y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio (acuoso, acuoso). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 % a 20 % de metanol en diclorometano) para proporcionar terc-butil 4-[[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]metil]piperazin-1-carboxilato (211 mg, 314.09 µmoles, rendimiento al 71.23%). LCMS (ESI+): 672.2 ($M+H^+$).

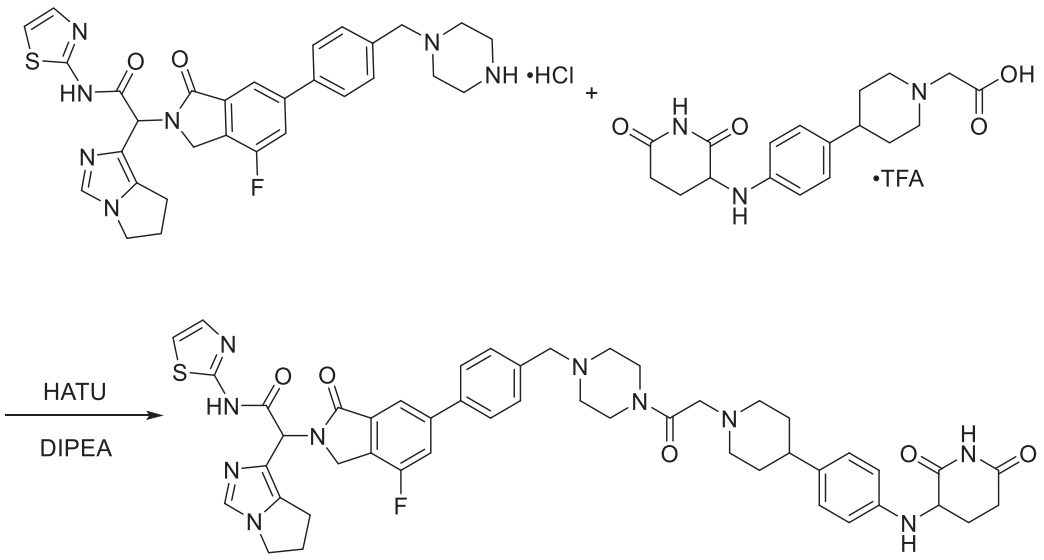
Paso 4: Diclorhidrato de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



Diclorhidrato de 2-(6,7-Dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida se preparó en rendimiento cuantitativo de terc-butil

4-[[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]metil]piperazin-1-carboxilato utilizando el mismo procedimiento que el *Ejemplo 5, paso 2.* LCMS (ESI+): 572.1 (M+H)

Paso 5: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[[4-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]metil]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

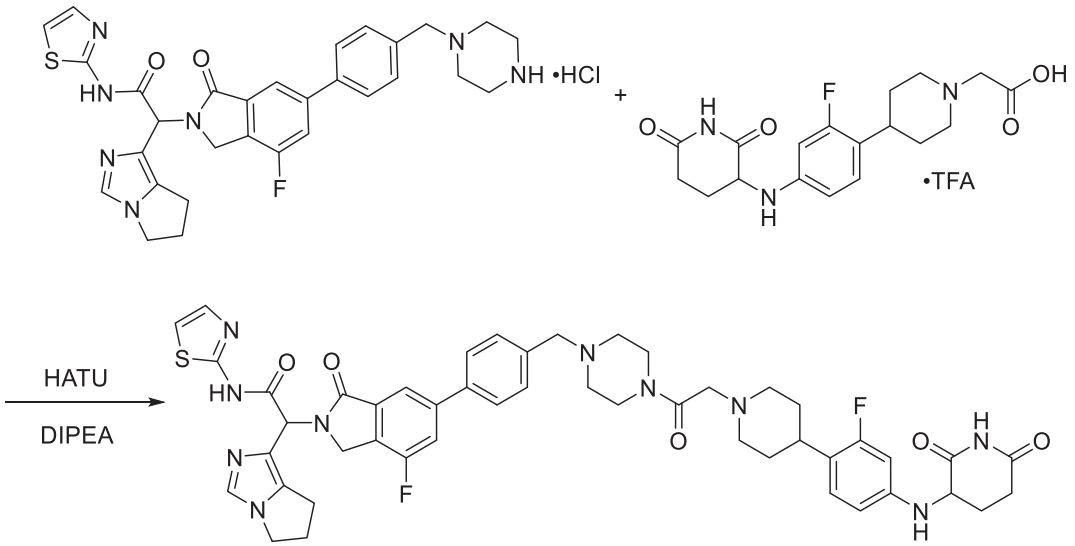


Diclorhidrato de 2-(6,7-Dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (60 mg, 93.08 µmoles, 022) y ácido 2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acético, ácido trifluoroacético (42.76 mg, 93.08 µmoles) se mezclaron en DMF, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se agregó N,N-diisopropiletilamina (60.15 mg, 465.41 µmoles, 81.06 µL) a la mezcla de reacción, se agregó HATU (46.01 mg, 121.01 µmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante ***4*** horas mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó con 4-5 gotas de TFA, y se inyectó directamente en una columna RP de C18 (50 g C18) para la purificación usando un gradiente de eluyente de 5% a 100% de acetonitrilo (+0.1% de TFA) en agua (+0.1% de TFA). Las fracciones puras se neutralizaron con $NaHCO_3$ acuoso acuoso (ca. 60 mL), se extrajeron con una mezcla 1:4 de isopropanol:cloroformo. La capa orgánica se evaporó bajo presión reducida para producir un sólido. El sólido se purificó por cromatografía en gel de sílice (0% a 20% de metanol en diclorometano). Las fracciones deseadas se evaporaron a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano, se transfirió a un frasco de 8 mL y se evaporó bajo presión reducida. Se agregaron agua (1 mL) y acetonitrilo (1 mL), y la mezcla se sonicó a fondo, se sometió a vórtice y se sonicó nuevamente. La suspensión se congeló y se liofilizó para dar el **Compuesto 56** (10.5 mg, 11.21 µmoles, rendimiento al 12.05%, pureza al 96%). LCMS (ESI+) :

899.4 (M+H), ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.53 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 7.98 – 7.70 (m, 4H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.37 (s, 2H), 7.26 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.64 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 4.41 – 4.16 (m, 2H), 4.15 – 3.87 (m, 3H), 3.74 – 3.52 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.88 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 2.84 – 2.64 (m, 2H), 2.63 – 2.53 (m, 1H), 2.48 – 2.19 (m, 4H), 2.22 – 1.94 (m, 3H), 1.95 – 1.77 (m, 1H), 1.77 – 1.63 (m, 2H), 1.63 – 1.42 (m, 1H).

EJEMPLO 57

Síntesis de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[[4-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]metil]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 57

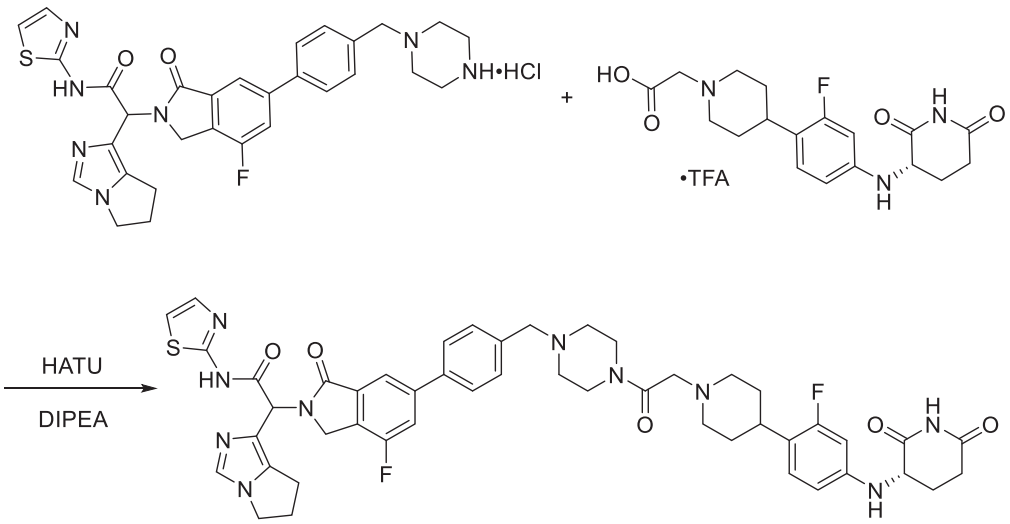


El **Compuesto 57** se preparó en rendimiento al 23% utilizando el mismo procedimiento que el Ejemplo 56, paso 5 (2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[[4-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]metil]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida), utilizando ácido 2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acético, sal de ácido trifluoroacético en lugar de ácido 2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acético, sal de ácido trifluoroacético. LCMS (ESI+): 917.2 (M+H), ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.67 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.70 – 7.61 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.44 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.33 (s, 2H), 7.19 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.48 – 6.27 (m, 2H), 6.09 (s, 1H), 5.80 (dd, J = 7.9, 3.6 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 4.27 – 4.15 (m, 2H), 3.60 – 3.31 (m, 6H), 3.12 (s, 2H), 2.89 – 2.63 (m, 4H), 2.63 – 2.53 (m, 1H), 2.48 –

2.22 (m, 7H), 2.07 (m, 3H), 1.95 – 1.74 (m, 1H), 1.65 – 1.40 (m, 4H).

EJEMPLO 58

Síntesis de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[[4-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]metil]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 58



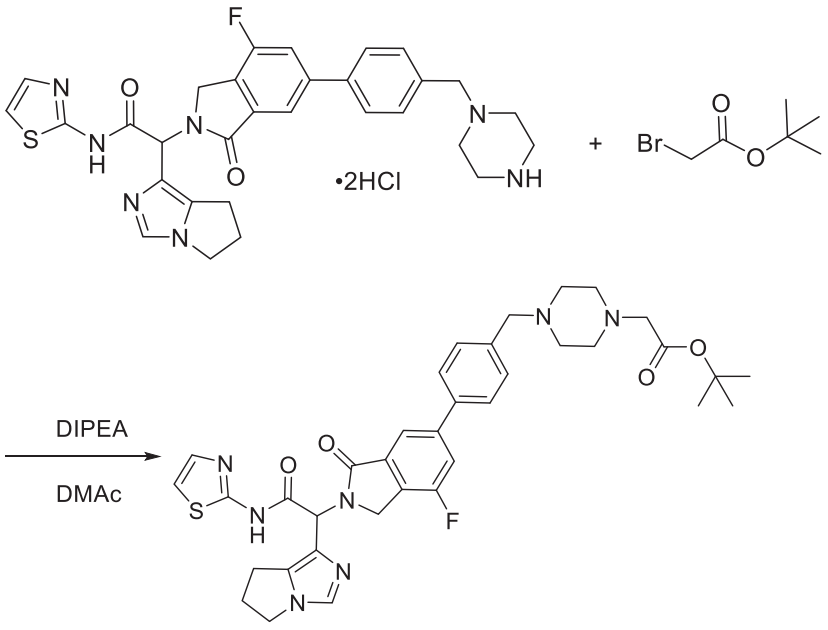
2-(6,7-Dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;diclorhidrato (48 mg, 74.47 µmoles) y ácido 2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acético, sal de ácido trifluoroacético (42.66 mg, 89.36 µmoles) se mezclaron en DMF (0.5 mL), la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. N,N-Diisopropiletilamina (57.74 mg, 446.80 µmoles, 77.82 µL) se agregó a la mezcla de reacción, y se agregó HATU (36.81 mg, 96.81 µmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla de reacción se acidificó con 4-5 gotas de TFA y se inyectó directamente en una columna RP de C18 (50 g C18) para purificación (5% a 100% de acetonitrilo (+0.1% TFA) en agua (+0.1% TFA) durante 12 minutos). Las fracciones puras se neutralizaron con $NaHCO_3$ acuoso acuoso (ca. 60 mL), se extrajeron dos veces con una mezcla 1:4 de isopropanol:cloroformo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para dar un sólido. El sólido se purificó por cromatografía en gel de sílice (0% a 20% de metanol en diclorometano). Las fracciones deseadas se evaporaron a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano, se transfirió a un frasco de 8 mL y se evaporó bajo presión reducida. Se agregaron 1 mL de agua + 1 mL de acetonitrilo, y la mezcla se sonicó a fondo, se sometió a vórtice y se sonicó nuevamente. La suspensión se congeló y se liofilizó para dar el **Compuesto 58** (19.2 mg, 20.73 µmoles, rendimiento al 27.84%). LCMS (ESI+): 917.2 (M+H), 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.53 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (d, J = 10.4

Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.49 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.50 – 6.40 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.99 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 4.37 – 4.21 (m, 2H), 4.00 (td, J = 14.1, 11.6, 6.5 Hz, 2H), 3.58 (d, J = 13.2 Hz, 5H), 3.47 (s, 3H), 3.14 (s, 2H), 2.88 (d, J = 10.9 Hz, 3H), 2.83 – 2.41 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.16 – 1.99 (m, 4H), 1.87 (ddd, J = 25.0, 12.1, 4.1 Hz, 1H), 1.72 – 1.51 (m, 4H).

EJEMPLO 59

Síntesis de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[[4-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]-2-oxo-etil]piperazin-1-il]metil]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 59

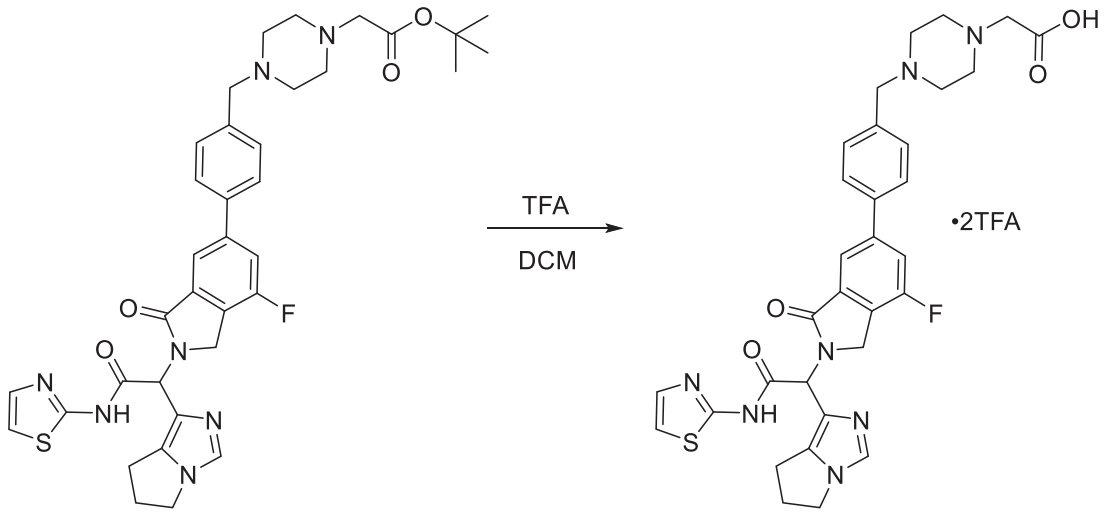
Paso 1: terc-butil 2-[4-[[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]metil]piperazin-1-il]acetato



A una solución agitada de diclorhidrato de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (109.5 mg, 160.78 µmoles) en DMAc (1 mL) se agregó N,N-diisopropiletilamina (72.73 mg, 562.73 µmoles, 98.02 µL) y terc-butil 2-bromoacetato (34.50 mg, 176.86 µmoles, 25.94 µL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Una vez completada, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo/isopropanol (4:1) y se agregó bicarbonato de sodio acuoso. Las capas orgánicas se separaron, lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. La mezcla se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol) para dar terc-butil 2-[4-[[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-

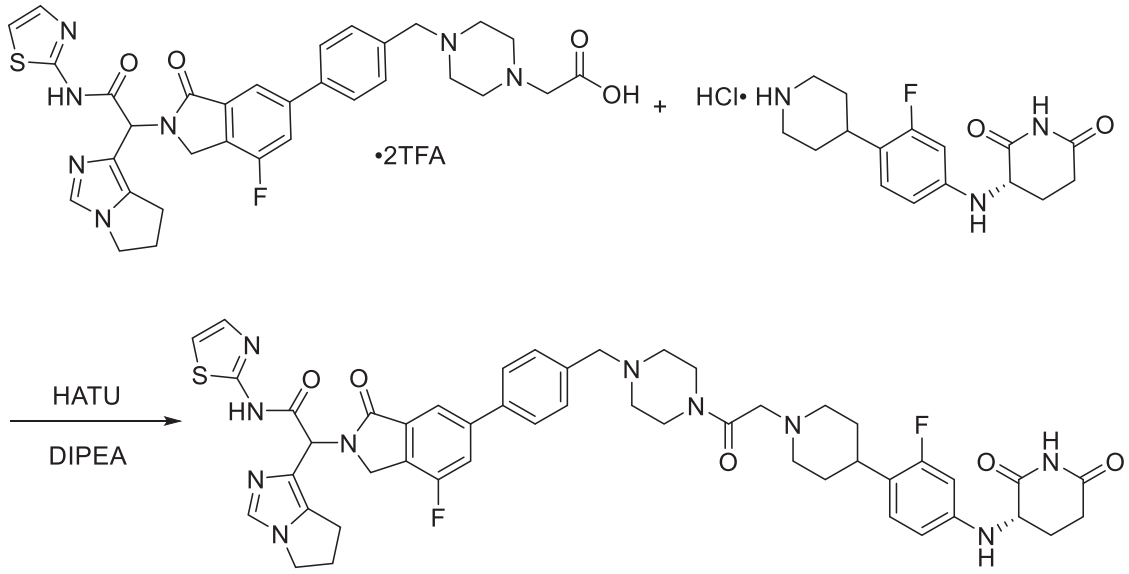
il]fenil]metil]piperazin-1-il]acetato (64 mg, 93.32 µmoles, rendimiento al 58%). LCMS (ESI+): 686.3 (M+H)

Paso 2: Ácido 2-[4-[[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]metil]piperazin-1-il]acético, sal de ácido bis-trifluoroacético



Ácido 2-[4-[[4-[2-[1-(6,7-Dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]metil]piperazin-1-il]acético, sal de ácido bis-trifluoroacético se obtuvo de terc-butil 2-[4-[[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]metil]piperazin-1-il]acetato en rendimiento cuantitativo utilizando el procedimiento para el Ejemplo 10 **paso 3.** LCMS (ESI+): 630.3 (M+H)

Paso 3: N2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[[4-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]-2-oxo-etil]piperazin-1-il]metil]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

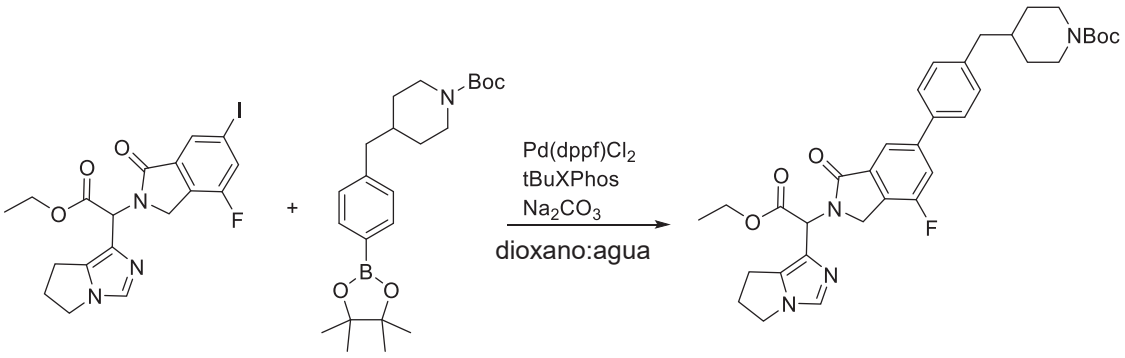


Ácido 2-[4-[[4-[2-[1-(6,7-Dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]metil]piperazin-1-il]acético, sal de ácido trifluoroacético (78.79 mg, 91.86 µmoles) y (3S)-3-[3-fluoro-4-(4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona;clorhidrato (37.68 mg, 110.23 µmoles) se mezclaron en DMF y se enfriaron a 0 °C. N,N-Diisopropiletilamina (83.10 mg, 643.00 µmoles, 112.00 µL) se agregó a la mezcla de reacción y se agregó HATU (45.40 mg, 119.41 µmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla de reacción se acidificó con 4-5 gotas de TFA y se inyectó directamente en una columna RP de C18 (50 g C18) para su purificación (5 % a 100 % de acetonitrilo en agua + 0.1 % de TFA durante 12 minutos). Las fracciones deseadas se neutralizaron con $NaHCO_3$ acuoso acuoso (ca. 60 mL), se extrajeron con una mezcla X2 1:4 de isopropanol:cloroformo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para dar un sólido. El sólido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0% a 20% de metanol en diclorometano). Las fracciones deseadas se evaporaron a presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano, se transfirió a un frasco de 8 mL y se evaporó bajo presión reducida. Se agregaron 1 mL de agua + 1 mL de acetonitrilo, y la mezcla se sonicó a fondo, se sometió a vórtice y se sonicó nuevamente. La suspensión se congeló y se liofilizó para dar el **Compuesto 59** (45 mg, 48.58 µmoles, rendimiento al 52.89%). LCMS (ESI+): 917.3 (M+H), ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.52 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 7.85 – 7.79 (m, 2H), 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.45 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.37 – 4.20 (m, 2H), 4.16 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.07 – 3.93 (m, 2H), 3.59 – 3.46 (m, 3H), 3.44 – 3.23 (m, 2H), 3.13 – 2.98 (m, 2H), 2.88 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.82 – 2.36 (m, 10H), 2.14 – 2.03 (m, 2H), 1.93 – 1.81 (m, 1H), 1.77 – 1.57 (m, 4H), 1.42 (m, 1H).

EJEMPLO 60

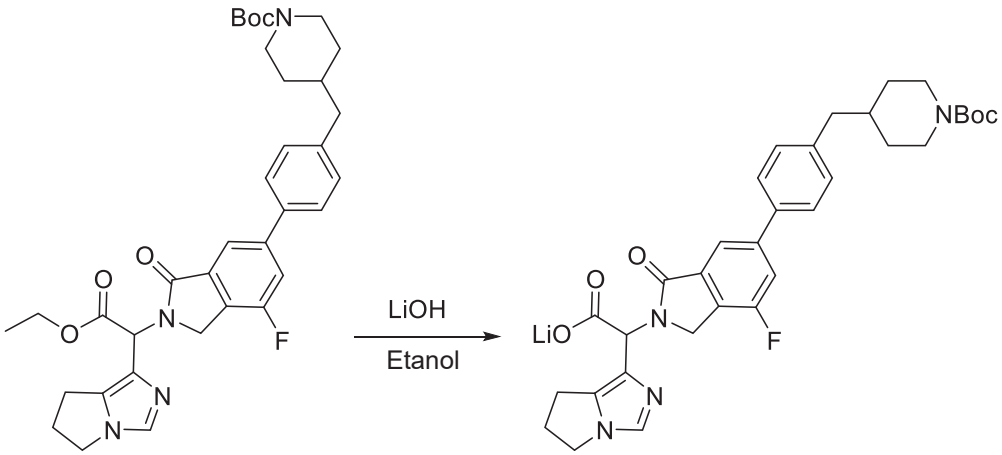
Síntesis de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]metil]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 60

Paso 1: terc-butil 4-[[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]metil]piperidin-1-carboxilato



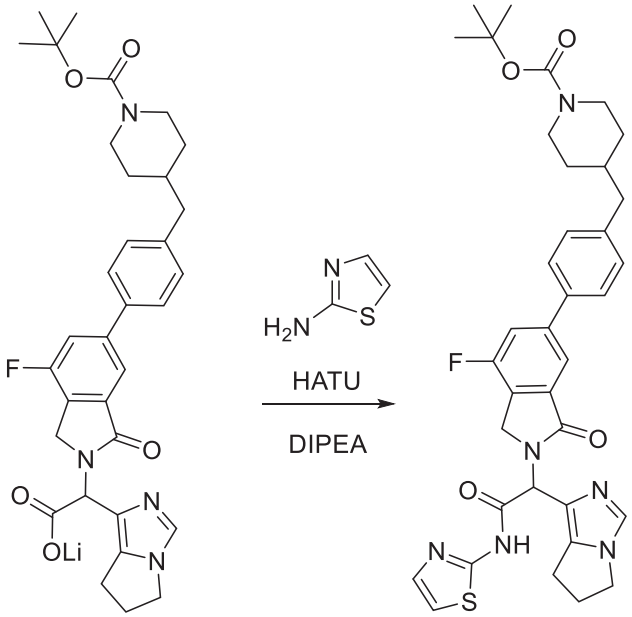
Etil 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)acetato (400 mg, 852.43 µmoles) y terc-butil 4-[[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato (461.86 mg, 1.15 mmoles) se disolvieron en dioxano (4.8 mL) y tBuXPhos (53.81 mg, 85.24 µmoles) se agregó, seguido de carbonato de sodio (198.77 mg, 1.88 mmoles, 78.56 µL) disuelto en agua (1.2 mL). La mezcla resultante se desgasificó con argón y $Pd(dppf)Cl_2$ (31.18 mg, 42.62 µmoles) se agregó. La reacción se selló y se calentó a 80 °C en un bloque de calentamiento durante 2 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100 % de acetato de etilo en hexano). Las fracciones deseadas se concentraron y se volvieron a purificar mediante cromatografía en gel de sílice (0-20 % de metanol en acetato de etilo) para dar terc-butil 4-[[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]metil]piperidin-1-carboxilato (380 mg, 616.16 µmoles, rendimiento al 72.28%). LCMS (ESI+): 617.3 (M+H)

Paso 2: [2-[6-[4-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metil]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetil]oxilitio



A una solución de terc-butil 4-[[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]metil]piperidin-1-carboxilato (380 mg, 616.16 µmoles) en Etanol (2.8 mL) se agregó hidróxido de litio (1 M de solución acuosa, 678 µmoles, 678 µL) y se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad para dar [2-[6-[4-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metil]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetil]oxilitio (366 mg, 616 µmoles) como un sólido color amarillo en rendimiento cuantitativo. LCMS (ESI+): 589.2 (M+H)

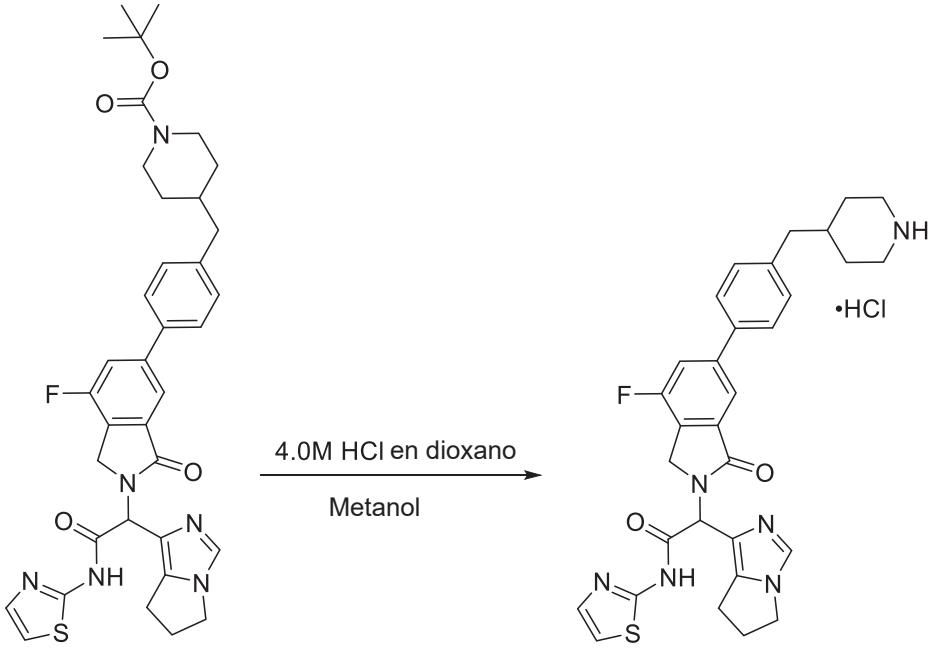
Paso 3: terc-butil 4-[[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]metil]piperidin-1-carboxilato



[2-[6-[4-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metil]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-

5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetil]oxilitio (366.37 mg, 616.16 µmoles) y tiazol-2-amina (64.79 mg, 646.97 µmoles) se mezclaron en DMF, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. N,N-Diisopropiletilamina (318.53 mg, 2.46 mmoles, 429.29 µL) se agregó a la mezcla de reacción, y se agregó HATU (304.57 mg, 801.01 µmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C. La mezcla de reacción se extinguió con solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10 % de metanol en diclorometano) para proporcionar terc-butil 4-[[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]metil]piperidin-1-carboxilato (250 mg, 372.69 µmoles, rendimiento al 60.49%) LCMS (ESI+): 671.2 (M+H).

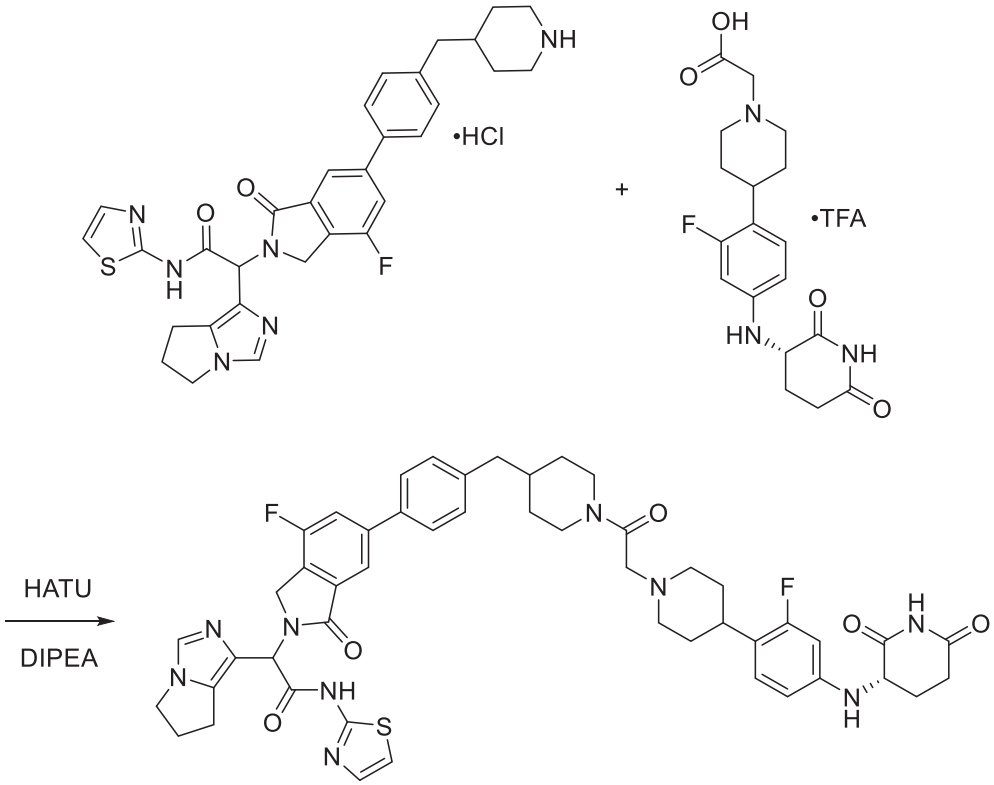
Paso 4: Clorhidrato de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[4-(4-piperidilmetil)fenil]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



terc-Butil 4-[[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]metil]piperidin-1-carboxilato (250 mg, 372.69 µmoles) se disolvió en metanol (3 mL) y solución de cloruro de hidrógeno (4.0M en dioxano, 652.67 µL, 2.62 mmoles) se agregó. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C por 4 horas. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida. El material se sometió a alto vacío, se congeló a -78 °C y se descongeló para obtener un sólido denso. El material crudo se purificó por columna ISCO (diclorometano:metanol = 100:0 --> 50:50) para dar clorhidrato de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[4-(4-piperidilmetil)fenil]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (157 mg, 258.59 µmoles, rendimiento al

69.38%). LCMS (ESI+): 571.2 (M+H)

Paso 5: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]metil]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



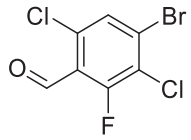
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[4-(4-piperidilmetil)fenil]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida;clorhidrato (47 mg, 77.41 µmoles) y ácido 2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acético, sal de ácido trifluoroacético(44.35 mg, 92.89 µmoles) se mezclaron en DMF y se enfriaron a 0 °C. N,N-Diisopropiletilamina (50.02 mg, 387.06 µmoles, 67.42 µL) se agregó a la mezcla de reacción y se agregó HATU (38.26 mg, 100.64 µmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C. La mezcla de reacción se acidificó con 4-5 gotas de TFA y se inyectó directamente en una columna de C18 (50 g C18) para purificación (5 % a 100 % de acetonitrilo en agua + 0.1 % de TFA). Las fracciones deseadas se neutralizaron con $NaHCO_3$ acuoso acuoso (ca. 60 mL), se extrajeron dos veces con una mezcla 1:4 de isopropanol:cloroformo. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para dar un sólido. El sólido se purificó por cromatografía en gel de sílice (0% a 20% de metanol en diclorometano). Las fracciones deseadas se evaporaron a presión reducida. El residuo crudo se disolvió en diclorometano, se transfirió a un frasco de 8 mL y se evaporó a presión reducida. Se agregaron agua (1 mL) y

acetonitrilo (1 mL), y la mezcla se sonicó a fondo, se agitó con vórtice y se sonicó nuevamente. La suspensión se congeló y se liofilizó para dar el **Compuesto 60** (44.9 mg, 48.52 µmoles, rendimiento al 62.68%). LCMS (ESI+): 916.3 (M+H), ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.52 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.50 – 6.40 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 4.36 – 4.29 (m, 2H), 4.25 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 4.12 – 3.93 (m, 3H), 3.21 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.10 – 2.84 (m, 4H), 2.82 – 2.66 (m, 3H), 2.65 – 2.54 (m, 6H), 2.07 (d, J = 10.7 Hz, 3H), 1.94 – 1.78 (m, 2H), 1.75 – 1.54 (m, 6H), 1.30 – 1.13 (m, 2H), 1.02 (m, 1H).

EJEMPLO 61

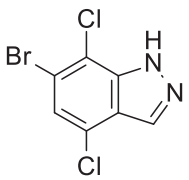
Síntesis de (2RS)-2-[4,7-Dicloro-6-[4-[4-[2-[4-[4-[[(3RS)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]fenil]indazol-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 61

Paso 1: 4-Bromo-3,6-dicloro-2-fluorobenzaldehído



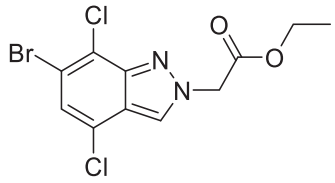
Una solución de 1-bromo-2,5-dicloro-3-fluorobenceno *(CAS 202865-57-4)* (9.414 g, 38.6 mmoles) en tetrahidrofurano (70 ml) se enfrió en un baño de hielo seco/acetona. LDA, 2moles/l en THF (21.2 ml, 42.5 mmoles, Eq: 1.1) se agregó y la mezcla se agitó a -75 °C durante 20 min. N,N-dimetilformamida (2.82 g, 2.99 ml, 38.6 mmoles, Eq: 1) se agregó gota a gota y se agitó durante 1 hora. Se agregó una solución de ácido acético y éter dietílico (1:1, 10 ml). Se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío para dar 4-bromo-3,6-dicloro-2-fluorobenzaldehído crudo (11.3 g, 41.6 mmoles, > 100%) como un sólido color amarillo claro. El compuesto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2: 6-Bromo-4,7-dicloro-1H-indazol



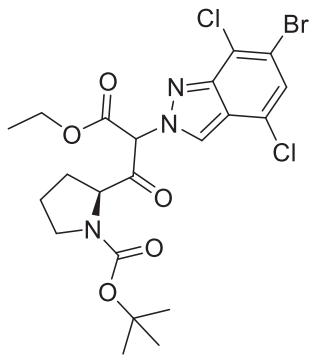
A una solución de 4-bromo-3,6-dicloro-2-fluorobenzaldehído *(Ejemplo 61, paso 1)* (10.5 g, 38.6 mmoles) en Dioxano (50 ml) se agregó hidrato de hidrazina *(CAS 10217-52-4)* (3.86 g, 3.78 ml, 77.2 mmoles, Eq: 2.0). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 días. Hidrato de hidrazina (3.86 g, 3.78 ml, 77.2 mmoles, Eq: 2.0) se agregó y la mezcla se calentó a 70 °C durante 7 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se agregó agua y el sólido precipitado se recolectó por filtración. Se agregó al sólido una pequeña cantidad de acetonitrilo y se agitó durante 2 horas. El sólido se recolectó por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de acetonitrilo y se secó para dar 6-bromo-4,7-dicloro-1H-indazol (7.84 g, 29.5 mmoles, 76.4%) como un sólido blanquecino. MS: m/e= 267.0 ($[M+H]^+$).

Paso 3: Etil 2-(6-bromo-4,7-dicloro-2H-indazol-2-il)acetato



Una mezcla de 6-bromo-4,7-dicloro-1H-indazol *(Ejemplo 61, paso2)* (7.84 g, 29.5 mmoles) y etil 2-bromoacetato *(CAS 105-36-2)* (9.85 g, 6.53 ml, 59 mmoles, Eq: 2) en N,N-dimetilacetamida (11.5 ml) se calentó a 100° C durante 25 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó hielo y el sólido precipitado se recolectó por filtración y se lavó con agua. El crudo se disolvió en etanol hirviendo. Después de enfriar, el sólido se filtró, se lavó con etanol y se secó para proporcionar etil 2-(6-bromo-4,7-dicloro-2H-indazol-2-il)acetato (7.511 g, 21.3 mmoles, 70.9%) MS: m/e= 267.0 ($[M+H]^+$).

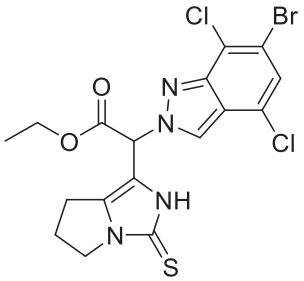
Paso 4: terc-Butil (2S)-2-[(2RS)-2-(6-bromo-4,7-cloro-indazol-2-il)-3-etoxi-3-oxo-propanoil]pirrolidin-1-carboxilato



Una solución de (terc-butoxicarbonil)-L-prolina *(CAS 15761-39-4*) (4.93 g, 22.9 mmoles, Eq: 1.55) en

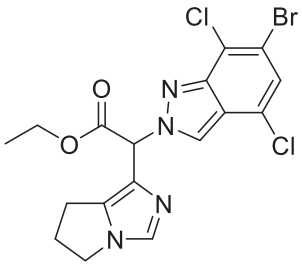
tetrahidrofurano (25 ml) se enfrió en un baño con hielo. Carbonildiimidazol (3.71 g, 22.9 mmoles, Eq: 1.55) se agregó. Se eliminó el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla durante 3 horas para dar la solución A. Una solución de etil 2-(6-bromo-4,7-dicloro-2H-indazol-2-il)acetato *(Ejemplo 61, paso3)* (5.2 g, 14.8 mmoles, Eq: 1) en tetrahidrofurano (7.5 ml) se enfrió a -75°C. LDA, 2moles/l en THF (11.4 ml, 22.9 mmoles, Eq: 1.55) se agregó gota a gota en 5 min. La mezcla se agitó durante 30 min a -75°C. La solución A se agregó gota a gota en 5 min. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente en el baño de enfriamiento durante la noche. Después de la adición de solución acuosa saturada de NH_4Cl, la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua, se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a sequedad para dar terc-butil (2S)-2-[(2RS)-2-(6-bromo-4,7-cloro-indazol-2-il)-3-etoxi-3-oxo-propanoil]pirrolidin-1-carboxilato (10.06 g >100 %) que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. MS: m/e= 550.2 ($[M+H]^+$).

Paso 5: Etil (2RS)-2-(6-bromo-4,7-dicloro-indazol-2-il)-2-(3-tioxo-2,5,6,7-tetrahidropirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato



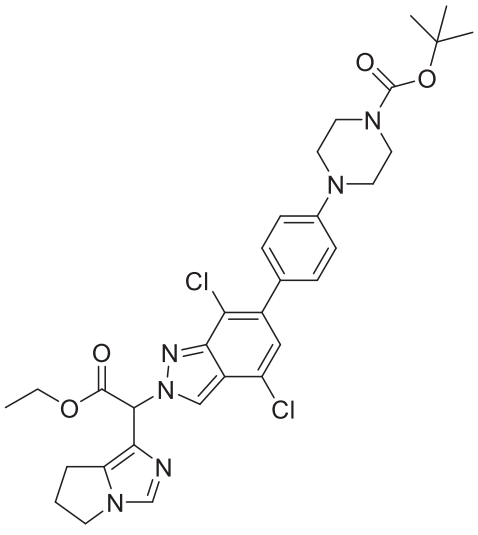
Una solución de terc-butil (2S)-2-[(2RS)-2-(6-bromo-6,7-cloro-indazol-2-il)-3-etoxi-3-oxo-propanoil]pirrolidin-1-carboxilato *(Ejemplo 61, paso 4)* (10 g, 18.2 mmoles) en HCl, 4M en dioxano (31.9 ml) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró hasta secarse. El residuo se disolvió en etanol (87.5 ml), tiocianato de potasio (2.35 g, 24.2 mmoles, Eq: 1.33) y HCl, 0.5 M en etanol (36.4 ml, 18.2 mmoles, Eq: 1) se agregaron y se agitaron durante 36 horas. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron y se secaron para dar etil (2RS)-2-(6-bromo-4,7-dicloro-indazol-2-il)-2-(3-tioxo-2,5,6,7-tetrahidropirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato (8.534g, 17.4 mmoles, 95.6%) que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. MS: m/e= 491.1 ($[M+H]^+$).

Paso 6: Etil (2RS)-2-(6-bromo-4,7-dicloro-indazol-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato



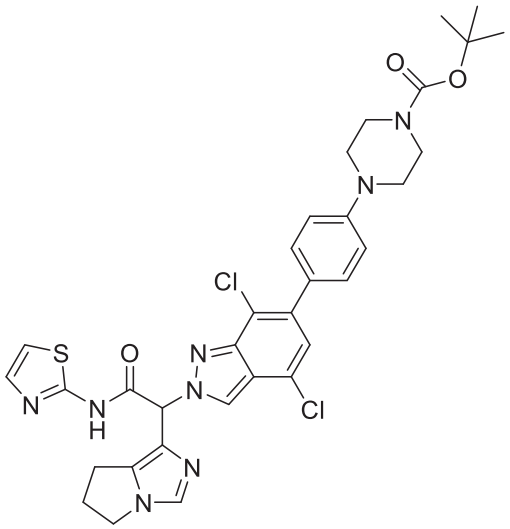
Una solución de etil (2RS)-2-(6-bromo-4,7-dicloro-indazol-2-il)-2-(3-tioxo-2,5,6,7-tetrahidropirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato *(Ejemplo 61, paso5)* (8.53 g, 17.4 mmoles) en AcOH (32.2 ml) a 40°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, peróxido de hidrógeno 35% (6.76 g, 6.09 ml, 69.6 mmoles, Eq: 4) se agregó gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El exceso de peróxido de hidrógeno se destruyó por la adición de solución de saturada de sulfito de sodio. Después de la adición de algo de agua (justo lo suficiente para disolver todas las sales) y acetato de etilo, la mezcla se llevó a pH 9 por medio de la adición cuidadosa de carbonato de sodio sólido. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía (SiO_2, 0-100% de acetato de etilo en heptano) para dar etil (2RS)-2-(6-bromo-4,7-dicloro-indazol-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato (3.21 g, 6.67 mmoles, 40.3%) como un sólido color amarillo claro. MS: m/e= 457.1 ($[M+H]^+$).

Paso 7: terc-Butil 4-[4-[4,7-dicloro-2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]indazol-6-il]fenil]piperazin-1-carboxilato



(2RS)-2-(6-Bromo-4,7-dicloro-indazol-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato *(Ejemplo 61, paso 6)* (200 mg, 437 µmoles) y ácido (4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)borónico *(CAS 457613-78-4)* (401 mg, 1.31 mmoles, Eq: 3) se mezclaron con tolueno (5.3 ml), se desgasificaron por burbujeo de argón a través de la mezcla bajo tratamiento ultrasónico. [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (31.9 mg, 43.7 µmoles, Eq:0.1) se agregó y la mezcla se agitó durante 40 min a 115°C en un tubo sellado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de carbonato de sodio semiconcentrada, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (SiO_2, 0% a 100% de acetato de etilo:metanol 3:2 en acetato de etilo) para dar terc-butil 4-[4-[4,7-dicloro-2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]indazol-6-il]fenil]piperazin-1-carboxilato (191.5 mg, 29.9 mmoles, 63.1%) como un sólido color marrón claro. MS: m/e= 639.5 ($[M+H]^+$).

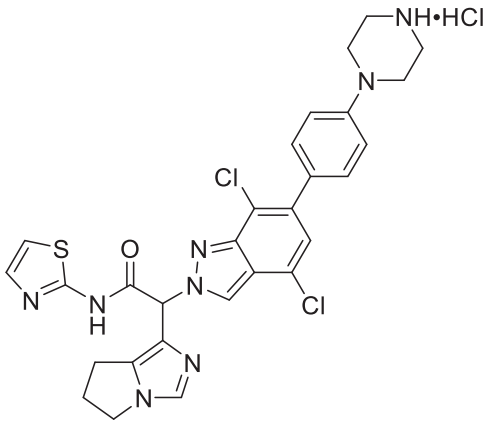
Paso 8: terc-Butil 4-[4-[4,7-dicloro-2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]indazol-6-il]fenil]piperazin-1-carboxilato



terc-Butil 4-[4-[4,7-dicloro-2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]indazol-6-il]fenil]piperazin-1-carboxilato *(Ejemplo 61, paso 7)* (190 mg, 0.297 mmoles) se disolvió en 3 ml de THF. Se agregó LiOH (1M en agua) (0.45 ml, 0.446 mmoles, 1.5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 3 ml de N,N-dimetilformamida. Tiazol-2-amina (36 mg, 0.356 mmoles, 1.2 equiv.) y base de Hunig (0.156 ml, 0.89 mmoles, 3 equiv.) se agregaron seguido de HATU (136 mg, 0.356 mmoles, 1.2 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas

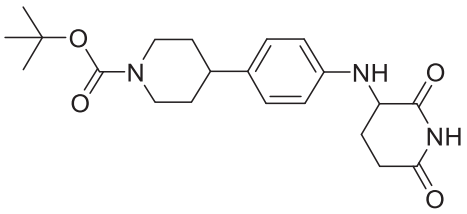
se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:metanol de 100:0 a 70:30 para obtener el producto deseado (94 mg, rendimiento al 44 %) como un sólido de color marrón claro MS: m/e = 691.5 ([M+H]$^+$).

Paso 9: Sal de clorhidrato de (2RS)-2-[4,7-Dicloro-6-(4-piperazin-1-ilfenil)indazol-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida



terc-Butil 4-[4-[4,7-dicloro-2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]indazol-6-il]fenil]piperazin-1-carboxilato *(Ejemplo 61, paso 9)* (92 mg, 0.133 mmoles) y HCl (4 M en dioxano) (1.7 ml, 6.63 mmoles, 50 equiv.) se combinaron con 3 ml de diclorometano y 1.8 ml de metanol. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse y se utilizó sin purificación adicional. El producto deseado (93 mg, cuantitativo) se obtuvo como un sólido color amarillo claro, MS: m/e = 591.4 ([M+H]$^+$).

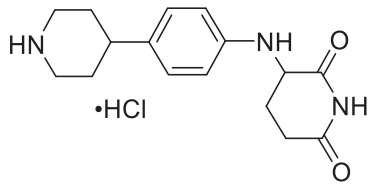
Paso 10: terc-Butil 4-[4-[[(3RS)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]piperidin-1-carboxilato



terc-Butil 4-(4-aminofenil)piperidin-1-carboxilato *(CAS 170011-57-1)* (798 mg, 2.89 mmoles) se disolvió en 10 ml de acetonitrilo. Se agregó bicarbonato de sodio (485 mg, 5.77 mmoles, 2 equiv.) seguido por 3-bromopiperidin-2,6-diona *(CAS 62595-74-8)* (610 mg, 3.18 mmoles, 1.1 equiv.). La

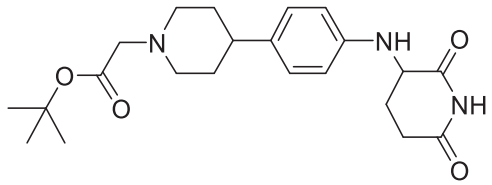
mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se adsorbió en isolute® y se purificó mediante cromatografía instantánea en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 30:70 a 100:0. El terc-butil 4-[4-[[(3RS)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]piperidin-1-carboxilato deseado (850 mg, rendimiento al 76 %) se obtuvo como un sólido blanquecino, MS: m/e = 359.4 (([M-tBu+H]$^+$).

Paso 11: Clorhidrato de (3RS)-3-[4-(4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona



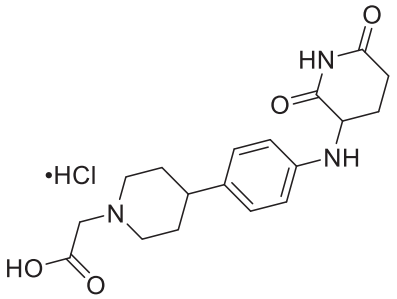
terc-Butil 4-[4-[[(3RS)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]piperidin-1-carboxilato *(Ejemplo 61, paso 10)* (850 mg, 2.19 mmoles) y HCl (4 M en dioxano) (5.48 ml, 21.9 mmoles, 10 equiv.) se combinaron con 10 ml de metanol a 0-5°C en un baño con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse y se utilizó sin purificación adicional. El clorhidrato de (3RS)-3-[4-(4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona deseado (818 mg, pureza cuantitativa = 87%) se obtuvo como un sólido blanquecino, MS: m/e = 286.1 ([M+H]$^+$).

Paso 12: terc-Butil 2-[4-[4-[[(3RS)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetato



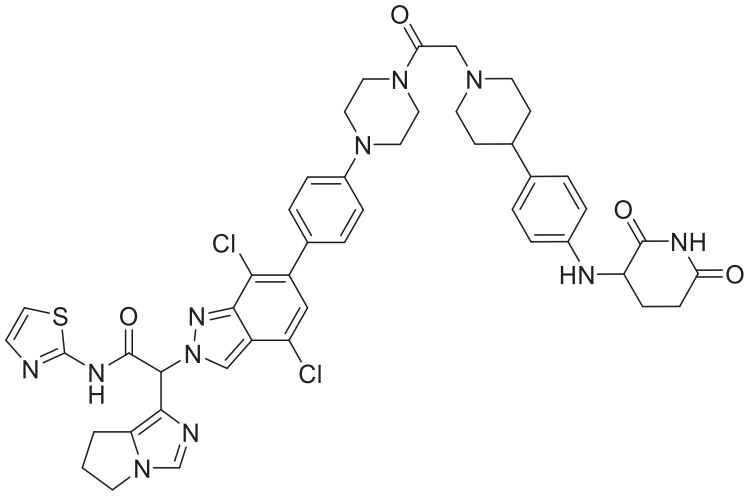
Una mezcla de clorhidrato de (3RS)-3-[4-(4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona *(Ejemplo 61, paso 11)* (200 mg, 0.618 mmoles), terc-butil 2-bromoacetato *(CAS 5292-43-3)* (157 mg, 0.119 ml, 0.803 mmoles, 1.3 equiv.) y base de Hunig (399 mg, 0.539 ml, 3.09 mmoles, 5 equiv.) en 4.0 ml de N,N-Dimetilformamida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 50:50 a 100:0. El terc-butil 2-[4-[4-[[(3RS)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetato deseado (164 mg, rendimiento al 66 %) se obtuvo como un sólido color blanco, MS: m/e = 402.2 ([M+H]$^+$).

Paso 13: Sal de clorhidrato de ácido 2-[4-[4-[[(3RS)-2,6-Dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acético



A una solución terc-Butil 2-[4-[4-[[(3RS)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetato *(Ejemplo 61, paso 12)* (543 mg, 1.35 mmoles, Eq: 1) en acetato de etilo (8 ml) se agregó solución de cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (6.3 g, 6 ml, 24 mmoles, Eq: 17.7) a temperatura ambiente y se continuó la agitación durante el fin de semana. El producto se recolectó por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó al vacío. El ácido 2-[4-[4-[[(3RS)-2,6-Dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acético deseado (537 mg, 1.27 mmoles, rendimiento al 93.6 %) se obtuvo como un sólido color rojo claro. MS: m/e= 346.2 ($[M+H]^+$).

Paso 14: (2RS)-2-[4,7-Dicloro-6-[4-[4-[2-[4-[4-[[(3RS)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]fenil]indazol-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida



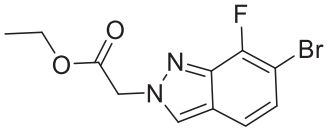
Sal de clorhidrato de (2RS)-2-[4,7-Dicloro-6-(4-piperazin-1-ilfenil)indazol-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida *(Ejemplo 61, paso 9)* (50 mg, 0.08 mmoles) y sal de clorhidrato de ácido 2-[4-[4-[[(3RS)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acético *(Ejemplo 61, paso 13)* (30 mg, 0.08 mmoles, 1.0 equiv.) se disolvieron a 0.5 ml de N,N-dimetilformamida. Se agregó

la base de Hunig (0.07 ml, 0.4 mmoles, 5 equiv.) seguido de HATU (45 mg, 0.12 mmoles, 1.5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se extrajo con solución saturada de $NaHCO_3$ y tres veces con una mezcla de diclorometano:metanol (9:1). Las capas orgánicas se lavaron con agua. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano:metanol de 100:0 a 80:20 para obtener el **Compuesto 61** (17 mg, rendimiento al 23 %) como un sólido blanquecino, MS: m/e = 920.5 ($[M+H]^+$).

EJEMPLO 62

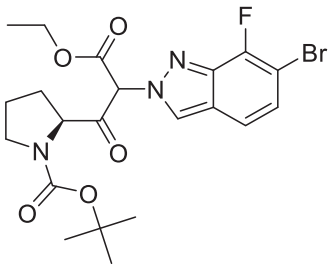
Síntesis de (2RS)-2-(6,7-Dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[7-fluoro-6-[6-[4-[4-oxo-4-[4-[1-oxo-2-[(3RS)-2,6-dioxo-3-piperidil]isoindolin-4-il]oxi-1-piperidil]butil]piperazin-1-il]-3-piridil]indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 62

Paso 1: Etil 2-(6-bromo-7-fluoro-2H-indazol-2-il)acetato



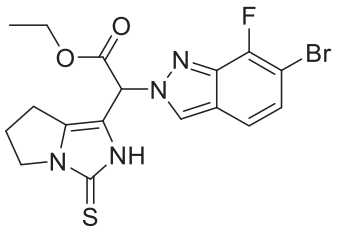
El compuesto del título se obtuvo como un sólido color amarillo claro, MS: m/e = 302.9 ($M+H^+$), utilizando química similar a la descrita en el Ejemplo 1, paso 3 partiendo de 6-bromo-7-fluoro-1H-indazol.

Paso 2: terc-Butil (2S)-2-[(2RS)-2-(6-bromo-7-fluoro-indazol-2-il)-3-etoxi-3-oxo-propanoil]pirrolidin-1-carboxilato



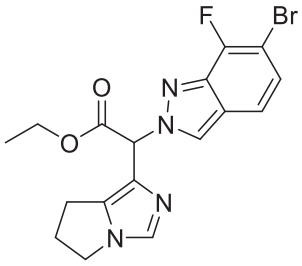
El compuesto del título se obtuvo como un sólido color amarillo claro, MS: m/e = 498.2/500.2 ($[M+H]^+$) isótopos de Br, utilizando una química similar a la descrita en el Ejemplo 61, paso 4 partiendo de etil 2-(6-bromo-7-fluoro-2H-indazol-2-il)acetato *(Ejemplo 62, paso 1).*

Paso 3: Etil (2RS)-2-(6-bromo-7-fluoro-indazol-2-il)-2-(3-tioxo-2,5,6,7-tetrahidropirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato



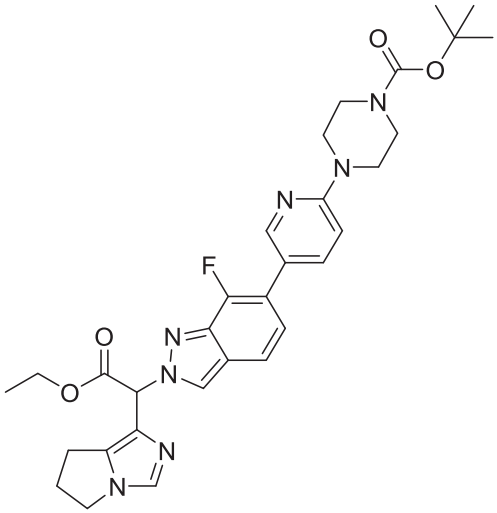
El compuesto del título se obtuvo como un sólido color amarillo claro, MS: m/e = 439.2/441.2 ([M+H]$^+$) isótopos de bromo, utilizando una química similar a la descrita en el Ejemplo 62, paso 5 partiendo terc-butil (2S)-2-[(2RS)-2-(6-bromo-7-fluoro-indazol-2-il)-3-etoxi-3-oxo-propanoil]pirrolidin-1-carboxilato *(Ejemplo 62, paso 2)*.

Paso 4: Etil (2RS)-2-(6-bromo-7-fluoro-indazol-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato



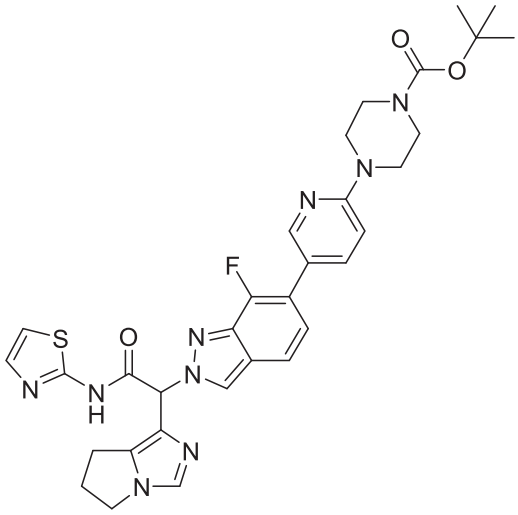
El compuesto del título se obtuvo como un sólido amorfo color marrón claro, MS: m/e = 407.2/409.2 ([M+H]$^+$) Isótopos de bromo utilizando una química similar a la descrita en el Ejemplo 62, paso 6 a partir de (2RS)-2-(6-bromo-7-fluoro-indazol-2-il)-2-(3-tioxo-2,5,6,7-tetrahidropirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato *(Ejemplo 62, paso 3)*.

Paso 5: terc-Butil 4-[5-[7-fluoro-2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]indazol-6-il]-2-piridil]piperazin-1-carboxilato



El compuesto del título se obtuvo como un sólido amorfo color marrón claro, MS: m/e = 590.5 ([M+H]$^+$) utilizando una química similar a la descrita en el Ejemplo 62, paso 7 partiendo de etil (2RS)-2-(6-bromo-7-fluoro-indazol-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato *(Ejemplo 62, paso 4)*.

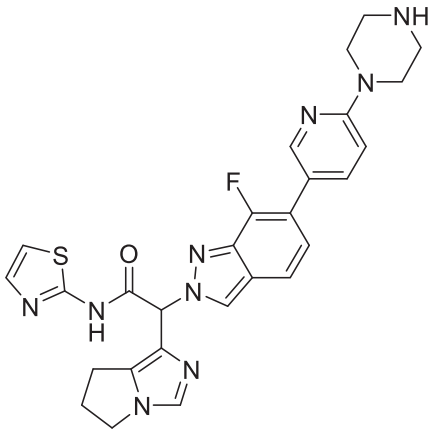
Paso 6: terc-Butil 4-[5-[7-fluoro-2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]indazol-6-il]-2-piridil]piperazin-1-carboxilato



El compuesto del título se obtuvo como un sólido color marrón claro, MS: m/e = 644.4 ([M+H]$^+$), utilizando una química similar a la descrita en el Ejemplo 62, paso 8 partiendo de terc-butil 4-[5-[7-fluoro-2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]indazol-6-il]-

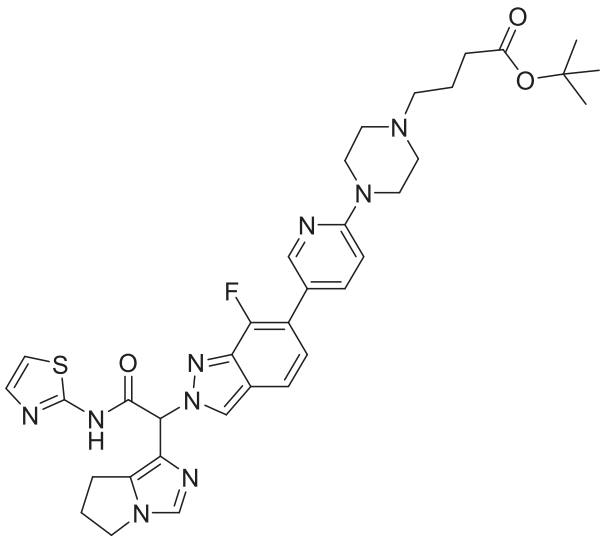
2-piridil]piperazina-1-carboxilato *(Ejemplo 62, paso 5)* y tiazol-2-amina.

Paso 7: (2RS)-2-(6,7-Dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[7-fluoro-6-(6-piperazin-1-il-3-piridil)indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



El compuesto del título se obtuvo como un sólido color marrón claro, MS: m/e = 544.4 ($[M+H]^+$), utilizando una química similar a la descrita en el Ejemplo 62, paso 9 partiendo de terc-butil 4-[5-[7-fluoro-2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]indazol-6-il]-2-piridil]piperazin-1-carboxilato *(Ejemplo 62, paso 6)*.

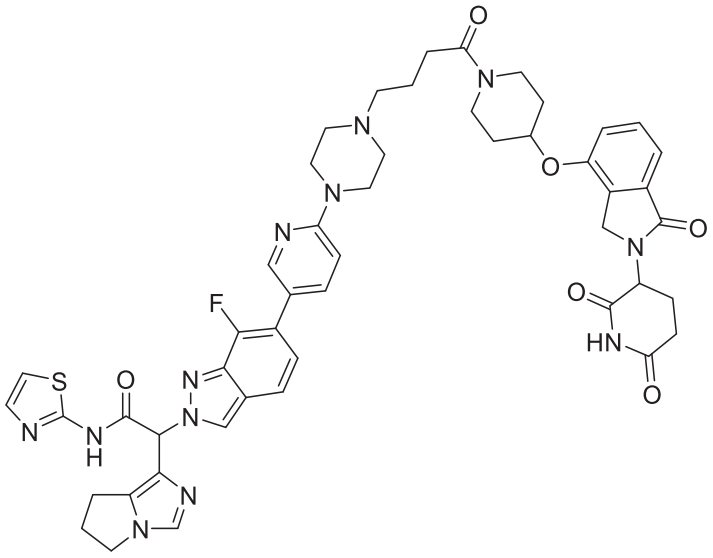
Paso 8: terc-Butil 4-[4-[5-[7-fluoro-2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]indazol-6-il]-2-piridil]piperazin-1-il]butanoato



(2RS)-2-(6,7-Dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[7-fluoro-6-(6-piperazin-1-il-3-piridil)indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida *(Ejemplo 62, paso 7)* (50 mg, 0.092 mmoles) y la base de

Hunig (0.080 ml, 0.046 mmoles, 5 equiv.) se disolvieron en 1.0 ml de N,N-dimetilformamida. terc-Butil 4-bromobutanoato *(CAS 110661-91-1)* (33 mg, 0.024 ml, 0.147 mmoles, 1.6 equiv.) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 7 horas. La mezcla de reacción se extrajo con agua y dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobres sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano:metanol de 100:0 a 95:5 para obtener el producto deseado (43 mg, rendimiento al 68 %) como un sólido de color marrón claro.

Paso 9: (2RS)-2-(6,7-Dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[7-fluoro-6-[6-[4-[4-oxo-4-[4-[1-oxo-2-[(3RS)-2,6-dioxo-3-piperidil]isoindolin-4-il]oxi-1-piperidil]butil]piperazin-1-il]-3-piridil]indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



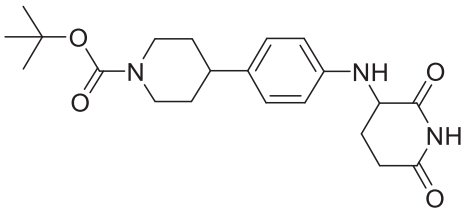
terc-Butil 4-[4-[5-[7-fluoro-2-[(1RS)-1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]indazol-6-il]-2-piridil]piperazin-1-il]butanoato *(Ejemplo 62, paso 8)* (43 mg, 0.062 mmoles) se disolvió en 0.3 ml de diclorometano y ácido trifluoroacético (148 mg, 0.10 ml, 1.3 mmoles, 20 equiv.) se agregó. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse. El residuo y clorhidrato de (3RS)-3-[1-oxo-4-(4-piperidiloxi)isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona *(CAS 1061605-57-9)* (25 mg, 0.065 mmoles, 1 equiv.) se disolvieron en 0.6 ml de N,N-dimetilformamida. Se agregó la base de Hunig (0.11 ml, 0.62 mmoles, 10 equiv.) seguido de TBTU (22 mg, 0.069 mmoles, 1.1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se extrajo con agua y tres veces con una mezcla de diclorometano:metanol (9:1). Las capas orgánicas se lavaron con agua. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad.

El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea en una columna de gel de amino-sílice eluyendo con un gradiente de diclorometano:metanol de 100:0 a 95:5 para obtener el **Compuesto 62** (30 mg, rendimiento al 50 %) como una espuma blanquecina, MS: m/e = 955.6 ($[M+H]^+$).

EJEMPLO 63

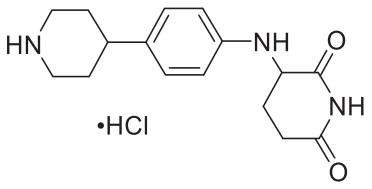
Síntesis de (2RS)-2-(6,7-Dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[7-fluoro-6-[6-[4-[2-[4-[4-[[(3RS)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]-3-piridil]indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

Paso 1: terc-Butil 4-[4-[[(3RS)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]piperidin-1-carboxilato



terc-Butil 4-(4-aminofenil)piperidin-1-carboxilato *(CAS 170011-57-1)* (798 mg, 2.89 mmoles) se disolvió en 10 ml de acetonitrilo. Se agregó bicarbonato de sodio (485 mg, 5.77 mmoles, 2 equiv.) seguido por 3-bromopiperidin-2,6-diona *(CAS 62595-74-8)* (610 mg, 3.18 mmoles, 1.1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se adsorbió en isolute® y se purificó mediante cromatografía instantánea en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 30:70 a 100:0. El terc-butil 4-[4-[[(3RS)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]piperidin-1-carboxilato deseado (850 mg, rendimiento al 76 %) se obtuvo como un sólido blanquecino, MS: m/e = 359.4 (($[M-tBu+H]^+$).

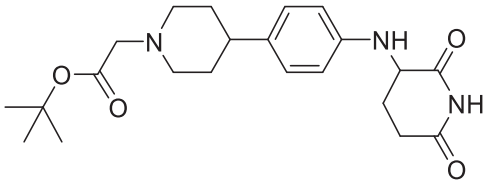
Paso 2: Clorhidrato de (3RS)-3-[4-(4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona



terc-Butil 4-[4-[[(3RS)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]piperidin-1-carboxilato *(Ejemplo 63, paso 1)* (850 mg, 2.19 mmoles) y HCl (4 M en dioxano) (5.48 ml, 21.9 mmoles, 10 equiv.) se combinaron con 10 ml de metanol a 0-5°C en un baño con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta secarse y se utilizó sin purificación adicional. El clorhidrato de (3RS)-3-[4-(4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona deseado

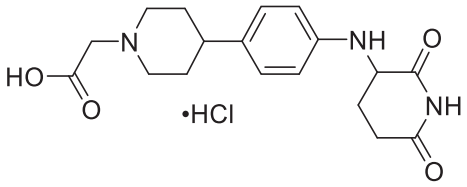
(818 mg, pureza cuantitativa = 87%) se obtuvo como un sólido blanquecino, MS: m/e = 286.1 ($[M+H]^+$).

Paso 3: terc-Butil 2-[4-[4-[[(3RS)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetato



Una mezcla de clorhidrato de (3RS)-3-[4-(4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona *(Ejemplo 63, paso 2)* (200 mg, 0.618 mmoles), terc-butil 2-bromoacetato *(CAS 5292-43-3)* (157 mg, 0.119 ml, 0.803 mmoles, 1.3 equiv.) y base de Hunig (399 mg, 0.539 ml, 3.09 mmoles, 5 equiv.) en 4.0 ml de N,N-Dimetilformamida se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea en una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo:heptano de 50:50 a 100:0. El terc-butil 2-[4-[4-[[(3RS)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetato deseado (164 mg, rendimiento al 66 %) se obtuvo como un sólido color blanco, MS: m/e = 402.2 ($[M+H]^+$).

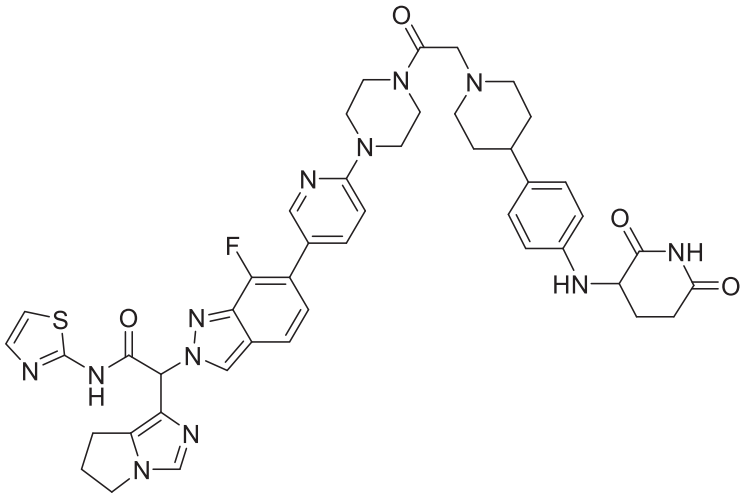
Paso 4: Clorhidrato de ácido 2-[4-[4-[(3RS)-2,6-Dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acético



A una solución de terc-butil 2-[4-[4-[[(3RS)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetato *(Ejemplo 63, paso 3)* (543 mg, 1.35 mmoles) en 8.0 ml de acetato de etilo se agregó HCl (4 M en dioxano) (6.3 g, 6 ml, 24 mmoles, 17.7 equiv.) a temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 72 horas. El producto se recolectó por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó al alto vacío. El clorhidrato de ácido 2-[4-[4-[(3RS)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acético deseado (rendimiento cuantitativo) se obtuvo como un sólido color rojo claro, MS: m/e = 346.2 ($[M+H]^+$).

Paso 5: (2RS)-2-(6,7-Dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[7-fluoro-6-[6-[4-[2-[4-[4-[[(3RS)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]-3-

piridil]indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

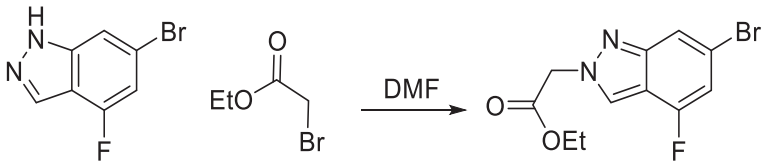


El compuesto del título, **Compuesto 63**, se obtuvo como un sólido color gris claro, MS: m/e = 871.7 ($[M+H]^+$), utilizando una química similar a la descrita en el Ejemplo 1, paso 14 partiendo de (2RS)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[7-fluoro-6-(6-piperazin-1-il-3-piridil)indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida *(Ejemplo 62, paso 7)* y clorhidrato de ácido 2-[4-[4-[(3RS)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-1-piperidil]acético *(Ejemplo 63, paso 4)*.

EJEMPLO 64

Síntesis de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]-3-piridil]-4-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 64

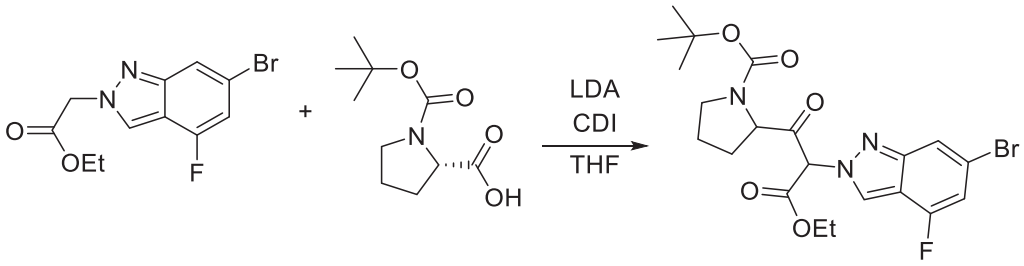
Paso 1: etil 2-(6-bromo-4-fluoro-indazol-2-il)acetato



6-bromo-4-fluoro-1H-indazol (15.0 g, 69.76 mmoles) y etil 2-bromoacetato (46.60 g, 279.04 mmoles, 30.86 mL) en N,N-dimetilformamida (170 mL) se agitaron a 100 °C durante 35 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo triturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (300 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10% de solución de bicarbonato de sodio, salmuera, se concentraron bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (10-30% de acetato de etilo:éter de petróleo) para dar etil 2-(6-bromo-4-fluoro-indazol-2-il)acetato (11 g, 30.69 mmoles, rendimiento al 44%) como un sólido blanquecino.

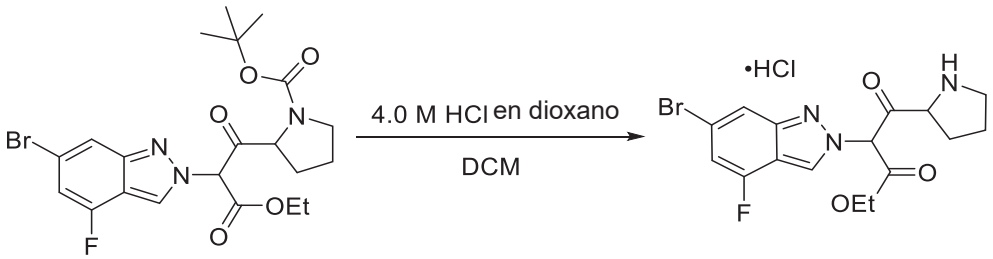
LCMS (ESI+) m/z: 303.0 [M+H], ^{1}H-RMN (DMSO-d6) δ 8.66 (s, 1H0, 7.77 (s, 1H), 7.08 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 4.18 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

Paso 2: terc-butil 2-[2-(6-bromo-4-fluoro-indazol-2-il)-3-etoxi-3-oxo-propanoil]pirrolidin-1-carboxilato



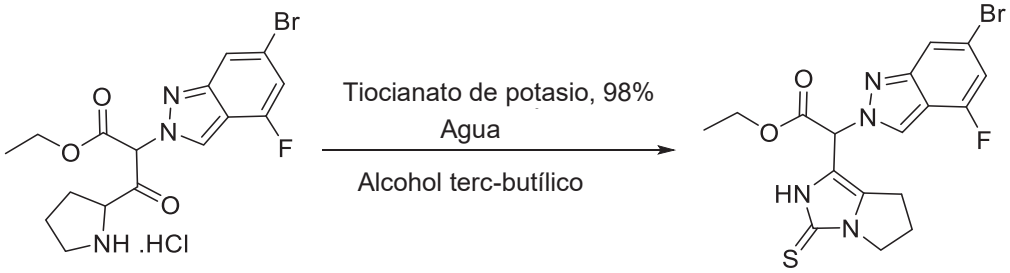
Etil 2-(6-bromo-4-fluoro-indazol-2-il)acetato (10 g, 33.21 mmoles) se disolvió en tetrahidrofurano (100 mL)y la solución se enfrió a -78 °C. Diisopropilamida de litio (0.7 M en tetrahidrofurano, 142 mL, 99.63 mmoles) se agregó a la mezcla de reacción, tras lo cual se observó un precipitado color amarillo. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora en -78°C. En un recipiente separado, *N*-(terc-Butoxicarbonil)-L-prolina se disolvió en tetrahidrofurano (100 mL) y 1,1'-Carbonildiimidazol (8.08 g, 49.82 mmoles) se agregó bajo agitación. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción de *N*-(terc-Butoxicarbonil)-L-prolina/1,1'-Carbonildiimidazol se agregó lentamente al matraz de fondo redondo de 250 mL que contiene etil 2-(6-bromo-4-fluoro-indazol-2-il)acetato y diisopropilamida de litio. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -78 °C , se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 horas a temperatura ambiente. Se agregó una solución de cloruro de amonio saturado a la mezcla de reacción y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo (250 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 100 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar terc-butil 2-[2-(6-bromo-4-fluoro-indazol-2-il)-3-etoxi-3-oxo-propanoil]pirrolidin-1-carboxilato (8 g, 14.45 mmoles, rendimiento al 44%) como un sólido color blanco. LCMS (ESI+): m/z 498.0 / 500.0 [M+H, patrón de Br]

Paso 3: Clorhidrato de Etil 2-(6-bromo-4-fluoro-indazol-2-il)-3-oxo-3-pirrolidin-2-il-propanoato



terc-Butil 2-[2-(6-bromo-4-fluoro-indazol-2-il)-3-etoxi-3-oxo-propanoil]pirrolidin-1-carboxilato (16 g, 32.11 mmoles) se disolvió en diclorometano (160 mL) y la solución se enfrió a 0 °C. HCl (4.0 M en dioxano, 32.1 mL, 128.43 mmoles) se agregó gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 9 horas. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad para dar clorhidrato de etil 2-(6-bromo-4-fluoro-indazol-2-il)-3-oxo-3-pirrolidin-2-il-propanoato (13.5 g, 23.29 mmoles, rendimiento al 72.55%) como un sólido color amarillo. LCMS (ESI+): 398.0 / 400.1 (M+H, patrón de Br).

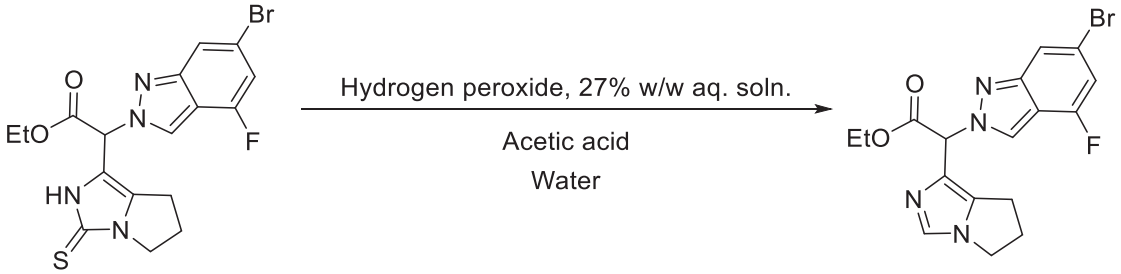
Paso 4: Etil 2-(6-bromo-4-fluoro-indazol-2-il)-2-(3-tioxo-2,5,6,7-tetrahidropirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato



Tiocianato de potasio (2.47 g, 25.43 mmoles, 1.31 mL) se agregó a una solución agitada de etil 2-(6-bromo-4-fluoro-indazol-2-il)-3-oxo-3-[pirrolidin-2-il]propanoato (6.75 g, 16.95 mmoles) en agua (75 mL) y alcohol terc-butílico (24.5 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 8 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se extrajo con metanol al 10 % en solución de diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0 a 100 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar etil 2-(6-bromo-4-fluoro-indazol-2-il)-2-(3-tioxo-2,5,6,7-tetrahidropirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato (2.9 g, 6.40 mmoles, rendimiento al 38%) como un sólido color amarillo. LCMS (ESI+) M/z: 439.0 / 441.0 [M+H, patrón de Br], ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.11 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.11 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.31-4.19 (m, 2H), 3.81-3.69 (m, 2H), 2.62-2.80 (m, 2H), 2.49-2.39 (m, 2H), 1.20 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

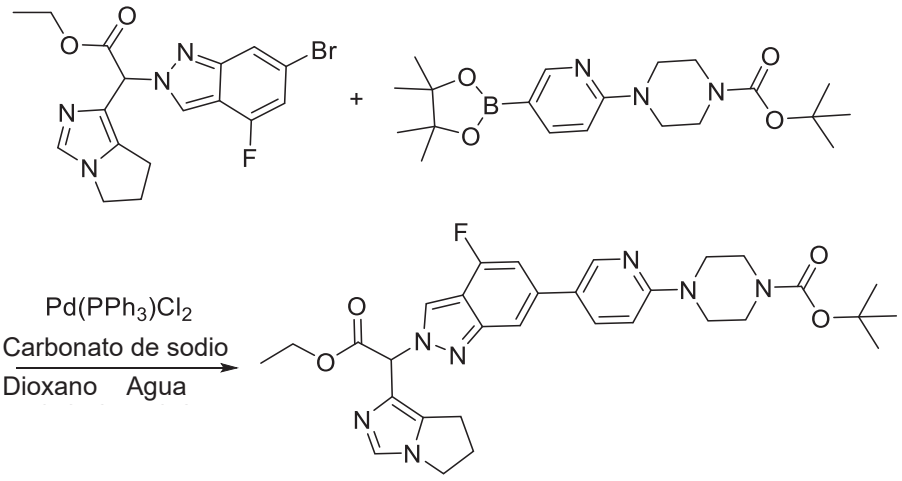
Paso 5: etil 2-(6-bromo-4-fluoro-indazol-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-

1-il)acetato



Etil 2-(6-bromo-4-fluoro-indazol-2-il)-2-(3-tioxo-2,5,6,7-tetrahidropirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato (5.9 g, 13.43 mmoles) se disolvió en ácido acético (56 mL) y agua (19 mL). La solución se enfrió a -10 °C. Bajo una atmósfera de nitrógeno, peróxido de hidrógeno (solución acuosa al 27 % p/p, estabilizada, 1.37 g, 40.29 mmoles, 1.25 mL) se agregó gota a gota. La reacción se agitó a -10°C durante 100 minutos. Se agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para producir etil 2-(6-bromo-4-fluoro-indazol-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato (4.1 g, 7.65 mmoles, rendimiento al 69%) como una goma color marrón. LCMS (ESI+) M/z: 407 [M+H])

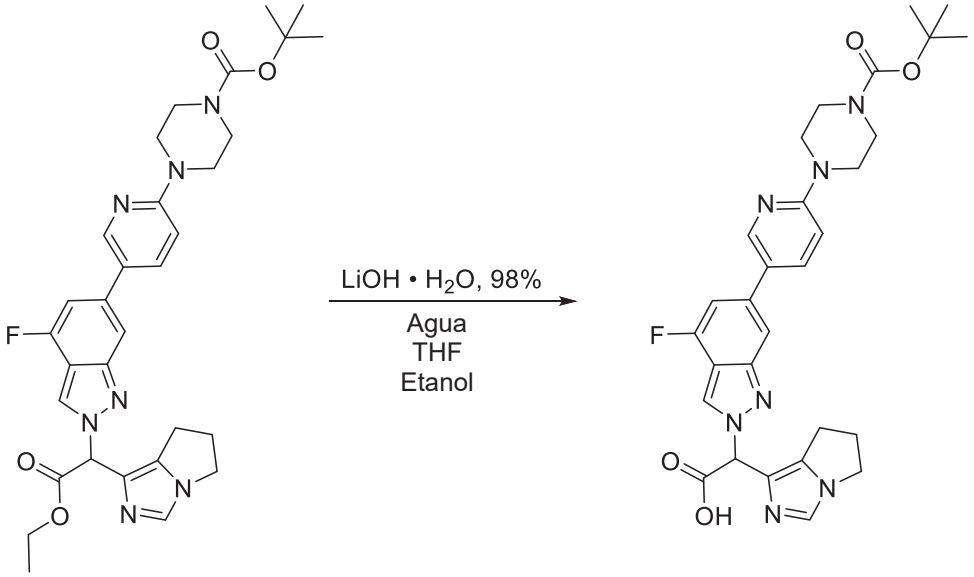
Paso 6: Ácido 2-[6-[6-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-3-piridil]-4-fluoro-indazol-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acético



En un tubo sellado de 100-mL, etil 2-(6-bromo-4-fluoro-indazol-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato (2.2 g, 5.40 mmoles) y terc-butil 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]piperazin-1-carboxilato (2.52 g, 6.48 mmoles) se disolvieron en dioxano (32 mL) y agua (8 mL). Carbonato de sodio (1.15 g, 10.80 mmoles, 452.64 µL) se agregó y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 5 min. Diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (379.29 mg, 540.23 µmoles) se agregó bajo una atmósfera de nitrógeno y el tubo se selló. La reacción se agitó a 90 °C en

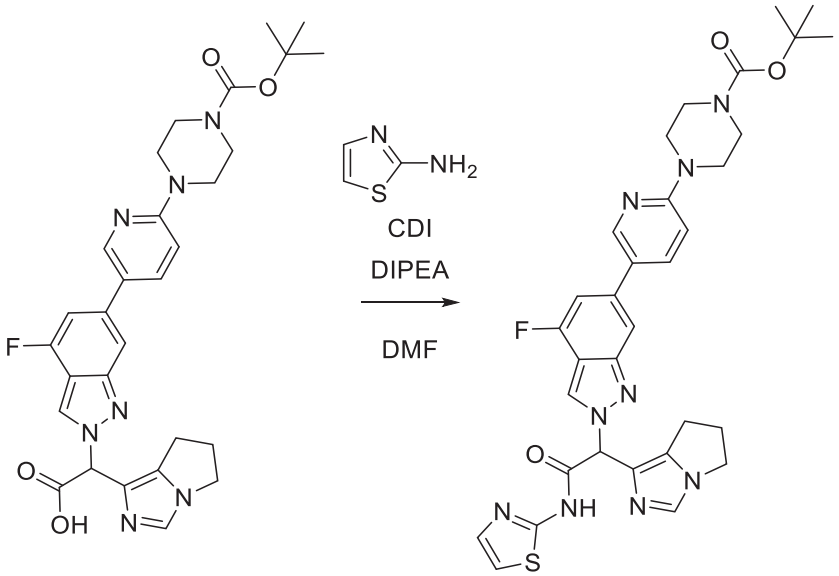
un bloque de calentamiento durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró sobre celite y se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (1 % a 5 % de metanol en diclorometano) para proporcionar terc-butil 4-[5-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-4-fluoro-indazol-6-il]-2-piridil]piperazin-1-carboxilato (1.1 g, 1.36 mmoles, rendimiento al 25.2%) como un sólido blanquecino. LCMS m/z: 590.0 [M+H]

Paso 7: Ácido 2-[6-[6-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-3-piridil]-4-fluoro-indazol-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acético



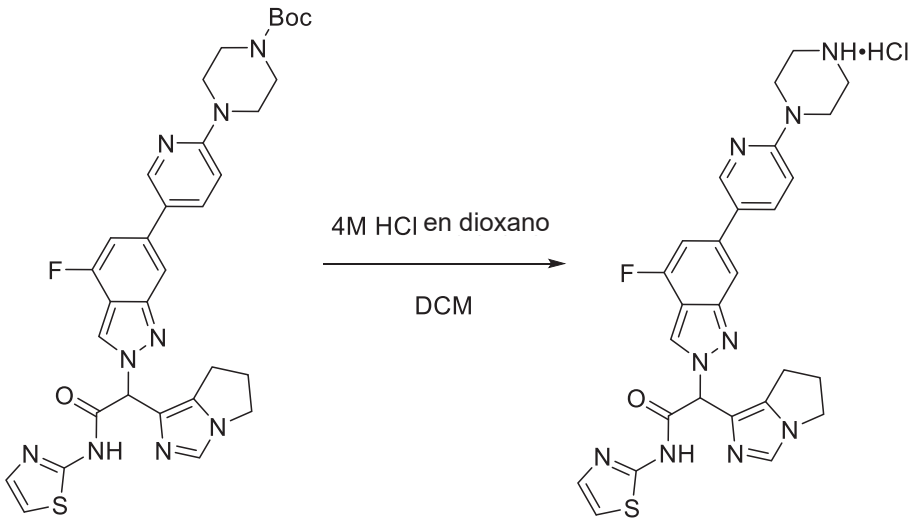
terc-Butil 4-[5-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-4-fluoro-indazol-6-il]-2-piridil]piperazin-1-carboxilato (1.1 g, 1.87 mmoles) se disolvió en etanol (8 mL) tetrahidrofurano (8 mL), y agua (8 mL). Se agregó hidróxido de litio monohidratado, 98 % (156.56 mg, 3.73 mmoles) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se ajustó a pH 5-6 con una solución acuosa de bisulfato de potasio y la mezcla se extrajo con metanol al 10 % en diclorometano (100 ml x 2). La capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El sólido resultante se agitó en éter, la capa de éter se decantó y se descartó, y el residuo sólido se secó al vacío para producir el compuesto ácido 2-[6-[6-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-3-piridil]-4-fluoro-indazol-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acético (0.75 g, 1.07 mmoles, rendimiento al 57%) como un sólido color amarillo pálido. LCMS (ESI+): 561.9 (M+H).

Paso 8: terc-butil 4-[5-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-4-fluoro-indazol-6-il]-2-piridil]piperazin-1-carboxilato



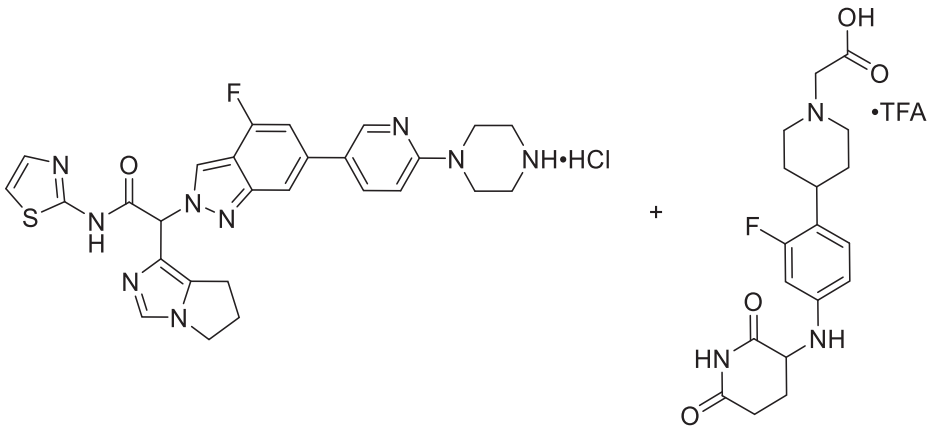
A una solución agitada de ácido 2-[6-[6-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)-3-piridil]-4-fluoro-indazol-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acético (0.2 g, 356.12 µmoles) en N,N-dimetilformamida (7 mL) se agregó carbonildiimidazol (115.49 mg, 712.24 µmoles) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 h. Tiazol-2-amina (46.36 mg, 462.96 µmoles) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se extinguió con agua y se extrajo con metanol al 10 % en diclorometano. La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (3 % a 8 % de metanol en diclorometano) para proporcionar terc-butil 4-[5-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-4-fluoro-indazol-6-il]-2-piridil]piperazin-1-carboxilato (0.16 g, 245 µmoles, rendimiento al 69%). LCMS (ESI+) m/z: 644.2 (M+H).

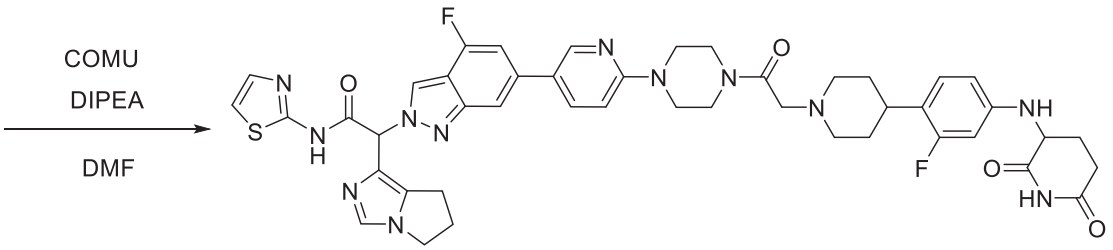
Paso 9: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-6-(6-piperazin-1-il-3-piridil)indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



Cloruro de hidrógeno (4M en 1,4-dioxano, 0.5 mL, 2.0 mmoles,) se agregó a la solución agitada de terc-butil 4-[5-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-4-fluoro-indazol-6-il]-2-piridil]piperazin-1-carboxilato (0.15 g, 233.02 µmoles) en diclorometano (8 mL) a 0 °C. Después de la adición, la temperatura de la mezcla de reacción se elevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó más durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se agregó éter dietílico (15 mL) al residuo sólido y la mezcla se agitó durante 15 min. La capa de éter se decantó y se descartó. El sólido se secó al vacío para dar 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-6-(6-piperazin-1-il-3-piridil)indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (0.13 g, 221.9 µmoles, rendimiento al 95.2%) como un sólido color marrón. LCMS (ESI+): m/z 544.2 (M+H).

Paso 10: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]-3-piridil]-4-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

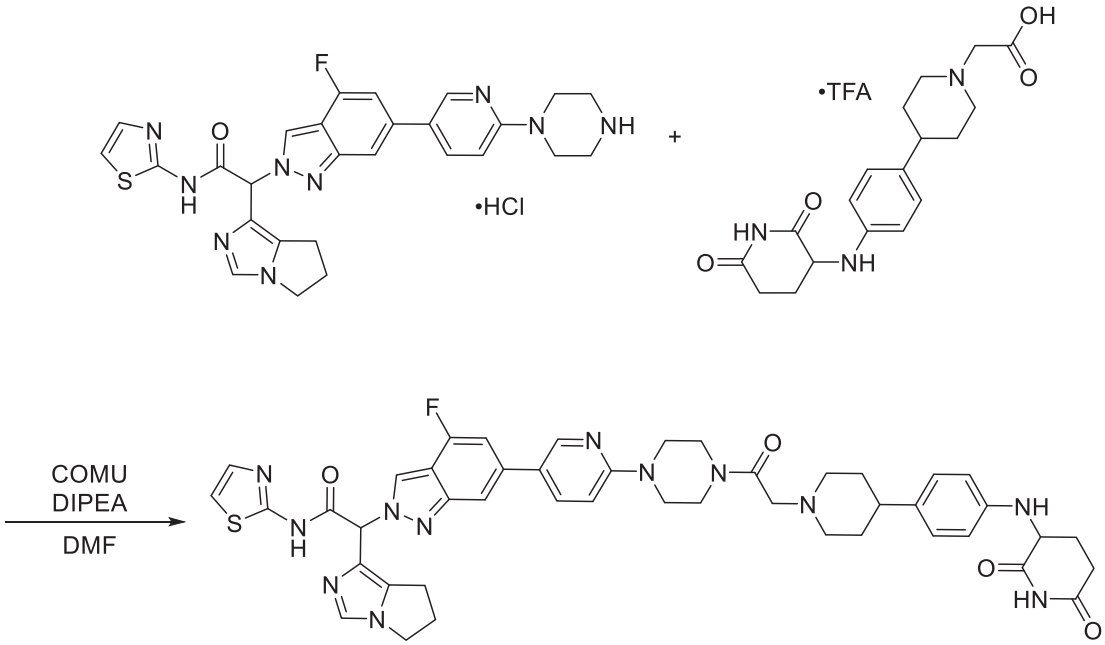




N,N-diisopropiletilamina (189.17 µL, 140.37 mg, 1.09 mmoles) se agregó a una solución agitada de clorhidrato de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-6-(6-piperazin-1-il-3-piridil)indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (90 mg, 155.15 µmoles) y clorhidrato de ácido 2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acético (56.38 mg, 141.00 µmoles) en N,N-dimetilformamida (1.5 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 10 min. Se agregó COMU (99.67 mg, 232.73 µmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice de fase inversa (C18, 0:100 a 100:0 de acetonitrilo:0.1 % de acetato de amonio en agua). Las fracciones deseadas se agruparon, se congelaron y se liofilizaron. El residuo se purificó además por medio de HPLC preparativa. (Método de purificación: Columna: X-Bridge C8 (50X4.6mm), 3.5 µm; Fase móvil A: 10mM Acetato de amonio en agua milli-q; Fase móvil B: Acetonitrilo) para dar el **Compuesto 64** (26 mg, 29.04 µmoles, rendimiento al 19%) como un sólido blanquecino. LCMS (m/z: 889.2, [M+H]), ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.01 – 12.66 (br. S, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.39 – 7.09 (m, 2H), 6.99 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.61 – 6.26 (m, 2H), 6.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.30 (dt, J = 11.8, 6.2 Hz, 1H), 4.14 – 3.90 (m, 2H), 3.68 (d, J = 30.0 Hz, 5H), 3.58 (s, 4H), 3.22 (s, 2H), 2.94 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.89 – 2.65 (m, 1H), 2.58 (m, 4H), 2.09 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 1.91 – 1.80 (m, 1H), 1.66 (s, 5H).

EJEMPLO 65

Síntesis de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]-3-piridil]-4-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 65

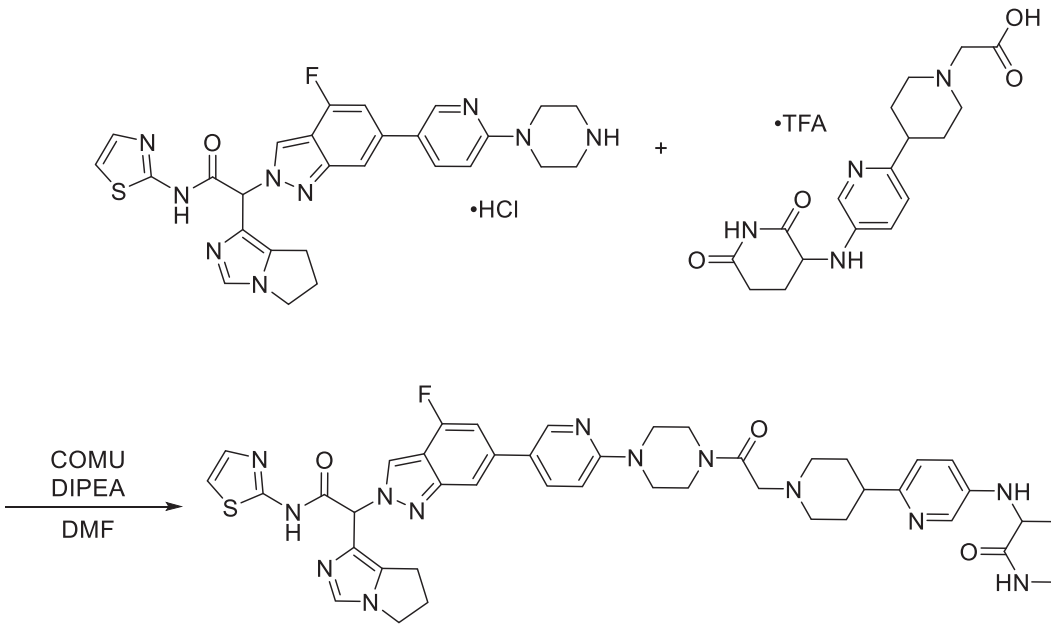


N,N-diisopropiletilamina (151.51 mg, 1.17 mmoles, 204.19 µL) se agregó a una solución agitada de clorhidrato de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-6-(6-piperazin-1-il-3-piridil)indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (0.085 g, 146.53 µmoles) y ácido trifluoroacético de ácido 2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acético (50.61 mg, 110.16 µmoles) en N,N-dimetilformamida (3 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 15 min. Se agregó COMU (94.12 mg, 219.80 µmoles) y la temperatura se elevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó en una columna de fase inversa (C18), eluyendo con un gradiente de acetonitrilo (TFA al 0.1 %) en agua (TFA al 0.1 %) del 10 al 50 %. Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar un sólido seco. Una solución de bicarbonato de sodio al 10% se agregó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (x2). Las capas orgánicas se combinaron, se concentraron y se liofilizaron para dar el **Compuesto 65** (10 mg, 9.84 µmoles, rendimiento al 6.7%) como un sólido blanquecino. LCMS m/z: 871.1 [M+H], ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.83 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 12.2, 1.1 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 11.7, 8.6 Hz, 3H), 6.71 (s, 1H), 6.61 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.67 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.27 (dt, J = 11.9, 6.7 Hz, 1H), 4.13 – 3.91 (m, 2H), 3.62 (q, J = 31.7, 26.3 Hz, 9H), 3.22 (s, 2H), 2.95 (s, 1H), 2.85 – 2.69 (m, 1H), 2.64 – 2.55 (m, 2H), 2.52 (s, 4H), 2.20 – 2.01

(m, 2H), 1.95 – 1.79 (m, 1H), 1.78 – 1.47 (m, 3H).

EJEMPLO 66

Síntesis de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-piridil]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]-3-piridil]-4-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 66

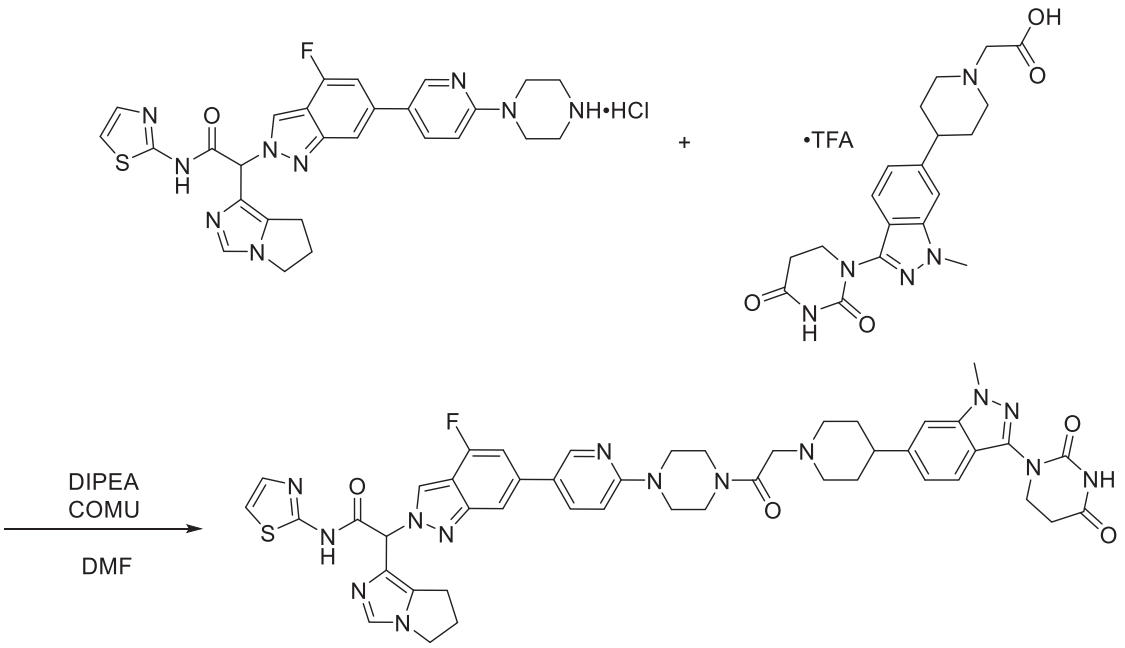


N,N-diisopropiletilamina (151.51 mg, 1.17 mmoles, 204.19 µL) se agregó a una solución agitada de clorhidrato de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-6-(6-piperazin-1-il-3-piridil)indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (0.085 g, 146.53 µmoles) y ácido 2-[4-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-piridil]-1-piperidil]acético, sal de ácido trifluoroacético (50.76 mg, 110.24 µmoles) en N,N-dimetilformamida (3 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min. A continuación, se agregó COMU (94.12 mg, 219.80 µmoles) y la temperatura se elevó lentamente hasta TA. La mezcla de reacción se agitó durante 3 hr. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó en una columna de fase inversa (C18), eluyendo con un gradiente de acetonitrilo (TFA al 0.1 %) en agua (TFA al 0.1 %) del 10 al 50 % Las fracciones deseadas se liofilizaron. El residuo se purificó además por medio de HPLC preparativa (Método de purificación: Columna: XBRIDGE C8 (4.6 x 50 mm), 3.5µm; Fase móvil A: 10mM de acetato de amonio en agua; Fase móvil B: Acetonitrilo) para dar el **Compuesto 66** (15.5 mg, 16.85 µmoles, rendimiento al 11.50%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+): m/z 872.1 [M+H]; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.85 (br. s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.08 – 7.84 (m, 2H), 7.69 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.42 – 7.08 (m, 2H), 7.05 – 6.79 (m, 3H), 6.69 (s, 1H), 5.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.33 (dt, J = 12.5, 6.0 Hz, 1H), 4.14 – 3.92 (m, 2H), 3.85 – 3.44 (m, 8H), 3.21 (s, 2H), 2.93 (d, J = 10.7

Hz, 2H), 2.87 – 2.52 (m, 2H), 2.50 – 2.40 (m, 4H), 2.17 – 2.00 (m, 3H), 2.00 – 1.38 (m, 5H).

EJEMPLO 67

Síntesis de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]-3-piridil]-4-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 67

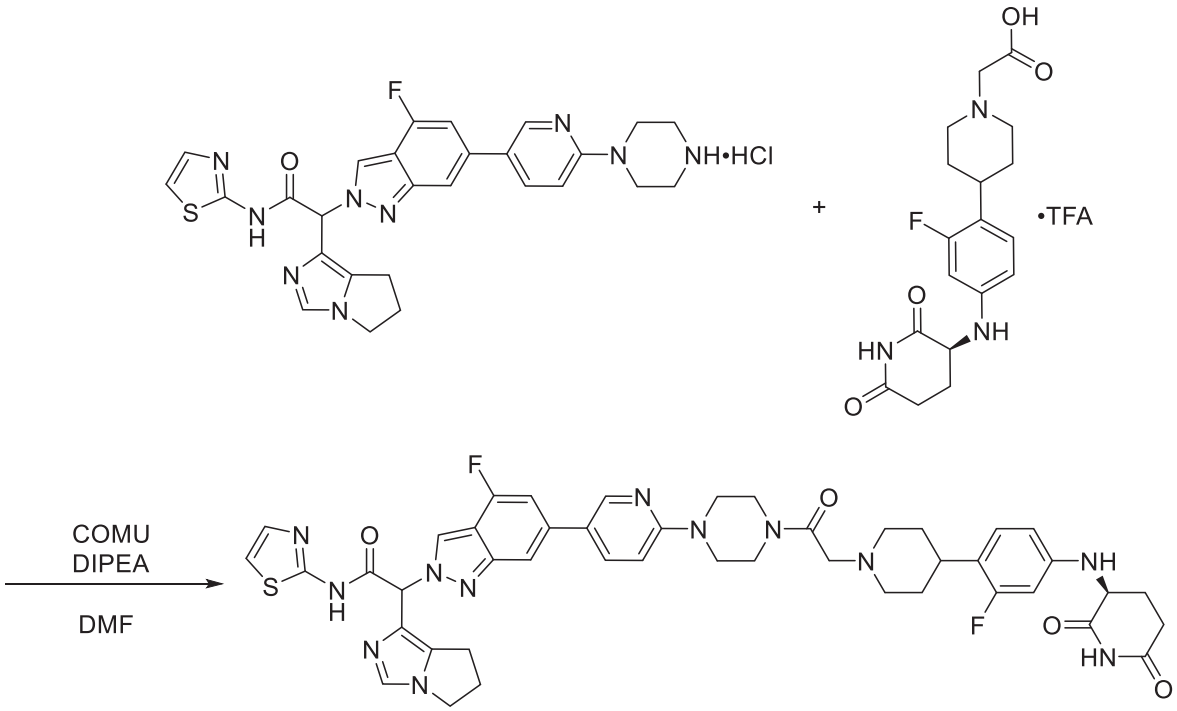


N,N-diisopropiletilamina (133.68 mg, 1.03 mmoles, 180.16 µL) se agregó a una solución agitada de clorhidrato de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-6-(6-piperazin-1-il-3-piridil)indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (0.075 g, 129.29 µmoles) y ácido 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-1-piperidil]acético, sal de ácido trifluoroacético (71.03 mg, 142.22 µmoles) en N,N-dimetilformamida (3 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 min. Se agregó COMU (83.06 mg, 193.94 µmoles) a 0 °C y la reacción se agitó además durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice de fase inversa (C18, 1:1, 0.1 % de acetato de amonio en agua:acetonitrilo). Las fracciones deseadas se liofilizaron para proporcionar el **Compuesto 67** (38.4 mg, 41.11 µmoles, rendimiento al 32%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI-): m/z 909.3 [M-H]. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.82 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 7.61 – 7.47 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.29 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 12.2, 1.1 Hz, 1H), 7.13 – 7.02 (m, 1H), 6.99 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.09 – 3.98 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.91 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.71 (d, J = 29.0 Hz, 4H), 3.60 (s, 5H), 3.26 (s, 3H), 3.01 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 2.89 – 2.71 (m, 3H), 2.67 – 2.53 (m, 2H), 2.27 – 2.12 (m, 2H), 1.89 – 1.68

(m, 4H).

EJEMPLO 68

Síntesis de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(6-(4-(2-(4-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)acetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-4-fluoro-2H-indazol-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, Compuesto 68

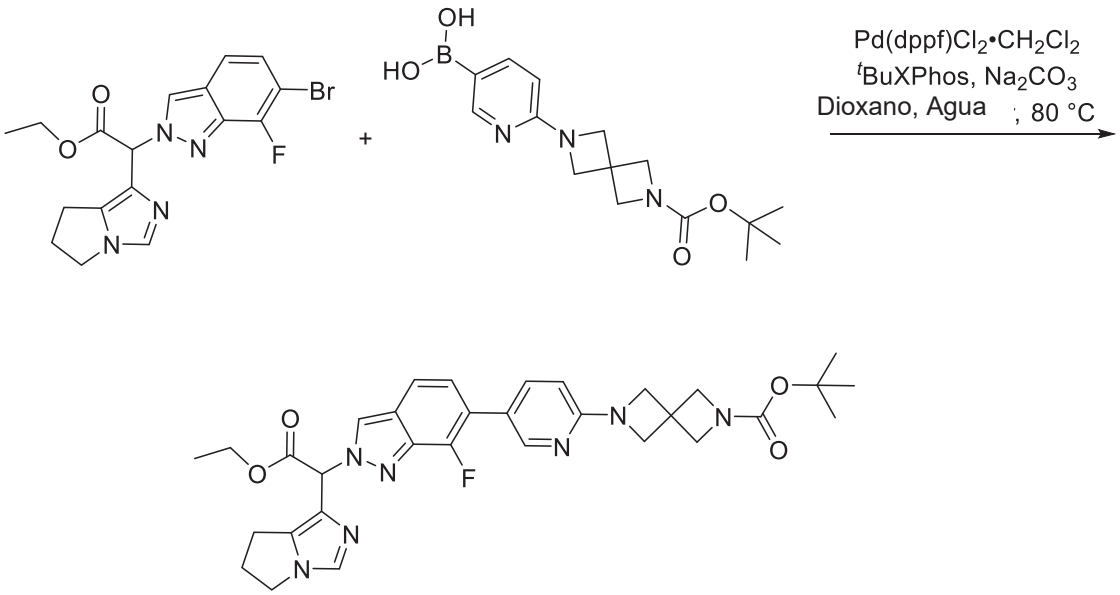


El **Compuesto 68** se sintetizó en un rendimiento al 35% de clorhidrato de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-6-(6-piperazin-1-il-3-piridil)indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida utilizando un procedimiento similar al utilizado en el Ejemplo 64, paso 10, utilizando ácido (S)-2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)acético en lugar de ácido 2-(4-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)acético. LCMS (ESI+): 889.3 (M+H), ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.80 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.80 – 7.57 (m, 2H), 7.51 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 12.1, 1.1 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.55 – 6.25 (m, 2H), 6.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.30 (ddd, J = 12.3, 7.7, 4.8 Hz, 1H), 4.13 – 3.90 (m, 2H), 3.69 (d, J = 30.1 Hz, 4H), 3.58 (s, 4H), 3.22 (s, 2H), 2.94 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.90 – 2.52 (m, 3H), 2.21 – 1.96 (m, 4H), 1.91 – 1.76 (m, 1H), 1.66 (s, 4H).

EJEMPLO 69

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[6-[2-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-7-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 69

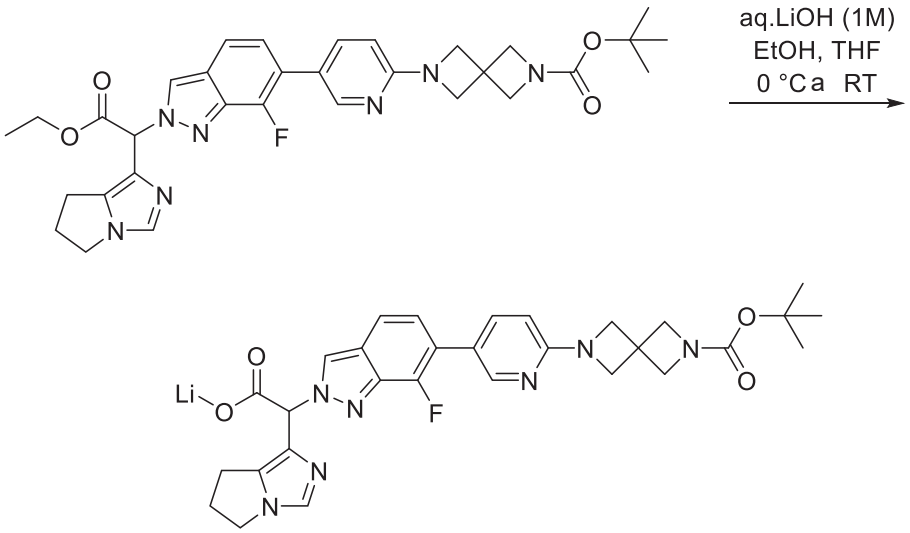
Paso 1: Síntesis de terc-butil 6-(5-(2-(1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxoetil)-7-fluoro-2H-indazol-6-il)piridin-2-il)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato



En un tubo sellado de 50-mL, etil 2-(6-bromo-7-fluoro-indazol-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato (*Ejemplo 2, paso 4,* 0.83 g, 2.04 mmoles) y ácido [6-(2-terc-butoxicarbonil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il)-3-piridil]borónico (780.59 mg, 2.45 mmoles) en 1,4-dioxano (8 mL) se agregó carbonato de sodio (540.05 mg, 5.10 mmoles, 213.46 µL) en agua (2 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (166.43 mg, 203.81 µmoles) y 2-di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (86.55 mg, 203.81 µmoles) se agregó bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se desgasificó adicionalmente con nitrógeno durante 5 minutos. El tubo se selló y se agitó a 80 °C en un bloque de calentamiento durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró sobre celite y se lavó con acetato de etilo, se separó de la capa acuosa. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (0-10 % de metanol en diclorometano) para dar terc-butil 6-[5-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-indazol-6-il]-2-piridil]-2,6-diazaspiro[3.3]-heptan-2-carboxilato (0.43 g, 630.35 µmoles, rendimiento al

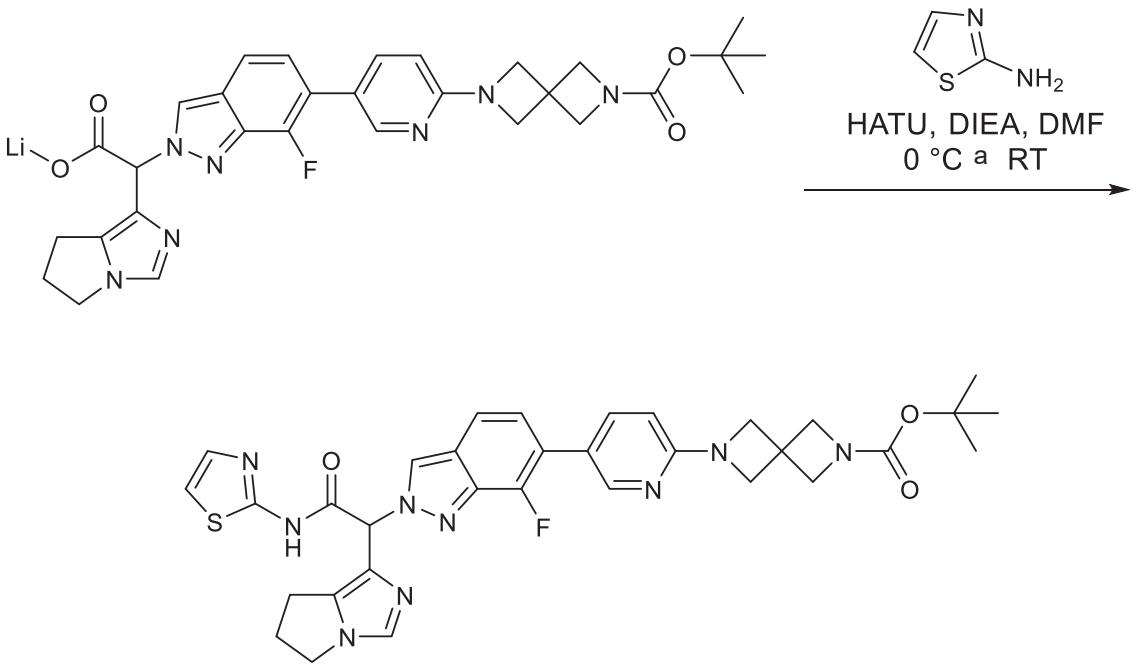
30.93%) como un sólido color marrón. LCMS (ESI+) m/z: 602.3 $[M+H]^+$

Paso 2: Síntesis de 2-(6-(6-(6-(terc-butoxicarbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)piridin-3-il)-7-fluoro-2H-indazol-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de litio



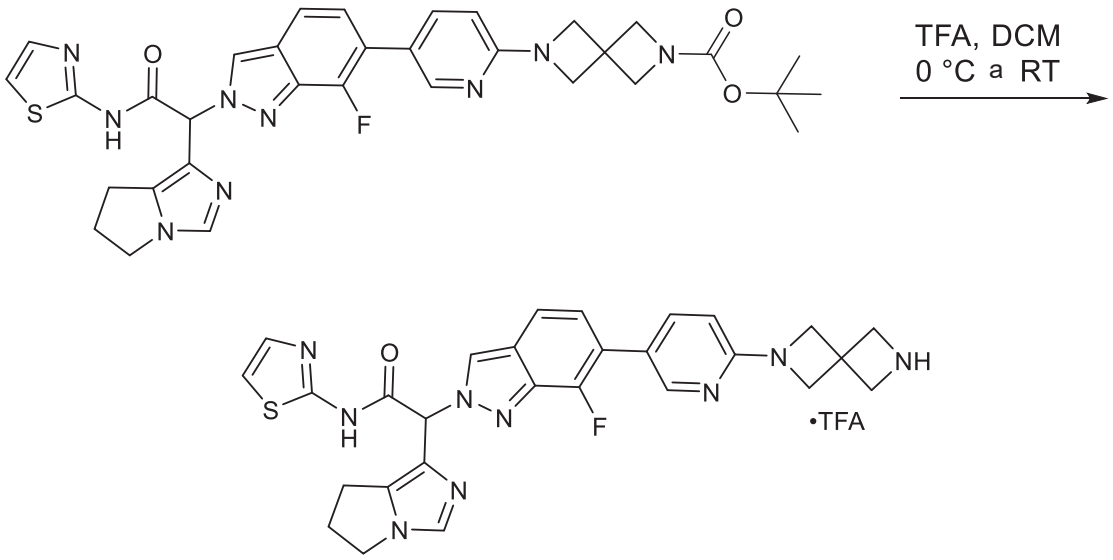
A una solución agitada de terc-butil 6-[5-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-indazol-6-il]-2-piridil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato (0.42 g, 698.06 µmoles) en etanol (3 mL) y tetrahidrofurano (3 mL) se agregó hidróxido de litio (1M acuoso, 0.9 mL, 907.47 µmoles) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. La mezcla se concentró a presión reducida para producir un sólido, que luego se trituró con éter dietílico, se decantó y se secó para obtener 2-(6-(6-(6-(terc-butoxicarbonil)-2,6-diazaespiro[3.3] heptan-2-il)piridin-3-il)-7-fluoro-2H-indazol-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de litio (0.38 g, 529.13 µmoles, rendimiento al 93.9%) como un sólido color marrón. LCMS (ESI+) m/z: 574.3 $[M+H]^+$

Paso 3: terc-butil 6-(5-(2-(1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil)-7-fluoro-2H-indazol-6-il)piridin-2-il)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato



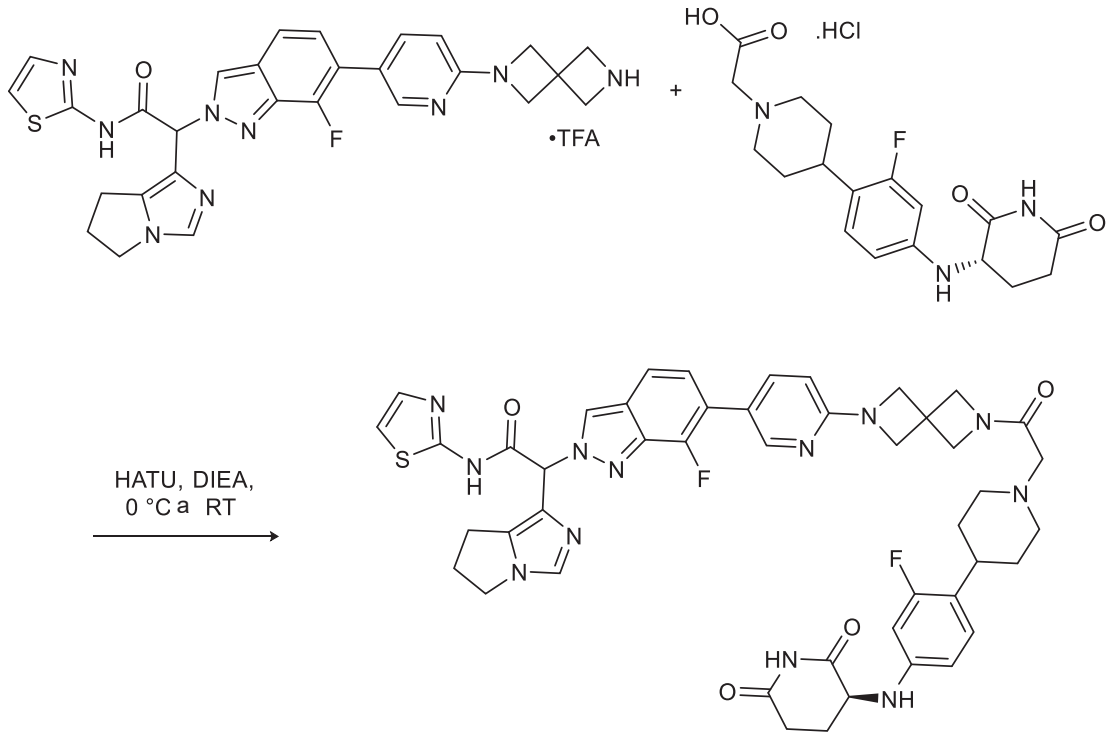
A una solución agitada de [2-[6-[6-(2-terc-butoxicarbonil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il)-3-piridil]-7-fluoro-indazol-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetil]oxilitio (0.37 g, 638.43 µmoles) en N,N-dimetilformamida (8 mL) se agregó N,N-Diisopropiletilamina (495.07 mg, 3.83 mmoles, 667.21 µL) a 0°C. Hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (364.12 mg, 957.64 µmoles) se agregó a la misma temperatura. Tiazol-2-amina (95.90 mg, 957.64 µmoles) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A la mezcla de reacción se le agregó agua helada y el sólido obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó por medio de una corriente de aire. El residuo sólido crudo se purificó mediante cromatografía instantánea usando sílice (0-8 % de metanol en diclorometano) para proporcionar terc-butil 6-[5-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-indazol-6-il]-2-piridil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato (0.23 g, 323.74 µmoles, rendimiento al 50.71%) como un sólido color marrón**.** LCMS (ESI+) m/z: 656.3 $[M+H]^+$.

Paso 4: Síntesis de 2-(6-(6-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)piridin-3-il)-7-fluoro-2H-indazol-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, ácido trifluoroacético



A una solución agitada de terc-butil 6-[5-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-indazol-6-il]-2-piridil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato (0.12 g, 183.00 µmoles) en diclorometano (10 mL) se agregó ácido trifluoroacético (83.46 mg, 731.99 µmoles, 56.39 µL) disuelto en diclorometano (2 mL) a 0°C gota a gota. La temperatura de la mezcla de reacción se elevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se trituró a -40 °C con éter dietílico, se decantó para proporcionar 2-[6-[6-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-7-fluoro-indazol-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético como un sólido color marrón. LCMS (ESI+) m/z: 556.2 $[M+H]^+$.

Paso 5: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(6-(6-(2-(4-(4-(((S)-2,6-dioxopiper-idin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-1-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)piridin-3-il)-7-fluoro-2H-indazol-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



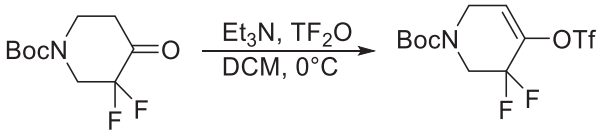
A una solución agitada de ácido 2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acético; clorhidrato (48.84 mg, 122.14 µmoles) en N,N-dimetilformamida (4 mL) a 0°C se agregó N,N-Diisopropiletilamina (138.96 mg, 1.08 mmoles, 187.28 µL). Hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (76.65 mg, 201.60 µmoles) se agregó a la misma temperatura. 2-[6-[6-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-7-fluoro-indazol-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (0.09 g, 134.40 µmoles) se agregó, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla cruda se inyectó directamente en una columna de C18 (50g) para su purificación eluyendo (0% a 60% de acetonitrilo en agua +0.1% de acetato de amonio durante 15 minutos, luego gradiente pronunciado hasta 100 % de acetonitrilo). Las fracciones puras se congelaron y se liofilizaron para producir el **Compuesto 69** (60 mg, 64.82 µmoles, rendimiento al 48.23%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+) m/z: 899.3 $[M-H]^+$. **^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6 :** δ 12.81 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.33 (t, J = Hz, 2H), 7.79 (d, J = 10.00 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.60, 6.80 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8.40 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.53 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 6.48 (m, 2H), 6.01 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.31-4.30 (m, 1H), 4.16-4.14 (m, 4H), 4.09 (s, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.92-2.89 (m, 2H), 2.68-2.84 (m, 2H), 2.52-2.60 (m, 4H), 2.07-2.10 (m, 3H), 1.88 (m, 1H), 1.69-1.65 (m, 4H).

EJEMPLO 70

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[6-[2-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-7-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,

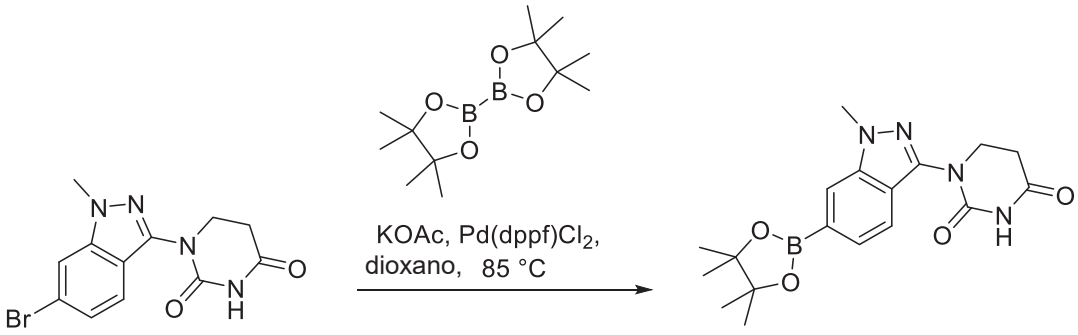
Compuesto 70

Paso 1: Terc-butil 3,3-difluoro-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-2,6-dihidropiridin-1-carboxilato



Trietilamina (3.23 g, 31.9 mmoles, 4.44 mL) se agregó a una solución agitada de terc-butil 3,3-difluoro-4-oxo-piperidin-1-carboxilato (2.5 g, 10.6 mmoles) en diclorometano (25 mL) a 0 °C. Se agregó gota a gota anhídrido trifluorometilsulfónico (4.50 g, 15.9 mmoles, 2.68 ml) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Luego, la reacción se detuvo con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (100 % de hexanos a 4:1 de hexanos:acetato de etilo) para producir terc-butil 3,3-difluoro-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-2,6-dihidropiridin-1-carboxilato (1.2 g, 2.29 mmoles, rendimiento al 21 %). ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 6.59 (s, 1H), 4.29 (q, J = 4.3 Hz, 2H), 4.04 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 1.51 (s, 9H).

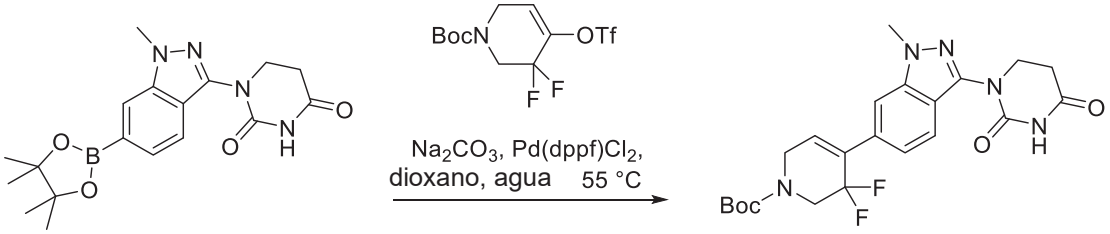
Paso 2: 1-[1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona



Acetato de potasio (911 mg, 9.28 mmoles) y Pd(dppf)Cl_2 (113 mg, 155 µmoles) se agregaron a una solución de 1-(6-bromo-1-metil-indazol-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona (1.0 g, 3.09 mmoles) y bis(pinacolato)diboro (1.18 g, 4.64 mmoles) en 1,4-dioxano (15 mL). La mezcla se agitó a 85 °C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y

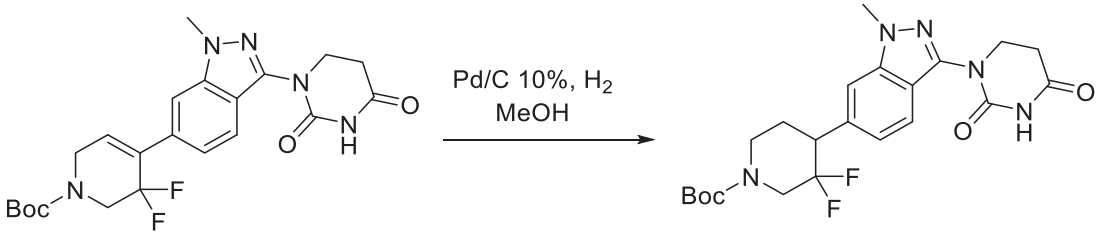
se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice. La torta del filtro se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (100 % de hexanos a 100 % de acetato de etilo) para producir 1-[1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona (1.1 g, 2.97 mmoles, rendimiento al 96%). LCMS (ESI+): 371 (M+H).

Paso 3: terc-Butil 4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoro-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato



Carbonato de sodio (485 mg, 4.57 mmoles) se agregó a una solución de 1-[1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona (677 mg, 1.83 mmoles) y terc-butil 3,3-difluoro-4-(trifluorometilsulfoniloxi)-2,6-dihidropiridin-1-carboxilato (560 mg, 1.52 mmoles) en 1,4-dioxano (10 mL) y agua (2.5 mL) y el solvente se roció con un gas N_2 durante 10 minutos. Dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (111 mg, 152 µmoles) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con agua/acetato de etilo. Después de la extracción, la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (100 % de hexanos a 100 % de acetato de etilo) para dar terc-butil 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-2,6-dihidropiridina-1-carboxilato (480 mg, 1.04 mmoles, rendimiento al 68%). LCMS (ESI+): 462.2 (M+H)

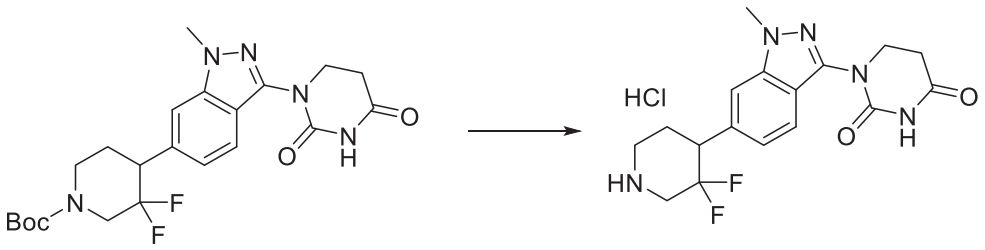
Paso 4: terc-butil 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato



Se agregó paladio al 10 % sobre carbono (tipo 487, seco) (331 mg, 311 µmoles) a una solución de terc-butil 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol -6-il]-3,3-difluoro-2,6-dihidropiridina-1-carboxilato (478 mg, 1.04 mmoles) en metanol (10.3 mL) y la mezcla se agitó a temperatura

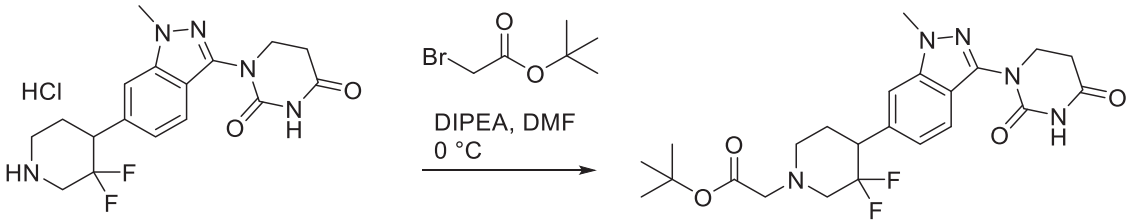
ambiente en una atmósfera de globo de hidrógeno durante 24 h . El globo de hidrógeno se eliminó, y la mezcla se diluyó en diclorometano (20 mL) y la suspensión se agitó durante 24 h más. Luego, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó utilizando una solución de diclorometano/metanol (3:1), y se concentró para dar terc-butil 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato (450 mg, rendimiento al 94%). LCMS (ESI+): 408.2 (M - terc-butilo + H).

Paso 5: Clorhidrato de 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-piperidina



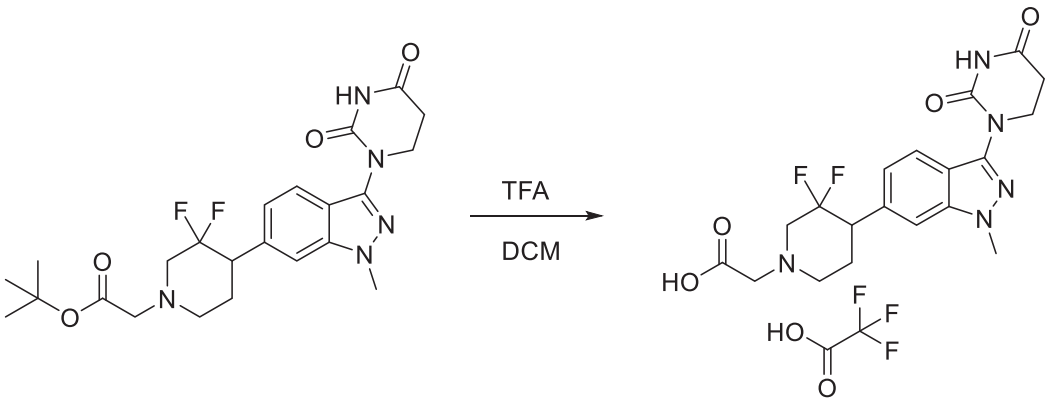
Clorhidrato de 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-piperidina se obtuvo en rendimiento cuantitativo de terc-butil 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato utilizando el Método General B para la eliminación del grupo terc-butoxicarbonilo. LCMS (ESI+): 354.2 (M+H)

Paso 6: terc-butil 2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetato



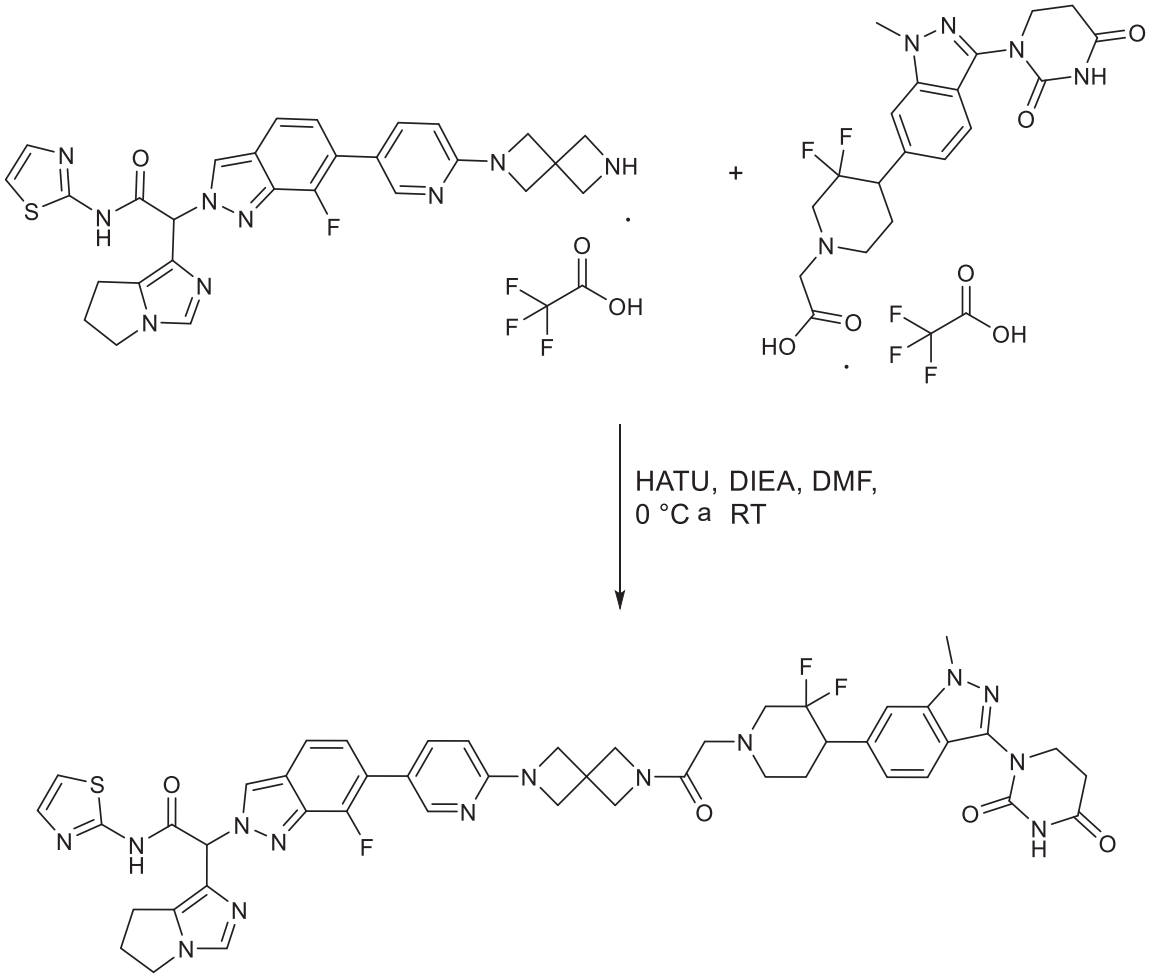
Clorhidrato de 1-(6-(3,3-difluoropiperidin-4-il)-1-metil-1H-indazol-3-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona (1.75 g, 4.38 mmoles) se disolvió en N,N-dimetilformamida (15 mL) y N,N-diisopropiletilamina (3.43 mL, 2.55 g, 19.7 mmoles) se agregó. La mezcla se enfrió a 0 °C, y terc-butil 2-bromoacetato (770 µL, 1.02 g, 5.25 mmoles) se agregó. La mezcla se agitó a 0 °C durante 4 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera. La capa orgánica se concentró y purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10 % de metanol en diclorometano) para producir terc-butil 2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetato (1.90 g, 3.97 mmoles, 90.6%) como un sólido color blanco. LCMS (ESI+): 478.3 $(M+H)^+$

Paso 7: Ácido 2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acético, sal de ácido trifluoroacético



A la solución agitada de terc-butil 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetato (100 mg, 209.42 µmoles) n diclorometano (5 mL) se agregó ácido trifluoroacético (1.48 g, 1.0 mL, 12.98 mmoles) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar ácido 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil] acético, sal de ácido trifluoroacético (90 mg, 155.00 µmoles, rendimiento al 74.01 %) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+): 422.2 $(M+H)^+$

Paso 8: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[6-[2-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-7-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



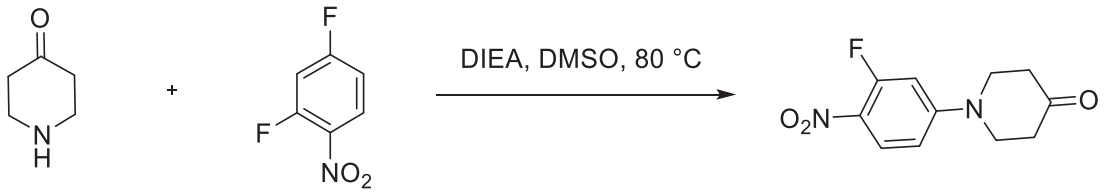
A una solución agitada de ácido 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acético, sal de ácido trifluoroacético (48.45 mg, 90.50 µmoles) en N,N-dimetilformamida (5 mL) a 0°C se agregó N,N-Diisopropiletilamina (108.08 mg, 836.26 µmoles, 145.66 µL). Hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (39.75 mg, 104.53 µmoles) se agregó a la misma temperatura. 2-[6-[6-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-7-fluoro-indazol-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (*Ejemplo 9, paso 4,* 70 mg, 104.53 µmoles) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla cruda se inyectó directamente en una columna de C18 (50g) para su purificación mientras se eluía (0% a 60% de acetonitrilo en agua +0.1% de acetato de amonio durante 30 minutos, luego gradiente pronunciado hasta 100 % de acetonitrilo). Las fracciones puras se congelaron y se liofilizaron para producir el **Compuesto 70** (41 mg, 42.08 µmoles, rendimiento al 40.25%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+) m/z: 959.3 $[M+H]^+$. 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6 : δ 12.85 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.34 (dd, J = 9.60, 2.80 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 9.60 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.58 (d, J = 6.00 Hz, 2H),

7.52-7.51 (m, 1H), 7.29 (bs, 1H), 7.14-7.09 (m, 2H), 6.72 (bs, 1H), 6.55 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.16-4.12 (m, 6H), 4.04-4.02 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.93 (t, *J* = 6.80 Hz, 2H), 3.26-3.23 (m, 4H), 3.01-2.98 (m, 1H), 2.84-2.83 (m, 1H), 2.76 (t, *J* = 6.80 Hz, 2H), 2.52-2.51 (m, 2H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.33-2.30 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 1H) (No se pudo observar una señal de protones debido al oscurecimiento del agua).

EJEMPLO 71

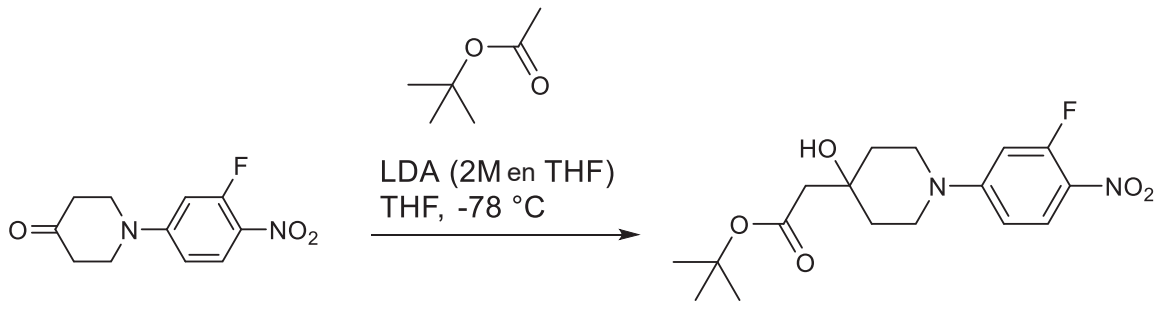
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[6-[2-[2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-3-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-7-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 71

Paso 1: 1-(3-fluoro-4-nitrofenil)piperidin-4-ona.



A una solución agitada de piperidin-4-ona (13 g, 131.14 mmoles), 2,4-difluoro-1-nitro-benceno (20.86 g, 131.14 mmoles, 14.39 mL) en N,N-dimetilformamida (80 mL) se agregó N, N-Diisopropiletilamina (67.80 g, 524.56 mmoles, 91.37 mL). La mezcla de reacción se agitó a 110°C en un bloque de calentamiento durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (500 mL), se lavó con agua fría (150 mL). La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera (150 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con 40 % de acetato de etilo en éter de petróleo para dar 1-(3-fluoro-4-nitrofenil) piperidin-4-ona (9.0 g, 36.65 mmoles, rendimiento al 27.95%) como un sólido color marrón. LCMS (ESI+) m/z: 239.1 $[M+H]^+$.

Paso 2: terc-butil 2-[1-(3-fluoro-4-nitrofenil)-4-hidroxi-4-piperidil] acetato



Un matraz de fondo redondo se cargó con acetato de terc-butilo (4.39 g, 37.78 mmoles, 5.09 mL) en

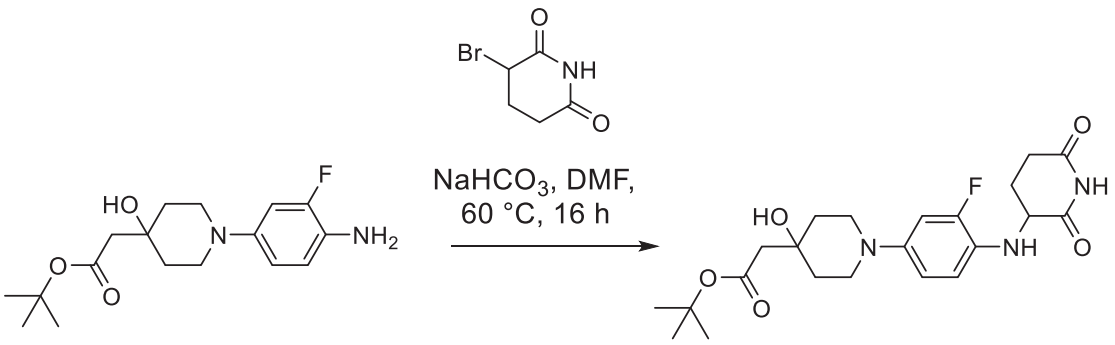
tetrahidrofurano (150 mL) y la solución se enfrió a -78°C. Diisopropilamida de litio (2M de solución en tetrahidrofurano, 75.56 mmoles, 38 mL) se agregó gota a gota durante 15 minutos. La solución se agitó durante 1 hora a -78°C. Se agregó 1-(3-fluoro-4-nitro-fenil) piperidin-4-ona (9.00 g, 37.78 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml) a la mezcla de reacción a -78 °C y se agitó a la misma temperatura de reacción durante 2 h. La mezcla de reacción se calentó lentamente a -40 °C. La mezcla de reacción se extinguió con una solución de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo (600 mL). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (150 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el producto crudo. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-50 % en éter de petróleo, para proporcionar terc-butil 2-[1-(3-fluoro-4-nitrofenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (11.91 g, 29.56 mmoles, rendimiento al 77.28%) como un sólido color marrón. LCMS (ESI+) m/z: 355.1 $[M+H]^+$.

Paso 3: terc-butil 2-[1-(4-amino-3-fluoro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato.



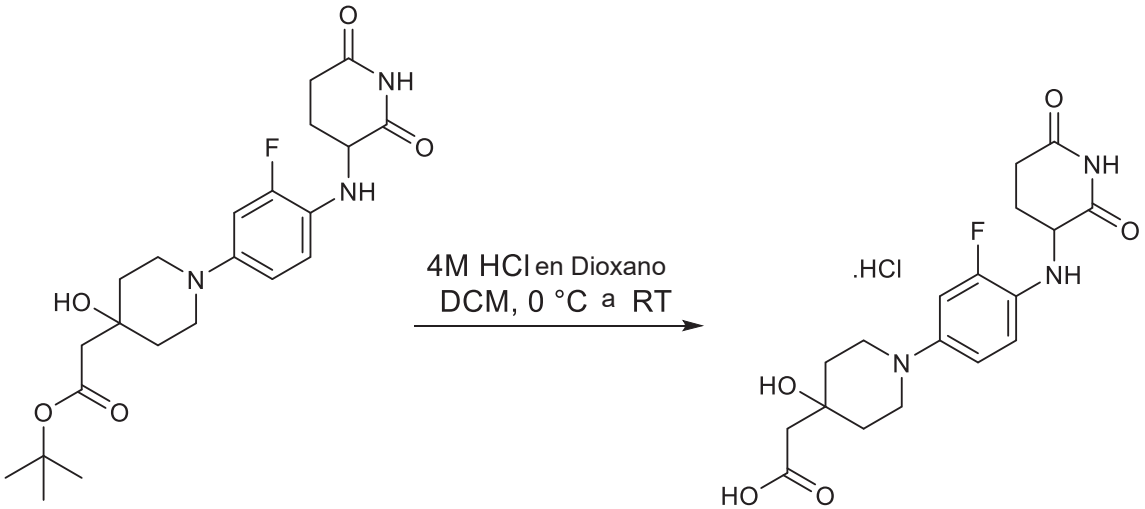
Un matraz de fondo redondo se cargó con terc-butil 2-[1-(3-fluoro-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (11.91 g, 33.62 mmoles) en agua (4 mL), etanol (20 mL) se agregó polvo de Fe (9.39 g, 168.11 mmoles, 1.19 mL), cloruro de amonio (5.40 g, 100.87 mmoles, 3.53 mL) y se agitó a 70 °C durante 4 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se lavó con acetato de etilo (200 mL). El filtrado se lavó con agua (80 mL), solución de bicarbonato de sodio (60 mL) y salmuera (60 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el crudo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluida con acetato de etilo al 70 % en éter de petróleo para proporcionar terc-butil 2-[1-(4-amino-3-fluoro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (8.5 g, 24.63 mmoles, rendimiento al 73.26%) como un sólido parduzco. LCMS (ESI+) m/z: 325.2 $[M+H]^+$.

Paso 4: terc-butil 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-3-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato



En un tubo sellado, una solución de terc-butil 2-[1-(4-amino-3-fluoro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (4.50 g, 13.87 mmoles) en N,N-dimetilformamida (50 mL) se agregó bicarbonato de sodio (4.08 g, 48.55 mmoles, 1.89 mL) y 3-bromopiperidin-2,6-diona (6.66 g, 34.68 mmoles). El tubo de reacción se selló y se calentó en un bloque de calentamiento a 70°C durante 16 h. La mezcla se reacción se enfrió a temperatura ambiente, se extinguió con agua enfriada con hielo, se extrajo utilizando acetato de etilo (200 ml) y se lavó con salmuera (50 ml). Las capas orgánicas se recolectaron y concentraron a presión reducida para dar el residuo crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo del 0 al 70 % en éter de petróleo para proporcionar terc-butil 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-3-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (5 g, 10.22 mmoles, rendimiento al 73.66%) como un sólido color verde. LCMS (ESI+) m/z: 436.3 $[M+H]^+$

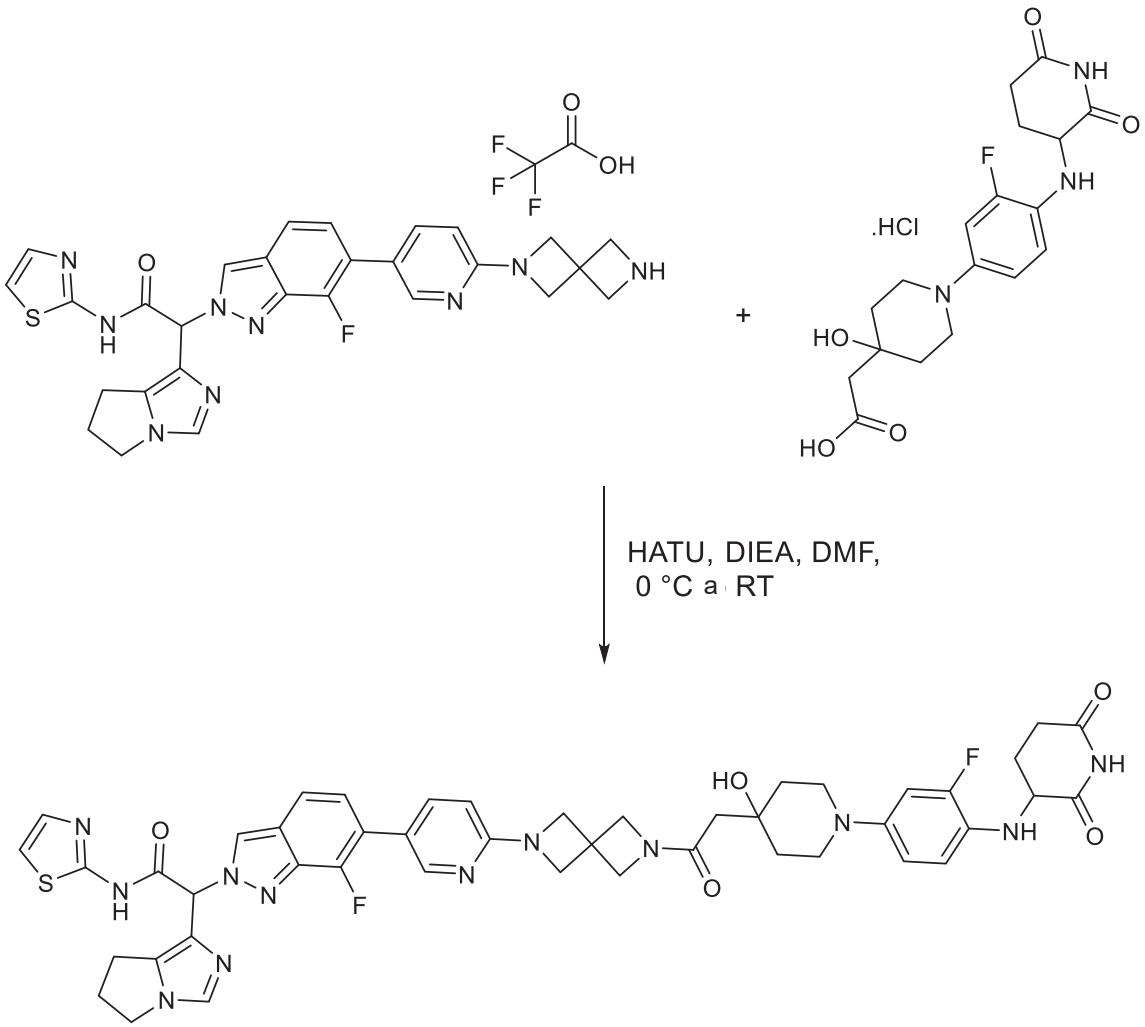
Paso 5: Ácido 2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il) amino)-3-fluorofenil)-4 hidroxipiperidin-4-il) acético; clorhidrato



A una solución agitada de terc-butil 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-3-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (300 mg, 688.88 µmoles) en diclorometano (10 mL) a 0°C bajo nitrógeno se agregó

cloruro de hidrógeno (4M en 1,4-dioxano, 1.38 mL, 201.15 mg, 5.51 mmoles). La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo sólido. El residuo sólido se agitó en éter dietílico durante 10 minutos, se decantó y se secó para proporcionar ácido 2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il) amino)-3-fluorofenil)-4 hidroxipiperidin-4-il) acético; clorhidrato (250.0 mg, 581.95 µmoles, rendimiento al 84.48%). LCMS (ESI+) m/z: 380.1 $[M+H]^+$

Paso 6: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[6-[2-[2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-3-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-7-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

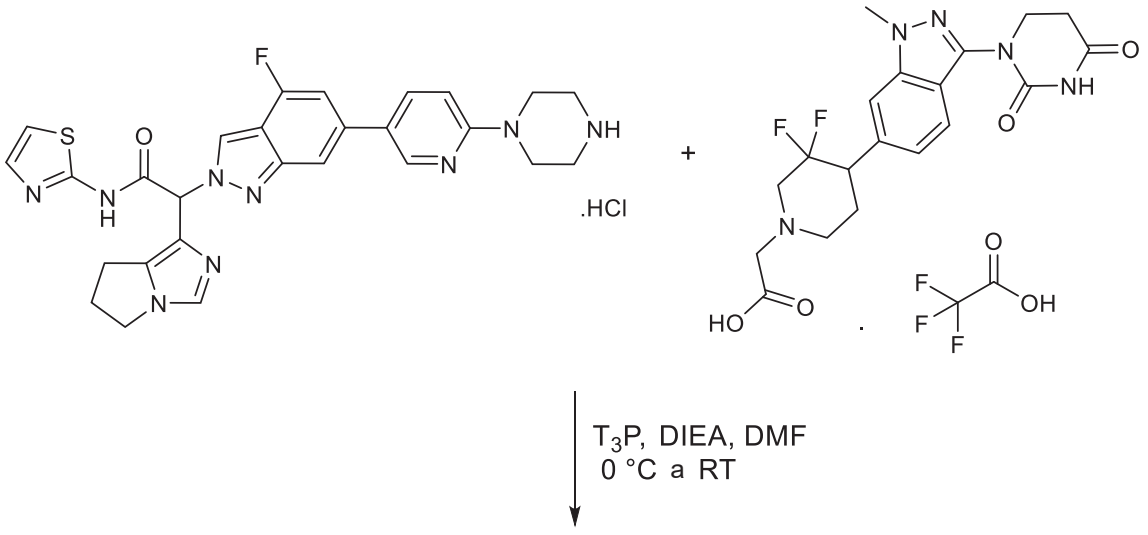


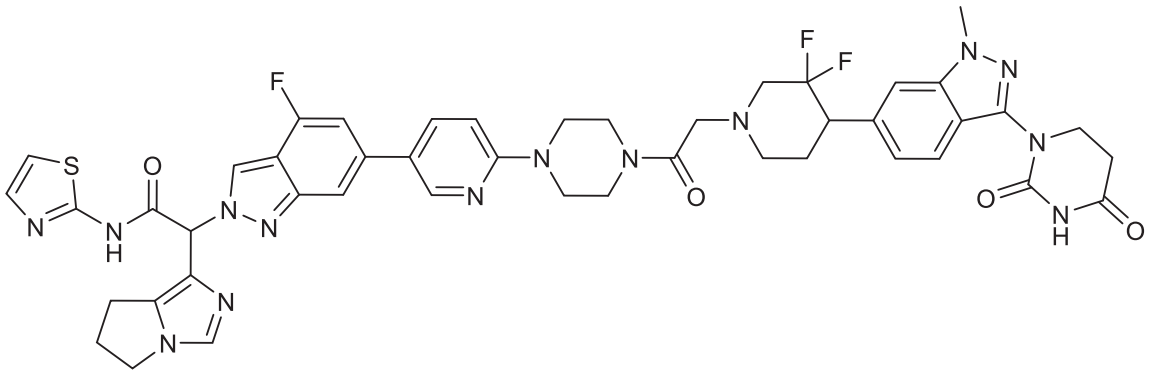
A una solución agitada de clorhidrato de ácido 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-3-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (43.47 mg, 104.53 µmoles) en N,N-dimetilformamida (4 mL) a 0°C se agregó N,N-diisopropiletilamina (108.08 mg, 836.26 µmoles, 145.66 µL). Hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (59.62 mg, 156.80 µmoles) se

agregó a la misma temperatura. 2-[6-[6-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-7-fluoro-indazol-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (*Ejemplo 9, paso 4,* 0.07 g, 104.53 µmoles) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla cruda se inyectó directamente en una columna de C18 (50g) para su purificación, eluyendo con 0% a 60% de acetonitrilo en agua (+0.1% de acetato de amonio durante) 30 minutos, luego gradiente pronunciado hasta 100 % de acetonitrilo. Las fracciones puras se congelaron y se liofilizaron para producir el **Compuesto 71** del producto (45 mg, 48.19 µmoles, rendimiento al 46.10%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+) m/z: 917.3 $[M+H]^+$; 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6: δ 12.80 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.33-8.32 (m, 2H), 7.79 (d, J = 9.20 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 1.60, Hz, 1H), 6.74-6.73 (m, 3H), 6.59 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 6.00 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.31-4.26 (m, 1H), 4.15 (s, 4H), 4.09 (s, 2H), 4.04-4.02 (m, 2H), 3.18-3.15 (m, 2H), 2.95-2.93 (m, 2H), 2.84-2.76 (m, 2H), 2.52-2.51 (m, 2H), 2.22 (s, 2H), 2.09-2.08 (m, 1H), 1.98-1.97 (m, 1H), 1.75-1.73 (m, 2H), 1.64-1.61 (m, 2H) (Oscurecimiento del agua).

EJEMPLO 72

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetil]piperazin-1-il]-3-piridil]-4-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 72





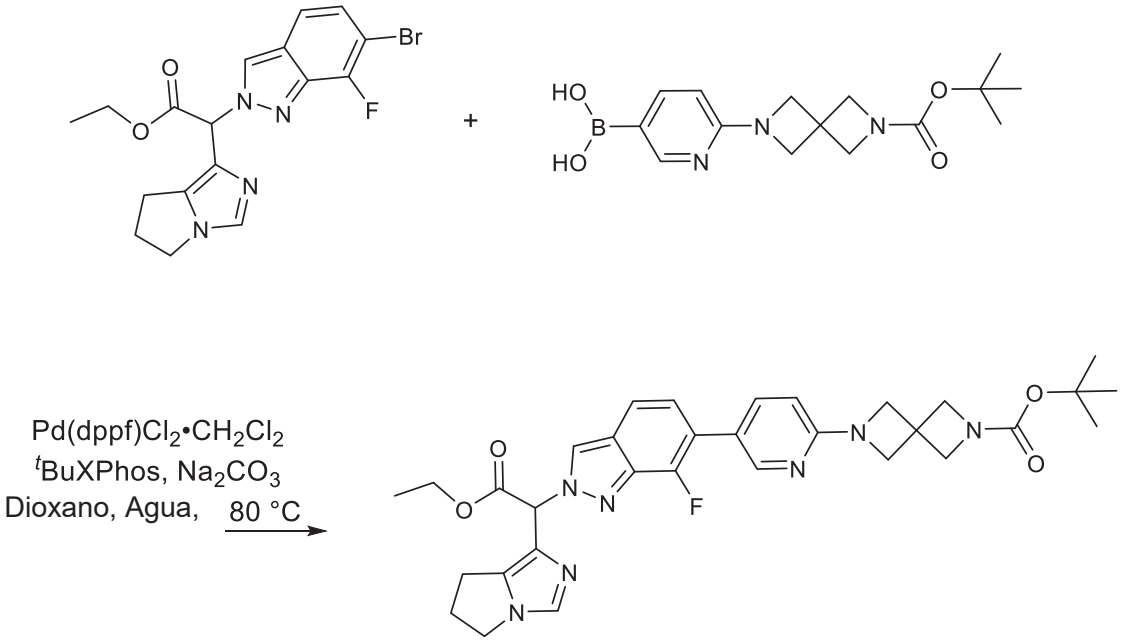
A una solución agitada de ácido 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acético, sal de ácido trifluoroacético (71.07 mg, 132.74 µmoles) en N,N-dimetilformamida (5 mL) a 0°C se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (124.77 mg, 965.39 µmoles, 168.15 µL). Se agregó solución de anhídrido propilfosfónico (50% en peso en acetato de etilo) (57.59 mg, 181.01 µmoles) a la mezcla de reacción y se agitó durante 15 minutos. Clorhidrato de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-6-(6-piperazin-1-il-3-piridil)indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (*Ejemplo 4, paso 9,* 0.07 g, 120.67 µmoles) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante 5 h mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla cruda se purificó mediante una columna de C18 (50g) para la purificación (0 % a 60 % de acetonitrilo en agua (con 0.1% de acetato de amonio) durante 45 minutos, luego gradiente pronunciado hasta 100 % de acetonitrilo). Las fracciones puras se congelaron y se liofilizaron para producir el **Compuesto 72** del producto (49 mg, 50.45 µmoles, rendimiento al 41.81%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+) m/z: 947.3 $[M+H]^+$. 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.85 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.58 (d, J = 2.80 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 9.00, 2.80 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.27 (bs, 1H), 7.20 (d, J = 12.40 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 6.71 (bs, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.92 (t, J = 6.80 Hz, 2H), 3.69 (s, 4H), 3.61 (s, 4H), 3.47-3.44 (m, 2H), 3.29-3.26 (m, 2H), 3.05-3.02 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.76 (t, J = 6.80 Hz, 3H), 2.56-2.56 (m, 3H), 2.29 (m, 1H), 1.43 (m,1H) (No se observó una señal de protones debido al oscurecimiento del agua).

EJEMPLO 73

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[6-[6-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]-2-oxo-etil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il]-3-piridil]-7-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 73

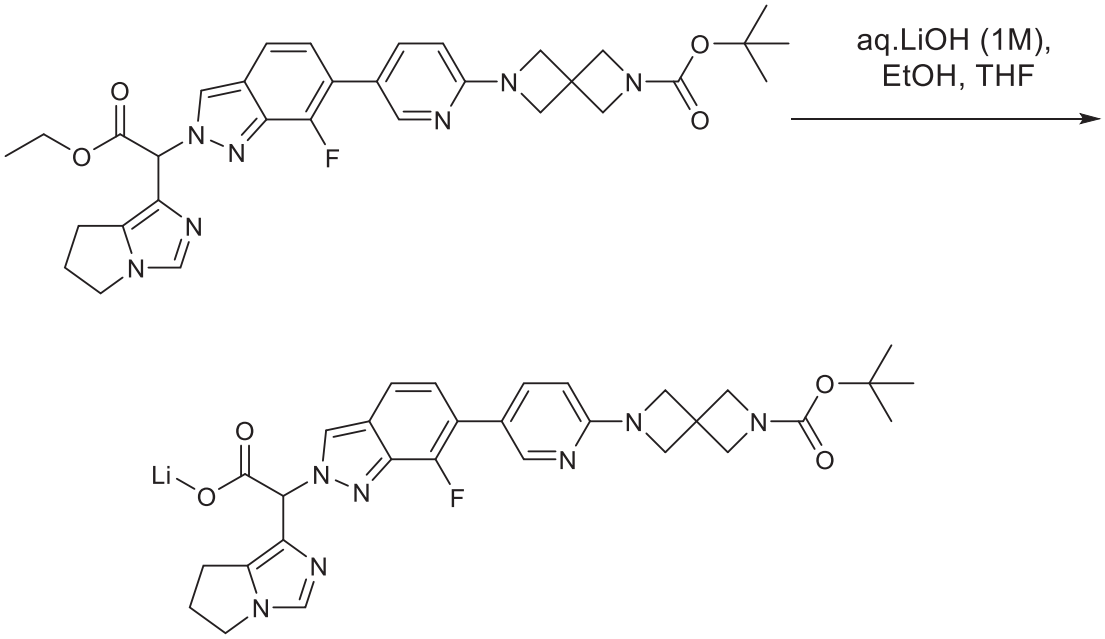
Paso 1: Síntesis de terc-butil 6-[5-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-

etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-indazol-6-il]-2-piridil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato



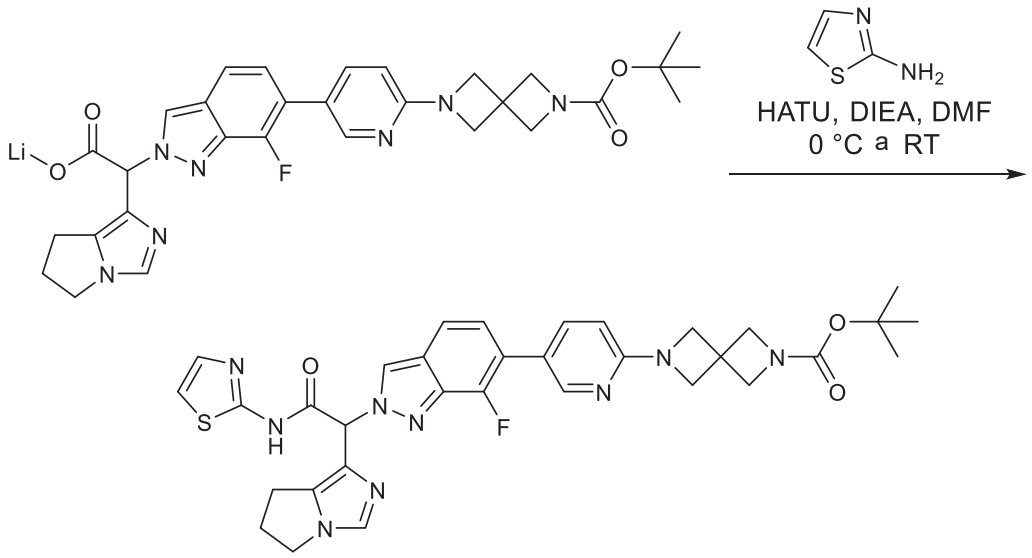
En un tubo sellado de 50-mL, etil 2-(6-bromo-7-fluoro-indazol-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato (*Ejemplo 2, paso 4,* 1.1 g, 2.70 mmoles) y ácido [6-(2-terc-butoxicarbonil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il)-3-piridil]borónico (1.03 g, 3.24 mmoles) en 1,4-dioxano (40 mL) se agregó carbonato de sodio (715.73 mg, 6.75 mmoles, 282.90 µL) en agua (10 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 10 mins. [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (220.57 mg, 270.11 µmoles) y 2-Di-terc-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (114.70 mg, 270.11 µmoles) se agregó bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se desgasificó adicionalmente con nitrógeno durante 5 minutos. El tubo se selló y se agitó a 80 °C en un bloque de calentamiento durante 5 h. La mezcla de reacción se filtró sobre celite y se lavó con metanol al 10 % en diclorometano. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-10% de metanol en diclorometano) para dar terc-butil 6-[5-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-indazol-6-il]-2-piridil]-2,6-diazaspiro[3.3]-heptan-2-carboxilato (650 mg, 985.26 µmoles, rendimiento al 36.48%) como un sólido color marrón. LCMS (ESI+) m/z: 602.3 $[M+H]^+$.

Paso 2: 2-(6-(6-(6-(terc-butoxicarbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)piridin-3-il)-7-fluoro-2H-indazol-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato.



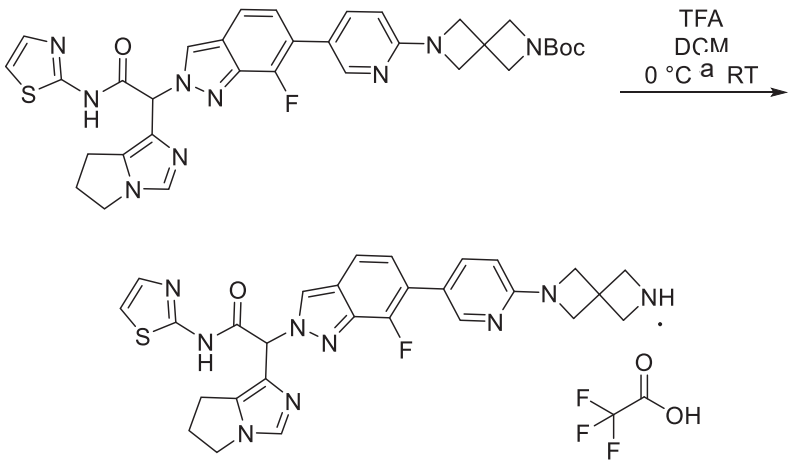
A una solución agitada de terc-butil 6-[5-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-indazol-6-il]-2-piridil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato (0.65 g, 1.08 mmoles) en Etanol (3 mL) y tetrahidrofurano (3 mL) se agregó LiOH (1M) (49.86 mg, 1.19 mmoles) a temperatura ambiente y se agitó más durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un sólido, que luego se trituró con éter dietílico, se decantó y se secó para obtener 2-(6-(6-(6-(terc-butoxicarbonil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)piridin-3-il)-7-fluoro-2H-indazol-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato de litio (600 mg, 852.04 µmoles, 78.87 %) como un sólido color marrón. LCMS (ESI+) m/z: 574.2 $[M+H]^+$.

Paso 3: Síntesis de terc-butil 6-(5-(2-(1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil)-7-fluoro-2H-indazol-6-il)piridin-2-il)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato



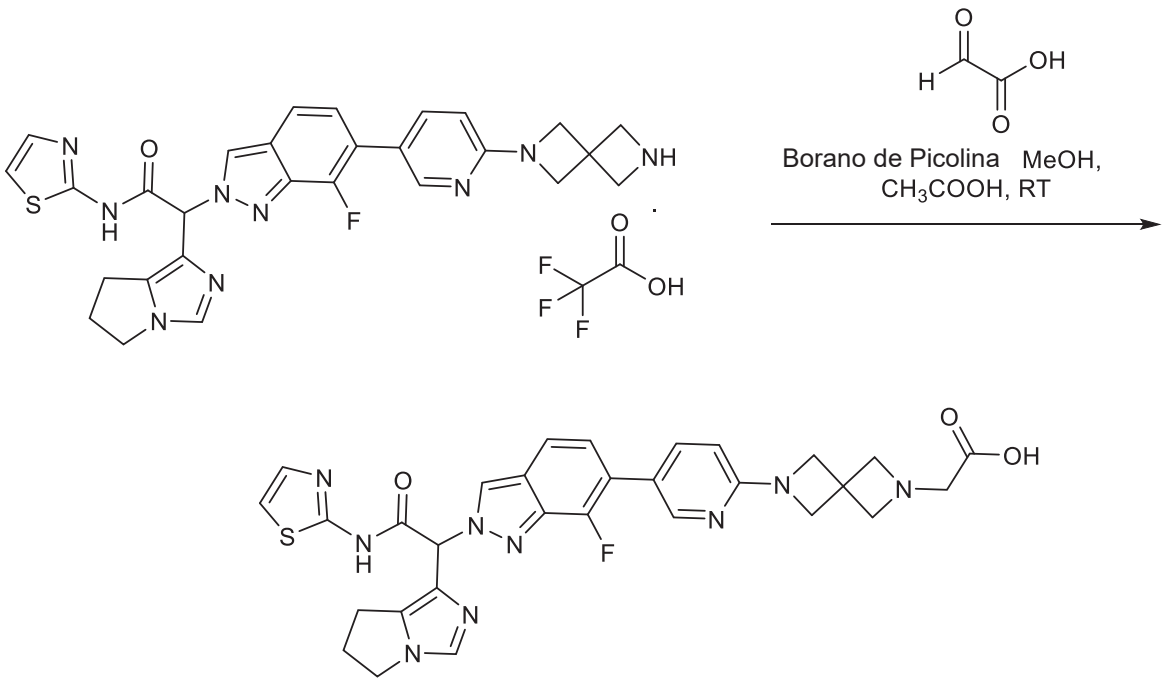
A una solución agitada de [2-[6-[6-(2-terc-butoxicarbonil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il)-3-piridil]-7-fluoro-indazol-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetil]oxilitio (0.35 g, 603.92 µmoles) en N,N-dimetilformamida (8 mL) se agregó N,N-Diisopropiletilamina (390.25 mg, 3.02 mmoles, 525.95 µL) a 0°C. Hexafluoro-fosfato de 3-óxido de 1-[Bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (364.12 mg, 957.64 µmoles) se agregó a la misma temperatura. Después de 10 minutos, tiazol-2-amina (60.48 mg, 603.92 µmoles) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A la mezcla de reacción se le agregó agua helada y el sólido obtenido se filtró, se lavó con agua y se secó. Este residuo sólido crudo se purificó mediante cromatografía en gel sílice (3-8 % de metanol en diclorometano) para proporcionar terc-butil 6-[5-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-indazol-6-il]-2-piridil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato (230 mg, 310.76 µmoles, rendimiento al 51.46%) como un sólido color marrón**.** LCMS (ESI+) m/z: 656.3 $[M+H]^+$.

Paso 4: Síntesis de 2-(6-(6-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)piridin-3-il)-7-fluoro-2H-indazol-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, sal de ácido trifluoroacético



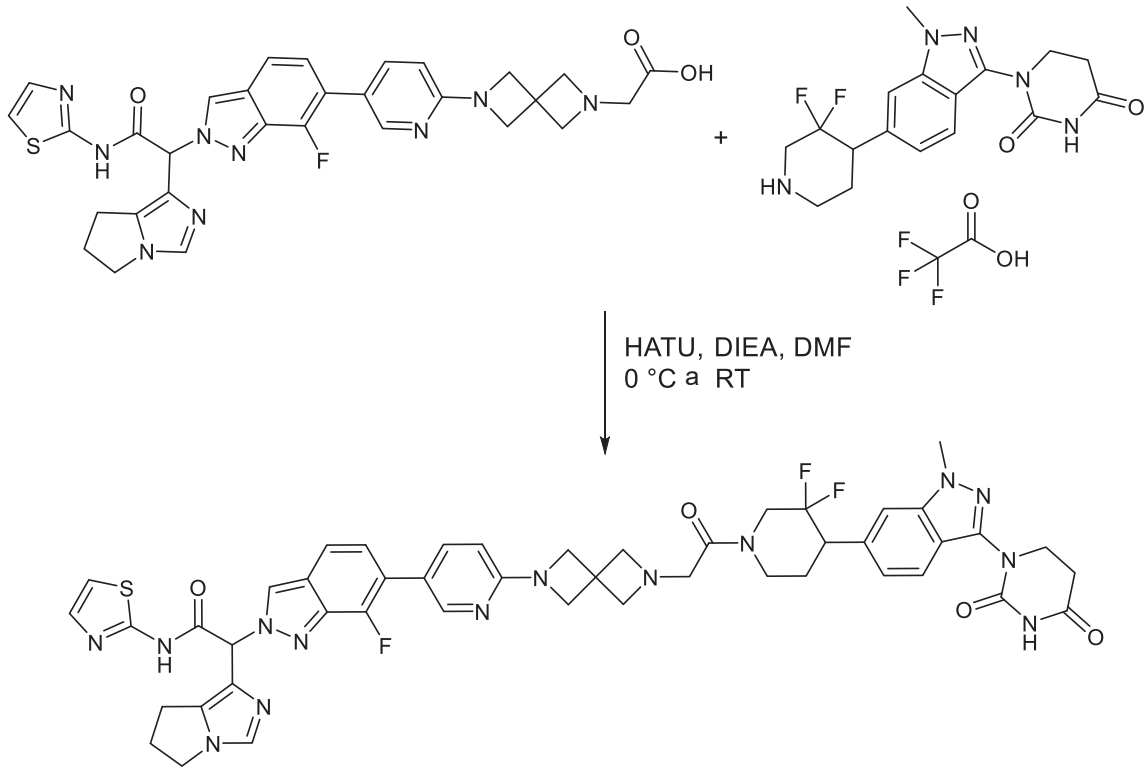
A una solución agitada de terc-butil 6-[5-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-indazol-6-il]-2-piridil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato (0.20 g, 305.00 µmoles) en diclorometano (8 mL) se agregó ácido trifluoroacético (278.21 mg, 2.44 mmoles, 187.98 µL) disuelto en 2 ml de diclorometano a 0°C gota a gota. La temperatura de la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se trituró a -40 °C con éter dietílico y se decantó para proporcionar 2-(6-(6-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)piridin-3-il)-7-fluoro-2H-indazol-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, sal de ácido trifluoroacético (190 mg, 258.19 µmoles, rendimiento al 84.65%) como un sólido color marrón. LCMS (ESI+) m/z: 554.2 $[M-H]^+$.

Paso 5: Síntesis de ácido 2-[2-[5-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-indazol-6-il]-2-piridil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]acético



2-[6-[6-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-7-fluoro-indazol-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (0.1 g, 149.33 µmoles) y ácido glioxílico (16.58 mg, 224.00 µmoles, 12.38 µL) en metanol (4 mL) se agregó una cantidad catalítica de ácido acético y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se agregó borano de picolina (23.28 mg, 224.00 µmoles) y se continuó agitando durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se purificó sobre una columna de fase inversa de C18 eluyendo con (0% a 60% de acetonitrilo en agua +0.1% de acetato de amonio durante 30 minutos, luego gradiente pronunciado hasta 100 % de acetonitrilo). Las fracciones puras se congelaron y liofilizaron para obtener el producto ácido 2-[2-[5-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-indazol-6-il]-2-piridil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]acético (50 mg, 74.72 µmoles, rendimiento al 50.03%) como un sólido color blanco. LCMS (ESI+) m/z: 614.2 $[M+H]^+$.

Paso 6: Síntesis de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[6-[6-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]-2-oxo-etil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il]-3-piridil]-7-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida.

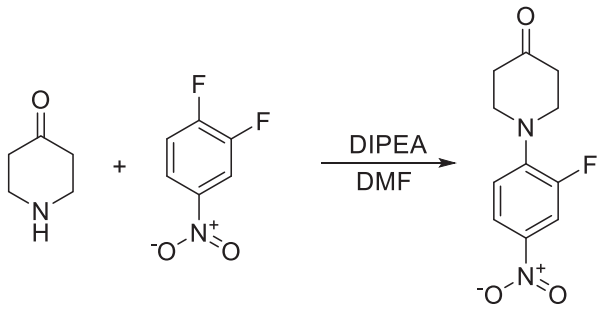


A una solución agitada de ácido 2-[2-[5-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-indazol-6-il]-2-piridil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]acético (0.04 g, 65.18 µmoles) en N,N-dimetilformamida (4 mL) a 0°C se agregó N,N-Diisopropiletilamina (42.12 mg, 325.91 µmoles, 56.77 µL). Se agregó solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en acetato de etilo) (31.11 mg, 29.1 µL, 97.77 µmoles) a la misma temperatura. 1-[6-(3,3-difluoro-4-piperidil)-1-metil-indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona, sal de ácido trifluoroacético (34.23 mg, 71.70 µmoles) se agregó a la mezcla de reacción mientras se mantenía a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla cruda se inyectó directamente en una columna de C18 (50g) para su purificación mientras se eluía con (0% a 60% de acetonitrilo en agua +0.1% de acetato de amonio durante 30 minutos, luego gradiente pronunciado hasta 100 % de acetonitrilo). Las fracciones puras se congelaron y se liofilizaron para producir el **Compuesto 73** del producto (24 mg, 23.65 µmoles, rendimiento al 36.28%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+) m/z: 960.2 $[M+H]^+$. 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.81 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.80 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.63-7.56 (m, 4H), 7.52 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 7.14-7.07 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.54 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 4.79-4.49 (m, 1H), 4.12-3.98 (m, 10H), 3.93 (t, J = 6.40 Hz, 2H), 3.65-3.51 (m, 5H), 2.96-2.79 (m, 1H), 2.77 (t, J = 6.40 Hz, 2H), 2.09-1.81 (m, 1H), 1.24 (s, 2H), 1.19-1.06 (m, 1H) (No se observaron señales de protones debido al oscurecimiento del agua).

EJEMPLO 74

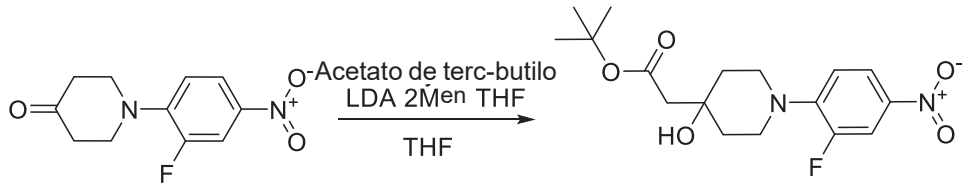
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[6-[2-[2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-7-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 74

Paso 1: 1-(2-fluoro-4-nitro-fenil)piperidin-4-ona



A una solución de piperidin-4-ona (15.0 g, 151.31 mmoles), 1,2-difluoro-4-nitro-benceno (24.07 g, 151.31 mmoles, 16.72 mL) en N,N-dimetilformamida (30 mL) se agregó N,N-diisopropiletilamina (78.22 g, 605.26 mmoles, 105.42 mL) y se calentó a 110 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (500 mL) y se lavó con agua fría (150 mL). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (150 mL) se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 1-(2-fluoro-4-nitro-fenil)piperidin-4-ona (21 g, 77.93 mmoles, rendimiento al 51.50%) como un sólido color marrón. LCMS, m/z: 238.9 $[M+H]^+$

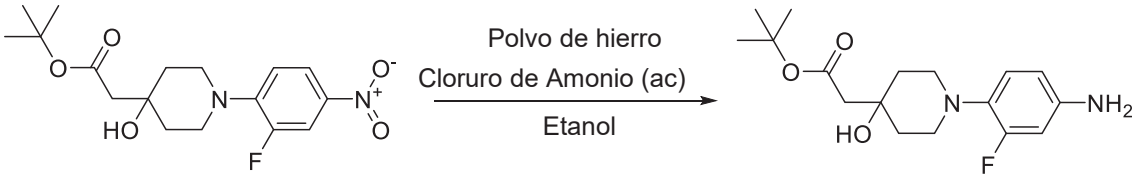
Paso 2: Síntesis de terc-butil 2-[1-(4-amino-2-fluoro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato



Diisopropilamida de litio (2 M, 12.59 mL) se agregó gota a gota a una solución agitada de acetato de terc-butilo (1.76 g, 15.11 mmoles, 2.03 mL) en tetrahidrofurano (25 mL) a -78°C. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 45 minutos. 1-(2-fluoro-4-nitro-fenil)piperidin-4-ona (3 g, 12.59 mmoles) disuelta en tetrahidrofurano (15 mL) se agregó a la misma a -78°C . La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 h. La mezcla de reacción se extinguió con solución de cloruro de amonio saturado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) (eluyente: 30% a 40% de acetato de etilo en éter de petróleo) para producir

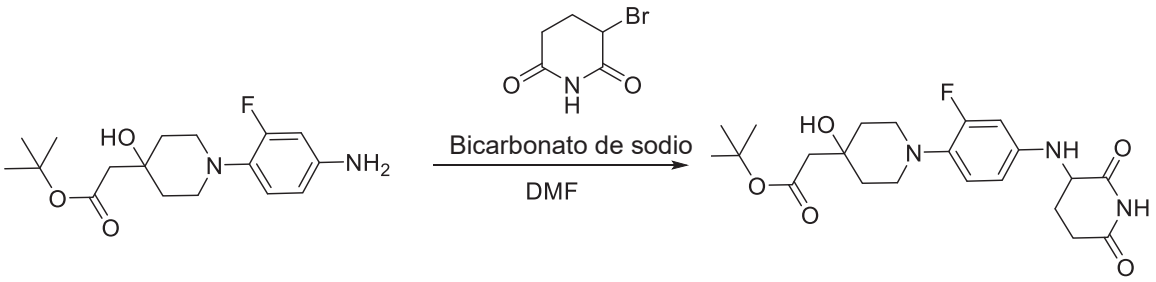
terc-butil 2-[1-(2-fluoro-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (2.7 g, 7.01 mmoles, rendimiento al 55.66%) como sólido pegajoso de color amarillo claro. LCMS: 355.1 $(M+H)^+$

Paso 3: terc-butil 2-[1-(4-amino-2-fluoro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato



A una solución de terc-butil 2-[1-(2-fluoro-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (1.5 g, 4.23 mmoles) en etanol (10 mL) y agua (2 mL) se agregaron polvo de hierro (1.18 g, 21.16 mmoles, 150.37 µL) y cloruro de amonio (679.26 mg, 12.70 mmoles, 443.96 µL). La reacción se agitó a 70 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y la torta del filtro se lavó con acetato de etilo (60 mL). El filtrado se lavó con agua (20 mL), bicarbonato de sodio acuoso (20 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener un crudo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluído con acetato de etilo al 70 % en éter de petróleo para producir terc-butil 2-[1-(4-amino-2-fluoro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (1.2 g, 3.44 mmoles, rendimiento al 81.28%) como un sólido pegajoso color marrón. LCMS m/z: 325.1 [M+H], ^{1}HRMN (DMSO-d6) 8.02-7.89 (m, 2H), 7.23-7.05 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.55-3.43 (m, 2H), 3.22-3.19 (m, 2H), 2.36 (s, 2H), 1.88-1.64 (m, 3H), 1.41 (s, 9H).

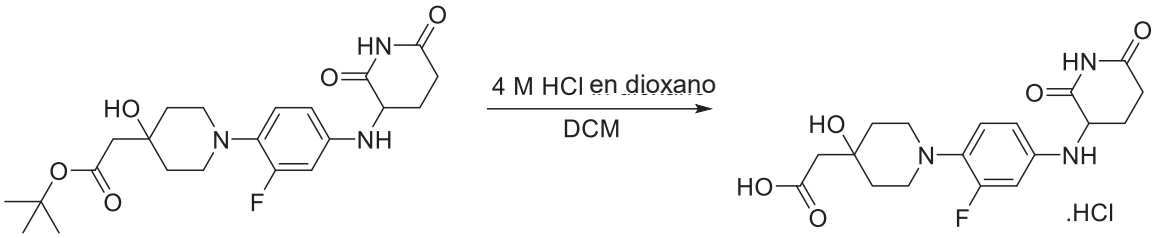
Paso 4: terc-butil 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato



A una solución agitada de terc-butil 2-[1-(4-amino-2-fluoro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (1 g, 3.08 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se agregaron bicarbonato de sodio (517.94 mg, 6.17 mmoles, 239.79 µL) bajo una atmósfera de nitrógeno en un tubo sellado de 25 mL. El frasco se selló y se calentó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se lavó 2 veces con acetato de etilo y el filtrado se concentró a presión reducida a 35°C. El residuo crudo se purificó sobre columna de sílice (malla 100-200) eluyendo el compuesto en acetato de etilo al 65-70% en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron a presión reducida para dar el compuesto

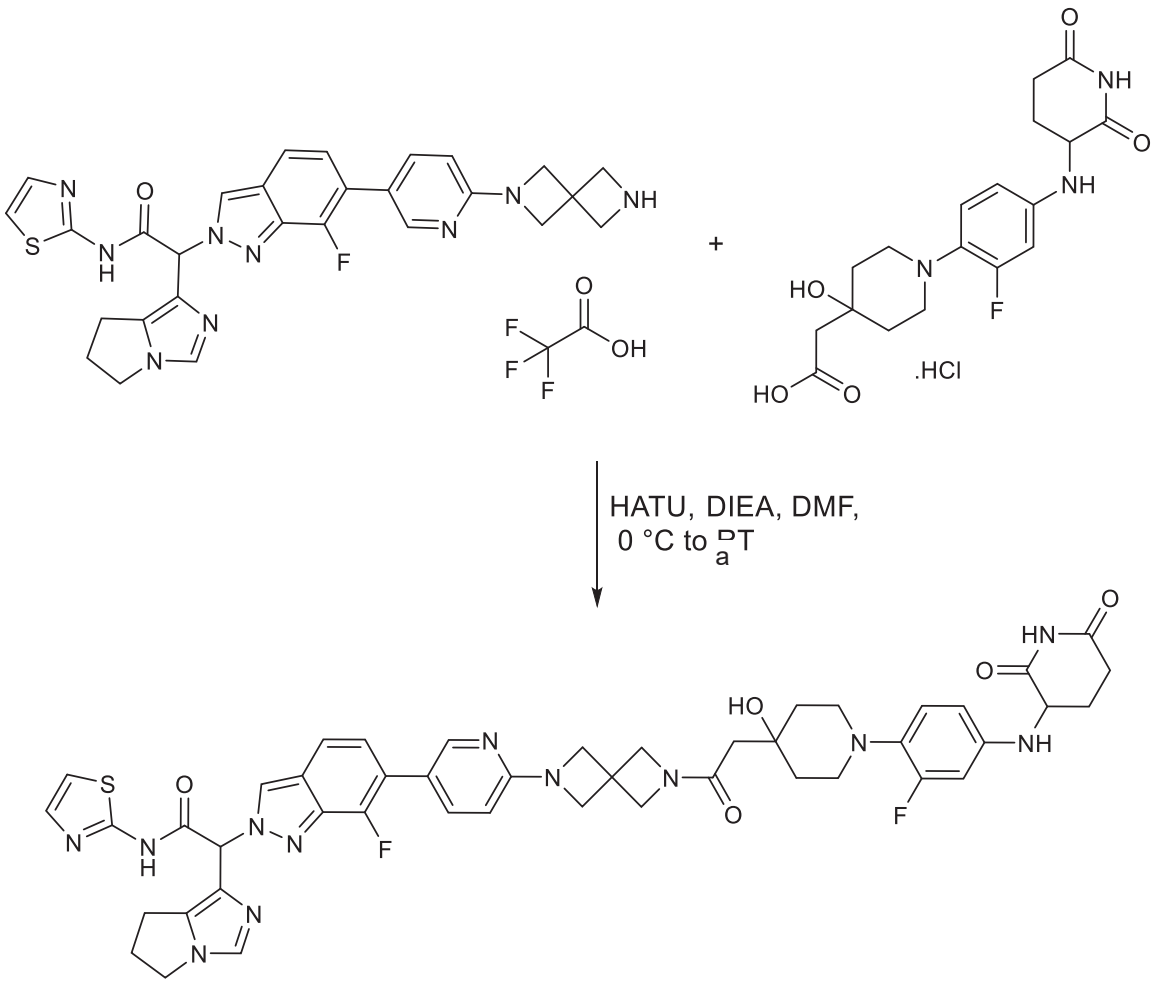
deseado terc-butil 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (760 mg, 1.67 mmoles, rendimiento al 54.11%) como un sólido blanquecino. LCMS m/z: 436.0 [M+H], ^{1}H-RMN (DMSO-d6): 10.79 (s, 1H), 6.87-6.80 (m, 1H), 6.52 (dd, *J* = 13.6 Hz, 3.6 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 3.7 Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.89 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.30-4.19 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, 4H), 2.78-2.51 (m, 3H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.13-2.01 (m, 2H), 1.95-1.63 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

Paso 5: Clorhidrato de ácido 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético



A la solución agitada de terc-butil 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (1.0 g, 2.30 mmoles) en diclorometano (10 mL) se agregó cloruro de hidrógeno (4M en 1,4-dioxano, 8.00 g, 219.41 mmoles, 10 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar clorhidrato de ácido 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (900 mg, 2.16 mmoles, rendimiento al 93.89%) como un sólido blanquecino. LCMS m/z 380.2 $(M+H)^+$.

Paso 6: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[6-[2-[2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-7-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



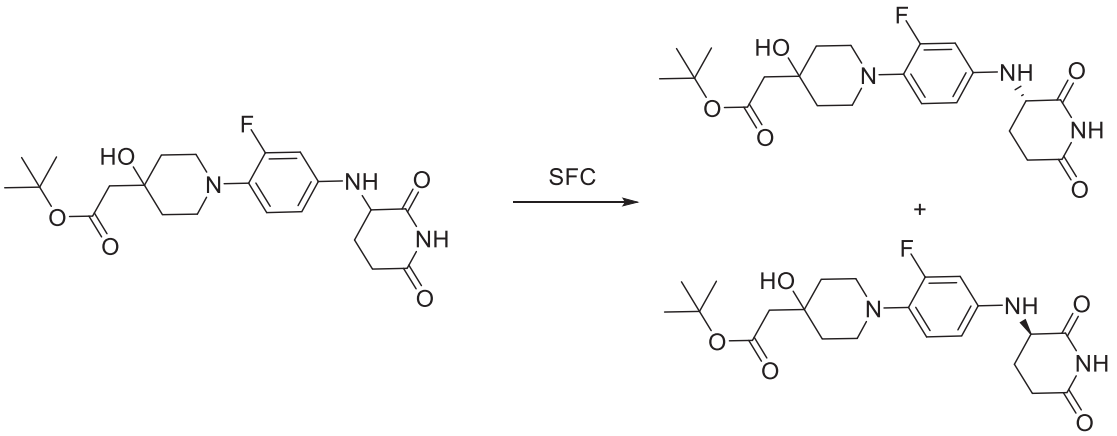
A una mezcla de 2-[6-[6-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-7-fluoro-indazol-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (100 mg, 149.33 µmoles) y clorhidrato de ácido 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (56.65 mg, 136.24 µmoles) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se agregaron N,N-Diisopropiletilamina (57.90 mg, 447.99 µmoles, 78.03 µL) a 0°C. Se agregó hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (85.17 mg, 224.00 µmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inyectó directamente en una columna de C18 (50g) para su purificación mientras se eluía con (0% a 55% de acetonitrilo en agua (+0.1% de acetato de amonio) durante 30 minutos, luego gradiente pronunciado hasta 100 % de acetonitrilo). Las fracciones puras se congelaron y liofilizaron para obtener el **Compuesto 74** (37.01 mg, 37.12 µmoles, rendimiento al 24.86%) como un sólido color gris. LCMS (ESI+) m/z: 915.3 $[M-H]^+$. 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.81 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.33 (d, J = 4.80 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 4.80 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.12 (d, J = 1.60 Hz, 1H), 6.52-6.41 (m, 3H), 5.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.77 (s,

1H), 4.40 (s, 2H), 4.29-4.20 (m, 1H), 4.09 (bs, 4H), 4.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.00 (bs, 2H), 2.90-2.56 (m, 12H), 2.33 (s, 2H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.90-1.71 (m, 3H), 1.69-1.56 (m, 1H) (Oscurecimiento del agua).

EJEMPLO 75

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[6-[2-[2-[1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-4-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 75

Paso 1: terc-butil 2-[1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato



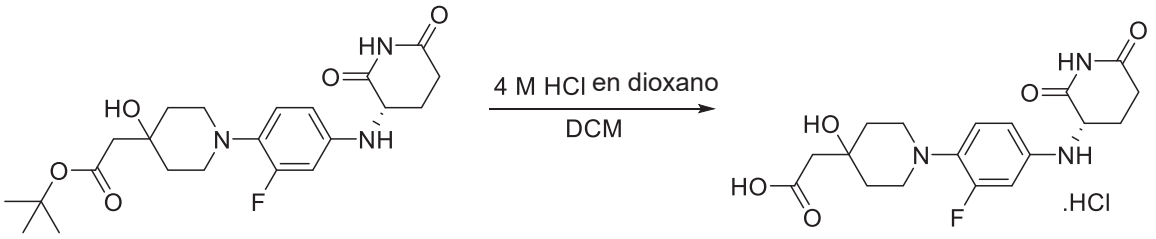
La mezcla racémica de terc-butil 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (2 g, 4.59 mmoles) se resolvió por SFC quiral. 2.0 g de terc-butil 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato se disolvieron en 22.0 ml de acetonitrilo. Condiciones de separación de SFC: Columna: LUX A1 [250x10 mm, tamaño de partícula de 5 micras]; Fase móvil: CO_2: Isopropanol (45:55); Velocidad de flujo: 12 g/min; Tiempo del ciclo: 11.0 minutos; Contrapresión: Colección UV de 100 bar, longitud de onda: 254 nm; Volumen: 0.4 ml por inyección

El primer conjunto de elución de fracciones se evaporó a presión para dar terc-butil 2-[1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (850 mg, 1.84 mmoles, rendimiento al 40.04%) como un sólido blanquecino. LCMS m/z: 436.0 [M+H], LCMS (ESI+) m/z: 436.2 [M+H]+. 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.77 (s, 1H), 6.83 (t, J = 12.00 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 20.00 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 12.00 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.29-4.12 (m, 1H), 2.91-2.79 (m, 5H), 2.74-2.70 (m, 1H), 2.34 (s, 2H), 2.16-2.02 (m, 1H), 1.89-1.69 (m, 3H), 1.65 (d, J = 16.80 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H), 99.18 %ee por SFC quiral (Rt = 2.33 minutos), Rotación óptica específica: -46.2° $[\alpha]^{20}_D$

El segundo conjunto de elución de fracciones se evaporó a presión para dar terc-butil 2-[1-[4-[[(3R)-

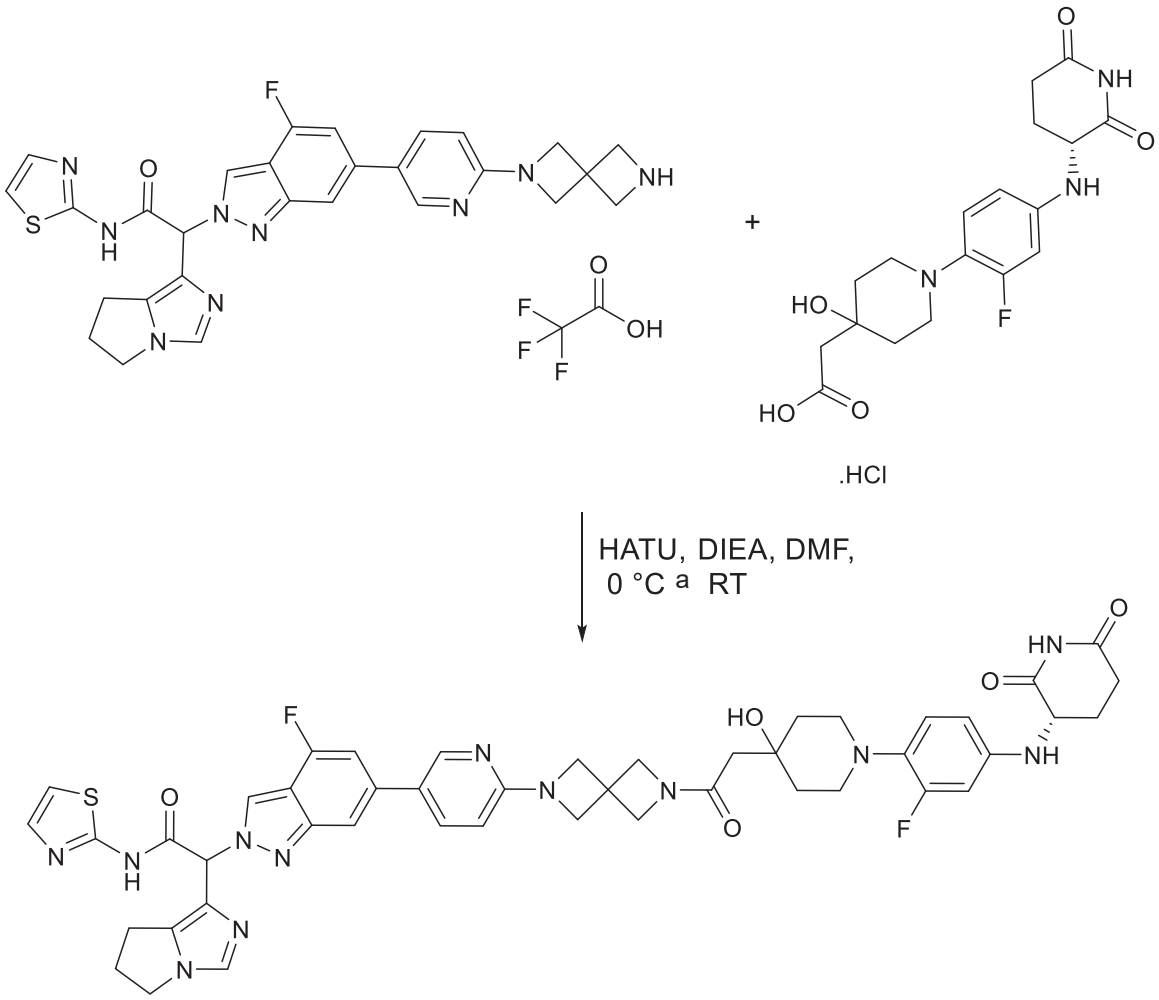
2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (530 mg, 1.17 mmoles, rendimiento al 25.52%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+) m/z: 436.0 $[M+H]^+$. 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.78 (s, 1H), 6.84 (t, J = 13.20 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 20.00 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 12.40 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 10.40 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 2.92-2.77 (m, 5H), 2.73-2.63 (m, 1H), 2.34 (s, 2H), 2.18-2.03 (m, 1H), 1.87-1.73 (m, 3H), 1.64 (d, J = 18.00 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H), 99.13 %ee por SFC quiral (Rt = 4.92 minutos), Rotación óptica específica: +46.8° $[\alpha]^{20}_D$

Paso 2: Clorhidrato de ácido 2-[1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético



A una solución agitada de terc-butil 2-[1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (600 mg, 1.38 mmoles) en diclorometano (15 mL) a 0°C se agregó cloruro de hidrógeno (solución 4M en 1,4-dioxano, 1.72 mL, 6.89 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Los volátiles se eliminaron por evaporación rotatoria a presión reducida. El residuo se trituró dos veces con éter dietílico (2 x 10 ml). El residuo sólido se secó al vacío para dar clorhidrato de ácido 2-[1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (610 mg, 1.09 mmoles, rendimiento al 78.96%) como un sólido color gris. LCMS (ESI+) m/z: 380.0 $[M+H]^+$, ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.03 (bs, 1H), 10.86 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.70 (d, J = 15.20 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 11.40, 6.80 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 11.60, 4.40 Hz, 1H), 3.88-3.65 (m, 5H), 3.41-3.36 (m, 2H), 2.74-2.68 (m, 1H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.46 (s, 2H), 2.33 (bs, 2H), 2.10-2.08 (m, 1H), 1.94-1.88 (m, 2H).

Paso 3 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[6-[2-[2-[1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-4-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



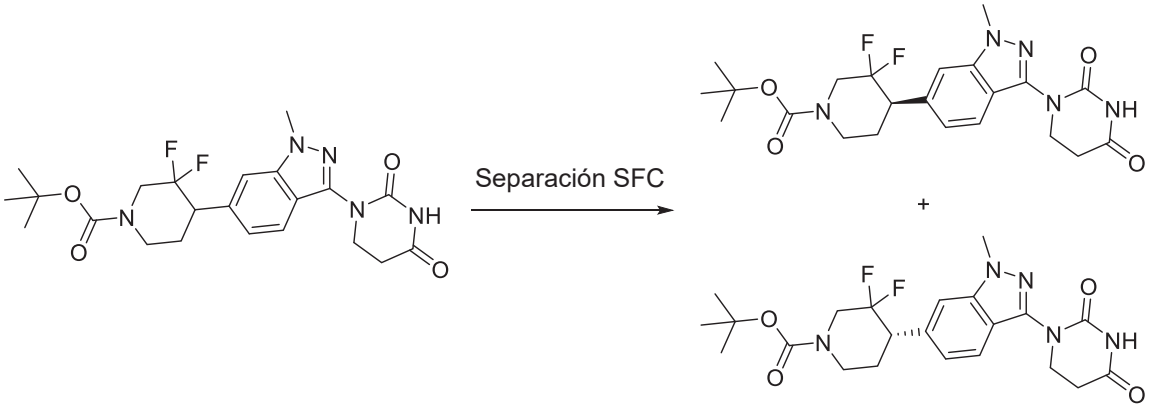
A una solución agitada de clorhidrato de ácido 2-[1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (29.34 mg, 70.56 µmoles) en N,N-dimetilformamida (3 mL) se agregó N,N-Diisopropiletilamina (69.48 mg, 537.59 µmoles, 93.64 µL) a 0°C. 3-Óxido hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (38.33 mg, 100.80 µmoles) se agregó a la misma temperatura. 2-[6-[6-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-4-fluoro-indazol-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (45 mg, 67.20 µmoles) se agregó, y la mezcla de reacción se agitó durante 5 h mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inyectó directamente en una columna de C18 (120g) para su purificación (0% a 60% de acetonitrilo en agua (+0.1 % de acetato de amonio) durante 45 minutos, luego gradiente pronunciado hasta 100 % de acetonitrilo). Las fracciones puras se congelaron y se liofilizaron para producir el **Compuesto 75** (38 mg, 40.98 µmoles, rendimiento al 60.99%) como

un sólido blanquecino. LCMS (ESI+) m/z: 917.3 $[M+H]^+$. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) : δ 12.83 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.51 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 8.80, 2.40 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 11.20 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.16 (d, J = 12.00 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 9.60 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.50 (d, J = 9.20 Hz, 2H), 6.45 (d, J = Hz, 1H), 5.79 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.29-4.21 (m, 1H), 4.14 (s, 4H), 4.12 (s, 2H), 4.09 (m, 2H), 2.85 (m, 7H), 2.51 (m, 2H), 2.22 (s, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 1.62 (br d, J = 12.8 Hz, 2H).

EJEMPLO 76

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[(4R)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 76

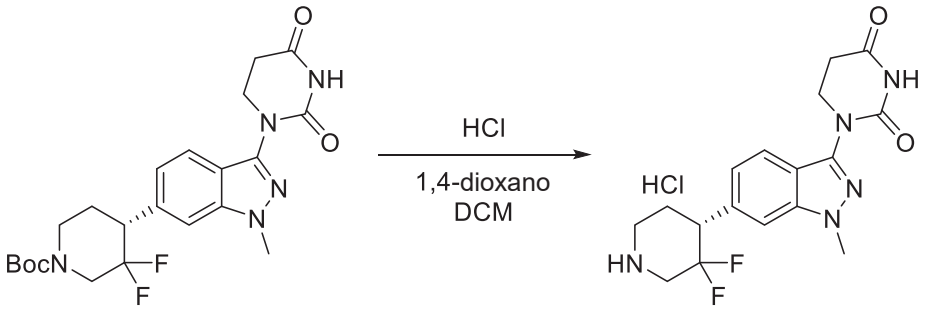
Paso 1: 1-[6-[(4R)-3,3-difluoro-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona y 1-[6-[(4S)-3,3-difluoro-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona por medio de separación de SFC quiral



Terc-butil 4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato racémico (5.06 g, 1g/50mL etanol:diclorometano (50%:50%)) se resolvió utilizando la separación de SFC en las siguientes condiciones: Columna: ChiralCel OD-H 21 x 250 mm; Fase móvil: 20% 2-Propanol en CO2; Velocidad de flujo: 70 mL/min; Detección: 220nm; Muestra: 1 mL/Inyección El primer conjunto de elución de fracciones se recolectó y se evaporó para dar 1-[6-[(4R)-3,3-difluoro-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona (2.21 g, rendimiento al 43%, 100%ee) utilizando las siguientes condiciones analíticas. Tiempo de retención de SFC: 3.18 minutos (25% de iso-propanol en CO2 supercrítico, OD-H 4.6 x 100 mm, 40ºC 4 ml/min, 689476 Pa, inyección de 5 µL (Etanol) , LCMS: 464 (M+H)

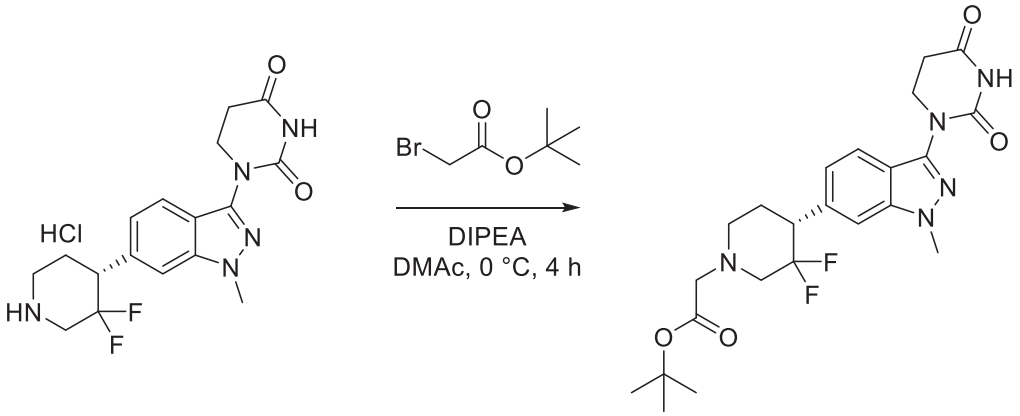
El segundo conjunto de elución de fracciones se recolectó y se evaporó para dar 1-[6-[(4S)-3,3-difluoro-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona (2.21 g, rendimiento al 43%, 100%ee) utilizando las siguientes condiciones analíticas. Tiempo de retención de SFC: 4.07 minutos (25% de iso-propanol en CO2 supercrítico, OD-H 4.6 x 100 mm, 40ºC 4 ml/min, 689476 Pa, inyección de 5 µL (Etanol) , LCMS: 464 (M+H)

Paso 2: 1-[6-[(4R)-3,3-difluoro-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



Terc-butil (4R)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato (325 mg, 701.22 µmoles) se disolvió en una mezcla de 1,4-dioxano:metanol (1:1, 3 mL) y solución de cloruro de hidrógeno (4.0M en 1,4-dioxano, 3.51 mL, 14 mmoles) se agregó. La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 4 h. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida. El residuo sólido se sometió a alto vacío para dar 1-[6-[(4R)-3,3-difluoro-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona (280 mg, 665.30 µmoles, rendimiento al 94.88%). LCMS (ESI+): 364.1 (M+H)

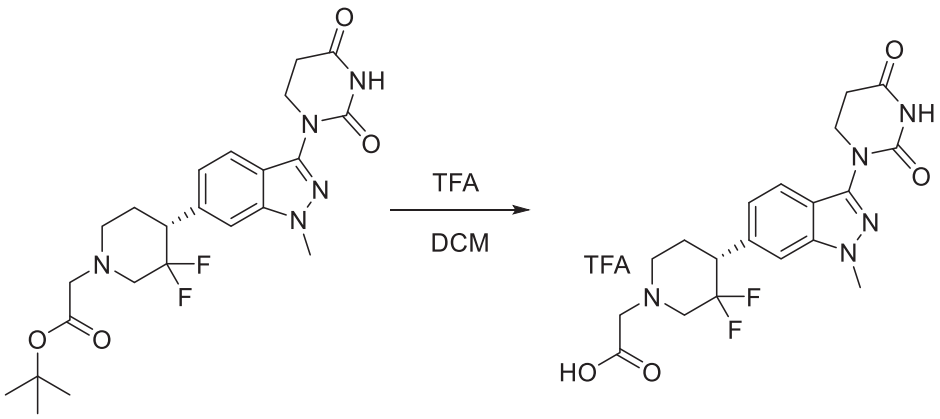
Paso 3: terc-butil 2-[(4R)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetato



Clorhidrato de 1-[6-[(4R)-3,3-difluoro-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona

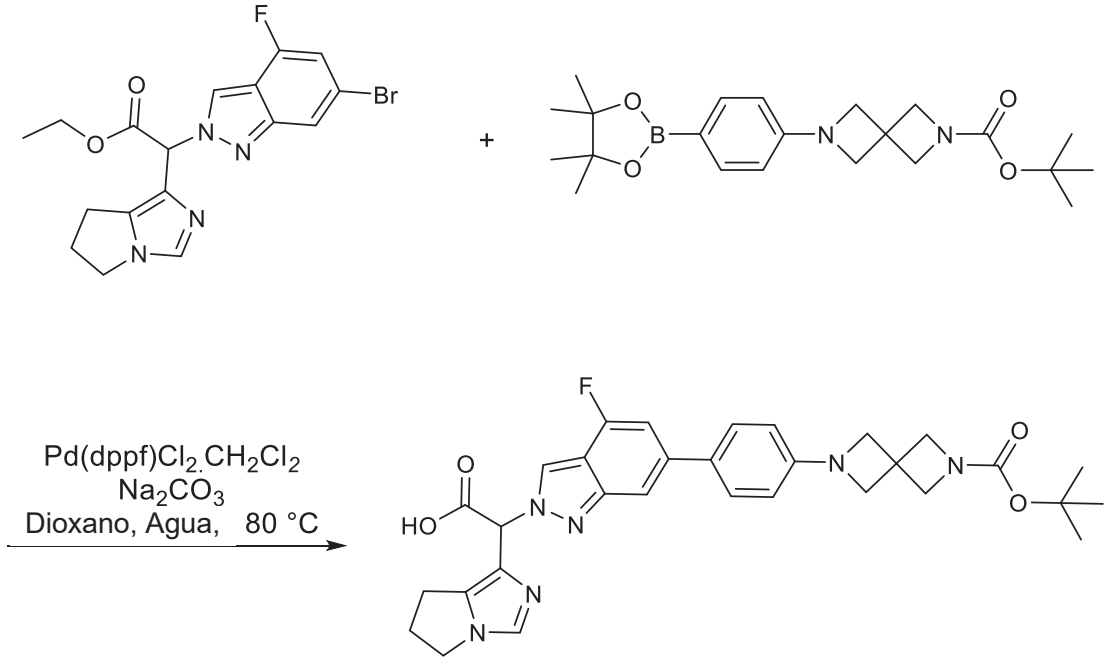
(285 mg, 784.34 µmoles) y N,N-diisopropiletilamina (304.11 mg, 2.35 mmoles, 409.85 µL) se mezcló en DMAc (0.5 mL). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C. Terc-butil 2-bromoacetato (168.29 mg, 862.78 µmoles, 126.53 µL) se agregó a la mezcla de reacción y la mezcla se calentó a 23ºC mientras se agitaba durante 4 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio (acuoso, saturado). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (24 g de columna, 0% a 10% de metanol en diclorometano). Las fracciones puras se evaporaron a presión reducida para dar terc-butil 2-[(4R)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetato (330 mg, 656.54 µmoles, rendimiento al 83.71%). LCMS (ESI+): 478.2 (M+H) / 422.2 (M-tBu+H)

Paso 4: Ácido 2-[(4R)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acético, sal de ácido trifluoroacético



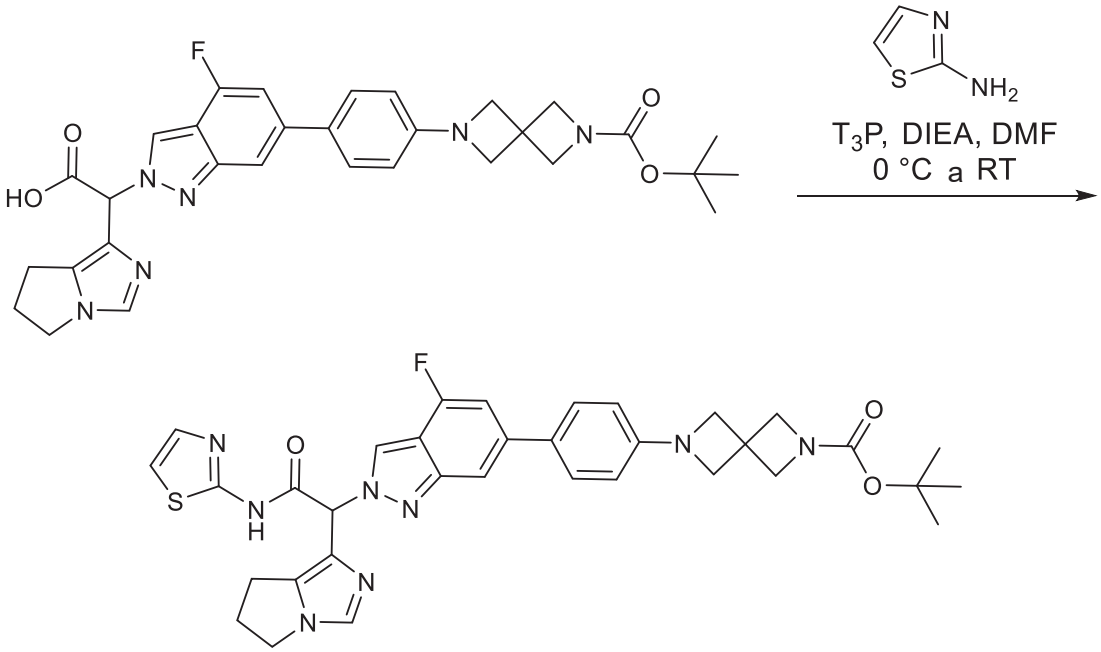
Terc-butil 2-[(4R)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetato (330 mg, 691.09 µmoles) se disolvió en un diclorometano (2 mL) y ácido trifluoroacético (1.42 g, 12.44 mmoles, 958.39 µL) se agregó. La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió, se agregó a metil terc-butil éter (20 mL) con agitación a 0-5 °C. La suspensión resultante se agitó durante 2 minutos. La suspensión se transfirió a un frasco para centrifugación y la suspensión se centrifugó a 2400 rpm durante 5 minutos. El solvente sobrenadante se decantó y se descartó. Se agregó metil terc-butil éter (20 mL) al sólido y la suspensión resultante se agitó durante 2 minutos. La suspensión se transfirió a un frasco para centrifugación y la suspensión se centrifugó a 2400 rpm durante 5 minutos. El solvente sobrenadante se decantó y se descartó. Los volátiles se evaporaron al vacío y el compuesto se sometió a alto vacío durante 1 h para dar ácido 2-[(4R)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acético, sal de ácido trifluoracético (150 mg, 274.55 µmoles, rendimiento al 39.73%). LCMS (ESI+): 422.2 (M+H)

Paso 5: Ácido 2-[6-[4-(2-terc-butoxicarbonil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il)fenil]-4-fluoro-indazol-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acético



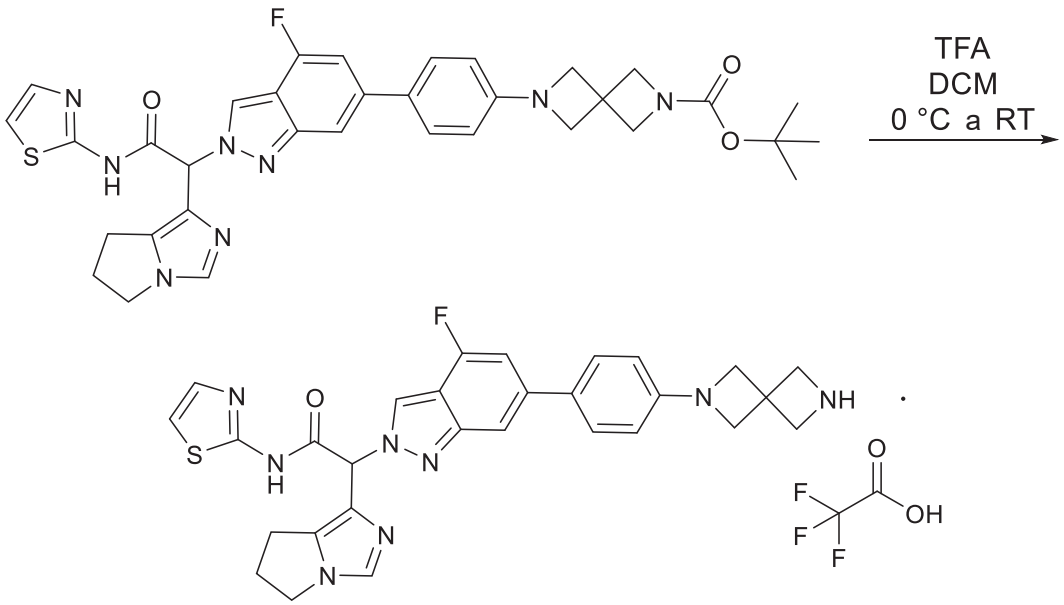
A una solución de etil 2-(6-bromo-4-fluoro-indazol-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato (*Ejemplo 4, paso 5,* 1.5 g, 3.68 mmoles) y terc-butil 6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato (1.92 g, 4.79 mmoles) en 1,4-Dioxano (21 mL) se agregó carbonato de sodio (1.17 g, 11.05 mmoles, 462.92 µL) en agua (9 mL) La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (87.02 mg, 106.55 µmoles) se agregó y además se desgasificó con gas nitrógeno durante 5 mins. La mezcla de reacción se calentó en un bloque de calentamiento a 80 °C en nitrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró en prensa reducida. El crudo se diluyó con agua (50 ml) y se lavó con acetato de etilo (50 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 5-6 con una solución acuosa de sulfato de hidrógeno y potasio al 5 % y se extrajo tres veces con diclorometano (3x50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (75 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener ácido 2-[6-[4-(2-terc-butoxicarbonil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il)fenil]-4-fluoro-indazol-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acético (2.0 g, 2.51 mmoles, rendimiento al 68.07%) como un sólido color marrón obscuro. LCMS (ESI+) m/z: 573.2 $(M+H)^+$ y m/z: 529.2 $(M-CO_2+H)^+$.

Paso 6: terc-butil 6-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-4-fluoro-indazol-6-il]fenil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato



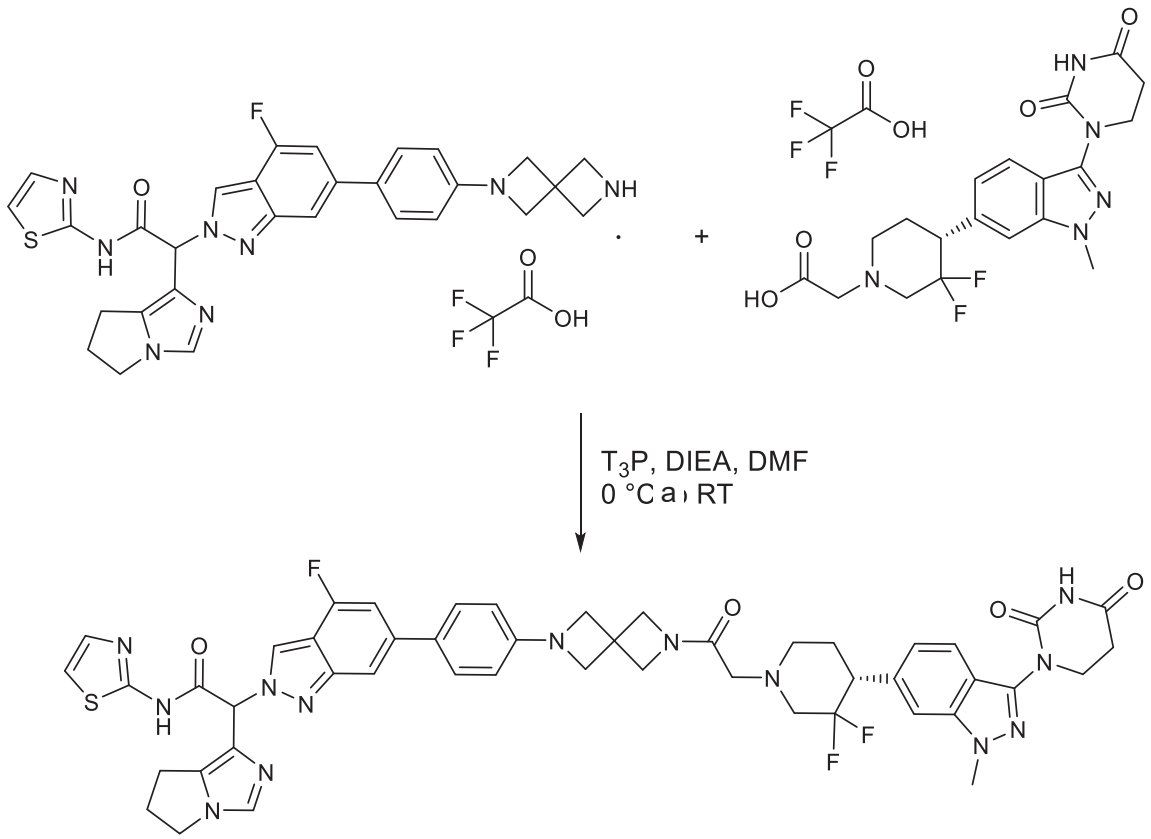
A la solución agitada de ácido 2-[6-[4-(2-terc-butoxicarbonil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il)fenil]-4-fluoro-indazol-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acético (2.0 g, 2.51 mmoles) y tiazol-2-amina (326.39 mg, 3.26 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 mL) se agregó N,N-diisopropiletilamina (1.94 g, 15.04 mmoles, 2.62 mL) a 0°C. Se agregó solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en acetato de etilo) (39.89 mg, 6.27 mmoles, 37.28 µL) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo (150 ml) y el sólido se filtró, se lavó con agua y se secó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (0-10 % de metanol en diclorometano) para obtener terc-butil 6-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-4-fluoro-indazol-6-il]fenil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato (720 mg, 981.22 µmoles, rendimiento al 39.14%) como un sólido color marrón. LCMS (ESI+) m/z: 655.2 $(M+H)^+$.

Paso 7: 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-indazol-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético



A la solución agitada de terc-butil 6-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-4-fluoro-indazol-6-il]fenil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato (700 mg, 1.07 mmoles) en diclorometano (10 mL) se agregó ácido trifluoroacético (10.36 g, 90.86 mmoles, 7 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El sólido obtenido se trituró con éter dietílico (2 x 25 ml), se decantó y se secó a presión reducida para obtener 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-indazol-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (820 mg, 931.56 µmoles, rendimiento al 87.13%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+) m/z: 555.2 $[M+H]^+$.

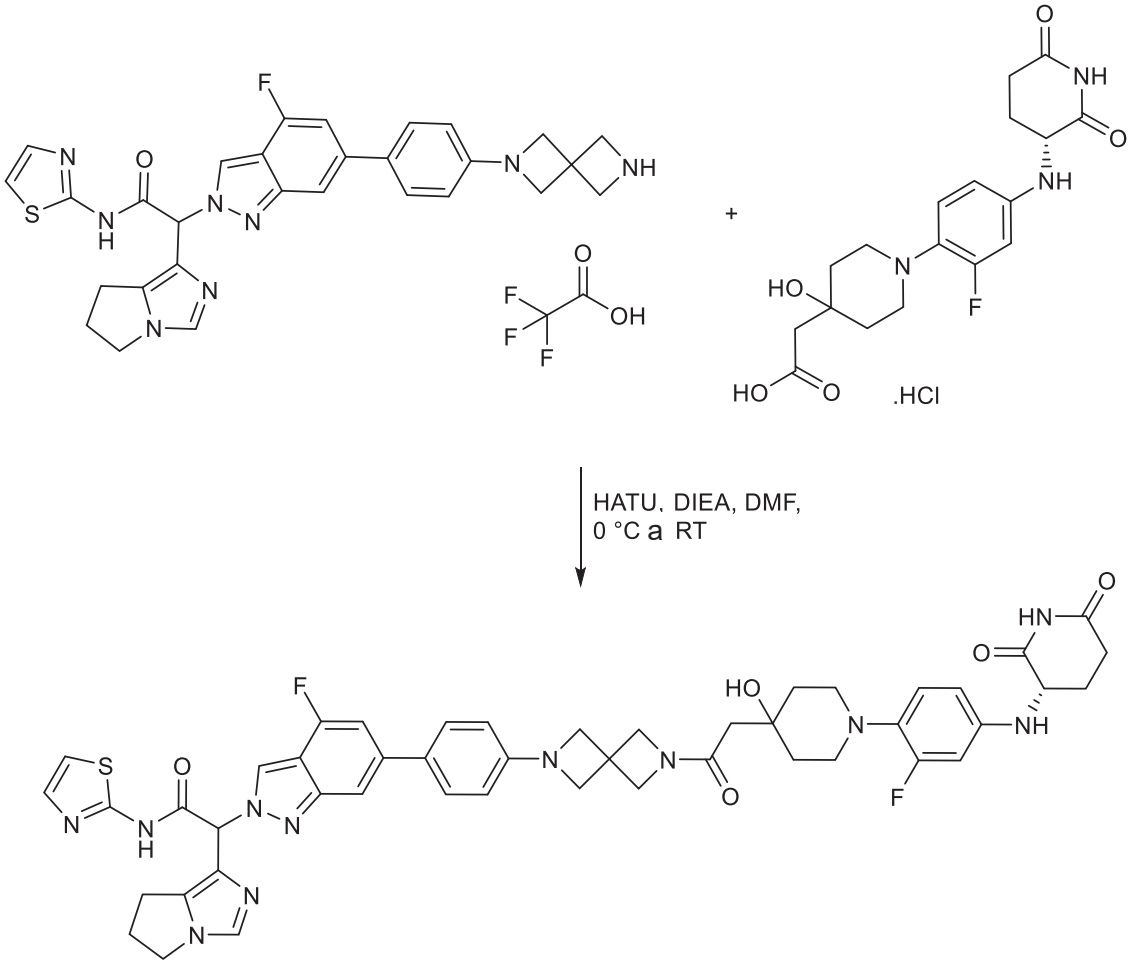
Paso 8: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[(4R)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-indazol-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (150 mg, 224.33 µmoles) y ácido 2-[(4R)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acético, sal de ácido trifluoroacético (132.12 mg, 246.76 µmoles) se mezclaron en N,N-dimetilformamida (2 mL) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 ºC. N,N-Diisopropiletilamina (173.96 mg, 1.35 mmoles, 234.44 µL) se agregó a la mezcla de reacción a la temperatura ambiente. Se agregó solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en acetato de etilo) (178.44 mg, 560.82 µmoles) a la misma temperatura y se agitó durante 2 h mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inyectó directamente en una columna de C-18 (100 g) para su purificación (0-45 % de acetonitrilo en agua (+0.1 % de acetato de amonio) durante 30 minutos, luego gradiente pronunciado hasta 100 % de acetonitrilo). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para obtener el **Compuesto 76** (78 mg, 79.69 µmoles, rendimiento al 35.52%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+) m/z: 958.8 $(M+H)^+$. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.82 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62-7.57 (m, 5H), 7.52 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 7.14-7.09 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.55 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.04-4.00 (m, 10H), 3.94-3.91 (m, 2H), 3.28-3.17 (m, 4H), 3.01-2.99 (m, 1H), 2.86-2.64 (m, 6H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.86-1.83 (m, 1H).

EJEMPLO 77

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 77



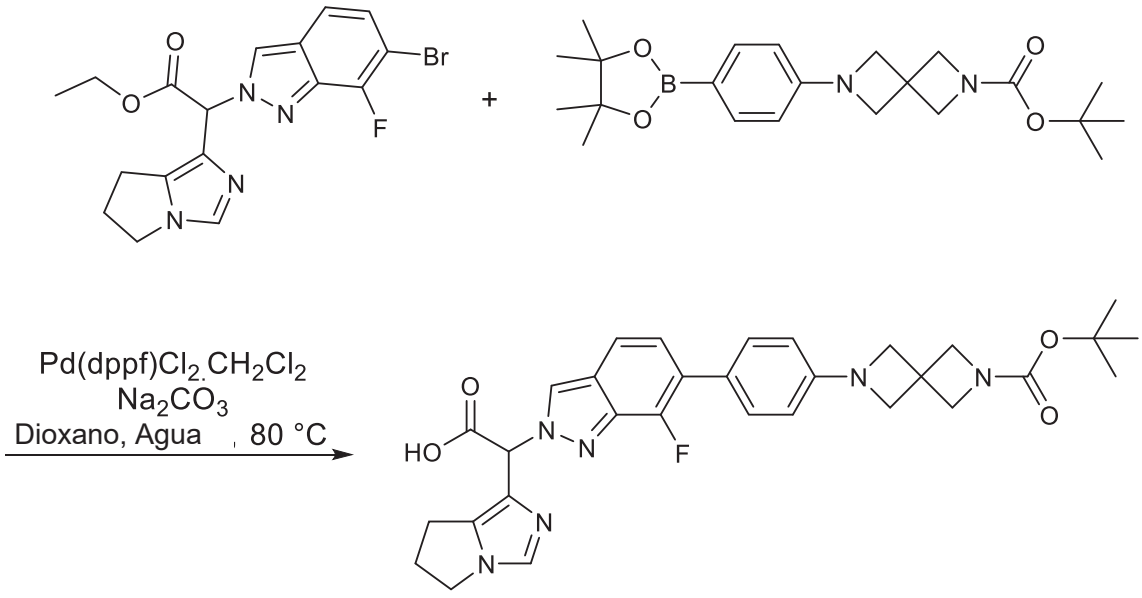
2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-indazol-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (*Ejemplo 16, paso 7,* 300 mg, 448.66 µmoles) y clorhidrato de ácido 2-[1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (223.88 mg, 538.39 µmoles) se mezclaron en N,N-dimetilformamida (2.5 mL). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y N,N-diisopropiletilamina (347.91 mg, 2.69 mmoles, 468.89 µL) se agregó. HATU (221.77 mg, 583.25 µmoles) se agregó y se agitó durante 2 h mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inyectó directamente en una columna de C-18 (100 g) para su purificación (0-45 % de acetonitrilo en agua + 0.1% de acetato de amonio durante 30 minutos, luego gradiente pronunciado hasta 100 % de acetonitrilo). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para obtener el **Compuesto 77** (102 mg, 108.41 µmoles, rendimiento

al 24.16%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+) m/z: 916.8 $[M+H]^+$, ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.81 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.40 Hz, 3H), 7.49 (d, J = 2.80 Hz, 1H), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.11 (d, J = 12.40 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 9.60 Hz, 1H), 6.68-6.62 (m, 1H), 6.55-6.48 (m, 3H), 6.43-6.41 (m, 1H), 5.78 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.41-4.37 (m, 2H), 4.27-4.24 (m, 1H), 4.09-4.01 (m, 8H), 2.92-2.83 (m, 5H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.61-2.52 (m, 4H), 2.34-2.33 (m, 2H), 2.12-2.08 (m, 1H), 1.90-1.84 (m, 1H), 1.80-1.74 (m, 2H), 1.63 (s, 2H).

EJEMPLO 78

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-7-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 78

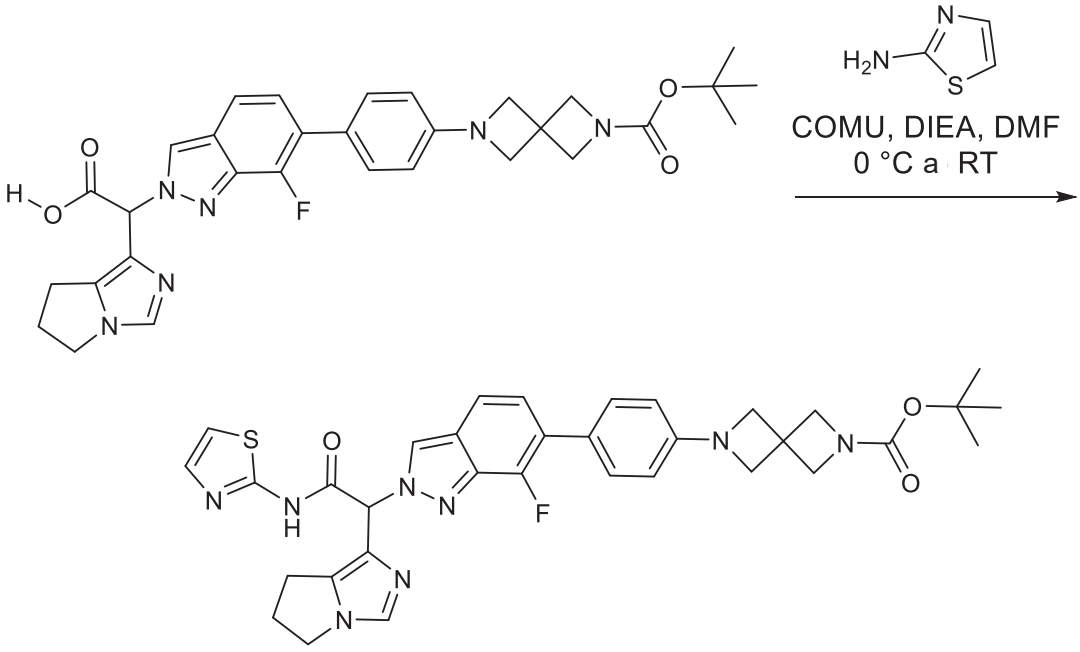
Paso 1: Ácido 2-[6-[4-(2-terc-butoxicarbonil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il)fenil]-7-fluoro-indazol-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acético



A una solución de etil 2-(6-bromo-7-fluoro-indazol-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato (*Ejemplo 2, paso 4,* 1 g, 2.46 mmoles) y terc-butil 6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato (1.18 g, 2.95 mmoles) en 1,4-dioxano (15 mL) se agregó carbonato de sodio (780.79 mg, 7.37 mmoles, 308.61 µL) en agua (2 mL). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (400.75 mg, 491.12 µmoles) se agregó a la mezcla de reacción y se desgasificó adicionalmente con nitrógeno durante 15 minutos y se calentó a 90 °C bajo nitrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró bajo

presión reducida. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El crudo se diluyó con agua (50 ml) y se lavó con acetato de etilo (50 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 5-6 con una solución acuosa de sulfato de hidrógeno y potasio al 5 % y se extrajo tres veces utilizando diclorometano (100 mL). La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera (75 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el producto deseado ácido 2-[6-[4-(2-terc-butoxicarbonil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il)fenil]-7-fluoro-indazol-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acético (1.7 g, 2.21 mmoles, rendimiento al 90.07%) como un sólido color marrón oscuro. LCMS (ESI+) m/z: 573.2 $[M+H]^+$.

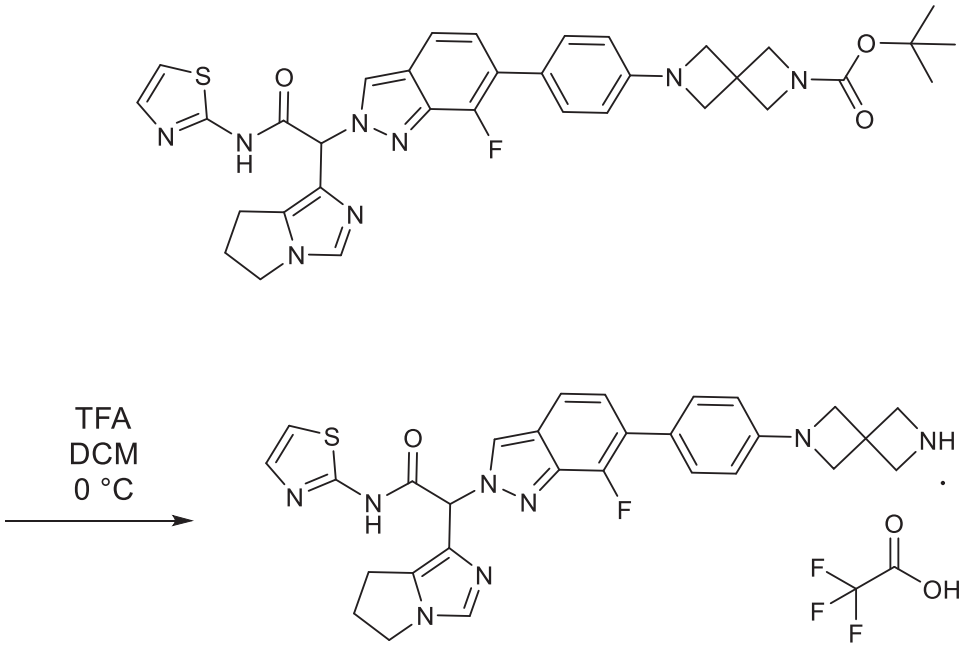
Paso 2: terc-butil 6-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-indazol-6-il]fenil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato



A una solución agitada de ácido 2-[6-[4-(2-terc-butoxicarbonil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il)fenil]-7-fluoro-indazol-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acético (1.6 g, 2.79 mmoles) en N,N-dimetilformamida (16 mL) a 0°C se agregaron N,N-Diisopropiletilamina (1.08 g, 8.38 mmoles, 1.46 mL). Hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)dimetilamino-morfolino-carbenio (1.79 g, 4.19 mmoles) se agregó a la misma temperatura. Tiazol-2-amina (419.71 mg, 4.19 mmoles) se agregó, y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agregó con agua helada y se extrajo con metanol al 10 % en diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea usando sílice (5-8 % de metanol en diclorometano) para obtener terc-butil 6-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-

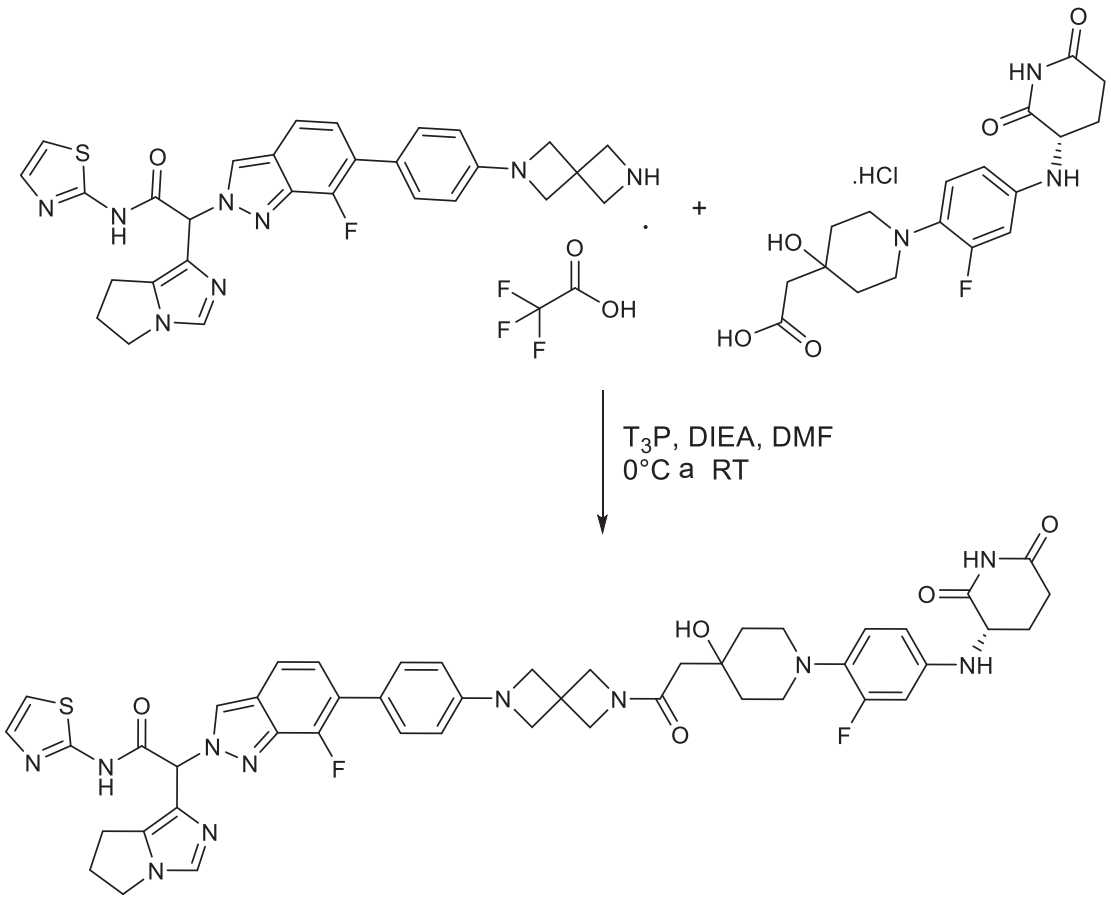
c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-indazol-6-il]fenil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato (1.25 g, 1.39 mmoles, rendimiento al 49.71%) como un sólido color marrón. LCMS (ESI+) m/z: 655.2 $[M+H]^+$

Paso 3: 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-7-fluoro-indazol-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético



A una solución agitada de terc-butil 6-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-indazol-6-il]fenil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato (400.00 mg, 610.92 µmoles) en diclorometano (6 mL) a 0°C se agregó gota a gota ácido trifluoroacético (1.74 g, 15.27 mmoles, 1.18 mL). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se trituró con éter dietílico (2 x 50 ml), se decantó y se secó para proporcionar 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-7-fluoro-indazol-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (410 mg, 373.23 µmoles, rendimiento al 61.09%) como un sólido color marrón. LCMS (ESI+) m/z: 555.2 $[M+H]^+$

Paso 4: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-7-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



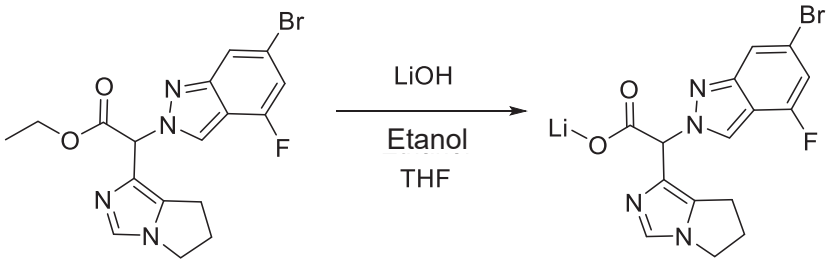
2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-7-fluoro-indazol-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (200mg, 299.10 µmoles) y clorhidrato de ácido 2-[1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (99.50 mg, 239.28 µmoles) se mezclaron en N,N-dimetilformamida (2 mL). La mezcla se enfrió a 0°C y N, N-Diisopropiletilamina (193.29 mg, 1.50 mmoles, 260.49 µL) se agregó. Se agregó anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en acetato de etilo) (114.20 mg, 358.93 µmoles) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inyectó directamente en una columna de C-18 (100 g) para su purificación (0-50 % de acetonitrilo en agua + 0.1 % de acetato de amonio durante 30 minutos, luego gradiente pronunciado hasta 100 % de acetonitrilo). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para obtener el **Compuesto 78** (28.21 mg, 30.64 µmoles, rendimiento al 10.24%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+): 915.8 [M+H]; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.81 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.60 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.10 (t, J = 8.00 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 9.60 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.57 (dd, J = 8.40, Hz, 3H), 6.51 (d, J = 15.20 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 7.20 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.29-4.21 (m, 1H), 4.02-4.09 (m, 8H), 2.92-2.84 (m, 5H), 2.23 (s, 3H), 2.13-2.05 (m, 2H), 1.89-1.71 (m, 4H), 1.63 (d, J = 11.20 Hz, 2H)

(oscurecimiento del agua).

EJEMPLO 79

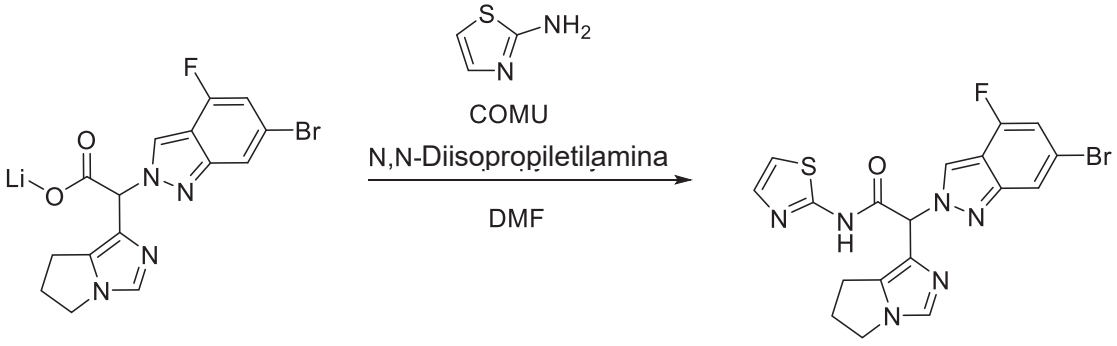
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[7-[2-[1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]fenil]-4-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 79

Paso 1: [2-(6-bromo-4-fluoro-indazol-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetil]oxilitio



A una solución agitada de etil 2-(6-bromo-4-fluoro-indazol-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato (*Ejemplo 4, paso 5,* 1.4 g, 3.44 mmoles) en tetrahidrofurano (10 mL) y etanol (10 mL) se agregó hidróxido de litio (solución acuosa 1M, 4.13 mL, 4.13 mmoles) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se secó a presión reducida. Se agregó tolueno al residuo y los volátiles se evaporaron bajo presión reducida (2 x 20 mL). El residuo crudo obtenido se trituró con éter dietílico (2 x 25 ml) y se secó completamente a presión reducida para dar 2-(6-bromo-4-fluoro-indazol-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetil]oxilitio (1.1 g, 2.77 mmoles, rendimiento al 80.59%) como un sólido color marrón pálido, que se prosiguió para el siguiente paso sin hacer sal. LCMS m/z: 379.1 / 381.1 [M+1], patrón de Br

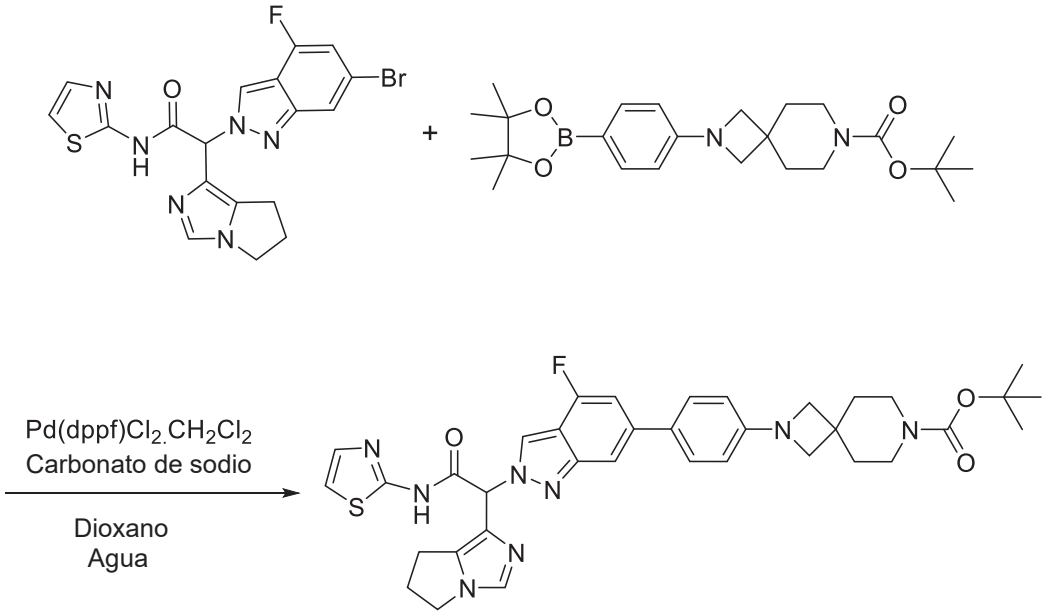
Paso 2: 2-(6-bromo-4-fluoro-indazol-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida



A una solución agitada de [2-(6-bromo-4-fluoro-indazol-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-

1-il)acetil]oxilitio (1.1 g, 2.86 mmoles) y 2-amino tiazol (429.05 mg, 4.28 mmoles) en N,N-dimetilformamida (12 mL) se agregó N,N-Diisopropiletilamina (1.11 g, 8.57 mmoles, 1.49 mL) a 0°C. y hexafluorofosfato de 1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)dimetilamino-morfolino-carbenio (1.59 g, 3.71 mmoles) se agregó a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se concentró a alto vacío para eliminar *N,N*-diisopropiletilamina y agua helada se agregó. El precipitado resultante se agitó durante 10 minutos, se filtró y se secó al alto vacío para para dar el producto 2-(6-bromo-4-fluoro-indazol-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (950 mg, 1.69 mmoles, rendimiento al 59.12%) como un sólido color marrón pálido. LCMS (m/z: 460.0 / 462.0 (M+H), Patrón de bromuro)

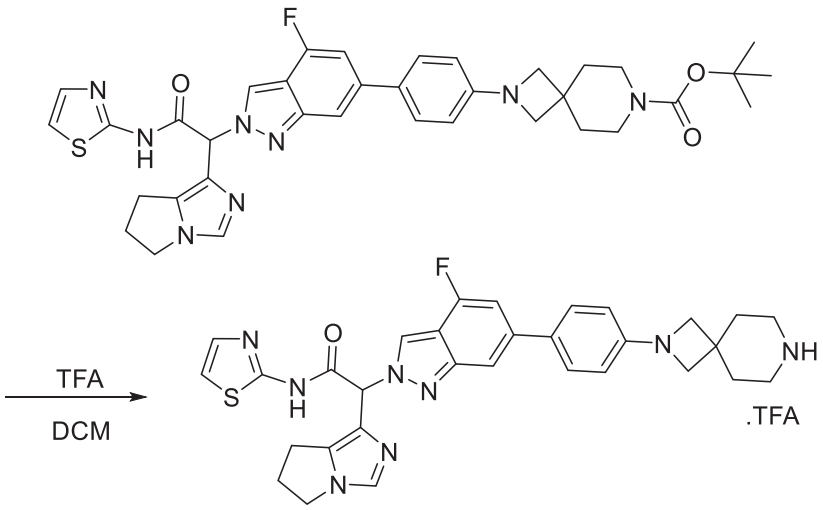
Paso 3: terc-butil 2-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-4-fluoro-indazol-6-il]fenil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-carboxilato



A una solución agitada de 2-(6-bromo-4-fluoro-indazol-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (0.5 g, 1.08 mmoles) y terc-butil 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-carboxilato (557.16 mg, 1.30 mmoles) en 1,4-dioxano (15 mL) y agua (3 mL) se agregó carbonato de sodio (344.63 mg, 3.25 mmoles, 136.22 µL). La mezcla de reacción se desgasificó bajo nitrógeno durante 25 minutos. El [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (177.03 mg, 216.77 µmoles) se agregó en la mezcla de reacción y continuó desgasificándose durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró sobre celite. El celite se lavó con metanol al 10 % en diclorometano (100ml). El filtrado se concentró bajo presión reducida. El compuesto se purificó mediante

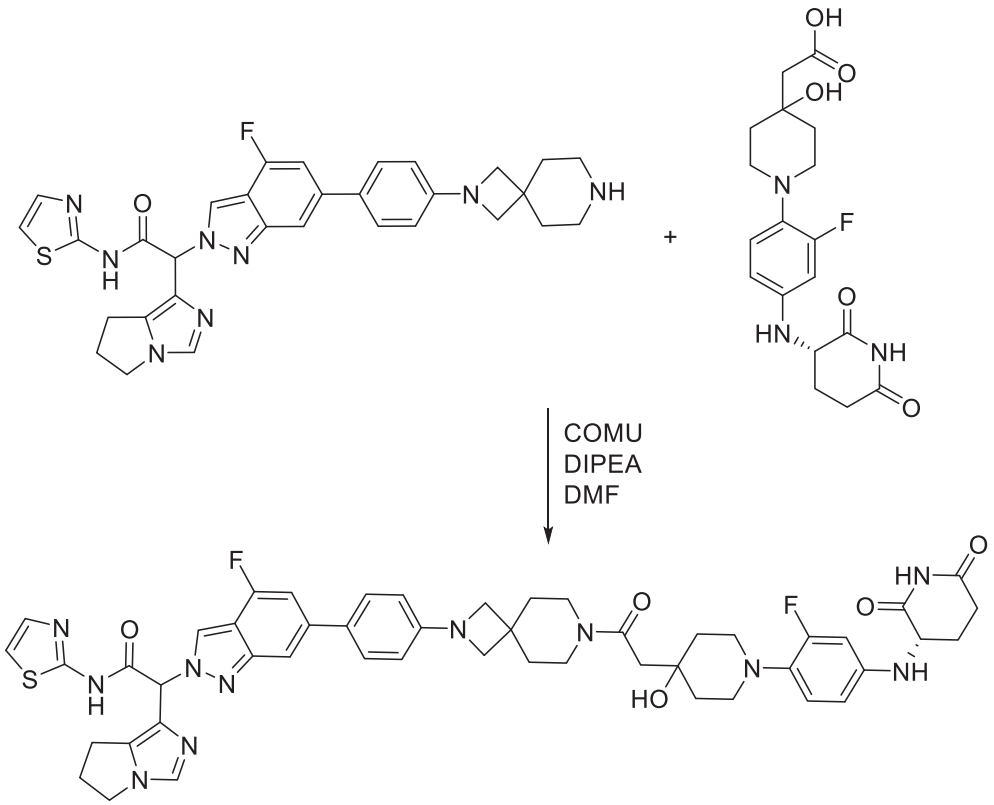
cromatografía en columna de gel de sílice (0% a 10% de metanol en diclorometano). Las fracciones puras se evaporaron a presión reducida para producir terc-butil 2-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-4-fluoro-indazol-6-il]fenil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-carboxilato (255 mg, 155.21 µmoles, rendimiento al 14.32%) como un sólido color marrón claro. LCMS (m/z: 683.2 [M+1])

Paso 4: 2-[6-[4-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)fenil]-4-fluoro-indazol-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida



A una solución agitada de terc-butil 2-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-4-fluoro-indazol-6-il]fenil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-carboxilato (300 mg, 439.36 µmoles) en diclorometano (3 mL) a 0°C se agregó ácido trifluoroacético gota a gota (250.49 mg, 2.20 mmoles, 169.25 µL). Después de la adición, dejar que la reacción se agite a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo obtenido se trituró con éter dietílico (2 X 30 ml). El sólido se secó al vacío para dar 2-[6-[4-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)fenil]-4-fluoro-indazol-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (305 mg, 278.68 µmoles, rendimiento al 63.43%) como un compuesto sólido blanquecino. LCMS (m/z: 583.2, [M+1])

Paso 5: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[7-[2-[1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]fenil]-4-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

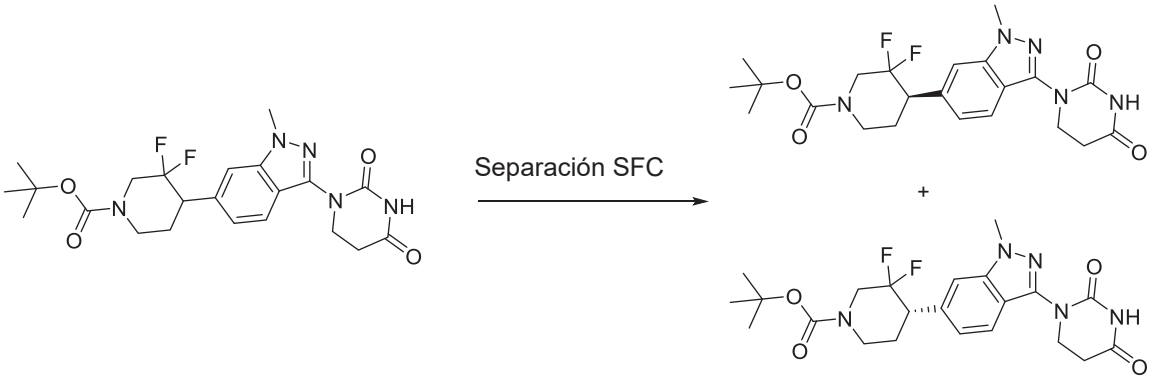


A una solución agitada de 2-[6-[4-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)fenil]-4-fluoro-indazol-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (252.22 mg, 362.02 µmoles) y clorhidrato de ácido 2-[1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (150 mg, 360.71 µmoles) en N,N-dimetilformamida (4 mL) se agregó N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (233.09 mg, 1.80 mmoles, 314.14 µL) a 0°C y COMU (185.38 mg, 432.86 µmoles) se agregó a la misma temperatura y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inyectó directamente en una columna de C-18 (100 g) para la purificación (0-55 % de acetonitrilo en agua (con 0.1 % de acetato de amonio) durante 30 minutos, luego gradiente pronunciado hasta 100 % de acetonitrilo). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para obtener el **Compuesto 79** (51.84 mg, 52.99 µmoles, rendimiento al 14.69%) como un sólido color gris. LCMS m/z: 943.8 (M+H), ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.82 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.69-7.51 (m, 5H), 7.29 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J=12.4 Hz, 1H), 6.89-6.81 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.53-6.40 (m, 4H), 5.78 (d, J=7.6Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.29-4.19 (m, 1H), 4.07-4.00 (m, 2H), 3.70-3.52 (m, 4H), 3.39-3.31 (m, 4H), 2.93-2.51 (m, 6H), 1.87-1.63 (m, 10H) (oscurecimiento del solvente y agua).

Intermediarios

Intermediarios Z1 y Z2

Preparación de terc-Butil (4R)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato y terc-Butil (4S)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato por medio de separación de SFC quiral

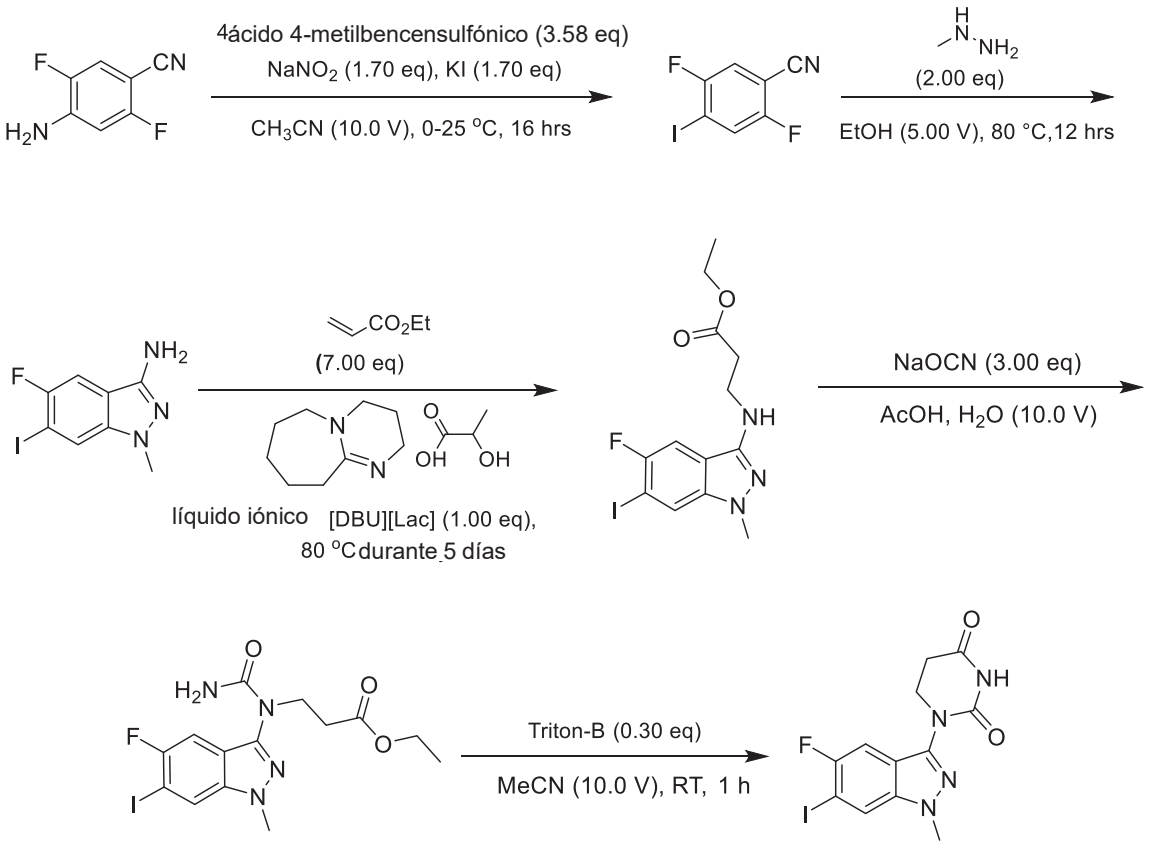


Terc-butil 4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato racémico se resolvió utilizando la separación de SFC en las siguientes condiciones:
Peso de la muestra: 5.06 g
Columna: ChiralCel OD-H 21 x 250 mm
Fase móvil: 20% 2-Propanol en CO2
Velocidad de flujo: 70 mL/min
Muestra: Cada muestra de 1 g se disolvió en 25 mL de etanol y 25 mL de diclorometano.
Inyección: 1 mL
Detección: 220nm

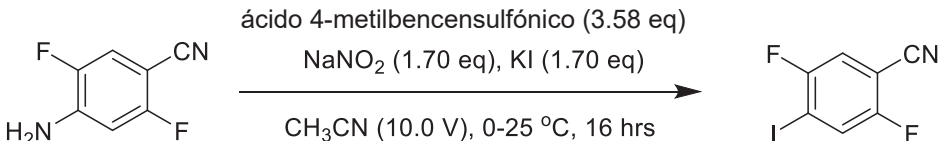
El primer conjunto de fracciones de elución se recolectó y se evaporó para producir *terc*-Butil (4R)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato (2.21 g, rendimiento al 43%, 100%ee) utilizando las siguientes condiciones analíticas. Tiempo de retención de SFC: 3.18 min (25% de iso-propanol en CO_2 supercrítico, OD-H 4.6 x 100 mm, 40ºC 4 mL /min,689476 Pa, inyección de 5 µL (Etanol), LCMS: 464 (M+H)

El segundo conjunto de fracciones de elución se recolectó y se evaporó para producir *terc*-Butil (4S)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato (2.21 g, rendimiento al 43%, 100%ee) utilizando las siguientes condiciones analíticas. Tiempo de retención: 4.07 min (25% de iso-propanol en CO_2 supercrítico, OD-H 4.6 x 100 mm, 40ºC 4 mL /min,689476 Pa, inyección de 5 µL (Etanol), LCMS: 464 (M+H)

Intermediario Y: Síntesis de 1-(5-fluoro-6-yodo-1-metil-1H-indazol-3-il)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona

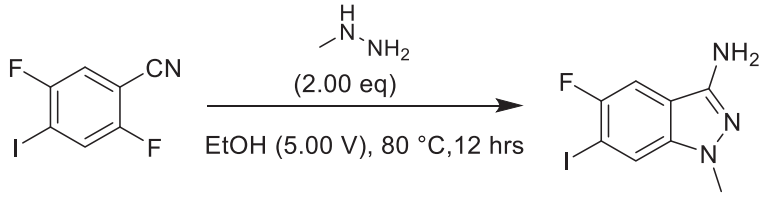


Paso 1: 2,5-difluoro-4-yodobenzonitrilo



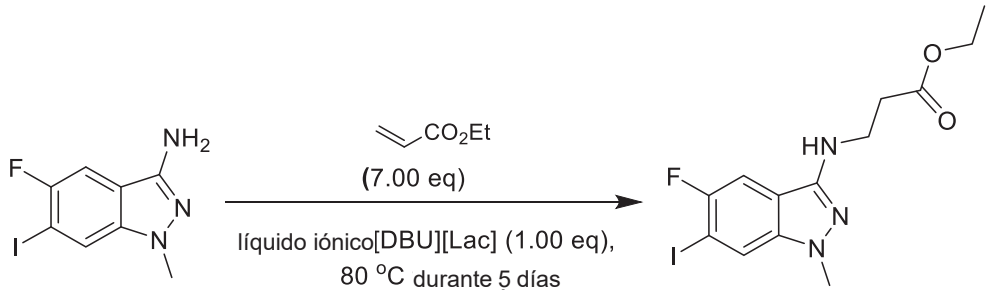
Una mezcla del compuesto 4-amino-2,5-difluorobenzonitrilo (52.0 g, 0.33 moles), ácido 4-metilbencensulfónico (208 g, 1.21 moles) en acetonitrilo (1.06 L) se agitó durante 4 h a 15 °C. Se agregaron al reactor nitrito de sodio (39.6 g, 0.57 moles) y yoduro de potasio (95.2 g, 0.57 moles) a 0 °C. Luego, la mezcla se agitó durante 12 h a 15 °C. La mezcla se extinguió con sulfito ácido de sodio acuoso (200 mL, 3,85 X por volumen). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (500 mL, 9.61 X por volumen). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (200 mL, 3.85 X por volumen), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. 2,5-difluoro-4-yodobenzonitrilo (40 g, rendimiento al 47.7%). ^{1}H RMN: 400 MHz, $CDCl_3$. δ 7.39 (s, 1H), 7.12 - 7.00 (m, 1H).

Paso 2: Síntesis de 1-(5-fluoro-6-yodo-1-metil-1H-indazol-3-il)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona



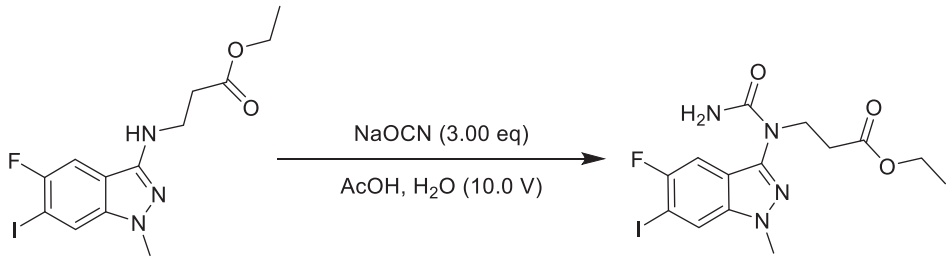
Una mezcla de 2,5-difluoro-4-yodobenzonitrilo (60.0 g, 0.22 moles) y compuesto metil hidrazina (59.6 mL, 0.45 moles) en etanol (600 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces a 15 °C, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró al vacío bajo presión reducida. El residuo sólido amarillo se trituró con etanol (120 mL) a 15 °C durante 5 h y se filtró para dar el compuesto 5-fluoro-6-yodo-1-metil-1H-indazol-3-amina (54.5 g, rendimiento al 82.7%) como un sólido color blanco. LCMS (ESI+): 292.1 (M+H).

Paso 3: etil 3-((5-fluoro-6-yodo-1-metil-1H-indazol-3-il)amino)propanoato



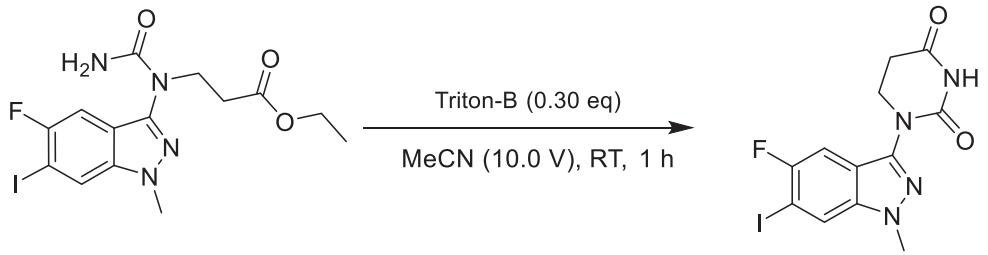
Una mezcla del compuesto 5-fluoro-6-yodo-1-metil-1H-indazol-3-amina (54.5 g, 220 mmoles), compuesto de etil acrilato (142 mL, 1.31 moles) y [DBU]•[Lac] (26.4 g, 180 mmoles) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 120 h bajo una atmósfera de N_2. El residuo se diluyó con diclorometano (500 mL) y agua (500 mL), las capas orgánicas se lavaron con salmuera (300 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice, éter de petróleo/acetato de etilo=50/1 a 1/1). Etil 3-((5-fluoro-6-yodo-1-metil-1H-indazol-3-il)amino)propanoato (35 g, 89.2 mmoles, rendimiento al 47.7%) se obtuvo como un sólido color amarillo. LCMS (ESI+): 392.0 (M+H).

Paso 4: etil 3-(1-(5-fluoro-6-yodo-1-metil-1H-indazol-3-il)ureido)propanoato



Una mezcla de etil 3-((5-fluoro-6-yodo-1-metil-1H-indazol-3-il)amino)propanoato (50.0 g, 0.39 moles, 1.00 eq), cianato de sodio (24.9 g, 0.38 moles, 3.00 eq) en ácido acético (225 mL) y agua (75.0 mL) se agitó a 15 °C durante 3 h. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (150 mL, 3.X por volumen). La fase orgánica combinada se lavó con solución saturada y acuosa de bicarbonato de sodio (150 mL, 3.00 X por volumen), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar etil 3-(1-(5-fluoro-6-yodo-1-metil-1H-indazol-3-il)ureido)propanoato (32. 0 g, rendimiento al 56.6%) como un sólido color blanco. LCMS (ESI+): 417.1 (M+H).

Paso 5: 1-(5-fluoro-6-yodo-1-metil-1H-indazol-3-il)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona

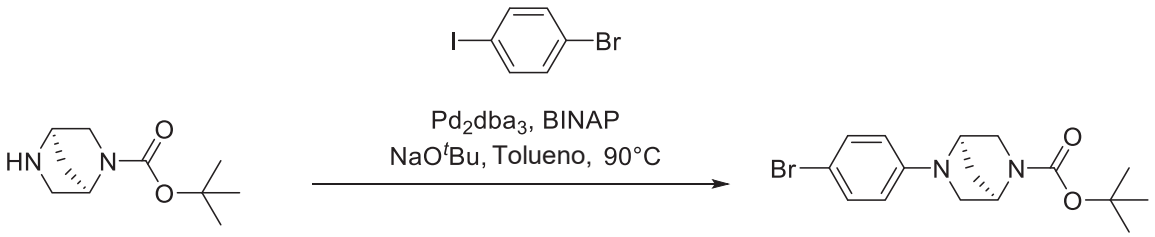


Una mezcla de etil 3-(1-(5-fluoro-6-yodo-1-metil-1H-indazol-3-il)ureido)propanoato (32.0 g, 73.0 mmoles, 1.00 eq) y Triton B (22.0 mmoles, 4.02 mL, 0.30 eq) en acetonitrilo (320 mL) se agitó a 15 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró para dar una torta y la torta se concentró a presión reducida para dar 1-(5-fluoro-6-yodo-1-metil-1H-indazol-3-il)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona (24.0 g, rendimiento al 83.9%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+) : 389.0 (M+H), ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) : δ 10.56 (s, 1H), 8.27 - 8.01 (m, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.95 - 3.90 (m, 2H), 2.79 - 2.73 (m, 2H)

EJEMPLO 80

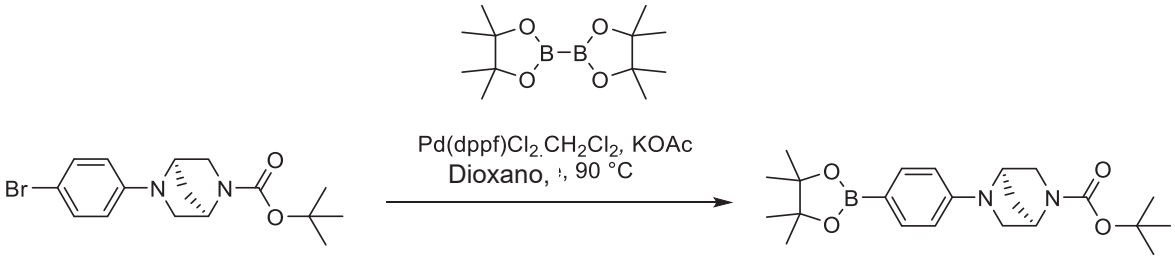
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[(1R,4R)-2-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-5-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 80

Paso 1: *terc*-Butil (1R,4R)-5-(4-bromofenil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato



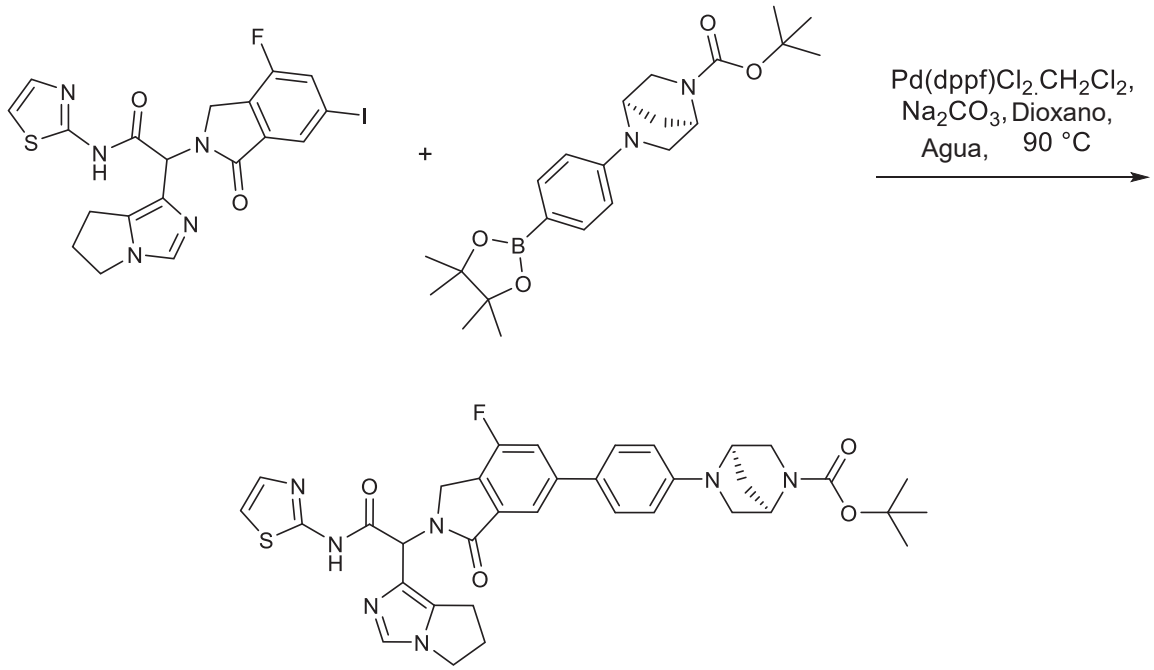
En un tubo sellado de 100 mL que contiene una solución bien agitada de *terc*-butil (1R,4R)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato (1.00 g, 5.04 mmoles) y 1-bromo-4-yodo-benceno (3.57 g, 12.61 mmoles) en tolueno anhidro (20 mL) se agregó *terc*-butóxido de sodio (1.45 g, 15.13 mmoles) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se desgasificó burbujeando gas nitrógeno durante 10 minutos. Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (230.94 mg, 252.19 µmoles), *rac*-BINAP (314.07 mg, 504.38 µmoles) se agregaron a la mezcla de reacción, y se desgasificaron además con gas nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó en un bloque de calentamiento a 90°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con agua helada (100 mL) y se extrajo utilizando acetato de etilo (3 x 150 mL). La capa orgánica se lavó adicionalmente con una solución de salmuera (150 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando sílice (0-20 % de acetato de etilo en éter de Pet) para obtener *terc*-butil (1R,4R)-5-(4-bromofenil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato (1.45 g, 3.79 mmoles, rendimiento al 75.11%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+) m/z: 353.1 $[M+H]^+$.

Paso 2: *terc*-Butil (1R,4R)-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato



En un matraz de fondo redondo de doble cuello de 100 mL que contiene una solución bien agitada de *terc*-butil (1R,4R)-5-(4-bromofenil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato (1.45 g, 4.10 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-oxaborolano (1.04 g, 4.10 mmoles) en 1,4-dioxano anhidro (20 mL) se agregó acetato de potasio (1.21 g, 12.31 mmoles) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se desgasificó burbujeando gas nitrógeno durante 10 minutos. [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (87.02 mg, 106.55 µmoles) se agregaron a la mezcla de reacción y se desgasificaron adicionalmente con gas nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 h en atmósfera inerte. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con agua helada (50 mL) y se extrajo utilizando acetato de etilo (3x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron adicionalmente con una solución de salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando gel de sílice (0-10% de acetato de etilo en éter de Pet) para obtener *terc*-butil (1R,4R)-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato (720 mg, 1.43 mmoles, rendimiento al 34.72%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+) m/z: 401.2 $[M+H]^+$.

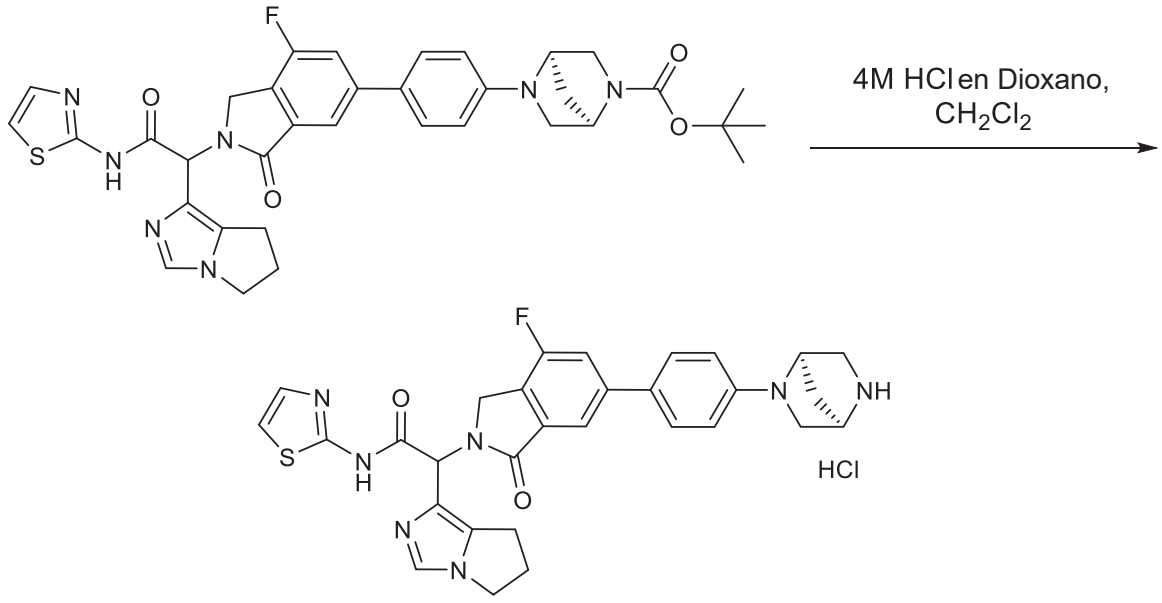
Paso 3: *terc*-Butil (1R,4R)-5-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato



En un matraz de fondo redondo de doble cuello de 100 mL que contiene una solución bien agitada

de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (800 mg, 1.53 mmoles) y *terc*-butil (1R,4R)-5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato (795.55 mg, 1.99 mmoles) en 1,4-dioxano anhidro (15 mL) se agregó carbonato de sodio (405.07 mg, 3.82 mmoles, 160.11 µL) en agua (3 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se desgasificó burbujeando gas nitrógeno durante 10 minutos. [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (87.02 mg, 106.55 µmoles) se agregó al mismo y además se desgasificó con gas nitrógeno durante 5 mins. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C en un bloque de calentamiento durante 16 h en atmósfera inerte. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con agua helada (50 mL) y se extrajo utilizando acetato de etilo (3 x 100 mL). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna usando sílice (0-3 % de metanol en diclorometano) para obtener *terc*-butil (1R,4R)-5-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato (420 mg, 570.28 µmoles, rendimiento al 37.30%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+) m/z: 670.0 $[M+H]^+$.

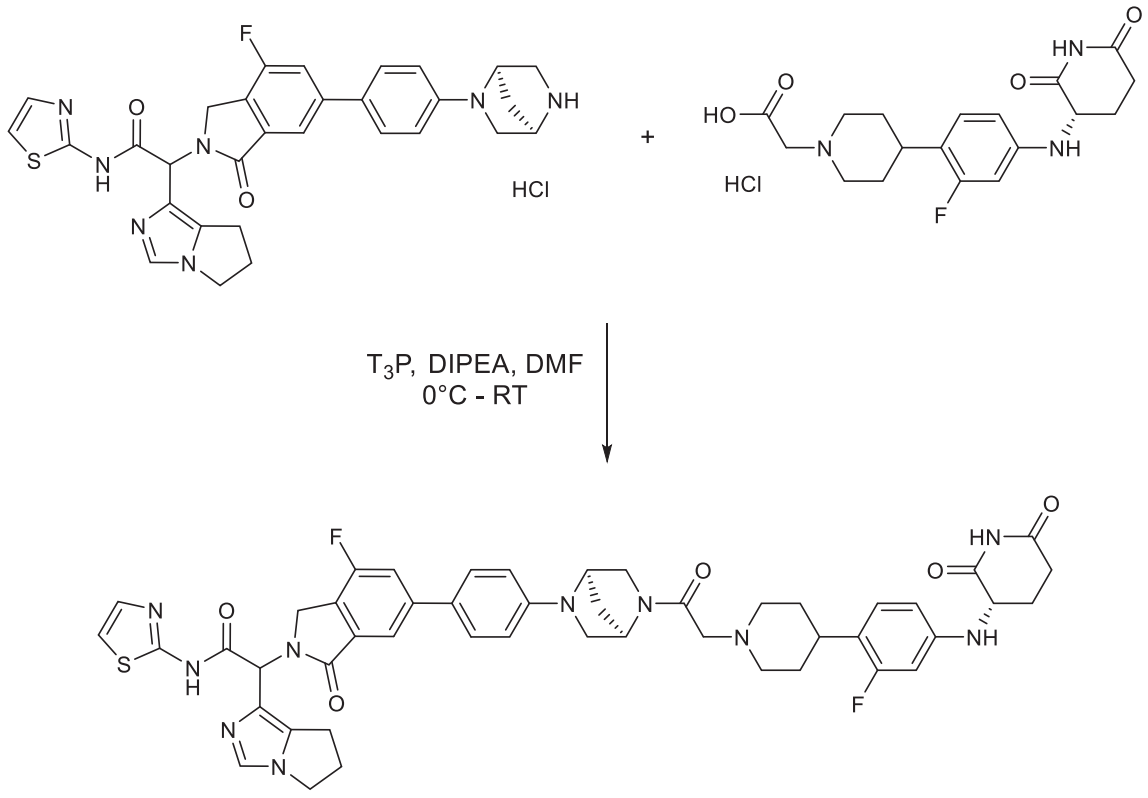
Paso 4: 2-[6-[4-[(1R,4R)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida



En un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 50 mL que contiene una solución bien agitada de *terc*-butil (1R,4R)-5-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-carboxilato (420 mg,

627.08 µmoles) en diclorometano anhidro (5 mL) se agregó solución de cloruro de hidrógeno (4.0 M en 1,4-dioxano, 228.64 mg, 6.27 mmoles, 285.80 µL) gota a gota a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico para obtener 2-[6-[4-[(1R,4R)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (370 mg, 598.33 µmoles, rendimiento al 95.41%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+) m/z: 570.0 $[M+H]^+$.

Paso 5: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[(1R,4R)-2-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-5-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



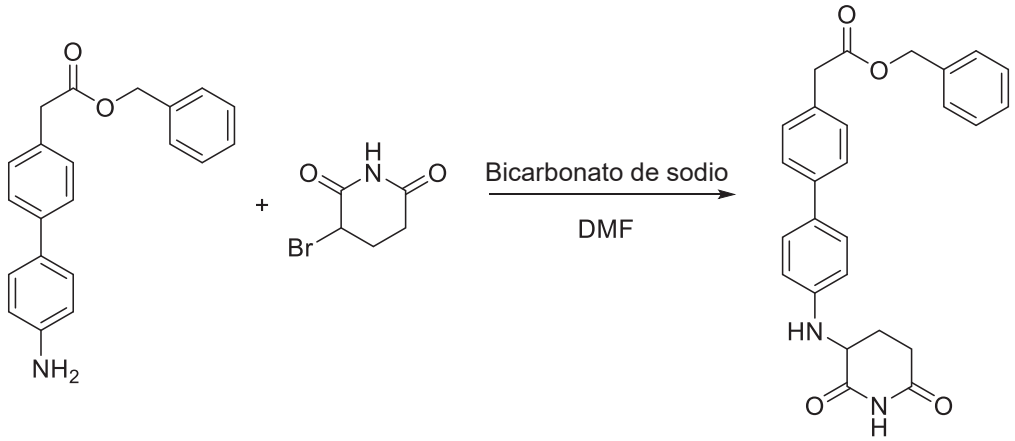
En un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 10 mL que contiene una solución bien agitada de 2-[6-[4-[(1R,4R)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida; clorhidrato (100 mg, 164.99 µmoles) y clorhidrato de ácido 2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acético (79.16 mg, 197.98 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (2 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó *N, N*-diisopropiletilamina anhidra (127.94 mg, 989.92 µmoles, 172.42 µL) a 0°C. Se agregó

solución de anhídrido propilfosfónico (≥50 % en peso en acetato de etilo, 131.24 mg, 412.46 µmoles) a la misma temperatura y la mezcla de reacción se agitó además durante 1 hora mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (10 mL) y el precipitado sólido se filtró. El sólido se lavó con agua y se secó. El crudo se purificó utilizando HPLC Prep (Método de purificación: Columna: X-Bridge C8 (50 x 4.6 mm), 3.5 micras; (Fase móvil A: 10 mM de acetato de amonio en agua milli-q; Fase móvil B: acetonitrilo); Velocidad de flujo: 15 mL\min. Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para obtener el **Compuesto 80** (67 mg, 73.17 µmoles, rendimiento al 44.35%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+) m/z: 916.4 $[M+H]^+$. 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.49 (s, 1H), 10.75 (s, 1H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.72-7.68 (m, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (bs, 1H), 7.23 (bs, 1H), 7.03 (t, J = 8.80 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 8.40 Hz, 2H), 6.47 (t, J = 14.40 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 13.60 Hz, 1H), 6.20-6.13 (m, 2H), 6.02 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 5.84 (d, J = 6.80 Hz, 1H), 4.92-4.79 (m, 2H), 4.66 (d, J = 27.60 Hz, 1H), 4.38-4.29 (m, 1H), 4.23-4.19 (m, 1H), 4.00-3.98 (m, 2H), 3.89-3.68 (m, 1H), 3.65-3.54 (m, 1H), 3.37-3.33 (m, 1H), 3.30-3.21 (m, 2H), 3.04-3.00 (m, 2H), 2.83-2.72 (m, 3H), 2.68-2.51 (m, 1H), 2.34-2.11 (m, 3H), 2.11-1.87 (m, 4H), 1.68-1.66 (m, 2H), 1.59-1.25 (m, 2H). [48H esperado, 47H observado (oscurecimiento del agua)].

EJEMPLO 81

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]fenil]acetil]-4-piperidil]oxi]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 81

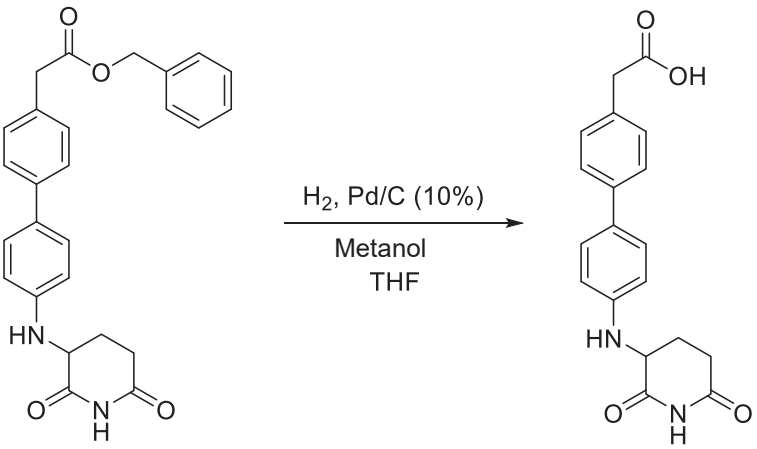
Paso 1: Bencil 2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]fenil]acetato



A una solución agitada de bencil 2-[4-(4-aminofenil)fenil]acetato (CAS# 70957-50-5, 1.6 g, 5.04 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (15 mL) se agregó bicarbonato de sodio (2.54 g, 30.25 mmoles, 1.18 mL) a 25 °C seguido de la adición de 3-bromopiperidina-2,6-diona (3.87 g, 20.17 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 12 h. La mezcla de reacción de concentró bajo presión

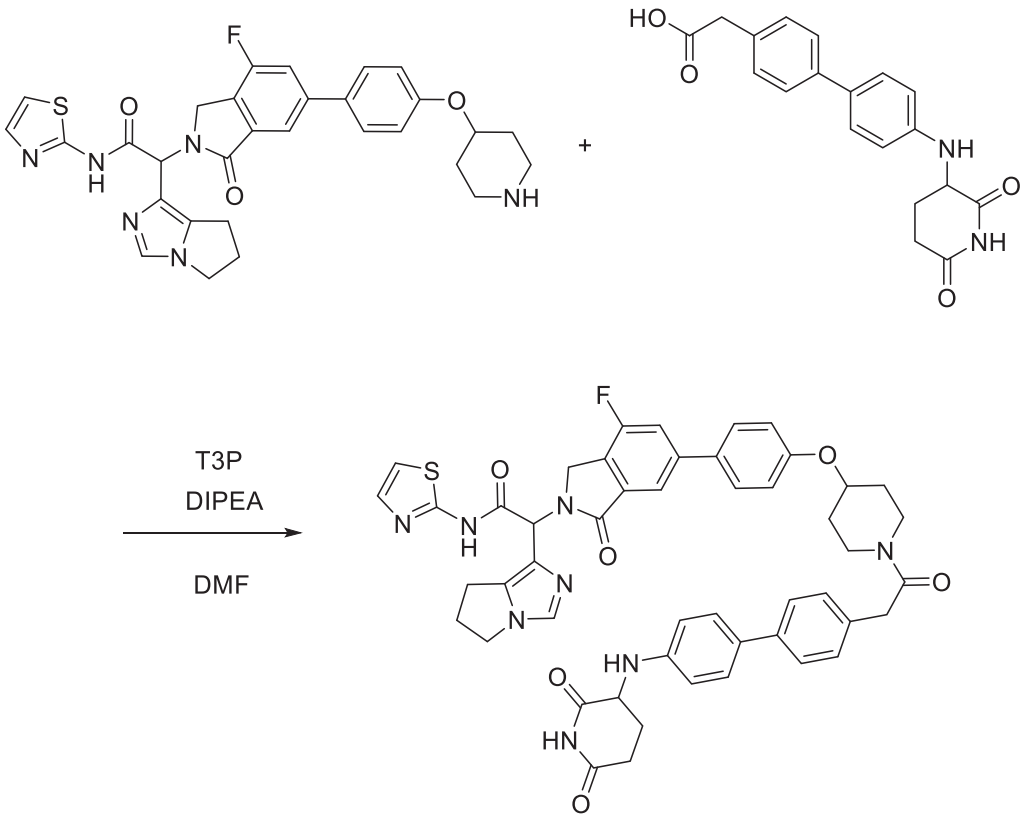
reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando el instrumento Isolera. El producto se eluyó en acetato de etilo al 60 %/éter de petróleo para obtener el bencil 2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]fenil]acetato (1.5 g, 2.69 mmoles, rendimiento al 53.33%). LCMS m/z 429.1 ($M+H^+$).

Paso 2: Ácido 2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]fenil]acético



A una solución agitada de bencil 2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]fenil]acetato (1.5 g, 3.50 mmoles) en tetrahidrofurano (100 mL) y Metanol (50 mL) se agregó Paladio, 10% sobre carbono, Tipo 487, se secó (372.55 mg, 3.50 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó y se agitó a temperatura ambiente bajo la presión de un globo de hidrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El sólido se lavó con éter dietílico para proporcionar ácido 2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]fenil]acético (600 mg, 1.48 mmoles, rendimiento al 42.30%). LCMS m/z 339.1 (M+H+).

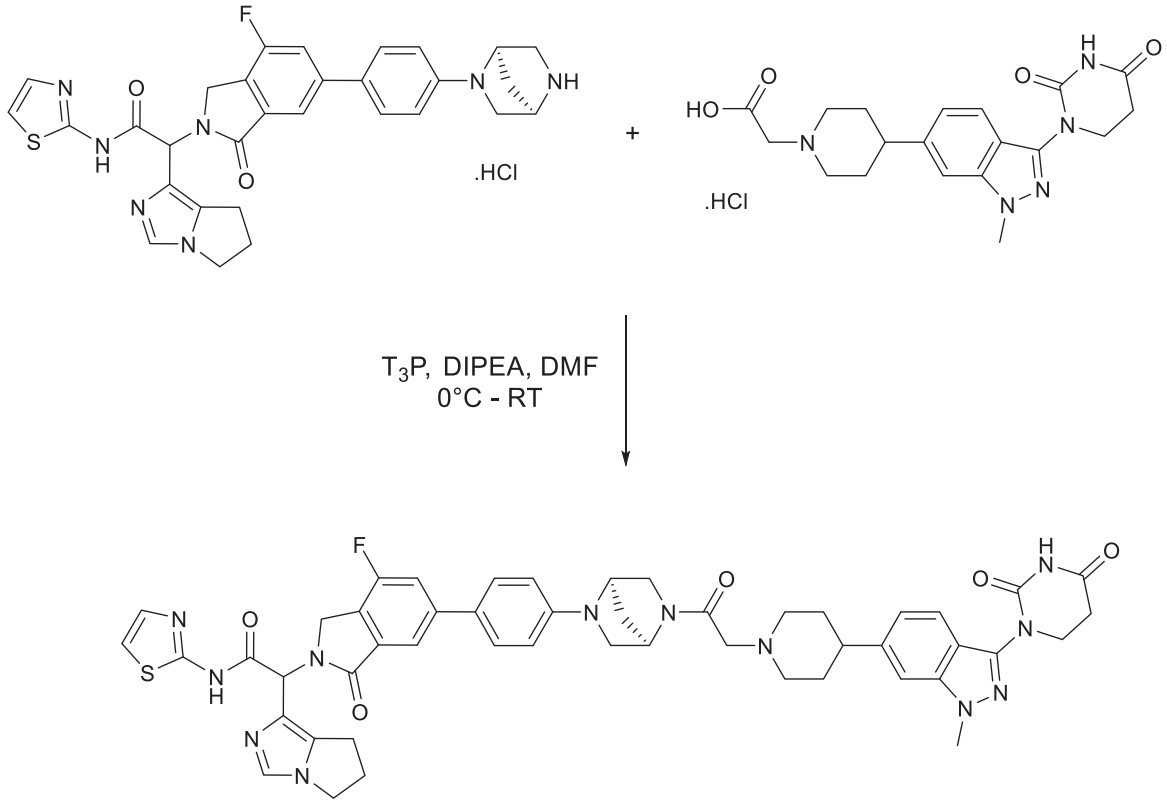
Paso 3: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[[1-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]fenil]acetil]-4-piperidil]oxi]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



A una solución de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[4-(4-piperidiloxi)fenil]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (0.1 g, 164.17 µmoles, 021) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) se agregó ácido 2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]fenil]acético (66.66 mg, 197.01 µmoles) y solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en acetato de etilo) (104.47 mg, 328.35 µmoles) y se agitó durante 5 min a 0°C. Se agregó N,N-diisopropiletilamina (63.65 mg, 492.52 µmoles, 85.79 µL) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (columna AGILENT C18 usando 55 % de agua con 0.1 % de acetato de amonio en acetonitrilo como eluyente). Las fracciones recolectadas se liofilizaron para obtener el producto deseado **Compuesto 81** (15.63 mg, 17.00 µmoles, rendimiento al 10.36%) como un sólido blanquecino. LCMS m/z : 893.3 (M+H), ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.48 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 7.78-7.71 (m, 4H), 7.58 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.80 Hz, 3H), 7.26 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 6.04-6.02 (m, 2H), 4.90-4.86 (m, 1H), 4.70-4.67 (m, 1H), 4.43-4.37 (m, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 4.02-3.92 (m, 3H), 3.90.1-3.75 (m, 3H), 2.78-2.76 (m, 1H), 2.75-2.73 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 4H), 2.34-2.33 (m, 1H), 1.95-1.76 (m, 3H), 1.54-1.51 (m, 2H).

EJEMPLO 82

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[(1R,4R)-2-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-1-piperidil]acetil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-5-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida Compuesto 82



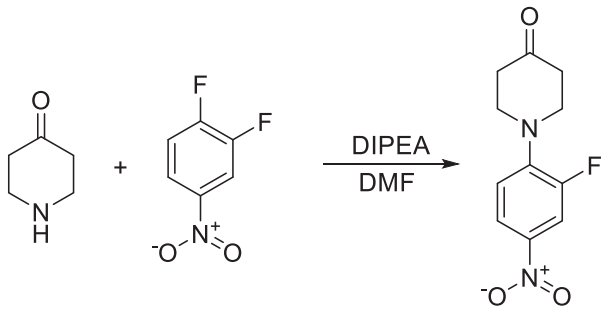
En un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 10 mL que contiene una solución bien agitada de 2-[6-[4-[(1R,4R)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida; clorhidrato (100 mg, 164.99 µmoles) y ácido 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-1-piperidil]acético; clorhidrato (83.52 mg, 197.98 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (1 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó *N,N*-diisopropiletilamina anhidra (127.94 mg, 989.92 µmoles, 172.43 µL) a 0 °C. Se agregó solución de anhídrido propilfosfónico (≥50 % en peso en acetato de etilo, 131.24 mg, 412.46 µmoles) a la misma temperatura y la mezcla de reacción se agitó además durante 1 hora mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (10 mL) y el sólido se filtró. El sólido se lavó con agua y se secó. El crudo se purificó utilizando HPLC Prep (Método de purificación: Columna: X-Bridge C8 (50 x 4.6 mm), 3.5 micras; (Fase móvil A: 10 mM de acetato de amonio en agua ; Fase móvil B: acetonitrilo); Velocidad de flujo: 15 mL/min. Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para obtener el **Compuesto 82** (30 mg, 31.07 µmoles, rendimiento al 18.83%) como

un sólido blanquecino. LCMS (ESI+) m/z: 937.3 $[M+H]^+$. 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.49 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.65 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 6.00 Hz, 1H), 7.60-7.58 (m, 1H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.26 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 8.40 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 4.80 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.81-4.71 (m, 2H), 4.63 (bs, 1H), 4.20 (dd, J = 17.80, 4.40 Hz, 1H), 3.99-3.87 (m, 7H), 3.81-3.58 (m, 2H), 3.41-3.33 (m, 1H), 3.28-3.24 (m, 2H), 3.22-2.89 (m, 4H), 2.78-2.72 (m, 3H), 2.68-2.57 (m, 1H), 2.45-2.34 (m, 1H), 2.25-2.05 (m, 3H), 1.97-1.91 (m, 2H), 1.41-1.83 (m, 4H).

EJEMPLO 83

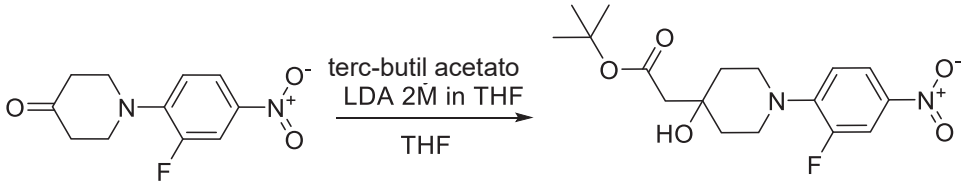
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[4-[2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 83

Paso 1: 1-(2-fluoro-4-nitro-fenil)piperidin-4-ona



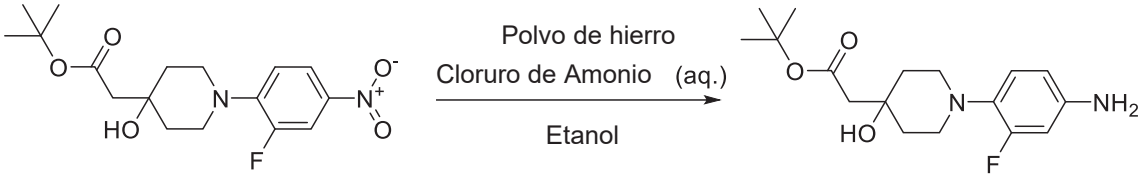
A una solución de piperidin-4-ona (15.0 g, 151.31 mmoles), 1,2-difluoro-4-nitro-benceno (24.07 g, 151.31 mmoles, 16.72 mL) en *N,N*-dimetilformamida (30 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (78.22 g, 605.26 mmoles, 105.42 mL) y se calentó a 110 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (500 mL) y se lavó con agua fría (150 mL). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (150 mL) se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (40 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 1-(2-fluoro-4-nitro-fenil)piperidin-4-ona (21 g, 77.93 mmoles, rendimiento al 51.50%) como un sólido color marrón. LCMS, m/z: 238.9 $[M+H]^+$

Paso 2: Síntesis de *terc*-butil 2-[1-(4-amino-2-fluoro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato



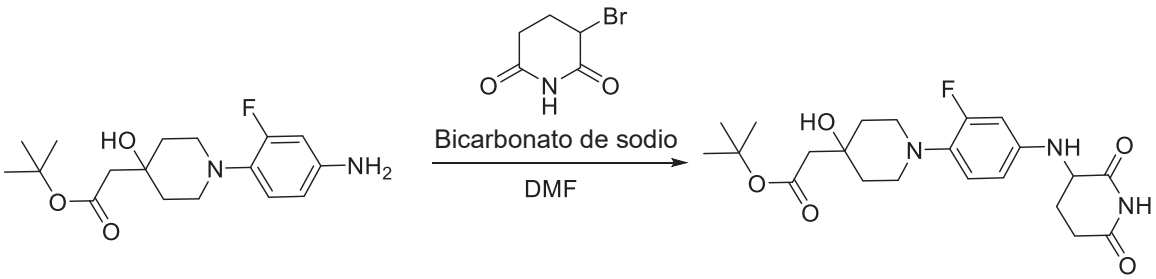
A una solución agitada de *terc*-butil acetato (1.76 g, 15.11 mmoles, 2.03 mL) en tetrahidrofurano (25 mL) se agregó gota a gota diisopropilamida de litio (2 M en tetrahidrofurano, 12.59 mL) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 45 minutos. 1-(2-Fluoro-4-nitro-fenil)piperidin-4-ona (3 g, 12.59 mmoles) disuelto en tetrahidrofurano (15 mL) se agregó a -78 °C . La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se extinguió con una solución saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) (eluyente: 30% a 40% de acetato de etilo en éter de petróleo) para producir *terc*-butil 2-[1-(2-fluoro-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (2.7 g, 7.01 mmoles, rendimiento al 55.66%) como sólido pegajoso de color amarillo claro. LCMS (355.1 (M+H)+)

Paso 3: *terc*-Butil 2-[1-(4-amino-2-fluoro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato



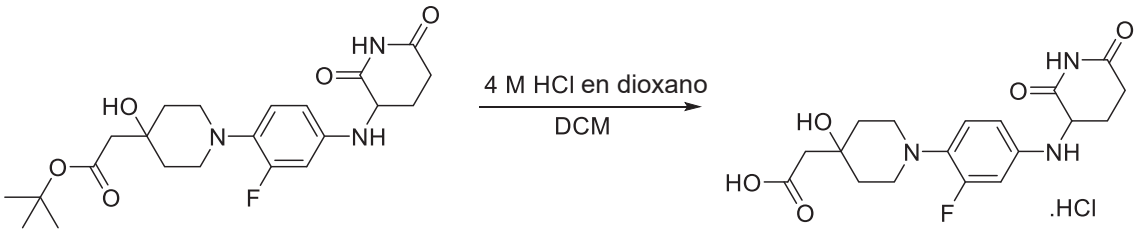
A una solución de *terc*-butil 2-[1-(2-fluoro-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (1.5 g, 4.23 mmoles) en etanol (10 mL) y agua (2 mL) se agregaron polvo de hierro (1.18 g, 21.16 mmoles, 150.37 µL) y cloruro de amonio (679.26 mg, 12.70 mmoles, 443.96 µL). La reacción se agitó a 70 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y la torta del filtro se lavó con acetato de etilo (60 mL). El filtrado se lavó con agua (20 mL), bicarbonato de sodio acuoso (20 mL) y salmuera (20 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para producir un residuo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 70 % en éter de petróleo para producir *terc*-butil 2-[1-(4-amino-2-fluoro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (1.2 g, 3.44 mmoles, rendimiento al 81.28%) como un sólido pegajoso color marrón. LCMS m/z: 325.1 [M+H], ^{1}HRMN (DMSO-d6) 8.02-7.89 (m, 2H), 7.23-7.05 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.55-3.43 (m, 2H), 3.22-3.19 (m, 2H), 2.36 (s, 2H), 1.88-1.64 (m, 3H), 1.41 (s, 9H).

Paso 4: *terc*-Butil 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato



A una solución agitada de *terc*-butil 2-[1-(4-amino-2-fluoro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (1 g, 3.08 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (10 mL) se agregaron bicarbonato de sodio (517.94 mg, 6.17 mmoles, 239.79 µL) bajo una atmósfera de nitrógeno en un tubo sellado de 25 mL. El frasco se selló y se calentó a 60 °C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite, se lavó 2 veces con acetato de etilo y el filtrado se concentró a presión reducida a 35 °C. El residuo crudo se purificó sobre columna de sílice (malla 100-200) eluyendo con 65-70 % de acetato de etilo:éter de petróleo para proporcionar *terc*-butil 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (760 mg, 1.67 mmoles, rendimiento al 54.11%) como un sólido blanquecino. LCMS m/z: 436.0 [M+H]. ^{1}H-RMN (DMSO-d6): 10.79 (s, 1H), 6.87-6.80 (m, 1H), 6.52 (dd, *J* = 13.6 Hz, 3.6 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 3.7 Hz, 1.6 Hz, 1H), 4.89 (d, J= 3.6 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.30-4.19 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, 4H), 2.78-2.51 (m, 3H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.13-2.01 (m, 2H), 1.95-1.63 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

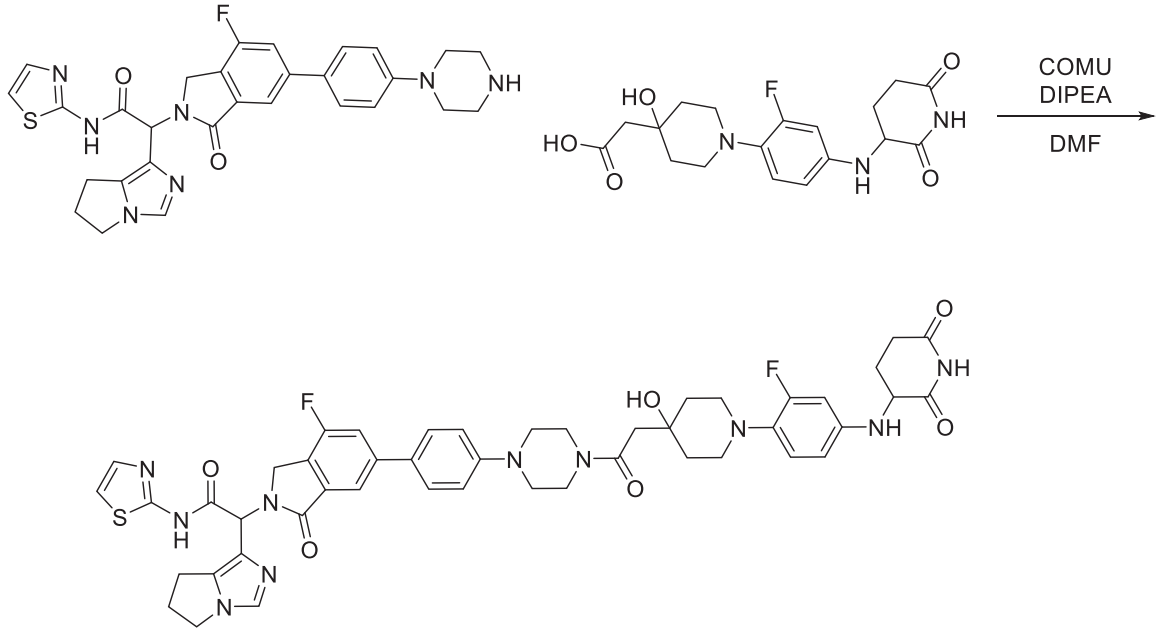
Paso 5: Clorhidrato de ácido 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético



A una solución agitada de *terc*-butil 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (1.0 g, 2.30 mmoles) en diclorometano (10 mL) se agregó cloruro de hidrógeno (4M en 1,4-dioxano, 400 mmoles, 10 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar clorhidrato de ácido 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (900 mg, 2.16 mmoles, rendimiento al 93.89%) como un sólido blanquecino. LCMS m/z 380.2 $(M+H)^{+}$.

Paso 6: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[4-[2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]piperazin-1-il]fenil]-4-

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

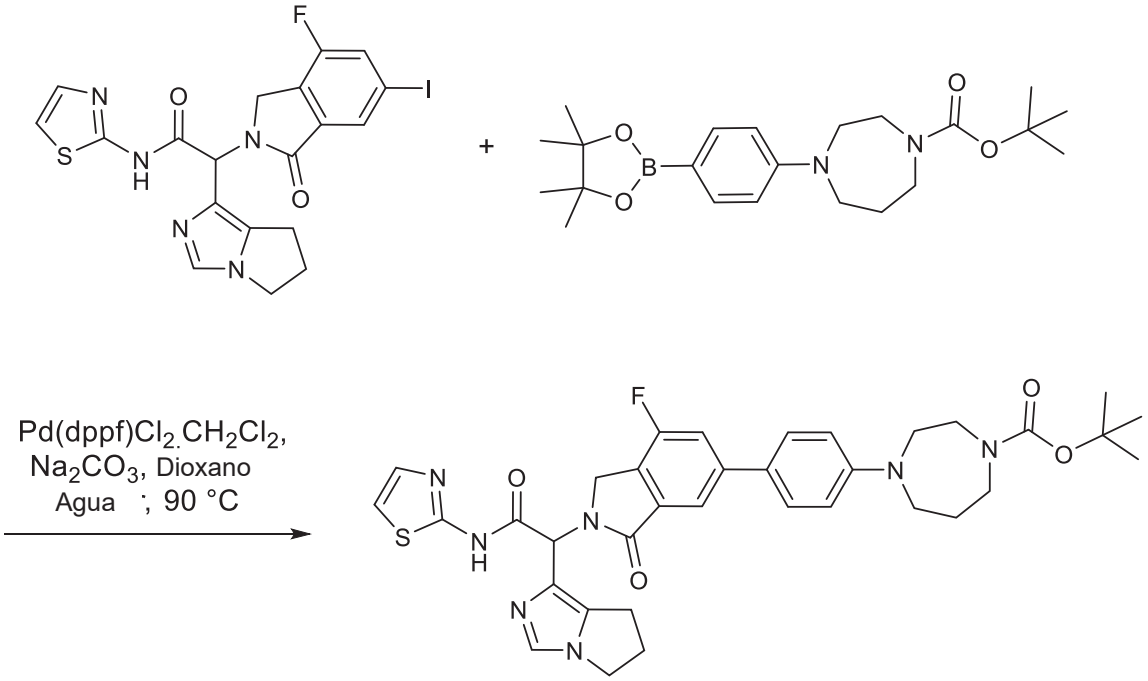


A una solución agitada de clorhidrato de ácido 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (115.49 mg, 277.73 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (1.5 mL) en un matraz de fondo redondo se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (195.79 mg, 1.51 mmoles, 263.87 µL) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos. Hexafluorofosfato de 1-[(1-(ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)-dimetilamino-morfolino)] uronio (324.39 mg, 757.45 µmoles) se agregó, y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos. Clorhidrato de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-(4-piperazin-1-ilfenil)isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (150 mg, 252.48 µmoles) se agregó. La reacción se continuó durante aproximadamente 40 min a 0 °C. Se agregó agua fría a la mezcla de reacción, se precipitó el sólido, se recolectó por filtración, se lavó con agua y se secó con succión. El precipitado fue purificado por HPLC preparativa. Condición de purificación: Columna: Agilent C18 (50*21.2 mm), tamaño de partícula de 5 micras. Fase móvil: 10mM de acetato de amonio en agua:acetonitrilo. La fracción pura recolectada se liofilizó para dar el **Compuesto 83** como un sólido color amarillo pálido (47 mg, 51.00 µmoles, rendimiento al 20.20%). LCMS (m/z:917.3 (M-1)) ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.53 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 7.79-7.69 (m, 4H), 7.62 (s, 1H), 7.49 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 6.86 (t, J = 9.60 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 2.40, 14.80 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 6.00, Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.78 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 17.60 Hz, 2H), 4.25-4.21 (m, 2H), 4.02-3.96 (m, 2H), 3.73-3.68 (m, 4H), 3.44-3.34 (m, 2H), 3.44-3.23 (m, 5H), 2.91-2.84 (m, 4H), 2.78-2.67 (m, 2H), 2.58-2.52 (m, 3H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.89-1.65 (m, 5H).

EJEMPLO 84

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]-1,4-diazepan-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 84

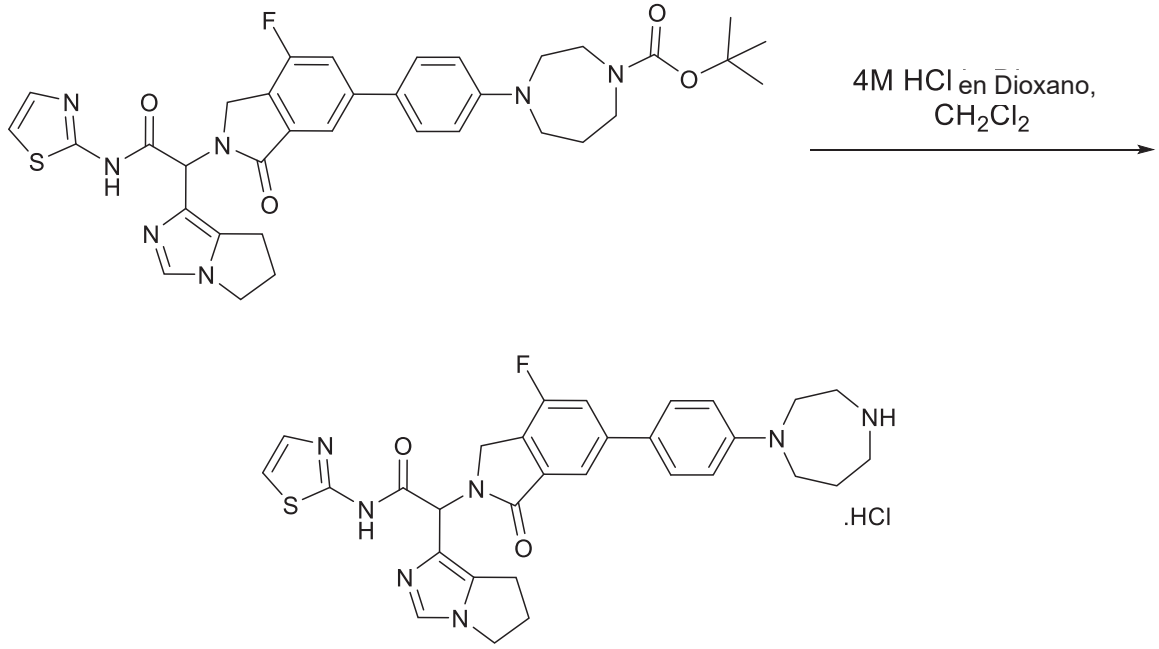
Paso 1: *terc*-Butil 4-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-1,4-diazepan-1-carboxilato



En un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 100 mL que contiene una solución bien agitada de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (800 mg, 1.53 mmoles) y *terc*-butil 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,4-diazepan-1-carboxilato (CAS# 1042917-51-0, 799.56 mg, 1.99 mmoles) en 1,4-dioxano anhidro (10 mL) se agregó carbonato de sodio (486.08 mg, 4.59 mmoles, 192.13 µL) en agua (2 mL) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno burbujeante durante 15 minutos. [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (87.02 mg, 106.55 µmoles) se agregó a la mezcla de reacción y se desgasificó adicionalmente con gas nitrógeno durante 5 minutos y se calentó en un bloque de calentamiento a 80°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con agua helada (50 mL) y se extrajo utilizando acetato de etilo (3 x 75 mL). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna usando sílice (0-5 % de metanol en diclorometano) para obtener *terc*-butil 4-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-

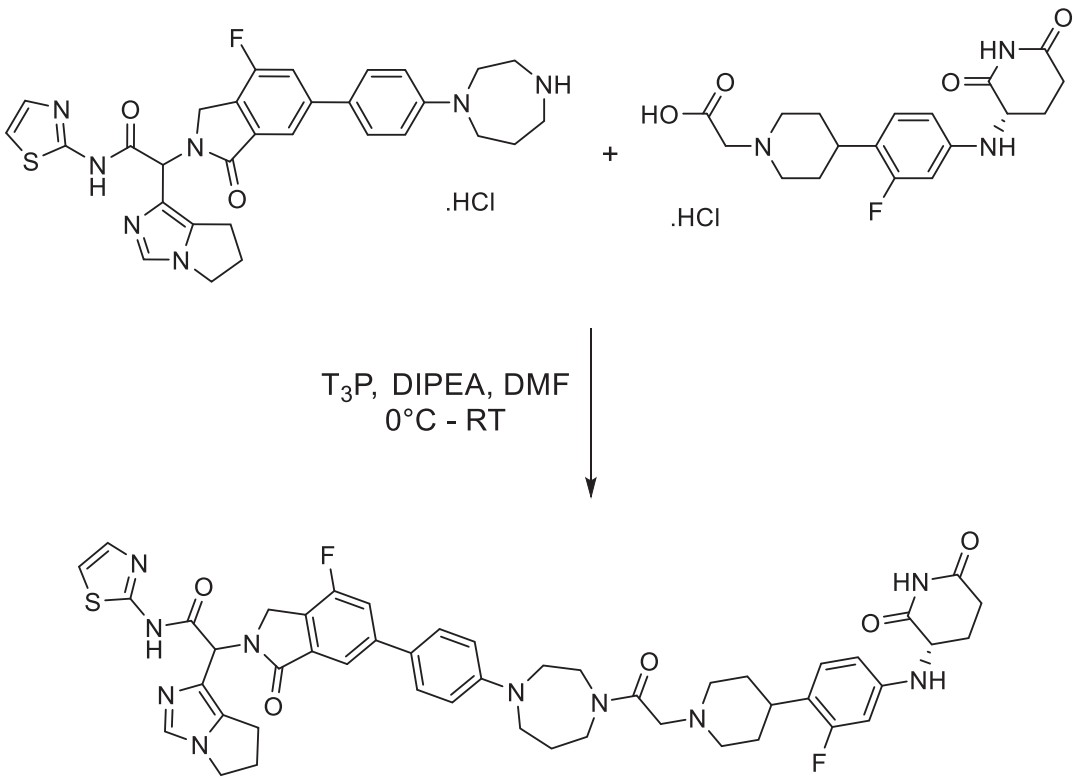
(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-1,4-diazepan-1-carboxilato (520 mg, 561.83 µmoles, rendimiento al 36.75%) como un sólido color marrón. LCMS (ESI+) m/z: 672.3 $[M+H]^+$.

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



En un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 50 mL que contiene una solución bien agitada de *terc*-butil 4-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-1,4-diazepan-1-carboxilato (520 mg, 774.06 µmoles) en diclorometano anhidro (5 mL) se agregó gota a gota solución de cloruro de hidrógeno (4.0 M en 1,4-dioxano, 282.22 mg, 7.74 mmoles, 352.78 µL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se trituró con éter dietílico, se decantó y se secó para dar 2-[6-[4-(1,4-diazepan-1-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (480 mg, 684.78 µmoles, rendimiento al 88.47%) como un sólido color amarillo claro. LCMS (ESI+) m/z: 572.2 $[M+H]^+$.

Paso 3: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]-1,4-diazepan-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

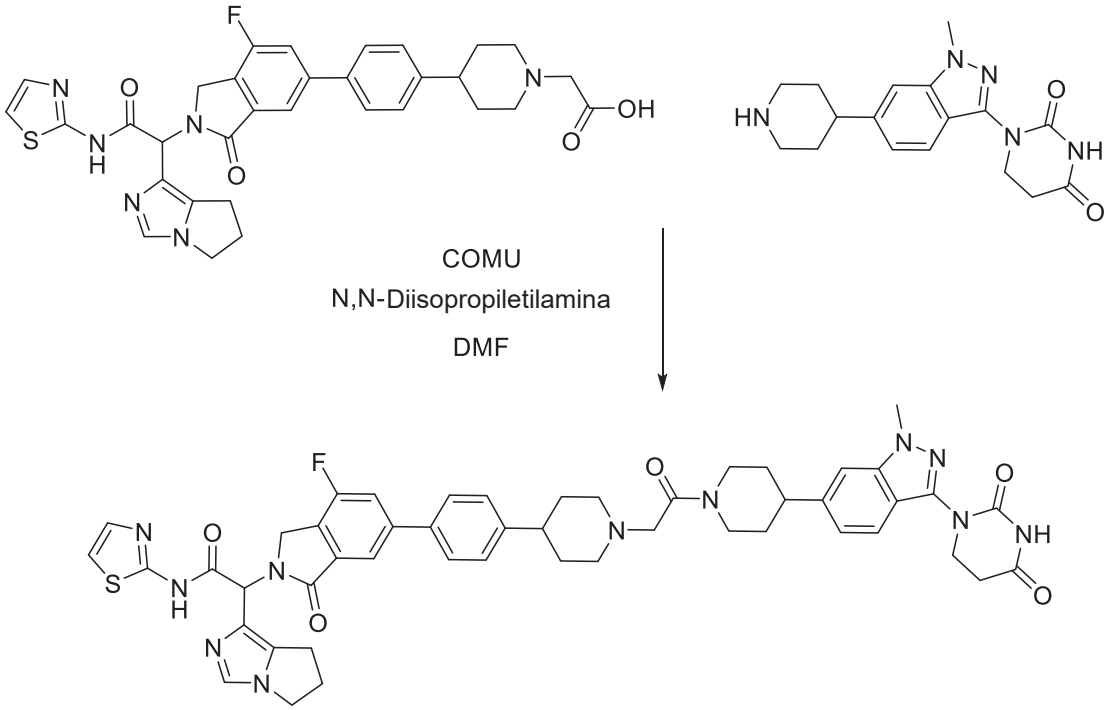


En un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 10 mL que contiene una solución bien agitada de clorhidrato de 2-[6-[4-(1,4-diazepan-1-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (100 mg, 164.44 µmoles) y clorhidrato de ácido 2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acético (78.90 mg, 197.33 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (2 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (21.25 mg, 164.44 µmoles, 28.64 µL) a 0°C. Se agregó solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en acetato de etilo) (52.32 mg, 164.44 µmoles) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se siguió agitando mientras se calentaba a temperatura ambiente durante 0.5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (10 mL) y el precipitado sólido se filtró. El sólido se lavó con agua y se secó. El crudo se purificó utilizando HPLC Prep (Método de purificación: Columna: X-Bridge C8 (50 x 4.6 mm), 3.5 micras; (Fase móvil A: 10 mM de acetato de amonio en agua milli-q; Fase móvil B: acetonitrilo); Velocidad de flujo: 15 mL\min. Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para obtener el **Compuesto 84** (50 mg, 54.39 µmoles, rendimiento al 33.07%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+) m/z: 917.3 $[M+H]^+$. 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.49 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.66 (d, J = 5.60 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 11.20 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.10 (bs, 1H), 6.96-6.83 (m, 3H), 6.46-6.42 (m, 2H), 6.06 (s, 1H), 6.00 (t, J = 4.00 Hz, 1H), 4.90-4.86 (m, 1H), 4.30-4.29 (m, 1H), 4.19 (dd, J = 17.40, 4.80 Hz, 1H), 4.00-3.96 (m, 2H), 3.83-3.75 (m, 1H), 3.71-3.68 (m, 2H), 3.67-3.67 (m, 1H), 3.62-3.57 (m, 2H), 3.52-3.22 (m, 1H), 3.33-

3.28 (m, 2H), 3.12 (s, 1H), 3.07 (s, 1H), 2.87-2.85 (m, 1H), 2.81-2.79 (m, 1H), 2.73-2.69 (m, 2H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 4H), 2.22-1.84 (m, 2H), 1.81 (s, 2H), 1.61-1.54 (m, 4H). [48 H observado / 50 H esperado (oscurecimiento del agua)].

EJEMPLO 85

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[1-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-1-piperidil]-2-oxo-etil]-4-piperidil]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 85



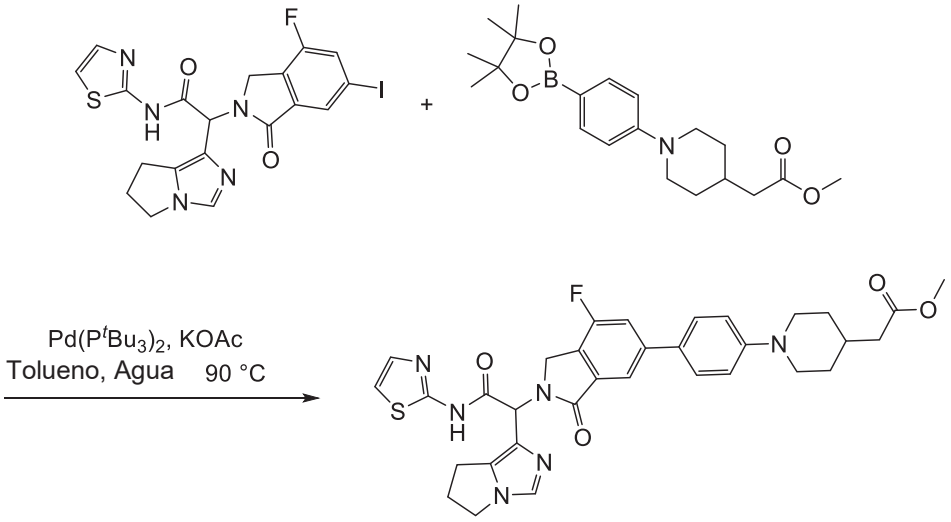
A una solución de clorhidrato de ácido 2-[4-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-1-piperidil]acético (130 mg, 199.65 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (1.5 mL), *N,N*-diisopropiletilamina (129.01 mg, 998.23 µmoles, 173.87 µL) y hexafluorofosfato de 1-[(1-(ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)-dimetilamino-morfolino)] uronio (171.01 mg, 399.30 µmoles) se agregaron a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos. Se agregó clorhidrato de 1-[1-metil-6-(4-piperidil)indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona (72.64 mg, 199.65 µmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (columna de C18, 0-100 % de acetato de amonio al 0.1 % en agua y acetonitrilo). Las fracciones que contienen el compuesto se congelaron y se liofilizaron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa utilizando la Columna: Zorbax Extend C18(50x4.6 mm) 5µm, Fase móvil A: 10 mM de acetato de amonio en agua ; Fase móvil B: acetonitrilo. Las fracciones puras se liofilizaron

para obtener el **Compuesto 85** (4.81 mg, 5.07 µmoles, rendimiento al 2.54%) como un sólido blanco, que se presentó para análisis. LCMS (ESI+): 924.3(M+H); 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): 12.50 (s, 1H), 10.55 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.83 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.61-4.53 (m, 1H), 4.27-4.22 (m, 2H), 4.01-3.91 (m, 7H), 3.34-3.17 (m, 3H), 3.00-2.97 (m, 5H), 2.78-2.75 (m, 4H), 2.33-2.17 (m, 3H), 1.91-1.70 (m, 9H).

EJEMPLO 86

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]-2-oxo-etil]-1-piperidil]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 86

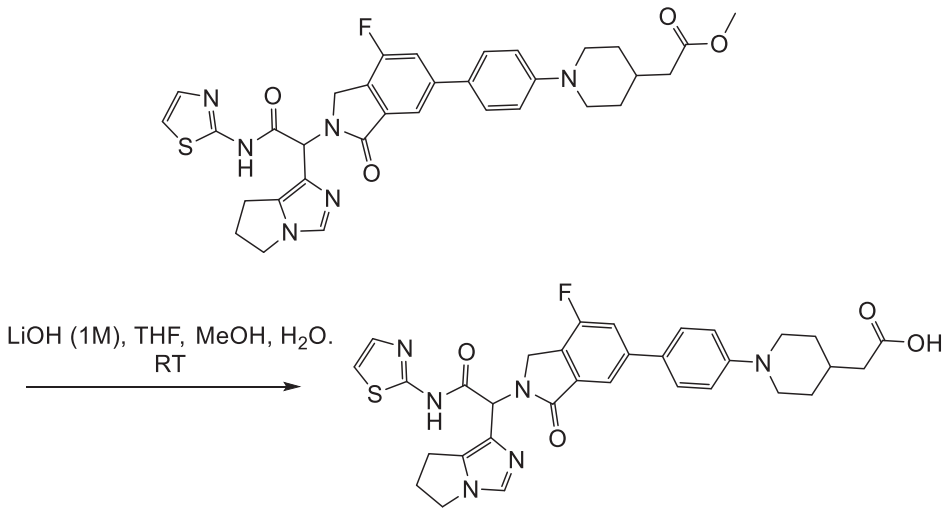
Paso 1: metil 2-(1-(4-(2-(1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil)-7-fluoro-3-oxoisoindolin-5-il)fenil)piperidin-4-il)acetato



En un tubo sellado de 100 mL que contiene una solución bien agitada de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (400 mg, 764.35 µmoles) y metil 2-[1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-4-piperidil]acetato (411.91 mg, 1.15 mmoles) en tolueno anhidro (5 mL) y agua (1.5 mL) se agregó acetato de potasio (225.04 mg, 2.29 mmoles, 143.34 µL) a la temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se desgasificó con N_2 durante 10 minutos. Bis(tri-*terc*-butilfosfina) paladio (0) (78.12 mg, 152.87 µmoles) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a 95ºC durante 64 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo crudo se trituró con éter dietílico para producir metil 2-[1-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-

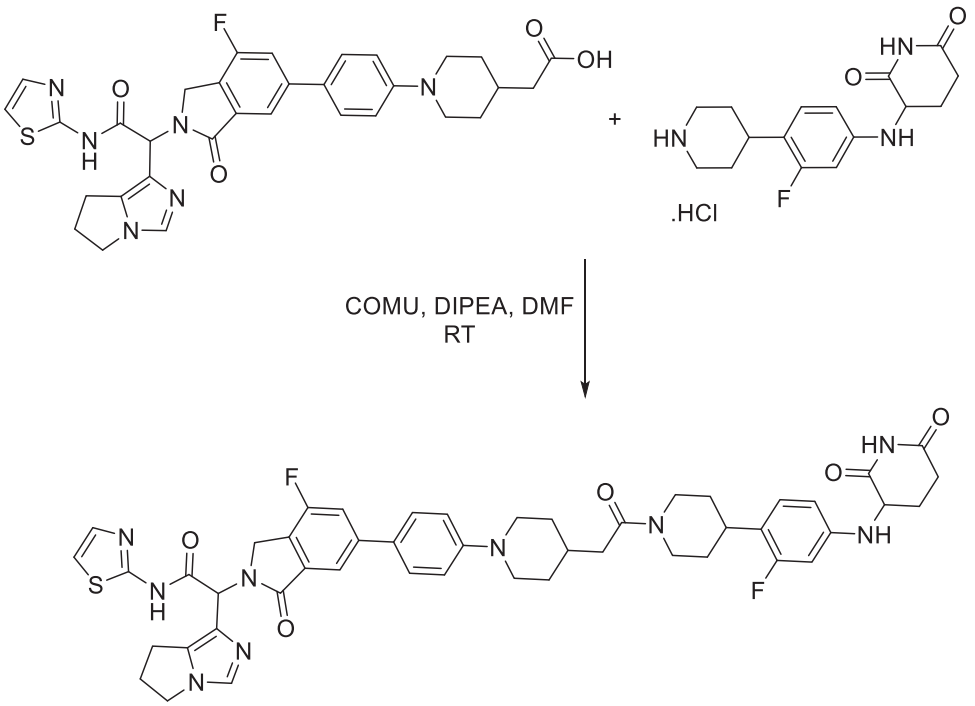
5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-4-piperidil]acetato (205 mg, 295 µmoles, rendimiento al 42.7%). LCMS (ESI+) m/z: 629.2 $[M+H]^+$.

Paso 2: Ácido 2-[1-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-4-piperidil]acético



A una solución de metil 2-[1-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-4-piperidil]acetato (200 mg, 318.11 µmoles) en tetrahidrofurano (2 mL) y metanol (2 mL) y agua (2 mL) se agregó un hidróxido de litio (solución acuosa 1M, 318 µL, 318.11 µmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 hr a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para obtener crudo, que luego se disolvió en 5 mL de agua y se acidificó con bisulfato de sodio acuoso (pH 5-6). El precipitado sólido se filtró para obtener ácido 2-[1-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-4-piperidil]acético (150 mg, 244.03 µmoles, rendimiento al 39.9%). LCMS (ESI+) m/z: 615.2 $[M+H]^+$.

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

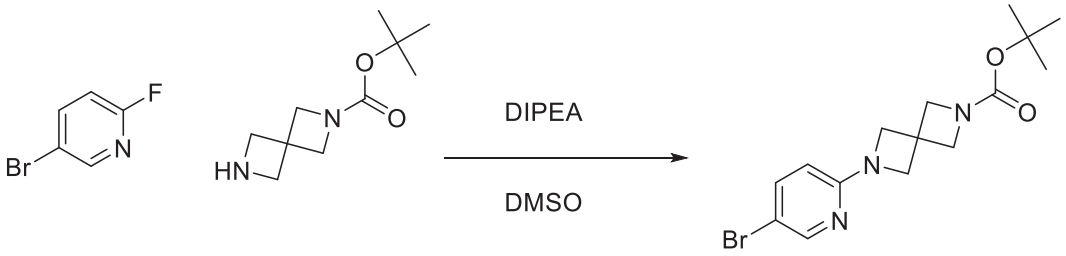


A una solución de ácido 2-[1-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-4-piperidil]acético (150 mg, 244.03 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) se agregó *N, N*diisopropiletilamina (157.69 mg, 1.22 mmoles, 212.52 µL) y hexafluorofosfato de 1-[(1-(ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)-dimetilamino-morfolino)] uronio (209.02 mg, 488.05 µmoles) a 0ºC. Clorhidrato de 3-[3-fluoro-4-(4-piperidil) anilino] piperidin-2,6-diona (74.51 mg, 218.00 µmoles) se agregó y se agitó durante 1 h. El crudo se purificó por cromatografía de fase inversa (columna de C18, 0-100 % de ácido fórmico al 0.1 % en agua y acetonitrilo). La fracción recolectada se liofilizó. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa utilizando la Columna: Zorbax Extend C18 (50 x 4.6 mm), 5µm, (Fase móvil A: 10 mM de acetato de amonio agua milli-q ; Fase móvil B: acetonitrilo). Las fracciones puras se congelaron y se liofilizaron para obtener el **Compuesto 86** (4.57 mg, 5.04 µmoles, rendimiento al 2.06%) como un sólido blanco. LCMS (ESI+) m/z: 902.3 $[M+H]^+$. 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ12.61 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.73 (d, J = 10.80 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.02 (d, J = 6.40 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.44 (d, J = 4.00 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 6.04 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 17.20 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.33 (d, J = 16.00 Hz, 1H), 4.20-3.99 (m, 3H), 3.81 (d, J = 12.00 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 13.20 Hz, 1H), 2.87 (t, J = 10.40 Hz, 1H), 2.79-2.71 (m, 4H), 2.68-2.61 (m, 3H), 2.33 (d, J = 6.80 Hz, 2H), 2.09-2.07 (m, 1H), 1.92-1.90 (m, 2H), 1.88-1.71 (m, 5H), 1.68-1.32 (m, 2H), 1.31-1.24 (m, 3H).

EJEMPLO 87

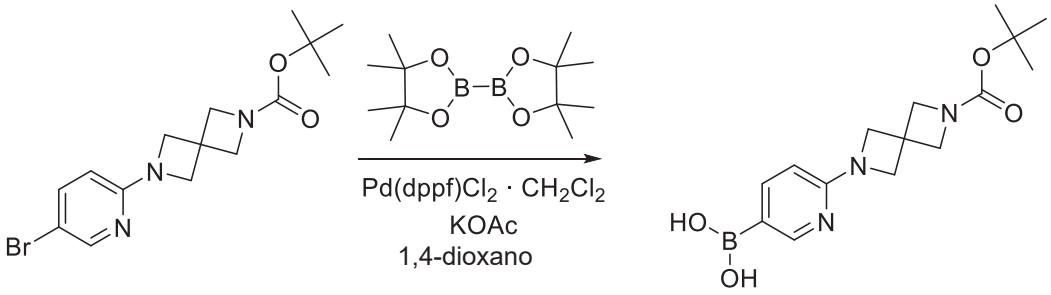
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(6-(6-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)piridin-3-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, Compuesto 87

Paso 1: *terc*-Butil 6-(5-bromo-2-piridil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato



A una solución agitada de *terc*-butil 2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato (1.69 g, 8.52 mmoles) en dimetilsulfóxido (10 mL) se agregaron *N,N*-diisopropiletilamina (5.51 g, 42.62 mmoles, 7.42 mL) y 5-bromo-2-fluoro-piridina (1.5 g, 8.52 mmoles, 877.19 µL). La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se extinguió en hielo triturado. El sólido se precipitó y se filtró y se secó para dar *terc*-butil 6-(5-bromo-2-piridil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato (1.5 g, 4.14 mmoles, rendimiento al 48.57%) como un sólido color blanco. LCMS (m/z: 356.1 [M+1]).

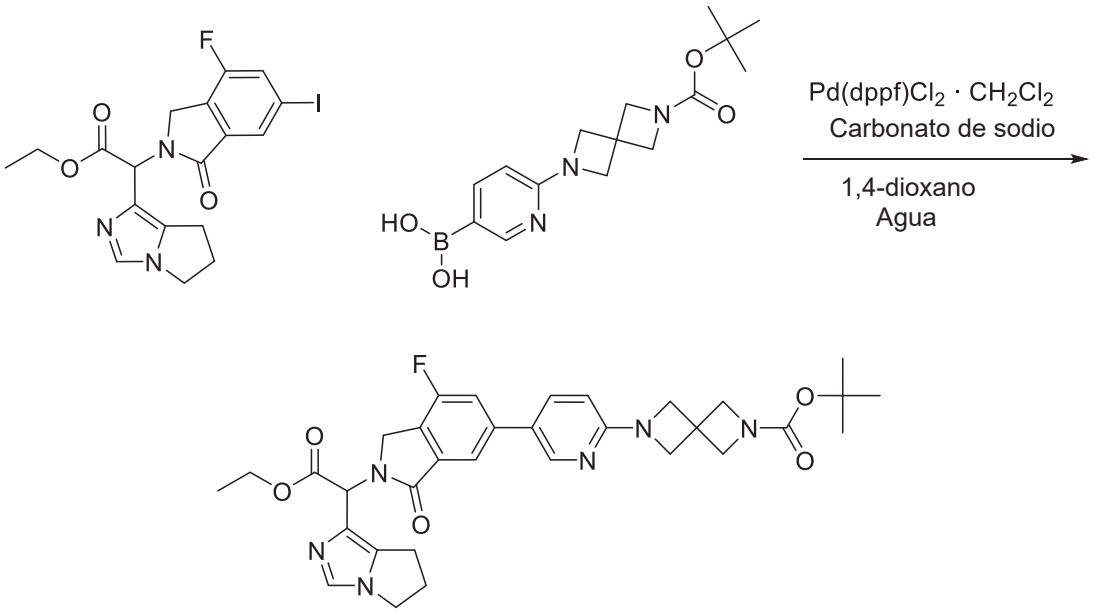
Paso 2: Ácido [6-(2-*terc*-Butoxicarbonil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il)-3-piridil]borónico



En un tubo sellado a una solución agitada de *terc*-butil 6-(5-bromo-2-piridil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato (650 mg, 1.83 mmoles)en 1,4-dioxano (7 mL) se agregó 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (698.93 mg, 2.75 mmoles) seguido de acetato de potasio (360.16 mg, 3.67 mmoles, 229,40 µL) agregado a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 20 minutos, seguido de $Pd(dppf)_2Cl_2.CH_2Cl_2$ (449.52 mg, 550.47 µmoles) agregado a la mezcla de reacción y desgasificado

con nitrógeno durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C en un bloque de calentamiento durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar ácido [6-(2-*terc*-butoxicarbonil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il)-3-piridil]borónico (810 mg, 1.14 mmoles, rendimiento al 62.17%) que se presentó para análisis. Datos de LCMS (m/z: 320.2 [M+1]).

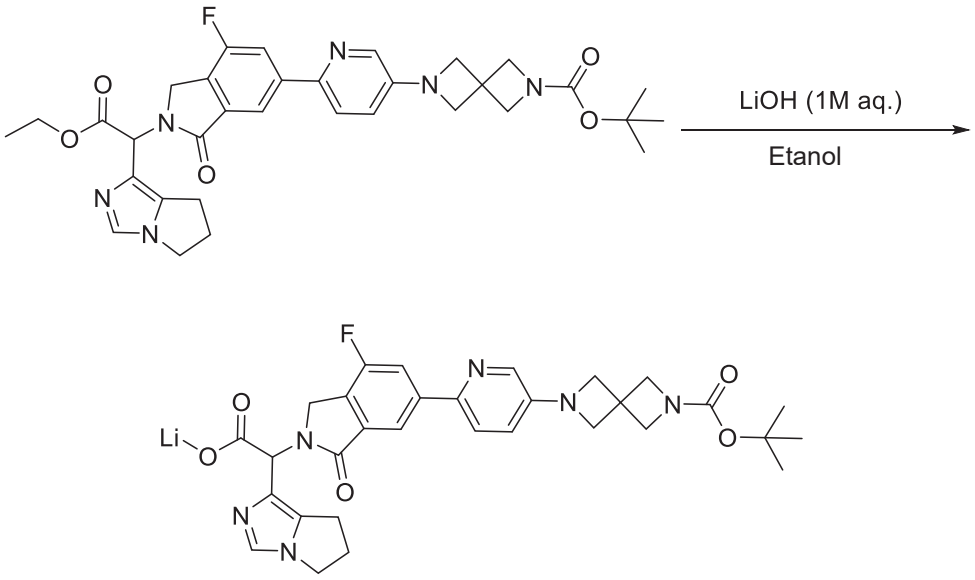
Paso 3: *terc*-Butil 6-[5-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]-2-piridil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato



Una solución de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (350 mg, 668.80 µmoles) y ácido [6-(2-*terc*-butoxicarbonil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il)-3-piridil]borónico (298.84 mg, 936.33 µmoles) en 1,4-dioxano (8 mL) y agua (2 mL) se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Se agregaron a la mezcla de reacción carbonato de sodio (212.66 mg, 2.01 mmoles, 84.06 µl) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (87.02 mg, 106.55 µmoles) y se purgó con gas nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C en nitrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua con hielo y el sólido se filtró y el sólido se lavó con agua y se secó. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-7 % de diclorometano y metanol) para obtener *terc*-butil 6-[5-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]-2-piridil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato (160 mg, 224.60 µmoles, rendimiento al 34%) como un sólido

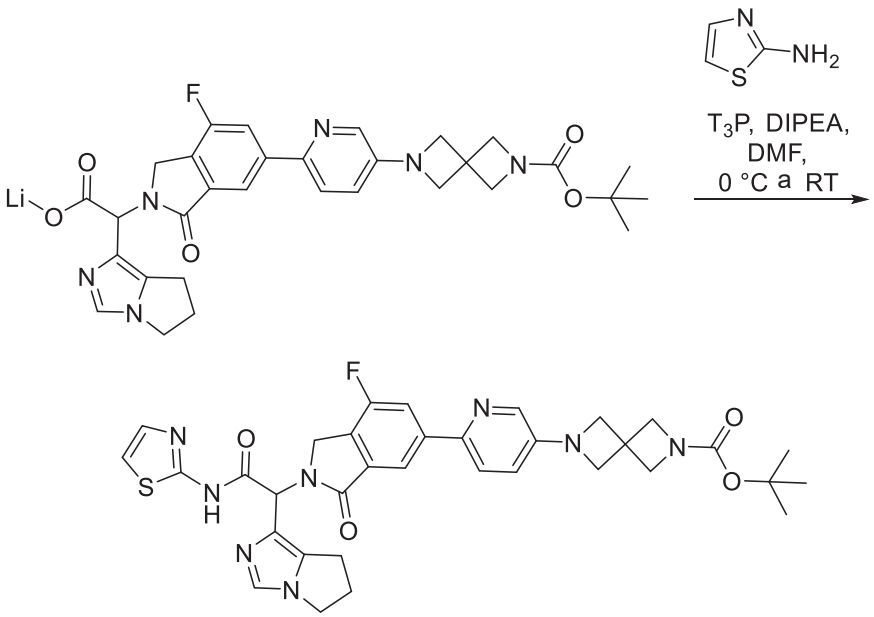
color marrón. LCMS m/z 671.3 $(M+H)^+$.

Paso 4: [2-[6-[6-(2-*terc*-butoxicarbonil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il)-3-piridil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetil]oxilitio



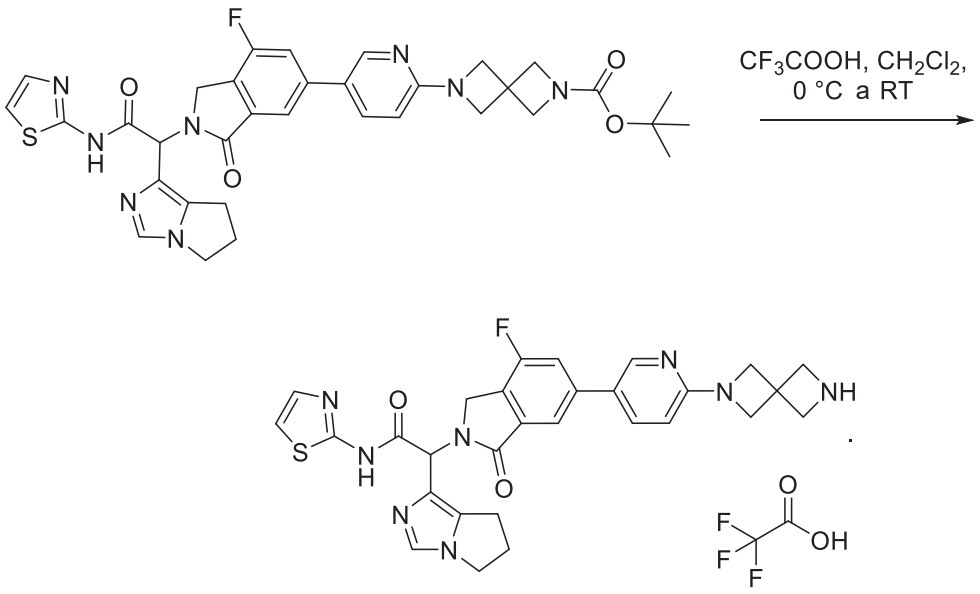
A una solución de *terc*-butil 6-[5-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]-2-piridil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato (440 mg, 713.50 µmoles) en etanol (3.2 mL) se agregó una solución acuosa de hidróxido de litio (1 M, 784.85 µL) y se agitó a 22ºC durante 1 h. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida para dar [2-[6-[6-(2-*terc*-butoxicarbonil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il)-3-piridil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetil]oxilitio (420 mg, 698 µmoles, rendimiento al 98%) LCMS : 598.2 (M+H)

Paso 5: Síntesis de *terc*-butil 6-(6-(2-(1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil)-7-fluoro-3-oxoisoindolin-5-il)piridin-3-il)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato



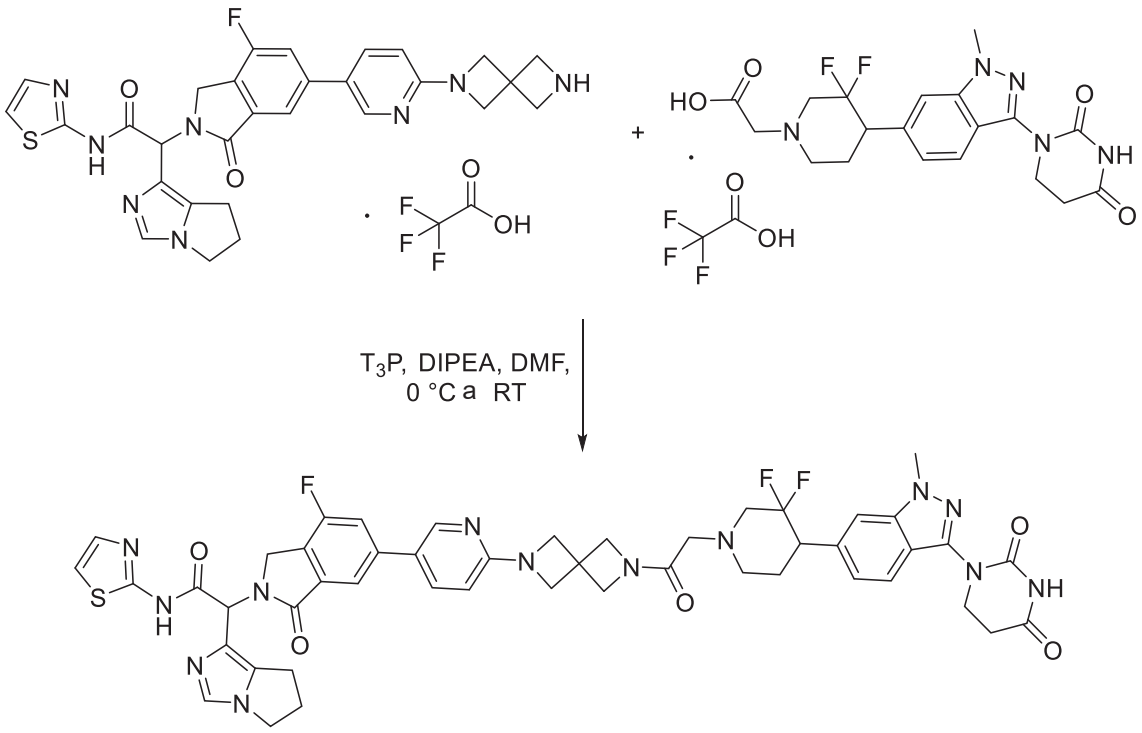
En un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 50 mL que contiene una solución bien agitada de [2-[6-[6-(2-*terc*-butoxicarbonil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il)-3-piridil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetil]oxilitio (400.00 mg, 672.77 µmoles) y 2-tiazol amina (87.58 mg, 874.59 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (2.5 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (542.95 mg, 672.77 µmoles, 117.18 µL) bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C. Se agregó solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en acetato de etilo) (521 µL, 874.59 µmoles) a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A la mezcla de reacción se le agregó agua helada y el precipitado sólido se filtró y se secó a presión reducida para proporcionar *terc*-butil 6-[5-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]-2-piridil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato (290 mg, 380.47 µmoles, rendimiento al 56.55%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+) m/z: 671.3 $[M+H]^+$.

Paso 6: Síntesis de 2-(6-(6-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)piridin-3-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



En un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 25 mL que contiene una solución bien agitada de *terc*-butil 6-[5-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]-2-piridil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato (280.00 mg, 417.44 µmoles) en diclorometano (3.0 mL) se agregó ácido trifluoroacético (475.97 mg, 4.17 mmoles, 321.60 µL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir crudo, se destiló conjuntamente con diclorometano, se trituró con éter dietílico y se decantó para producir 2-[6-[6-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (270 mg, 345.06 µmoles, rendimiento al 82.66%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+) m/z: 571.2 $[M+H]^+$.

Paso 7: Síntesis de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(6-(6-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)piridin-3-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida

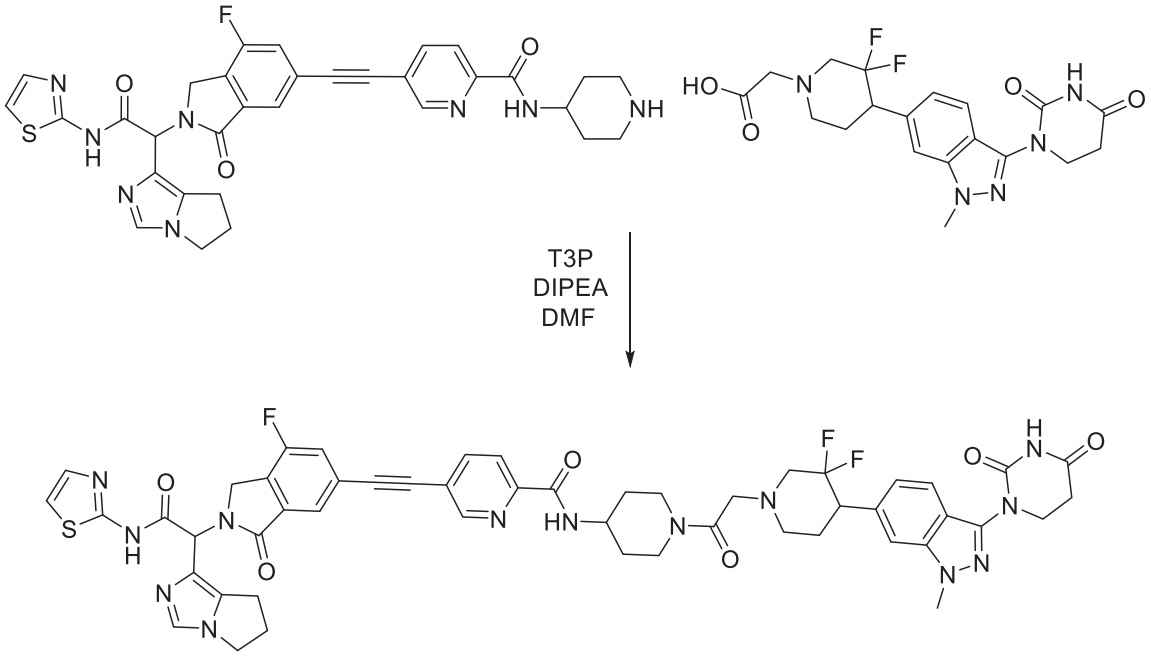


En un matraz de fondo redondo de un solo cuello que contiene una solución bien agitada de 2-[6-[6-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida; ácido 2,2,2-trifluoroacético (120 mg, 175.27 µmoles), y ácido 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acético; ácido 2,2,2-trifluoroacético (80.25 mg, 175.27 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (4 mL) se agregó *N, N*-diisopropiletilamina (113.26 mg, 876.34 µmoles, 152.64 µL) a 0°C. Se agregó solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en acetato de etilo) (139.42 mg, 438.17 µmoles) a la mezcla de reacción a la misma temperatura y se agitó mientras se calentaba a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla cruda se inyectó directamente en una columna de C18 (100 g) para su purificación mientras se eluía (0 % - 50 % de acetonitrilo en agua + 0.1 % de acetato de amonio durante 30 minutos, seguido de un gradiente pronunciado hasta 100 % de acetonitrilo). La fracción pura se congeló y se liofilizó para dar el **Compuesto 87** (48 mg, 48.95 µmoles, rendimiento al 27.93%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+) m/z: 975.3$[M+H]^+$. 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.53 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.60, 2.40 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.49 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.81 (d, J = 18.00 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.25-4.15 (m, 6H), 4.12 (s, 2H), 4.02-4.00 (m, 5H), 3.93 (t, J = 6.80 Hz, 3H), 3.21 (d, J = 8.40 Hz, 4H), 3.01-2.98 (m, 1H), 2.78 (t, J = 6.40 Hz, 4H), 2.51-2.50 (m, 2H), 2.35-2.30 (m, 1H), 1.89-

1.80 (m, 1H).

EJEMPLO 88

5-[2-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]etinil]-N-[1-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]piridin-2-carboxamida, Compuesto 88

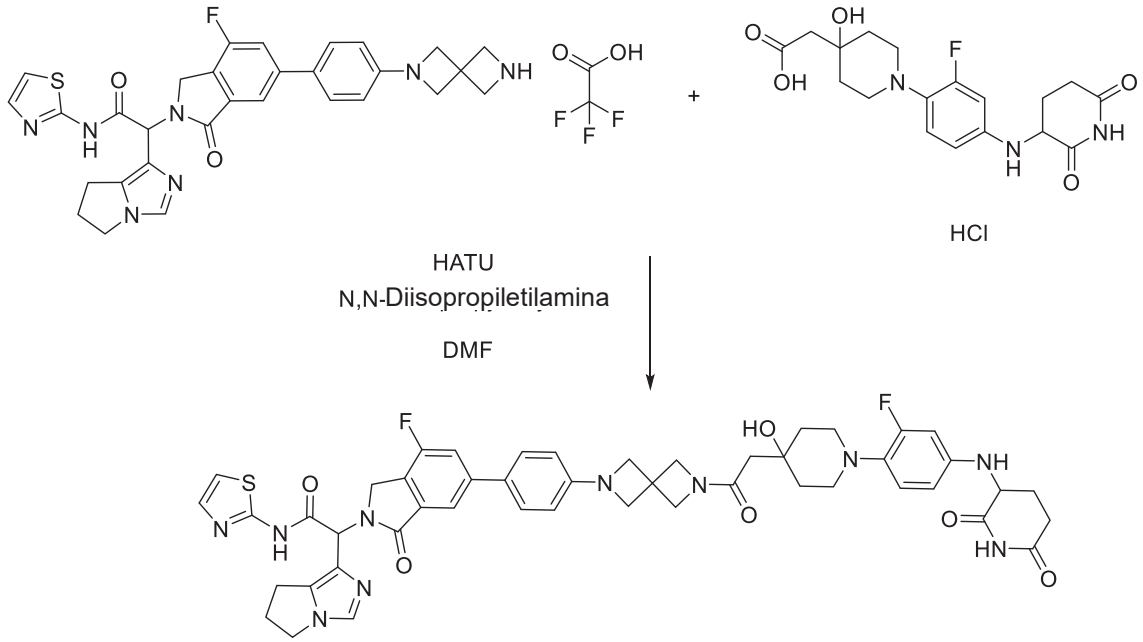


A la solución agitada de clorhidrato de 5-[2-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]etinil]-N-(4-piperidil)piridin-2-carboxamida (100 mg, 151.25 µmoles) y ácido 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acético, sal de ácido trifluoroacético (80.98 mg, 151.25 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) se enfrió a 0°C. *N,N*-diisopropiletilamina (117.29 mg, 907.51 µmoles, 158.07 µL) se agregó a la mezcla de reacción seguido de anhídrido de ácido propanfosfónico (50% en *N,N*-dimetilformamida) (96.25 mg, 302.50 µmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inyectó directamente en una columna de C18 (100 g) para purificación (0-50 % de agua (0.1 % de acetato de amonio) en acetonitrilo durante 30 minutos, seguido de un gradiente pronunciado hasta 100 % de acetonitrilo). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para obtener el **Compuesto 88** (93 mg, 89.01 µmoles, rendimiento al 58.85%) como un sólido blanquecino. LCMS m/z 1028.3 (M+H)+. 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.58 (s, 1H), 8.84 (dd, J = 8.40, 30.00 Hz, 2H), 8.24-8.22 (m, 1H), 8.13-8.10 (m, 1H), 7.85-7.80 (m, 2H), 7.61-7.49 (m, 4H), 7.27 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.86 (d, J = 18.00

Hz, 1H), 4.40-4.38 (m, 1H), 4.28 (d, J = 18.40 Hz, 1H), 4.10-4.07 (m, 2H), 3.98-3.91 (m, 7H), 3.47 (d, J = 13.20 Hz, 2H), 3.28-3.12 (m, 3H), 3.02-2.99 (m, 1H), 2.78-2.73 (m, 4H), 2.68-2.65 (m, 2H), 2.51-2.50 (m, 2H), 2.36-2.18 (m, 1H), 1.92-1.45 (m, 6H).

EJEMPLO 89

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 89

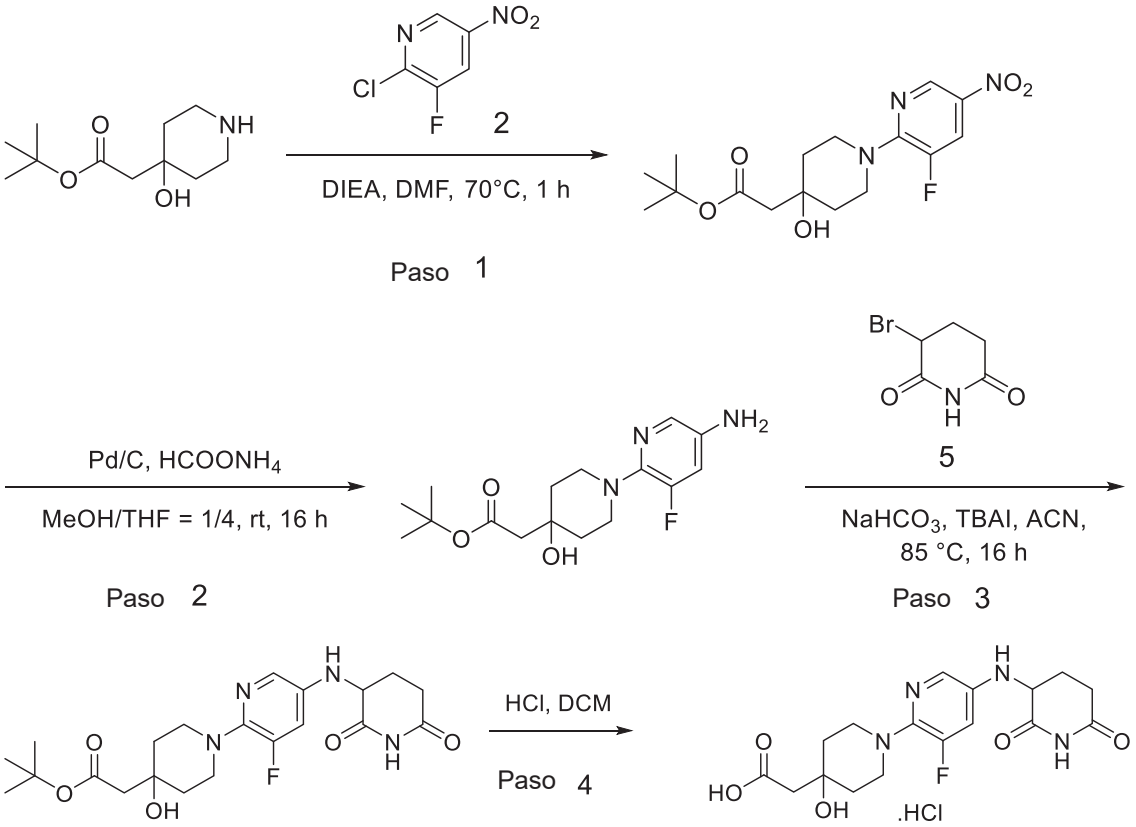


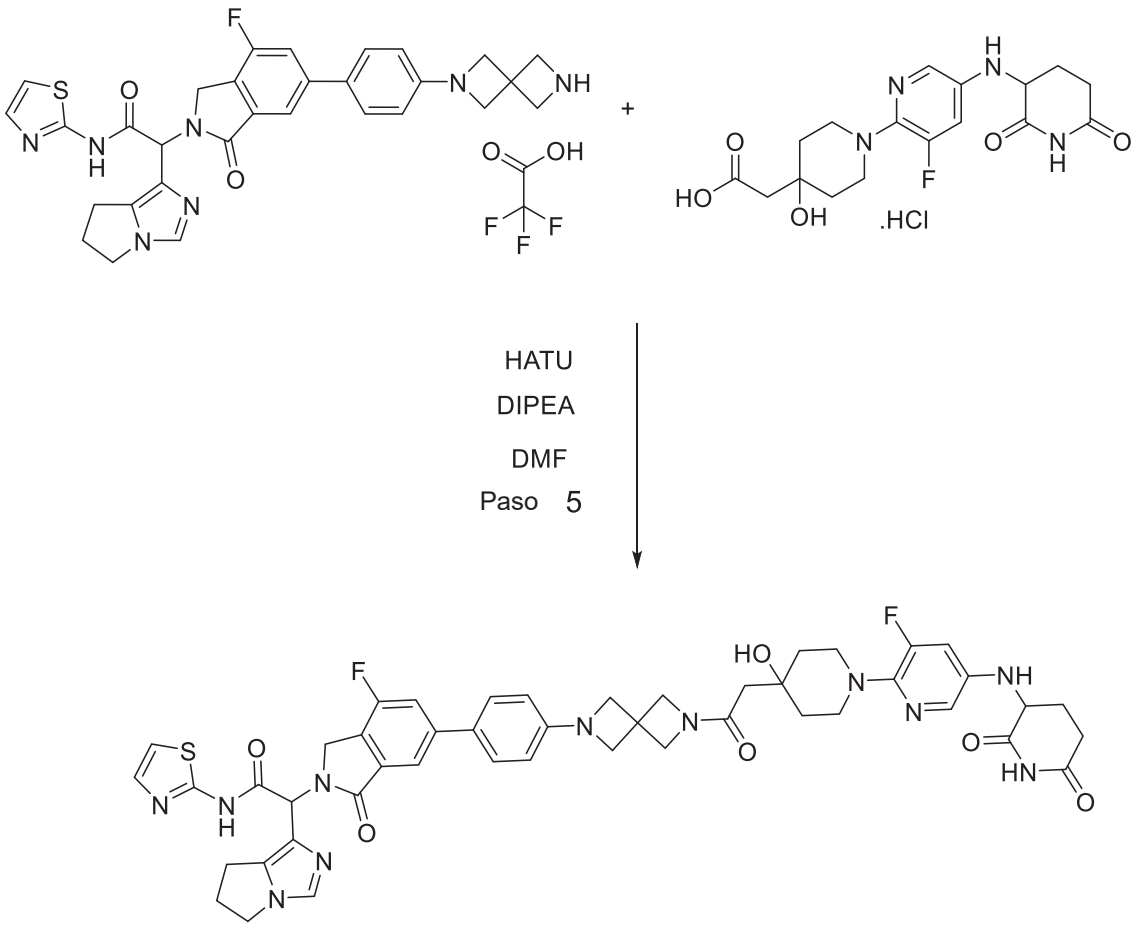
A una solución agitada de 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida ácido trifluoroacético (100 mg, 146.27 µmoles) y clorhidrato de ácido 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (60.82 mg, 146.27 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (1.0 mL) a 0°C se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (94.52 mg, 731.34 µmoles, 127.39 µL) seguido de hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (66.74 mg, 175.52 µmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inyectó directamente en una columna de C18 (100 g) para su purificación (0-50% de acetonitrilo + 0.1% de acetato de amonio en agua durante 30 minutos, seguido por un gradiente pronunciado hasta 100 % de acetonitrilo). Las fracciones puras se recolectaron, se congelaron y se liofilizaron para dar el **Compuesto 89** (21 mg, 22.24 µmoles, rendimiento al 15.21%) como un sólido color blanco. LCMS m/Z: 931.3[M+H], ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.53 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 11.20 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.40 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 3.60 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* =

3.20 Hz, 1H), 6.86 (t, *J* = 9.60 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 6.50 (dd, *J* = 2.40, 14.8 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 8.40 Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.78 (d, *J* = 7.60 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 17.60 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.27-4.24 (m, 2H), 4.20-4.01 (m, 9H), 2.90-2.60 (m, 8H), 2.59 (d, *J* = 4.00 Hz, 1H), 2.23 (s, 2H), 2.10-2.08 (m, 1H), 1.80-1.74 (m, 3H), 1.63-1.59 (m, 2H). No se pudo observar una señal de protones debido al oscurecimiento del agua.

EJEMPLO 90

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-3-fluoro-2-piridil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 90





Paso 1: *terc*-butil 2-[1-(3-fluoro-5-nitro-2-piridil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato

A una solución de 2-cloro-3-fluoro-5-nitro-piridina (2 g, 11.33 mmoles) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (2.20 g, 16.99 mmoles, 2.96 mL) en *N*,*N*-dimetilformamida (10 mL) se agregó *terc*-butil 2-(4-hidroxi-4-piperidil) acetato (2.68 g, 12.46 mmoles). La mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en agua (20 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 10 min. Se formó una gran cantidad de precipitado amarillo. La mezcla se filtró, la torta del filtro se lavó con agua (10 mL) y se secó al vacío para dar *terc*-butil 2-[1-(3-fluoro-5-nitro-2-piridil)-4-hidroxi-4-piperidil] acetato (4.3 g, 10.89 mmoles, rendimiento al 96%) como un sólido color amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 8.84 (dd, *J* = 1.2, 2.4 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 3.94 (s, 1H), 3.58 - 3.46 (m, 2H), 2.95 (s, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.40 (s, 2H), 1.85 - 1.77 (m, 2H), 1.68 - 1.57 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

Paso 2: *terc*-butil 2-[1-(5-amino-3-fluoro-2-piridil)-4-hidroxi-4-piperidil] acetato

A una solución de *terc*-butil 2-[1-(3-fluoro-5-nitro-2-piridil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (4.3 g, 12.10 mmoles) y paladio 10% sobre carbono (430 mg, 354.04 µmoles) en metanol (8 mL) y tetrahidrofurano

(32 mL) se agregó formiato de amonio (3.83 g, 60.69 mmoles) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 mL). La mezcla se separó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar *terc*-butil 2-[1-(5-amino-3-fluoro-2-piridil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (2 g, 6.15 mmoles, rendimiento al 51%, 67% de pureza) como un sólido color negro. LCMS (ESI): m/z 326.2 $[M + H]^+$

Paso 3: *terc*-butil 2-[1-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-3-fluoro-2-piridil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato

A una solución de *terc*-butil 2-[1-(5-amino-3-fluoro-2-piridil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (1.55 g, 4.76 mmoles) y 3-bromopiperidin-2,6-diona (1.83 g, 9.53 mmoles) en acetonitrilo (16 mL) se agregaron bicarbonato de sodio (1.20 g, 14.30 mmoles, 556.14 µL) y yoduro de tetrabutilamonio (176 mg, 476.49 µmoles) . La mezcla se agitó a 85 °C durante 16 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1 a 0/1) para dar *terc*-butil 2-[1-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-3-fluoro-2-piridil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (1.42 g, 3.19 mmoles, rendimiento al 67%) como un sólido color marrón oscuro. LCMS (ESI): m/z 437.3 $[M + H]^+$

Paso 4: Ácido 2-[1-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-3-fluoro-2-piridil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético

A una solución agitada de *terc*-butil 2-[1-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-3-fluoro-2-piridil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (9 g, 20.62 mmoles) en 1,4-dioxano (10 mL) se agregó solución de cloruro de hidrógeno (4.0 M en 1,4-dioxano, 90 mL, 360 mmoles) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. El solvente se eliminó por concentración a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico (100 mL) durante 0.5 h. Después del secado del material producir clorhidrato de ácido 2-[1-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-3-fluoro-2-piridil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (8.0 g, 17.93 mmoles, rendimiento al 86.94%) como un sólido color azul pálido. LCMS m/z = 381.0 [M+H]+

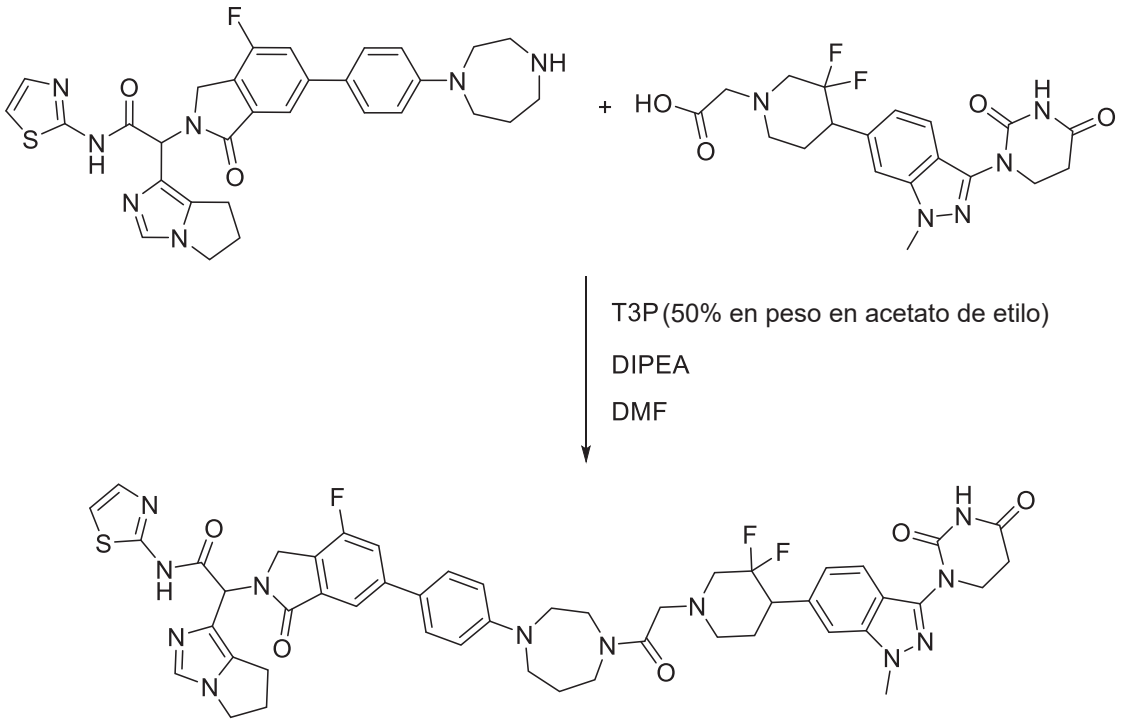
Paso 5: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-3-fluoro-2-piridil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-

diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

A una solución de ácido 2-[1-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-3-fluoro-2-piridil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (47.62 mg, 125.19 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (0.6 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (49.78 mg, 385.20 µmoles, 67.09 µL). Se agregó hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (40.28 mg, 105.93 µmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Los sólidos se habían disuelto en su mayoría después de agitar durante 15 min. 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida sal de ácido trifluoroacético (65.84 mg, 96.30 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (0.3 mL) se agregó a 0 ºC y se calentó hasta 25 °C. La mezcla de reacción se acidificó con 4-5 gotas de ácido trifluoroacético y se inyectó directamente en una columna de C18 (50 g de C18) para la purificación por cromatografía líquida a baja presión (5 % a 100 % de acetonitrilo (+0.1 % de ácido trifluoroacético) en agua (+0.1 % de ácido trifluoroacético) durante 12 minutos). Las fracciones puras se neutralizaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado (aprox. 60 mL) y se extrajeron dos veces con una mezcla de isopropanol:cloroformo (1:4). La capa orgánica se evaporó bajo presión reducida para producir un sólido. El sólido se disolvió en diclorometano y se inyectó en una columna de gel de sílice de 24 g lavada con diclorometano al 100 % y se purificó usando un gradiente de 0 % a 20 % de metanol en diclorometano durante 20 minutos. Las fracciones puras se evaporaron a presión reducida. El residuo crudo se disolvió en diclorometano, se transfirió a un frasco de 8 mL y se evaporó bajo presión reducida. Se agregaron agua (1 mL) y acetonitrilo (1 mL), y la mezcla se sonicó a fondo, se sometió a vórtice y se sonicó nuevamente. La suspensión se congeló a -78°C y se liofilizó para dar el **Compuesto 90** (38.9 mg, 41.32 µmoles, rendimiento al 42.91%). LCMS (ESI+): 932.3 (M+H). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.44 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 7.67 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 10.7, 1.4 Hz, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 2H), 7.53 (s, 2H), 7.49 (dd, J = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.91 (dd, J = 14.8, 2.4 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.07 (s, 1H), 5.81 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.76 – 4.69 (m, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.21 (ddd, J = 12.1, 7.7, 4.8 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.03 – 3.83 (m, 8H), 3.16 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 2.74 – 2.57 (m, 2H), 2.55 – 2.45 (m, 3H), 2.14 (s, 2H), 2.08 – 1.98 (m, 1H), 1.81 (qd, J = 12.3, 4.7 Hz, 1H), 1.66 (t, J = 10.5 Hz, 2H), 1.54 (d, J = 12.6 Hz, 2H).

EJEMPLO 91

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetil]-1,4-diazepan-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 91



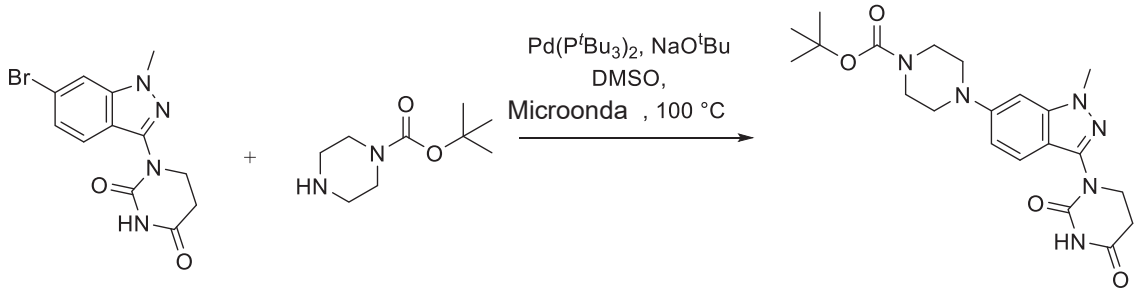
A la solución agitada de clorhidrato de 2-[6-[4-(1,4-diazepan-1-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (120 mg, 197.33 µmoles) y ácido 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acético, sal de ácido trifluoroacético (84.52 mg, 157.86 µmoles,) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) se enfrió a 0 °C. *N,N*-diisopropiletilamina (153.02 mg, 1.18 mmoles, 206.22 µL) se agregó a la mezcla de reacción seguido de solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en acetato de etilo) (125.57 mg, 394.65 µmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inyectó directamente en una columna de C18 (100 g) para purificación (0-50 % 0.1 % de acetato de amonio en agua y acetonitrilo durante 30 minutos, seguido de un gradiente pronunciado hasta 100 % de acetonitrilo). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para obtener el **Compuesto 91** (95 mg, 96.45 µmoles, rendimiento al 48.88%) como un sólido color marrón. LCMS m/z 975.3 $(M+H)^+$. 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.53 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.62-7.57 (m, 6H), 7.49 (d, J = 3.60 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 7.05 (t, J = 8.80 Hz, 1H), 6.88 (q, J = 9.20 Hz, 2H), 6.14 (d, J = 4.80 Hz, 1H), 4.81-4.75 (m, 1H), 4.23-4.19 (m, 1H), 3.99-3.90 (m, 7H), 3.68-3.44 (m, 6H), 3.28-3.11 (m, 4H), 2.76 (t, J = 6.80 Hz, 3H), 2.67-2.55 (m, 2H), 2.48-2.32 (m, 3H), 2.23-

2.11 (m, 1H), 2.08-1.96 (m, 1H), 1.92-1.68 (m, 3H).

EJEMPLO 92

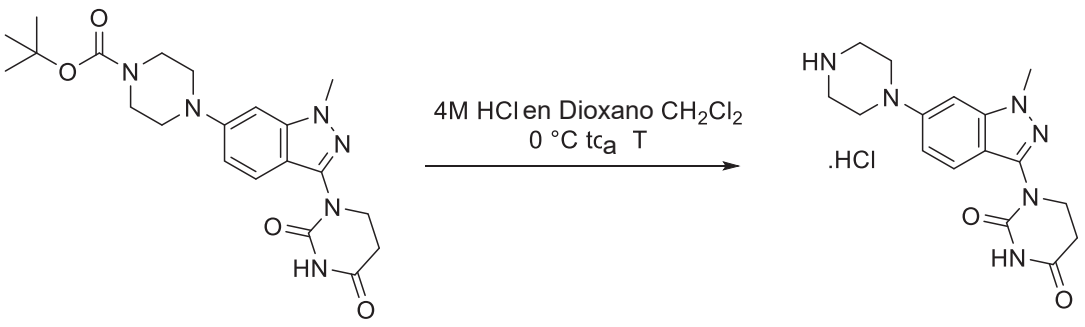
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]piperazin-1-il]acetil]piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 92

Paso 1: *terc*-Butil 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]piperazin-1-carboxilato



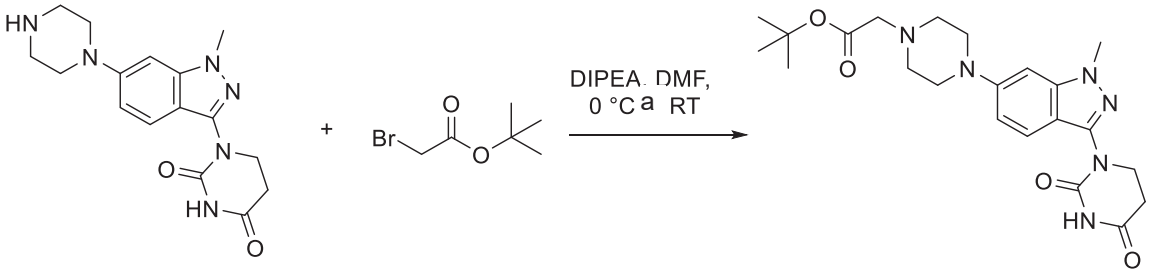
En un frasco de microondas de 10 mL que contiene una solución bien agitada de 1-(6-bromo-1-metil-indazol-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona (300 mg, 928.38 µmoles) y *terc*-butil piperazin-1-carboxilato (238 mg, 1.28 mmoles) en DMSO (4 mL) se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. *Terc*-butóxido de sodio (245.60 mg, 2.56 mmoles) y bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio(0) (21.77 mg, 42.59 µmoles) se agregó a la mezcla de reacción y se desgasificó más con nitrógeno durante 5 min. El frasco de reacción se calentó a 100 °C durante 0.5 h bajo irradiación de microondas. Se agregó agua (20 mL) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea con gel de sílice y el producto deseado se eluyó con acetato de etilo al 80 % en éter de Pet para obtener *terc*-butil 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]piperazin-1-carboxilato (250 mg, 415.48 µmoles, rendimiento al 48.77%). LCMS (ESI+) m/z: 429.2 $[M+H]^+$.

Paso 2: 1-(1-metil-6-piperazin-1-il-indazol-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona



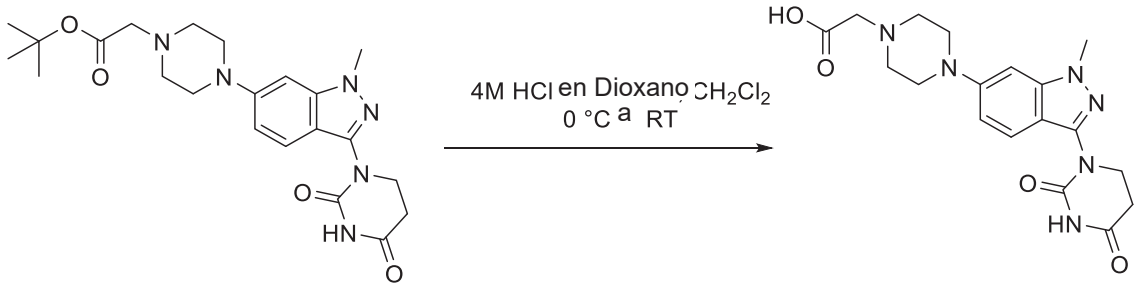
En un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 25 mL que contiene una solución bien agitada de *terc*-butil 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]piperazin-1-carboxilato (0.25 g, 583.45 µmoles) en diclorometano (5 mL) se agregó solución de cloruro de hidrógeno (4.0 M en 1,4-dioxano, 2.92 mmoles, 730 µL) a 0 °C. La suspensión se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se trituró con éter dietílico y se decantó para obtener 1-(1-metil-6-piperazin-1-il-indazol-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona, clorhidrato (0.187 g, 183.60 µmoles, rendimiento al 31.47%). LCMS (ESI+) m/z: 329.1 $[M+H]^+$.

Paso 3: *terc*-butil 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]piperazin-1-il]acetato



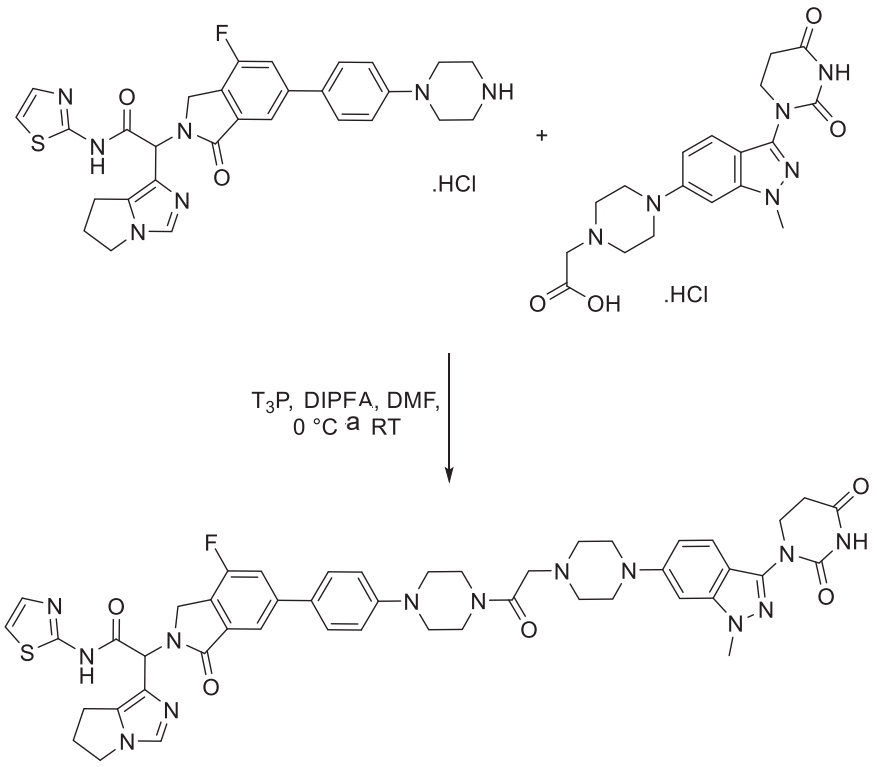
En un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 25 mL que contiene una solución bien agitada de 1-(1-metil-6-piperazin-1-il-indazol-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona; clorhidrato (0.187 g, 512.57 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (3 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (331.23 mg, 2.56 mmoles, 446.40 µL) bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C. *Terc*-Butil 2-bromoacetato (109.98 mg, 563.83 µmoles, 82.69 µL) se agregó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se extinguió con agua helada y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). La capa orgánica se lavó usando una solución de salmuera (25 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener un crudo. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea usando gel de sílice y el producto deseado se eluyó con 0 a 70 % de acetato de etilo en éter de petróleo para obtener *terc*-butil 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]piperazin-1-il]acetato (0.135 g, 271.82 µmoles, rendimiento al 53.03%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+) m/z: 443.2 $[M+H]^+$.

Paso 4: Ácido 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]piperazin-1-il]acético



En un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 25 mL que contiene una solución bien agitada de *terc*-butil 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]piperazin-1-il]acetato (0.135 g, 305.08 µmoles) en diclorometano (4 mL) se agregó solución de cloruro de hidrógeno (4.0 M en 1,4-dioxano, 0.38 mL, 1.53 mmoles) a 0 °C. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se trituró con éter dietílico y se decantó para obtener clorhidrato de ácido 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]piperazin-1-il]acético (0.112 g, 214.38 µmoles, rendimiento al 70.27%) como un sólido color marrón. LCMS (ESI+) m/z: 387.1 $[M+H]^+$.

Paso 5: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]piperazin-1-il]acetil]piperazin-1-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

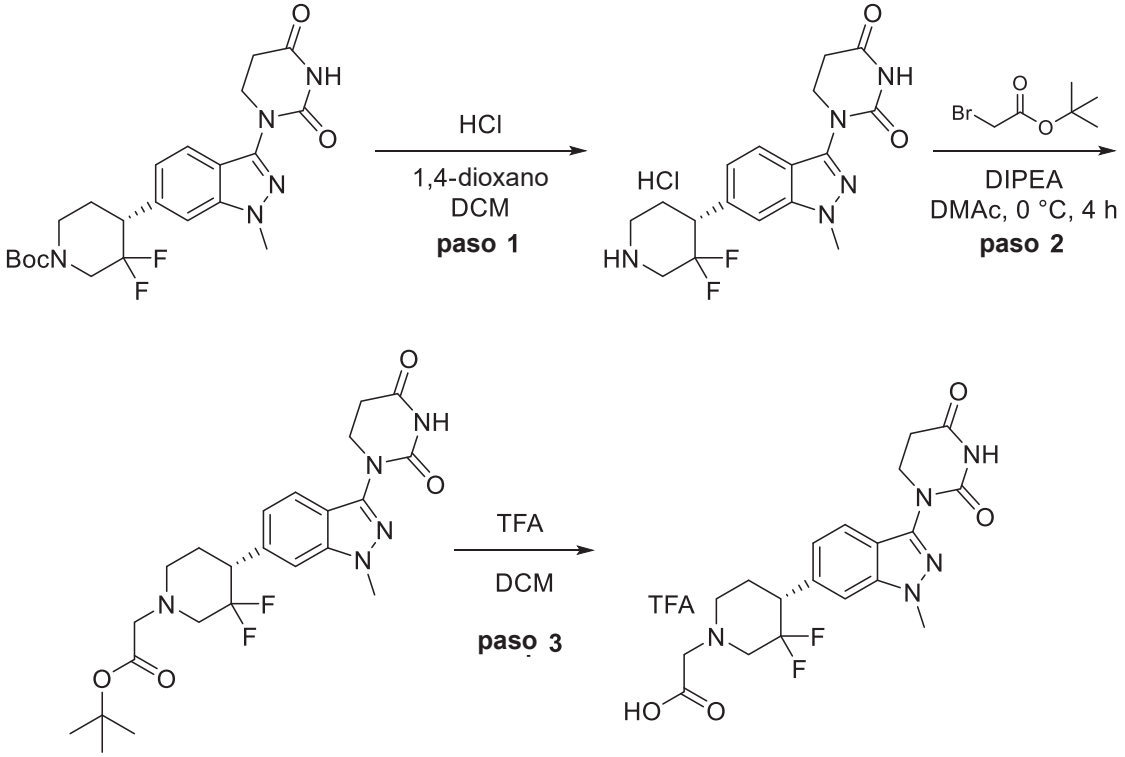


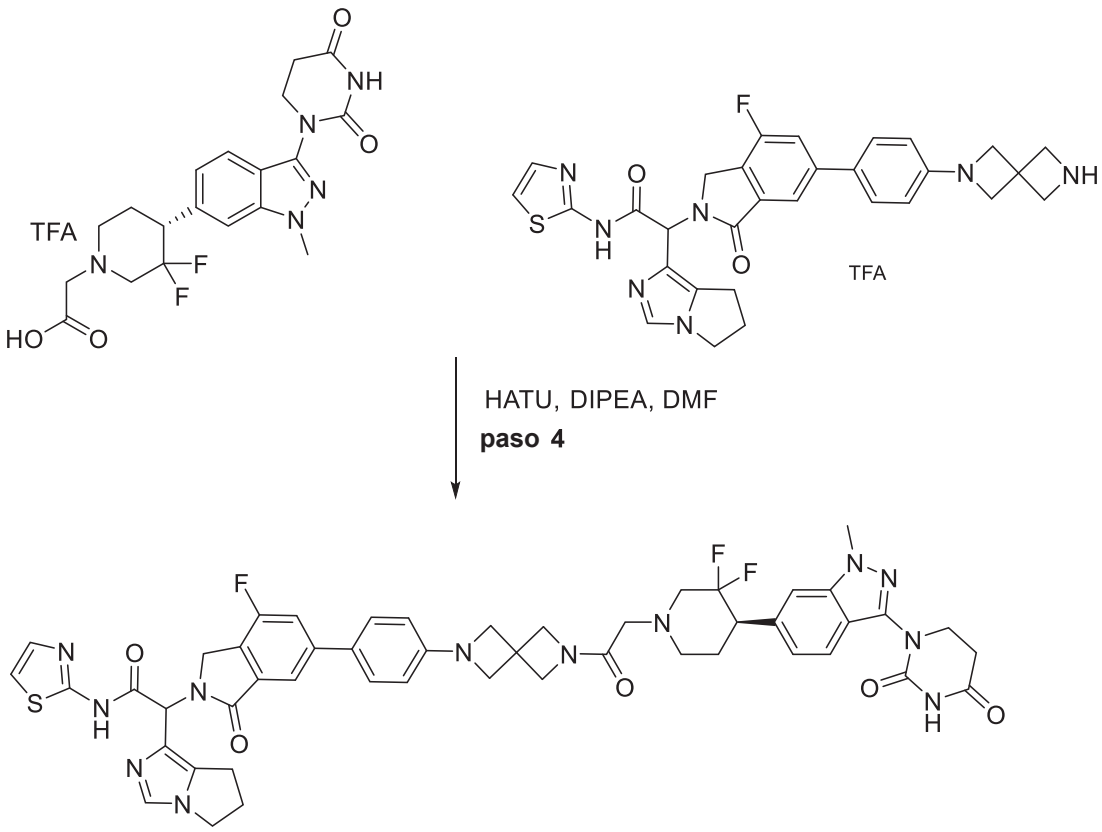
En un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 10 mL que contiene una solución bien agitada de clorhidrato de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-(4-piperazin-1-ilfenil)isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (120 mg, 201.99 **µmoles**) y clorhidrato de ácido 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]piperazin-1-il]acético (111.04 mg, 262.58 **µmoles**) en ***N,N*-dimetilformamida** (2 mL) se agregó ***N, N*-diisopropiletilamina** (130.53 mg, 1.01 mmoles, 175.91 µL) bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C. **Solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en acetato de etilo**; 128.54 mg, 403.97 **µmoles**) se agregó a la misma temperatura y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h**.** La mezcla cruda se inyectó directamente en una columna de C18 (100 g) para purificación mientras se eluía (0 % - 55 % de acetonitrilo en agua (+0.1 % de acetato de amonio) durante 30 minutos, luego gradiente pronunciado hasta 100 % de acetonitrilo). La fracción pura se congeló y se liofilizó para dar el **Compuesto 92** (50 mg, 53.89 µmoles, rendimiento al 26.68%) como un sólido blanquecino. LCMS m/z: 924.3 $(M-H)^-$. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.48 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 7.78-7.73 (m, 4H), 7.68-7.61 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.49-7.50 (m, 1H), 7.46 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.60 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.80 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 4.03-3.98 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 3.89 (d, J = 5.20 Hz, 2H), 3.71 (d, J = 50.40 Hz, 2H), 3.34-3.31 (m, 4H), 3.31-3.24 (m, 6H), 2.75-2.74 (m, 3H), 2.53-2.67 (m, 4H), 2.53-2.50 (m, 3H).

EJEMPLO 93:

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[(4R)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,

Compuesto 93





Paso 1: Clorhidrato de 1-[6-[(4R)-3,3-difluoro-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona

terc-Butil (4R)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato (*Intermediario Z1*, 325 mg, 701.22 µmoles) se disolvió en una mezcla de 1,4-dioxano:metanol (1:1, 3 mL) y se agregó solución de cloruro de hidrógeno (4.0 M en 1,4-dioxano, 3.51 mL, 14 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 4 h. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida. El residuo sólido se sometió a alto vacío para dar clorhidrato de 1-[6-[(4R)-3,3-difluoro-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona (280 mg, 665.30 µmoles, rendimiento al 94.88%). LCMS (ESI+): 364.1 (M+H)

Paso 2: *terc*-Butil 2-[(4R)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetato

Clorhidrato de 1-[6-[(4R)-3,3-difluoro-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona (285 mg, 784.34 µmoles) y N,N-diisopropiletilamina (304.11 mg, 2.35 mmoles, 409.85 µL) se mezcló en DMAc (0.5 mL). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C. *Terc*-butil 2-bromoacetato (168.29 mg, 862.78 µmoles, 126.53 µL) se agregó a la mezcla de reacción y la mezcla se calentó a 23ºC mientras se agitaba durante 4 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio

(sat. ac.) La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (24 g de columna, 0% a 10% de metanol en diclorometano). Las fracciones puras se evaporaron a presión reducida para producir *terc*-butil 2-[(4R)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetato (330 mg, 656.54 µmoles, rendimiento al 83.71%). LCMS (ESI+) : 478.2 (M+H) / 422.2 (M-*t*-Bu+H)

Paso 3: Ácido 2-[(4R)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acético, sal de ácido trifluoroacético

Terc-butil 2-[(4R)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetato (330 mg, 691.09 µmoles) se disolvió en un diclorometano (2 mL) y ácido trifluoroacético (1.42 g, 12.44 mmoles, 958.39 µL) se agregó. La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió, se agregó a metil *terc*-butil éter (20 mL) con agitación a 0-5 °C. La suspensión resultante se agitó durante 2 minutos. La suspensión se transfirió a un frasco para centrifugación y la suspensión se centrifugó a 2400 rpm durante 5 minutos. El solvente sobrenadante se decantó y se descartó. Se agregó metil *terc*-butil éter (20 mL) al sólido y la suspensión resultante se agitó durante 2 minutos. La suspensión se transfirió a un frasco para centrifugación y la suspensión se centrifugó a 2400 rpm durante 5 minutos. El solvente sobrenadante se decantó y se descartó. Los volátiles se evaporaron al vacío y el sólido se sometió a alto vacío durante 1 h para dar ácido 2-[(4R)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acético, sal de ácido trifluoracético (150 mg, 274.55 µmoles, rendimiento al 39.73%). LCMS (ESI+): 422.2 (M+H)

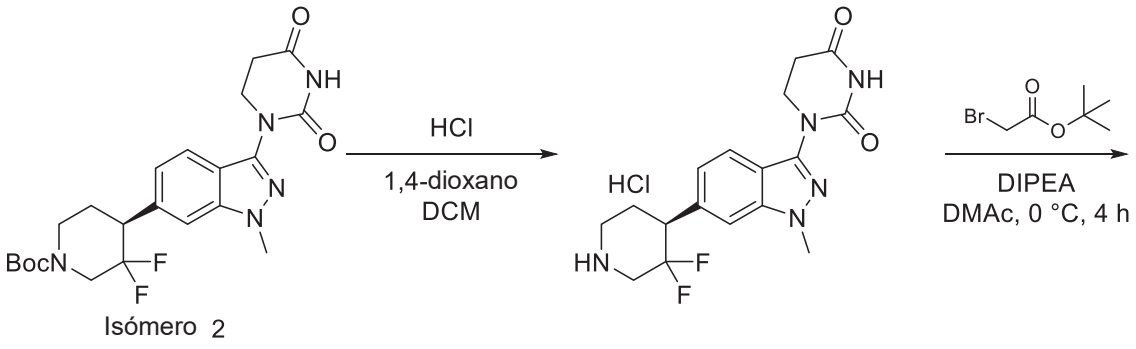
Paso 4: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[(4R)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (240 mg, 351.04 µmoles) y ácido 2-[(4R)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acético, sal de ácido trifluoroacético (147.93 mg, 351.04 µmoles) se mezclaron en *N,N*-dimetilformamida, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. *N,N*-diisopropiletilamina (272.22 mg, 2.11 mmoles, 366.87 µL) se agregó a la mezcla de reacción y se agregó hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (133.48 mg, 351.04 µmoles), y la mezcla de reacción se enfrió a 4°C durante 16 h. Se agregó agua (300 µL) a la mezcla de reacción y se agitó durante 2 h. La mezcla se inyectó en una columna de C18 de 100 g y se purificó usando un

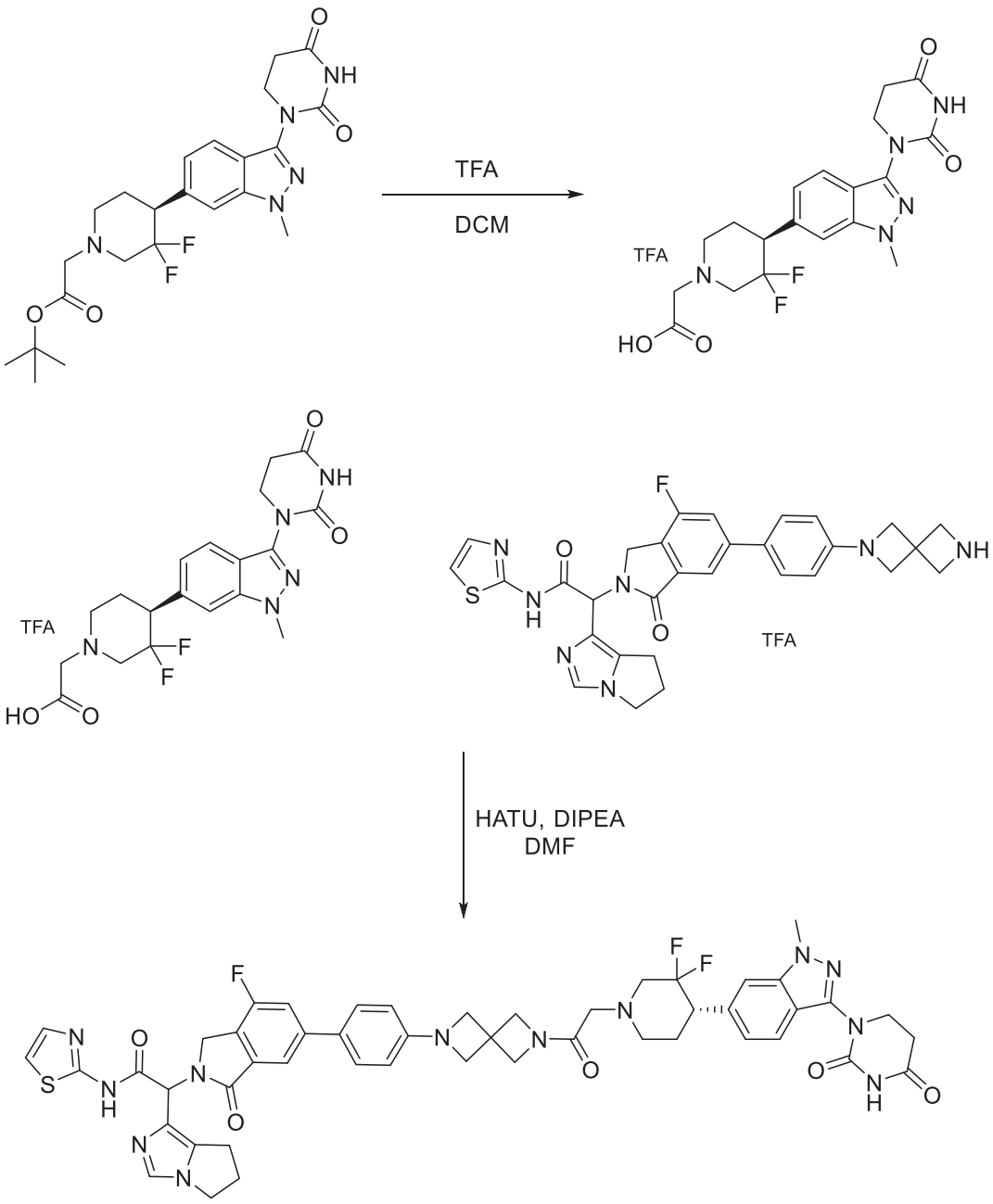
gradiente de elución de 0% a 100% de acetonitrilo en agua (+0.1% de ácido trifluoroacético). Las fracciones puras se agruparon y se repartieron entre iPrOH:cloroformo 20:80 y bicarbonato sódico (ac., sat.). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (24 g de columna, 0% a 20% de metanol en diclorometano). Las fracciones puras se evaporaron a presión reducida. El sólido se disolvió en 70:30 de acetonitrilo:agua, se sonicó para solubilizar, se congeló y se liofilizó para dar el **Compuesto 93** (150 mg, 151.07 µmoles, rendimiento al 43.04%). LCMS (ESI+): 973.2 (M+H), ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.45 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 7.67 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 10.7, 1.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.55 – 7.45 (m, 3H), 7.40 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.06 (s, 1H), 4.75 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.14 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.07 – 3.94 (m, 7H), 3.92 (s, 4H), 3.85 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.16 (qd, J = 14.9, 14.3, 7.1 Hz, 5H), 2.92 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.69 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 2.65 – 2.45 (m, 2H), 2.41 – 2.30 (m, 1H), 2.28 – 2.11 (m, 1H), 1.84 – 1.72 (m, 1H).

EJEMPLO 94

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[(4S)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 94



Isómero 2



Paso 1: 1-[6-[(4S)-3,3-difluoro-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]hexahidropirimidina-2,4-diona

terc-Butil (4S)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato (*Intermediario Z2*, 261.00 mg, 563.14 µmoles) se disolvió en diclorometano (2 mL) y solución de cloruro de hidrógeno (4.0M en 1,4-dioxano, 0.28 mL, 11.26 mmoles) se agregó. La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 24 h. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida. El material se sometió a alto vacío para dar clorhidrato de 1-[6-[(4S)-3,3-difluoro-4-piperidil]-1-metil-

indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona (225 mg, 545.87 µmoles, rendimiento al 96.93%) como un sólido blanco denso. LCMS (ESI+): 364.2 (M+Na).

Paso 2: *terc*-Butil 2-[(4S)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetato

Clorhidrato de 1-[6-[(4S)-3,3-difluoro-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona (227.20 mg, 625.28 µmoles) se disolvió en DMAc (3.5 mL) a 0°C. N,N-diisopropiletilamina (404.05 mg, 3.13 mmoles, 544.55 µL) se agregó, y la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. *terc*-butil 2-bromoacetato (121.96 mg, 625.28 µmoles, 91.70 µL) se agregó. La temperatura de reacción se incrementó a 35°C. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio (ac., sat.). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (24 g de columna, 0% a 20% de metanol en acetato de etilo). Las fracciones puras se evaporaron a presión reducida para producir *terc*-butil 2-[(4S)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetato (298 mg, 605.36 µmoles, rendimiento al 96.81%). LCMS (ESI+): 478.2 (M+H) / 422.2 (M-tBu+H)

Paso 3: Ácido 2-[(4S)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acético, sal de ácido trifluoroacético

terc-Butil 2-[(4S)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetato (286.50 mg, 600 µmoles) se disolvió en diclorometano (3 mL). Se agregó ácido trifluoroacético (752.55 mg, 6.60 mmoles, 508.48 µL), y la mezcla de reacción se agitó a 35oC durante 4 h. La mezcla de reacción se agregó a metil *terc*-butil éter (20 mL) con agitación a 0-5 °C. La suspensión resultante se agitó durante 2 minutos. La suspensión se transfirió a un frasco para centrifugación y la suspensión se centrifugó a 1600 rpm durante 3 minutos. El solvente sobrenadante se decantó y se descartó. Se agregó metil *terc*-butil éter (20 mL) al sólido y la suspensión resultante se agitó durante 2 minutos. La suspensión se transfirió a un frasco para centrifugación y la suspensión se centrifugó a 1600 rpm durante 3 minutos. El solvente sobrenadante se decantó y se descartó. Los volátiles se evaporaron al vacío y el sólido se sometió a alto vacío durante 1 h para dar ácido 2-[(4S)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acético, sal de ácido trifluoracético (320 mg, 567.78 µmoles, rendimiento al 94.63%). LCMS: Rt = 0.951 min., MS (ESI+): 422.3 (M+H)

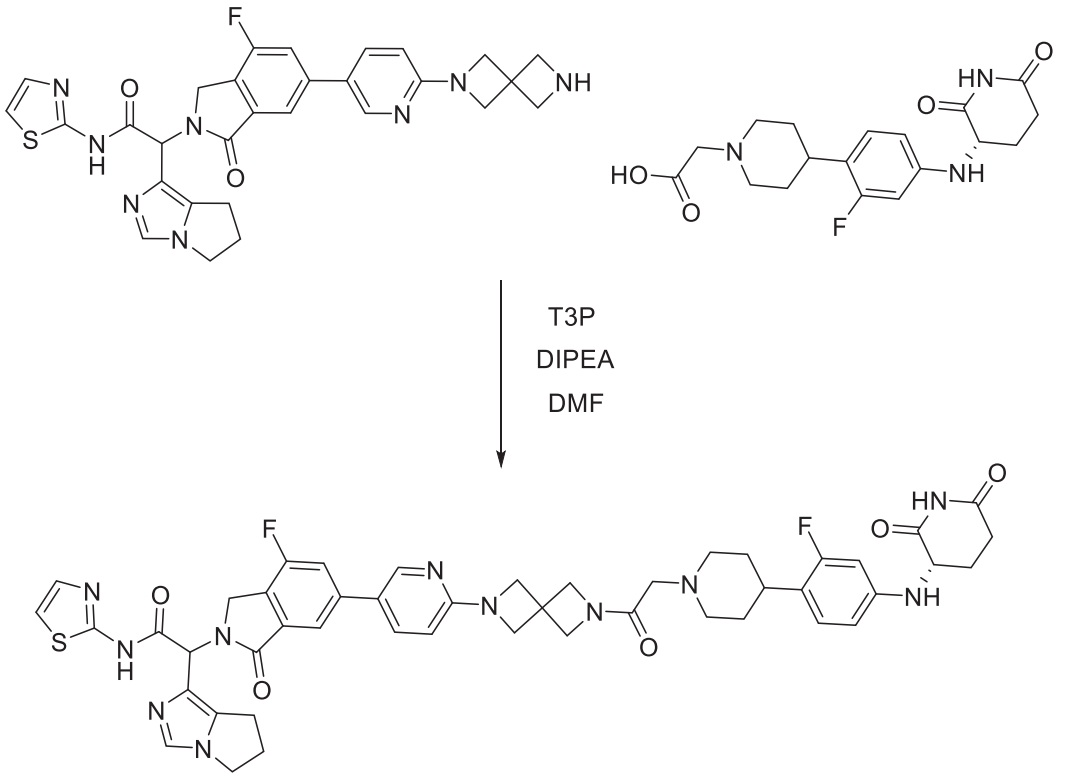
Paso 4: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[(4S)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetil]-2,6-

diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (354.03 mg, 517.83 µmoles) y ácido 2-[(4S)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acético, sal de ácido trifluoroacético (218.21 mg, 517.83 µmoles) se mezclaron en *N,N*-dimetilformamida (7 mL), la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. *N,N*-diisopropiletilamina (468.47 mg, 3.62 mmoles, 631.36 µL) se agregó a la mezcla de reacción, y hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (236.27 mg, 621.40 µmoles) se agregó, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Se agregaron agua (1 mL) y metanol (0.5 mL) a la mezcla de reacción. Se agitó 30 minutos. La mezcla se inyectó en una columna de C18 de 50 g y se purificó utilizando un gradiente de elución de 0% a 100% de acetonitrilo en agua (+ 0.1% de ácido trifluoroacético). Las fracciones puras se agruparon y se repartieron entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio (ac., sat.). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (40 g de columna, 0% a 20% de metanol en diclorometano). Las fracciones puras se evaporaron. El sólido se disolvió en una mezcla de acetonitrilo:agua. Se congeló y se liofilizó para dar el **Compuesto 94** (125 mg, 127.82 µmoles, rendimiento al 24.68%). LCMS: (ESI+): 973.3 (M+H) / 482.5 (M+2H /2); MS (ESI-): 971.0 (M-H). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.53 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 7.74 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 10.7, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 – 7.51 (m, 3H), 7.48 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.80 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.22 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.03 (d, J = 6.0 Hz, 4H), 3.99 (s, 3H), 3.92 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.29 – 3.11 (m, 3H), 2.99 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.87 – 2.53 (m, 4H), 2.48 – 2.35 (m, 2H), 2.34 – 2.16 (m, 1H), 1.99 – 1.59 (m, 1H) (oscurecimiento del solvente observado).

EJEMPLO 95

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[6-[2-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 95

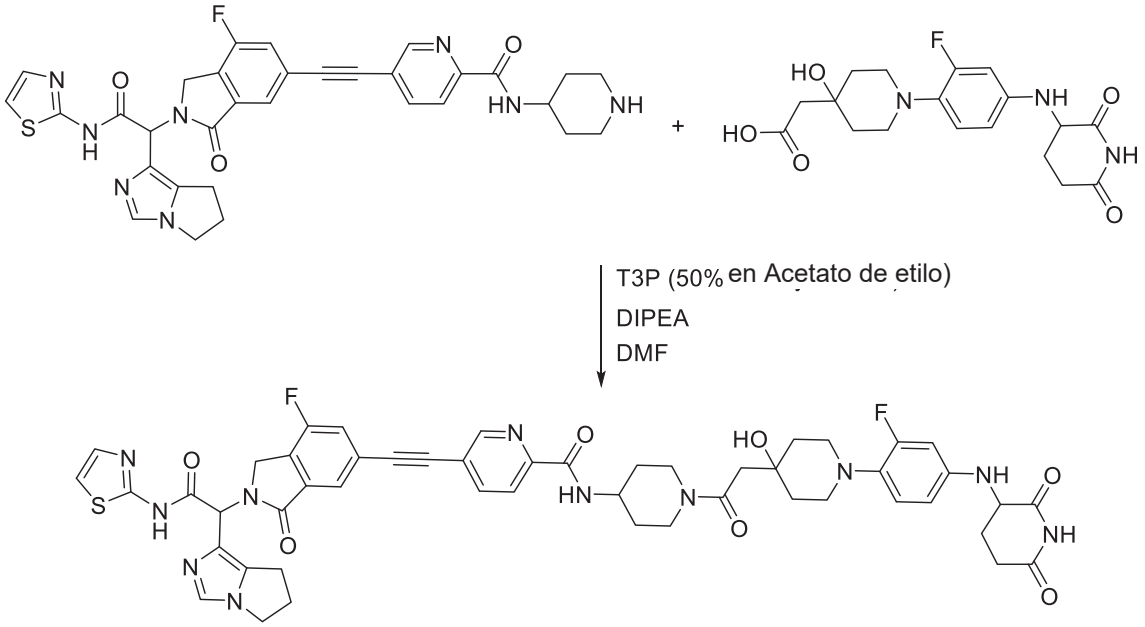


A una solución agitada de 2-[6-[6-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (160 mg, 233.69 µmoles) y ácido 2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]acético (112.13 mg, 280.43 µmoles, 021) en *N,N*-dimetilformamida (1.5 mL) a 0°C se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (151.02 mg, 1.17 mmoles, 203.52 µL) seguido de anhídrido de ácido propanfosfónico (185.89 mg, 584.23 µmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El compuesto se purificó mediante HPLC preparativa en columna de fase inversa (Columna: Columna de C18 Gold, Fase móvil: acetonitrilo en 10mM de acetato de amonio en agua). Las fracciones puras se recolectaron, se congelaron y se liofilizaron para dar el **Compuesto 95** (50 mg, 54.23 µmoles, rendimiento al 23.21%) como un compuesto sólido blanquecino. LCMS m/Z: 916.3, [M+1], ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.53 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.49 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.80 Hz, 1H), 6.52-6.46 (m, 3H), 6.15 (s, 1H), 6.05 (d, J = Hz, 1H), 4.81 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.31 (m, 1H), 4.23 (d, J = 17.60 Hz, 2H), 4.17 (s, 4H), 4.15 (s,

2H), 4.10-3.98 (m, 2H), 3.00 (d, J = Hz, 3H), 2.77-2.67 (m, 2H), 2.60-2.57 (m, 2H), 2.11-2.06 (m, 3H), 1.92-1.66 (m, 5H), (Falta la señal de protones debido al oscurecimiento del solvente y el agua).

EJEMPLO 96

5-[2-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]etinil]-N-[1-[2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-4-piperidil]piridin-2-carboxamida, Compuesto 96



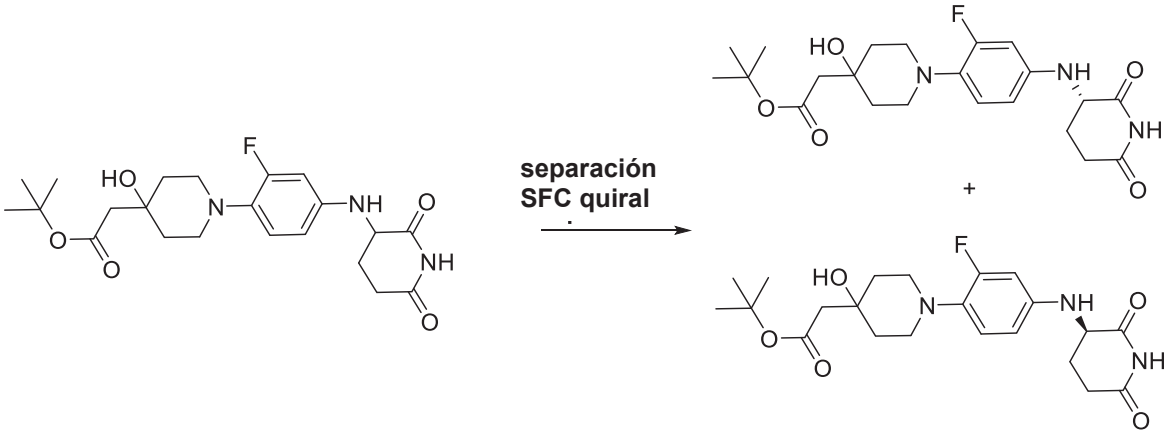
A una solución agitada de clorhidrato de 5-[2-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]etinil]-N-(4-piperidil)piridin-2-carboxamida (170 mg, 257.13 µmoles) y clorhidrato de ácido 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (106.93 mg, 257.13 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (3 mL) a 0°C se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (199.39 mg, 1.54 mmoles, 268.72 µL) seguido de anhídrido de ácido propanofosfónico (50% en acetato de etilo) (163.63 mg, 514.26 µmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inyectó directamente en una columna de C18 (100 g) para su purificación (Gradiente de mezcla: 0-50% 0.1% de acetato de amonio en agua en acetonitrilo durante 30 minutos, seguido por un gradiente pronunciado hasta 100% de acetonitrilo). Las fracciones puras se combinaron y se congelaron y se liofilizaron para obtener el **Compuesto 96** (125.5 mg, 126.93 µmoles) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI-) m/z: 984.3 [M-H]); ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.55 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.87 (dd, J = 2.00, 0.8 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.86 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 6.50

(dd, J = 15.20, 2.4 Hz, 1H), 6.48-6.43 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.80-5.78 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.87 (d, J = 18.8 Hz, 1H), 4.30-4.26 (m, 2H), 4.10-3.99 (m, 4H), 3.15-3.19 (m, 1H), 2.91-2.87 (m, 4H), 2.77-2.67 (m, 3H), 2.59-2.50 (m, 2H), 2.25-2.08 (m, 1H), 1.87-1.63 (m, 10H).

EJEMPLO 97

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 97

Paso 1: terc-Butil 2-[1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato



La mezcla racémica de *terc*-butil 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (*Ejemplo 70, paso 3,* 2 g, 4.59 mmoles) se resolvió por SFC quiral. 2.0 g de la muestra se disolvieron en 22.0 mL de acetonitrilo.

Condiciones de separación de SFC: Columna: LUX A1 [250*10 mm, tamaño de partícula de 5 micras]; Fase móvil: CO_2: Isopropanol (45:55); Velocidad de flujo: 12 g/min; Tiempo del ciclo: 11.0 min; Contrapresión: Colección UV de 100 bar, longitud de onda: 254 nm; Volumen: 0.4 mL por inyección

El primer conjunto de elución de fracciones se evaporó a presión para dar *terc*-butil 2-[1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (850 mg, 1.84 mmoles, rendimiento al 40.04%) como un sólido blanquecino. LCMS m/z: 436.0 [M+H], LCMS (ESI+) m/z: 436.2 [M+H]+. 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.77 (s, 1H), 6.83 (t, J = 12.00 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 20.00 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 12.00 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.29-4.12 (m, 1H), 2.91-2.79 (m, 5H), 2.74-2.70 (m, 1H), 2.34 (s, 2H), 2.16-2.02 (m, 1H), 1.89-1.69 (m, 3H), 1.65 (d, J = 16.80 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H), 99.18 %ee por medio de SFC quiral (Rt = 2.33 min), Rotación óptica específica: -46.2° $[\alpha]^{20}_D$

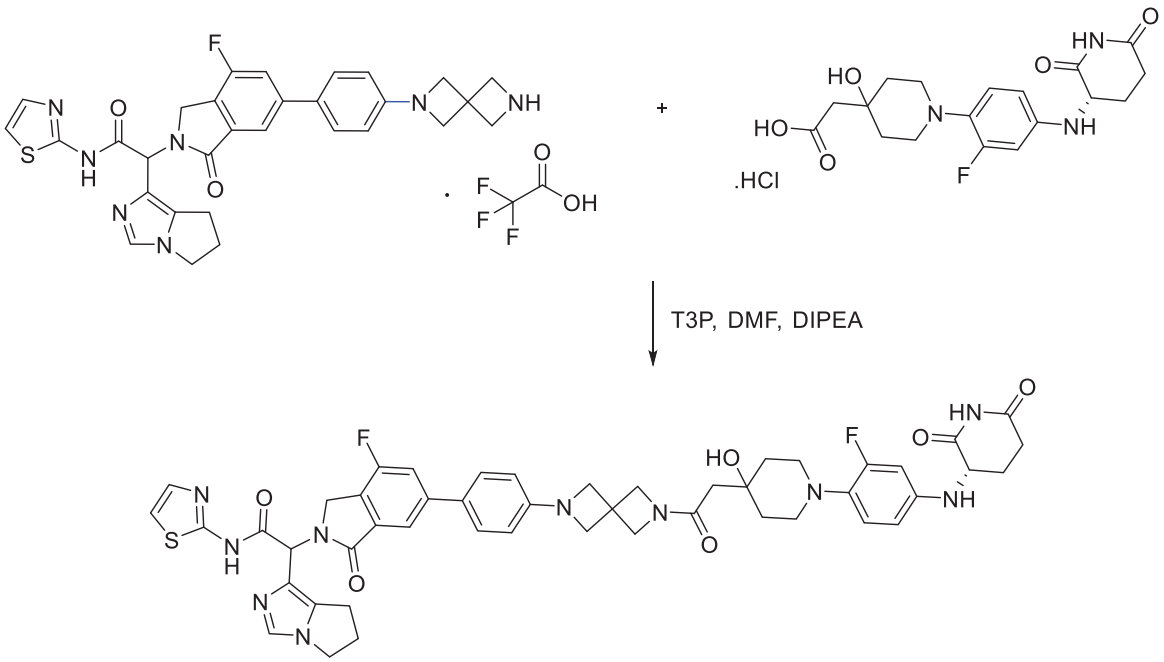
El segundo conjunto de elución de fracciones se evaporó a presión para dar *terc*-butil 2-[1-[4-[[(3R)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (530 mg, 1.17 mmoles, rendimiento al 25.52%) como un sólido blanquecino. LCMS m/z: 436.0 [M+H], LCMS (ESI+) m/z: 436.0 [M+H]+. 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.78 (s, 1H), 6.84 (t, J = 13.20 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 20.00 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 12.40 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 10.40 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.27-4.22 (m, 1H), 2.92-2.77 (m, 5H), 2.73-2.63 (m, 1H), 2.34 (s, 2H), 2.18-2.03 (m, 1H), 1.87-1.73 (m, 3H), 1.64 (d, J = 18.00 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H), 99.13 %ee por medio de SFC quiral (Rt = 4.92 min), Rotación óptica específica: +46.8° $[\alpha]^{20}_{D}$

Paso 2: Clorhidrato de ácido 2-[1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético



A una solución agitada de *terc*-butil 2-[1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (600 mg, 1.38 mmoles) en diclorometano (15 mL) a 0°C se agregó cloruro de hidrógeno (solución 4M en 1,4-dioxano, 1.72 mL, 6.89 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Los volátiles se eliminaron por evaporación rotatoria. El residuo se trituró dos veces con éter dietílico (2 x 10 mL). El residuo sólido se secó al vacío giratorio para dar clorhidrato de ácido 2-[1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (610 mg, 1.09 mmoles, rendimiento al 78.96%) como un sólido color gris. LCMS (ESI+) m/z: 380.0 [M+H]+, ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.03 (bs, 1H), 10.86 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.70 (d, J = 15.20 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 11.40, 6.80 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 11.60, 4.40 Hz, 1H), 3.88-3.65 (m, 5H), 3.41-3.36 (m, 2H), 2.74-2.68 (m, 1H), 2.59-2.54 (m, 1H), 2.46 (s, 2H), 2.33 (bs, 2H), 2.10-2.08 (m, 1H), 1.94-1.88 (m, 2H).

Paso 3: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro-[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

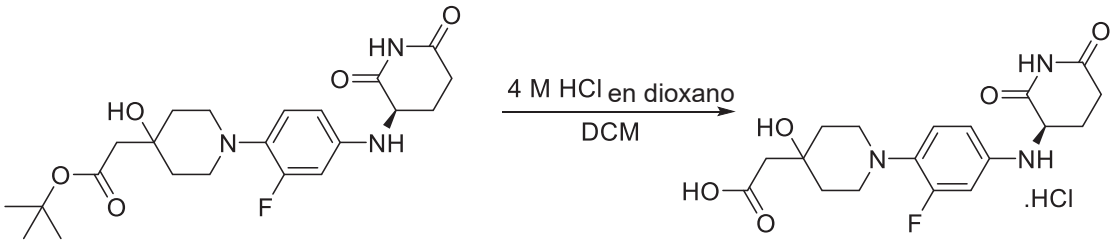


2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (270 mg, 394.92 µmoles) y clorhidrato de ácido 2-[1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (197.07 mg, 473.91 µmoles) se mezclaron en *N,N*-dimetilformamida (5 mL). *N,N*-diisopropiletilamina (357.29 mg, 2.76 mmoles, 481.52 µL) se agregó la mezcla de reacción a 0ºC. Se agregó solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en acetato de etilo, 176 µL, 188.49 mg, 592.39 µmoles) a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla cruda se purificó por cromatografía de fase inversa (columna C18 (100 g); 0% a 50% en acetonitrilo en agua (0.1% de acetato de amonio) durante 30 minutos, luego gradiente pronunciado al 100% de acetonitrilo). La fracción pura se congeló y se liofilizó para dar el **Compuesto 97** (143.5 mg, 150.39 µmoles, rendimiento al 38.08%) como un compuesto sólido blanquecino. LCMS (ESI+): 931.3 [M+H], ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.60 - 12.33 (s, 1H), 10.79 (br s, 1H), 7.77 - 7.59 (m, 5H), 7.49 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.85 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.59 - 6.47 (m, 3H), 6.42 (br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.78 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.84 - 4.74 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.29 - 4.17 (m, 2H), 4.12 - 3.93 (m, 8H), 2.93 - 2.66 (m, 6H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 2.47 (br d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.22 (s, 2H), 2.09 (td, *J* = 4.4, 8.0 Hz, 1H), 1.90 - 1.71 (m, 3H), 1.68 - 1.57 (m, 2H)

EJEMPLO 98

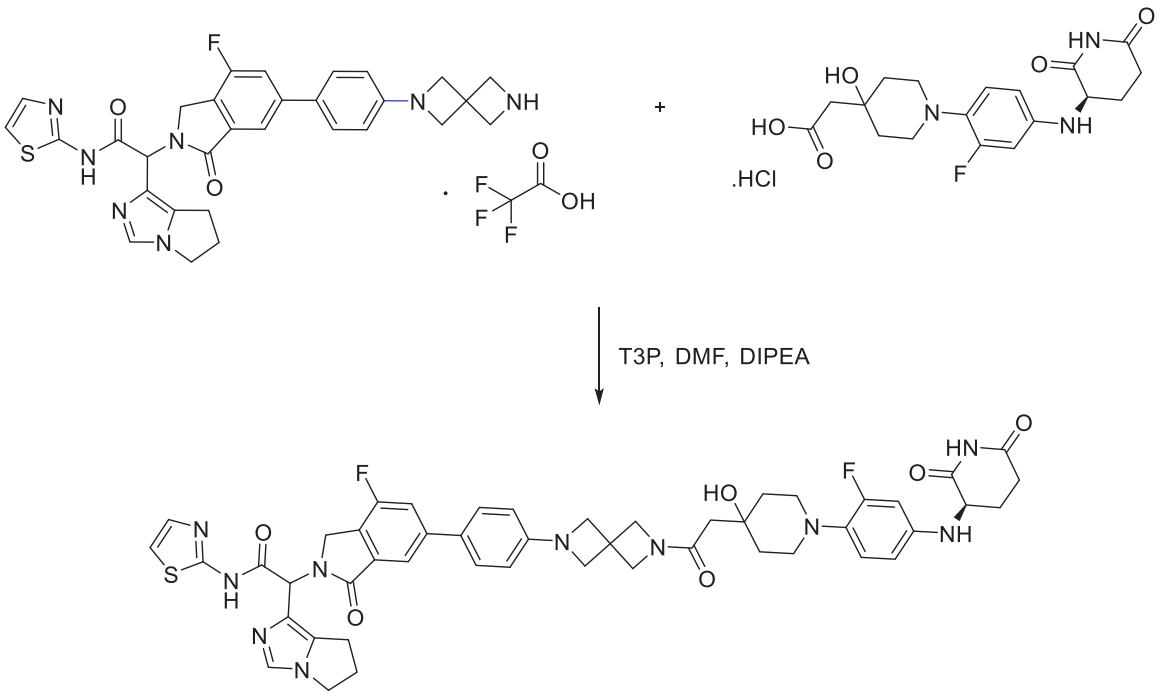
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[(3R)-2,6-dioxo-3-piperidil]-amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 98

Paso 1: Ácido 2-[1-[4-[[(3R)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético



A una solución agitada de *terc*-butil 2-[1-[4-[[(3R)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (530 mg, 1.22 mmoles) en diclorometano (10 mL) a 0°C se agregó cloruro de hidrógeno (4M en 1,4-dioxano, 1.52 mL, 6.09 mmoles) gota a gota. Después de la adición permitir que la reacción se agite a temperatura ambiente durante 6h. Los volátiles se eliminaron por evaporación giratoria. El residuo obtenido se trituró con éter dietílico (2 X 10 mL) dos veces. El residuo sólido se secó bajo vacío giratorio para dar ácido 2-[1-[4-[[(3R)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (470 mg, 928.08 µmoles, rendimiento al 76.26%) como un sólido gris azulado. LCMS (ESI+) m/z: 380.0 $[M+H]^+$. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.01(bs, 1H), 10.86 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.70 (d, J = 15.60 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 12.00, 4.40 Hz, 2H), 3.79-3.61 (m, 2H), 3.41-3.38 (m, 2H), 2.74-2.68 (m, 1H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.30-2.19 (m, 2H), 2.09-2.06 (m, 1H), 1.94-1.88 (m, 3H).

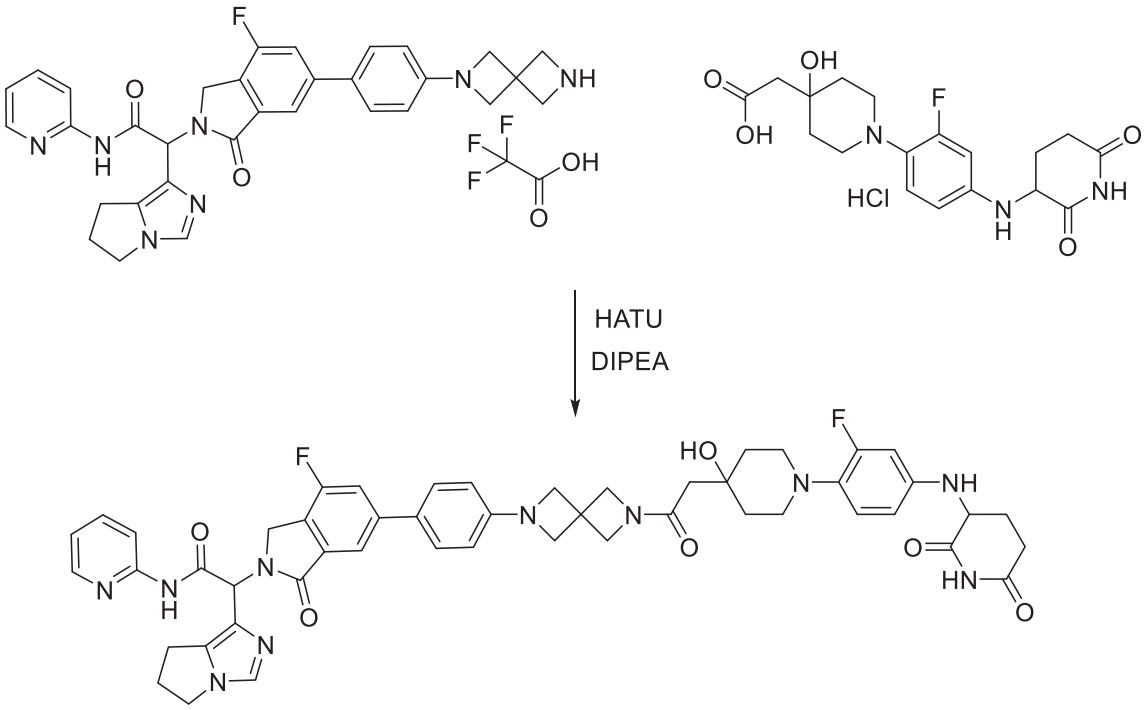
Paso 2: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[(3R)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, ácido 2,2,2-trifluoroacético (220 mg, 321.79 µmoles), y ácido 2-[1-[4-[[(3R)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético; clorhidrato (160.58 mg, 386.15 µmoles) se mezclaron en *N,N*-dimetilformamida (4 mL). *N, N*-diisopropiletilamina (207.95 mg, 1.61 mmoles, 280.25 µL) se agregó a la mezcla de reacción a 0ºC. Se agregó solución de anhídrido propilo fosfónico (50% en peso en acetato de etilo, 204.77 mg, 643.58 µmoles) a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla cruda se inyectó directamente en una columna de C18 (100 g) para su purificación mientras se eluía (0 % a 50 % de acetonitrilo + 0.1 % de acetato de amonio en agua durante 30 minutos, luego gradiente pronunciado hasta 100 % de acetonitrilo). La fracción pura se congeló y se liofilizó para dar el **Compuesto 98** (88.39 mg, 93.64 µmoles, rendimiento al 29.10%) como un compuesto sólido blanquecino. LCMS (ESI+): 931.3 [M+H]. ^{1}H-RMN (400 MHz, DEMO-d6): ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.58 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 7.75-7.70 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 9.60 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 6.50 (dd, J = 2.40, 14.80 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 2.40, 8.80 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.78 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 4.82-4.76 (m, 2H), 4.39 (bs, 2H), 4.26-4.20 (m, 2H), 4.09 (bs, 2H), 4.05-3.96 (m, 6H), 2.90-2.82 (m, 4H), 2.77-2.68 (m, 3H), 2.23 (bs, 2H), 2.14-2.01 (m, 1H), 1.92-1.81 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 3H), 1.67-1.56 (m, 2H). (Señales de protones no se observaron debido al oscurecimiento del agua)

EJEMPLO 99

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-(2-piridil)acetamida, Compuesto 99



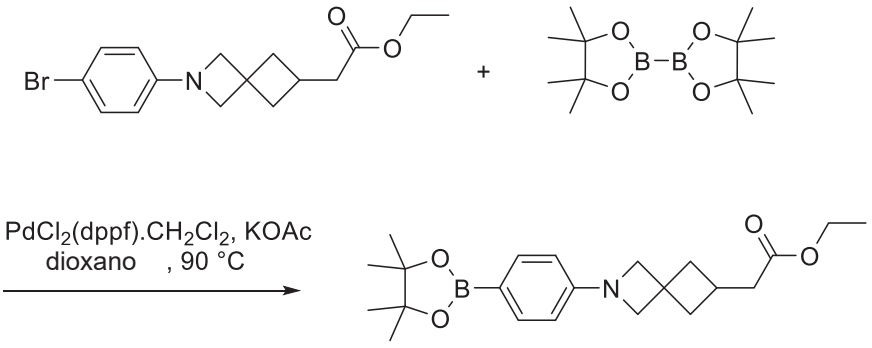
Clorhidrato de ácido 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (110 mg, 264.52 µmoles) y 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-(2-piridil)acetamida, sal de ácido trifluoroacético (179.25 mg, 264.52 µmoles) se mezclaron en *N,N*-dimetilformamida, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. *N,N*-diisopropiletilamina (170.93 mg, 1.32 mmoles, 230.37 µL) se agregó a la mezcla de reacción, y hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (110.64 mg, 290.98 µmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 H. La mezcla se inyectó en una columna de C18 de 50 g y se purificó usando un gradiente de elución con agua de 0% a 100% de acetonitrilo en agua (+0.1% de ácido trifluoroacético). Las fracciones puras se agruparon, se repartieron entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio (ac., sat.). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (24 g de columna, 0% a 20% de metanol en acetato de etilo). Las fracciones puras se evaporaron a presión reducida para dar el **Compuesto 99** (80 mg, 83.89 µmoles, rendimiento al 31.71%). LCMS (ESI+) : 925.3 (M+H) / 463.4 (M+2H). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.83 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.25 (ddd, J = 4.9, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.4

Hz, 1H), 7.72 (ddd, *J* = 8.7, 7.4, 2.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 7.60 – 7.42 (m, 3H), 7.05 (ddd, *J* = 7.4, 4.9, 1.1 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 10.0, 8.7 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.43 (dd, *J* = 15.1, 2.6 Hz, 1H), 6.34 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.23 – 4.09 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.99 – 3.84 (m, 6H), 2.96 – 2.57 (m, 4H), 2.57 – 2.45 (m, 2H), 2.15 (s, 2H), 2.08 – 1.91 (m, 1H), 1.92 – 1.64 (m, 3H), 1.55 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H).

EJEMPLO 100

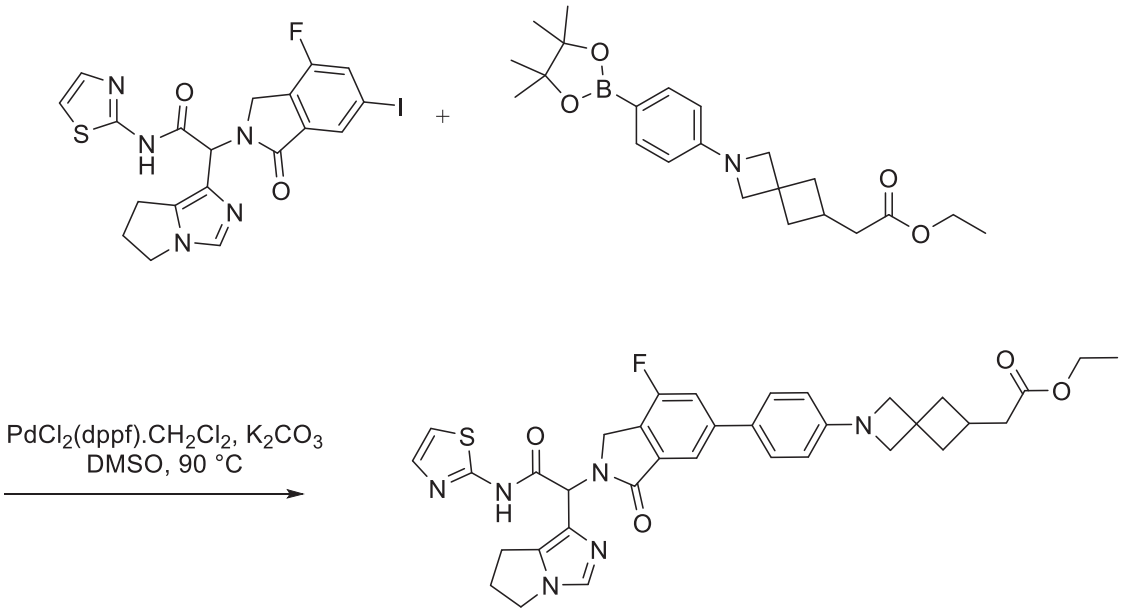
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[6-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]-2-oxo-etil]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 100

Paso 1: etil 2-[2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il]acetato



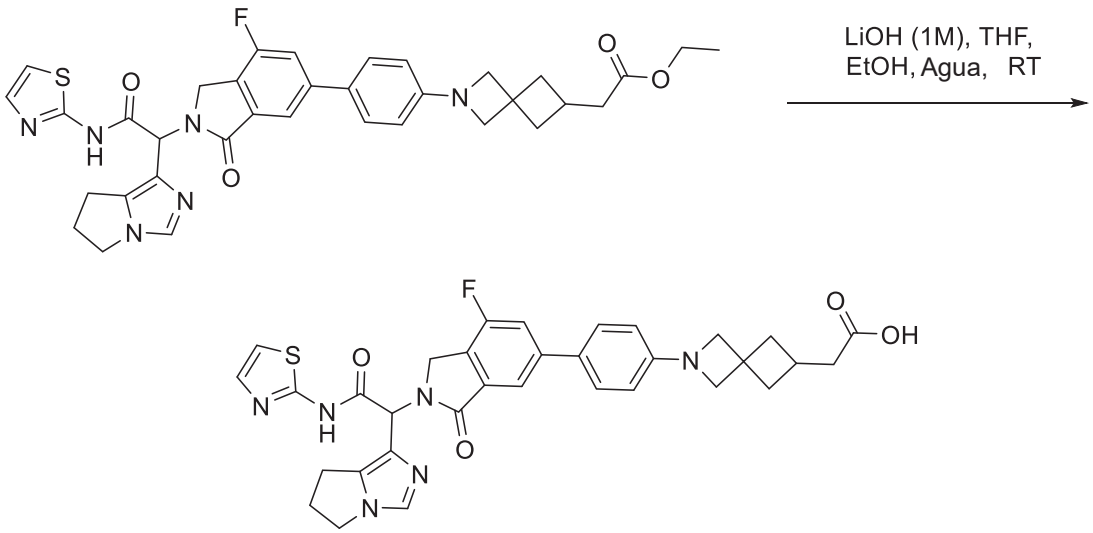
En un tubo sellado de 100 mL que contiene una solución bien agitada de etil 2-[2-(4-bromofenil)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il]acetato (2.2 g, 6.50 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (2.48 g, 9.76 mmoles) en 1,4-dioxano (25 mL) se agregó acetato de potasio (1.92 g, 19.51 mmoles, 1.22 mL) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Posteriormente, se agregó [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (531.17 mg, 650.43 µmoles) a la mezcla de reacción y se desgasificó adicionalmente con gas nitrógeno durante 5 minutos y se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con agua helada y se extrajo utilizando acetato de etilo (3 x 75 mL). La capa orgánica se lavó además con una solución de salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el crudo. El residuo crudo resultante se purificó por cromatografía en columna utilizando sílice (malla 100-200) con 0-6% de acetato de etilo en éter de petróleo para obtener etil 2-[2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il]acetato (1.8 g, 3.83 mmoles, rendimiento al 58.90%). LCMS (ESI+) m/z: 386.2 $[M+H]^+$.

Paso 2: etil 2-[2-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il]acetato



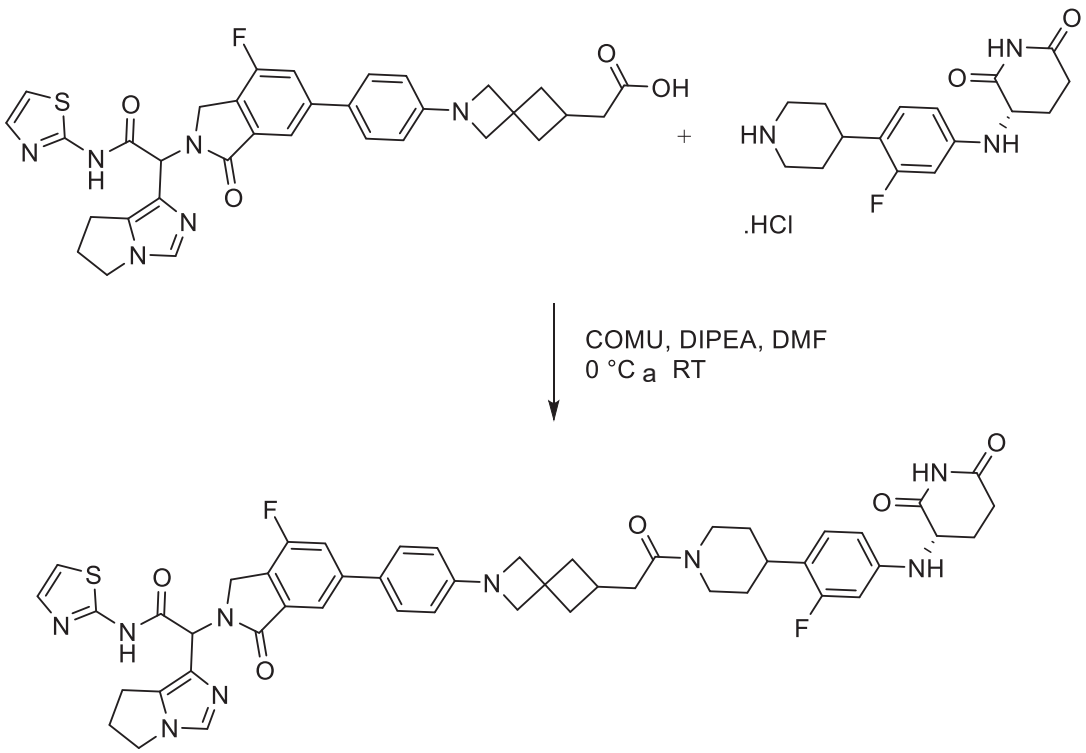
En un matraz de fondo redondo de dos cuellos de 100 mL que contiene una solución bien agitada de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (450 mg, 859.89 µmoles) y etil 2-[2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il]acetato (397.58 mg, 1.03 mmoles) en DMSO (5 mL) se agregó carbonato de potasio, anhidro, 99 % (297.11 mg, 2.15 mmoles, 129.74 µL) en agua (0.5 mL) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno burbujeante durante 10 min. Posteriormente, se agregó a la mezcla de reacción [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (70.22 mg, 85.99 µmoles), se desgasificó más con nitrógeno durante 5 minutos y se calentó a 90 °C en un bloque de calentamiento durante 16 h bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con agua helada y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para obtener 2-[2-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il]acetato (380 mg, 249.56 µmoles, rendimiento al 29.02%). LCMS(ESI+) m/z: 655.3 $[M+H]^+$.

Paso 3: Ácido 2-[2-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il]acético



En un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 50 mL que contiene una solución bien agitada de etil 2-[2-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il]acetato (375 mg, 572.74 µmoles) en tetrahidrofurano (2 mL) y Metanol (2 mL) y agua (2 mL) se agregó LiOH 1M (13.72 mg, 572.74 µmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo crudo se purificó mediante columna de cromatografía de fase inversa (30 g HP Redisep Gold C18) para purificación mientras se eluye (0-60% de acetonitrilo en agua + 0.1% de acetato de amonio durante 30 minutos, luego gradiente pronunciado al 100% de acetonitrilo). Las fracciones puras se recolectaron y concentraron a presión reducida para obtener ácido 2-[2-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il]acético (82 mg, 113.83 µmoles, rendimiento al 19.88 %). LCMS (ESI+) m/z: 627.2 $(M+H)^+$.

Paso 4: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[6-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]-2-oxo-etil]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

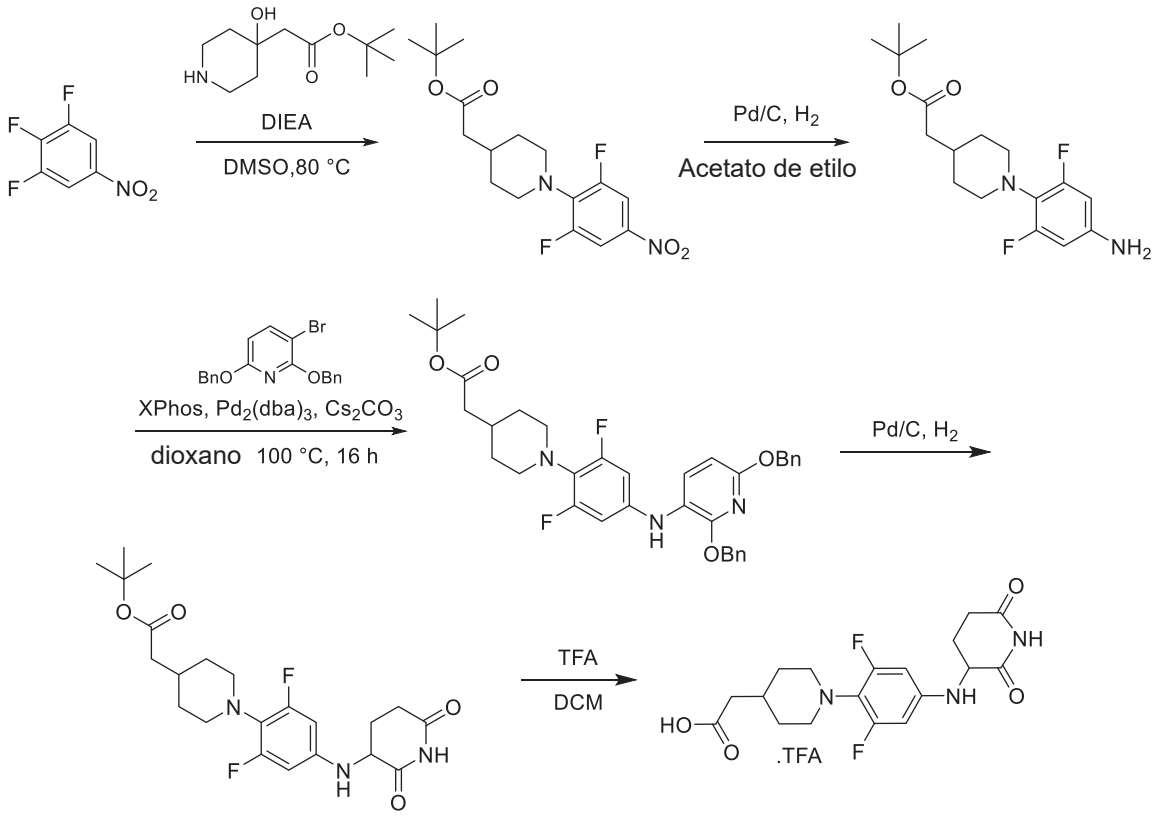


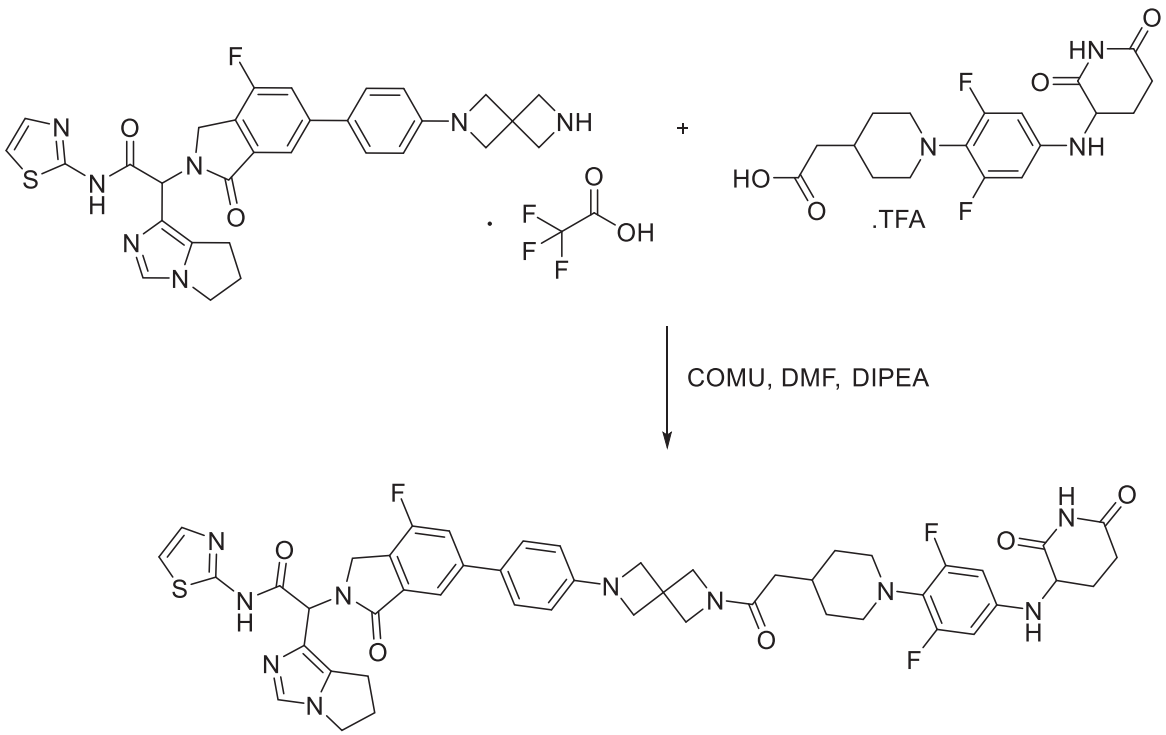
En un matraz de fondo redondo de un solo cuello 10 mL que contiene una solución bien agitada de ácido 2-[2-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il]acético (80.00 mg, 127.65 µmoles) y (3S)-3-[3-fluoro-4-(4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona; clorhidrato (46.77 mg, 136.84 µmoles) se mezclaron *N,N*-dimetilformamida (1 mL) en atmósfera de nitrógeno y a la mezcla resultante se le agregó *N,N*-diisopropiletilamina (82.49 mg, 638.26 µmoles, 111.17 µL) a 0 °C. Posteriormente, se agregó hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)dimetilamino-morfolino-carbenio (109.34 mg, 255.31 µmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h mientras se calentaba a temperatura ambiente. El crudo se inyectó directamente en cromatografía de C18 de fase inversa (0-55 % de acetonitrilo en agua + 0.1 % de acetato de amonio durante 30 minutos, luego gradiente pronunciado hasta 100 % de acetonitrilo). Las fracciones puras se congelaron y se liofilizaron para obtener el **Compuesto 100** (44.6 mg, 47.30 µmoles, rendimiento al 37.1%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+) m/z: 914.0 $[M+H]^+$. LCMS (ESI-): 912.2 (M-H); 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.52 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.70 (d, J = 10.80 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (d, J = 3.60 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.98 (t, J = 8.80 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.48 (d, J = 6.40 Hz, 2H), 6.44 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 6.04 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 5.60 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 4.00 Hz, 1H), 4.38-4.32 (m, 1H), 4.21 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 4.02-3.97 (m, 3H), 3.91 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.09 (t, J = 8.80 Hz, 1H), 2.91-2.87 (m, 1H), 2.77-2.71 (m, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.60-2.55 (m, 4H), 2.46 (m, 2H), 2.36-2.34 (m, 2H), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.92-1.89 (m, 3H), 1.72-1.65 (m, 2H), 1.51-1.50 (m,

1H).

EJEMPLO 101

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2,6-difluoro-fenil]-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fen-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 101





Paso 1: Metil 2-[1-(2,6-difluoro-4-nitro-fenil)-4-piperidil]acetato

A una solución agitada de metil 2-(4-piperidil)acetato (1.7 g, 10.81 mmoles) en DMSO (20 mL) en un matraz de fondo redondo se agregó N,N-diisopropil etil amina (6.99 g, 54.07 mmoles, 9.42 mL) gota a gota, se agregó 1,2,3-trifluoro-5-nitro-benceno (2.30 g, 12.98 mmoles) lentamente después de 5 minutos, la temperatura de la reacción se elevó a 80°C y la reacción continuó durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua helada. El precipitado sólido se filtró y el sólido se lavó con agua, el sólido se secó para obtener metil 2-[1-(2,6-difluoro-4-nitro-fenil)-4-piperidil]acetato (1.5 g, 4.49 mmoles, rendimiento al 41.49%) como un producto color amarillo. LCMS m/z 315.1 ($M+H^+$)

Paso 2: Metil 2-[1-(4-amino-2,6-difluoro-fenil)-4-piperidil]acetato

Una solución agitada de metil 2-[1-(2,6-difluoro-4-nitro-fenil)-4-piperidil]acetato (1.5 g, 4.77 mmoles) en acetato de etilo (15 mL) se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y se agregó Paladio, 10 % sobre carbono, Tipo 487, seco (558.71 mg, 5.25 mmoles). La mezcla de reacción se hidrogenó a la presión de la vejiga. La reacción se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para producir un sólido color marrón claro se trituró con pentano y se secó al vacío para producir metil 2-[1-(4-amino-2,6-difluoro-fenil)-4-piperidil]acetato (1.2 g, 4.01 mmoles, rendimiento al 84.02%). LCMS m/z 285.1 ($M+H^+$).

Paso 3: metil 2-[1-[4-[(2,6-dibenciloxi-3-piridil)amino]-2,6-difluoro-fenil]-4-piperidil]acetato

A una solución de metil 2-[1-(4-amino-2,6-difluoro-fenil)-4-piperidil]acetato (800 mg, 2.81 mmoles) y 2,6-dibenciloxi-3-bromo-piridina (1.25 g, 3.38 mmoles) en 1,4-dioxano (8 mL) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Carbonato de cesio (2.75 g, 8.44 mmoles) y 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (162.82 mg, 281.39 µmoles) así como Tris(Dibencilidenacetona)dipaladio (0) (128.84 mg, 140.70 µmoles) se agregó a la mezcla de reacción y se purgó con gas nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h en atmósfera inerte. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con acetato de etilo y se concentró a presión reducida para obtener crudo. El crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (230-400) utilizando 10% de acetato de etilo en mezcla de éter de petróleo como un eluyente. Las fracciones puras se recolectaron y se evaporaron a presión reducida para dar metil 2-[1-[4-[(2,6-dibenciloxi-3-piridil)amino]-2,6-difluoro-fenil]-4-piperidil]acetato (570 mg, 944 µmoles, rendimiento al 33.5%). LCMS m/z 574.3 (M+H+)

Paso 4: metil 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2,6-difluoro-fenil]-4-piperidil]acetato

Una solución agitada de metil 2-[1-[4-[(2,6-dibenciloxi-3-piridil)amino]-2,6-difluoro-fenil]-4-piperidil]acetato (500 mg, 871.64 µmoles) en 1,4-dioxano (5 mL) se purgó con nitrógeno durante 5 min y se le agregó hidróxido de paladio sobre carbono al 10 % (183.61 mg, 1.31 mmoles) la mezcla de reacción se hidrogenó a la presión de la vejiga. La reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida para dar metil 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2,6-difluoro-fenil]-4-piperidil]acetato (330 mg, 742.79 µmoles, rendimiento al 85.22%). LCMS m/z 396.0 (M+H+)

Paso 5: Ácido 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2,6-difluoro-fenil]-4-piperidil]acético

A una solución agitada de metil 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2,6-difluoro-fenil]-4-piperidil]acetato (320 mg, 809.31 µmoles) en ácido clorhídrico (6N) (809.31 µmoles, 7 mL) se agregó a 0oC y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. Se agregó 1,4-dioxano a la mezcla de reacción. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía de fase inversa (columna de C18, 0-100 % de acetato de amonio al 0.1 % en agua y acetonitrilo). Las fracciones se concentraron para dar ácido 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2,6-difluoro-fenil]-4-piperidil]acético (210 mg, 490 µmoles, rendimiento al 60.5%). LCMS: 382.1 (M+H+)

Paso 6: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2,6-difluoro-fenil]-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-

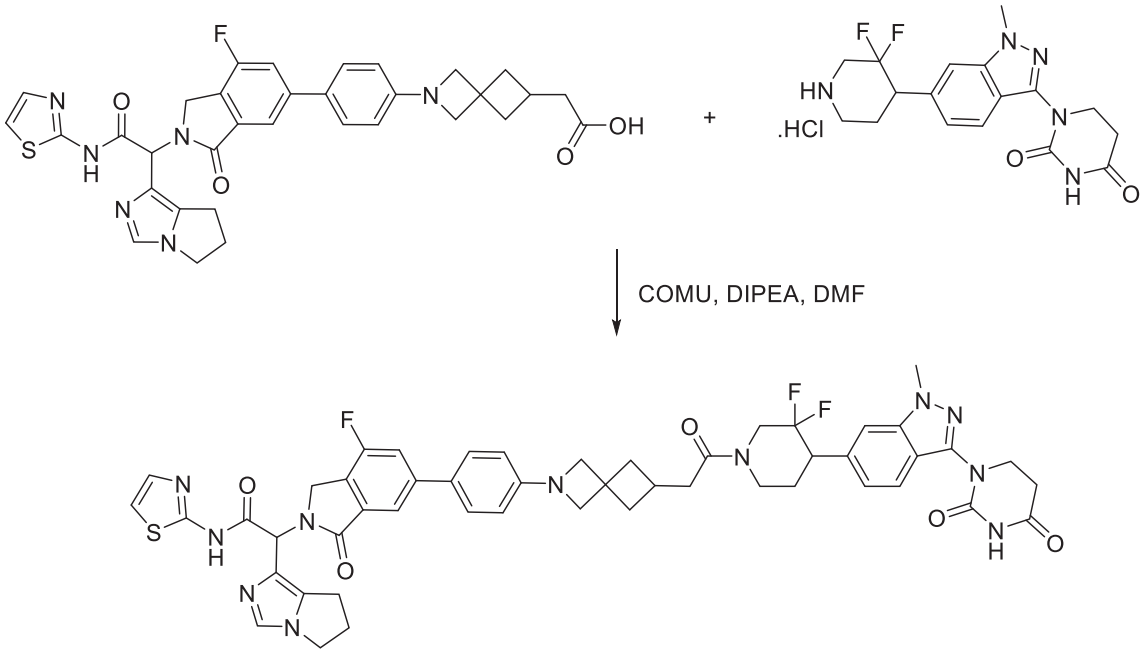
il]fen-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

A una solución de ácido 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2,6-difluoro-fenil]-4-piperidil]acético (170 mg, 445.76 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) se agregó *N, N*-diisopropiletilamina (288.05 mg, 2.23 mmoles, 388.21 µL) a 0°C. Hexafluorofosfato de 1-[(1-(Ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)-dimetilamino-morfolino)] uronio (380.93 mg, 891.52 µmoles) se agregó a la mezcla mientras se mantenía a 0°C. Después de 10 minutos, 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, ácido 2,2,2-trifluoroacético (243.80 mg, 356.61 µmoles), se agregó a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla cruda se inyectó directamente en una columna de C18 (100 g) para purificación mientras se eluía (0% a 50% de acetonitrilo + 0.1% de acetato de amonio en agua durante 30 minutos, luego gradiente pronunciado hasta 100% de acetonitrilo). La fracción pura se congeló y se liofilizó para dar el **Compuesto 101** (27 mg, 28.07 µmoles, rendimiento al 6.30%) como un compuesto sólido blanquecino. LCMS (ESI+): 933.4 [M+H]. 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.55 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 7.75-7.64 (m, 5H), 7.49 (d, J = 2.80 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 6.32 (d, J = 12.00 Hz, 2H), 6.24 (d, J = 7.20 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.80 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 4.33-4.21 (m, 4H), 4.13-4.02 (m, 8H), 2.92 (bs, 4H), 2.78-2.68 (m, 2H), 2.65-2.57 (m, 2H), 2.12-1.90 (m, 3H), 1.92-1.65 (m, 5H), 1.29 (s, 2H) (Algunas señales de protones no se observaron debido al oscurecimiento del agua).

EJEMPLO 102

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetra-hidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-oxoetil)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida,

Compuesto 102

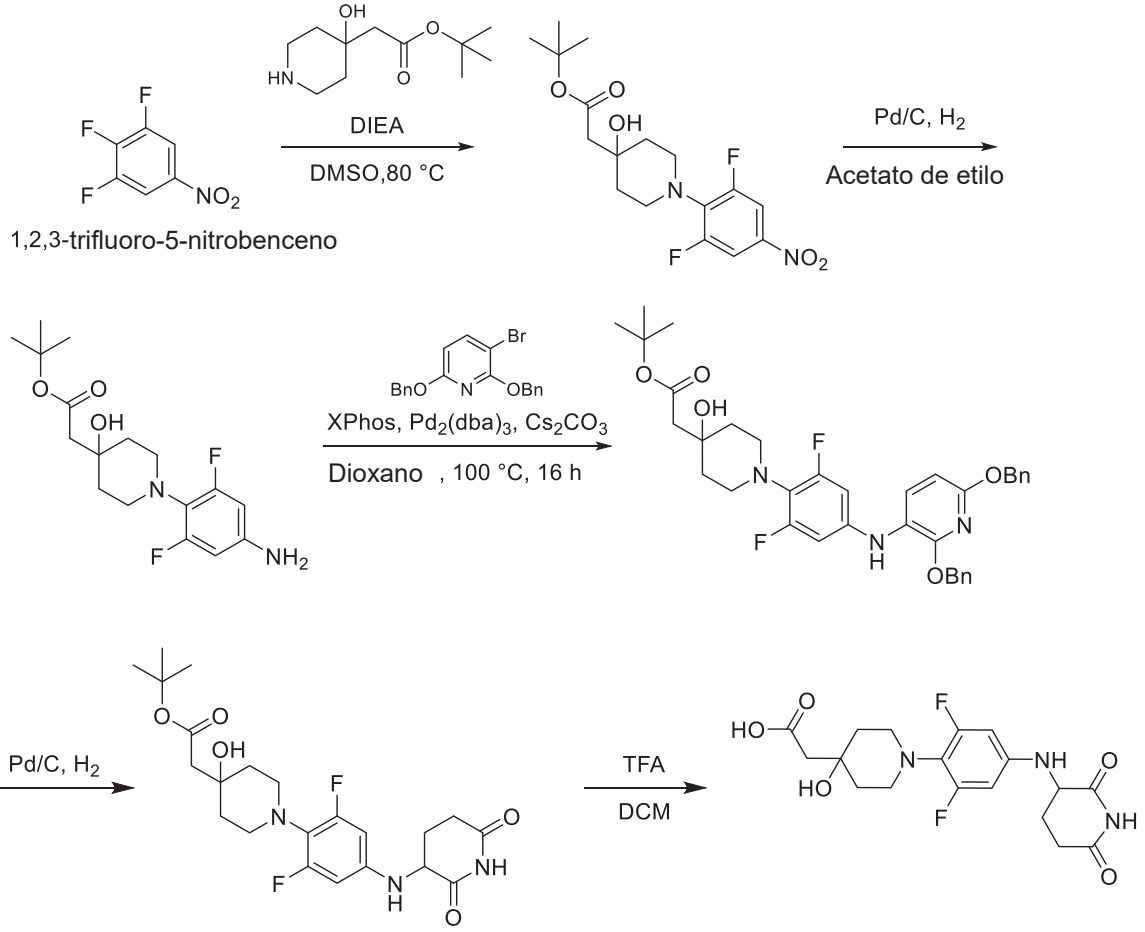


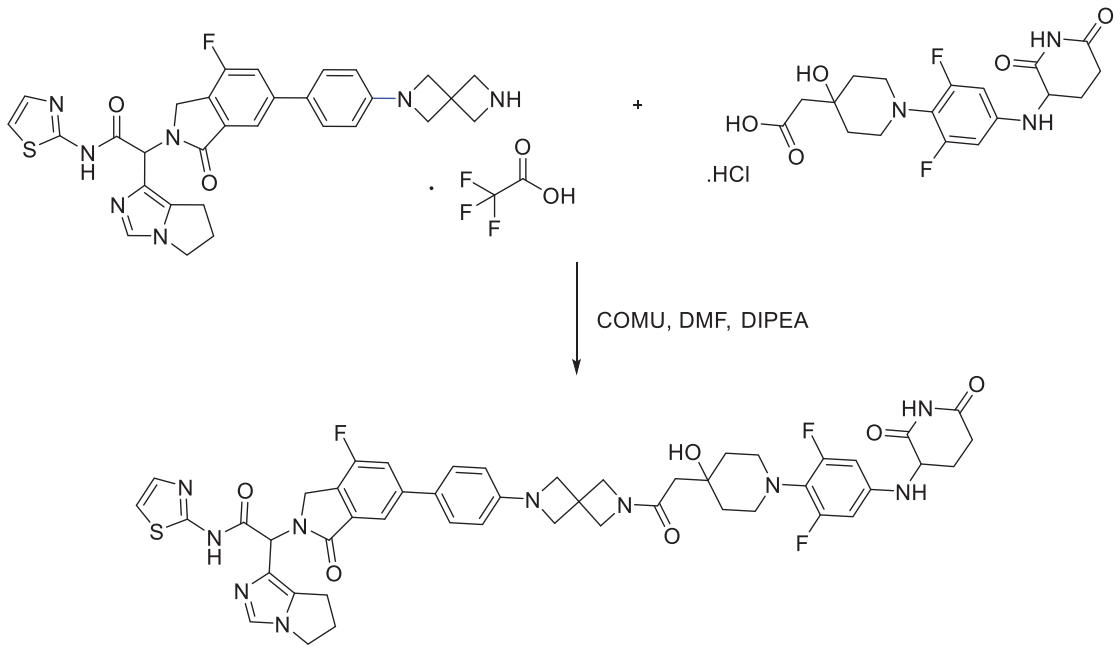
Ácido 2-[2-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il]acético (160 mg, 255.31 µmoles) y clorhidrato de 1-[6-(3,3-difluoro-4-piperidil)-1-metil-indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona (91.87 mg, 229.78 µmoles) se mezclaron en *N,N*-dimetilformamida (1.5 mL). *N,N*-diisopropiletil amina (164.98 mg, 1.28 mmoles, 222.35 µL) se agregó a la mezcla de reacción a 0°C. 1-Hexafluorofosfato de 3-óxido de [bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (194.15 mg, 510.61 µmoles) se agregó a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla cruda se inyectó directamente en una columna de C18 (60 g) para purificación mientras se eluía (0% a 50% de acetonitrilo + 0.1% de acetato de amonio en agua durante 30 minutos, luego gradiente pronunciado hasta 100% de acetonitrilo) La fracción pura se congeló y se liofilizó para dar el **Compuesto 102** (61 mg, 62.21 µmoles, rendimiento al 24.37%) como un compuesto sólido blanquecino. LCMS (ESI+) : 972.3, [M+H]); 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.53 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 (d, J = 10.80 Hz, 1H), 7.63-7.59 (m, 4H), 7.56 (d, J = 6.40 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 7.09-7.06 (m, 1H), 6.52-6.49 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.82-4.78 (m, 2H), 4.62-4.53 (m, 1H), 4.37-4.26 (m, 1H), 4.21 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 4.13-3.87 (m, 10H), 3.79 (d, J = 7.20 Hz, 2H), 3.62-3.54 (m, 2H), 3.09 (dd, J = 13.20, 32.60 Hz, 1H),

2.85-2.77 (m, 4H), 2.68-2.60 (m, 3H), 2.46-2.34 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 1H), 1.94-1.90 (m, 3H).

EJEMPLO 103

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)-amino]-2,6-difluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]hept-an-6-il]-fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 103





Paso 1: *terc*-Butil 2-[1-(2,6-difluoro-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato

A una solución de *terc*-butil 2-(4-hidroxi-4-piperidil) acetato (6.69 g, 31.06 mmoles) y 1,2,3-trifluoro-5-nitro-benceno (5 g, 28.24 mmoles) en DMSO (50 mL) se agregó N,N-diisopropiletilamina (10.95 g, 84.71 mmoles, 14.75 mL). La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua (200 mL). El sólido precipitado se recolectó por filtración y se secó al alto vacío sin purificación para dar *terc*-butil 2-[1-(2,6-difluoro-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (10.5 g, 24.81 mmoles, rendimiento al 87.88%) como un aceite color amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 7.95 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 4.66 (s, 1H), 3.47 - 3.39 (m, 2H), 3.25 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.37 (s, 2H), 1.82 - 1.72 (m, 2H), 1.69 - 1.62 (m, 2H), 1.41 - 1.40 (s, 9H).

Paso 2: *terc*-Butil 2-(1-(4-amino-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il) acetato

A una solución de *terc*-butil 2-[1-(2,6-difluoro-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-4- piperidil]acetato (10 g, 26.86 mmoles) en acetato de etilo (100 mL) se agregó paladio, 10% sobre carbono (6.00 g, 4.94 mmoles) bajo una atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 3 veces. La mezcla se agitó a H_2 (103421 Pa) a 25 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró, el filtrado se concentró al vacío para dar *terc*-butil 2-(1-(4-amino-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il) acetato (9.1 g, 25.24 mmoles, rendimiento al 94.02%) como un aceite color amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 6.16 - 6.06 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.40 (s, 1H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.70 - 2.62 (m, 2H), 2.32 (s, 2H), 1.74 - 1.65 (m, 2H), 1.58 (br d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H).

Paso 3: *terc*-Butil 2-(1-(4-((2,6-bis(benciloxi)piridin-3-il)amino)-2,6- difluorofenil)-4-

hidroxipiperidin-4-il)acetato

Una solución agitada de *terc*-butil 2-[1-(4-amino-2,6-difluoro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (8.7 g, 25.41 mmoles), 2,6-dibenciloxi-3-bromo- piridina (12.47 g, 33.68 mmoles) y CS_2CO_3 (27.41 g, 76.23 mmoles) en 1,4-dioxano (360 mL), la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Xphos (1.34 g, 2.54 mmoles) y $Pd_2(dba)_3$ (2.57 g, 2.54 mmoles) se agregaron y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (200 x 2 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el residuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Éter de petróleo/Acetato de etilo=5:1) para dar *terc*-butil 2-[1-[4-[(2,6-dibenciloxi-3-piridil)amino]-2,6-difluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (12.75 g, 19.17 mmoles, rendimiento al 75.5%) como un aceite color amarillo. LCMS (ESI): m/z 632.2 $[M + H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 7.61 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 - 7.27 (m, 10H), 6.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.28 - 6.21 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.44 (s, 1H), 3.23 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 2.76 - 2.68 (m, 2H), 2.33 (s, 2H), 1.77 - 1.67 (m, 2H), 1.64 - 1.57 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

Paso 4: *terc*-Butil 2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetato

A una solución de *terc*-butil 2-[1-[4-[(2,6-dibenciloxi-3-piridil)amino]-2,6-difluoro -fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (12.75 g, 20.18 mmoles) en 1,4-dioxano (850 mL) se agregó Pd/C (8.29 g, 68.24 mmoles) bajo una atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 3 veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (103421 Pa) a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró, la solución madre se concentró al vacío para producir *terc*-butil 2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetato (8.5 g, 16.49 mmoles, rendimiento al 81.72%). LCMS (ESI): m/z 454.1 $[M + H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.80 (s, 1H), 6.30 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 6.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.44 - 4.39 (m, 1H), 4.35 - 4.26 (m, 1H), 3.26 - 3.19 (m, 2H), 2.74 - 2.66 (m, 1H), 2.71 - 2.65 (m, 1H), 2.61 - 2.56 (m, 1H), 2.33 (s, 2H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.90 - 1.79 (m, 1H), 1.75 - 1.66 (m, 2H), 1.63 - 1.56 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)

Paso 5: Clorhidrato de ácido 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2,6-difluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético

A una solución agitada de *terc*-butil 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2,6-difluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (200 mg, 441.04 µmoles) en diclorometano (2 mL) se enfrió a 0°C y se agregó gota a gota cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 1.1 mL, 4.41 mmoles) a la mezcla de reacción. Después de la adición, dejar que la mezcla de reacción se agite a temperatura ambiente durante 16

h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida. El sólido obtenido se lavó con éter dietílico (30 mL) para dar un sólido crudo de clorhidrato de ácido 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2,6-difluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (182 mg, 394.97 µmoles, rendimiento al 89.56%). Este compuesto crudo se llevó al siguiente paso sin purificación. LCMS m/z: 398.1 [M+1]

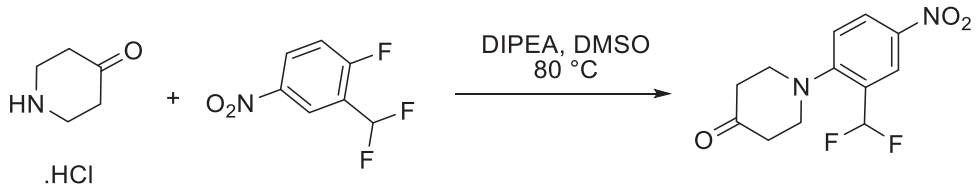
Paso 6: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piper-idil)amino]-2,6-difluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]-fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

A una solución de clorhidrato de ácido 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2,6-difluoro-fenil]-4-piperidil]acético (98.81 mg, 227.76 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (128.55 mg, 994.63 µmoles, 173.25 µL) a 0°C. Hexafluorofosfato de 1-[(1-(ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)-dimetilamino-morfolino)] uronio (159.74 mg, 372.98 µmoles) se agregó a la mezcla de reacción a 0°C. Después de 10 minutos, 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (170 mg, 248.66 µmoles), se agregó a la mezcla de reacción a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla cruda se inyectó directamente en una columna de C18 (60 g) para purificación mientras se eluía (0% a 70% de acetonitrilo en agua (+ 0.1% de acetato de amonio) durante 30 minutos, luego gradiente pronunciado hasta 100% de acetonitrilo) La fracción pura se congeló y se liofilizó para dar el **Compuesto 103** (25.05 mg, 25.48 µmoles, rendimiento al 10.25%) como un compuesto sólido blanquecino. LCMS (ESI+): 949.3 [M+H]. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.53 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (d, J = 10.80 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 6.32 (d, J = 12.40 Hz, 2H), 6.32 (d, J = 12.40 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.80 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.38-4.27 (m, 1H), 4.22 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.03-3.96 (m, 7H), 3.30-3.21 (m, 3H), 2.78-2.67 (m, 5H), 2.22 (s, 2H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.71-1.69 (m, 2H), 1.59-1.56 (m, 2H).

EJEMPLO 104

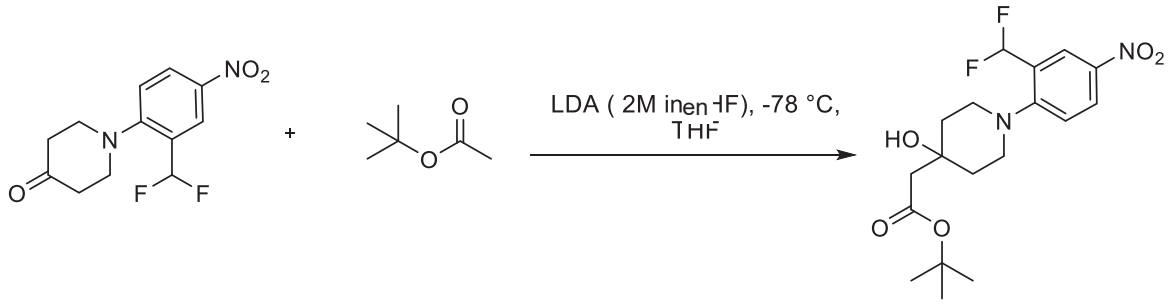
2-[6-[4-[2-[2-[1-[2-(difluorometil)-4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-4xi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 104

Paso 1: 1-[2-(difluorometil)-4-nitro-fenil]piperidin-4-ona



En un tubo sellado de 250 mL que contiene una solución bien agitada de clorhidrato de piperidin-4-ona (3 g, 22.13 mmoles) y 2-(difluorometil)-1-fluoro-4-nitro-benceno (4.23 g, 22.13 mmoles) en DMSO (30 mL) se agregaron N, N-Diisopropiletilamina (11.44 g, 88.50 mmoles, 15.41 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó en un bloque de calentamiento a 80 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y el sólido se precipitó, se filtró y se secó al vacío para obtener 1-[2-(difluorometil)-4-nitro-fenil]piperidin-4-ona (4.7 g, 16.32 mmoles, rendimiento al 73.74%) como un sólido color amarillo. LCMS (ESI): 269.0 [M-H].

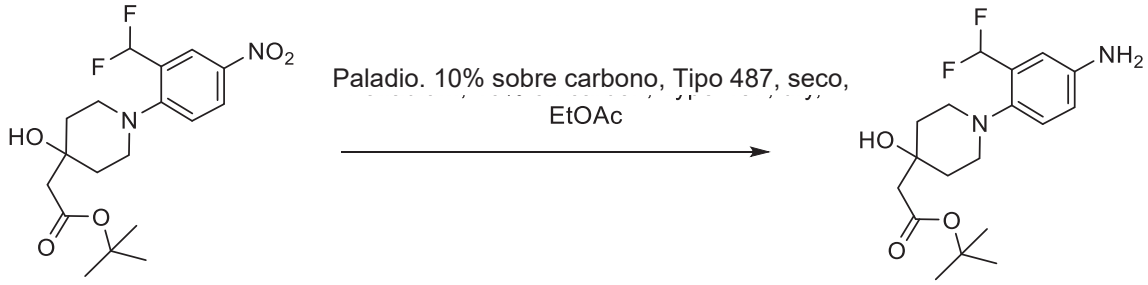
Paso 2: *terc*-Butil 2-[1-[2-(difluorometil)-4-nitro-fenil]-4-hidroxi-4 piperidil]acetato



En un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 100 mL que contiene una solución bien agitada de *terc*-butil acetato (2.42 g, 20.87 mmoles, 2.81 mL) en tetrahidrofurano (30 mL) en atmósfera de nitrógeno a -78 °C, se agregó solución de diisopropilamida de litio 2 M en tetrahidrofurano (2.79 g, 26.09 mmoles, 13 mL) gota a gota durante un período de 10 min. La suspensión resultante se siguió agitando a -78 °C durante 1 hora. A continuación, se agregó gota a gota a la mezcla de reacción una solución de 1-[2-(difluorometil)-4-nitro-fenil] piperidin-4-ona (4.7 g, 17.39 mmoles) en tetrahidrofurano (20 mL) recién preparada mientras se mantenía a -78 ° C y continuó agitándose durante 3h. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se extinguió con solución saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con

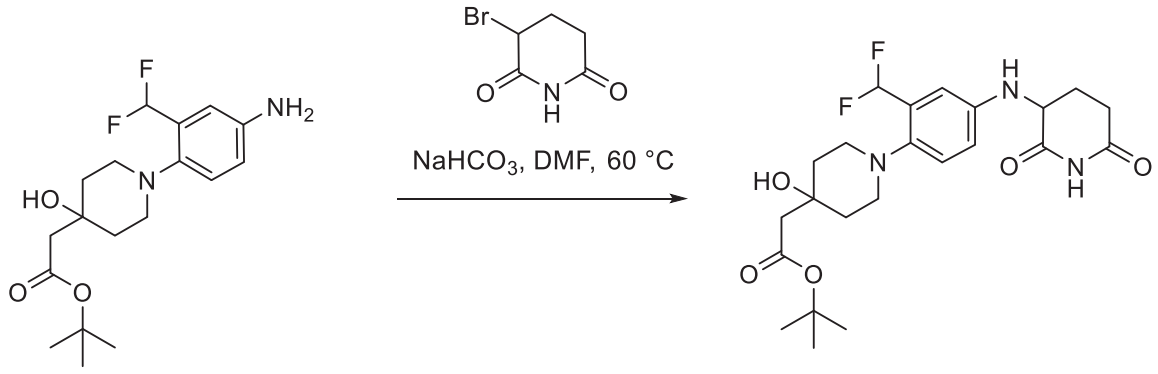
acetato de etilo (2 x 100 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando sílice (0-40% de acetato de etilo en éter de Pet para obtener *terc*-butil 2-[1-[2-(difluorometil)-4-nitro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil] acetato (4.55 g, 11.26 mmoles, rendimiento al 64.73%). LCMS (ESI+) m/z: 387.2 [M+H]+.

Paso 3: *terc*-Butil 2-[1-[4-amino-2-(difluorometil)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato



En un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 250 mL que contiene una solución bien agitada de *terc*-butil 2-[1-[2-(difluorometil)-4-nitro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (4.1 g, 10.61 mmoles) en acetato de etilo (40 mL) se agregó paladio, 10 % sobre carbono, seco (1.58 g, 14.86 mmoles) y a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno (vejiga) durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y el lecho de Celite se lavó con acetato de etilo (100 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para producir *terc*-butil 2-[1-[4-amino-2-(difluorometil) fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (3.5 g, 9.40 mmoles, rendimiento al 88.60%). LCMS (ESI+): 357.2 $[M+H]^+$.

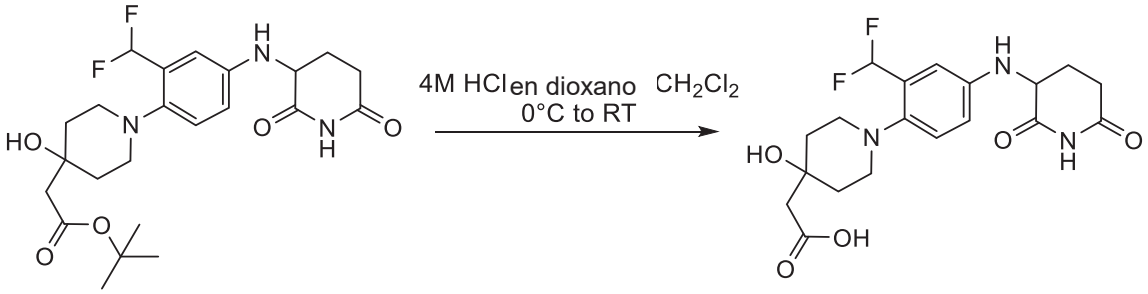
Paso 4: Síntesis de *terc*-butil 2-[1-[2-(difluorometil)-4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato



En un tubo sellado de 100 mL que contiene una solución bien agitada de *terc*-butil 2-[1-[4-amino-2-(difluorometil)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (3.4 g, 9.54 mmoles) y 3-bromopiperidin-2,6-diona (2.75 g, 14.31 mmoles en *N,N*-dimetilformamida (35 mL)) en atmósfera de nitrógeno se agregó

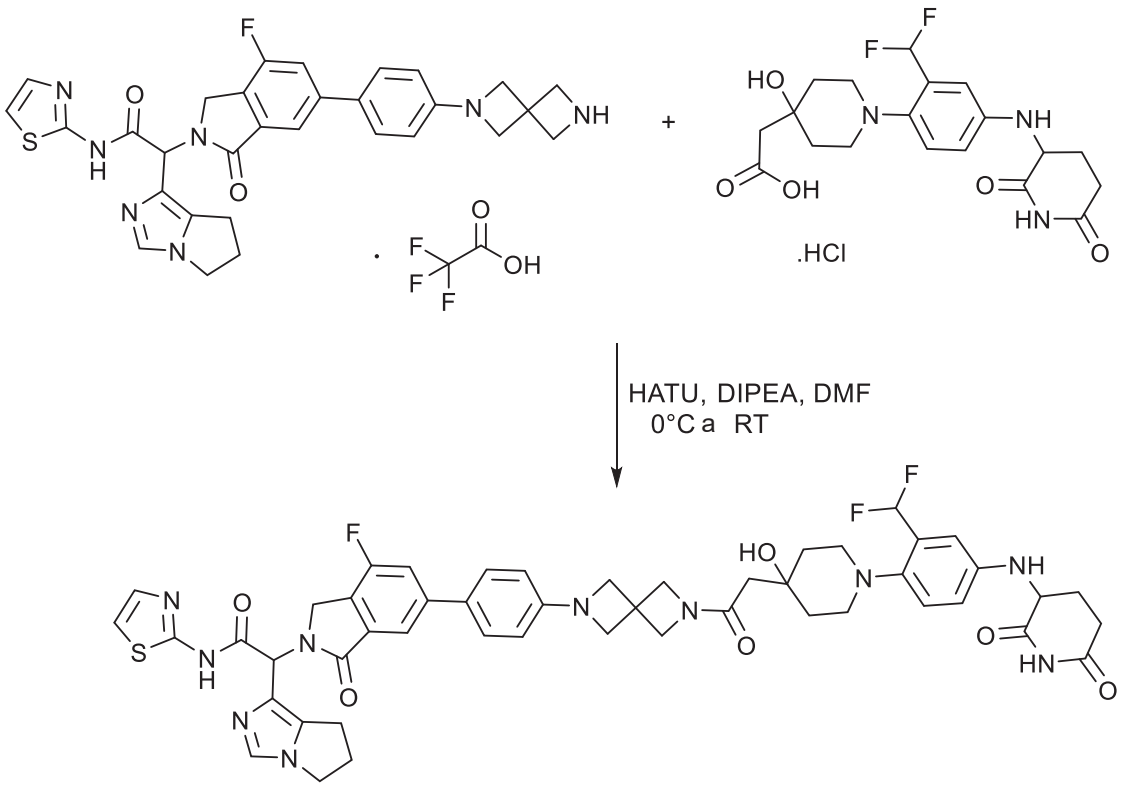
bicarbonato de sodio (1.60 g, 19.08 mmoles, 742.03 µL) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se calentó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con agua (30 mL) y el producto se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). La capa orgánica se secó (sulfato de sodio anhidro), se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un residuo crudo. El producto crudo se purificó mediante una columna de gel de sílice instantánea (malla 230-400; 100 g de SNAP) con acetato de etilo al 60 %/éter de petróleo para proporcionar *terc*-butil 2-[1-[2-(difluorometil)-4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (3.3 g, 6.78 mmoles, rendimiento al 71.10%). LCMS (ESI+) m/z: 468.2 $[M+H]^+$.

Paso 5: Síntesis del ácido 2-[1-[2-(difluorometil)-4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético



En un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 100 mL que contiene una solución bien agitada de *terc*-butil 2-[1-[2-(difluorometil)-4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (3.2 g, 6.84 mmoles) en diclorometano anhidro (30 mL) se agregó cloruro de hidrógeno (4 M 1,4-dioxano, 8.6 mL, 34.22 mmoles) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 8 h en atmósfera de nitrógeno. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción a presión reducida para obtener una masa cruda. El producto crudo se trituró con Et_2O (30 mL) para obtener clorhidrato de ácido 2-[1-[2-(difluorometil)-4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (3.11 g, 6.61 mmoles, rendimiento al 96.58%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+) m/z: 412.0 $[M+H]^+$.

Paso 6: 2-[6-[4-[2-[2-[1-[2-(difluorometil)-4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida



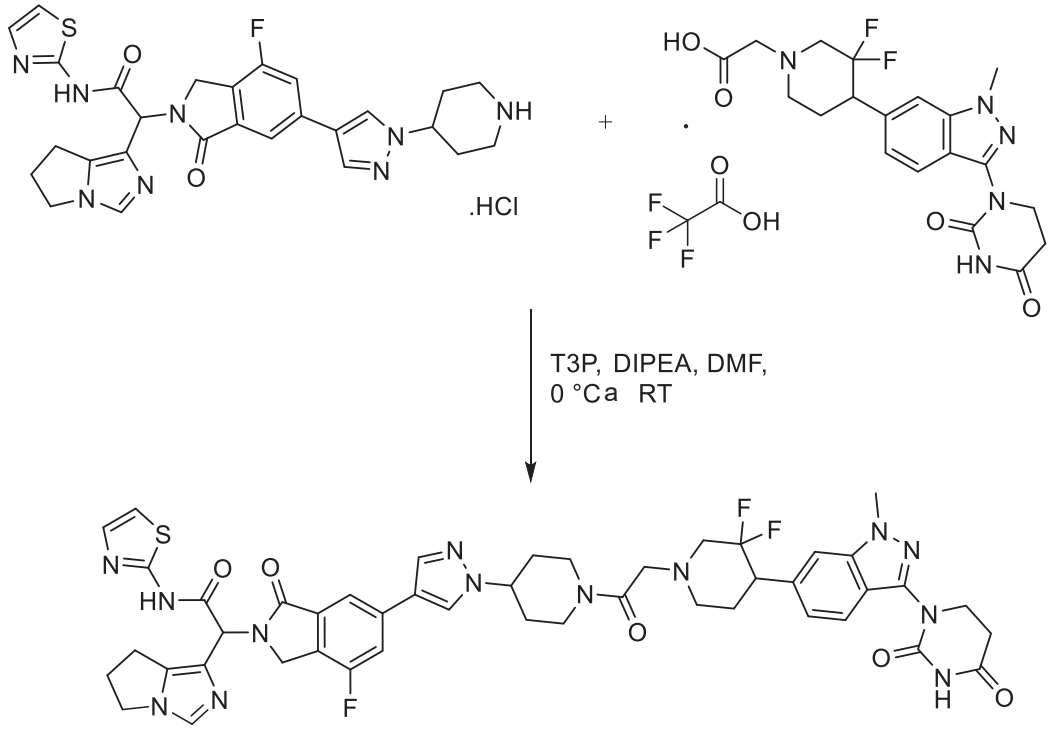
En un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 10 mL que contiene una solución bien agitada de clorhidrato de ácido 2-[1-[2-(difluorometil)-4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (79.26 mg, 176.98 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (1 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (62.38 mg, 482.69 µmoles, 84.08 µL) en atmósfera de nitrógeno a 0°C. Posteriormente, se agregó hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (73.41 mg, 193.07 µmoles) a la misma temperatura. 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida; ácido 2,2,2-trifluoroacético (110 mg, 160.90 µmoles) se agregó a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La masa de reacción cruda se inyectó directamente en una columna de fase inversa. Columna Gold C18 (100 g) para purificación mientras se eluye (0%-50% de acetonitrilo en agua + 0.1% de acetato de amonio durante 30 minutos, luego gradiente pronunciado hasta 100% de acetonitrilo). La fracción pura se congeló y se liofilizó para dar el **Compuesto 104** (51.14 mg, 52.34 µmoles, rendimiento al 32.53%) como un compuesto sólido blanquecino. LCMS (ESI+): 963.3 $[M+H]^+$. 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.55 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 7.72 (t, J = 10.80 Hz, 2H), 7.64 (t, J = 11.60 Hz, 3H), 7.49 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 11.60 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 16.00 Hz, 2H), 6.82 (t, J = 8.80 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.98 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 4.81 (t, J = -9.20 Hz, 2H), 4.78-4.35 (m, 3H), 4.22 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.09-3.98 (m, 6H), 2.94 (t, J = 9.60 Hz, 2H),

2.76-2.68 (m, 2H), 2.67 (d, J = 1.60 Hz, 3H), 2.24 (s, 2H), 2.08 (d, J = 2.80 Hz, 2H), 1.81 (t, J = 5.20 Hz, 1H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.62 (d, J = 4.00 Hz, 2H) (No se pudieron observar dos señales de protones debido al oscurecimiento del agua).

EJEMPLO 105

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[1-[1-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]pirazol-4-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 105

Paso 1: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[1-[1-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]pirazol-4-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

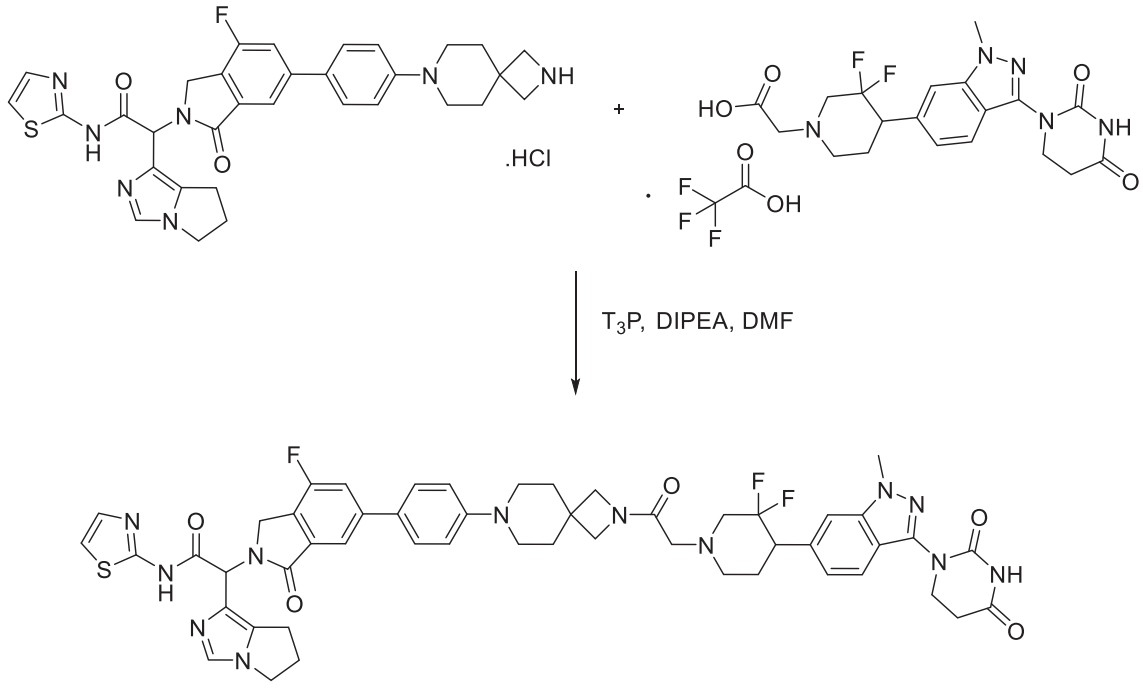


En un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 10 mL que contiene una solución bien agitada de ácido 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acético; ácido 2,2,2-trifluoroacético (127.20 mg, 301.86 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (177.33 mg, 1.37 mmoles, 238.98 µL) bajo atmósfera de nitrógeno a 0°C. Se agregó solución de anhídrido propilfosfónico (50% en peso en acetato de etilo) (174.53 mg, 548.83 µmoles) mientras se mantenía a 0°C. Después de 10 minutos, clorhidrato de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[1-(4-piperidil)pirazol-4-il]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-

acetamida (*Ejemplo* 28, *paso* 4, 150 mg, 274.41 µmoles) se agregó y la mezcla resultante se agitó durante 1 h en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inyectó directamente en cromatografía de C18 de fase inversa (100 g) mientras se eluía (0-45% de acetonitrilo en agua + 0.1% de acetato de amonio durante 30 minutos, luego gradiente pronunciado al 100% de acetonitrilo). Las fracciones puras se congelaron y se liofilizaron para obtener el **Compuesto 105** (47.3 mg, 48.81 µmoles, rendimiento al 17.79%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+) m/z: 950.3 $[M+H]^+$. 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.50 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.54 (d, J = 11.60 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 9.20 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 7.75 (t, *J* = 10.40 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.20 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.09 (d, J = 4.80 Hz, 2H), 6.08 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.46 (d, J = 11.20 Hz, 2H), 4.18 (d, J = 17.60 Hz, 2H), 3.99 (d, *J* = 6.40 Hz, 3H), 3.93 (t, J = 6.40 Hz, 4H), 3.49 (d, J = 20.40 Hz, 2H), 3.49-3.44 (m, 3H), 3.02 (s, 1H), 2.86-2.68 (m, 4H), 2.46 (m, 4H), 2.34-2.33 (m, 1H), 2.29-2.10 (m, 2H), 2.08-1.95 (m, 1H), 1.88-1.82 (m, 3H).

EJEMPLO 106

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 106

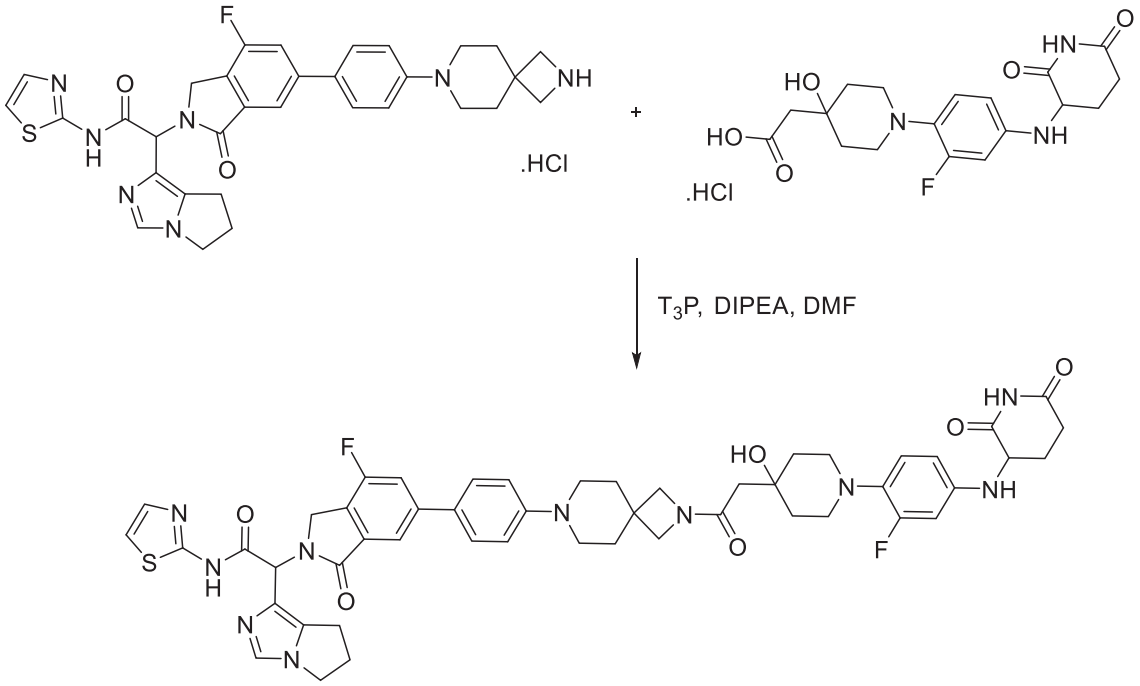


Clorhidrato de 2-[6-[4-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (*Ejemplo 46, paso 6*, 100 mg, 157.69

μmoles) y ácido 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acético, sal de ácido trifluoroacético (86.64 mg, 189.23 μmoles) se mezclaron en *N,N*-dimetilformamida (2 mL). *N, N*-diisopropiletilamina (203.80 mg, 1.58 mmoles, 274.66 μL) se agregó a la mezcla de reacción a 0ºC. Se agregó solución de anhídrido propilfosfónico (50% en peso en acetato de etilo) (100.35 mg, 315.38 μmoles) a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla cruda se inyectó directamente en una columna de C18 (100 g) para su purificación mientras se eluía (0 % a 45 % de acetonitrilo + 0.1 % de acetato de amonio en agua durante 30 minutos, luego gradiente pronunciado hasta 100 % de acetonitrilo). La fracción pura se congeló y se liofilizó para dar el **Compuesto 106** (56 mg, 54.95 μmoles, rendimiento al 34.85%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+): 1001.4 [M+H]. 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.49 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 7.77-7.73 (m, 3H), 7.68-7.59 (m, 4H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.25 (bs, 1H), 7.11-7.06 (m, 3H), 6.15 (s, 1H), 4.84-4.79 (m, 1H), 4.25-4.20 (m, 1H), 4.00-3.79 (m, 10H), 3.66 (bs, 2H), 3.34-3.23 (m, 9H), 3.10-2.90 (m, 1H), 2.76-2.56 (m, 6H), 1.90-1.82 (m, 6H).

EJEMPLO 107

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il]fen-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 107

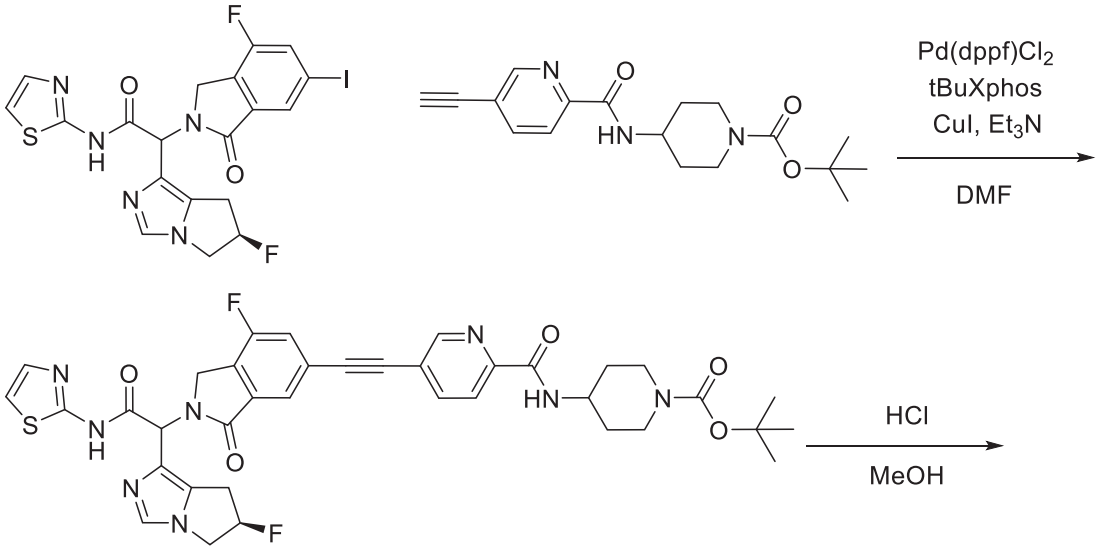


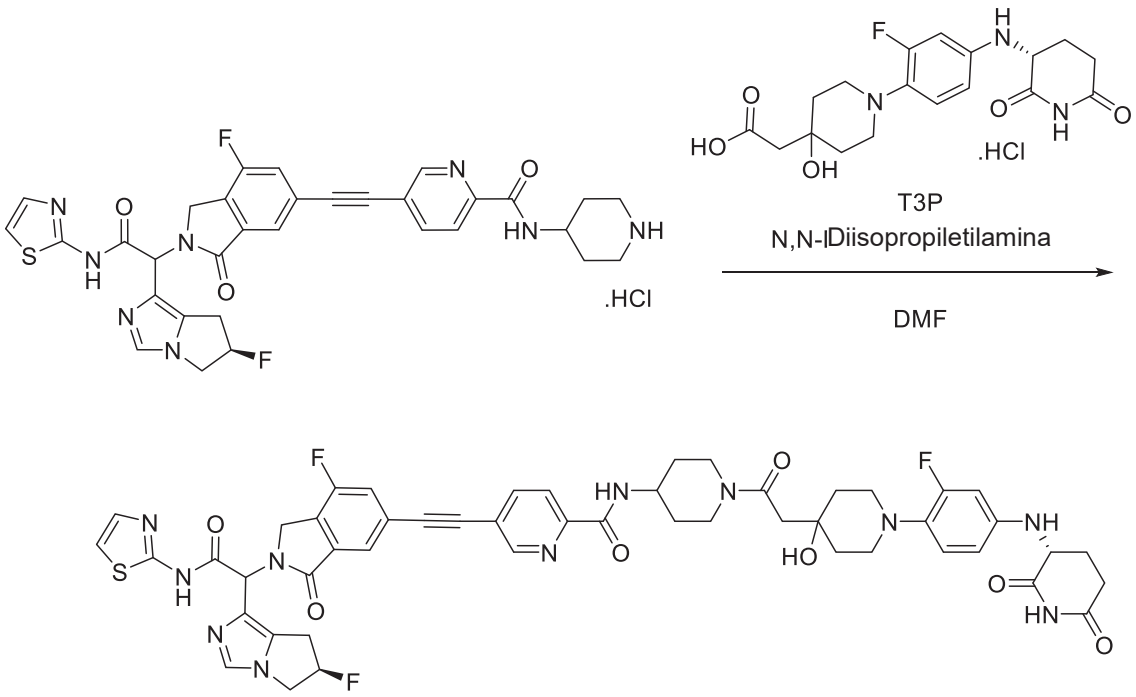
Clorhidrato de 2-[6-[4-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (150 mg, 236.53 μmoles), y clorhidrato

de ácido 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (118.03 mg, 283.84 µmoles), se mezclaron en *N,N*-dimetilformamida (3 mL). *N, N*-diisopropiletilamina (305.70 mg, 2.37 mmoles, 411.99 µL) se agregó a la mezcla de reacción a 0°C. Se agregó hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (116.92 mg, 307.49 µmoles) a la mezcla de reacción a 0ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla cruda se inyectó directamente en una columna de C18 (100 g) para purificación mientras se eluía (0% a 45% de acetonitrilo + 0.1% de acetato de amonio en agua durante 30 minutos, luego gradiente pronunciado hasta 100% de acetonitrilo). La fracción pura se congeló y se liofilizó para dar el **Compuesto 107** (58 mg, 60.02 µmoles, rendimiento al 25.38%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+): 958.3 . 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.35 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.73 (d, J = 10.40 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.46 (bs, 1H), 7.20 (bs, 1H), 7.06 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 6.86 (t, J = 9.20 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 15.20 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.78 (d, J = 7.20 Hz, 1H), 4.86-4.78 (m, 2H), 4.24-4.19 (m, 2H), 4.00-3.94 (m, 5H), 3.63 (bs, 2H), 3.33-3.25 (m, 5H), 2.93-2.85 (m, 4H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.24 (bs, 3H), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.87-1.77 (m, 8H), 1.65-1.62 (m, 2H).

EJEMPLO 108

N-[1-[2-[1-[4-[[(3R)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-4-piperidil]-5-[2-[7-fluoro-2-[1-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]etinil]piridin-2-carboxamida, Compuesto 108





Paso 1: *terc*-Butil 4-[[5-[2-[7-fluoro-2-[1-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]etinil]piridin-2-carbonil]amino]piperidin-1-carboxilato

A una solución agitada de 2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-2-(4-fluoro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (360 mg, 665.05 µmoles) y *terc*-butil 4-[(5-etinilpiridin-2-carbonil)amino]piperidin-1-carboxilato (262.88 mg, 798.06 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (4 mL) se agregó trietilamina (336.48 mg, 3.33 mmoles, 463.47 µL), la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 10 min. Yoduro de cobre (I) (1.76 mg, 9.24 µmoles) seguido de *terc*-butil Xphos (56.48 mg, 133.01 µmoles), $Pd(dppf)Cl_2$ (48.66 mg, 66.51 µmoles) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 90ºC con calentamiento por microondas La mezcla de reacción se filtró a través del lecho de celite y se lavó con diclorometano y metanol. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna isolera, el producto deseado se eluyó para obtener *terc*-butil 4-[[5-[2-[7-fluoro-2-[1-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]etinil]piridin-2-carbonil]amino]piperidin-1-carboxilato (233 mg, 279.18 µmoles, rendimiento al 42%). LCMS (ESI+): 743.2 (M+H).

Paso 2: Clorhidrato de 5-[2-[7-fluoro-2-[1-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]etinil]-N-(4-

piperidil)piridin-2-carboxamida

A una solución agitada de *terc*-butil 4-[[5-[2-[7-fluoro-2-[1-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]etinil]piridin-2-carbonil]amino]piperidin-1-carboxilato (230 mg, 309.64 µmoles) en diclorometano (4 mL) se agregó gota a gota a 0°C ácido clorhídrico 4M en 1,4-dioxano (11.29 mg, 309.64 µmoles, 0.8 mL), se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se secó a alto vacío para obtener el producto crudo como clorhidrato de 5-[2-[7-fluoro-2-[1-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]etinil]-N-(4-piperidil)piridin-2-carboxamida (204 mg, 291.37 µmoles, rendimiento al 94.10%). LCMS m/z 643.1 (M+H)

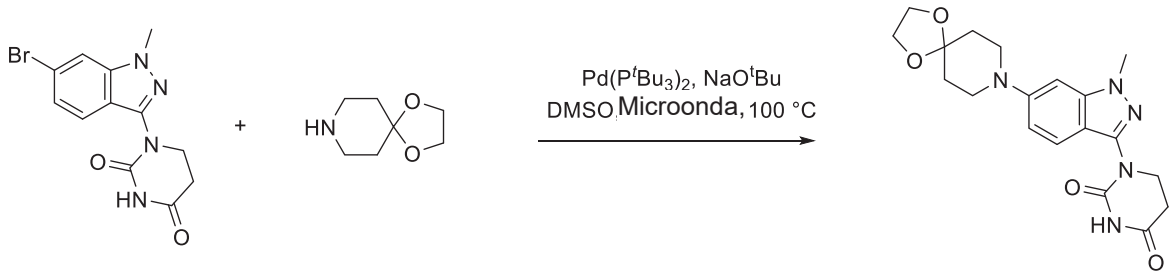
Paso 3: N-[1-[2-[1-[4-[[(3R)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-4-piperidil]-5-[2-[7-fluoro-2-[1-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]etinil]piridin-2-carboxamida

A una solución de clorhidrato de 5-[2-[7-fluoro-2-[1-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]etinil]-N-(4-piperidil)piridin-2-carboxamida (150 mg, 220.87 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (142.73 mg, 1.10 mmoles, 192.36 µL) seguido de solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en acetato de etilo) (140.55 mg, 441.74 µmoles) a 0 °C, después de 15 min. Clorhidrato de ácido 2-[1-[4-[[(3R)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (100.55 mg, 241.80 µmoles, 021) se agregó y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inyectó directamente en una columna de C18 (100 g) para la purificación (0-50 %, 0.1 % de acetato de amonio en agua y acetonitrilo durante 30 minutos, luego gradiente pronunciado hasta 100 % de acetonitrilo). Las fracciones puras se combinaron, se congelaron y se liofilizaron para obtener el **Compuesto 108** (70.02 mg, 69.04 µmoles, rendimiento al 31.26%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+):1005.3(M+H+);1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): 10.79 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.81 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 1.60 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 9.20 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.86 (t, J = 9.60 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 6.80 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.87-5.74 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.47 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 13.20 Hz, 4H), 4.08 (d, J = 10.80 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 12.00 Hz, 2H), 3.00-2.88 (m, 5H), 2.77-2.64 (m, 2H), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.89-1.72 (m, 12H).

EJEMPLO 109

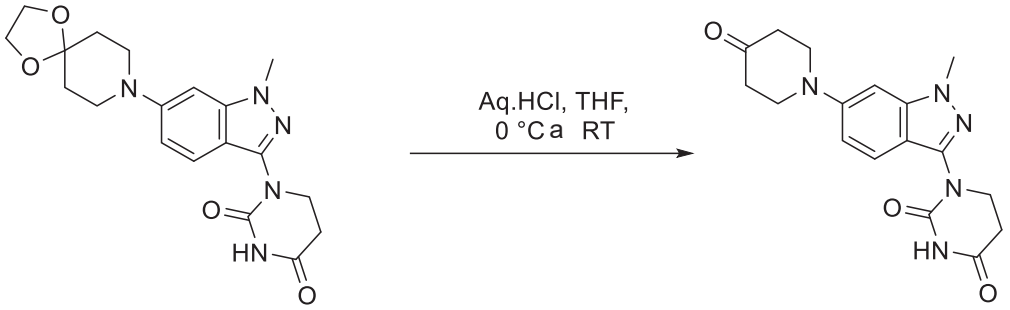
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 109

Paso 1: 1-[6-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-1-metil-indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona



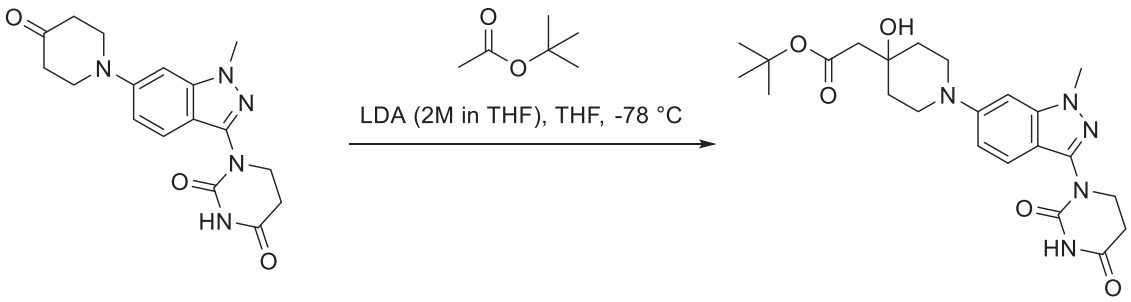
En un tubo sellado de 50 mL que contiene una solución bien agitada de 1-(6-bromo-1-metil-indazol-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona (1 g, 3.09 mmoles) y 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano (443.09 mg, 3.09 mmoles, 395.62 µL) en DMSO (10 mL) se agregó *ter*c-butóxido de sodio (356.87 mg, 3.71 mmoles) bajo atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Posteriormente, se agregó bis(tri-*terc*-butilfosfina)paladio(0) (316.31 mg, 618.94 µmoles) y la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. El frasco de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. La mezcla de reacción se agregó con agua (30 mL) y la mezcla se extrajo usando acetato de etilo (3 x 75 mL). La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el crudo. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea utilizando gel de sílice y el producto deseado se eluyó con (0-100 %) acetato de etilo en éter de Pet para obtener 1-[6-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-1-metil-indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona (610 mg, 902.14 µmoles, rendimiento al 29.15%). LCMS (ESI+) m/z: 386.1 $[M+H]^+$.

Paso 2: 1-[1-metil-6-(4-oxo-1-piperidil)indazol-3-il]hexahidropirimidina-2,4-diona



En un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 50 mL que contiene una solución bien agitada de 1-[6-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-1-metil-indazol-3-il]hexahidropirimidina-2,4-diona (600 mg, 1.56 mmoles) en tetrahidrofurano (6 mL) se agregó ácido clorhídrico, 36 % p/p sol. ac. (2.40 g, 65.82 mmoles, 3 mL) a 0°C . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se alcalinizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y el compuesto se extrajo usando metanol al 5 % en diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna usando sílice con 0 a 100 % de acetato de etilo en éter de petróleo para obtener 1-[1-metil-6-(4-oxo-1-piperidil)indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona (305 mg, 589.69 µmoles, rendimiento al 37.88%). LCMS (ESI+) m/z: 342.1 $[M+H]^+$.

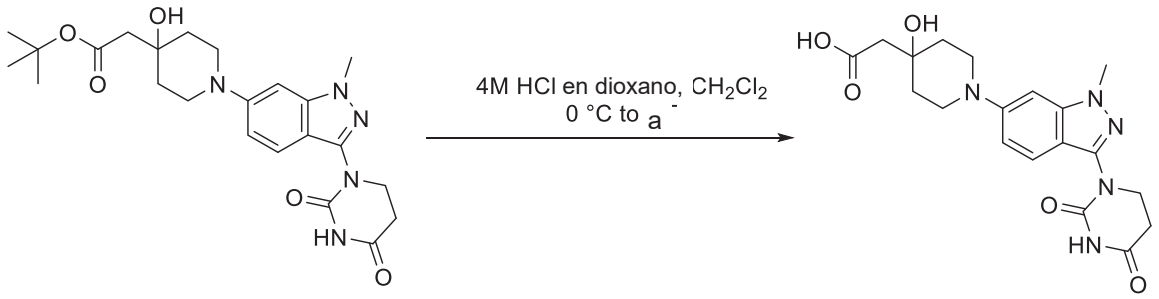
Paso 3: *terc*-butil 2-[1-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-l)-1-metil-indazol-6-il]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato



En un matraz de fondo redondo de doble cuello de 50 mL que contiene una solución bien agitada de *terc*-butil acetato (245.00 mg, 2.11 mmoles, 283.89 µL) en tetrahidrofurano anhidro (5 mL) en atmósfera de nitrógeno se agregó diisopropilamida de litio (2 M) (225.94 mg, 2.11 mmoles) a -78 °C y la solución resultante se agitó durante 1 hora a -78 °C. En otro matraz de fondo redondo de un solo cuello de 50 mL que contiene una solución bien agitada de 1-[1-metil-6-(4-oxo-1-piperidil)indazol-3-il]hexahidropirimidina-2,4-diona (180 mg, 527.30 µmoles) en tetrahidrofurano anhidro (5 mL) bajo nitrógeno se agregó en la solución anterior a -78 °C. La temperatura de reacción se elevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se extinguió con una solución

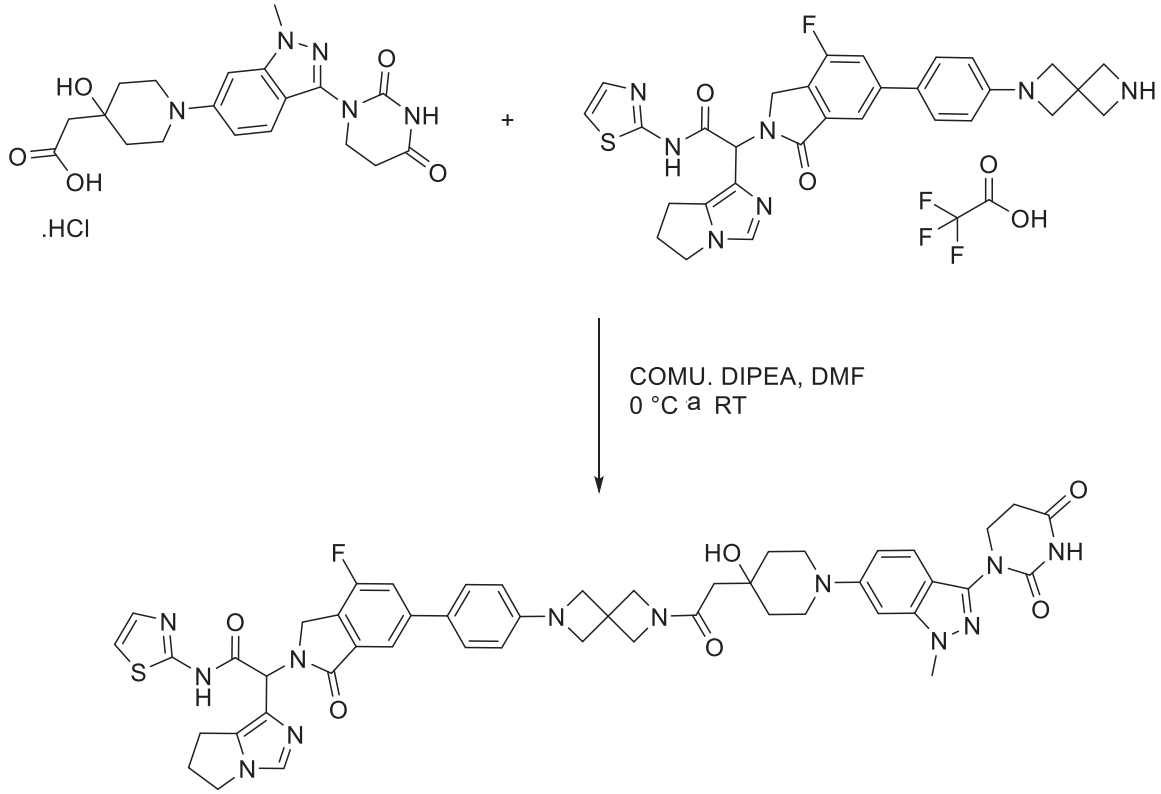
saturada de cloruro de amonio y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las fases orgánicas se combinaron y lavaron con solución de salmuera (50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio anhidro), se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un residuo crudo, que se purificó mediante una columna de gel de sílice instantánea (malla 230-400) con 0-100 % de acetato de etilo/éter de petróleo para proporcionar *terc*-butil 2-[1-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (60 mg, 91.80 µmoles, rendimiento al 17.41%) y se toma para el siguiente paso. LCMS (ESI+) m/z: 458.2 $[M+H]^+$.

Paso 4: Ácido 2-[1-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-4-hidroxi-4-piperidil]acético



En un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 25 mL que contiene una solución bien agitada de *terc*-butil 2-[1-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (60 mg, 131.14 µmoles) en diclorometano anhidro (0.7 mL) se agregó cloruro de hidrógeno (solución 4M en 1,4-dioxano, 229 µL, 33.47 mg, 917.99 µmoles) a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h en atmósfera de nitrógeno. El solvente se eliminó de la mezcla de reacción a presión reducida. El producto crudo se trituró con Et_2O (10 mL) para obtener ácido 2-[1-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-4-hidroxi-4-piperidil]acético; clorhidrato (60 mg, 104.14 µmoles, rendimiento al 79.41%). LCMS (ESI+) m/z: 402.1 $[M+H]^+$.

Paso 5: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

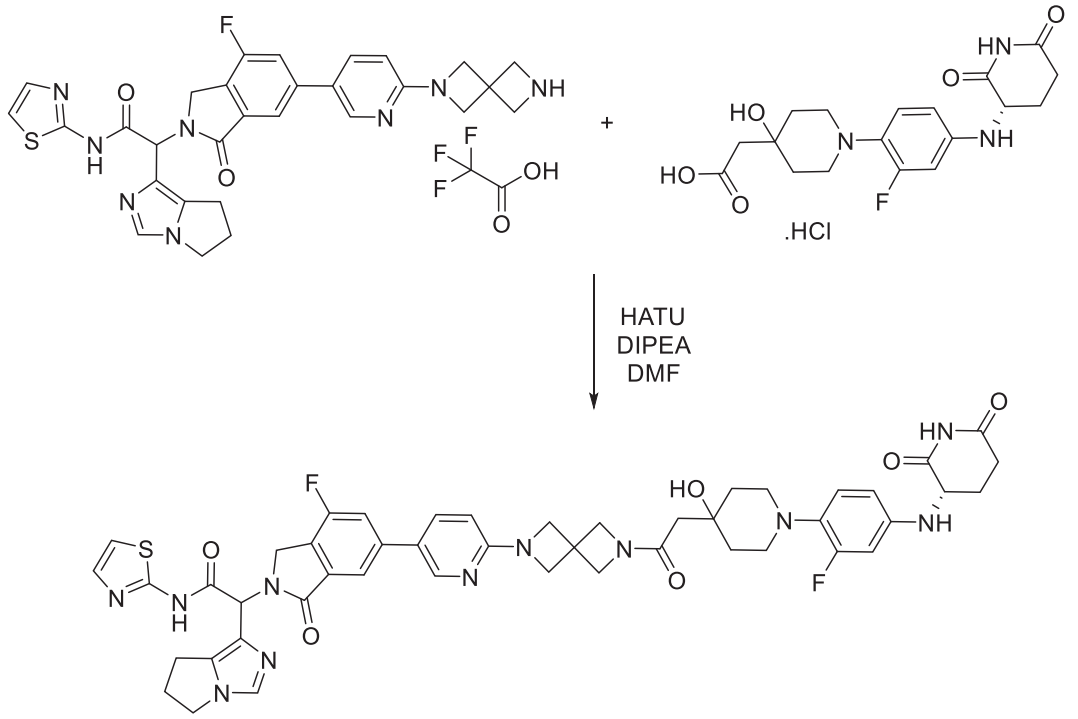


En un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 10 mL que contiene una solución bien agitada de ácido 2-[1-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-4-hidroxi-4-piperidil]acético; clorhidrato (60 mg, 137.02 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (0.6 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (88.55 mg, 685.12 µmoles, 119.33 µL) bajo atmósfera de nitrógeno a 0°C. Posteriormente, se agregó hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)dimetilamino-morfolino-carbenio (117.37 mg, 274.05 µmoles) a la misma temperatura. Después de 15 minutos, 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida; ácido 2,2,2-trifluoroacético (74.94 mg, 109.62 µmoles) se agregó a la mezcla de reacción y la solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó directamente en cromatografía de C-18 de fase inversa (100 g) mientras se eluía (0-55% de acetonitrilo en agua + 0.1% de acetato de amonio durante 30 minutos, luego gradiente pronunciado al 100% de acetonitrilo). Las fracciones puras se congelaron y se liofilizaron para obtener el **Compuesto 109** (20 mg, 19.97 µmoles, rendimiento al 14.58%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+) m/z: 953.3 $[M+H]^+$. 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.53 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.72 (d, J = 4.40 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.49 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 9.20 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.60 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.55 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.80 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.22 (d, J = 9.60 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.08-4.02 (m, 6H), 3.99-3.91 (m, 6H), 3.52 (d,

J = 4.80 Hz, 2H), 3.24 (t, *J* = 10.40 Hz, 2H), 2.77-2.72 (m, 3H), 2.24 (s, 2H), 1.77-1.75 (m, 2H), 1.68-1.65 (m, 2H), 1.38-1.20 (m, 2H)

EJEMPLO 110

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[6-[2-[2-[1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 110

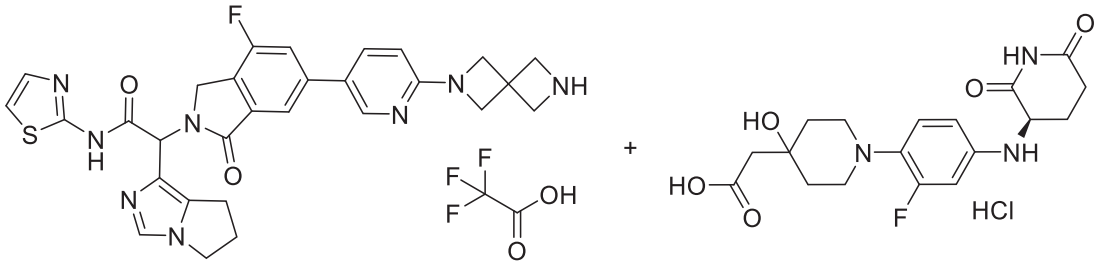


A una solución agitada de ácido 2-[1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (53.45 mg, 128.53 µmoles, 021) en *N,N*-dimetilformamida (4 mL) a 0°C se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (120.81 mg, 934.77 µmoles, 162.82 µL) seguido de hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (66.64 mg, 175.27 µmoles). Después de 5 min, 2-[6-[6-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, ácido trifluoroacético (80 mg, 116.85 µmoles) se agregó mientras se mantenía a 0°C, y la mezcla de reacción se agitó durante 5 h mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida a temperatura más baja, la mezcla cruda se purificó mediante una columna de C18 (100 g) para la purificación (0 % a 60 % de acetonitrilo en agua + 0.1 de acetato de amonio durante 45 minutos, luego gradiente pronunciado hasta 100 % de acetonitrilo). Las fracciones puras se congelaron y se liofilizaron para producir el **Compuesto 110** del producto (39 mg, 40.57 µmoles, rendimiento al 34.72%) como un sólido blanquecino. LCMS (m/z:932.3 [M+1]), ^{1}H-RMN (400

MHz, DMSO-d6) : 10.79 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 6.00, Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.78 (d, J = 10.80 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.26 (bs, 1H), 6.87 (t, J = 9.20 Hz, 1H), 6.50 (m, 2H), 6.41 (dd, J = 6.80, Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.79 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.20 (s, 3H), 4.09 (s, 2H), 3.98 (m, 2H), 2.86 (m, 4H), 2.77 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.22 (s, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.63 (m, 2H).

EJEMPLO 111

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[6-[2-[2-[1-[4-[[(3R)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]-3-piridil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 111

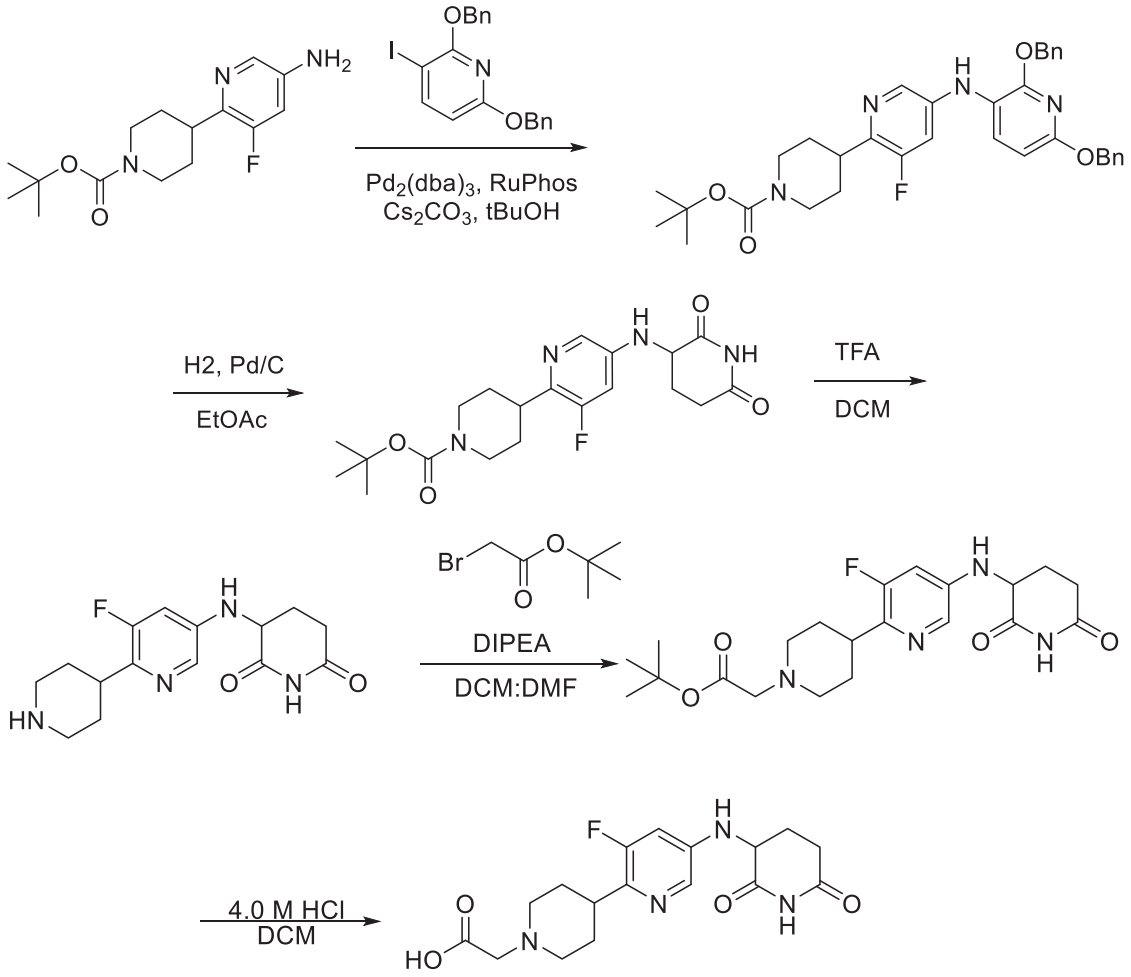


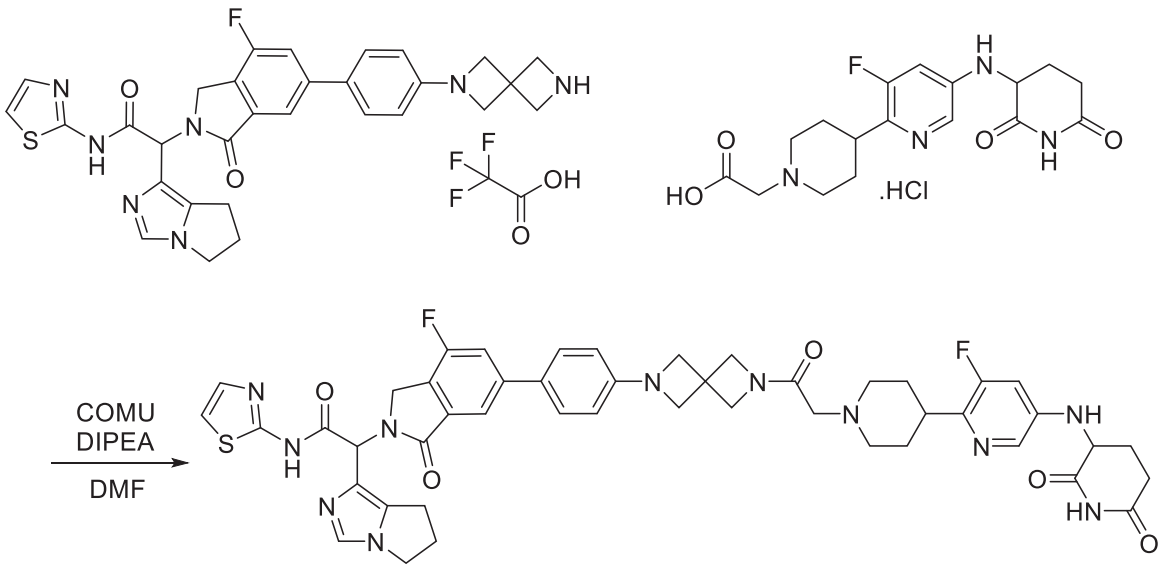
A una solución de ácido 2-[1-[4-[[(3R)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (62.10 mg, 149.33 µmoles, 021) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL). Se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (57.90 mg, 447.99 µmoles, 78.03 µL) y hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (85.17 mg, 224.0 µmoles) a 0 °C y se agita durante 15 min seguido de la adición de 2-[6-[6-(2,6-diazaspiro[3,3]heptan-2-il)-3-piridil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6 ,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (85.21 mg, 149.33 µmoles). Después de 2 h, el solvente se evaporó y el producto crudo se sometió a análisis. El compuesto se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (columna de C18 (50 g), 5 % a 75 % de acetonitrilo en agua (0.1 % de acetato de amonio) como eluyente). Se

agregaron agua (10 mL) y acetonitrilo (5 mL) a las fracciones purificadas, y la mezcla se sonicó por completo y se agitó en el vórtice. La suspensión se congeló y se liofilizó para producir el **Compuesto 111** (48 mg, 51.19 µmoles, rendimiento al 34.28%) como un sólido blanquecino. LCMS m/z: 932.3 (M+H). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 10.79 (d, J = Hz, 1H), 8.54 (d, J = 2270.40 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 2.40, 8.80 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 10.40, Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.50-7.49 (m, 1H), 7.27-7.26 (m, 1H), 6.88-6.83 (m, 1H), 6.52-6.48 (m, 2H), 6.43-6.40 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.80-5.78 (m, 1H), 4.83-4.77 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.21 (m, 4H), 4.16-4.02 (m, 2H), 4.01-3.99 (m, 2H), 2.78-2.82 (m, 4H), 2.71-2.67 (m, 2H), 2.60-2.51 (m, 3H), 2.34-2.22 (m, 2H), 2.22-1.91 (m, 1H), 1.76-1.61 (m, 5H).

EJEMPLO 112

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-3-fluoro-2-piridil]-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 112





Paso 1: *terc*-Butil 4-[5-[(2,6-dibenciloxi-3-piridil)amino]-3-fluoro-2-piridil]piperidin-1-carboxilato

A una solución agitada de 2,6-dibenciloxi-3-yodo-piridina (3.73 g, 8.94 mmoles) y *terc*-butil 4-(5-amino-3-fluoro-2-piridil)piperidina-1-carboxilato (CAS# 2351275-60-8, 2.4 g, 8.13 mmoles) en *terc*-butanol (25 mL). Se agregó tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)(744.11 mg, 812.59 µmoles). La mezcla resultante se desgasificó con argón y carbonato de cesio (2.65 g, 8.13 mmoles) y se agregó RuPhos (379.18 mg, 812.59 µmoles) en atmósfera inerte. La mezcla resultante se calentó a 100°C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de una almohadilla de celite corta y se lavó con acetato de etilo. La parte orgánica combinada se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 25 %-hexano) para proporcionar *terc*-butil 4-[5-[(2,6-dibenciloxi-3-piridil)amino]-3-fluoro-2-piridil]piperidin-1-carboxilato (2.6 g, 4.45 mmoles, rendimiento al 54.72%). LCMS (ESI+): 585.2 (M+H)

Paso 2: 3-[[6-[1-(1-*terc*-butoxietil)-4-piperidil]-5-fluoro-3-piridil]amino]piperidin-2,6-diona

A una solución desgasificada de *terc*-butil 4-[5-[(2,6-dibenciloxi-3-piridil)amino]-3-fluoro-2-piridil]piperidin-1-carboxilato (2.5 g, 4.23 mmoles) en acetato de etilo (20 mL) , Paladio, 10% sobre carbono, Tipo 487, seco (450.38 mg, 4.23 mmoles) se agregó. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo la presión de un globo de hidrógeno durante 16h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla corta de celite, se lavó con acetato de etilo y se concentró bajo presión reducida. La masa cruda se purificó por cromatografía instantánea (60% de acetato de etilo en hexano) para dar 3-[[6-[1-(1-*terc*-butoxietil)-4-piperidil]-5-fluoro-3-piridil]amino]piperidina-2,6-

diona (900 mg, 2.21 mmoles, rendimiento al 52.32%). LCMS (ESI+): 407.0 (M+H).

Paso 3: 3-[[5-fluoro-6-(4-piperidil)-3-piridil]amino]piperidin-2,6-diona

A una solución agitada de 3-[[6-[1-(1-*terc*-butoxietil)-4-piperidil]-5-fluoro-3-piridil]amino]piperidina-2,6-diona (900 mg, 2.21 mmoles) en diclorometano (15 mL), ácido trifluoroacético (2.52 g, 22.14 mmoles, 1.71 mL) se agregó gota a gota a 0°C. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo sólido se trituró con éter y se sometió a alto vacío para proporcionar 3-[[5-fluoro-6-(4-piperidil)-3-piridil]amino]piperidin-2,6-diona (690 mg, 1.59 mmoles, rendimiento al 71.72%) como un sólido color azul. LCMS (ESI+): 307.0 (M+H).

Paso 4: *terc*-butil 2-[4-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-3-fluoro-2-piridil]-1-piperidil]acetato

A una solución agitada de 3-[[5-fluoro-6-(4-piperidil)-3-piridil]amino]piperidin-2,6-diona, sal de ácido trifluoracético (150 mg, 356.84 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (3 mL) a 0 °C se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (310.77 µL, 230.59 mg, 1.78 mmoles) y *terc*-butil 2-bromoacetato (54.95 µL, 73.08 mg, 374.68 µmoles) se agregó en la mezcla de reacción gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. A la mezcla se agregó agua helada (10 mL) y se extrajo utilizando acetato de etilo (2 x 20 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida para dar una mezcla cruda. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice instantánea eluyendo con metanol al 5 % en diclorometano para proporcionar *terc*-butil 2-[4-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-3-fluoro-2-piridil]-1-piperidil]acetato (80 mg, 171.50 µmoles, rendimiento al 48.06%). LCMS m/z: 421.0 [M+H]

Paso 5: Clorhidrato de ácido 2-[4-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-3-fluoro-2-piridil]-1-piperidil]acético

terc-Butil 2-[4-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-3-fluoro-2-piridil]-1-piperidil]acetato (80 mg, 190.26 µmoles) se disolvió en diclorometano (2 mL) y se agregó gota a gota cloruro de hidrógeno (4.0 M en 1,4-dioxano, 238 µl, 951.30 µmoles) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró y se destiló conjuntamente con 10 mL de diclorometano bajo presión reducida. El sólido se trituró con éter dietílico para dar clorhidrato de ácido 2-[4-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-3-fluoro-2-piridil]-1-piperidil]acético (70 mg, 155.43 µmoles, rendimiento al 81.69%) como un sólido blanquecino. LCMS: m/z 365 ($M+H^+$)

Paso 6: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[5-[(2,6-dioxo-3-

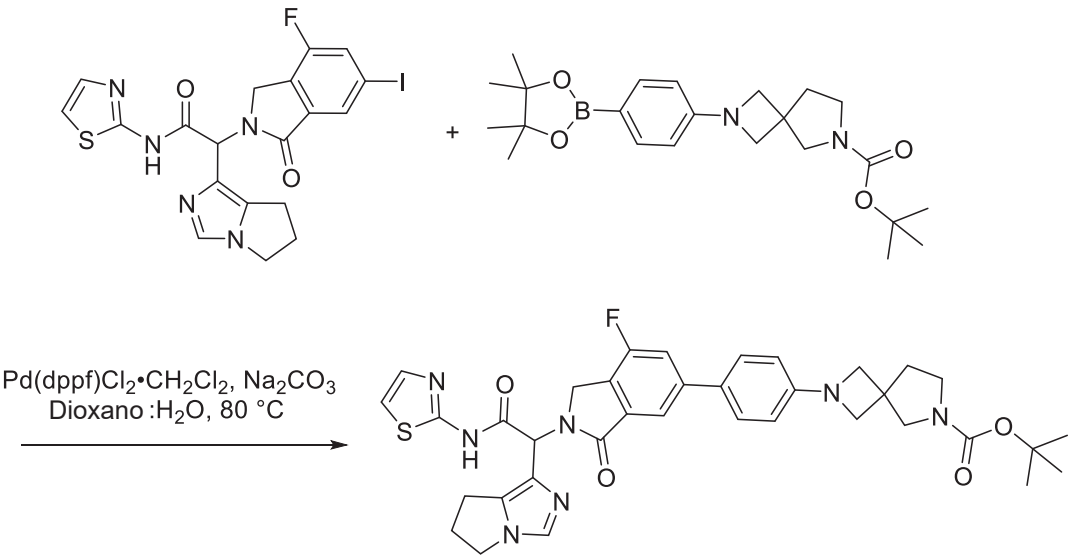
piperidil)amino]-3-fluoro-2-piridil]-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

A una solución de 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (80 mg, 117.01 μmoles) ácido 2-[4-[5-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-3-fluoro-2-piridil]-1-piperidil]acético (51.17 mg, 140.44 μmoles) en *N,N*-dimetilformamida (1 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (75.61 mg, 585.07 μmoles, 101.91 μL) a 0 °C seguido de la adición de hexafluorofosfato de 1-[(1-(ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)-dimetilamino-morfolino)] uronio (100.23 mg, 234.03 μmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción cruda se inyectó directamente y se purificó por cromatografía de C18 de fase inversa (0.1% de acetato de amonio en agua y acetonitrilo). Las fracciones puras se liofilizaron para dar **Compuesto 112** del compuesto requerido (28 mg, 29.53 μmoles, rendimiento al 25.24%) como un sólido blanquecino, que se presentó para análisis. LCMS a m/z 916.4 (M+H+). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.54 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.71 (d, J = 10.80 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.88 (dd, J = 13.20, 2.40 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.83-4.77 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.39-4.35 (m, 1H), 4.21 (d, J = 17.20 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.03 (s, 4H), 4.00-3.98 (m, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.90 (d, J = 10.80 Hz, 2H), 2.79-2.69 (m, 3H), 2.56-2.53 (m, 3H), 2.13-2.08 (m, 3H), 1.98-1.76 (m, 5H), 1.63 (d, J = 11.20 Hz, 2H).

EJEMPLO 113

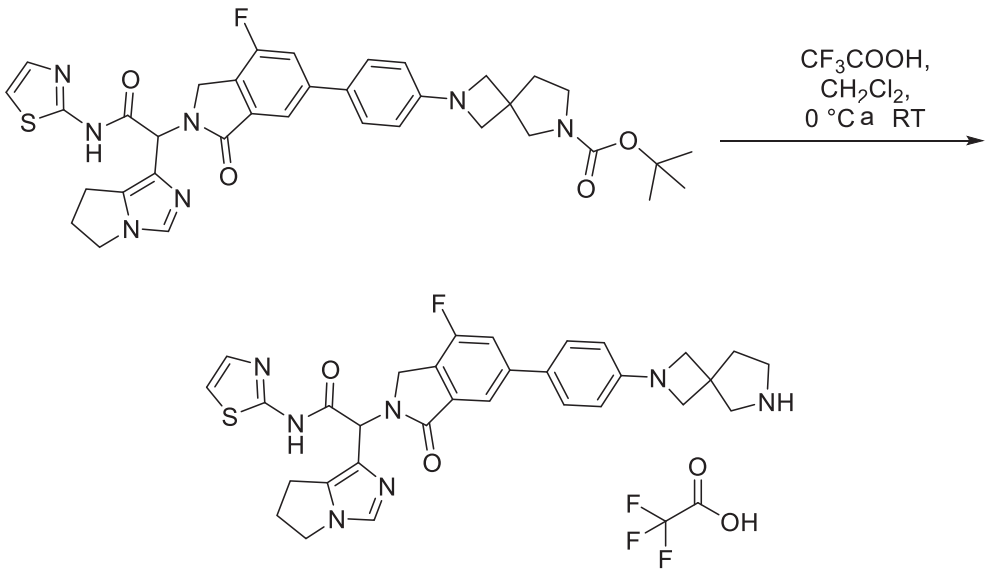
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[7-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetil]-2,7-diazaspiro[3.4]octan-2-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 113

Paso 1*: terc*-Butil 2-(4-(2-(1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil)-7-fluoro-3-oxoisoindolin-5-il)fenil)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-6-carboxilato



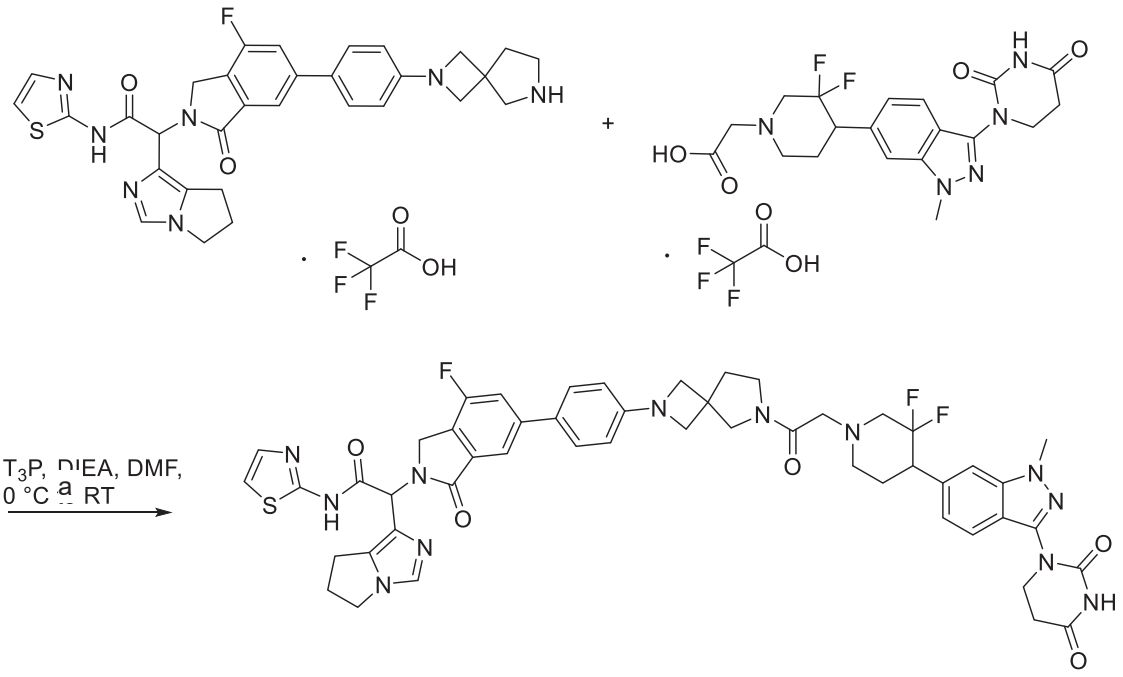
En un matraz de fondo redondo de doble cuello de 100 mL que contiene una solución bien agitada de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (800 mg, 1.53 mmoles) y *terc*-butil 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2,7-diazaspiro[3.4]octan-7-carboxilato (760.09 mg, 1.83 mmoles) en 1,4-dioxano anhidro (15 mL) se agregó carbonato de sodio (486.08 mg, 4.59 mmoles, 192,12 µL) en agua (3.5 mL) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Posteriormente, se agregó [1,1'bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (124.77 mg, 152.87 µmoles) y se desgasificó adicionalmente durante 10 minutos, y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener crudo. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea utilizando gel de sílice (malla 100-200) eluyendo con metanol al 3 % en diclorometano para obtener *terc*-butil 2-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,7-diazaspiro[3.4]octan-7-carboxilato (410 mg, 355.44 µmoles, rendimiento al 23.25%) como un sólido color marrón claro. LCMS(ESI+) m/z: 684.3 $[M+H]^+$.

Paso 2: 2-(6-(4-(2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



En un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 100 mL que contiene una solución bien agitada de *terc*-butil 2-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,7-diazaspiro[3.4]octan-7-carboxilato (120 mg, 175.5 μmoles) en diclorometano anhidro (2.0 mL) se agregó ácido trifluoroacético (200.1 mg, 1.75 mmoles, 135 μL) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. El solvente fue removido bajo presión reducida. El residuo se destiló conjuntamente con diclorometano y se trituró con Et_2O (50 mL) para producir 2-[6-[4-(2,7-diazaspiro[3.4]octan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético como un sólido blanquecino. LCMS(ESI+) m/z: 584.2 $[M+H]^+$.

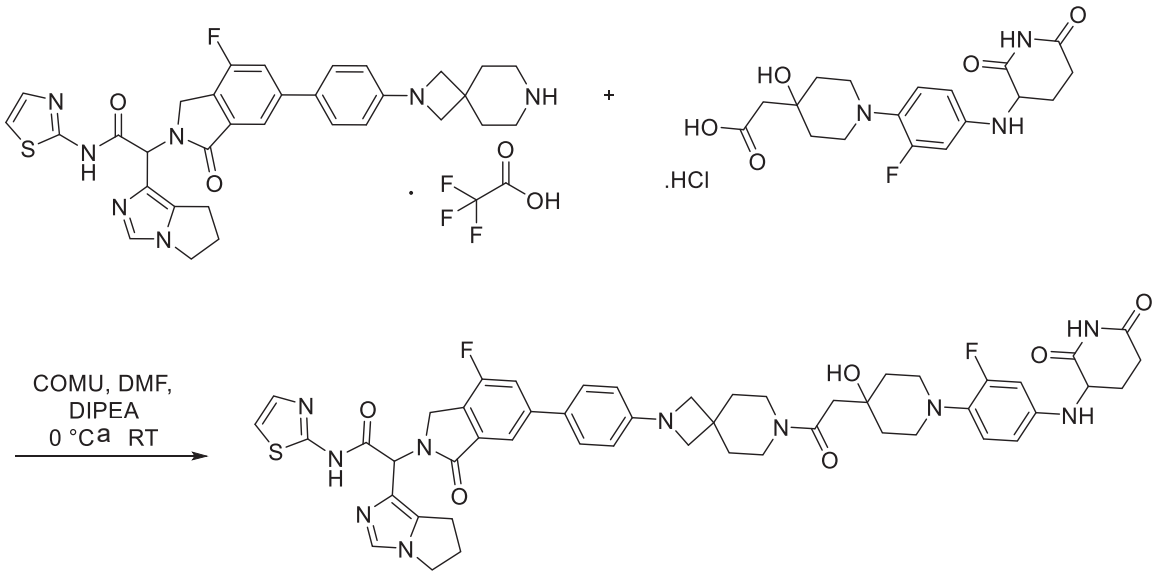
Paso 3: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.4]octan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



En un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 10 mL que contiene una solución bien agitada de 2-[6-[4-(2,7-diazaspiro[3.4]octan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida sal de ácido trifluoroacético (150 mg, 214.99 µmoles) y ácido 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acético, sal de ácido trifluoroacético (115.11 mg, 214.99 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (1.5 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (138.93 mg, 1.07 mmoles, 187.24 µL) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C. Posteriormente, se agregó anhídrido de ácido propanofosfónico (136.81 mg, 429.98 µmoles) a la mezcla de reacción a 0 °C y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. La mezcla cruda se inyectó directamente en una columna de C18 (100 g) para purificación mientras se eluía (0% a 50% de acetonitrilo + 0.1% de acetato de amonio en agua durante 30 minutos, luego gradiente pronunciado hasta 100% de acetonitrilo). La fracción pura se congeló y se liofilizó para dar el **Compuesto 113** (34.1 mg, 33.61 µmoles, rendimiento al 19.1% en 2 pasos) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+) m/z: 988.4 [M+H]+. 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.52 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.72 (d, J = 10.80 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.58 (d, J = 4.80 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 7.10-7.08 (m, 1H), 6.56 (t, J = 7.20 Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.80 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 7.60 Hz, 5H), 3.92-3.87 (m, 2H), 3.85-3.80 (m, 4H), 3.77 (s, 1H), 3.60-3.57 (m, 2H), 3.43-3.39 (m, 2H), 3.27-3.20 (m, 2H), 3.03 (br d, J = 10.00 Hz, 1H), 2.85-2.70 (s, 5H), 2.33-2.21 (m, 2H), 2.09 (t, J = 5.60 Hz, 1H), 1.85 (d, J = 11.60 Hz, 1H) (No se pudieron observar varias señales de protones debido al oscurecimiento del agua).

EJEMPLO 114

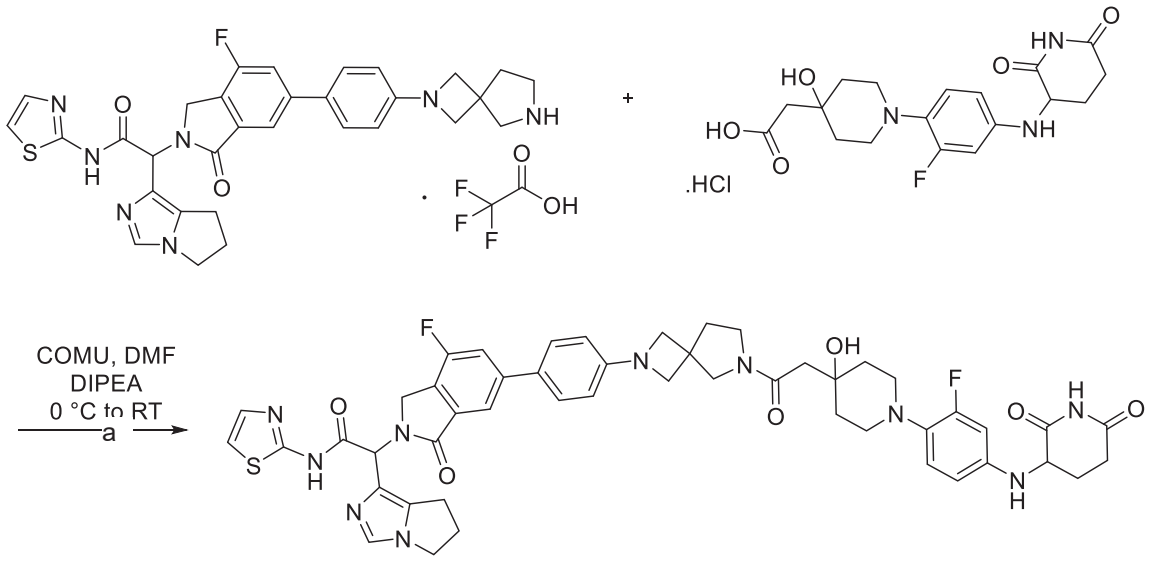
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[7-[2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 114



2-[6-[4-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida; ácido 2,2,2-trifluoroacético (150 mg, 210.75 µmoles), y ácido 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético; clorhidrato (103.99 mg, 210.75 µmoles), se mezclaron en *N,N*-dimetilformamida (1.5 mL). *N, N*-diisopropiletilamina (136.19 mg, 1.05 mmoles, 183.55 µL) se agregó a la mezcla de reacción a 0°C. Se agregó hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (160.27 mg, 421.51 µmoles) a la mezcla de reacción a 0ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla cruda se inyectó directamente en una columna de C18 (100 g) para purificación mientras se eluía (0% a 50% de acetonitrilo + 0.1% de acetato de amonio en agua durante 30 minutos, luego gradiente pronunciado hasta 100% de acetonitrilo). La fracción pura se congeló y se liofilizó para dar el **Compuesto 114** (20 mg, 20.54 µmoles, rendimiento al 9.75%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+): 959.4 [M+H]. 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.53 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.71 (d, J = 10.80 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 9.60 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 6.48 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 2.00, 8.80 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.79 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.80 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 4.26-4.19 (m, 2H), 4.02-3.99 (m, 2H), 3.69-3.65 (m, 4H), 3.52 (s, 4H), 2.90-2.83 (m, 4H), 2.75-2.71 (m, 2H), 2.59 (t, J = 4.00 Hz, 1H), 2.11-2.08 (m, 1H), 1.86-1.63 (m, 9H), [52H esperado, 47H observado (oscurecimiento del agua))].

EJEMPLO 115

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[7-[2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,7-diazaspiro[3.4]octan-2-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 115

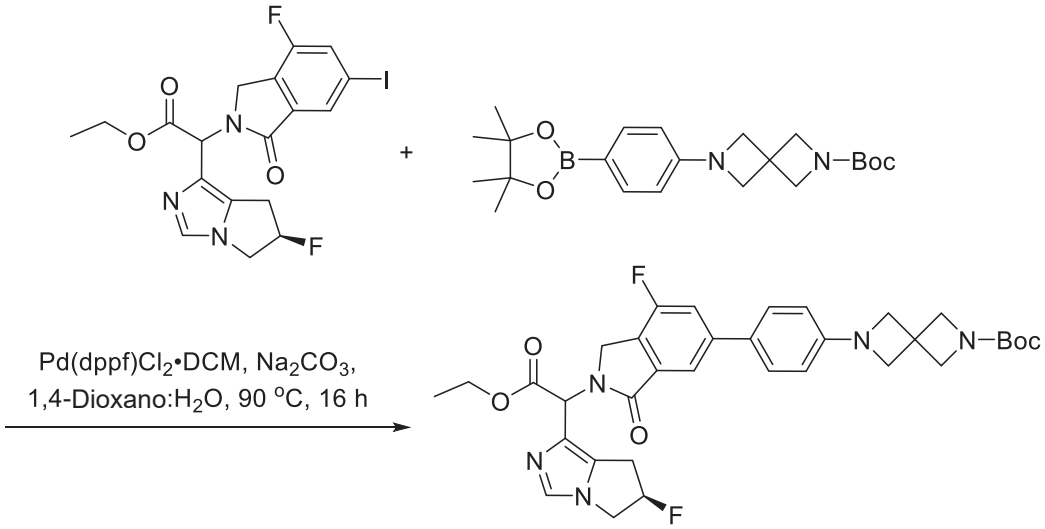


2-[6-[4-(2,7-diazaspiro[3.4]octan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida; ácido 2,2,2-trifluoroacético (120 mg, 171.99 µmoles), y ácido 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético; clorhidrato (78.67 mg, 159.45 µmoles), se mezclaron en *N,N*-dimetilformamida (1.5 mL). *N, N*-diisopropiletilamina (136.19 mg, 1.05 mmoles, 183.55 µL) se agregó a la mezcla de reacción a 0°C. Hexafluorofosfato de 1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi) dimetilamino-morfolino-carbenio (95.29 mg, 223.59 µmoles) se agregó a la mezcla de reacción a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla cruda se inyectó directamente en una columna de C18 (100 g) para su purificación mientras se eluía (0% a 50% de acetonitrilo en agua (+0.1% de acetato de amonio) durante 30 minutos, luego gradiente pronunciado hasta 100% de acetonitrilo). La fracción pura se congeló y se liofilizó para dar el **Compuesto 115** (62.5 mg, 65.58 µmoles, rendimiento al 38.13%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI-): 943.4 [M-H]. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.52 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.70 (d, J = Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 2.40 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 3.60 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 3.60 Hz, 1H), 6.89-6.83 (m, 1H), 6.52 (t, *J* = 2.40 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 2.80 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.77 (d, *J* = 7.60 Hz, 1H), 4.95 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 17.60 Hz, 2H), 4.20 (s, 1H), 4.01-3.98 (m, 3H), 3.87-3.82 (m, 4H), 3.78 (s, 1H), 3.60-3.57 (m, 2H), 3.42 (t, *J* = 6.80 Hz, 1H), 2.91-2.86 (m, 4H), 2.74-2.67 (m, 2H), 2.59 (s, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.20 (t, *J* = Hz, 1H), 2.11-2.09 (m, 2H), 1.76-1.65 (m, 4H) Oscurecimiento del agua.

EJEMPLO 116

2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 116

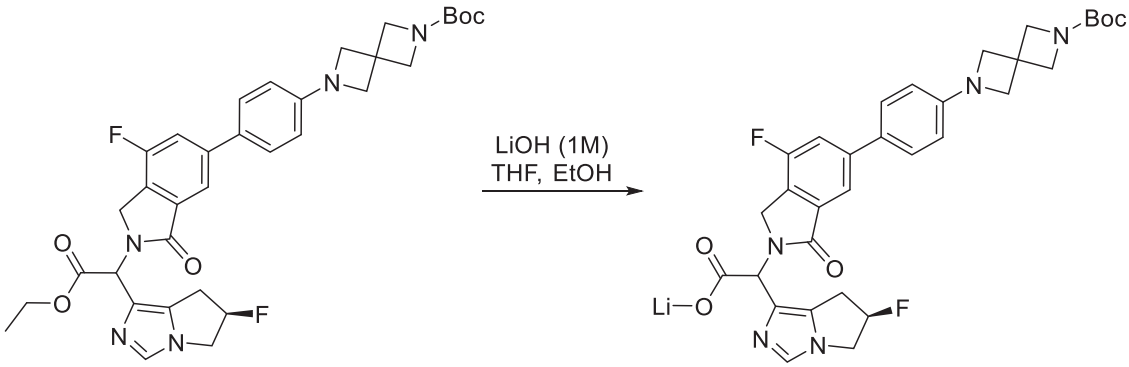
Paso 1: 6-(4-(2-(2-etoxi-1-((R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxoe-til)-7-fluoro-3-oxoisoindolin-5-il)fenil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato



A una solución agitada de etil 2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-2-(4-fluoro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)acetato (1.0 g, 2.05 mmoles) y *terc*-butil 6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato (985.93 mg, 2.46 mmoles) en 1,4-dioxano (10 mL) y carbonato de sodio (652.60 mg, 6.16 mmoles, 257.94 µL) en agua (1 mL) se agregó. La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Se agregó [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (167.61 mg, 205.24 µmoles) a la mezcla de reacción y se desgasificó más durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo nitrógeno durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con acetato de etilo (2 x 50 mL) y la capa orgánica se separó, se secó con sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener el crudo, que se purificó al utilizar gel de sílice 230-400 con gradiente (0-10 % de metanol en diclorometano) para obtener *terc*-butil 6-(4-(2-(2-etoxi-1-((R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxoe-til)-7-fluoro-3-oxoisoindolin-5-il)fenil)-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato (380 mg, 16.95 %% de rendimiento) como un sólido de color marrón oscuro LCMS (ESI+) : 634.3 [M+H].

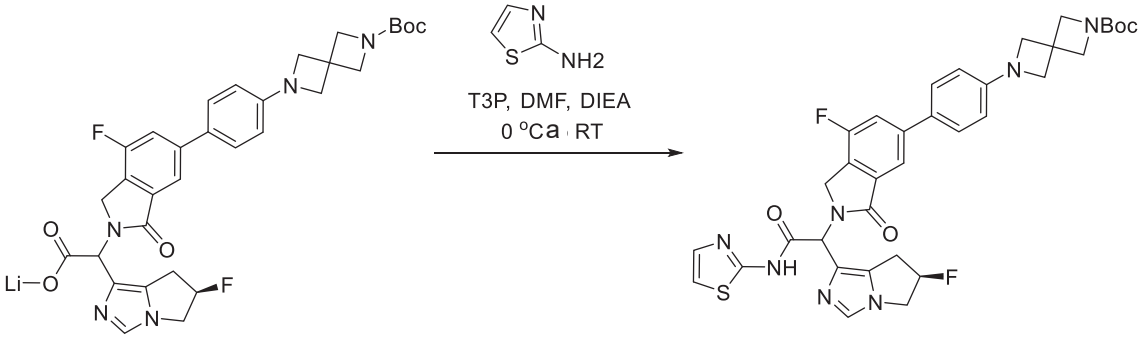
Paso 2: [2-[6-[4-(2-*terc*-butoxicarbonil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il)fenil]-4-fluoro-1-

oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]acetil]oxilitio



A una solución agitada de *terc*-butil 6-[4-[2-[2-etoxi-1-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato (380 mg, 599.67 µmoles) en tetrahidrofurano (2 mL) y etanol (2 mL) se agregó LiOH 1M (14.36 mg, 599.67 µmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener crudo que se trituró adicionalmente con éter dietílico, el solvente se decantó para proporcionar [2-[6-[4-(2-*terc*-butoxicarbonil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]acetil]oxilitio (350 mg, rendimiento al 55.35%) sólido color marrón. LCMS (ESI+): 606.2 [M+H].

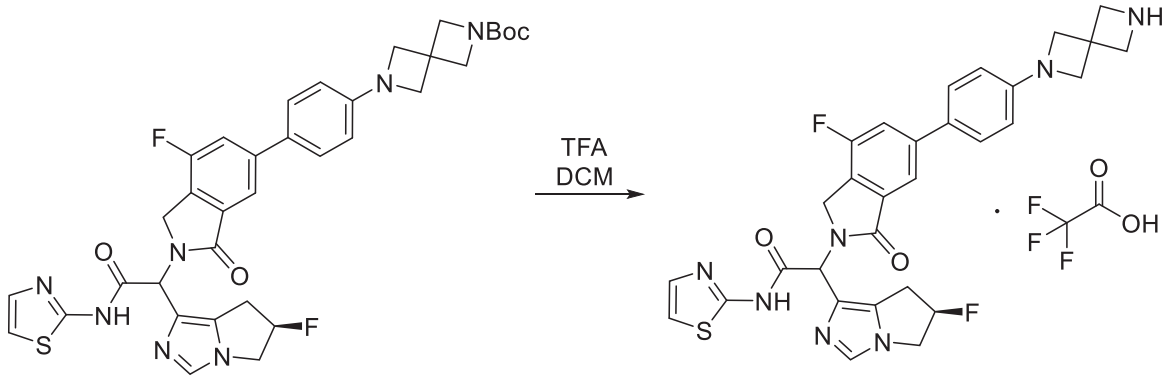
Paso 3: *terc*-Butil 6-(4-(7-fluoro-2-(1-((R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil)-3-oxoisoindolin-5-il)fenil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato



A una solución agitada de [2-[6-[4-(2-*terc*-butoxicarbonil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]acetil]oxilitio (350 mg, 572.30 µmoles) y tiazol-2-amina (171.94 mg, 1.72 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (4 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (369.82 mg, 2.86 mmoles, 498.41 µL) y solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en acetato de etilo, 364.19 mg, 1.14 mmoles) a 0 °C. La mezcla de

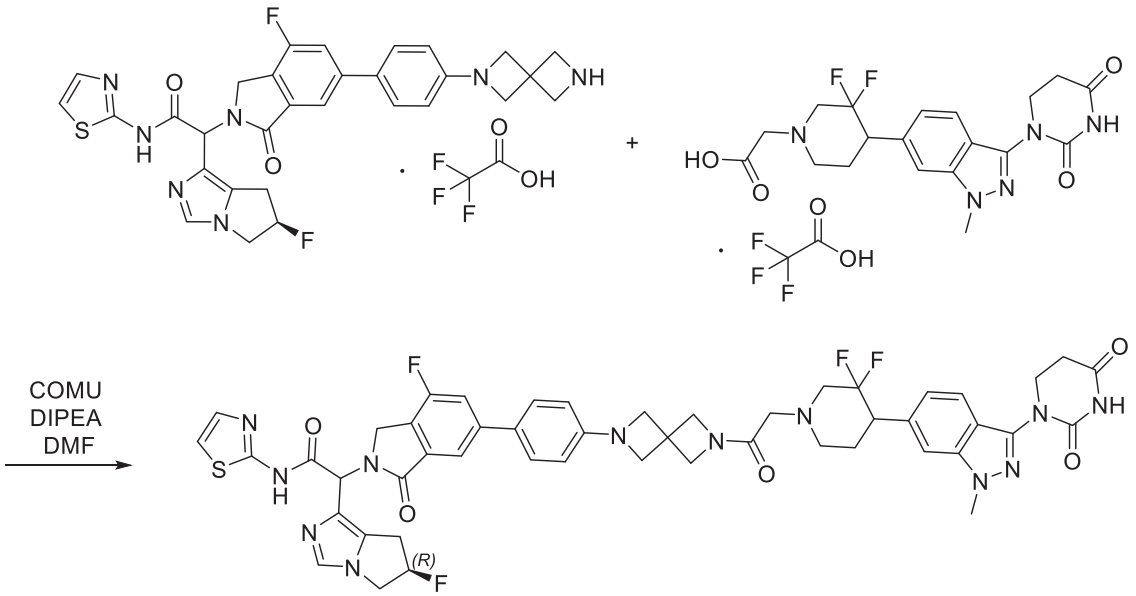
reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo usando acetato de etilo [3x25 mL] y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (230-400) con (0-10 % de metanol en diclorometano) para proporcionar *terc*-butil 6-(4-(7-fluoro-2-(1-((R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil)-3-oxoisoindolin-5-il)fenil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato (160 mg, rendimiento al 25.61%) como un sólido color marrón, LCMS (ESI+) : 688.3 [M+H]).

Paso 4: Síntesis de 2-(6-(4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-((R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-*N*-(tiazol-2-il)acetamida



A una solución agitada de *terc*-butil 6-[4-[7-fluoro-2-[1-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,6-diazaspiro-[3.3]heptan-2-carboxilato (82 mg, 119.23 µmoles) en diclorometano (2 mL) se agregó gota a gota ácido trifluoroacético (95.16 mg, 834.60 µmoles, 64.30 µL) a 0 °C y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se destiló adicionalmente con diclorometano (2 x 5 mL) y se trituró con éter dietílico (5 mL) para obtener 2-(6-(4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-((R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida (80 mg, rendimiento al 77.46 %) como un sólido color marrón. LCMS (ESI+): 588.1 [M+H].

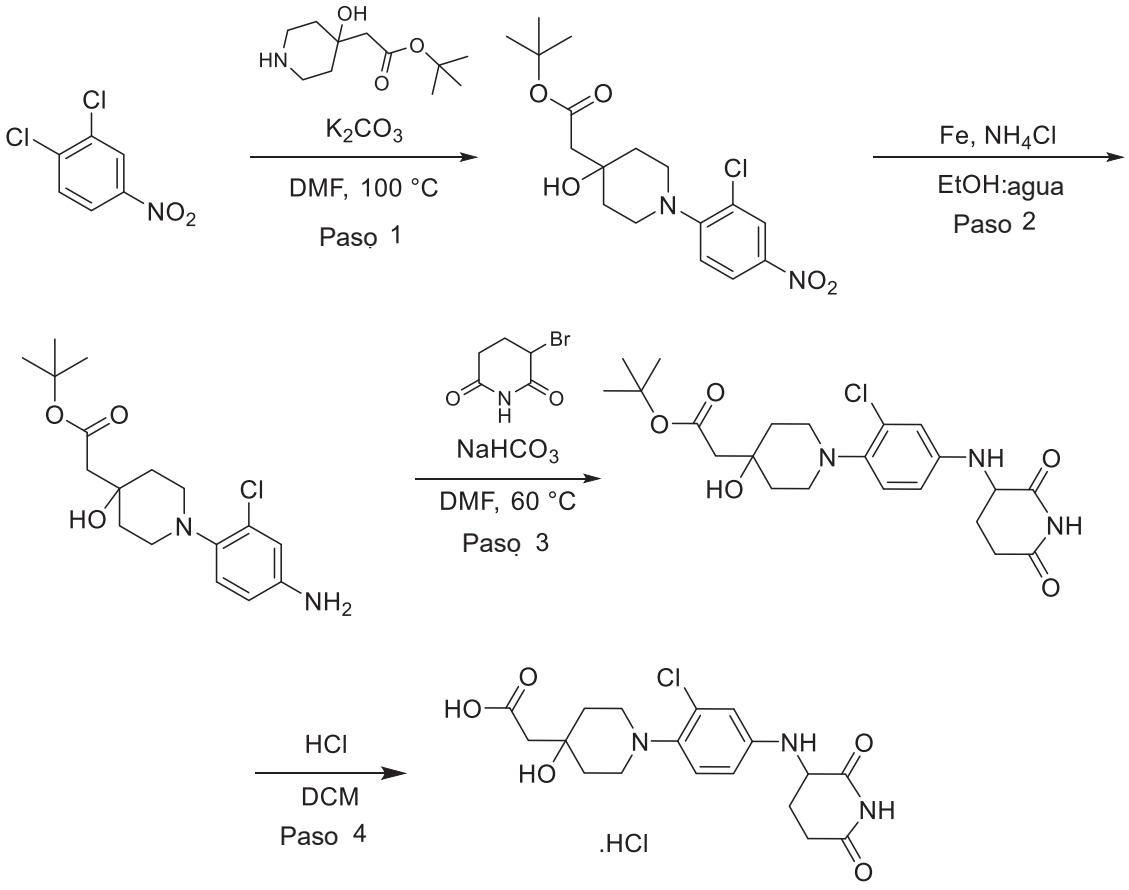
Paso 5: 2-(6-(4-(6-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-((R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida

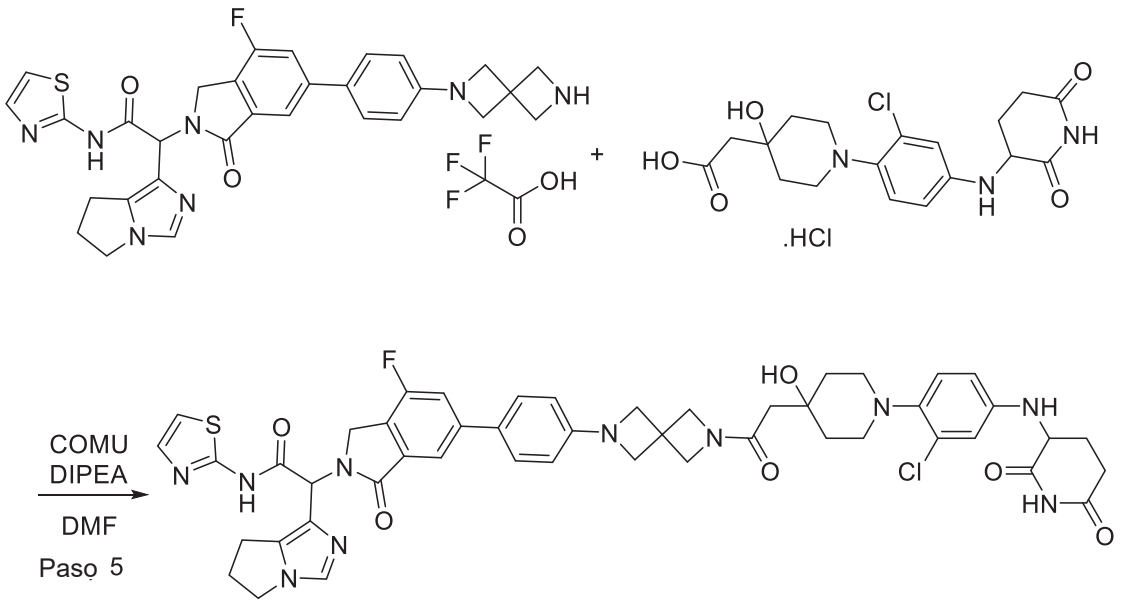


A una solución agitada de 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (70 mg, 99.76 µmoles) y ácido 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acético, sal de ácido trifluoroacético (53.41 mg, 99.76 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (0.7 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (64.47 mg, 498.81 µmoles, 86.88 µL) a 0 °C seguido de la adición de hexafluorofosfato de 1-[(1-(ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)-dimetilamino-morfolino)] uronio (85.45 mg, 199.53 µmoles) a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla cruda se inyectó directamente en una columna de C18 (60 g) para purificación mientras se eluía (0% a 50% de acetonitrilo + 0.1% de acetato de amonio en agua durante 30 minutos, luego gradiente pronunciado hasta 100% de acetonitrilo). La fracción pura se congeló y se liofilizó para dar el **Compuesto 116** (12 mg, 11.74 µmoles, rendimiento al 11.77%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+) : 991.2 [M+H]; 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.57 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 7.75-7.73 (m, 2H), 7.69 (t, J = 4.80 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48 (d, J = 1.60 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.84 (d, J = 54.80 Hz, 1H), 4.91-4.75 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.36-4.16 (m, 3H), 4.11 (s, 2H), 4.04 (d, J = 6.00 Hz, 4H), 4.00 (s, 3H), 3.93 (t, J = 6.40 Hz, 2H), 3.28-3.17 (m, 4H), 3.03-2.98 (m, 2H), 2.76 (t, J = 6.80 Hz, 3H), 2.69-2.59 (m, 1H), 2.50-2.39 (m, 1H), 2.31-2.19 (m, 1H).

EJEMPLO 117

2-[6-[4-[2-[2-[1-[2-cloro-4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 117





Paso 1: *terc*-Butil 2-(1-(2-cloro-4-nitrofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetato

A una solución de 1,2-dicloro-4-nitro-benceno (5 g, 26.04 mmoles) y 1,2-dicloro-4-nitro-benceno (5 g, 26.04 mmoles) en DMSO (50 mL) se agregó K_2CO_3 (10.8 g, 78.13 mmoles). La mezcla se agitó a 110 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua (200 mL), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL x 2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar *terc*-butil 2-[1-(2-cloro-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (9.6 g, 22.52 mmoles, rendimiento al 86.5%) como un aceite color amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.20 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 2.4, *J* = 8.8,9.0 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* =8.8 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.29 (br d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.17 - 3.09 (m, 2H), 2.39 (s, 2H), 1.88 - 1.79 (m, 2H), 1.75 - 1.68 (m, 2H), 1.42 - 1.41 (m, 9H)

Paso 2: *terc*-Butil 2-(1-(4-amino-2-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il) acetato

A una mezcla de *terc*-butil 2-[1-(2-cloro-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil] acetato (9.4 g, 25.35 mmoles) en etanol (190 mL) y agua (38 mL) se agregó cloruro de amonio (4.07 g, 76.05 mmoles, 2.66 mL). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16h. La mezcla de reacción se filtró para eliminar polvo de hierro, se concentró para eliminar el solvente. La mezcla se vertió en agua (400 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (200 mL x 2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar *terc*-butil 2-[1-(4-amino-2-cloro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (8.6 g, 22.83 mmoles, rendimiento al 85.53%).

Paso 3: *terc*-Butil 2-(1-(2-cloro-4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetato

A una solución agitada de *terc*-butil 2-[1-(4-amino-2-cloro-fenil)-4-hidroxi -4-piperidil]acetato (6.4 g, 18.78 mmoles) en acetonitrilo (100 mL) se agregó TBAI (13 g, 9.39 mmoles), bicarbonato de sodio (4.41 g, 56.33 mmoles), después de 5 min de agitar se agregó 3-bromopiperidin-2,6-diona (3.61 g, 18.78 mmoles), después de 10 min, la temperatura de la reacción se elevó a 90 °C y la reacción continuó alrededor de 72 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se diluyó con agua (400 mL) y se extrajo con acetato de etilo (150 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL x 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1) para proporcionar *terc*-butil 2-[1-[2-cloro-4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (3.4 g, 7.23 mmoles, rendimiento al 49.25%) como un sólido color azul. LCMS (ESI+) : 452.1 (M+H), ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8.05 (br s, 1H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.57 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.01 (td, J = 4.2, 12.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.09 - 2.95 (m, 4H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.81 - 2.67 (m, 1H), 2.61 - 2.50 (m, 1H), 2.45 (s, 2H), 1.90 (dq, J = 4.8, 13.2 Hz, 1H), 1.83 - 1.77 (m, 4H), 1.49 (s, 9H).

Paso 4: Clorhidrato de ácido 2-[1-[2-cloro-4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético

A una solución de *terc*-butil 2-[1-[2-cloro-4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (3.4 g, 7.52 mmoles) en diclorometano (50 mL) se agregó ácido clorhídrico concentrado (12 M, 6.27 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hr. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se agregó tolueno (50 mL) al residuo y los volátiles se eliminaron a presión reducida. Tolueno y tetrahidrofurano (50 mL: 50 mL) se agregaron y los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (100 mL), la mezcla se agitó a 15°C durante 12h, se filtró y la torta del filtro se recolectó para producir clorhidrato de ácido 2-[1-[2-cloro-4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (2.9 g, 6.14 mmoles, rendimiento al 81.59%) se obtuvo como un sólido color gris. LCMS (ESI+) : 396.0 $(M+H)^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, ÓXIDO DE DEUTERIO) δ = 7.52 - 7.45 (m, 1H), 6.91 - 6.87 (m, 1H), 6.79 - 6.72 (m, 1H), 4.40 (dd, J = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 3.89 - 3.76 (m, 2H), 3.60 (br d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.84 - 2.67 (m, 2H), 2.63 (s, 2H), 2.27 - 1.96 (m, 6H).

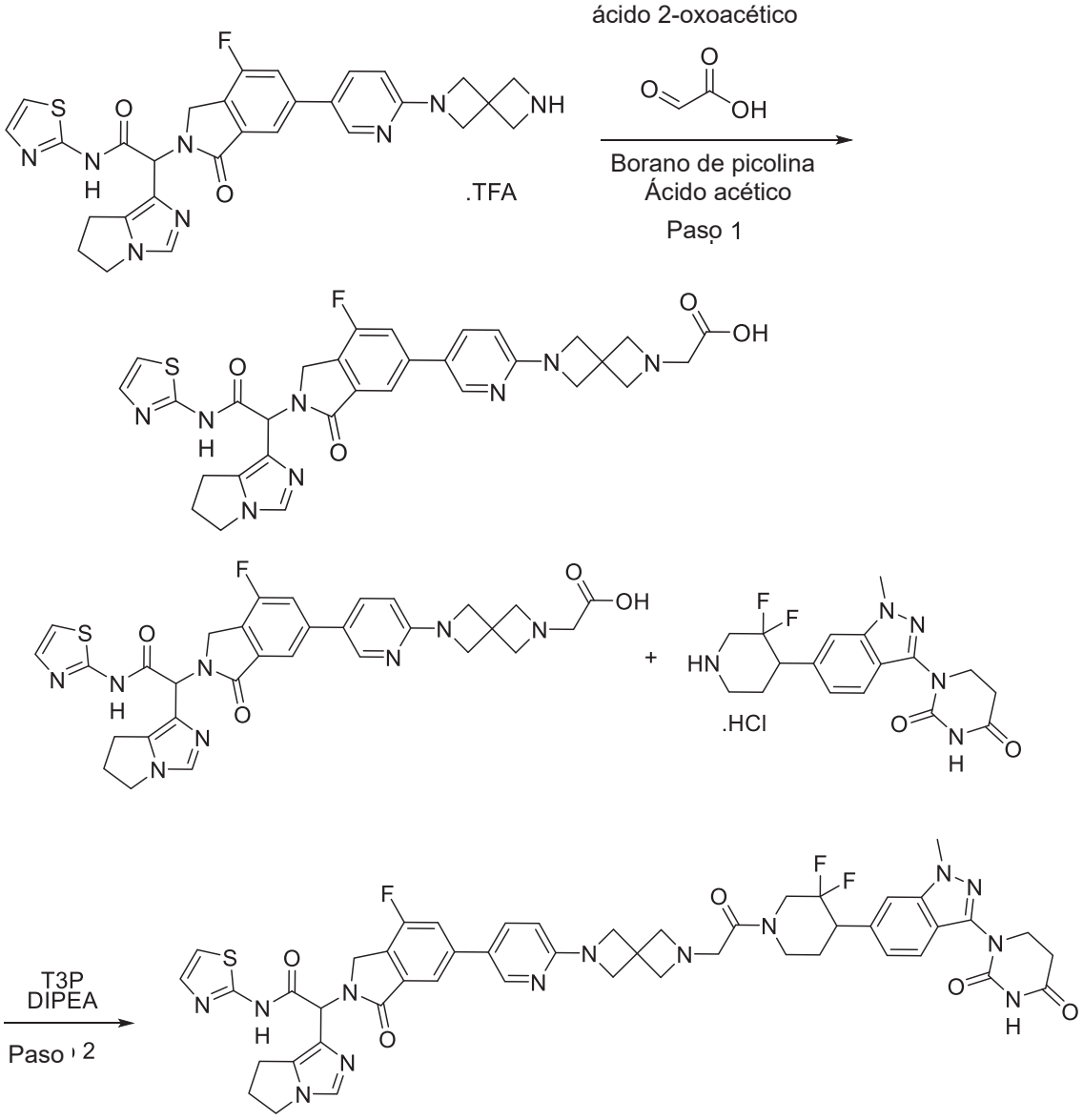
Paso 5: 2-[6-[4-[2-[2-[1-[2-cloro-4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-

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

A una solución de clorhidrato de ácido 2-[1-[2-cloro-4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (102.44 mg, 236.95 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (3 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (127.60 mg, 987.31 µmoles, 171.97 µL) seguido de hexafluorofosfato de 1-[(1-(ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)-dimetilamino-morfolino)] uronio (169.11 mg, 394.92 µmoles) a 0°C, se agitó durante 15 minutos. 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (135 mg, 197.46 µmoles) se agregó a la mezcla de reacción y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inyectó directamente en una columna de C18 (100 g) para su purificación (0-50% de acetonitrilo en agua +0.1% de acetato de amonio durante 30 minutos, luego gradiente pronunciado hasta 100 % de acetonitrilo). Las fracciones puras se combinaron, se congelaron y se liofilizaron para obtener el **Compuesto 117** (32.5 mg, 32.90 µmoles, rendimiento al 16.66%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+): 947.3(M+H+); ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): 12.53(bs, 1H), 10.79 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.71 (d, J = 10.80 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.46 (bs, 1H), 7.21 (bs, 1H), 6.97 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 2.40, 8.80 Hz, 2H), 6.55 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.84 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 4.89-4.78 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.29-4.25 (m, 1H), 4.21 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.03-3.96 (m, 6H), 2.87 (t, J = 10.00 Hz, 2H), 2.81-2.69 (m, 4H), 2.58 (t, J = 10.40 Hz, 1H), 2.24 (s, 2H), 2.11-2.08 (m, 1H), 1.89-1.70 (m, 4H), 1.64 (d, J = 12.40 Hz, 2H).

EJEMPLO 118

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(6-(6-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-oxoetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)piridin-3-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, Compuesto 118



Paso 1: Ácido 2-[2-[5-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]-2-piridil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]acético

A una solución de 2-[6-[6-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)-3-piridil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, ácido trifluoroacético (140 mg,

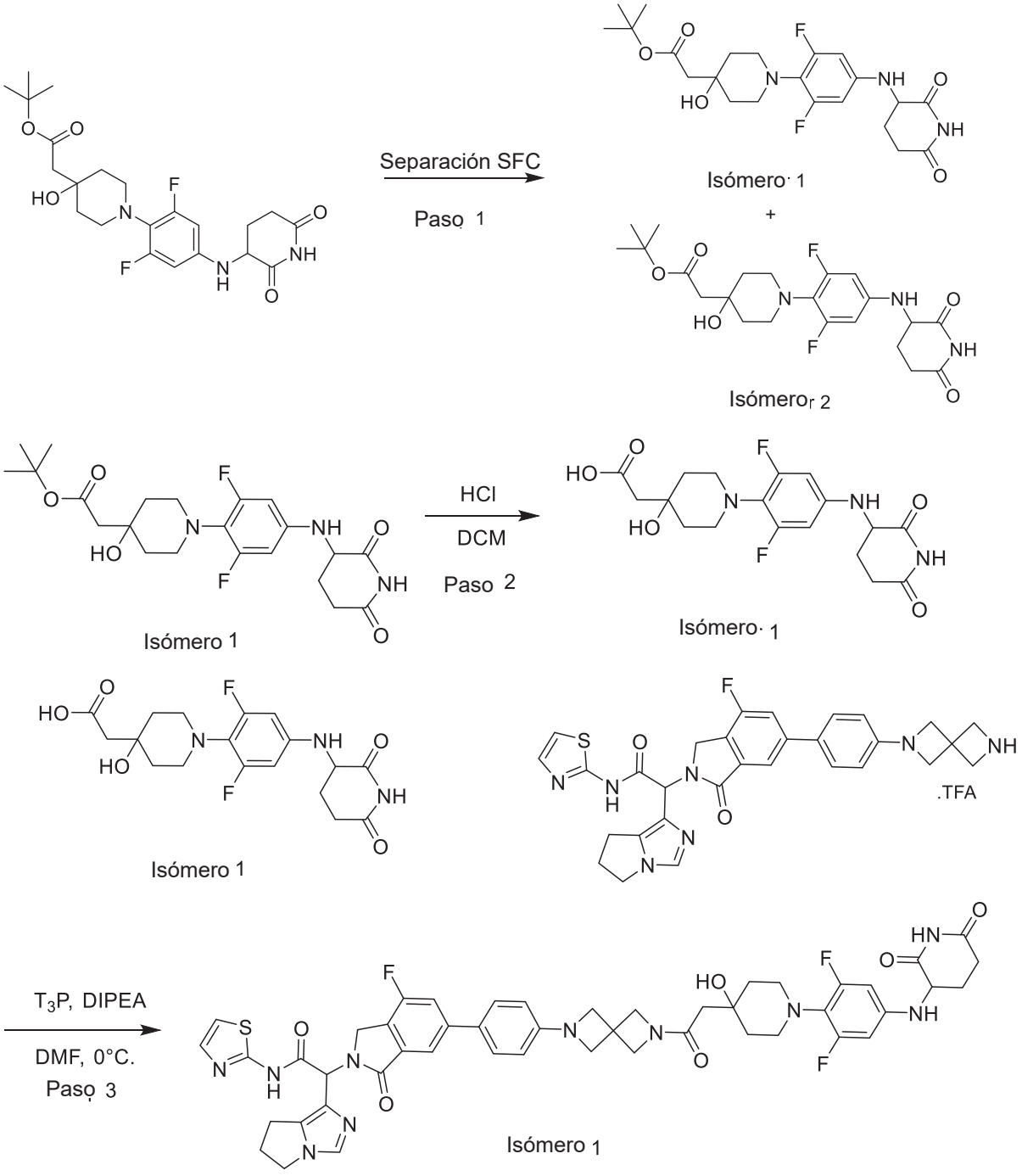
204.48 umoles) y ácido 2-oxoacético (37.64 mg, 408.96 umoles, 28.09 uL) en Metanol (5 mL) se agregó ácido acético (613.95 ug, 10.22 umoles, 0.58 uL) y se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, se agregó picolina borano (43.74 mg, 408.96 umoles) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía de fase inversa (100g columna de C-18, 0-45% de acetonitrilo en agua con 0.1% de acetato de amonio, luego el gradiente pronunciado hasta 100 % de acetonitrilo). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para obtener ácido 2-[2-[5-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]-2-piridil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]acético (80 mg, 120.07 umoles, rendimiento al 58.72%) como un sólido blanquecino. LCMS m/z 629.2 $(M+H)^+$.

Paso 2: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[6-[6-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]-2-oxo-etil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il]-3-piridil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

A una solución agitada de ácido 2-[2-[5-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]-2-piridil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]acético (65 mg, 103.39 umoles) y 1-[6-(3,3-difluoro-4-piperidil)-1-metil-indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona (49.61 mg, 124.07 umoles) DMF (1 mL) se enfrió a 0°C. N,N-Diisopropiletilamina (80.18 mg, 620.35 umoles, 108.05 uL) se agregó a la mezcla de reacción seguido de solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en acetato de etilo) (49.35 mg, 155.09 umoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inyectó directamente en una columna de C-18 (100 g) para su purificación (0-45 % de acetonitrilo en agua con 0.1 % de acetato de amonio durante 30 minutos, luego gradiente pronunciado hasta 100 % de acetonitrilo). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para obtener el **Compuesto 118** (18 mg, 18.02 umoles, rendimiento al 17.43%) como un sólido blanquecino. LCMS m/z 974.3 $(M+H)^+$. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.49 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.79-7.75 (m, 2H), 7.63-7.52 (m, 3H), 7.48 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 7.09-7.07 (m, 1H), 6.50 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.82 (d, J = 17.20 Hz, 1H), 4.50-4.79 (m, 1H), 4.23 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 4.10-4.08 (m, 4H), 4.02-3.73 (m, 9H), 3.45-3.43 (m, 7H), 3.30-3.18 (m, 2H), 2.78-2.75 (m, 5H).

EJEMPLO 119

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-(((S)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, isómero 1, Compuesto 119



Paso 1: *terc*-Butil 2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetato, isómero 1 y *terc*-butil 2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetato, isómero 2

terc-Butil 2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetato racémico (5 g) se separó por separación de SFC preparativa. Columna: Regis (S,S)-Whelk-O1 columna, 250×50mm I.D., tamaño de partícula 10um; elución en gradiente: 40% Fase B, 60% de Fase A; Velocidad de flujo: 200g/min; Detector: PDA; Temp. de la columna: 35°C; Contrapresión: 100 bar.

Condiciones analíticas de SFC: Columna: (S,S)Whelk-O1 100×4.6mm I.D., 3.5um; Elución en gradiente: 40% de EtOH (0.05% de dietilamina) en CO_2; Velocidad de flujo: 3mL/min; Detector: PDA; Temp. de la columna: 35°C; Contrapresión: 100 bar.

Las primeras fracciones eluidas se evaporaron para producir *terc*-butil 2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetato, Isómero 1 (2.5 g, rendimiento al 50%). SFC analítica Rt = 1.175 min ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.80 (s, 1H), 6.30 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 6.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.34 - 4.26 (m, 1H), 3.22 (br t, J = 10.4 Hz, 2H), 2.73 - 2.66 (m, 3H), 2.58 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 2.33 (s, 2H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 1.85 (dd, J = 4.4, 12.4 Hz, 1H), 1.76 - 1.66 (m, 2H), 1.63 - 1.55 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

Las fracciones de la segunda elución se evaporaron para producir *terc*-butil 2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetato, isómero 2 (2.45 g, rendimiento al 49%)**.** SFC analítica Rt = 1.393 min. ^{1}HRMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.80 (s, 1H), 6.30 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 6.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.34 - 4.26 (m, 1H), 3.22 (br t, J = 10.4 Hz, 2H), 2.70 (br dd, J = 6.8, 11.2 Hz, 3H), 2.58 (br t, J = 3.6 Hz, 1H), 2.33 (s, 2H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 1.85 (br dd, J = 4.4, 12.4 Hz, 1H), 1.74 - 1.66 (m, 2H), 1.62 - 1.56 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)

Paso 2: Ácido 2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acético, isómero 1

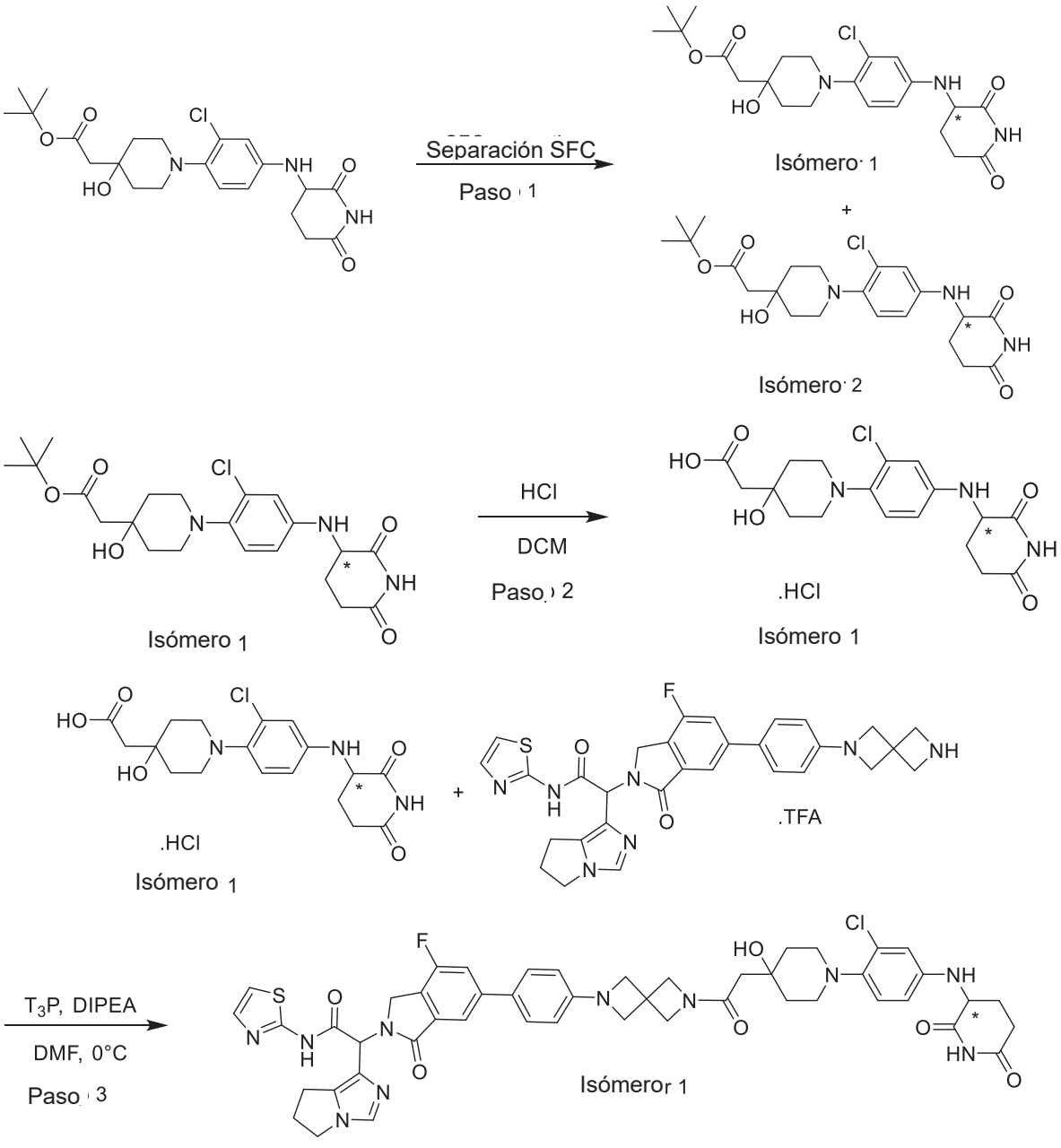
A una solución de *terc*-butil 2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2,6-difluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato, isómero 1 (500 mg, 1.10 mmoles) en diclorometano (7.5 mL) se agregó ácido clorhídrico (12 M, 1 mL, 12 mmoles) . La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se diluyó con acetato de etilo (15 V), la mezcla se agitó a 25°C durante 12h, se filtró y se recolectó la torta del filtro para producir clorhidrato de ácido 2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2,6-difluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético, isómero 1 (400 mg, 0.830 mmoles, rendimiento al 75%).

Paso 3: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2,6-difluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, isómero 1

A una solución de ácido 2-[1-[2-cloro-4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético clorhidrato de ácido trifluoroacético, isómero 1 (80 mg, 185.06 µmoles) y solución de anhídrido propilfosfónico (50% en peso de acetato de etilo) (176.65 mg, 277.59 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (1.2 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (167.42 mg, 1.30 mmoles, 225.64 µL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min. 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (89.61 mg, 131.06 µmoles) se agregó, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Se agregó solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso de acetato de etilo) (105.99 mg, 166.55 µmoles) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se disolvió con acetonitrilo (2 mL). La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep (Columna: Waters Xbridge C18 150*50mm* 10um fase: [agua-acetonitrilo]; B%: 28%-58%, 11 min) para dar el **Compuesto 119** (73.73 mg, 74.58 µmoles, rendimiento al 21.57%) como un sólido color blanco. LCMS (ESI): m/z 947.5 $[M + H]^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.62 - 11.74 (m, 1H), 11.15 - 10.40 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.64 (br d, **J** = 8.8 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.45 (br d, **J** = 3.6 Hz, 1H), 7.20 (br s, 1H), 6.96 (d, **J** = 8.8 Hz, 1H), 6.75 (d, **J** = 2.4 Hz, 1H), 6.67 - 6.48 (m, 3H), 6.11 (s, 1H), 5.83 (d, **J** = 8.0 Hz, 1H), 4.90 - 4.74 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.33 - 4.16 (m, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.92 (br s, 6H), 2.92 - 2.84 (m, 2H), 2.82 - 2.70 (m, 4H), 2.58 (br d, **J** = 4.4 Hz, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.23 (s, 2H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 1.92 - 1.82 (m, 1H), 1.80 - 1.71 (m, 2H), 1.63 (br d, **J** = 12.4 Hz, 2H)

EJEMPLO 120

2-(6-(4-(6-(2-(1-(2-cloro-4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, isómero 1, Compuesto 120



Paso 1: *terc*-Butil 2-(1-(2-cloro-4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetato, isómero 1 y terc-butil 2-(1-(2-cloro-4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil) -4-hidroxipiperidin-4-il)acetato, isómero 2

terc-Butil 2-(1-(2-cloro-4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil) -4-hidroxipiperidin-4-il)acetato racémico (4.5 g, 9.96 mmoles) se separó por separación de SFC preparativa (Columna: Regis-(S,S) Whelk-O1 columna, 250×50mm I.D., tamaño de partícula 10um; Fase móvil: Fase A para CO2 supercrítico y Fase B para EtOH; Elución en gradiente: 40%Fase B ,60% Fase A; Velocidad de flujo: 200g/min; Detector: PDA; Temp. de la columna: 35°C; Contrapresión: 100 bar para mantener el CO2 en flujo supercrítico) para obtener dos conjuntos de fracciones según el orden de elución.

El primer conjunto de fracciones de elución se evaporó a presión para dar *terc*-butil 2-(1-(2-cloro-4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil) -4-hidroxipiperidin-4-il)acetato, isómero 1 (2.1 g, 4.55 mmoles, rendimiento al 45.7%). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.76 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.32 - 4.24 (m, 1H), 2.92 - 2.83 (m, 2H), 2.81 - 2.75 (m, 2H), 2.74 - 2.68 (m, 1H), 2.59 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 2.35 (s, 2H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 1.85 (br dd, J = 4.3, 12.5 Hz, 1H), 1.82 - 1.73 (m, 2H), 1.69 - 1.60 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), SFC (Columna: (S,S)Whelk-O1 100×4.6mm I.D., 3.5 um, Fase móvil: 40% de EtOH (0.05% de dietilamina) en CO_2, Velocidad de flujo: 3 mL/min; Detector: PDA, Temp. de la Columna: 35°C; Contrapresión: 100 bar): Rt = 1.910 min, 100% ee.

El segundo conjunto de fracciones de elución se evaporó a presión reducida para dar *terc*-butil 2-(1-(2-cloro-4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetato, isómero 2 (2.04 g, 4.42 mmoles, rendimiento al 44.4%). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.76 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 2.7, 8.8 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.32 - 4.24 (m, 1H), 2.91 - 2.83 (m, 2H), 2.81 - 2.76 (m, 2H), 2.73 - 2.66 (m, 1H), 2.59 (br t, J = 3.9 Hz, 1H), 2.35 (s, 2H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 1.85 (br dd, J = 4.2, 12.3 Hz, 1H), 1.82 - 1.74 (m, 2H), 1.68 - 1.61 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), SFC (Columna: (S,S)Whelk-O1 100×4.6mm I.D., 3.5 um, Fase móvil: 40% de EtOH (0.05% de dietilamina) en CO_2, Velocidad de flujo: 3 mL/min; Detector: PDA, Temp. de la Columna: 35°C; Contrapresión: 100 bar) : Rt = 2.616 min, 100% ee.

Paso 2: Ácido 2-(1-(2-cloro-4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acético, isómero 1

A una solución de *terc*-butil 2-[1-[2-cloro-4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino] fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato, isómero 1 (300 mg, 663.80 µmoles) en diclorometano (4.5 mL) se agregó ácido clorhídrico (12 M, 0.6 mL, 7.2 mmoles). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se diluyó con acetato de etilo (15 V), la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. El sólido se recolectó por filtración para dar clorhidrato de ácido 2-[1-[2-cloro-4-[[2,6-dioxo-3-

piperidil]amino]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético, isómero 1 (280 mg, 550.5 µmoles, rendimiento al 82.9%). LCMS (ESI+): 396.0 (M+H), ^{1}H RMN (400 MHz, óxido de deuterio) δ = 7.55 (br d, **J** = 9.2 Hz, 1H), 6.96 (d, **J** = 2.4 Hz, 1H), 6.82 (br dd, **J** = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 4.48 (br dd, **J** = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 3.95 - 3.83 (m, 2H), 3.72 - 3.65 (m, 2H), 2.90 - 2.78 (m, 1H), 2.81 (br d, **J** = 5.2 Hz, 1H), 2.69 (s, 2H), 2.35 - 2.24 (m, 3H), 2.22 - 2.14 (m, 2H), 2.11 - 2.03 (m, 1H).

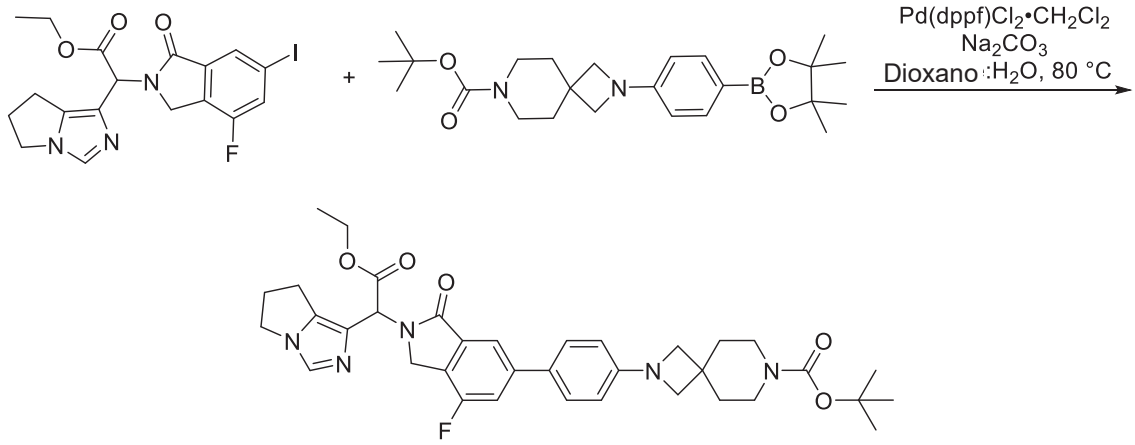
Paso 3: 2-(6-(4-(6-(2-(1-(2-cloro-4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)fenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, isómero 1

A una solución de clorhidrato de ácido 2-[1-[2-cloro-4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (80 mg, 185.06 µmoles) y solución de anhídrido propilfosfónico (50% en peso de acetato de etilo) (176.65 mg, 277.59 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (1.2 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (167.42 mg, 1.30 mmoles, 225.64 µl). La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min luego 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (89.61 mg, 131.06 µmoles) se agregó, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Se agregó solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso de acetato de etilo) (105.99 mg, 166.55 µmoles) a la mezcla y se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se disolvió con acetonitrilo (2 mL). La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep (Columna: Waters Xbridge C18 150*50mm, fase 10 µm, Fase móvil: 28% a 58% de acetonitrilo en agua, 11 min) para dar el **Compuesto 120** (39.27 mg, 39.79 µmoles, rendimiento al 21.50%) como un sólido color blanco. LCMS (ESI+): m/z 947.5 $[M + H]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.62 - 11.74 (m, 1H), 11.15 - 10.40 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.64 (br d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.45 (br d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.20 (br s, 1H), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.67 - 6.48 (m, 3H), 6.11 (s, 1H), 5.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.90 - 4.74 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.33 - 4.16 (m, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.92 (br s, 6H), 2.92 - 2.84 (m, 2H), 2.82 - 2.70 (m, 4H), 2.58 (br d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.23 (s, 2H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 1.92 - 1.82 (m, 1H), 1.80 - 1.71 (m, 2H), 1.63 (br d, J = 12.4 Hz, 2H).

EJEMPLO 121

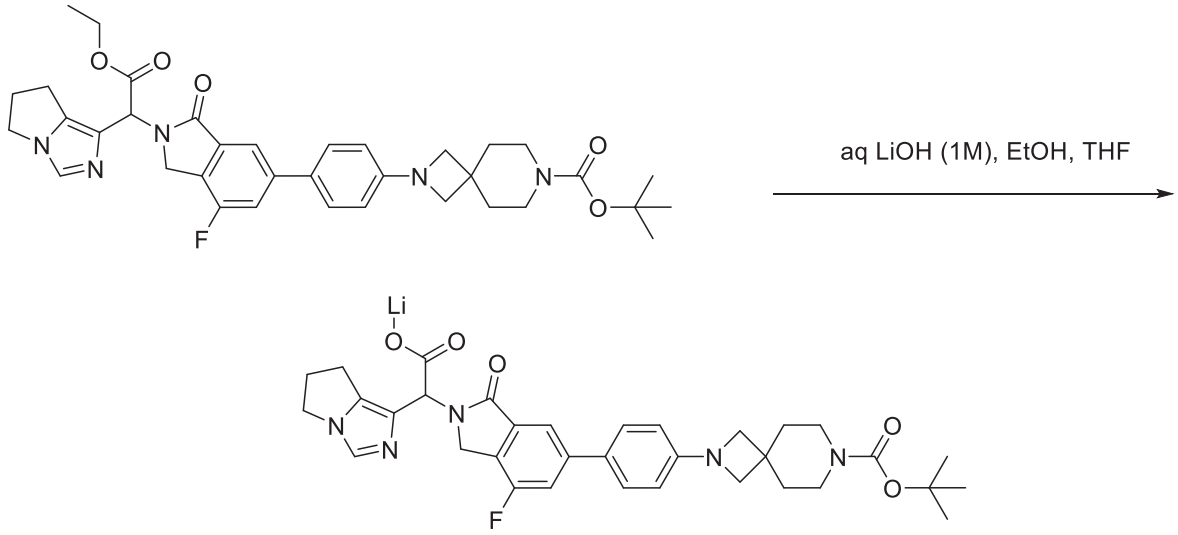
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[7-[2-[1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 121

Paso 1: Síntesis de *terc*-butil 2-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-carboxilato



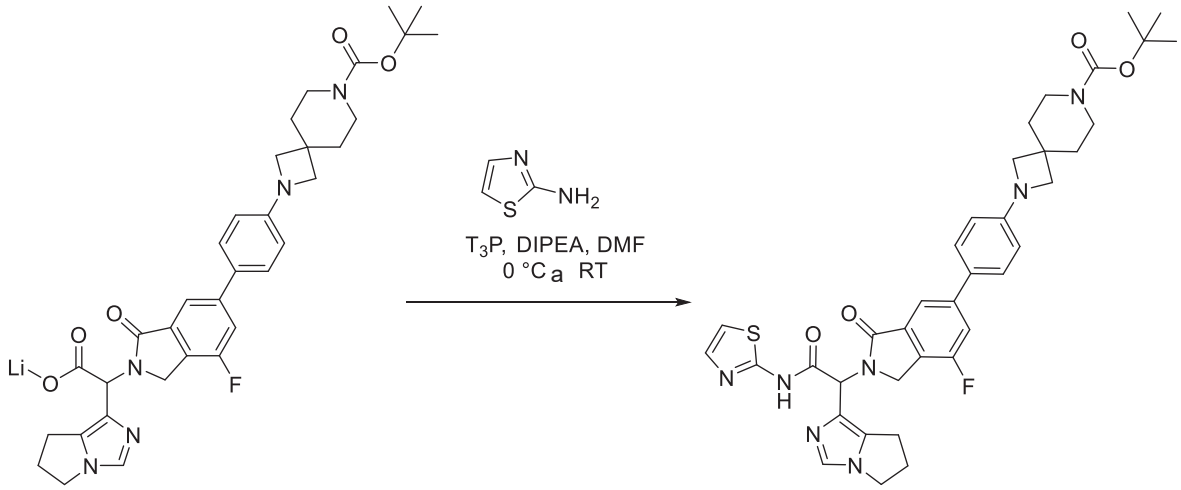
A una solución de etil 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)acetato (800 mg, 1.70 mmoles) y *terc*-butil 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-carboxilato (730.31 mg, 1.70 mmoles) en Dioxano (30 mL) se agregó carbonato de sodio (451.74 mg, 4.26 mmoles, 178.55 µL) en agua (3 mL). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 min, se agregó [1,1' Bis(difenilfosfino) ferroceno] dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (139.22 mg, 170.49 µmoles) y se desgasificó adicionalmente durante 10 minutos, y se calentó a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró a presión reducida, y se purificó utilizando cromatografía de columna en gel de sílice instantánea (malla 100-200) eluyendo con 3% de metanol en diclorometano para dar *terc*-butil 2-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-carboxilato (790 mg, 1.12 mmoles, rendimiento al 65.86%) como un sólido marrón claro. LCMS(ESI+): 644.3 (M+H).

Paso 2: Síntesis de 2-[6-[4-(7-*terc*-butoxicarbonil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetil]oxilitio



A una solución agitada de *terc*-butil 2-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-carboxilato (790 mg, 1.22 mmoles) en EtOH (3 mL) y tetrahidrofurano (3 mL) se agregó LiOH ac. (1M, 1.22 mL) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante 4 h a 25 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir un producto como sal de litio que se trituró con éter dietílico, se decantó y se secó para obtener 2-[6-[4-(7-*terc*-butoxicarbonil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetil]oxilitio (750 mg, 1.10 mmoles, rendimiento al 88.78%) como un sólido blanquecino. LCMS(ESI+): 616.3 [M+H].

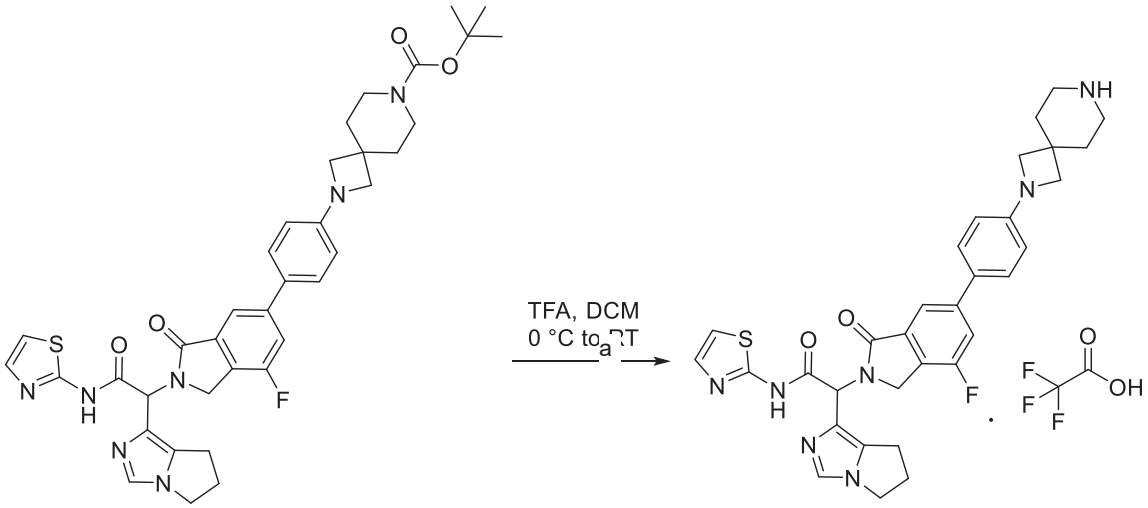
Paso 3: Síntesis de de *terc*-butil 6-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato



A una solución de 2-[6-[4-(7-*terc*-butoxicarbonil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-

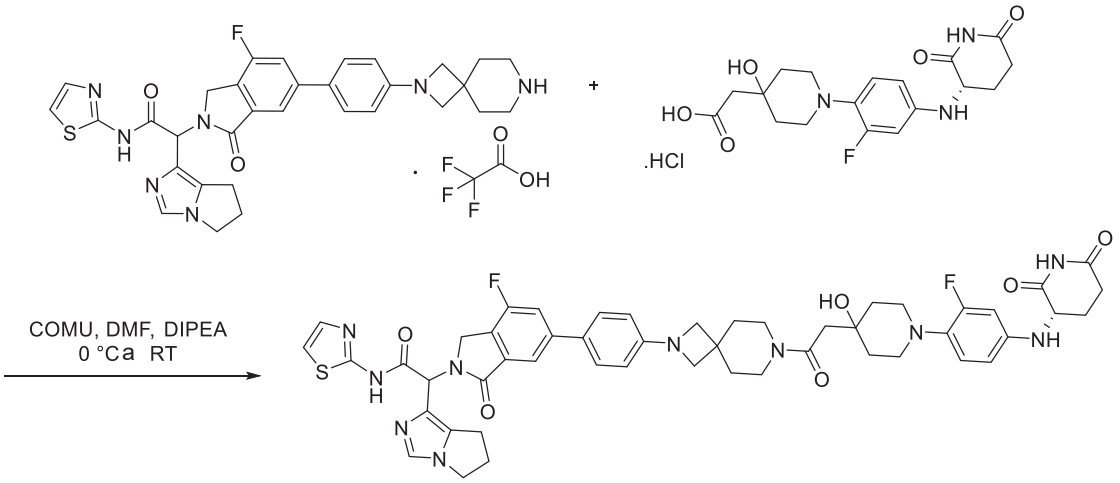
isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetil]oxilitio (750 mg, 1.20 mmoles) y tiazol-2-amina (180.97 mg, 1.80 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (5 mL) se agregó *N, N*-diisopropiletilamina (465.26 mg, 3.60 mmoles, 627.03 µL) a 0°C. Solución de 2,4,6-Tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrifosforinan-2,4,6-trióxido (763.63 mg, 2.4 mmoles) se agregó a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. A la mezcla de reacción se le agregó agua helada y el precipitado sólido se filtró y se secó a presión reducida para proporcionar *terc*-butil 2-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-carboxilato (500 mg, 709.35 µmoles, rendimiento al 55.12%) como un sólido blanquecino. LCMS(ESI+): 698.3 [M+H].

Paso 4: Síntesis de 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida



A una solución agitada de *terc*-butil 2-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-carboxilato (500 mg, 716.52 µmoles) en diclorometano (5.0 mL) a 0°C se agregó ácido trifluoroacético (1.23 g, 10.75 mmoles, 828.04 µL) gota a gota a 0 °C y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. El solvente se eliminó a presión reducida para producir crudo, se destiló conjuntamente con diclorometano, se trituró con éter dietílico y se decantó para producir 2-[6-[4-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida; ácido 2,2,2-trifluoroacético (520 mg, 699.35 µmoles, rendimiento al 97.60%) como un sólido blanquecino. LCMS(ESI+): 598.3 (M+H).

Paso 5: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[7-[2-[1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

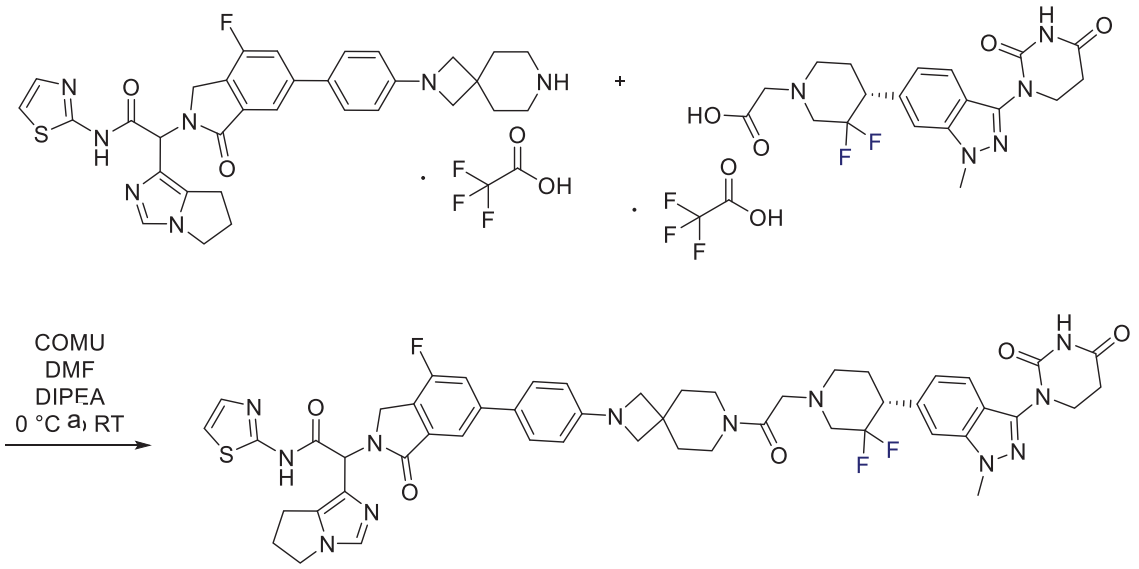


2-[6-[4-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida; ácido 2,2,2-trifluoroacético (250 mg, 351.26 µmoles), y clorhidrato de ácido 2-[1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (175.28 mg, 421.51 µmoles se mezclaron en *N,N*-dimetilformamida (5 mL). *N,N*-diisopropiletilamina (226.99 mg, 1.76 mmoles, 305.91 µL) se agregó a la mezcla de reacción a 0°C. Hexafluorofosfato de 1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)dimetilamino-morfolino-carbenio (180.52 mg, 421.51 µmoles) se agregó a la mezcla de reacción a 0ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla cruda se inyectó directamente en una columna de C18 (100 g) para purificación mientras se eluía (0% a 50% de acetonitrilo en 0.1% de acetato de amonio en agua durante 30 minutos, luego gradiente pronunciado hasta 100% de acetonitrilo). La fracción pura se congeló y se liofilizó para dar el **Compuesto 121** (140 mg, 143.52 µmoles, rendimiento al 40.86%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+): 959.3[M+H]. 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.53 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.71 (d, J = 10.80 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 9.60 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 6.48 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.79 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.80 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 4.26-4.23 (m, 1H), 4.21 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 4.02-3.98 (m, 2H), 3.69-3.65 (m, 4H), 3.52-3.48 (m, 4H), 2.90-2.83 (m, 4H), 2.82-2.71 (m, 2H), 2.59 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.89-1.61 (m, 10H), (las señales de protones oscurecidas por señales de agua y solventes).

EJEMPLO 122:

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[7-[2-[(4R)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,

Compuesto 122

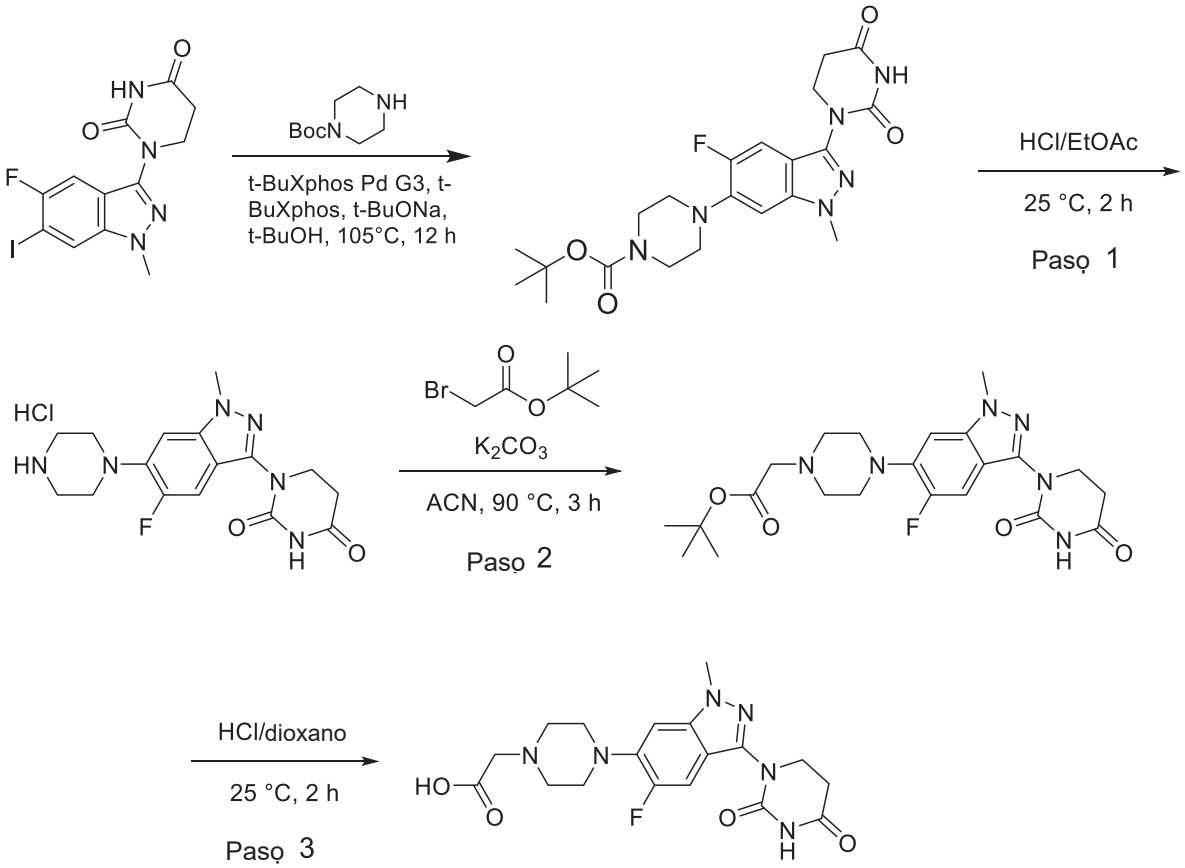


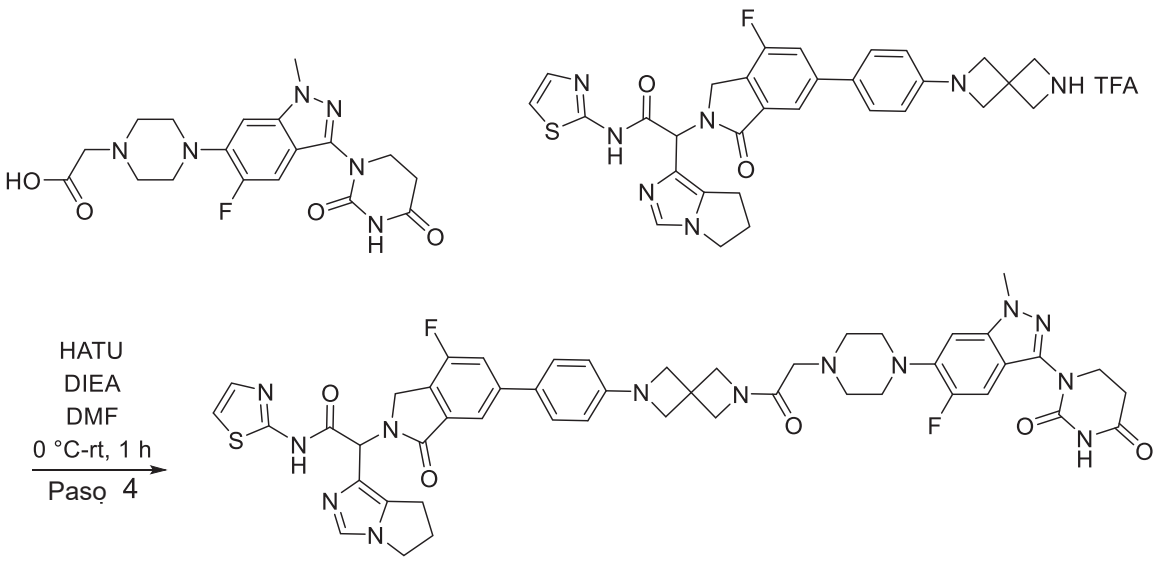
2-[6-[4-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida; ácido 2,2,2-trifluoroacético (150 mg, 210.75 µmoles), y ácido 2-[(4R)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acético, sal de ácido trifluoroacético (96.50 mg, 210.75 µmoles) se mezclaron en *N,N*-dimetilformamida (1.5 mL). *N,N*-diisopropiletilamina (136.19 mg, 1.05 mmoles, 183.55 µL) se agregó a la mezcla de reacción a 0°C. Hexafluorofosfato de 1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)dimetilamino-morfolino-carbenio (107.89 mg, 252.91 µmoles) se agregó a la mezcla de reacción a 0ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla cruda se inyectó directamente en una columna de C18 (100 g) para purificación mientras se eluía (0% a 50% de acetonitrilo en 0.1% de acetato de amonio en agua durante 30 minutos, luego gradiente pronunciado hasta 100% de acetonitrilo). La fracción pura se congeló y se liofilizó para dar el **Compuesto 122** (99.5 mg, 99.12 µmoles, rendimiento al 47.03%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+): 959.3[M+H]. 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.53 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (d, J = 10.80 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.80 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.93 (t, J = 6.80 Hz, 4H), 3.72-3.68 (m, 4H), 3.52-3.44 (m, 5H), 3.39 (s, 2H), 3.22-3.18 (m, 2H), 3.00 (d, J = 9.60

Hz, 1H), 2.78-2.70 (m, 5H), 2.50 (s, 2H), 2.33-2.23 (m, 1H), 1.90-1.84 (m, 3H), 1.75-1.73 (m, 2H).

EJEMPLO 123

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6-il]piperazin-1-il]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 123





Paso 1: *terc*-Butil 4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-carboxilato

A una solución de 1-(5-fluoro-6-yodo-1-metil-1H-indazol-3-il)dihidropirimidina-2,4(1H,3H)-diona (2.5 g, 6.44 mmoles) en t-BuOH (50 mL) se agregó *terc*-butil piperazin-1-carboxilato (2.40 g, 12.8 mmoles), t-BuONa (1.86 g, 19.3 mmoles), tBuXphos (2.74 g, 6.44 mmoles) y tBuBrettPhos Pd G3 (2.56 g, 3.22 mmoles), la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL), se extrajo con acetato de etilo (50 mL×3). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (ISCO®; 5 g de SepaFlash® Silica Flash Column, eluyente de 0 % a 20 % de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo, TLC: acetato de etilo/éter de petróleo = 2/1, R_f = 0.2) para producir *terc*-butil 4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)piperazin-1-carboxilato (944 mg, rendimiento al 30.3%) como un sólido color amarillo. LCMS (ESI+) : 447.2 (M+H); ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 7.63 (s, 1H), 7.35 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.99-3.87 (m, 3H), 3.70-3.60 (m, 4H), 3.14-3.01 (m, 4H), 2.87 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H).

Paso 2: 1-(5-fluoro-1-metil-6-piperazin-1-il-indazol-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona

Una mezcla de *terc*-butil 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6-il]piperazin-1-carboxilato (490 mg, 1.10 mmoles) en cloruro de hidrógeno (4 M en acetato de etilo, 4.90 mL) se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida para dar clorhidrato de 1-(5-fluoro-1-metil-6-piperazin-1-il-indazol-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona (400 mg, 971.74 µmoles, rendimiento al 89%) como un sólido color marrón. LCMS (ESI): m/z 347.3 $[M+H]^+$

Paso 3: *terc*-Butil 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6-il]piperazin-1-il]acetato

A una suspensión de clorhidrato de 1-(5-fluoro-1-metil-6-piperazin-1-il-indazol-3-il)hexahidropirimidin-2,4-diona (200 mg, 522.44 µmoles) en acetonitrilo (5 mL) se agregaron *terc*-butil 2-bromoacetato (123 mg, 630.59 µmoles, 92.48 µL) y carbonato de potasio (181 mg, 1.31 mmoles, 79.04 µL). La mezcla se calentó a 90 °C y se agitó a 90 °C durante 3 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante columna de fase inversa (condiciones FA) para dar *terc*-butil 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6-il]piperazin-1-il]acetato (110 mg, 214.98 µmoles, rendimiento al 41%) como un sólido color amarillo. LCMS (ESI): m/z 461.3 $[M + H]^+$

Paso 4: Ácido 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6-il]piperazin-1-il]acético

Una mezcla de *terc*-butil 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6-il]piperazin-1-il]acetato (110 mg, 238.87 µmoles) en cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 5 mL, 20 mmoles) se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante una columna de fase inversa (usando ácido clorhídrico como un modificador de fase) para dar clorhidrato de ácido 2-[4-[3-(2, 4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6-il]piperazin-1-il]acético (100 mg, 208.69 µmoles, rendimiento al 87%) como un sólido color amarillo claro. LCMS (ESI): m/z 405.3 $[M + H]^+$

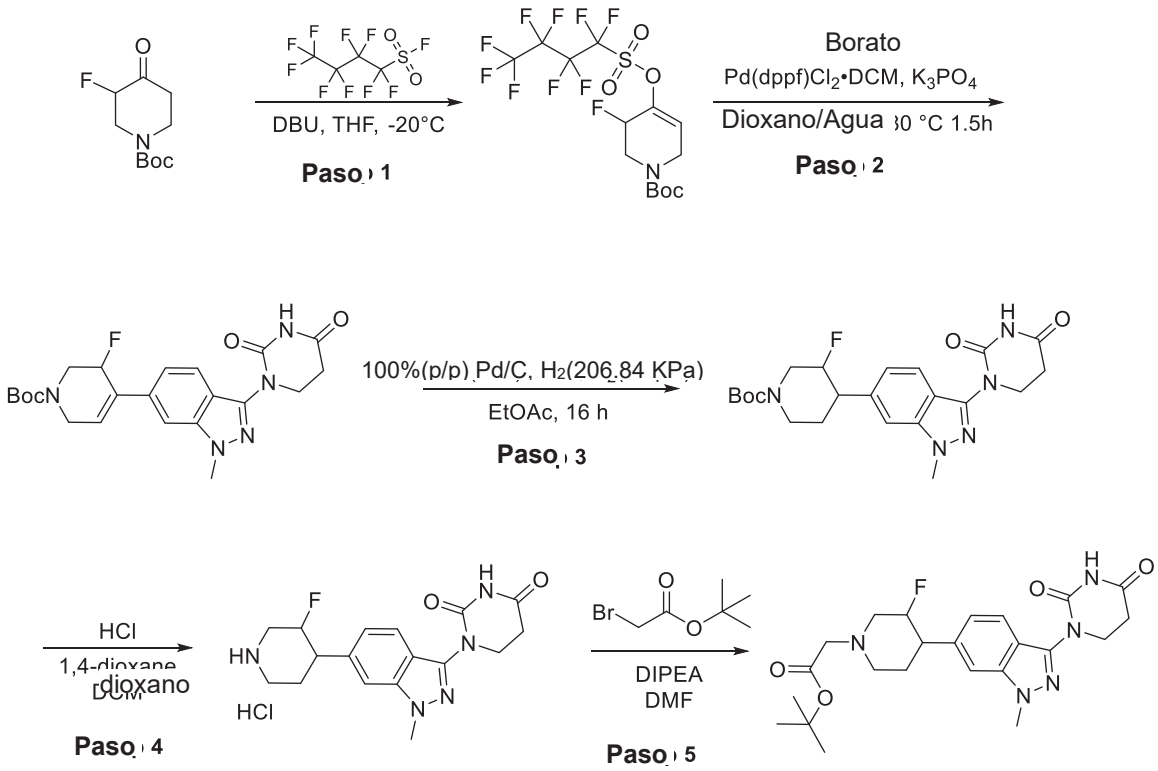
Paso 5: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6-il]piperazin-1-il]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

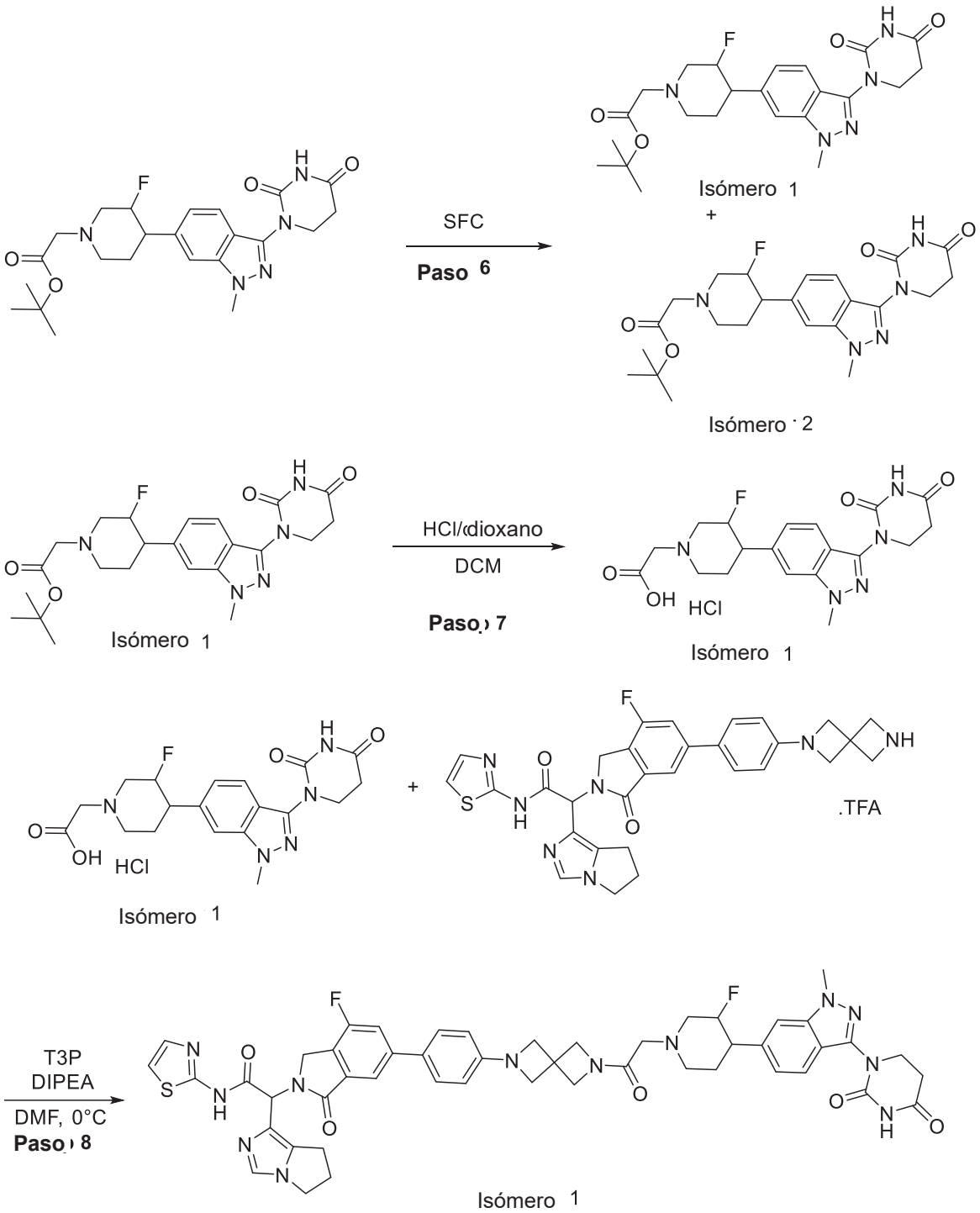
A una solución de clorhidrato de ácido 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6-il]piperazin-1-il]acético (66 mg, 149.71 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (0.4 mL) se agregaron hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (56 mg, 147.28 µmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (133 mg, 1.03 mmoles, 179.25 µL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0.5 h. Luego 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo [1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (80 mg, 117.01 µmoles) se agregó a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 0.5 h. La mezcla se filtró. El filtrado se purificó por medio de HPLC prep (flujo: 30 mL/min; gradiente: de 22%-52% de acetonitrilo en agua durante 8 min; columna: Phenomenex Gemini-NX C18 75 × 30 mm × 3 µm) y se liofilizó para dar el **Compuesto 123** (36.43 mg, 37.72 µmoles, rendimiento al 26%) como un sólido color gris. LCMS (ESI): m/z 956.8 $[M + H]^+$, ^{1}H-RMN

(400 MHz, DMSO-*d6*) δ = 12.50 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.70 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.46 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.12 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.82 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 4.50 - 4.42 (m, 2H), 4.20 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.12 - 4.07 (m, 2H), 4.06 - 3.92 (m, 7H), 3.89 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.20 - 2.96 (m, 6H), 2.80 - 2.69 (m, 3H), 2.68 - 2.60 (m, 4H), 2.57 - 2.51 (m, 2H), 2.47 - 2.42 (m, 1H).

EJEMPLO 124

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3-fluoro-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, isómero 1, Compuesto 124





Paso 1: *terc*-Butil 3-fluoro-4-(1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutilsulfoniloxi)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato

A una solución de *terc*-butil 3-fluoro-4-oxo-piperidin-1-carboxilato (20.5 g, 94.37 mmoles) y DBU (43.10 g, 283.10 mmoles, 42.67 mL) en tetrahidrofurano (800 mL) se agregó una solución de

1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonil fluoruro (85.52 g, 283.10 mmoles, 49.72 mL) en tetrahidrofurano (800 mL) gota a gota a 0°C. La mezcla se calentó a 20°C y se agitó durante 1 h. La mezcla se vertió en agua (1.5 L). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (1 L x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2.5 L), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (ISCO®; 330 g SepaFlash® Silica Flash Column, eluyente de 0~20 % de acetato de etilo/gradiente de éter de petróleo a 100 ml/min) para dar *terc*-butil 3-fluoro-4-(1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutilsulfoniloxi)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato (41.8 g, 83.71 mmoles, rendimiento al 88.71%) se obtuvo como un sólido color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$-*d*) δ ppm 6.20 (br s, 1 H), 5.02 (br d, *J*=10.40 Hz, 1 H), 4.30 - 4.74 (m, 2 H), 3.81 (br s, 1 H), 3.29 - 3.45 (m, 1 H), 1.49 (s, 9 H)

Paso 2: *terc*-Butil 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3-fluoro-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato

A una mezcla de *terc*-butil 3-fluoro-4-(1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutilsulfoniloxi)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato (28.32 g, 56.72 mmoles), 1-[1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona (7 g, 18.91 mmoles) y K_3PO_4 (8.03 g, 37.82 mmoles) en 1,4-dioxano (100 mL) y agua (10 mL) se agregó $Pd(dppf)Cl_2 \bullet CH_2Cl_2$ (1.38 g, 1.89 mmoles) bajo N_2. La mezcla se agitó a 80°C durante 1.5 h. La mezcla se vertió en agua (500 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 mL x 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (400 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1 a 0/1) para producir *terc*-butil 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3-fluoro-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato (7 g, 15.63 mmoles, rendimiento al 82.65%) como un sólido color amarillo.

Paso 3: *terc*-Butil 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3-fluoro-piperidin-1-carboxilato

A una solución de *terc*-butil 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3-fluoro-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato (3 g, 6.76 mmoles) en acetato de etilo (45 mL) se agregó paladio, 10 % sobre carbono, seco (3.00 g, 28.19 mmoles) bajo N_2. La suspensión se desgasificó bajo vacío y se purgó con H_2 tres veces. La mezcla se agitó a H_2 (206843 Pa) a 30 °C durante 16 h. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó HPLC prep (columna: Phenomenex Synergi Max-RP 250*50mm*10 µm; fase móvil: [agua (0.225% de ácido fórmico)-acetonitrilo]; B%: 35%-65%, 18 min) para dar *terc*-butil 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3-fluoro-piperidin-1-carboxilato (1.2 g, 2.42 mmoles, rendimiento al 35.84%) como un sólido color amarillo.

Paso 4: 1-[6-(3-fluoro-4-piperidil)-1-metil-indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona

A la mezcla de *terc*-butil 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3-fluoro-piperidin-1-carboxilato (1 g, 2.24 mmoles) en diclorometano (5 mL) se agregó solución de cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 5 mL, 20 mmoles). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar clorhidrato de 1-[6-(3-fluoro-4-piperidil)-1-metil-indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona (0.9 g, 2.05 mmoles, rendimiento al 91.35%) como un sólido color blanco. LCMS (ES+): 346.4 $[M + H]^+$

Paso 5: *terc*-Butil 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3-fluoro-1-piperidil]acetato

A una solución de clorhidrato de 1-[6-(3-fluoro-4-piperidil)-1-metil-indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona (0.9 g, 2.27 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (1.17 g, 9.07 mmoles, 1.58 mL) en *N,N*-dimetilformamida (9 mL) se agregó gota a gota terc-butil 2-bromoacetato (442.21 mg, 2.27 mmoles, 332.49 µL) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (300 mL) y se extrajo con acetato de etilo (300 mL × 2). 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 dar *terc*-butil 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3-fluoro-1-piperidil]acetato (0.9 g, 1.94 mmoles, rendimiento al 85.53%) como un sólido color blanco. LCMS (ES+): 460.3 $[M + H]^+$

Paso 6: *terc*-Butil 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3-fluoro-1-piperidil]acetato, isómero 1 y *terc*-butil 2-[(3S,4R)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3-fluoro-1-piperidil]acetato, isómero 2

Terc-butil 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3-fluoro-1-piperidil]acetato racémico (900 mg, 1.96 mmoles) fue separado por SFC prep. (Preparación de muestra: Muestra disuelta en etanol:diclorometano (4:1) (90 mL). Instrumento: Thar 80 SFC; Fase móvil: 35% de metanol (+0.1% de amoniaco) en CO_2 supercrítico; Velocidad de flujo: 60 g/min; Tiempo del ciclo: 5.4 minutos; tiempo total: 120 min; Volumen de inyección única: 4.0 mL; Contrapresión: 100 bar para mantener el CO_2 en flujo supercrítico) para obtener dos conjuntos de fracciones.

Las primeras fracciones eluidas se evaporaron a presión reducida para producir *terc*-butil 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3-fluoro-1-piperidil]acetato, isómero 1 (260 mg, 503.58 µmoles, rendimiento al 25.71%) como un sólido color blanco. SFC (Columna: Chiral OJ-3 50x4.6 mm, tamaño de partícula 3 µm, Fase móvil: 5% a 40% de EtOH (+0.05% de dietetilamina) en CO_2, Velocidad de flujo: 3 mL/min; Temperatura: 35ºC, Presión: 100 Bar.): Rt = 1.446 min (>95%ee)

Las segundas fracciones eluidas se evaporaron a presión reducida para producir *terc*-butil 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3-fluoro-1-piperidil]acetato, isómero 2 (260 mg, 537.53 µmoles, rendimiento al 27.44%) como un sólido color blanco. SFC (Columna: Chiral OJ-3 50x4.6 mm, tamaño de partícula 3 µm, Fase móvil: 5% a 40% de EtOH en CO_2, Velocidad de flujo: 3 mL/min; Temperatura: 35ºC, Presión: 100 Bar.): Rt = 1.687 min. (99.6% ee).

Paso 7: Ácido 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3-fluoro-1-piperidil]acético, isómero 1

terc-Butil 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3-fluoro-1-piperidil]acetato, isómero 1 (170.0 mg, 369.96 µmoles) se disolvió en diclorometano (2 mL) y ácido clorhídrico 4M en 1,4-dioxano (2 mL) se agregó. La mezcla resultante se agitó a 40 ºC durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico y se filtró para dar clorhidrato de ácido 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3-fluoro-1-piperidil]acético, isómero 1 (180 mg, 368.29 µmoles, rendimiento al 99.55%) como un sólido color blanco. LCMS (ESI+): 404.2 $[M + H]^+$

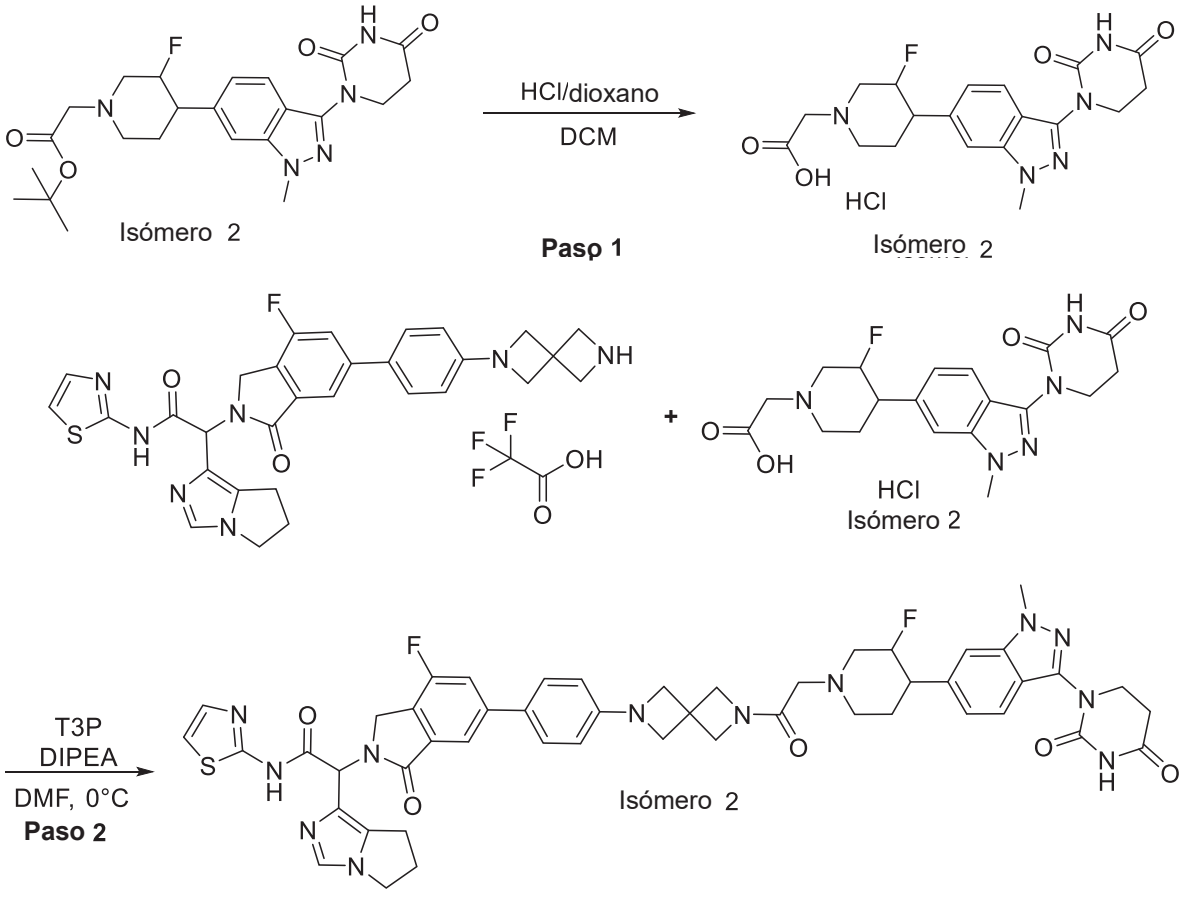
Paso 8: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[(4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3-fluoro-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, isómero 1

A una solución de clorhidrato de ácido 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3-fluoro-1-piperidil]acético, isómero 1 (180 mg, 409.21 µmoles) y solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso de acetato de etilo) (182.4 µL, 195.31 mg, 613.82 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (2.5 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (498.93 µL, 370.21 mg, 2.86 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 20 min, 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (223.82 mg, 327.37 µmoles) se agregó. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. A la mezcla se agregó solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en acetato de etilo) (117.18 mg, 368.29 µmoles). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters Xbridge C18 150 x 50 mm, tamaño de partícula de 10 µm, fase móvil: 22%-52% acetonitrilo en agua, Tiempo de ejecución: 10 min) para dar el **Compuesto 124** (149.55 mg, 156.59 µmoles, rendimiento al 38.27%) como un sólido color blanco. LCMS (ES+): 955.6 $[M + H]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.78 - 12.21 (m, 1H), 10.55 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.61 - 7.56 (m, 2H), 7.52 - 7.41 (m, 2H), 7.23 (br d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.13 (s, 1H), 4.99 - 4.72 (m, 2H), 4.47 (br d, *J* =

4.0 Hz, 2H), 4.21 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.06 - 3.95 (m, 9H), 3.91 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.21 - 3.08 (m, 3H), 3.03 - 2.89 (m, 2H), 2.75 (br t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.58 - 2.54 (m, 2H), 2.48 - 2.42 (m, 2H), 2.38 - 2.27 (m, 2H), 1.78 - 1.66 (m, 1H).

EJEMPLO 125

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3-fluoro-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, isómero 2, Compuesto 125



Paso 1: Ácido 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3-fluoro-1-piperidil]acético

Terc-butil 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3-fluoro-1-piperidil]acetato, isómero 2 (160.0 mg, 348.2 µmoles) se disolvió en diclorometano (2 mL) y se agregó cloruro de hidrógeno (solución 4 M en 1,4-dioxano, 2 mL, 8 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 40 ºC durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico y se filtró para dar ácido 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3-

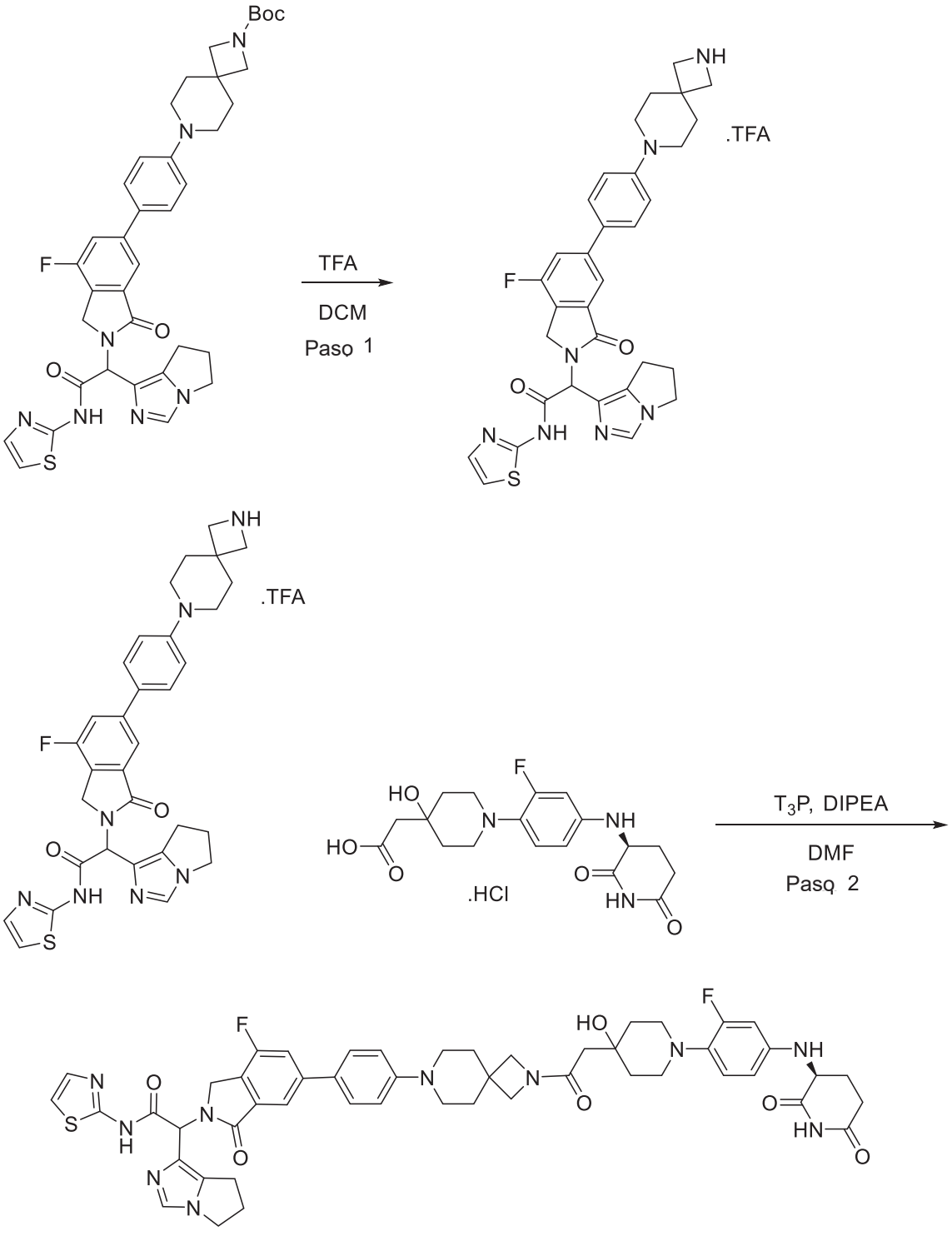
fluoro-1-piperidil]acético, isómero 2, clorhidrato (170 mg, 347.83 µmoles, rendimiento al 99.90%) como un sólido color blanco.
LCMS (ES+): m/z 404.2 $[M + H]^+$

Paso 2: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[(3S,4R)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3-fluoro-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

A una solución de clorhidrato de ácido 2-[(3S,4R)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3-fluoro-1-piperidil]acético (170 mg, 386.48 µmoles) y y solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en acetato de etilo) (184.46 mg, 579.72 µmoles, 172 µL) en *N,N*-dimetilformamida (2.5 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (349.64 mg, 2.71 mmoles, 471.21 µL). La mezcla se agitó a 0°C durante 20 min, 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (211.38 mg, 309.18 µmoles) se agregó, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. A la mezcla se le agregó solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en acetato de etilo) (110.67 mg, 347.83 µmoles). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Waters Xbridge C18 150*50mm, 10 µm, fase móvil: 22%-52% de acetonitrilo en agua, Tiempo de ejecución: 10 min) para dar el **Compuesto 125** (118.69 mg, 124.28 µmoles, rendimiento al 32.16%) como un sólido color blanco. LCMS (ES+): m/z 955.6$[M+H]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.72 - 12.27 (m, 1H), 10.55 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.73 - 7.68 (m, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.23 (br s, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.13 (s, 1H), 4.97 - 4.76 (m, 2H), 4.54 - 4.43 (m, 2H), 4.22 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.08 - 3.95 (m, 9H), 3.92 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.00 (br s, 2H), 2.76 (br t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.61 - 2.54 (m, 2H), 2.49 - 2.43 (m, 2H), 2.39 - 2.26 (m, 2H), 1.80 - 1.67 (m, 1H)

EJEMPLO 126

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 126



Paso 1: 2-[6-[4-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida

A una solución de *terc*-butil 7-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-carboxilato (300 mg, 429.91 µmoles) en diclorometano (5 mL) se agregó ácido trifluoroacético (2.22 g, 19.47 mmoles, 1.50 mL), la mezcla se agitó a 25 durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico y se filtró para proporcionar 2-[6-[4-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (300 mg, 421.51 µmoles, rendimiento al 98.05%) como un sólido color amarillo.

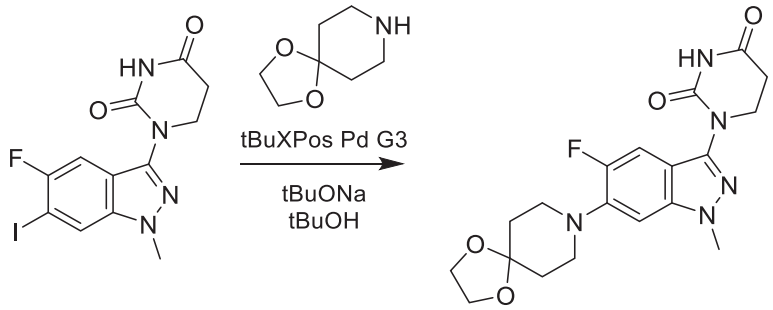
Paso 2: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

A una solución de clorhidrato de ácido 2-[1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (130 mg, 312.62 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (6 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (282.82 mg, 2.19 mmoles, 381.16 µL) y solución de anhídrido propilfosfónico (50% en peso de acetato de etilo) (298.41 mg, 468.93 µmoles, 261 µL) a 0 °C durante 15 min, 2-[6-[4-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (200.25 mg, 281.36 µmoles) se agregó, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Solución de anhídrido propilfosfónico (50% en peso de acetato de etilo) (99.47 mg, 156.31 µmoles) se agregó, la mezcla se agitó a 0 °C durante otra 1 h. La mezcla se vertió en agua (30 mL) y se neutralizó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 mL). Un sólido blanco se precipitó, que se recolectó por filtración. El sólido se disolvió en diclorometano y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (Columna: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3um;fase móvil: [agua-acetonitrilo]; Tiempo en gradiente: 8 minutos) para dar el **Compuesto 126** (64.87 mg, 67.64 µmoles, rendimiento al 21.64%) como un sólido color blanco. LCMS (ESI): m/z 959.6 $[M + H]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.63 - 12.43 (m, 1H), 10.78 (s, 1H), 7.78 - 7.71 (m, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.26 (br, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.86 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.54 - 6.46 (m, 1H), 6.44 - 6.39 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.86 - 4.75 (m, 2H), 4.29 - 4.17 (m, 2H), 4.06 - 3.90 (m, 4H), 3.63 (s, 2H), 3.26 - 3.18 (m, 4H), 2.95 - 2.81 (m, 4H), 2.59 (s, 2H), 2.12 - 2.06 (m, 1H), 1.92 - 1.71 (m, 7H), 1.64 (br, 2H).

EJEMPLO 127

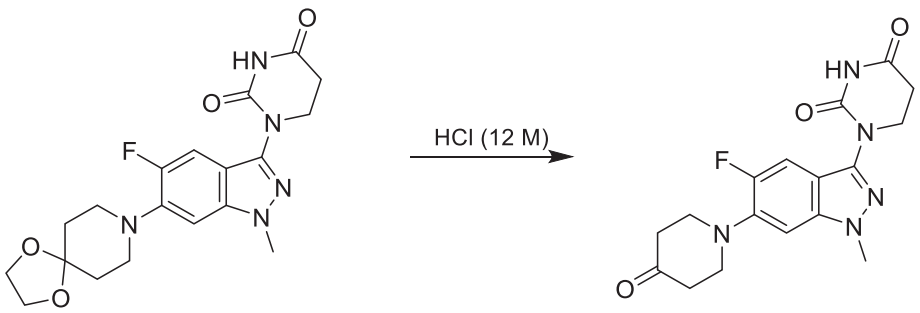
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6-il]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 127

Paso 1: 1-(5-fluoro-1-metil-6-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-1H-indazol-3-il)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona



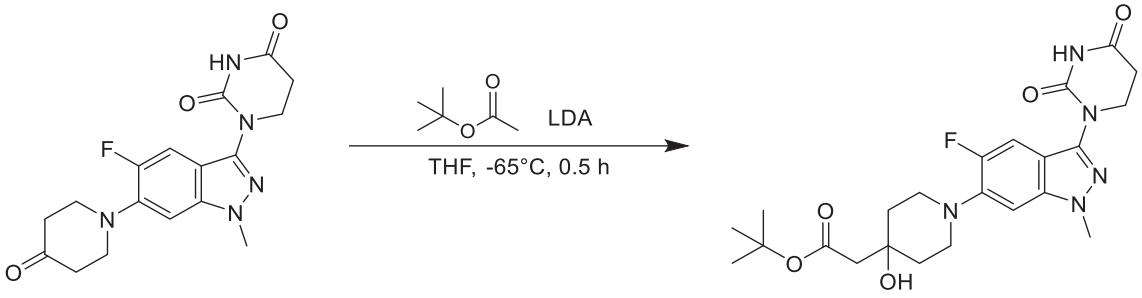
A una mezcla de 1-(5-fluoro-6-yodo-1-metil-1H-indazol-3-il)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona (10.0 g, 25.8 mmoles) y 1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decano (10.0 g, 69.8 mmoles, 8.93 mL) en t-BuOH (150 mL) se agregó t-BuONa (7.43 g, 77.3 mmoles), tBuXPhos (10.94 g, 25.76 mmoles) y tBuXPhos Pd G3 (10.2g, 12.9 mmoles) en una atmósfera de N_2 a 25 °C. Luego la mezcla se agitó a 105°C durante 12 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se extinguió con **cloruro de amonio saturado y acuoso (200** mL), se extrajo con **acetato de etilo** (200 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con **salmuera (50** mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, **éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1** a 1**/5, TLC: éter de petróleo/acetato de etilo = 1/2, R_f = 0.19**) para dar 1-(5-fluoro-1-metil-6-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-1H-indazol-3-il)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona (6.00 g, 10.3 mmoles, rendimiento al 40.2%, pureza al 70%) como un sólido color marrón claro. LCMS: 404.2 (M+H), ^{1}HRMN: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.52 (s, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 7.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.94 (s, 4H), 3.92-3.87 (m, 3H), 3.35-3.33 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 4H), 2.74 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.82 (br t, J = 5.3 Hz, 4H)

Paso 2: 1-(5-fluoro-1-metil-6-(4-oxopiperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona



A una solución de 1-(5-fluoro-1-metil-6-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)-1H-indazol-3-il)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona (5.00 g, 8.55 mmoles) se agregó ácido clorhídrico (Concentrado 36%, 70.4 g, 695 mmoles, 69.0 mL). La mezcla se agitó a 20°C durante 5 h. La mezcla de reacción se basificó con bicarbonato de sodio acuoso saturado a pH = 7 ~ 8, se extrajo con **acetato de etilo** (200 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con **salmuera** (50**0** mL), se secaron sobre **sulfato de sodio**, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, **éter de petróleo/acetato de etilo = 1/1** a 5**/1, TLC**：**éter de petróleo/acetato de etilo = 1/2, R_f = 0.19**) para dar 1-(5-fluoro-1-metil-6-(4-oxopiperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona (3.60 g, crudo) como un sólido color amarillo y se confirmó por medio de LCMS (ESI+): 360.2 (M+H)

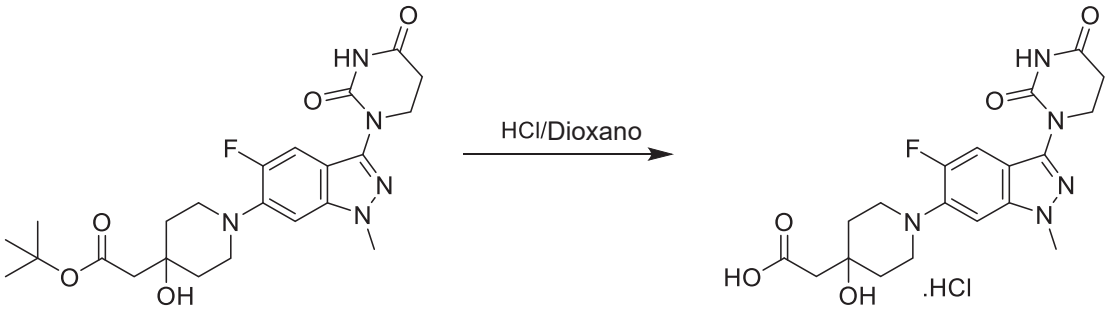
Paso 3: *terc*-butil 2-(1-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetato



A una solución de *terc*-butil acetato (15.0 g, 129 mmoles, 17.3 mL) en tetrahidrofurano (75.0 mL) se agregó LDA (2.00 M, 67.8 mL) a -70 °C y la mezcla se agitó a -70 °C durante 1 h bajo nitrógeno. La mezcla de *terc*-butil acetato-LDA (0.8 M, 68.9 mL, 55 mmoles) se agregó gota a gota a -65 °C A una solución del compuesto 1-(5-fluoro-1-metil-6-(4-oxopiperidin-1-il)-1H-indazol-3-il)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona (3.30 g, 7.87 mmoles) en tetrahidrofurano (100 mL). La mezcla se agitó a -65°C durante 0.5 horas bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se extinguió con **cloruro de amonio ac. sat. (100** mL) a -65°C, se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con **acetato de etilo (100** mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (**150** mL), se secaron sobre **sulfato de sodio**, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo

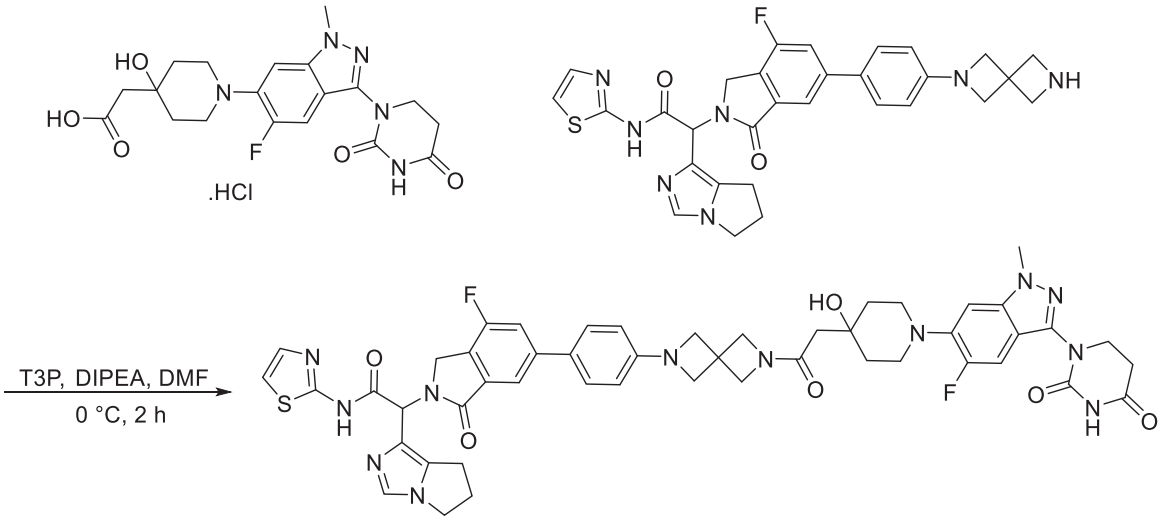
se purificó por HPLC de fase inversa (0.1 % de ácido clorhídrico en agua; acetonitrilo) para dar el compuesto *terc*-butil 2-(1-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetato (2.00 g, 4.21 mmoles, rendimiento al 53.4%) como un sólido color blanco. LCMS (M+H): 476.4 (M+H), ^{1}H-RMN: (400 MHz, CDCl3) δ 7.61 (br s, 1H), 7.51-7.33 (m, 1H), 4.18-4.07 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.45-3.22 (m, 2H), 2.89 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.50 (br s, 2H), 1.89 (br d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 1.67-1.60 (m, 4H), 1.50 (s, 9H)

Paso 4: Ácido 2-[1-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6-il]-4-hidroxi-4-piperidil]acético



A una solución del compuesto *terc*-butil 2-(1-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetato (2.00 g, 4.21 mmoles) en diclorometano (10.0 mL) se agregó cloruro de hidrógeno (4.00 M en 1,4-dioxano, 42.1 mL, 168 mmoles) y la mezcla se agitó a 25°C durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó con HPLC preparativa (ácido clorhídrico al 0.1 %) para dar clorhidrato de ácido 2-[1-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6-il]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (1.00 g, 2.15 mmoles, rendimiento al 51.11%) como un sólido color amarillo. LCMS (ESI+): 420.1, ^{1}HRMN: (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.52 (s, 1H), 7.40-7.30 (m, 1H), 7.19 (br d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.56 (s, 1H), 3.23-3.05 (m, 4H), 2.73 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.97-1.84 (m, 2H), 1.75 (br d, *J* = 12.8 Hz, 2H)

Paso 5: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6-il]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

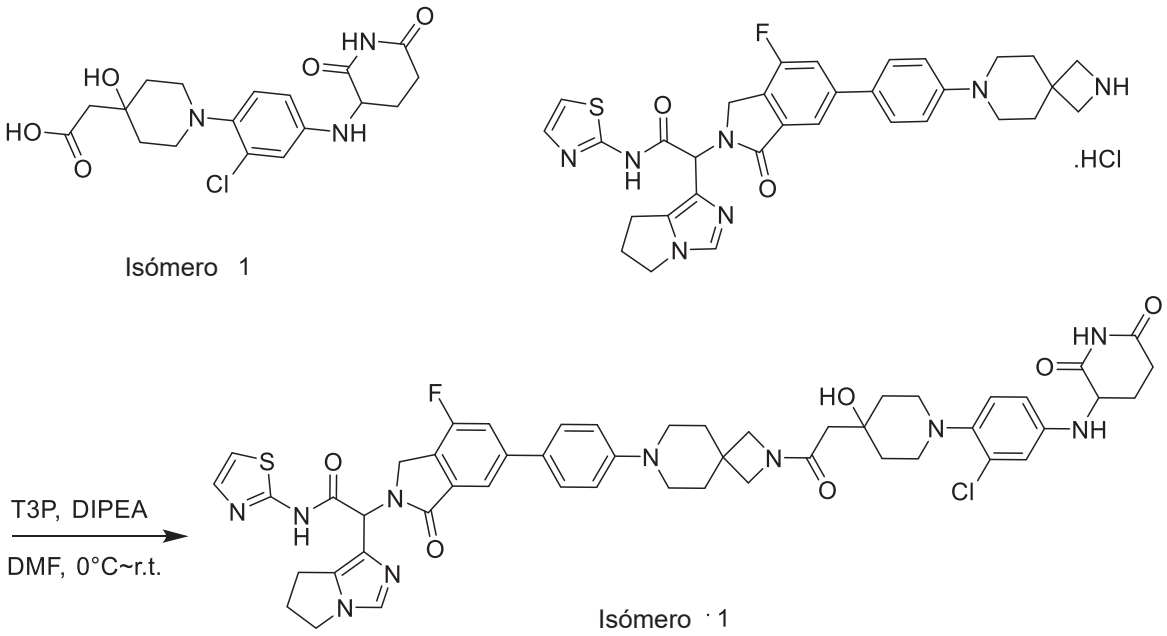


A una solución de clorhidrato de ácido 2-[1-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6-il]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (200 mg, 438.72 µmoles) y solución de anhídrido propilfosfónico (50% en peso de acetato de etilo) (209.39 mg, 658.09 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (3 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (396.91 mg, 3.07 mmoles, 534.93 µL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min, 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (239.96 mg, 350.98 µmoles) se agregó. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Se agregó solución de anhídrido propilfosfónico (50% en peso en acetato de etilo) (125.63 mg, 394.85 µmoles) La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (Columna: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 mm; 3 µm; fase móvil: 22%-52% a acetonitrilo en agua; Tiempo de ejecución: 8 min) para dar el **Compuesto 127** (164.87 mg, 164.69 µmoles, rendimiento al 37.54%) como un sólido color blanco. LCMS (ES+): m/z 971.4 $[M + H]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.49 (br s, 1H), 10.53 (br s, 1H), 7.78 - 7.68 (m, 2H), 7.68 - 7.56 (m, 3H), 7.48 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.14 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.80 (br d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.21 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.05 - 3.92 (m, 9H), 3.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.16 (br d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.10 - 2.99 (m, 2H), 2.73 (br t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.57 - 2.52 (m, 2H), 2.49 - 2.41 (m, 2H), 2.26 (s, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 2H), 1.74 - 1.66 (m, 2H)

EJEMPLO 128

2-[6-[4-[2-[2-[1-[2-cloro-4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, isómero 1,

Compuesto 128



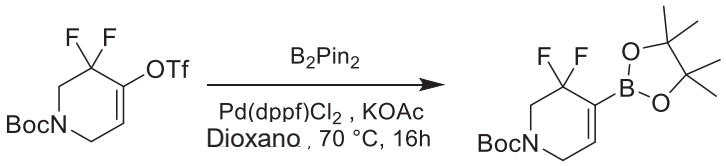
A una solución de clorhidrato de ácido 2-[1-[2-cloro-4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (300 mg, 693.97 µmoles) y solución de anhídrido propilfosfónico (50% en peso de acetato de etilo) (331.21 mg, 1.04 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (6 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (627.83 mg, 4.86 mmoles, 846.14 µL). La mezcla se agitó a 0°C durante 20 min, 2-[6-[4-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (370.44 mg, 520.47 µmoles) se agregó. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. A la mezcla se le agregó solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en acetato de etilo) 198.73 mg, 624.57 µmoles). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se purificó por HPLC prep. (Columna: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30 mm, 3 µm; fase móvil: 28%-58% de acetonitrilo en agua, Tiempo de ejecución: 8 min) para dar el **Compuesto 128** (91.57 mg, 93.87 µmoles, rendimiento al 13.53%) como un sólido color blanco. LCMS (ES+): m/z 975.4 $[M + H]^+$, ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.51 (br s, 1H), 10.76 (s, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (br d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.30 - 7.18 (m, 1H), 7.05 (br d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.86 - 4.75 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.05 - 3.91 (m, 4H), 3.63 (s, 2H), 3.27 - 3.17 (m, 4H), 2.92 - 2.69 (m, 6H), 2.56 - 2.52 (m, 2H), 2.47

- 2.44 (m, 1H), 2.24 (s, 2H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 1.79 (br s, 8H), 1.68 - 1.61 (m, 2H).

EJEMPLO 129

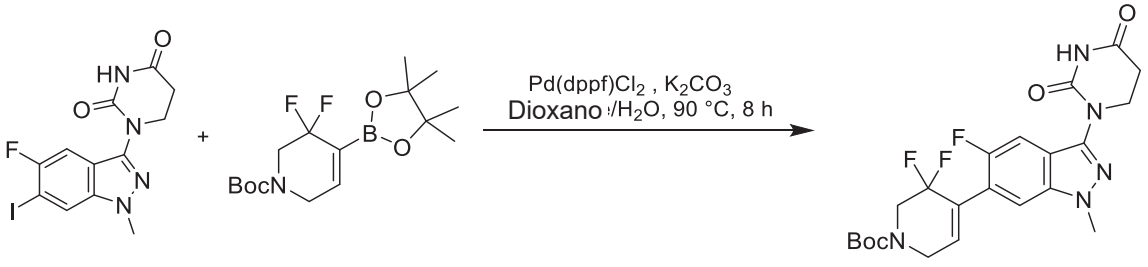
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, isómero 1, Compuesto 129

Paso 1: *terc*-Butil 3,3-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato



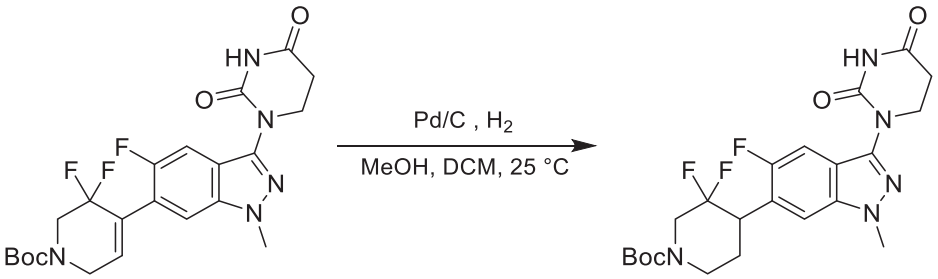
Una mezcla del compuesto *terc*-butil 3,3-difluoro-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato (2.70 g, 7.35 mmoles), B_2Pin_2 (2.24 g, 8.82 mmoles), dppf (122 mg, 220 µmoles), $Pd(dppf)Cl_2$ (161 mg, 220 µmoles) y KOAc (2.53 g, 25.7 mmoles) en 1,4-dioxano (30 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se filtró, la torta filtrada se lavó con acetato de etilo (50 mL). El filtrado se diluyó con agua (50 mL), se extrajo con acetato de etilo 100 mL (50 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con **salmuera (30** mL) , se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo / acetato de etilo = 1/0 to 10/1, TLC: éter de petróleo / acetato de etilo = 8/1, R_f = 0.34) para dar el compuesto *terc*-butil 3,3-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato (1.10 g, 3.19 mmoles, rendimiento al 43.35%) como un sólido color amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 6.92-6.70 (m, 1H), 3.99 (br s, 2H), 3.80 - 3.63 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.23 (s, 12H).

Paso 2: *terc*-butil 4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoro-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato



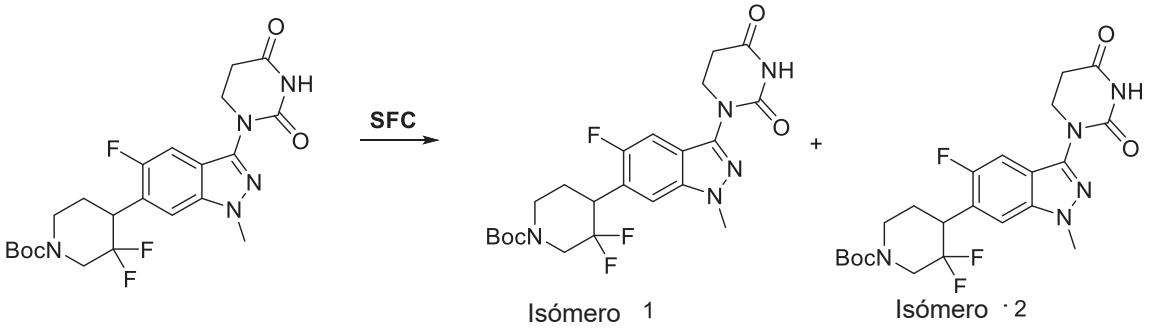
Una mezcla del compuesto *terc*-butil 3,3-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato (1.07 g, 3.09 mmoles), 1-(5-fluoro-6-yodo-1-metil-1H-indazol-3-il)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona (1.00 g, 2.58 mmoles), K_2CO_3 (1.07 g, 7.73 mmoles) y $Pd(dppf)Cl_2$ (188 mg, 257 µmoles) en dioxano (10.0 mL) y agua (1.00 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y se agitó a 90 °C durante 8 h bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL), se extrajo con acetato de etilo 100 mL (50 mL × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera 50 mL (25 mL × 2), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC preparativa (se utilizó ácido trifluoroacético como un modificador de fase) para dar *terc*-butil 4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoro-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato (800 mg, 1.50 mmoles, rendimiento al 58.2%) como un sólido color amarillo. LCMS (ESI+): 480.2 (M+H).

Paso 3: *terc*-butil 4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato

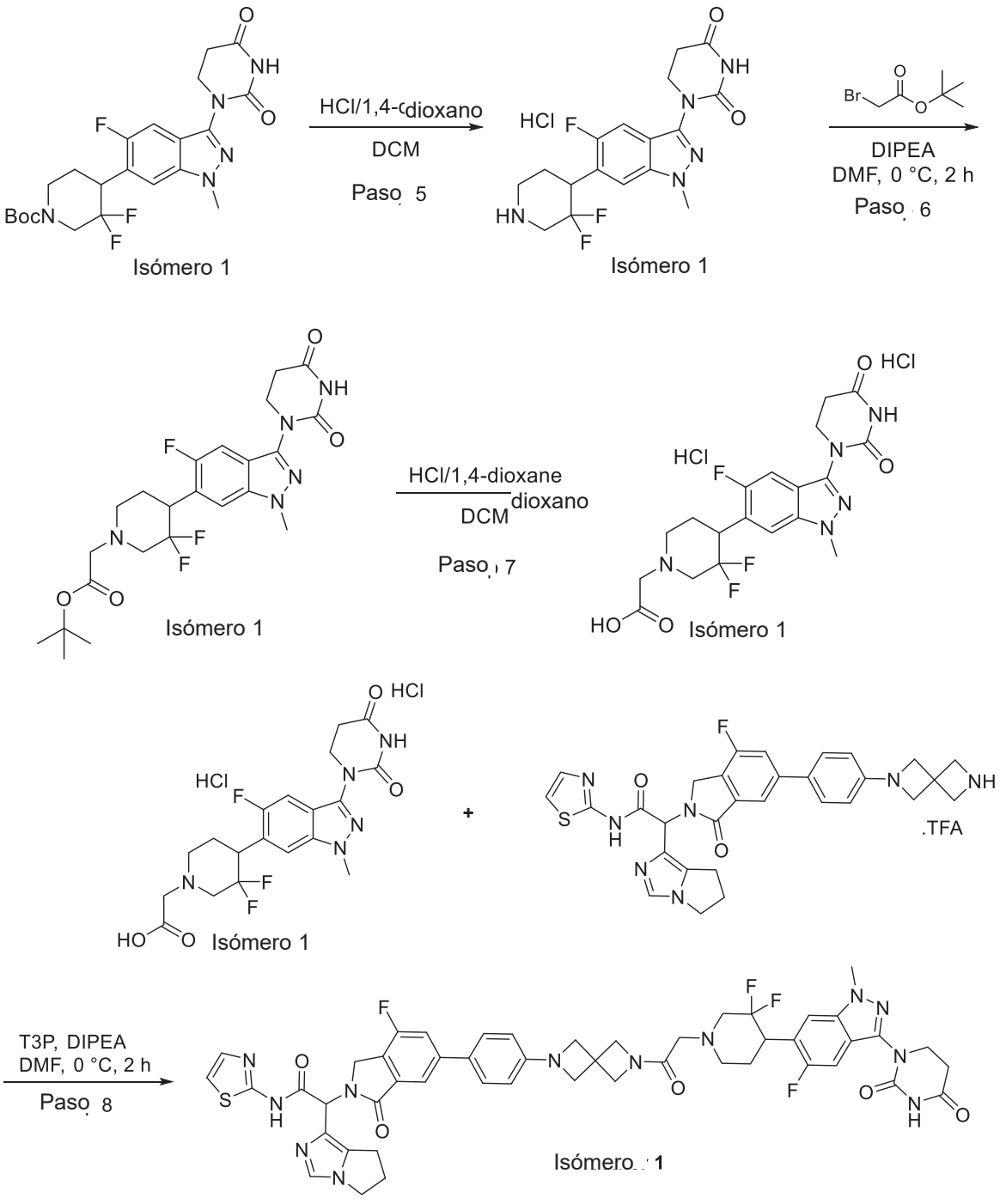


Una mezcla de *terc*-butil 4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoro-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato (800 mg, 1.67 mmoles) en diclorometano (5.00 mL) y metanol (10.0 mL) se agregó paladio, 10% sobre carbono (800 mg) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h bajo una atmósfera de hidrógeno (103421 Pascales). La mezcla de reacción se filtró, la torta filtrada se lavó con metanol (50 mL) y diclorometano (50 mL). El filtrado se concentró a presión reducida para dar un residuo, que se trituró con tetrahidrofurano (5 mL) a 25 °C durante 10 min para producir *terc*-butil 4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato (485 mg, 926 µmoles, rendimiento al 55.5%) se obtuvo como un sólido color amarillo. LCMS (ESI+): 504.2 (M+Na), ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.56 (s, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.42 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.37-4.06 (m, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.06-3.96 (m, 1H), 3.90 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.84-3.69 (m, 1H), 2.74 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.31 (br d, J = 1.6 Hz, 1H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.43 (s, 9H).

Paso 4: *terc*-Butil 4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato, isómero 1 y *terc*-butil 4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato, isómero 2



terc-Butil 4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato (500 mg) se separó por SFC prep. Instrumento: Sistema Waters 80Q Preparative SFC; Columna: Columna Chiralpak IG , 250×30mm I.D., tamaño de partícula 10 µm; Fase móvil: Fase A para CO_2 supercrítico, Fase B para alcohol isopropílico:acetonitrilo (3:1); Elución isocrática: 30% Fase, B (70% Fase A); Velocidad de flujo: 60g/min; tiempo del ciclo: 5.35min; Contrapresión: 100 bar para mantener el CO_2 en flujo supercrítico. El primer conjunto de fracciones se evaporó para producir *terc*-butil 4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato, isómero 1 (210 mg, 99.9 %ee). El segundo conjunto de fracciones se evaporó para producir *terc*-butil 4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato, isómero 2 (200 mg, 99.7%ee)



Paso 5: 1-[6-[3,3-difluoro-4-piperidil]-5-fluoro-1-metil-indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona, isómero 1

A una solución de *terc*-butil 4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-5-fluoro-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-carboxilato, isómero 1 (200.00 mg, 415.40 µmoles) en diclorometano (2 mL) se agregando ácido clorhídrico en dioxano (4 M, 2 mL), la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La

mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente. El producto crudo se trituró con éter de petróleo (20 mL) durante 15 min para dar clorhidrato de 1-[6-[3,3-difluoro-4-piperidil]-5-fluoro-1-metil-indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona, isómero 1 (150 mg, 359.01 µmoles, rendimiento al 86.43%) como un sólido color blanco. LCMS (ESI): m/z 382.0 $[M + H]^+$

Paso 6: *terc*-Butil 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetato, isómero 1

A una solución de 1-[6-[3,3-difluoro-4-piperidil]-5-fluoro-1-metil-indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona, isómero 1 clorhidrato (150 mg, 393.34 µmoles) y N,N-diisopropiletilamina (305.01 mg, 2.36 mmoles, 411.06 µL) en *N,N*-dimetilformamida (5 mL) se agregó *terc*-butil 2-bromoacetato (191.80 mg, 983.34 µmoles, 144.21 µL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 mL), se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se trituró con éter de petróleo (6 mL) durante 15 min para dar *terc*-butil 2-[(4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetato, isómero 1 (160 mg, 322.91 µmoles, rendimiento al 82.09%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI): m/z 496.2 $[M + H]^+$

Paso 7: Ácido 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acético, isómero 1

A una solución de *terc*-butil 2-[(4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetato, isómero 1 (160.00 mg, 322.91 µmoles) en diclorometano (2 mL) se agregó ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (4 M, 2 mL), la mezcla se agitó a 40 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente. El producto crudo se trituró con éter de petróleo (50 mL) durante 15 min para dar clorhidrato de ácido 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acético, isómero 1 (150 mg, 315.23 µmoles, rendimiento al 97.62%) como un sólido color blanco. LCMS (ESI): m/z 440.4 $[M + H]^+$

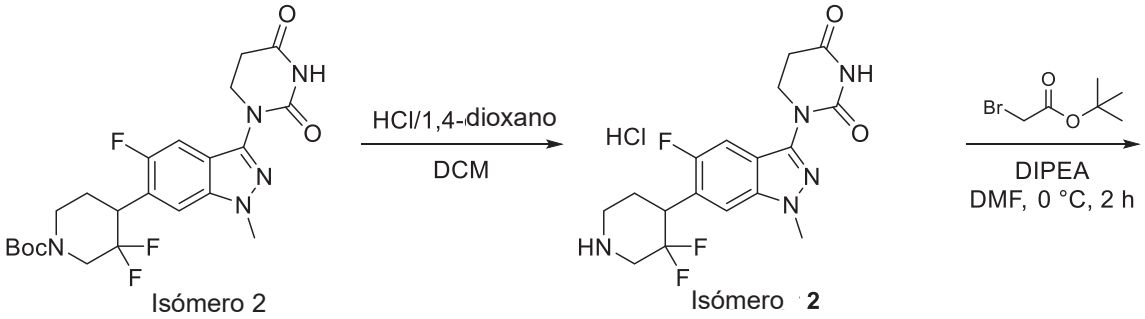
Paso 8: 2-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-*N*-tiazol-2-il-acetamida, isómero 1

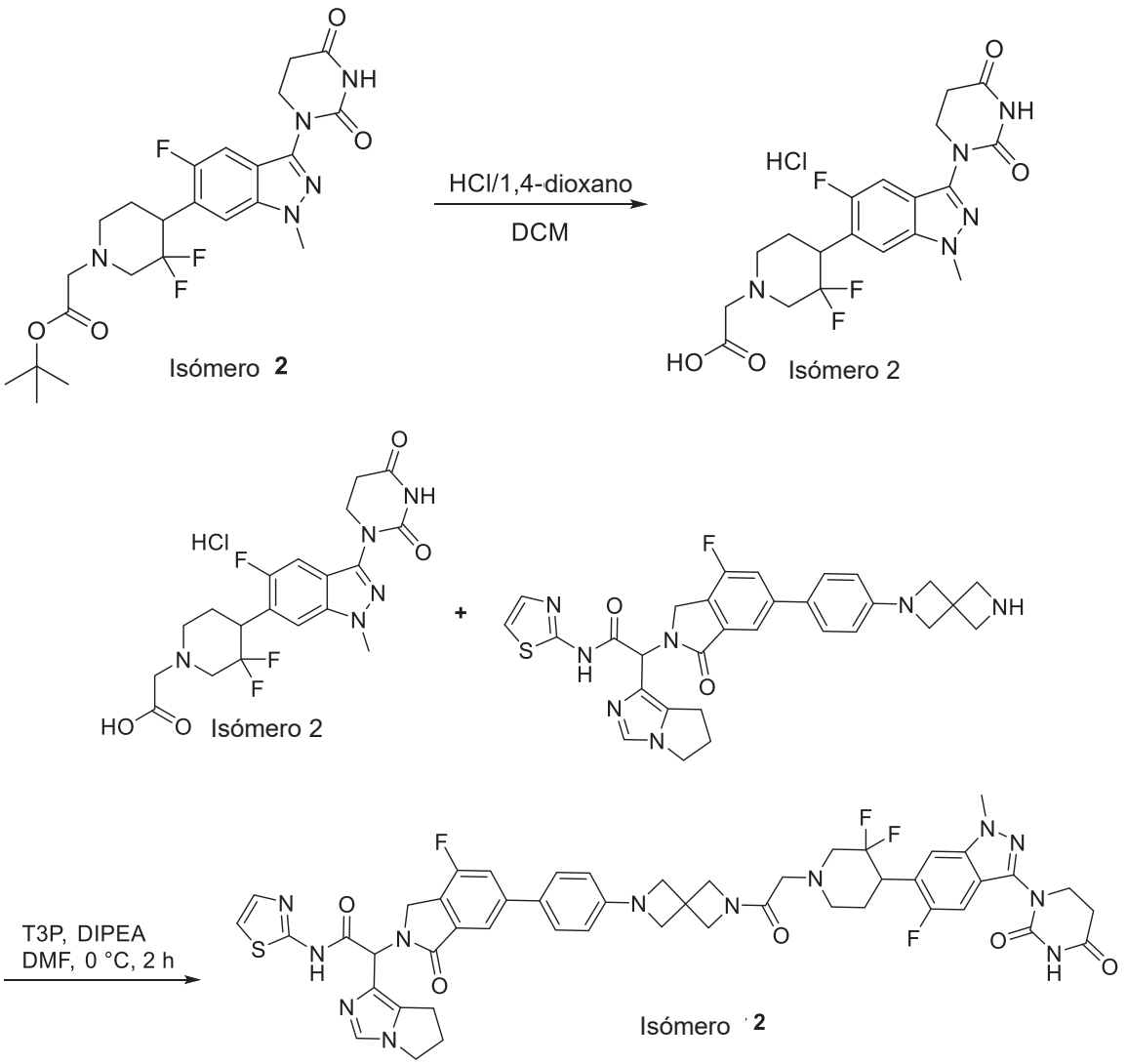
A una solución de clorhidrato de ácido 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acético, isómero 1 (150 mg, 315.23 µmoles) y solución de

anhídrido propilfosfónico (50% en peso de acetato de etilo) (300.90 mg, 472.84 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (6 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (325.92 mg, 2.52 mmoles, 439.24 µL) La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min, 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (179.57 mg, 262.65 µmoles) se agregó, la mezcla se agitó a 0 °C durante 60 min. Solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso de acetato de etilo) (100.30 mg, 157.61 µmoles) se agregó, la mezcla se agitó a 0 °C durante 60 min. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 mL). Un sólido blanco se precipitó, que se recolectó por filtración. El sólido se lavó con agua (10 mL), se secó a presión reducida para dar un residuo, se purificó además por HPLC preparativa (Columna: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm; partículas 3 µm; fase móvil: [agua-acetonitrilo]; Tiempo en gradiente(min) 8) para dar el **Compuesto 129** (120.13 mg, 120.37 µmoles, rendimiento al 56.80%) como un sólido color blanco. LCMS (ESI): m/z 496.5 $[M/2 + H]^+$, ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.52 (br, 1H), 10.58 (s, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 3H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.26 (br , 1H), 6.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.80 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.22 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 4.08 - 3.95 (m, 9H), 3.92 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.60 - 3.40 (m, 4H), 3.22 (br, 4H), 3.02 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.82 - 2.71 (m, 4H), 2.65 - 2.54 (m, 4H), 2.41 (br, 2H), 1.90 - 1.78 (m, 1H).

EJEMPLO 130

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, isómero 2, Compuesto 130





Paso 1: Clorhidrato de 1-[6-[3,3-difluoro-4-piperidil]-5-fluoro-1-metil-indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona, isómero 2

A una solución de *terc*-butil 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato, isómero 2 (200.00 mg, 415.40 µmoles) en diclorometano (2 mL) se agregó ácido clorhídrico en dioxano (4 M, 2 mL), la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente. El producto crudo se trituró con éter de petróleo (20 mL) durante 15 min para dar clorhidrato de 1-[6-[3,3-difluoro-4-piperidil]-5-fluoro-1-metil-indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona, isómero 2 (150 mg, 359.01 µmoles, rendimiento al 86.43%) como un sólido color blanco. LCMS (ESI): m/z 382.1 $[M + H]^+$

Paso 2: *terc*-butil 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetato, isómero 2

A una solución de clorhidrato de 1-[6-[3,3-difluoro-4-piperidil]-5-fluoro-1-metil-indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona, isómero 2 (150 mg, 393.34 µmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (305.01 mg, 2.36 mmoles, 411.06 µL) en *N,N*-dimetilformamida (5 mL) se agregó *terc*-butil 2-bromoacetato (191.80 mg, 983.34 µmoles, 144.21 µL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 mL), se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se trituró con éter de petróleo (6 mL) durante 15 min para producir *terc*-butil 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetato, isómero 2 (160 mg, 322.91 µmoles, rendimiento al 82.09%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI): m/z 496.3 $[M + H]^+$,^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.57 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.06 - 4.00 (m, 3H), 3.92 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.40 (br , 2H), 3.27 - 3.22 (m, 1H), 3.07 - 2.99 (m, 1H), 2.91 - 2.79 (m, 1H), 2.76 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 2.44 - 2.36 (m, 2H), 1.88 - 1.76 (m, 1H), 1.45 (s, 9H).

Paso 3: Clorhidrato de ácido 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acético, isómero 2

A una solución de *terc*-butil 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetato, isómero 2 (160.00 mg, 322.91 µmoles) en diclorometano (2 mL) se agregó ácido clorhídrico en dioxano (4 M, 2 mL), la mezcla se agitó a 40 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente. El producto crudo se trituró con éter de petróleo (50 mL) durante 15 min para dar clorhidrato de ácido 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acético, isómero 2 (150 mg, 341.38 µmoles, rendimiento al >98%) como un sólido color blanco. LCMS (ESI): m/z 440.4 [M + H] +

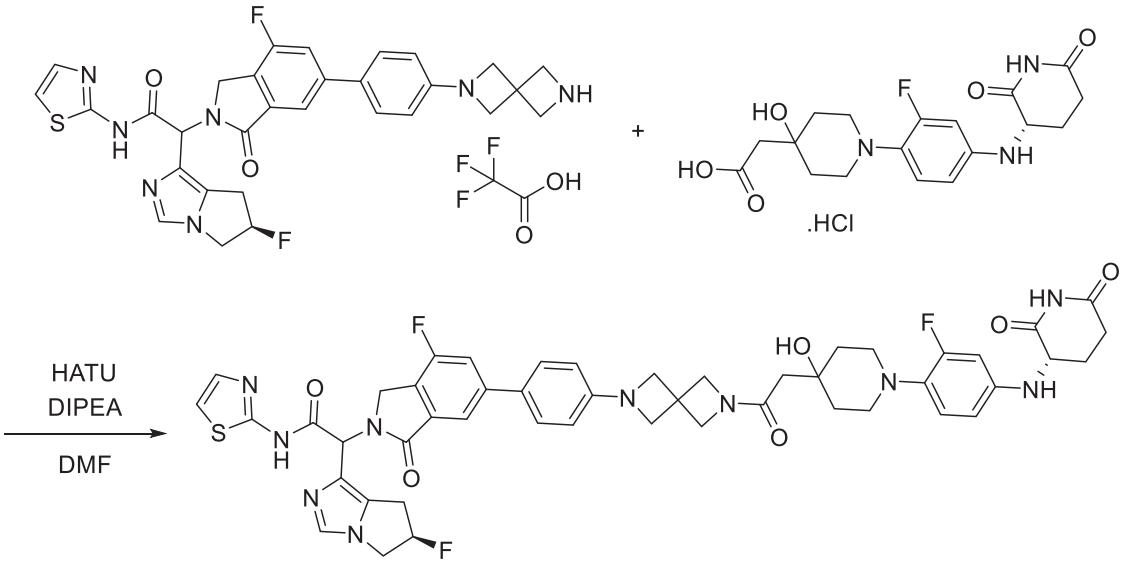
Paso 4: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[(4S)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, isómero 2

A una solución de clorhidrato de ácido 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-5-fluoro-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acético, isómero 2 (150 mg, 341.38 µmoles) y solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en acetato de etilo) (325.86 mg, 512.08 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (6 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (352.96 mg, 2.73 mmoles, 475.69 µL) La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min, 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido

trifluoroacético (210.06 mg, 307.25 µmoles) se agregó, la mezcla se agitó a 0 °C durante 60 min. Después de eso, se agregó solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en acetato de etilo) (108.62 mg, 170.69 µmoles), la mezcla se agitó a 0 °C durante 60 min. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 mL), se precipitó una gran cantidad de sólido blanco, se filtró y el sólido se lavó con agua (10 mL), se secó a presión reducida para dar un residuo, y luego se purificó mediante HPLC preparatoria (condición neutra) (Columna: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm , 3µm; fase móvil: acetonitrilo:agua; Tiempo de ejecución: 8 minutos) para dar el **Compuesto 130** (81.46 mg, 81.70 µmoles, rendimiento al 40.49%) como un sólido color blanco. LCMS (ESI): m/z 496.6 [M/2 + H] $^{+}$ ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.52 (br, 1H), 10.58 (s, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 3H), 7.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.26 (br ,1H), 6.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.80 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.22 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 4.08 - 3.95 (m, 9H), 3.92 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.60 - 3.40 (m, 4H), 3.22 (br, 4H), 3.02 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.82 - 2.71 (m, 4H), 2.65 - 2.54 (m, 4H), 2.41 (br, 2H), 1.90 - 1.78 (m, 1H).

EJEMPLO 131

2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 131



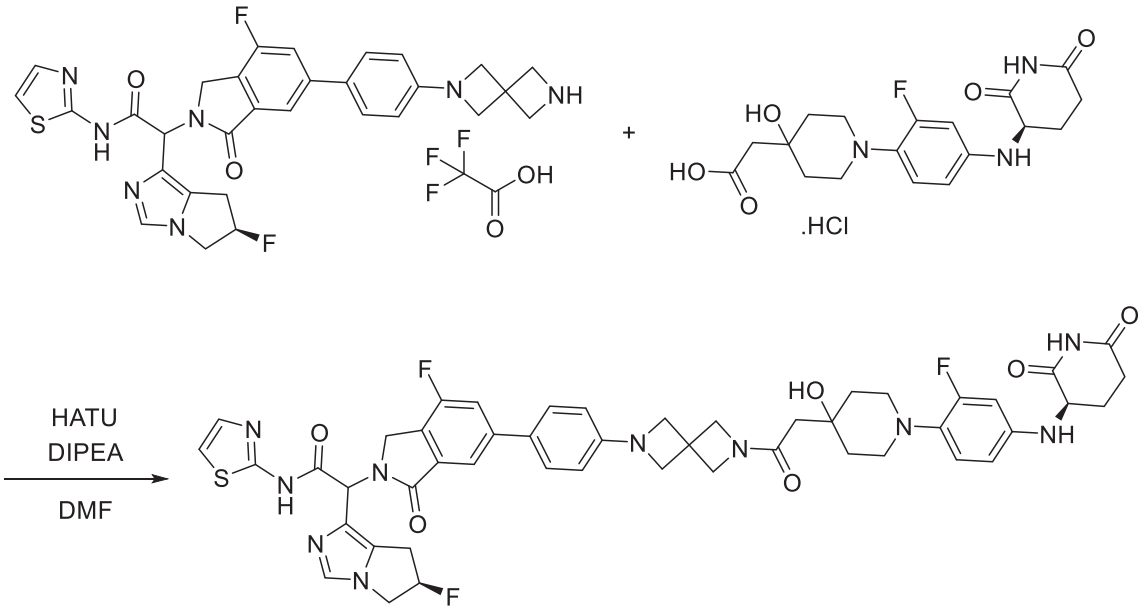
A una solución agitada de clorhidrato de ácido 2-[1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (106.68 mg, 256.53 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (4 mL) a 0°C se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (165.78 mg, 1.28 mmoles, 223.42 µL) seguido de hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio

(121.93 mg, 320.67 µmoles), la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos. 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (150 mg, 213.78 µmoles) se agregó mientras se mantenía a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante 5 h mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante una columna de C18 (120 g) para la purificación (0 % a 60 % de acetonitrilo en agua + 0.1 acetato de amonio durante 45 minutos, luego gradiente pronunciado hasta 100 % de acetonitrilo). Las fracciones puras se congelaron y se liofilizaron para producir el producto del **Compuesto 131** (63.46 mg, 65.43 µmoles, rendimiento al 30.61%) como un sólido color marrón claro. LCMS (m/z:948.7 [M+1]). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6 : 12.53 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 5.20 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.86 (t, *J* = Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 8.40 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 15.20, 2.00 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 8.80 Hz, 1H), 6.17 (d, *J* = 4.80 Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.79-5.77 (m, 1H), 4.80 (dd, *J* = 6.40, Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.20-4.39 (m, 6H), 4.09 (s, 2H), 4.03 (s, 4H), 2.90-2.87 (m, 5H), 2.74-2.71 (m, 3H), 2.60 (m, 1H), 2.23 (s, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.79-1.76 (m, 3H), 1.63 (d, J = 12.00 Hz, 2H).

EJEMPLO 132

2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[(3R)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,

Compuesto 132



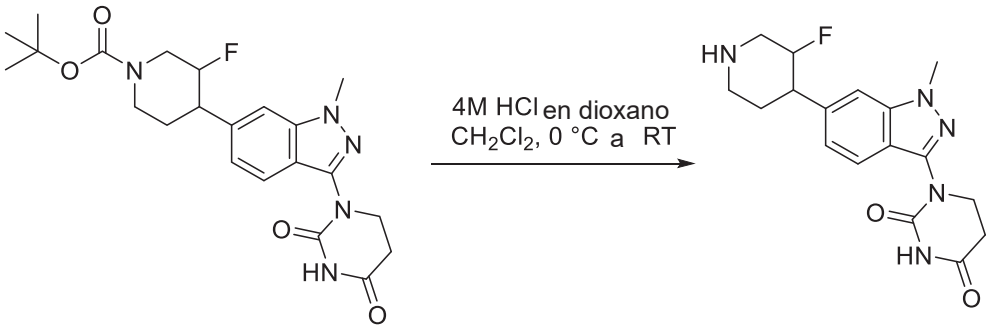
A una solución agitada de clorhidrato de ácido 2-[1-[4-[[(3R)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (54.07 mg, 130.02 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (3 mL) a 0°C se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (110.52 mg, 855.11 µmoles, 148.94 µL) seguido de hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (81.28 mg, 213.78 µmoles). Después de 5 min, se agregó 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3,3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-[(6R)-6-fluoro-6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (100 mg, 142.52 µmoles) mientras se mantenía a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante 5 h mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante una columna de C18 (120g) para la purificación (0 % a 60 % de acetonitrilo en agua + 0.1 acetato de amonio durante 45 minutos, luego gradiente pronunciado hasta 100 % de acetonitrilo). Las fracciones puras se congelaron y se liofilizaron para producir el producto del **Compuesto 132** (37.2 mg, 37.51 µmoles, rendimiento al 26.32%) como un sólido color marrón claro. LCMS (m/z:948.8 [M+1]). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6 : 12.53 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.69 (d, J = 4.80 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.86 (t, J = Hz, 1H), δ 6.55 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 6.50 (dd, J = 2.40, 14.80 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 2.00, 8.60 Hz, 2H), 6.17 (d, J = 4.00 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 2.80 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 8.00 Hz, 1H), 4.80 (dd, J = 6.40, Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.27-4.25 (m, 4H), 4.09 (s, 2H), 4.03 (s, 4H), 3.08-

2.88 (m, 5H), 2.69-2.68 (m, 2H), 2.23 (s, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.91-1.76 (m, 3H), 1.63 (d, J = 12.40 Hz, 2H).

EJEMPLO 133

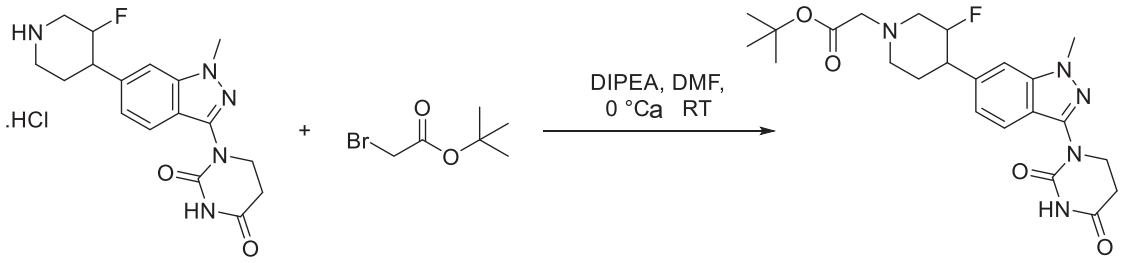
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3-fluoro-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 133

Paso 1: 1-[6-(3-fluoro-4-piperidil)-1-metil-indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona



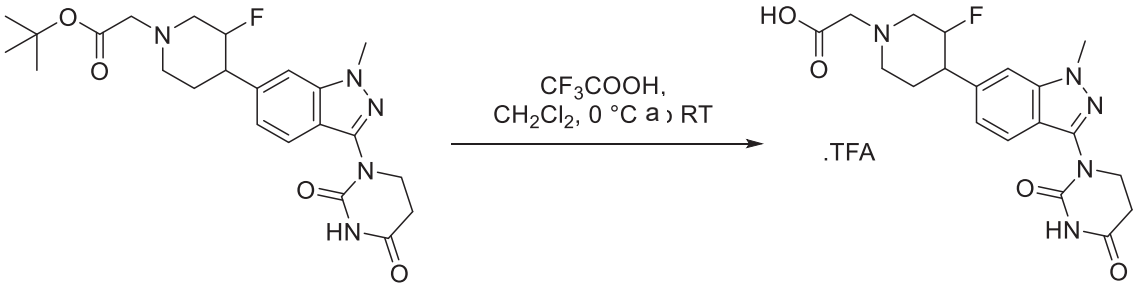
En un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 25 mL que contiene una solución bien agitada de *terc*-butil 4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3-fluoro-piperidin-1-carboxilato (100 mg, 224.47 µmoles) en diclorometano anhidro (3 mL) se agregó cloruro de hidrógeno, 4M en 1,4-dioxano, 99% (8.18 mg, 224.47 µmoles, 10.23 µL) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir crudo. La masa cruda se trituró con éter dietílico (2 x 10 mL) y se secó a presión reducida para obtener 1-[6-(3-fluoro-4-piperidil)-1-metil-indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona; clorhidrato (80 mg, 208.30 µmoles, rendimiento al 92.80%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+) m/z: 346.2 $[M+H]^+$.

Paso 2: *terc*-Butil 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3-fluoro-1-piperidil]acetato



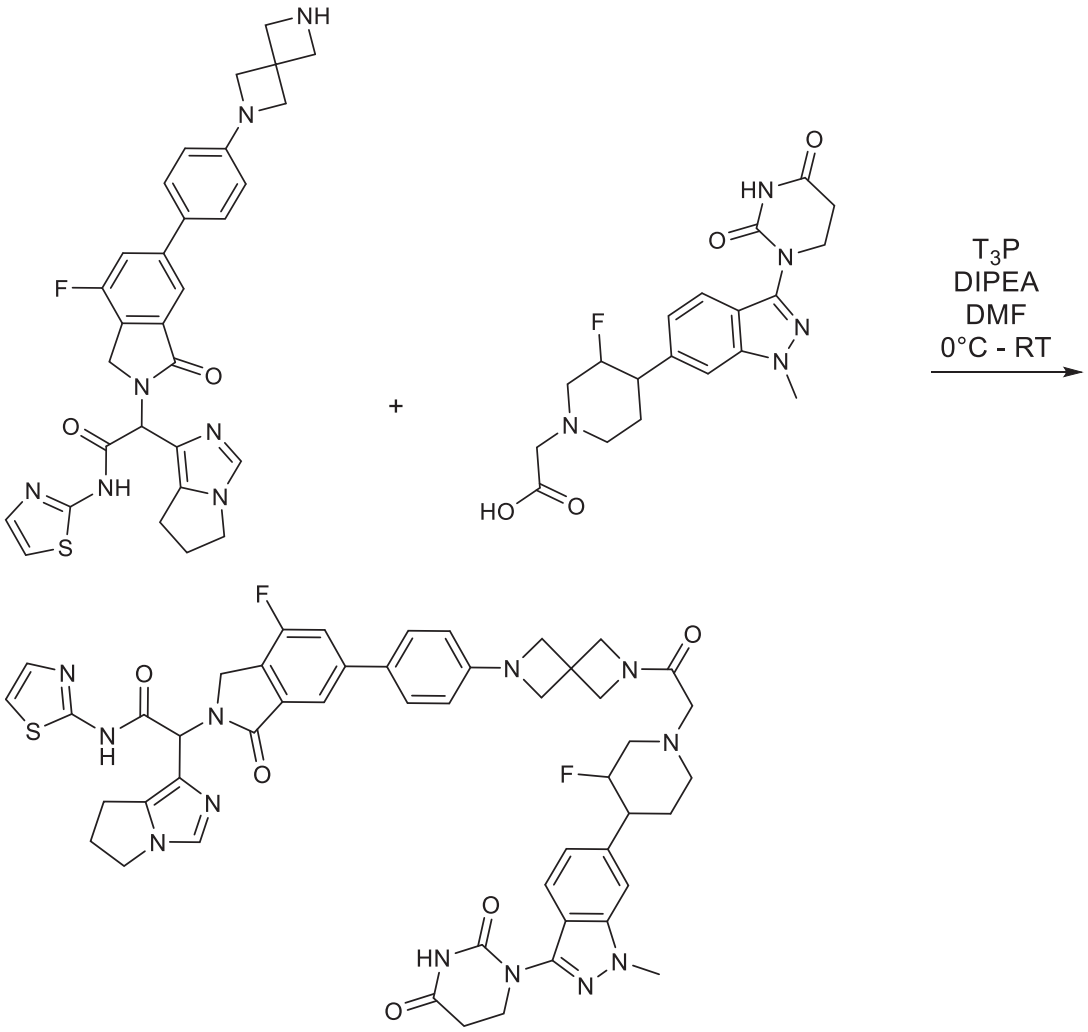
En un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 25 mL que contiene una solución bien agitada de 1-[6-(3-fluoro-4-piperidil)-1-metil-indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona (80 mg, 209.52 µmoles) en DMF (3 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (162.47 mg, 1.26 mmoles, 218.96 µL) bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C. *Terc*-butil 2-bromoacetato (40.87 mg, 209.52 µmoles, 30.73 µL) se agregó y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (5 mL). La mezcla de acuosa se extrajo utilizando acetato de etilo (3 x 15 mL). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (15 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna usando sílice (0-3 % de metanol y diclorometano) para obtener *terc*-butil 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3-fluoro-1-piperidil]acetato (80 mg, 172.25 µmoles, rendimiento al 82.21%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+) m/z: 460.2 $[M+H]^+$.

Paso 3: Ácido 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3-fluoro-1-piperidil]acético



En un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 25 mL que contiene una solución bien agitada de *terc*-butil 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3-fluoro-1-piperidil]acetato (80 mg, 174.10 µmoles) en diclorometano anhidro (5 mL) se agregó ácido trifluoroacético (1.48 g, 12.98 mmoles, 1 mL) gota a gota a 0 °C. y la mezcla resultante se agitó durante 4h a temperatura ambiente. El solvente fue removido bajo presión reducida. Se agregó diclorometano al sólido, se evaporó bajo presión reducida. El sólido se trituró con Et_2O (10 mL) para obtener ácido 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3-fluoro-1-piperidil]acético, ácido trifluoroacético (90 mg, 171.55 µmoles, rendimiento al 98.54%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+) m/z: 404.2 $[M+H]^+$.

Paso 7: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3-fluoro-1-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

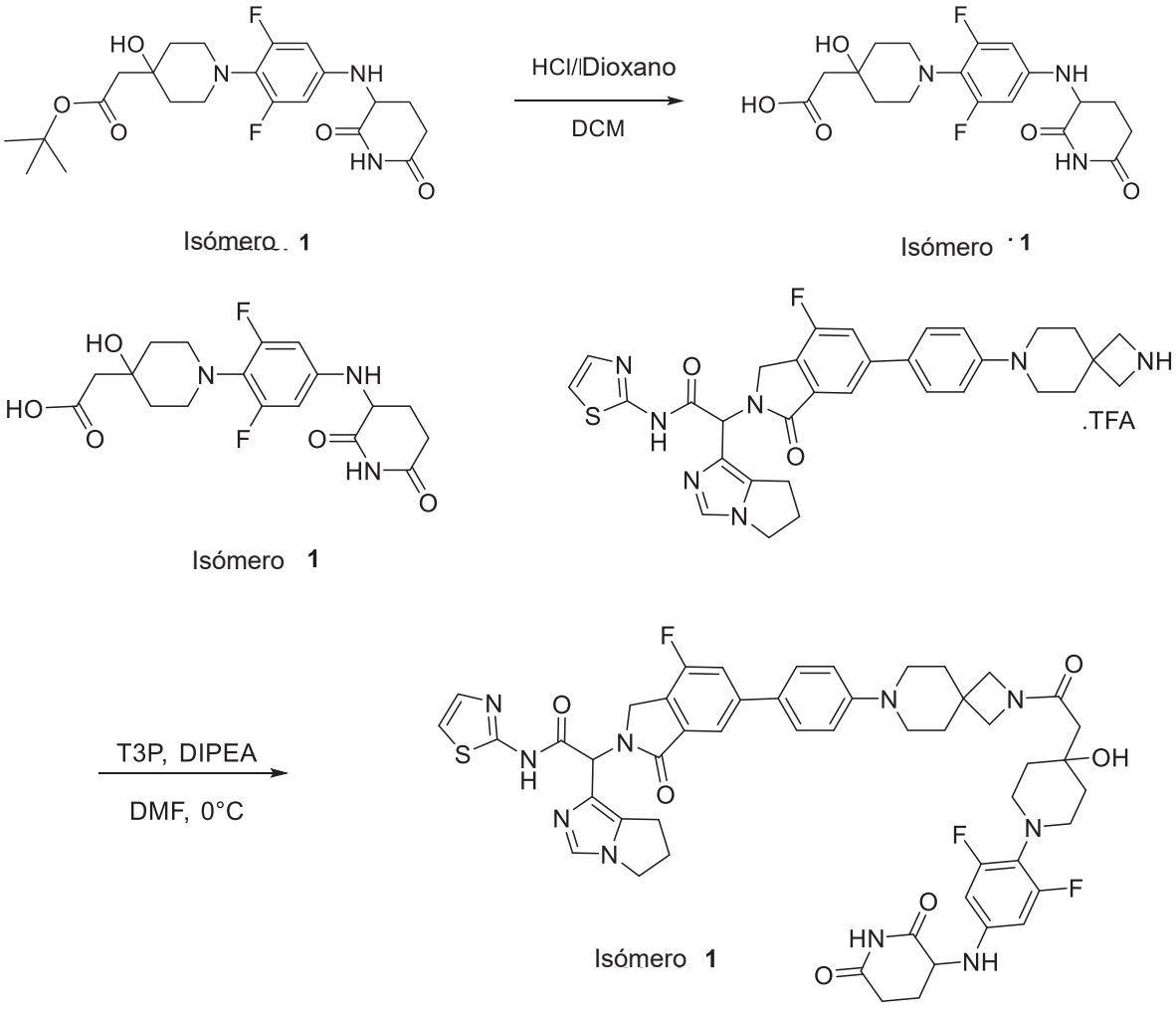


En un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 10 mL que contiene una solución bien agitada de 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida; ácido 2,2,2-trifluoroacético (100 mg, 146.27 μmoles) y ácido 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3-fluoro-1-piperidil]acético (75.68 mg, 146.27 μmoles); ácido 2,2,2-trifluoroacético en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (18.90 mg, 146.27 μmoles, 25.48 μL) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C. Posteriormente, se agregó solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en acetato de etilo) (46.54 mg, 146.27 μmoles) a la misma temperatura. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inyectó directamente en una columna de C18 (100 g) para su purificación (0-45 % de acetonitrilo en agua + 0.1 % de acetato de amonio durante 30 minutos, luego gradiente pronunciado hasta 100 % de acetonitrilo). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para obtener el **Compuesto 133** (65 mg, 67.51 μmoles, rendimiento al 46.16%) como un sólido blanquecino. LCMS(ESI+) m/z: 955.8 $[M+H]^+$. 1H-RMN (400 MHz, DMSO-

d6): δ 12.50 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (d, J = 10.40 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 3.60 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.93 (bs, 1H), 4.80 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 4.51-4.45 (m, 2H), 4.22 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.05-3.95 (m, 10H), 3.92 (t, J = 6.80 Hz, 2H), 3.17-3.14 (m, 1H), 3.11 (s, 2H), 3.02-3.00 (m, 2H), 2.97-2.91 (m, 1H), 2.78-2.76 (m, 3H), 2.64-2.60 (m, 2H), 2.37-2.33 (m, 2H), 1.76-1.71 (m, 1H).

EJEMPLO 134

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2,6-difluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, isómero 1, Compuesto 134



Paso 1: Ácido 2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2,6-difluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético, isómero 1

A una solución de *terc*-butil 2-[1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2,6-difluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (*Ejemplo 99*, *Paso 3*, 100 mg, 220.52 µmoles) en diclorometano (1 mL) se agregó ácido clorhídrico (4 M en 1,4-dioxano, 1 mL, 4 mmoles). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente y proporcionar clorhidrato de ácido 2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2,6-difluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético, isómero 1 (100 mg, 230.50 µmoles, rendimiento al >99%) como un sólido color blanco. LCMS (ESI): m/z 398.1 $[M + H]^+$

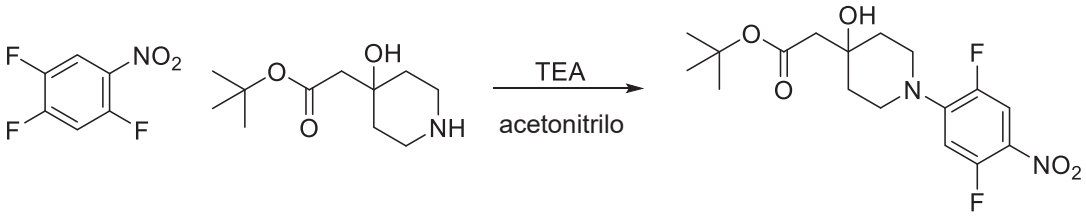
Paso 2: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2,6-difluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, isómero 1

A una solución de clorhidrato de ácido 2-[1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2,6-difluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (60.96 mg, 140.50 µmoles) y solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en acetato de etilo) (134.12 mg, 210.75 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (3 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (127.11 mg, 983.52 µmoles, 171.31 µL), La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos. 2-(6-(4-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, sal de ácido trifluoracético (100 mg, 140.50 µmoles) se agregó. La mezcla se agitó a 0 °C durante 60 minutos. Se agregó solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en acetato de etilo) (67.06 mg, 105.38 µmoles), la mezcla se agitó a 0 °C durante 60 min. La mezcla se vertió en agua (50 mL) y se neutralizó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 mL). Un sólido blanco se precipitó, que se recolectó por filtración. El sólido se disolvió en diclorometano y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC prep. (condición neutra). Columna: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3um;fase móvil: [agua-acetonitrilo]; Tiempo en gradiente(min) 8) para dar el **Compuesto 134** (68.33 mg, 69.93 µmoles, rendimiento al 49.77%) como un sólido color blanco. LCMS (ESI): m/z 997.5 $[M + H]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.53 (br, 1H), 10.81 (s, 1H), 7.78 - 7.71 (m, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.32 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 6.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.88 - 4.71 (m, 2H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 4.22 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.06 - 3.92 (m, 4H), 3.63 (s, 2H), 3.29 - 3.20 (m, 6H), 2.76 - 2.67 (m, 4H), 2.59 (br, 2H), 2.45 (s, 1H), 2.23 (s, 2H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 1.92 - 1.67 (m, 8H), 1.59 (br, 2H).

EJEMPLO 135

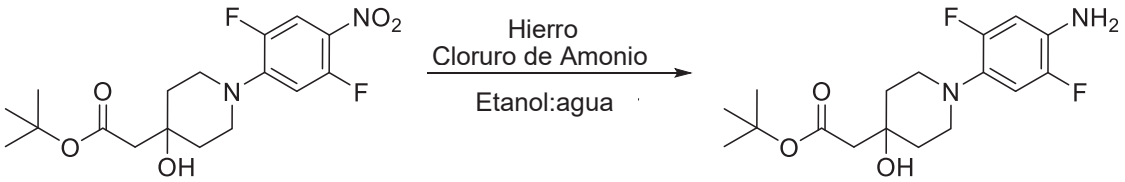
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2,5-difluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 135

Paso 1: *terc*-Butil 2-[1-(2,5-difluoro-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato



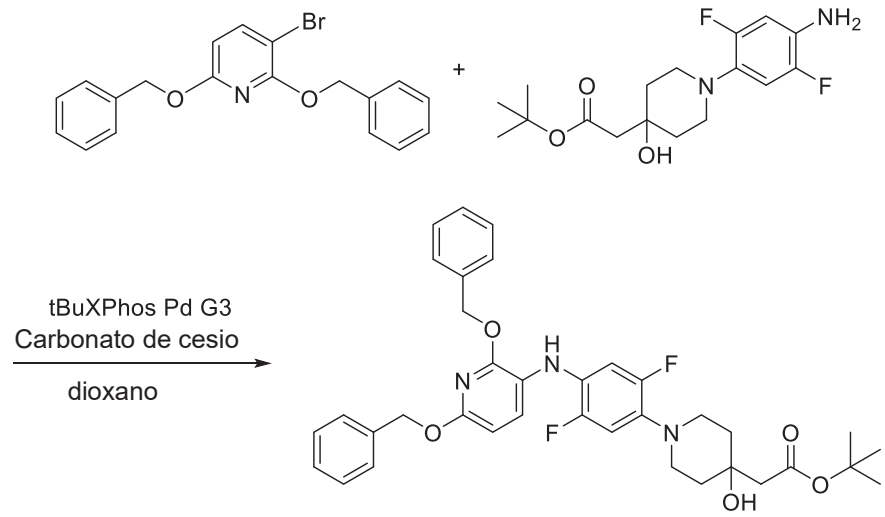
A una solución de 1,2,4-trifluoro-5-nitro-benceno (2 g, 11.29 mmoles, 1.30 mL) y *terc*-butil 2-(4-hidroxi-4-piperidil)acetato (2.43 g, 11.29 mmoles) en acetonitrilo (30 mL) se agregó trietilamina (85.72 mg, 847.07 µmoles, 118.06 µL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 1/1) para dar *terc*-butil 2-[1-(2,5-difluoro-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (2.5 g, 6.61 mmoles, rendimiento al 58.55%) como un sólido color amarillo. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.95 (dd, *J* = 13.9, 7.3 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 14.6, 7.6 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 3.56 (br d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 3.32-3.23 (s, 2H), 1.84-1.63 (m, 4H), 1.39 (s, 9H).

Paso 2: *terc*-butil 2-[1-(4-amino-2,5-difluoro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato



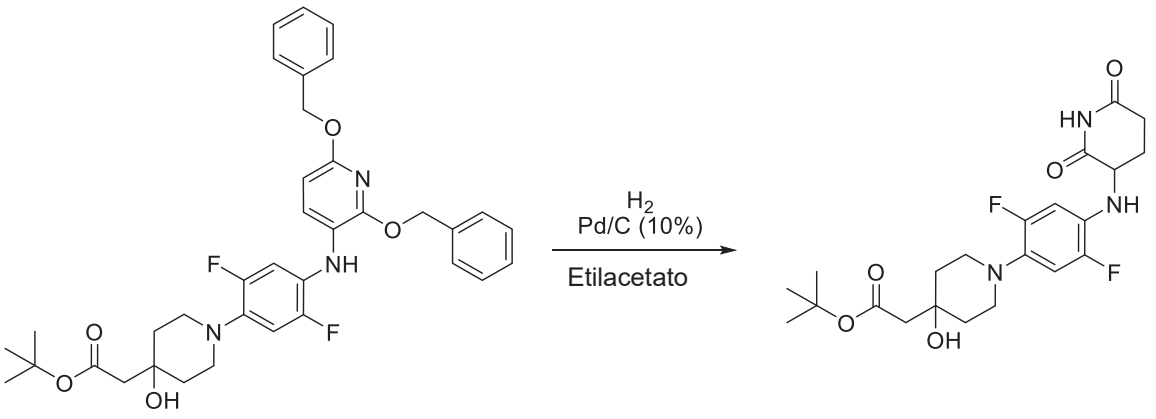
A una solución de *terc*-butil 2-[1-(2,5-difluoro-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (2.5 g, 6.71 mmoles) en etanol (25 mL) y agua (5 mL) se agregó hierro (1.50 g, 26.86 mmoles, 190.81 µL) y cloruro de amonio (2.87 g, 53.71 mmoles, 1.88 mL). La mezcla se calentó a 20 °C durante 3 h. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para dar *terc*-butil 2-[1-(4-amino-2,5-difluoro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (2.0 g, 5.55 mmoles, rendimiento al 82.59%) como un sólido color marrón. LCMS (ESI+): 343.0 (M+H)

Paso 3: *terc*-butil 2-[1-[4-[(2,6-dibenciloxi-3-piridil)amino]-2,5-difluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato



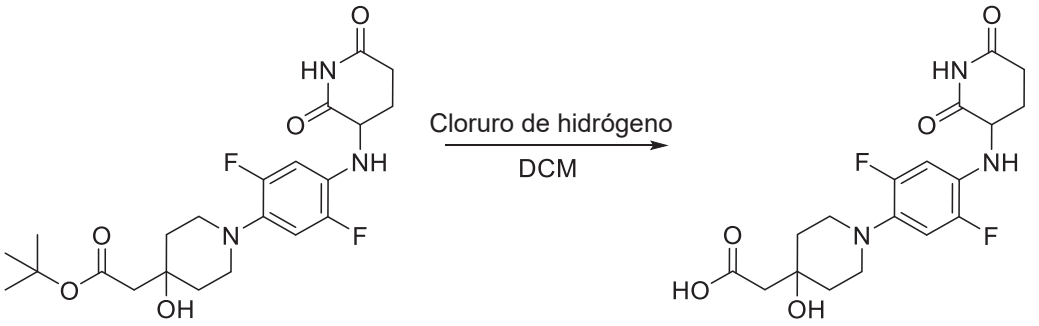
A una solución de 2,6-dibenciloxi-3-bromo-piridina (0.2 g, 540.19 µmoles) y *terc*-butil 2-[1-(4-amino-2,5-difluoro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (203.45 mg, 594.21 µmoles) en 1,4-dioxano (3 mL) se agregó carbonato de cesio (528.01 mg, 1.62 mmoles) y tBuXPhos Pd G3 (42,97 mg, 54.02 µmoles), la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se extinguió con agua (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 3 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 1/1) para producir *terc*-butil 2-[1-[4-[(2,6-dibenciloxi-3-piridil)amino]-2,5-difluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (200 mg, 286.53 µmoles, rendimiento al 53.04%) se obtuvo como un aceite color marrón. LCMS (ESI+): 632.8 $[M + H]^+$

Paso 4: *terc*-Butil 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2,5-difluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato



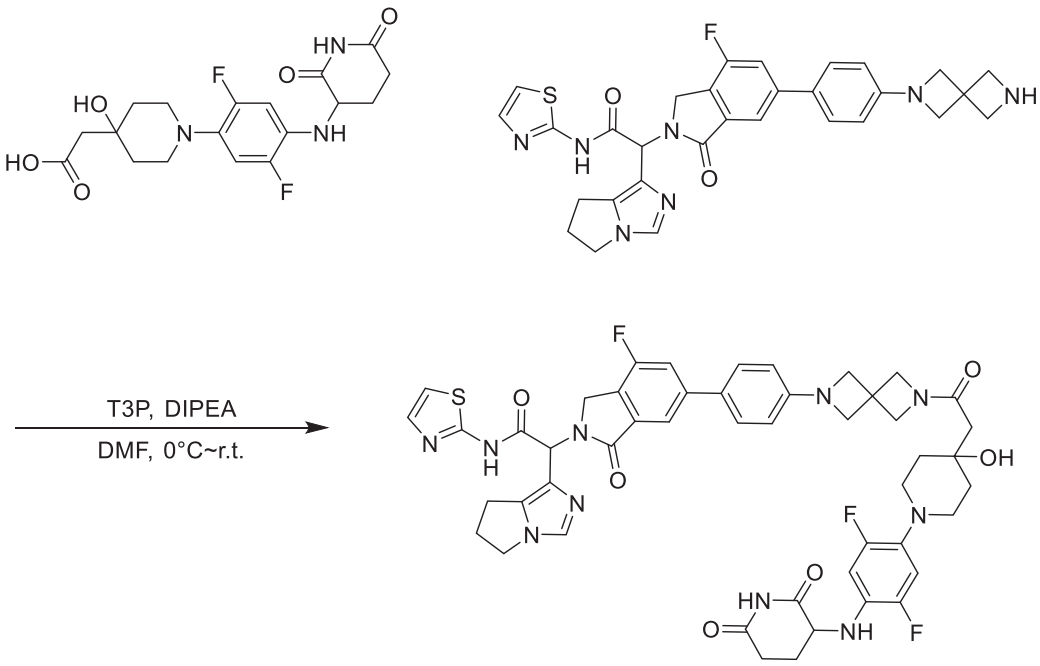
A una solución de *terc*-butil 2-[1-[4-[(2,6-dibenciloxi-3-piridil)amino]-2,5-difluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (1.3 g, 2.06 mmoles) en acetato de etilo (15 mL) se agregó Pd, 10% sobre carbono (219.00 mg, 205.79 µmoles). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas bajo gas hidrógeno (103421 Pa). La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar *terc*-butil 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2,5-difluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (0.8 g, 1.76 mmoles, rendimiento al 85.72%) se obtuvo como un aceite color marrón. LCMS (ESI+): 454.3 $[M + H]^+$

Paso 5: Clorhidrato de ácido 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2,5-difluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético



A una solución de *terc*-butil 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2,5-difluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (0.8 g, 1.76 mmoles) en diclorometano (8 mL) se agregó ácido clorhídrico (12 M, 1.47 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se diluyó con acetonitrilo (5 mL) y se agitó a 25 °C durante 15 min. El sólido se filtró y recolectó para producir clorhidrato de ácido 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2,5-difluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (600 mg, 1.38 mmoles, rendimiento al 78.40%) como un sólido color púrpura. LCMS (ESI+): 398.1 $[M + H]^+$

Paso 6: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2,5-difluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

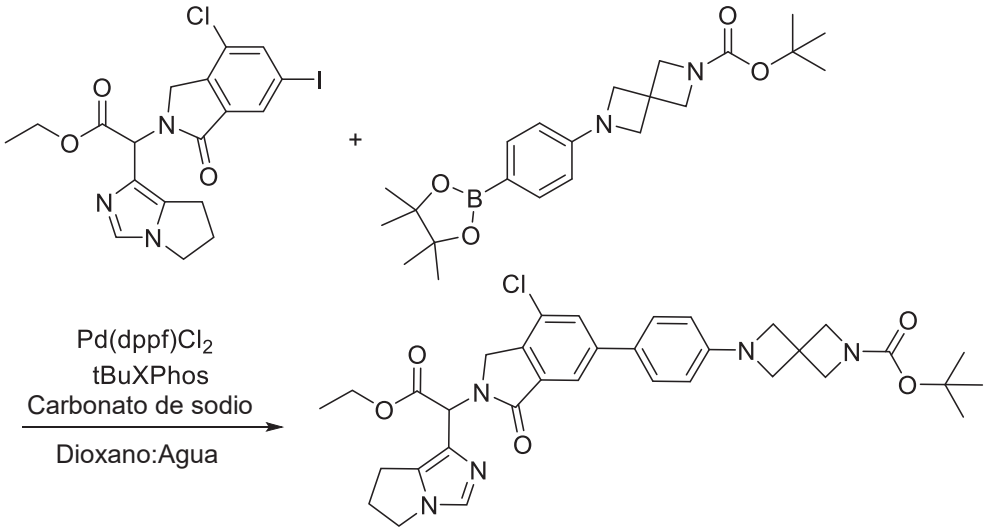


A una solución de clorhidrato de ácido 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2,5-difluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (0.25 g, 576.26 µmoles) y solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en acetato de etilo) (275,03 mg, 864,39 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (3 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (521.34 mg, 4.03 mmoles, 702.62 µL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min. Luego a la mezcla se le agregó 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (295.48 mg, 432.19 µmoles). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Se agregó solución de anhídrido propilfosfónico (50% en peso en acetato de etilo) (165.02 mg, 518.63 µmoles) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. (columna: Phenomenex Luna C18 250*50mm*10 µm; fase móvil: Agua-acetonitrilo; B%: 35%-55%, 20 min) para dar el **Compuesto 135** (127.84 mg, 127.97 µmoles, rendimiento al 22.2%) como un sólido color blanco. LCMS (ES+): m/z 949.2 $[M + H]^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.52 (br s, 1H), 10.79 (s, 1H), 7.78 - 7.59 (m, 5H), 7.48 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 8.0, 13.2 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 8.4, 14.4 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.46 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.42 - 4.29 (m, 3H), 4.22 (br d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.12 - 3.93 (m, 8H), 2.93 - 2.84 (m, 4H), 2.80 - 2.68 (m, 2H), 2.52 (br d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.48 - 2.43 (m, 2H), 2.22 (s, 2H), 2.07 - 1.97 (m, 2H), 1.81 - 1.71 (m, 2H), 1.66 - 1.59 (m, 2H)

EJEMPLO 136

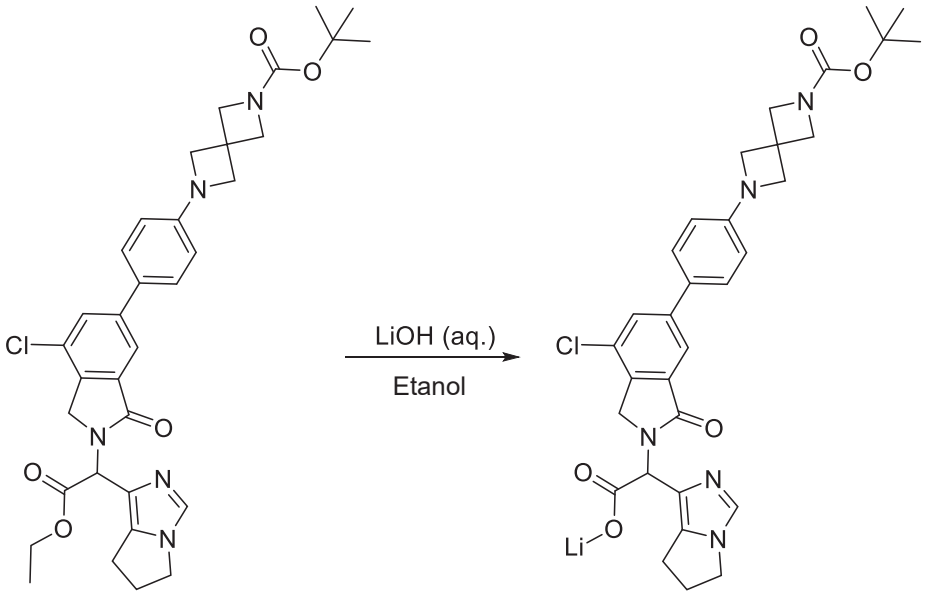
2-[4-cloro-6-[4-[2-[2-[1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 136

Paso 1: *terc*-butil 6-[4-[7-cloro-2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato



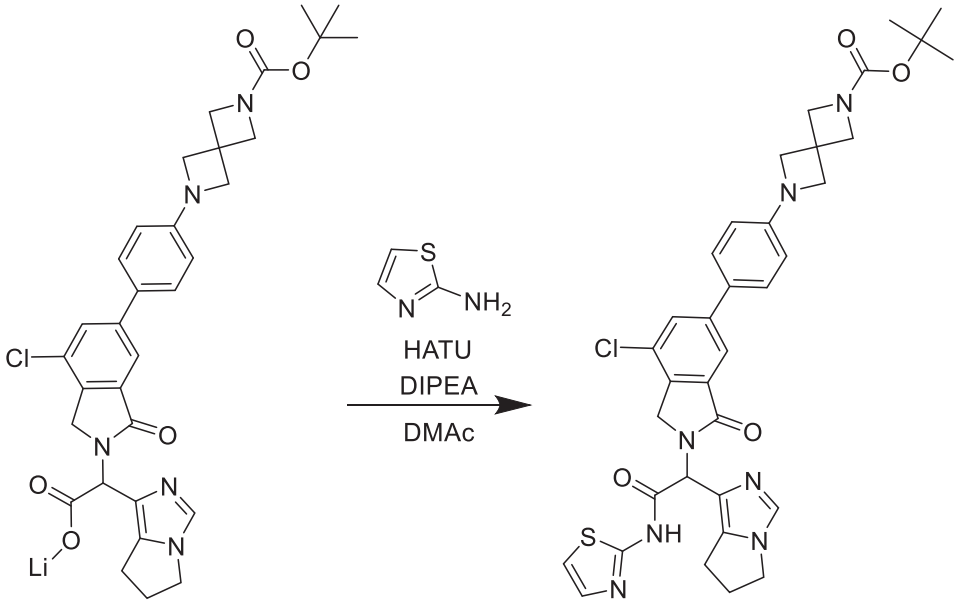
Etil 2-(4-cloro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato (500 mg, 1.03 mmoles) y *terc*-butil 6-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato (412.10 mg, 1.03 mmoles) se disolvieron en dioxano (6 mL) y tBuXPhos (64.98 mg, 102.94 µmoles) se agregó, seguido de carbonato de sodio (240.04 mg, 2.26 mmoles, 94.88 µL) disuelto en agua (2 mL). La mezcla resultante se desgasificó con argón y $Pd(dppf)Cl_2$ (75.30 mg, 102.94 µmoles) se agregó. La reacción se selló y se calentó a 80 °C durante 16 h. La capa orgánica se aisló, se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (0-80 % de metanol en diclorometano) para dar *terc*-butil 6-[4-[7-cloro-2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato (400 mg, 569.49 µmoles, rendimiento al 55.32%). LCMS (ESI+): 632.5 (M+H).

Paso 2: [2-[6-[4-(2-*terc*-butoxicarbonil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il)fenil]-4-cloro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetil]oxilitio



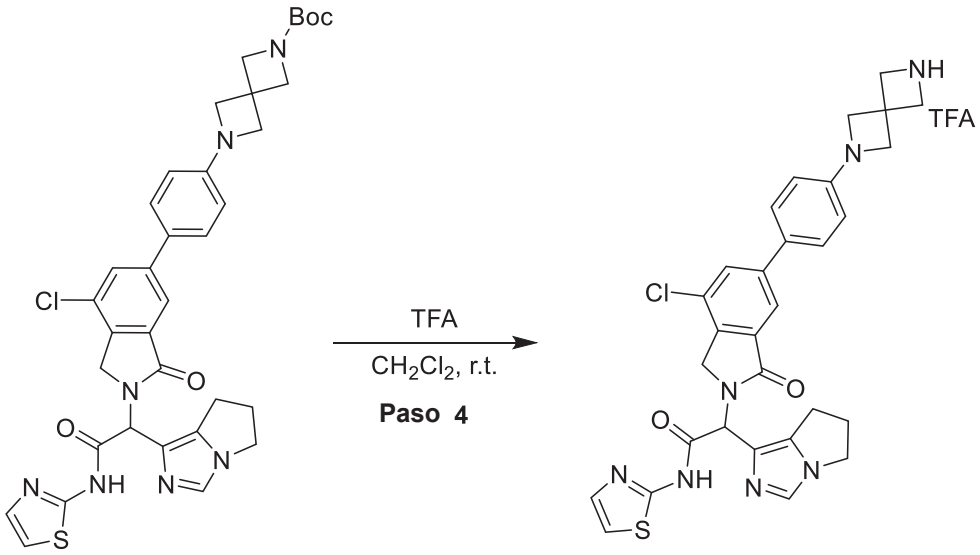
Terc-butil 6-[4-[7-cloro-2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato (409.05 mg, 647.08 µmoles) se disolvió en etanol (2 mL), se enfrió a 0 °C y se agregó hidróxido de litio monohidratado, 98 % (1 M, 647.08 µL). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se acidificó con dihidrogenofosfato de sodio (ac., sat.), momento en el cual el producto precipitó. Se agregó salmuera a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3X). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo crudo se disolvió en diclorometano (2 mL) con benceno (0.5 mL) y se evaporó a presión reducida, se sometió a alto vacío para producir [2-[6-[4-(2-*terc*-butoxicarbonil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il)fenil]-4-cloro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetil]oxilitio (412 mg, 641.61 µmoles, rendimiento al 99.16%). LCMS (ESI+): 604.4 / 606.4 (M+H)

Paso 3: *terc*-Butil 6-[4-[7-cloro-2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato



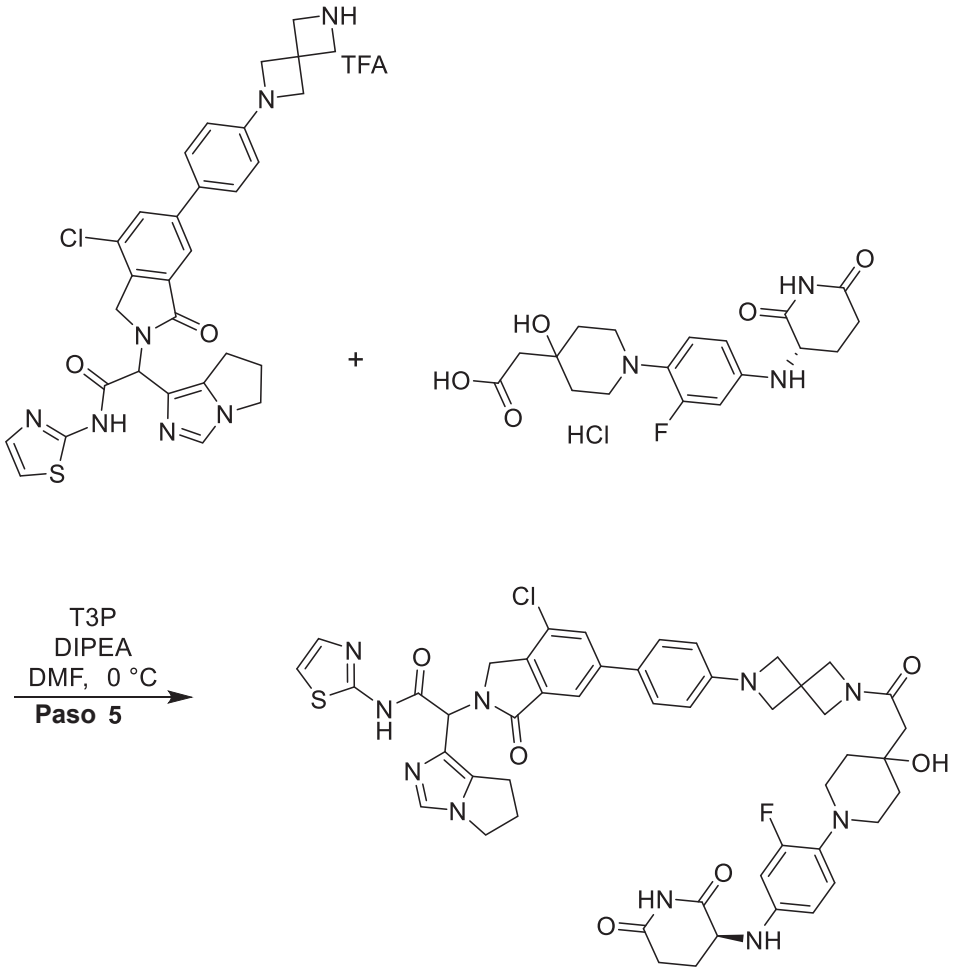
[2-[6-[4-(2-*terc*-butoxicarbonil-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il)fenil]-4-cloro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetil]oxilitio (412 mg, 675.38 µmoles) y tiazol-2-amina (81.16 mg, 810.45 µmoles) se mezclaron en DMAc (6 mL), la mezcla de reacción se enfrió a 0°C. N,N-diisopropiletilamina (174.57 mg, 1.35 mmoles, 235.27 µL) se agregó a la mezcla de reacción y hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (295.32 mg, 776.69 µmoles) se agregó y la mezcla de reacción se agitó durante 20 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio (ac., sat.). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (24 g de columna, 0% a 20% de metanol en diclorometano). Las fracciones puras se evaporaron a presión reducida. El sólido se secó al vacío para proporcionar*terc*-butil 6-[4-[7-cloro-2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato (295 mg, 408.40 µmoles, rendimiento al 60.47%). LCMS (ESI+): 686.4 / 688.4 (M+H)

Paso 4: 2-[4-cloro-6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético



A una solución de *terc*-butil 6-[4-[7-cloro-2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-carboxilato (205 mg, 298.74 µmoles) en diclorometano (3 mL) se agregó ácido trifluoroacético (681.24 mg, 5.97 mmoles, 460.30 µL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se agregó a metil *terc*-butil éter (20 mL) bajo agitación a 0-5 °C. La suspensión resultante se agitó durante 2 minutos. La suspensión se transfirió a un frasco para centrifugación y la suspensión se centrifugó a 3000 rpm durante 3 minutos. El solvente sobrenadante se decantó y se descartó. Se agregó metil *terc*-butil éter (20 mL) al sólido y la suspensión resultante se agitó durante 2 minutos. La suspensión se transfirió a un frasco para centrifugación y la suspensión se centrifugó a 3000 rpm durante 3 minutos. El solvente sobrenadante se decantó y se descartó. Los volátiles se evaporaron al vacío para dar 2-[4-cloro-6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (205 mg, 292.80 µmoles, rendimiento al 98.01%) como un sólido color amarillo. LCMS (ES+): m/z 586.1 $[M + H]^+$

Paso 5: 2-[4-cloro-6-[4-[2-[2-[1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida

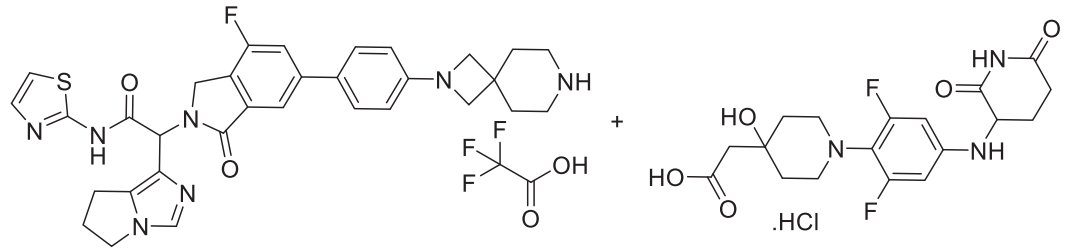


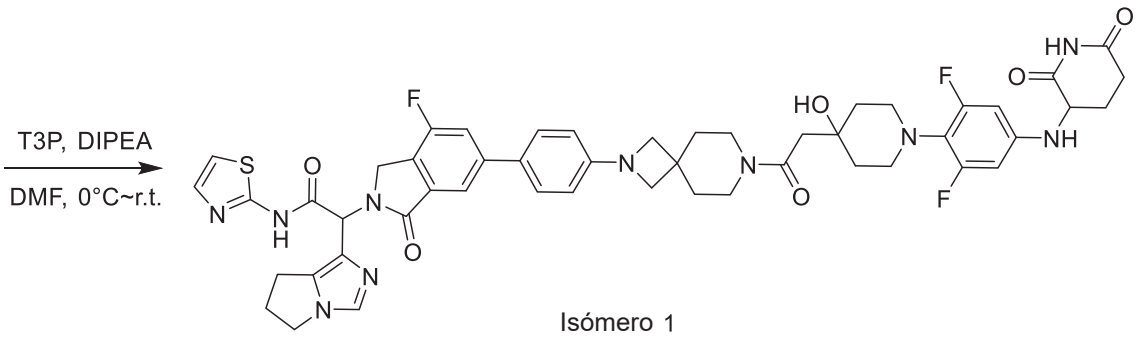
A una solución de clorhidrato de ácido 2-[1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (121.76 mg, 292.80 µmoles) y solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en acetato de etilo) (139.75 mg, 439.20 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (264.90 mg, 2.05 mmoles, 357.01 µL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos. 2-[4-cloro-6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (205 mg, 292.80 µmoles) se agregó. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. A la mezcla se le agregó solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en acetato de etilo) (83.85 mg, 263.52 µmoles). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó por HPLC prep. (columna: Phenomenex luna C18 150*40mm* 15 µm; fase móvil: 20%-50% de acetonitrilo en agua (0.1% de ácido trifluoroacético),10 min de tiempo de ejecución) para dar 30 mL de la solución. La solución se vertió

en una solución acuosa y saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se filtró y el torta del filtro se lavó con agua (5 mL), la torta del filtro se liofilizó para dar el **Compuesto 136** (142.05 mg, 149.93 µmoles, rendimiento al 51.20%) como un sólido color blanco. LCMS (ES+): m/z 947.3 $[M + H]^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.52 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 3H), 7.48 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.85 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.57 - 6.47 (m, 3H), 6.41 (dd, *J* = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.78 - 4.71 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.15 (d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.04 - 3.93 (m, 6H), 2.94 - 2.80 (m, 4H), 2.79 - 2.68 (m, 2H), 2.61 - 2.51 (m, 3H), 2.49 - 2.44 (m, 1H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 1.76 (br s, 3H), 1.62 (br d, *J* = 12.8 Hz, 2H)

EJEMPLO 137

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[7-[2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2,6-difluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, isómero 1, Compuesto 137





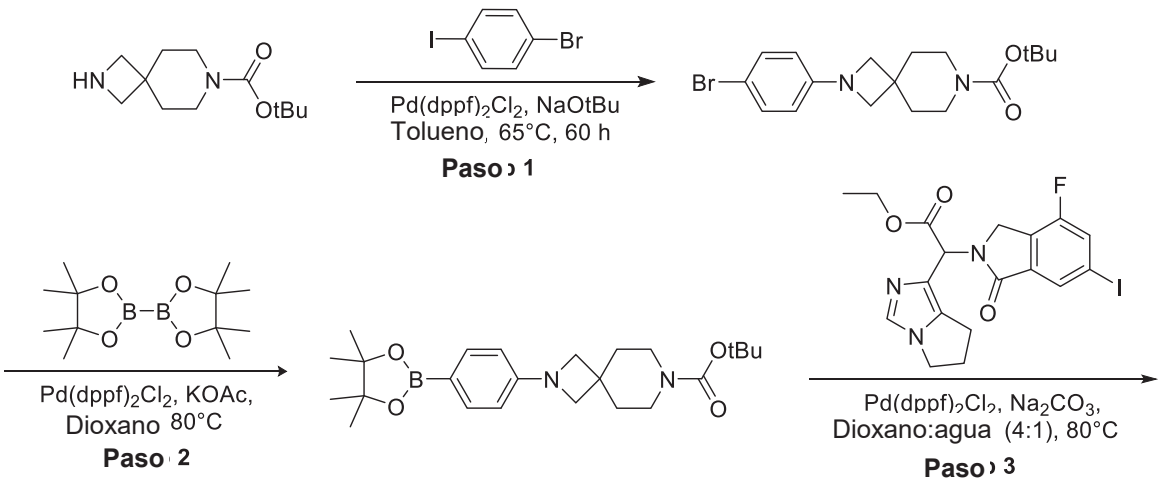
Paso 1: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[7-[2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2,6-difluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, isómero 1

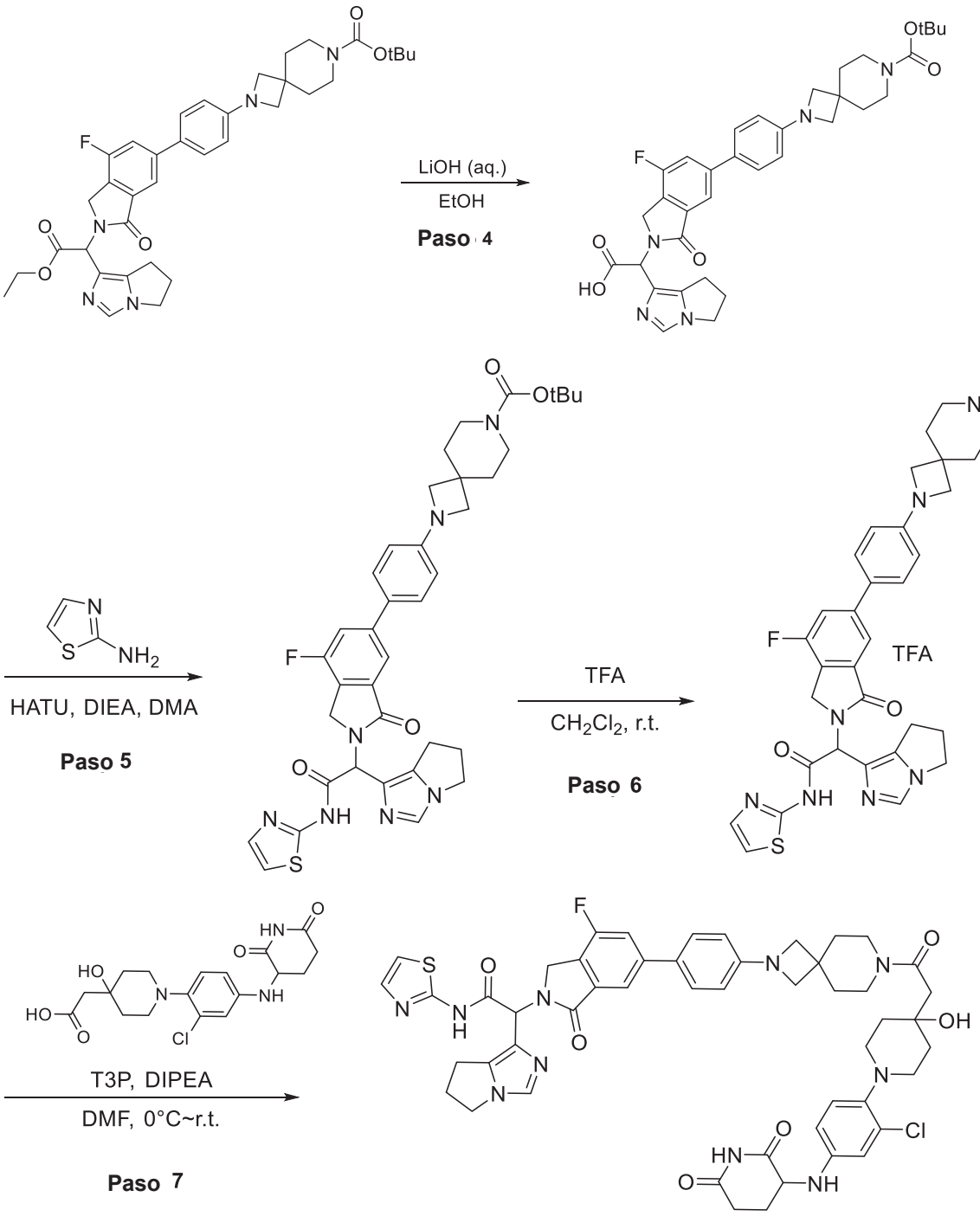
A una solución de ácido 2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2,6-difluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético, isómero 1, clorhidrato (150 mg, 345.75 µmoles) y solución de anhídrido

propilfosfónico (50 % en peso en acetato de etilo) (165.02 mg, 518.63 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (312.80 mg, 2.42 mmoles, 421.57 µL). La mezcla se agitó a 0°C durante 20 minutos. 2-[6-[4-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (221.47 mg, 311.18 µmoles) se agregó. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Luego a la mezcla se agregó solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en acetato de etilo) (99.01 mg, 311.18 µmoles). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se purificó por HPLC prep. (columna: Phenomenex luna C18 150*40mm* 15um;fase móvil: agua(0.1% de ácido trifluoroacético)-acetonitrilo; B%: 20%-50%,10 min) para dar 30 mL de la solución. La solución se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 mL) a pH=8, la mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con salmuera (3 mL×2). La torta del filtro se liofilizó para dar el **Compuesto 137** (183.74 mg, 184.29 µmoles, rendimiento al 53.30%) como un sólido color blanco. LCMS (ES+): m/z 977.4 $[M + H]^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.83 - 12.22 (m, 1H), 10.81 (br s, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 2H), 7.66 - 7.60 (m, 3H), 7.49 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 6.32 - 6.28 (m, 1H), 6.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.80 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 1H), 4.22 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.06 - 3.93 (m, 2H), 3.67 (s, 4H), 3.48 (br s, 4H), 3.30 - 3.19 (m, 2H), 2.82 - 2.69 (m, 4H), 2.62 - 2.53 (m, 4H), 2.50 - 2.43 (m, 2H), 2.14 - 2.02 (m, 1H), 1.89 - 1.56 (m, 9H)

EJEMPLO 138

2-[6-[4-[7-[2-[1-[2-cloro-4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, isómero 1, Compuesto 138





Paso 1: *terc*-Butil 2-(4-bromofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-carboxilato

La mezcla de terc-butil 2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-carboxilato (1 g, 4.42 mmoles), 1-bromo-4-yodo-benceno (1.25 g, 4.42 mmoles), terc-butóxido de sodio (849.29 mg, 8.84 mmoles) y $Pd(dppf)_2Cl_2$ (323.31 mg, 441.86 µmoles) en tolueno (10 mL). La mezcla se agitó a 65 °C durante 48h bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se vertió en agua (200 mL). La mezcla se extrajo con acetato

de etilo (100 × 2). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó previamente mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (ISCO®; 10 g SepaFlash® Silica Flash Column, eluyente de 0~10 % de acetato de etilo/gradiente de éter de petróleo a 80 ml/min) para dar *terc*-butil 2-(4-bromofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-carboxilato (800 mg, rendimiento al 47.5%).

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ = 7.32 - 7.28 (m, 2H), 6.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.64 - 3.59 (m, 1H), 3.42 - 3.39 (m, 1H), 1.80 - 1.76 (m, 4H), 1.47 (s, 12H)

Paso 2: *terc*-Butil 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-carboxilato

Una mezcla de *terc*-butil 2-(4-bromofenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-carboxilato (18 g, 47.21 mmoles), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (14.38 g, 56.65 mmoles), acetato de potasio (9.27 g, 94.41 mmoles, 5.90 mL), $Pd(dppf)Cl_2$ (3.45 g, 4.72 mmoles) en dioxano (180 mL). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h bajo una atmósfera de N_2. La mezcla se diluyó con agua (400 mL) y se extrajo con acetato de etilo (200 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL × 2), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar el residuo. El residuo de purificó por cromatografía en gel de sílice (SiO_2, éter de petróleo /acetato de etilo =10/1) para dar *terc*-butil 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-carboxilato (11 g, rendimiento al 49%) como un sólido color blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ = 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.66 (s, 4H), 3.43 - 3.38 (m, 4H), 1.80 - 1.75 (m, 4H), 1.64 (br s, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.33 (s, 12H)

Paso 3: *terc*-Butil 2-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-carboxilato

Una mezcla de *terc*-butil 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-carboxilato (3 g, 7.00 mmoles), etil 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)acetato (3.29 g, 7.00 mmoles), $Pd(dppf)Cl_2$ (512.43 mg, 700.33 µmoles), Na_2CO_3 (1.48 g, 14.01 mmoles) en Dioxano (30 mL) y agua (7.5 mL). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente y dar *terc*-butil 2-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-carboxilato(4.51 g, producto crudo)

Paso 4: Ácido 2-[6-[4-(7-*terc*-Butoxicarbonil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acético

Terc-butil 2-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-carboxilato (4.5 g, 6.99 mmoles) se disolvió en etanol (40 mL), se enfrió a 0 °C y se agregó hidróxido de litio (1 M, 13.98 mmoles, 13.98 mL) La mezcla de reacción se agitó a 25 ºC durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por HPLC prep. (condiciones básicas) para dar ácido 2-[6-[4-(7-*terc*-butoxicarbonil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acético (3 g, 4.87 mmoles, rendimiento al 69.70%) como un sólido color amarillo. LCMS (ES+): 616.5 $[M + H]^+$

Paso 5: *terc*-Butil 2-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-carboxilato

2-[6-[4-(7-*terc*-butoxicarbonil-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acético (3 g, 4.87 mmoles) y tiazol-2-amina (536.74 mg, 5.36 mmoles) se mezclaron en DMA (30 mL), la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. N,N-diisopropiletilamina (2.52 g, 19.49 mmoles, 3.39 mL) se agregó a la mezcla de reacción y hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (2.41 g, 6.33 mmoles) se agregó, y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 20 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con 200 mL de agua. El sólido precipitado se filtró y se lavó con agua, el sólido se secó. Se agregó metanol (30 mL) al sólido y se agitó durante 20 minutos a 20 °C. el sólido precipitó, luego se filtró y se lavó con metanol, el sólido se secó para dar *terc*-butil 2-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-carboxilato (2 g, 2.87 mmoles, rendimiento al 58.82%) como un sólido color marrón. LCMS (ES+): m/z 698.4 $[M + H]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$-d) δ = 7.87 (s, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 4H), 7.39 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.53 - 6.50 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 4.81 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.05 - 3.94 (m, 2H), 3.68 (s, 4H), 3.45 - 3.38 (m, 4H), 2.85 - 2.74 (m, 1H), 2.69 - 2.53 (m, 3H), 1.84 - 1.77 (m, 4H), 1.47 (s, 9H)

Paso 6: 2-[6-[4-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida

A la mezcla de *terc*-butil 2-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-carboxilato (246 mg,

352.53 µmoles) en diclorometano (3 mL) se agregó ácido trifluoroacético (803.92 mg, 7.05 mmoles, 543.19 µL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se agregó a metil *terc*-butil éter (20 mL) bajo agitación a 0-5 °C. La suspensión resultante se agitó durante 2 minutos. La suspensión se transfirió a un frasco para centrifugación y la suspensión se centrifugó a 3000 rpm durante 3 minutos. El solvente sobrenadante se decantó y se descartó. Se agregó metil *terc*-butil éter (20 mL) al sólido y la suspensión resultante se agitó durante 2 minutos. La suspensión se transfirió a un frasco para centrifugación y la suspensión se centrifugó a 3000 rpm durante 3 minutos. El solvente sobrenadante se decantó y se descartó. Los volátiles se evaporaron al vacío para dar 2-[6-[4-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (246 mg, 345.64 µmoles, rendimiento al 98.05%) como un sólido color amarillo. LCMS (ES+): m/z 598.2 $[M + H]^+$

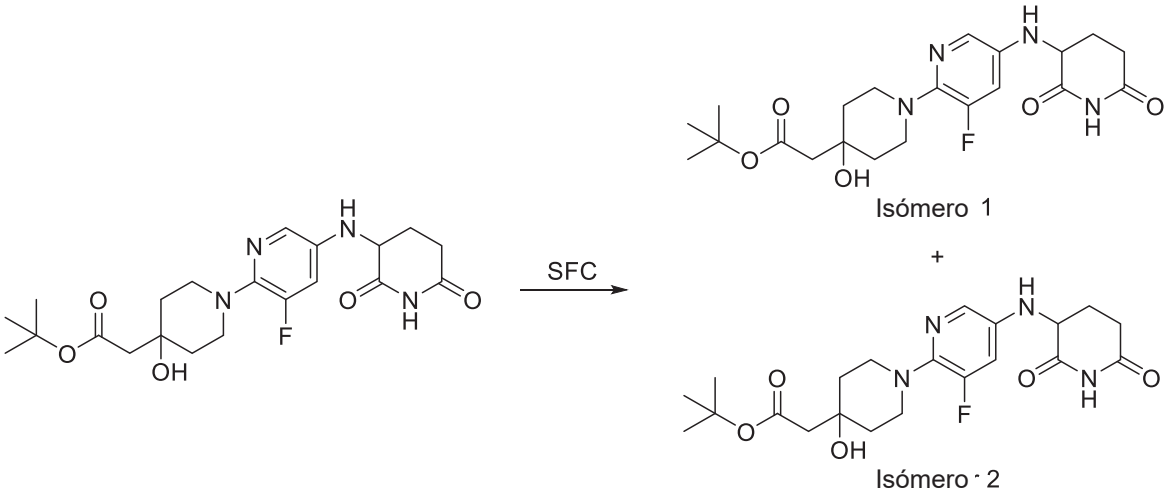
Paso 7: 2-[6-[4-[7-[2-[1-[2-cloro-4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, isómero 1

A una solución de clorhidrato de ácido 2-[1-[2-cloro-4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético, isómero 1 (150 mg, 346.98 µmoles) y solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en acetato de etilo) (165.61 mg, 520.47 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (3 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (313.92 mg, 2.43 mmoles, 423.07 µL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min. Luego a la mezcla se le agregó 2-[6-[4-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (246.96 mg, 346.98 µmoles). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. A la mezcla se agregó solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en acetato de etilo) (99.36 mg, 312.28 µmoles). La mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (Columna:Phenomenex luna C18 150*40 mm* 15 µm, fase: agua (0.1%de ácido trifluoroacético)-acetonitrilo, B%: 18%-48%, Tiempo de ejecución: 10 min) para dar 30 mL de la solución. La solución se vertió en solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a pH=8, la mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con agua (2 x 5 mL), la torta del filtro se liofilizó para dar el **Compuesto 138** (117.90 mg, 118.44 µmoles, rendimiento al 34.13%) como un sólido color blanco. LCMS (ES+): m/z 975.1 $[M + H]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.52 (br s, 1H), 10.77 (s, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 2H), 7.66 - 7.58 (m, 3H), 7.48 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.60 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 6.52 (br d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.14 (s, 1H), 5.83 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.79 (br d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.33 - 4.16 (m, 2H), 4.07 - 3.91 (m, 2H), 3.70 - 3.63 (m, 4H), 3.58 - 3.48 (m, 4H), 2.94 - 2.84 (m, 2H), 2.84 - 2.70 (m, 4H), 2.60 - 2.54 (m, 4H), 2.47 - 2.41 (m, 2H), 2.11-2.03 (m, 1H), 1.85 - 1.62 (m, 9H)

EJEMPLO 139

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[5-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-3-fluoro-2-piridil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, isómero 1, Compuesto 139

Paso 1: *terc*-Butil 2-[1-[5-[[(2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-3-fluoro-2-piridil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato, isómero 1 y *terc*-butil 2-[1-[5-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-3-fluoro-2-piridil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato, isómero 2

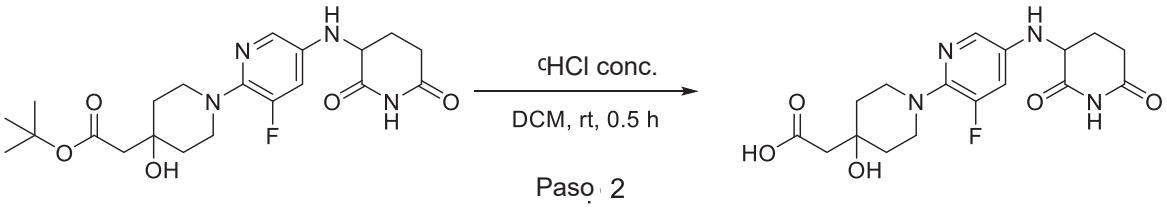


terc-Butil 2-[1-[5-[[(2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-3-fluoro-2-piridil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato racémico se separó por medio de SFC quiral (35% de alcohol isopropílico en CO_2 supercrítico, columna: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 mm × 30 mm,10 µm); 90 min de tiempo de ejecución) para dar 2 conjuntos de fracciones.

Primer conjunto de fracciones de elución: *terc*-butil 2-[1-[5-[[(3*S*)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-3-fluoro-2-piridil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato, isómero 1 (660 mg, 1.50 mmoles, rendimiento al 46%) como un sólido color marrón LCMS (ESI): m/z 437.2 $[M + H]^+$

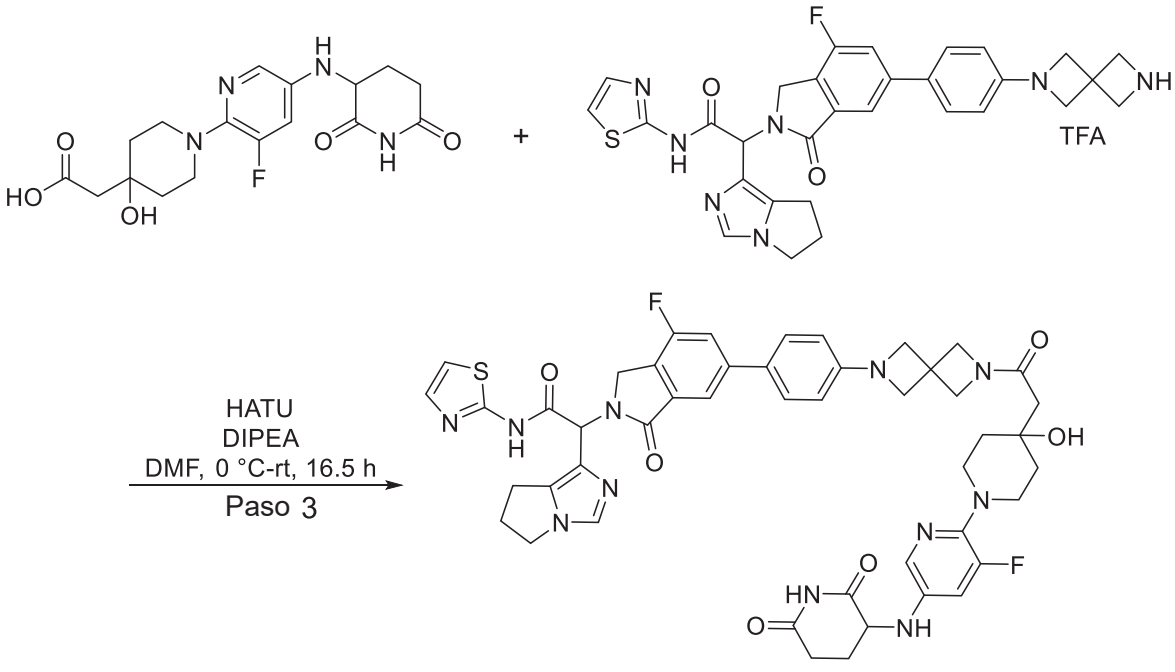
Segundo conjunto de fracciones de elución: *terc*-Butil 2-[1-[5-[[(3*R*)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-3-fluoro-2-piridil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (580 mg, 1.32 mmoles, rendimiento al 40%) como un sólido color marrón. LCMS (ESI): m/z 437.2 $[M + H]^+$

Paso 2: Ácido 2-[1-[5-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-3-fluoro-2-piridil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético, isómero 1



A una mezcla de *terc*-butil 2-[1-[5-[[(3*S*)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-3-fluoro-2-piridil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (360 mg, 824.79 µmoles) en diclorometano (5.4 mL) se agregó ácido clorhídrico (12 M, 360.00 µL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0.5 h. la mezcla se concentró a presión reducida a 35 °C para dar clorhidrato de ácido 2-[1-[5-[[(3*S*)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-3-fluoro-2-piridil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético, isómero 1 (380 mg, 902.52 µmoles) como un sólido color marrón. LCMS (ESI): m/z 381.1 $[M + H]^+$

Paso 3: 2-(6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[1,2-*c*]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[5-[[(3*S*)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-3-fluoro-2-piridil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-*N*-tiazol-2-il-acetamida, isómero 1



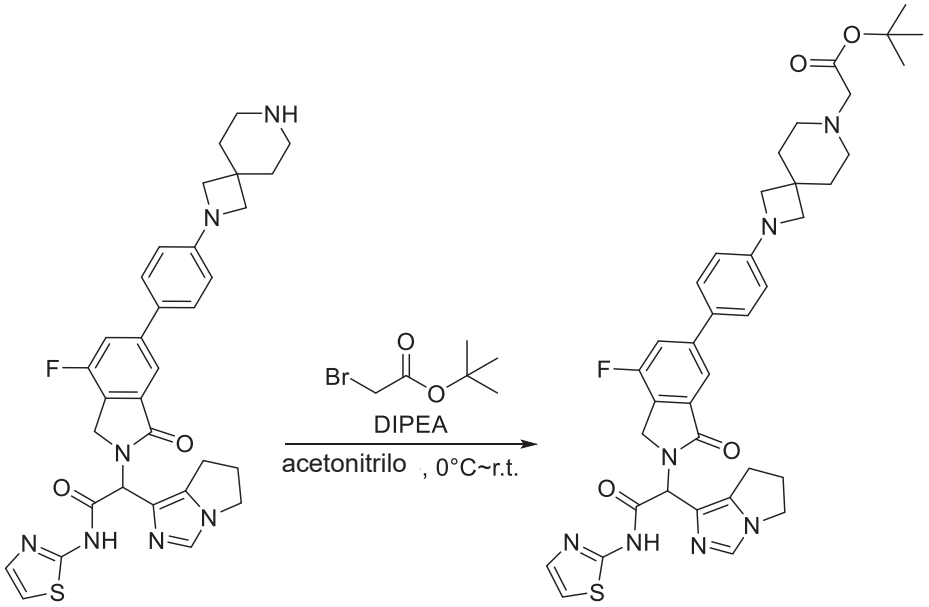
A una solución de clorhidrato de ácido 2-[1-[5-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-3-fluoro-2-piridil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético, clorhidrato del isómero 1 (200 mg, 479.81 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (3 mL) se agregaron *N,N*-diisopropiletilamina (430.36 mg, 3.33 mmoles, 580 µL) y

hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio (183 mg, 481.29 µmoles) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0.5 h. 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (260 mg, 380.30 µmoles) se agregó a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se filtró. El sólido se purificó mediante una columna de fase inversa (agua:acetonitrilo). Las fracciones que contienen el compuesto se congelaron y se liofilizaron. El material se purificó por medio de HPLC preparativa (flujo: 25 mL/min; gradiente: 26 a 56% de acetonitrilo en agua durante 9 min; columna: Waters Xbridge 150 × 25 mm, 5 µm). Las fracciones puras se congelaron y se liofilizaron para producir el **Compuesto 139** (147.08 mg, 156.23 µmoles, rendimiento al 33%) como un sólido color blanco. LCMS (ESI): m/z 932.3 $[M + H]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.51 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 2.4, 14.8 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.14 (s, 1H), 5.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.84 - 4.71 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.32 - 4.24 (m, 1H), 4.21 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 4.05 - 3.88 (m, 6H), 3.28 - 3.19 (m, 2H), 3.11 - 3.01 (m, 2H), 2.82 - 2.68 (m, 2H), 2.62 - 2.58 (m, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 2H), 2.47 - 2.42 (m, 1H), 2.21 (s, 2H), 2.10 (dt, J = 4.0, 8.4 Hz, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 1H), 1.73 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 1.66 - 1.55 (m, 2H).

EJEMPLO 140

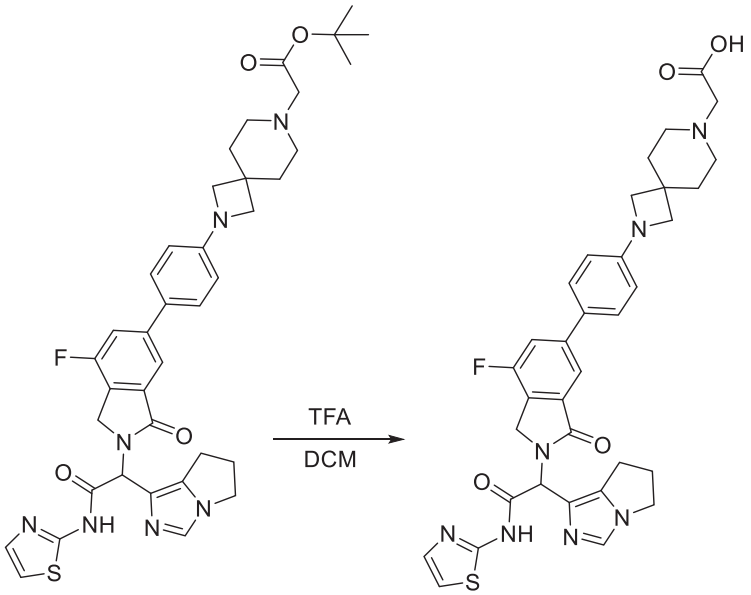
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[7-[2-[(4R)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]-2-oxo-etil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 140

Paso 1: *terc*-Butil 2-[2-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il]acetato



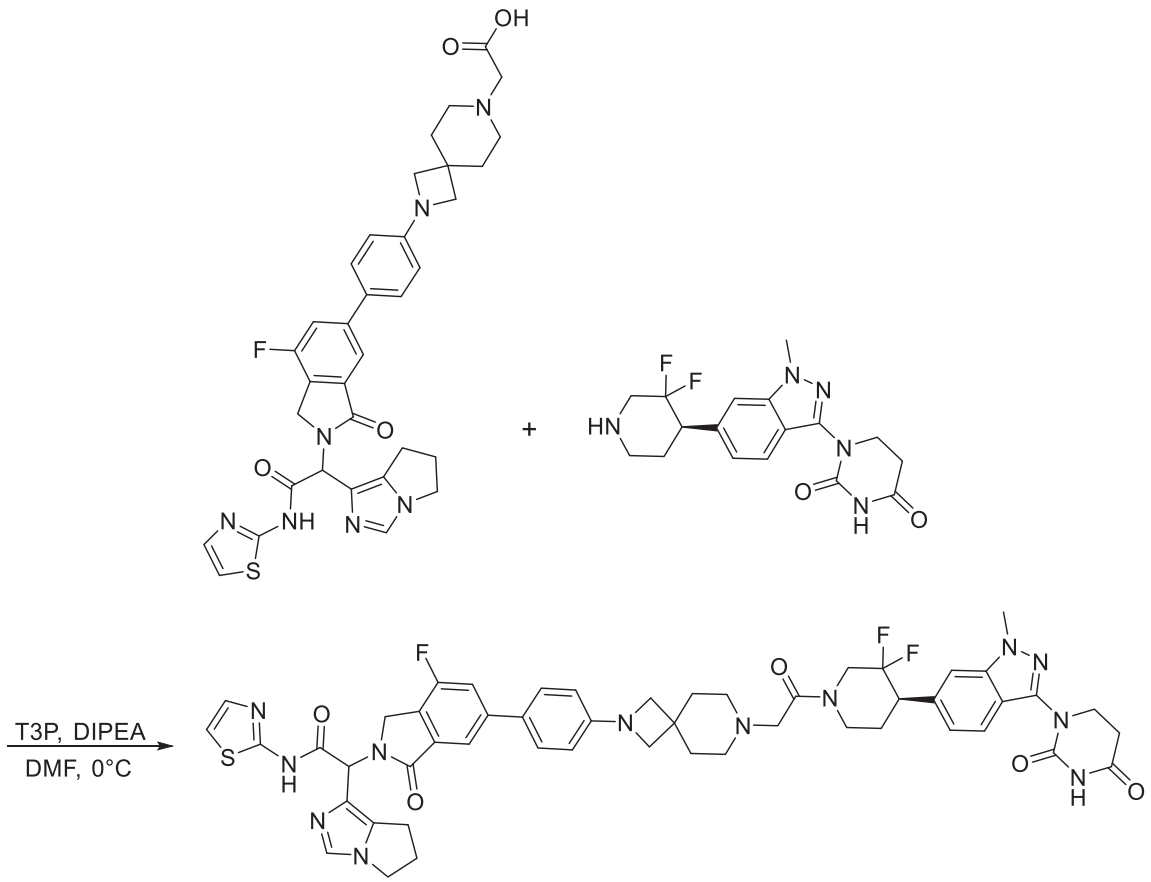
A una solución de 2-[6-[4-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoracético (350 mg, 585.57 µmoles) y N,N-diisopropiletilamina (454.08 mg, 3.51 mmoles, 611.96 µL) en acetonitrilo (15 mL) se agregó *terc*-butil 2-bromoacetato (171.33 mg, 878.36 µmoles, 128.82 µL) en acetonitrilo (30 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en agua (60 mL), se extrajo con acetato de etilo (60 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para proporcionar *terc*-butil 2-[2-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il]acetato (440 mg, 618.11 µmoles, rendimiento al 105.56%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI): m/z 712.2 $[M + H]^+$

Paso 2: Ácido 2-[2-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il]acético



A una solución de *terc*-butil 2-[2-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il]acetato (440 mg, 618.11 µmoles) en diclorometano (2.5 mL) se agregó ácido trifluoroacético (2.60 g, 22.84 mmoles, 1.76 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente y el producto crudo se trituró con éter de petróleo (30 mL) durante 15 min para obtener ácido 2-[2-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il]acético, sal de ácido trifluoracético (440 mg, 585.00 µmoles, rendimiento al 94.55%) como un sólido color amarillo.

Paso 3: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[7-[2-[(4R)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]-2-oxo-etil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



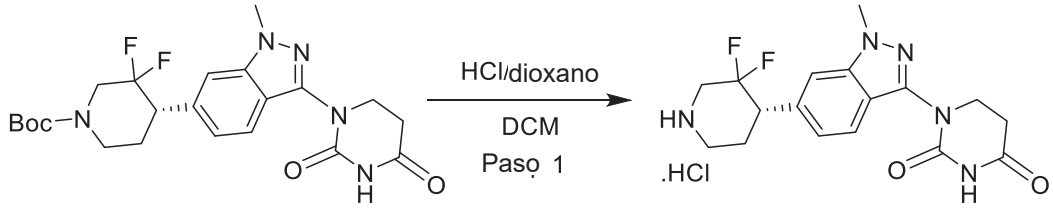
A una solución de ácido 2-[2-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il]acético, sal de ácido trifluoroacético (220 mg, 285.80 µmoles) y solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en acetato de etilo) (272.81 mg, 428.70 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (6 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (295.50 mg, 2.29 mmoles, 398.24 µL), La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos. Clorhidrato de 1-[6-[(4R)-3,3-difluoro-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona (90 mg, 247.69 µmoles) se agregó y la mezcla se agitó a 0 °C durante 60 min. Se agregó solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en acetato de etilo) (181.87 mg, 285.80 µmoles), la mezcla se agitó a 0 °C durante 60 min. La mezcla se vertió en agua (50 mL) y se neutralizó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 mL). Un sólido blanco se precipitó, que se recolectó por filtración. El sólido se disolvió en diclorometano y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (se utilizó ácido trifluoroacético como modificador de fase). Columna: Phenomenex Synergi C18 150*25mm, 10 µm; fase móvil: agua (+0.1% de ácido trifluoroacético:acetonitrilo; tiempo en gradiente: 10 min. Las fracciones puras se vertieron en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 mL). Un sólido blanco se precipitó, que se recolectó por filtración. El sólido se lavó con agua (10 mL x 2) y se

liofilizó para producir el **Compuesto 140** (55.9 mg, 55.84 µmoles, rendimiento al 19.54%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI): m/z 501.5 $[M/2 + H]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ = 10.67 - 10.48 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 4H), 7.58 - 7.44 (m, 2H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.64 - 6.48 (m, 3H), 5.80 (br, 1H), 5.21 - 5.06 (m, 1H), 4.80 - 4.66 (m, 1H), 4.61 - 4.28 (m, 1H), 4.15 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.93 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 3.67 - 3.59 (m, 4H), 3.58 - 3.49 (m, 1H), 3.43 - 3.40 (m, 1H), 3.27 - 3.22 (m, 1H), 3.20 - 3.06 (m, 2H), 2.77 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 2.63 - 2.55 (m, 2H), 2.45 (s, 4H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 2.17 - 1.90 (m, 2H), 1.87 - 1.73 (m, 4H).

EJEMPLO 141

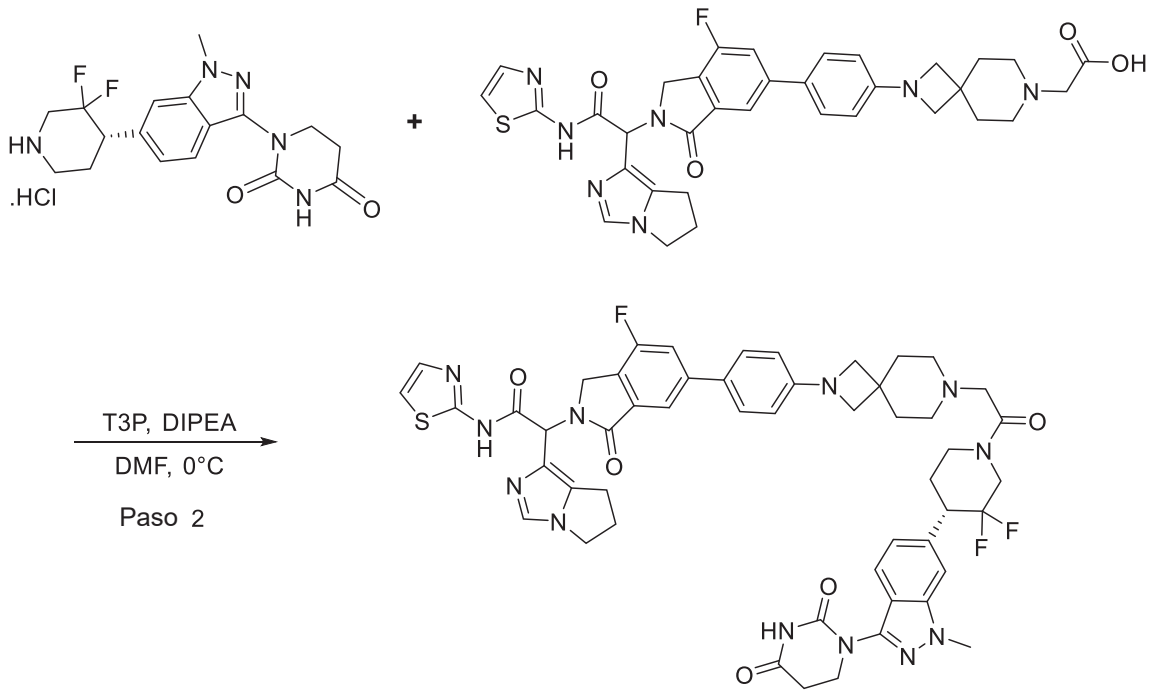
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[7-[2-[(4S)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]-2-oxo-etil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 141

Paso 1: 1-[6-[(4S)-3,3-difluoro-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona



A una solución de *terc*-butil (4S)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-piperidin-1-carboxilato (143 mg, 308.54 µmoles) en diclorometano (2 mL) se agregó ácido clorhídrico en dioxano (4 M, 1 mL), la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico y se filtró para proporcionar clorhidrato de 1-[6-[(4S)-3,3-difluoro-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona (116 mg, 290.13 µmoles, rendimiento al 94.03%) como un sólido blanco.

Paso 2: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[7-[2-[(4S)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]-2-oxo-etil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

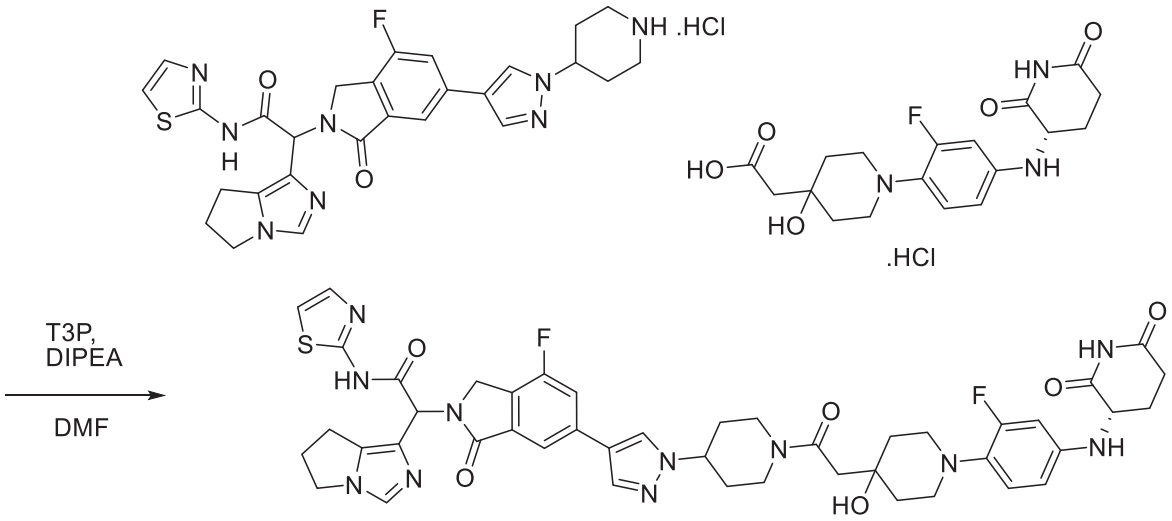


A una solución de ácido 2-[2-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il]acético, sal de ácido trifluoroacético (220 mg, 285.80 µmoles) y solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en acetato de etilo) (272.81 mg, 428.70 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (6 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (295.50 mg, 2.29 mmoles, 398.24 µL), La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos. Clorhidrato de 1-[6-[(4S)-3,3-difluoro-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona (103.85 mg, 285.80 µmoles) se agregó, la mezcla se agitó a 0 °C durante 60 min. Se agregó solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en acetato de etilo) (181.87 mg, 285.80 µmoles), la mezcla se agitó a 0 °C durante 60 min. La mezcla se vertió en agua (50 mL) y se neutralizó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 mL). Un sólido blanco se precipitó, que se recolectó por filtración. El sólido se disolvió en diclorometano y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa. Columna: Phenomenex Synergi C18 150*25mm, 10 µm; fase móvil: agua (0.1% de ácido trifluoroacético:acetonitrilo; tiempo en gradiente: 10 min, luego se neutralizó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 mL). Un sólido blanco se precipitó, que se recolectó por filtración. El sólido se lavó con agua (10 mL x 2) y se liofilizó para producir el **Compuesto 141** (57.22 mg, 57.16 µmoles, rendimiento al 20.00%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI): m/z 501.9 $[M/2 + H]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.57 (s, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 2H), 7.66 - 7.58 (m, 4H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.56 - 6.49 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.88 - 4.65 (m, 2H), 4.59 - 4.27 (m, 1H), 4.22 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.05 - 3.96 (m, 5H), 3.93 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.62 (d, *J* = 11.2 Hz,

4H), 3.58 - 3.47 (m, 1H), 3.46 - 3.40 (m, 1H), 3.30 - 3.23 (m, 1H), 3.22 - 3.04 (m, 2H), 2.84 - 2.74 (m, 3H), 2.64 - 2.54 (m, 2H), 2.39 - 2.39 (m, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 4H), 2.33 - 2.20 (m, 1H), 2.18 - 1.89 (m, 2H), 1.89 - 1.73 (m, 4H).

EJEMPLO 142

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[1-[1-[2-[1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-4-piperidil]pirazol-4-il]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 142



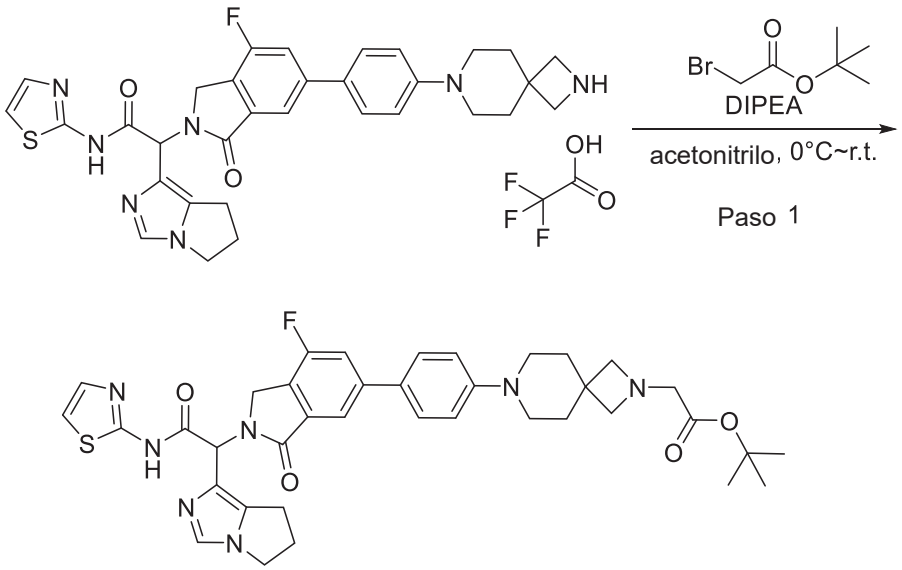
Clorhidrato de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-1-oxo-6-[1-(4-piperidil)pirazol-4-il]isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (310 mg, 531.66 umoles) y clorhidrato de ácido 2-[1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (265.30 mg, 637.99 umoles) se mezclaron en DMF (4 mL). DIPEA (343.57 mg, 2.66 mmoles, 463.03 uL) se agregó a la mezcla de reacción a 0ºC. Se agregó solución de anhídrido propilfosfónico (422.91 mg, 1.33 mmoles) a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla cruda se inyectó directamente en una columna de C-18 (100 g) para su purificación mientras se eluía (0 % a 50 % de acetonitrilo en agua (con 0.1 % de NH_4OAc) durante 50 minutos, luego gradiente pronunciado hasta 100 % de acetonitrilo). La fracción pura se congeló y se liofilizó para dar el **Compuesto 142** (185.2 mg, 201.15 umoles, rendimiento al 37.83%) como un sólido blanquecino de base libre. LCMS (ESI+): 908.8 [M+H]. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.53 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (d, J = 10.40 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 9.60 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 16.80 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.78 (d, J = 7.20 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.80 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 12.00 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 11.20 Hz, 1H), 4.27-4.17 (m, 3H), 4.02-3.96 (m, 2H), 3.25 (s, 1H), 2.92-2.74 (m, 5H), 2.70 (d, J = 5.60 Hz, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.10

(t, J = 4.80 Hz, 4H), 1.91 (d, J = 12.00 Hz, 1H), 1.86 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 1.82 (t, J = 12.80 Hz, 2H), 1.79-1.65 (m, 4H), [H-47 esperado, H-46 observado].

EJEMPLO 143

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[(4R)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]-2-oxo-etil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 143

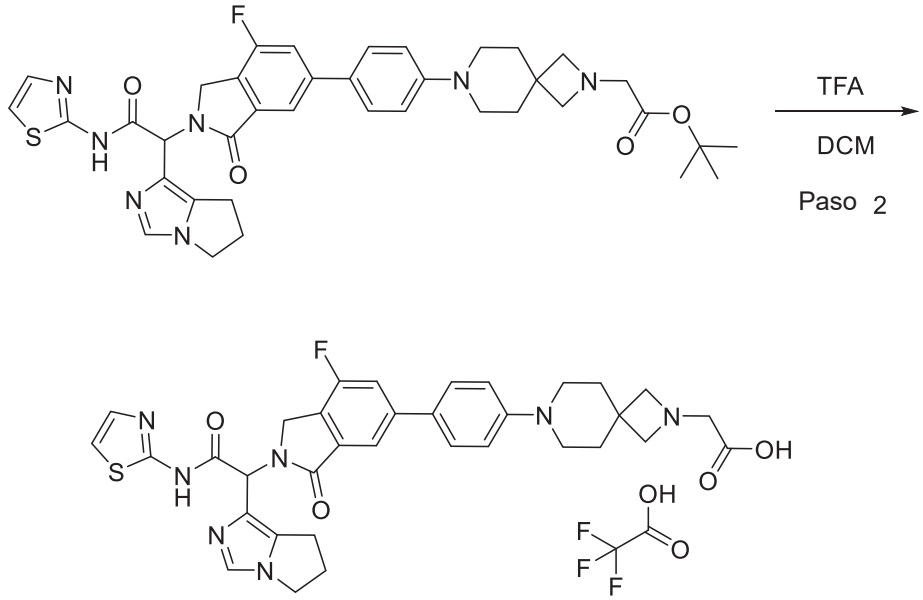
Paso 1: *terc*-Butil 2-[7-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]acetato



A una solución de 2-[6-[4-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (500 mg, 702.52 µmoles) y N,N-diisopropiletilamina (544.76 mg, 4.22 mmoles, 734.18 µL) en acetonitrilo (20 mL) se agregó *terc*-butil 2-cloroacetato (126.96 mg, 843.02 µmoles, 120.92 µL) en acetonitrilo (10 mL) a 0 °C. La mezcla se calentó a 20 °C y se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente, la mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de bicarbonato de sodio (50 mL), se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL x 2), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea de fase inversa (80 g Flash Column Welch Ultimate XB-C18 20-40 µm, 5 % a 32 % de acetonitrilo en agua, flujo: 60 mL/min, 12 minutos) para dar *terc*-butil 2-[7-[4-[2-[1-(6,7-

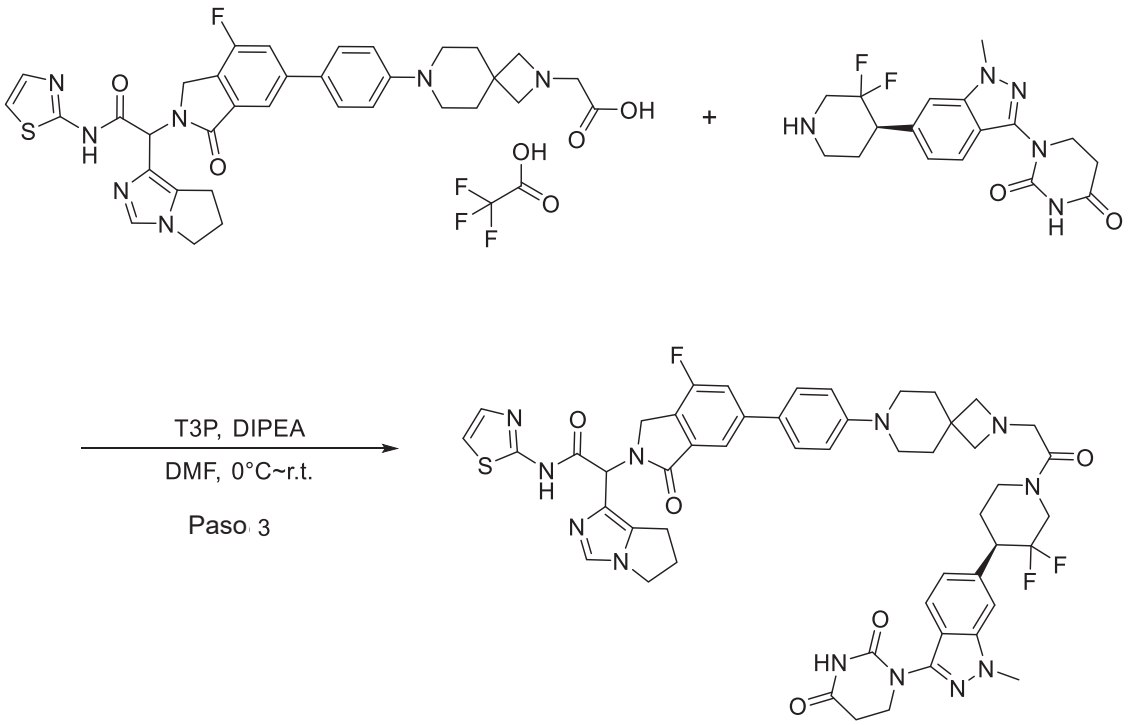
dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]acetato (300 mg, 421.44 µmoles, rendimiento al 59.99%) como un sólido color blanco. LCMS (ESI+): 712.3 (M+H)

Paso 2: Ácido 2-[7-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]acético, sal de ácido trifluoroacético



A una solución de *terc*-butil 2-[7-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]acetato (300 mg, 421.44 µmoles) en diclorometano (2 mL) se agregó ácido trifluoroacético (2.22 g, 19.47 mmoles, 1.50 mL) . La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico y se filtró para producir ácido 2-[7-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]acético, sal de ácido trifluoracético (300 mg, 389.73 µmoles, rendimiento al 92.48%) como un sólido color amarillo. LCMS (ESI+): 656.2 (M+H).

Paso 3: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[(4R)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]-2-oxo-etil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

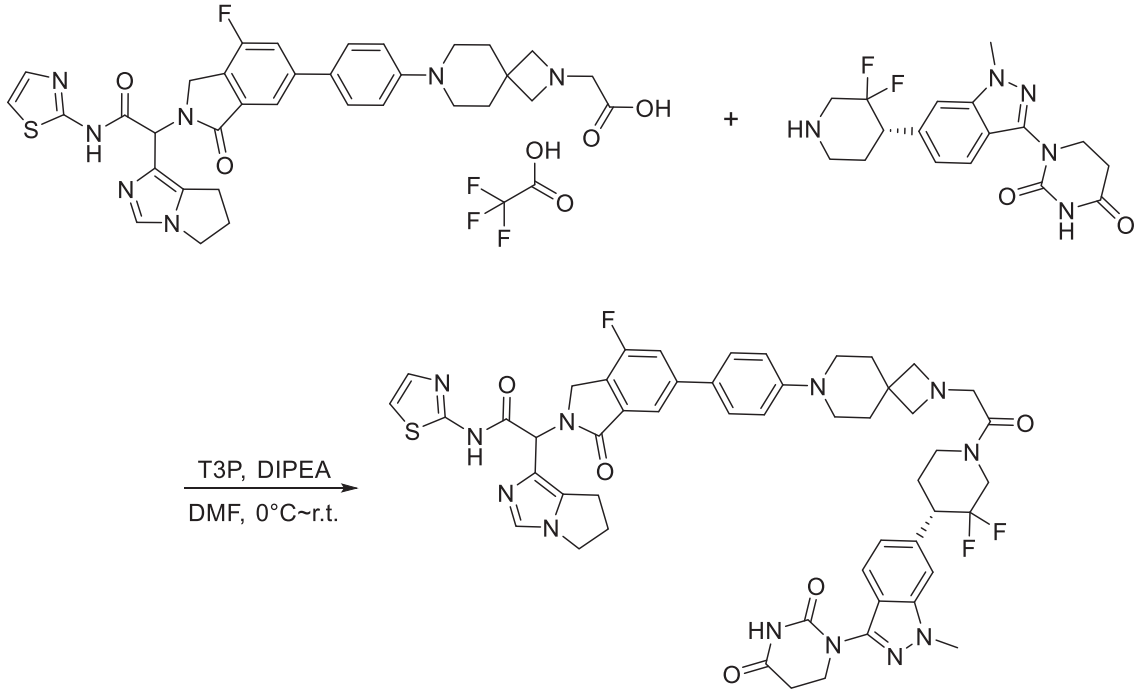


A una solución de ácido 2-[7-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]acético, ácido trifluoroacético (80 mg, 103.93 µmoles) y solución de anhídrido propilfosfónico, al 50 % en acetato de etilo (99.20 mg, 155.89 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (107.45 mg, 831.42 µmoles, 144.82 µL). La mezcla se agitó a 0°C durante 20 min; clorhidrato de 1-[6-[(4R)-3,3-difluoro-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona (41.55 mg, 103.93 µmoles) se agregó, la mezcla se agitó a 0°C durante 60 min. Se agregó solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en acetato de etilo) (66.14 mg, 103.93 µmoles), la mezcla se agitó a 0°C durante 60 min. La mezcla se vertió en agua (50 mL) y se neutralizó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 mL). Un sólido blanco se precipitó, que se recolectó por filtración. El sólido se disolvió en diclorometano y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa. (Columna: Phenomenex Luna C18 150*40 mm 15 µm; mezcla eluyente: agua (0.1% de ácido trifluoroacético)-acetonitrilo; tiempo de gradiente: 10 minutos). Las fracciones puras se agregaron en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 mL). El precipitado blanco se filtró. El sólido se lavó con agua (10 mL x 2) y se sometió a alto vacío para producir el **Compuesto 143** (52.25 mg, 52.19 µmoles, rendimiento al 50.22%) como un sólido color amarillo. LCMS (ESI+): 501.8 (M/2 + H), ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.53 (br s, 1H), 10.57 (s, 1H), 7.79 - 7.70 (m, 2H), 7.69 - 7.60 (m, 4H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 3H), 6.15 (s, 1H), 4.80 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.75 - 4.50 (m, 1H), 4.22 (d, *J* = 17.6 Hz, 2H), 4.00 (s, 6H), 3.93 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 3.70 - 3.43 (m, 5H), 3.24 (br, 7H), 2.92 - 2.71

(m, 4H), 2.59 - 2.56 (m, 1H), 2.30 (br, 1H), 1.96 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 1.86 (br, 4H).

EJEMPLO 144

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[(4S)-4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]-2-oxo-etil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 144



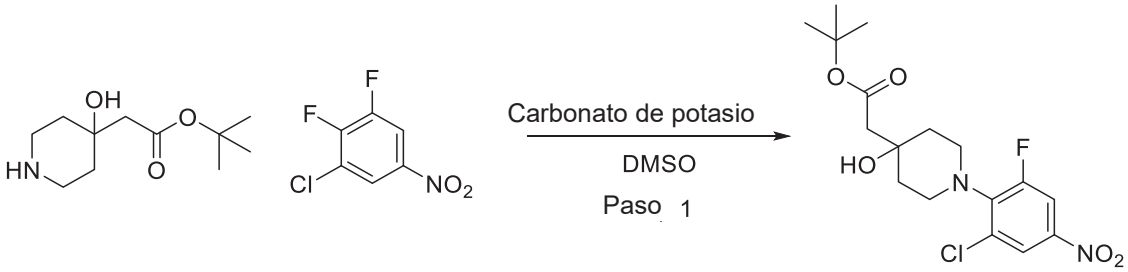
A una solución de ácido 2-[7-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]acético, sal de trifluoroacético (220 mg, 285.80 µmoles) y solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en acetato de etilo) (272.81 mg, 428.70 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (5 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (295.50 mg, 2.29 mmoles, 398.24 µL). La mezcla se agitó a 0°C durante 20 minutos. Clorhidrato de 1-[6-[(4S)-3,3-difluoro-4-piperidil]-1-metil-indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona (103.85 mg, 285.80 µmoles) se agregó, la mezcla se agitó a 0°C durante 60 min. Se agregó solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en acetato de etilo) (181.87 mg, 285.80 µmoles), la mezcla se agitó a 0°C durante 60 min. La mezcla se vertió en agua (50 mL) y se neutralizó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 mL). El precipitado sólido blanco se recolectó por filtración. El sólido se disolvió en diclorometano y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa: Columna: Phenomenex luna C18 150*40mm* 15 µm; fase móvil: [Agua(0.1%de ácido trifluoroacético)-acetonitrilo]; tiempo en

gradiente: 10 min). Se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 mL) a las fracciones puras. El precipitado sólido se recolectó por filtración. El sólido se lavó con agua (10 mL x 2) y se liofilizó para producir el **Compuesto 144** (77.01 mg, 72.31 µmoles, rendimiento al 25.30%) como un sólido color amarillo. LCMS (ESI+): 501.2 (M/2 + H), ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.76 - 12.23 (m, 1H), 10.57 (br s, 1H), 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.67 - 7.59 (m, 4H), 7.52 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 3H), 6.16 (s, 1H), 4.80 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.76 - 4.41 (m, 2H), 4.22 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.17 - 4.06 (m, 1H), 4.00 (s, 5H), 3.93 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.66 - 3.42 (m, 4H), 3.22 (br d, *J* = 6.4 Hz, 5H), 3.16 - 3.06 (m, 4H), 2.77 (s, 3H), 2.59 - 2.55 (m, 1H), 2.29 - 2.06 (m, 1H), 1.98 - 1.90 (m, 1H), 1.85 - 1.77 (m, 4H), 1.24 (s, 1H)

EJEMPLO 145

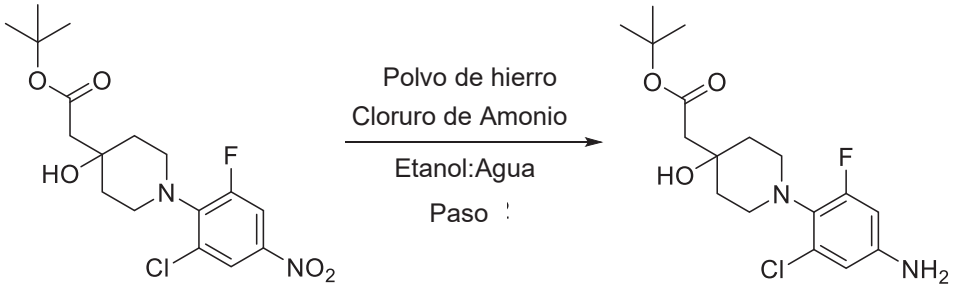
2-[6-[4-[2-[2-[1-[2-cloro-4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-6-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, isómero 1, Compuesto 145

Paso 1: *terc*-butil 2-[1-(2-cloro-6-fluoro-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato



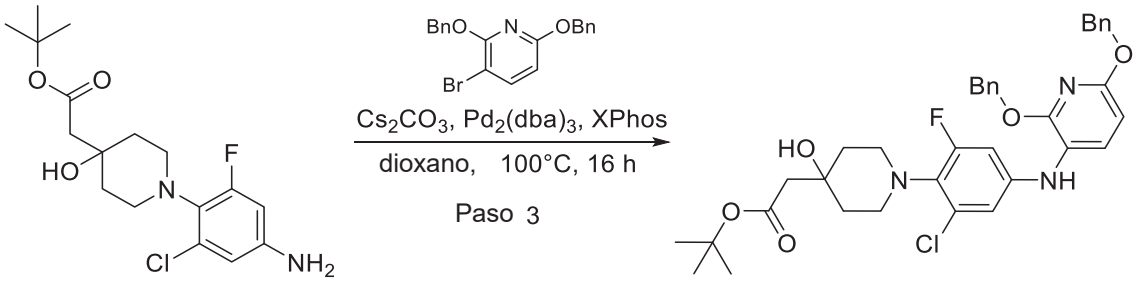
A una solución de *terc*-butil 2-(4-hidroxi-4-piperidil)acetato (8 g, 37.16 mmoles) y 1-cloro-2,3-difluoro-5-nitro-benceno (6.54 g, 33.78 mmoles) en DMSO (80 mL) se agregó carbonato de potasio (14.01 g, 101.34 mmoles, 6.12 mL). La mezcla se agitó a 110°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 20°C y se filtró. El filtrado se extinguió con agua (200 mL), se observó precipitación. La mezcla resultante se filtró al vacío para dar un cabezal de filtro y un filtrado. El cabezal del filtro se concentró al vacío para producir *terc*-butil 2-[1-(2-cloro-6-fluoro-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (13 g, 33.43 mmoles, rendimiento al 98.97%) se obtuvo como un amarillo. ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 8.03-7.95 (m, 1H), 7.90-7.81 (m, 1H), 6.96-6.89 (m, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.51-3.45 (m, 2H), 3.40-3.29 (m, 2H), 2.43 (s, 2H), 1.88-1.65 (m, 4H), 1.49 (s, 9H).

Paso 2: *terc*-Butil 2-[1-(4-amino-2-cloro-6-fluoro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato



A la mezcla de *terc*-butil 2-[1-(2-cloro-6-fluoro-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (13 g, 33.43 mmoles) en agua (40 mL) ,Etanol (200 mL) se agregó cloruro de amonio (8.94 g, 167.17 mmoles, 5.84 mL). Polvo de hierro (11.20 g, 200.61 mmoles, 1.43 mL) . La mezcla se agitó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 25 ºC y se filtró con Diatomita. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para remover EtOH. El residuo se diluyó con agua (300 mL) y se extrajo con acetato de etilo (300 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL x 2), se secaron sobre NaSO4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir *terc*-butil 2-[1-(4-amino-2-cloro-6-fluoro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (11 g, 30.65 mmoles, rendimiento al 91.69%) se obtuvo como un aceite color anaranjado). LCMS (ESI+): 359.2 (M+H)

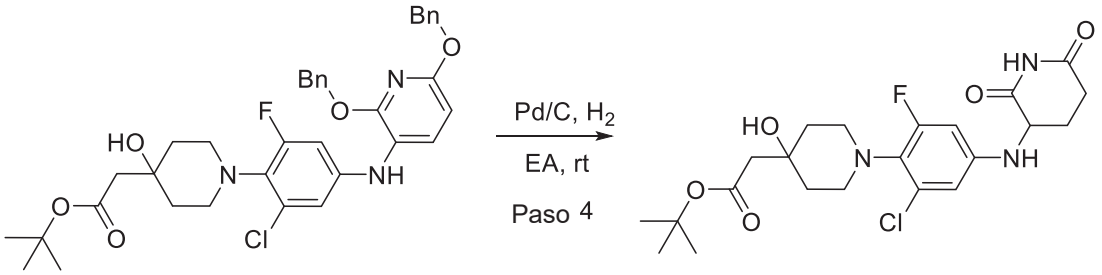
Paso 3: *terc*-Butil 2-[1-[2-cloro-4-[(2,6-dibenciloxi-3-piridil)amino]-6-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato



Una solución agitada de *terc*-butil 2-[1-(4-amino-2-cloro-6-fluoro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (4.2 g, 11.70 mmoles) y 2,6-dibenciloxi-3-bromo-piridina (6.50 g, 17.56 mmoles) en 1,4-dioxano (45 mL), la mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos, se agregaron carbonato de cesio (11.44 g, 35.11 mmoles), XPhos (557.97 mg, 1.17 mmoles) y Pd2(dba)3 (1.07 g, 1.17 mmoles) a 25°C. Se continuó la desgasificación con nitrógeno durante otros 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 h bajo N_2. La mezcla se enfrió a 25 ºC y se diluyó con agua (300 mL), se extrajo con acetato de etilo (2 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 300 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2, éter de petróleo/acetato de etilo = 0/1 a 5/1) para proporcionar *terc*-butil 2-[1-[2-cloro-4-[(2,6-dibenciloxi-3-piridil)amino]-6-fluoro-

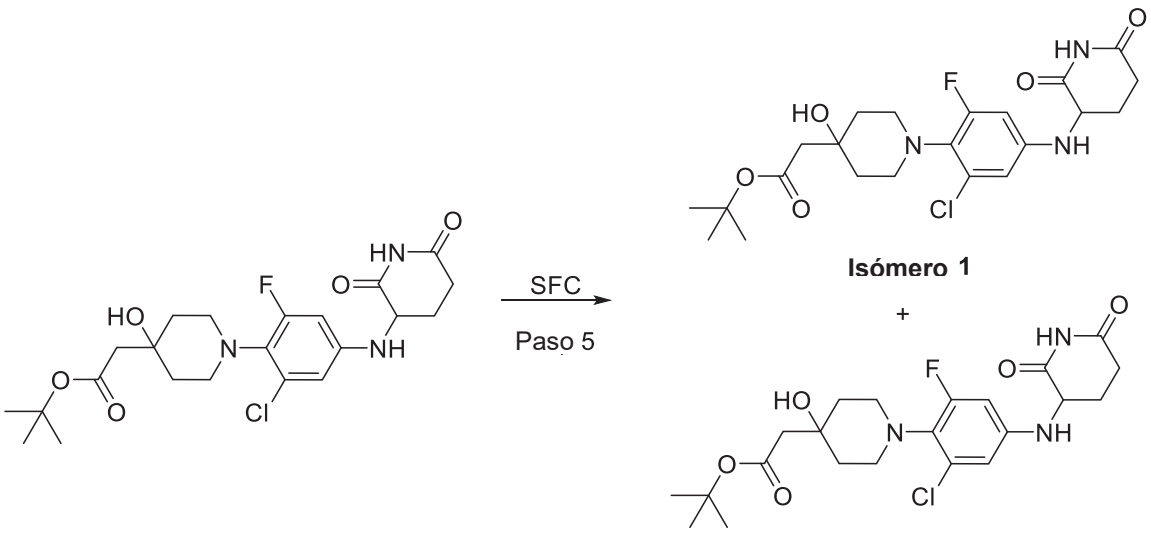
fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (5.7 g, 8.79 mmoles, rendimiento al 75.13%) se obtuvo como un sólido color amarillo. LCMS (ES+): 648.2 [M + H]+

Paso 4: *terc*-butil 2-[1-[2-cloro-4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-6-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato



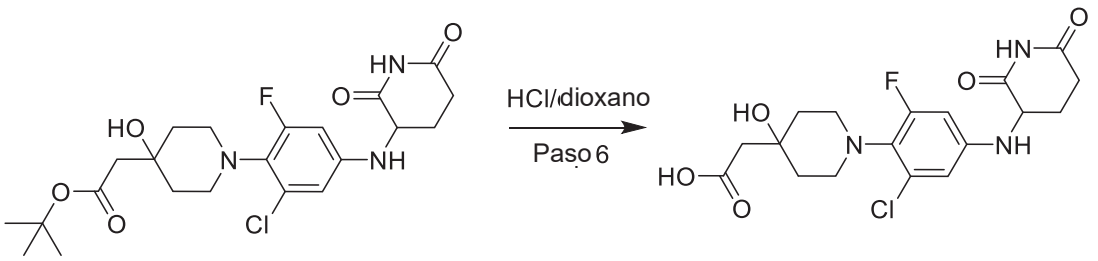
A la mezcla de *terc*-butil 2-[1-[2-cloro-4-[(2,6-dibenciloxi-3-piridil)amino]-6-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (5.6 g, 8.64 mmoles) en acetato de etilo (57 mL) se agregó paladio al 10% sobre carbono (570 mg) y cloruro de litio (732.55 mg, 17.28 mmoles, 353,89 µL) bajo N_2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de H_2 (241317 Pa). La mezcla se filtró, y la torta del filtro se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1 a 2/1) para dar *terc*-butil 2-[1-[2-cloro-4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-6-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil] acetato (1.9 g, 4.04 mmoles, rendimiento al 46.80%) como un sólido color azul. LCMS ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.80 (s, 1H), 6.60 - 6.56 (m, 1H), 6.44 (dd, J = 2.4, 14.8 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 1H), 3.30 - 3.17 (m, 2H), 2.78 - 2.64 (m, 3H), 2.55 - 2.51 (m, 1H), 2.33 (s, 2H), 2.11 - 2.01 (m, 1H), 1.92 - 1.83 (m, 1H), 1.79 - 1.69 (m, 2H), 1.62 - 1.55 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)

Paso 5: *terc*-butil 2-[1-[2-cloro-4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-6-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato, isómero 1 y *terc*-butil 2-[1-[2-cloro-4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-6-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato, isómero 2



Un *terc*-butil 2-[1-[2-cloro-4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-6-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (2.2 g, 4.68 mmoles) se purificó por SFC prep. (Preparación de muestra: agregar alcohol isopropílico y CH_2Cl_2 100 mL en la muestra Instrumento: Waters 80Q Fase móvil: alcohol isopropílico al 50 % en CO_2 supercrítico; Velocidad de flujo: 70 g/min Tiempo de ciclo: 4.4 min, tiempo total: 550 min Volumen de inyección única: 1.5 mL Contrapresión: 100 bar para mantener el CO_2 en flujo supercrítico). Para dar *terc*-butil 2-[1-[2-cloro-4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-6-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato, isómero 1, (900 mg, 1.84 mmoles, rendimiento al 39.27%) como un sólido color azul y *terc*-butil 2-[1-[2-cloro-4-[[(3R)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-6-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato, isómero 2 (1 g, 2.13 mmoles, rendimiento al 45.45%) como un sólido color azul.

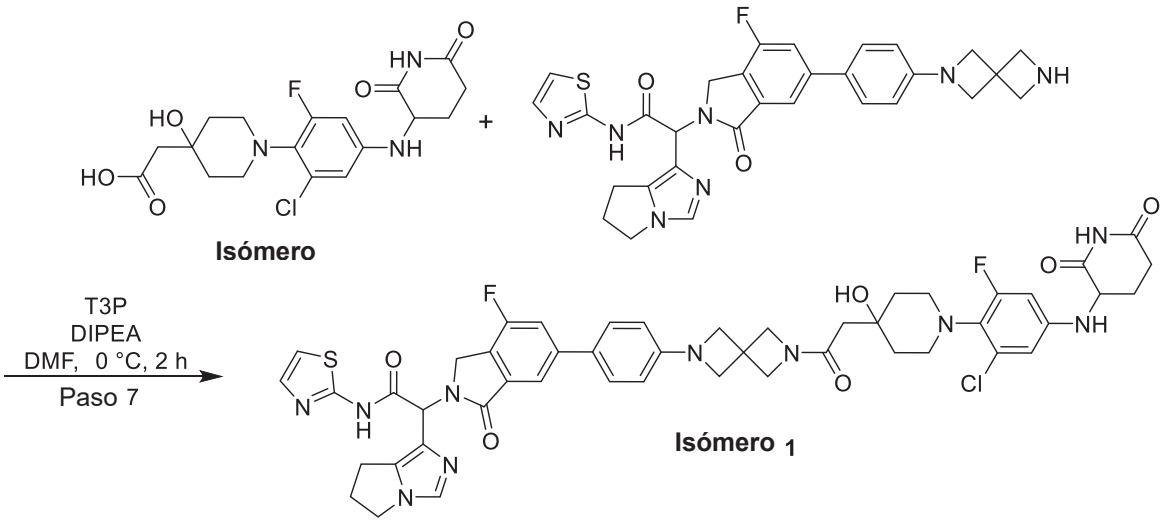
Paso 6 2-[1-[2-cloro-4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-6-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato, isómero 1



Isómero 1 **Isómero 1**

A una solución de *terc*-butil 2-[1-[2-cloro-4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-6-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato, isómero 1 (0.25 g, 531.99 µmoles) en diclorometano (3 mL) se agregó ácido clorhídrico 4M en 1,4-dioxano (4 M, 3 mL). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico y se filtró para dar clorhidrato de ácido 2-[1-[2-cloro-4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-6-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (240 mg, 522.33 µmoles, rendimiento al 98.18%) como un sólido color azul. LCMS (ES+): m/z 414.1 $[M + H]^+$

Paso 7: 2-[6-[4-[2-[2-[1-[2-cloro-4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-6-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, isómero 1



Isómero 1

A una solución de clorhidrato de ácido 2-[1-[2-cloro-4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-6-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (240 mg, 532.99 µmoles) y solución de anhídrido propilfosfónico (50% en peso en acetato de etilo) 254.38 mg, 799.49 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (4 mL) se

agregó *N,N*-diisopropiletilamina (482.19 mg, 3.73 mmoles, 649.85 µL). La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min. 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (364.39 mg, 532.99 µmoles) se agregó, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. A la mezcla se le agregó solución de anhídrido propilfosfónico (50% en peso en acetato de etilo) (152.63 mg, 479.69 µmoles). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se purificó por HPLC preparativa (Columna:Phenomenex luna C18 150*40mm* 15 µm, fase: agua (+0.1%de ácido trifluoroacético)-acetonitrilo, B%: 23%-53%,10 min) para dar una solución. La solución se vertió en solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se filtró y la torta de filtro se lavó con agua (5 mL), la torta de filtro se liofilizó para dar el **Compuesto 145** (221.53 mg, 224.87 µmoles, rendimiento al 42.19%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+): m/z 965.5 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.51 (br s, 1H), 10.80 (s, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 2H), 7.67 - 7.59 (m, 3H), 7.48 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.60 - 6.51 (m, 3H), 6.44 (dd, *J* = 2.4, 14.8 Hz, 1H), 6.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.83 - 4.73 (m, 2H), 4.41 - 4.29 (m, 3H), 4.21 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.05 - 3.95 (m, 6H), 3.28 - 3.18 (m, 2H), 2.79 - 2.65 (m, 4H), 2.60 - 2.52 (m, 3H), 2.48 - 2.44 (m, 1H), 2.21 (s, 2H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.92 - 1.79 (m, 1H), 1.75 - 1.65 (m, 2H), 1.62 - 1.55 (m, 2H).

EJEMPLO 146

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-piperidin-4-carbonil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, isómero 1, Compuesto 146

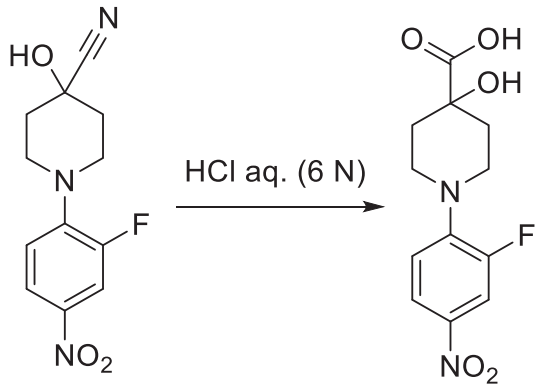
Paso 1: 1-(2-fluoro-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-piperidin-4-carbonitrilo



A una solución agitada de 1-(2-fluoro-4-nitro-fenil)piperidin-4-ona (5.0 g, 20.99 mmoles) en DMSO (50 mL) y agua (5 mL) se agregó cianuro de trimetilsililo (4.16 g, 41.98 mmoles) a temperatura ambiente, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo (300 mL). La capa orgánica se lavó

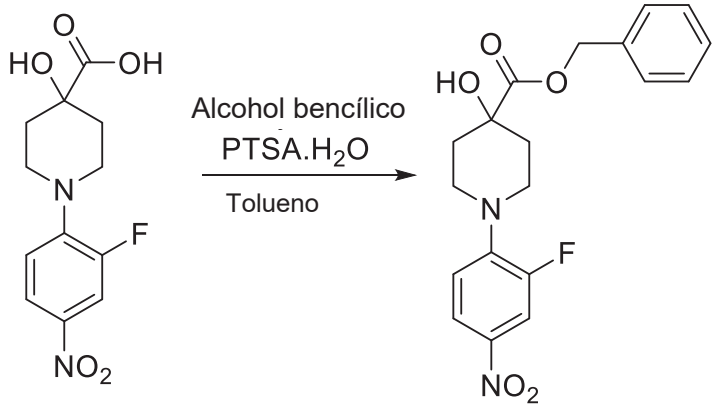
con agua (150 mL) seguido por salmuera (50 mL). El residuo se concentró y se purificó sobre sílice, utilizando 10 a 50% de acetato de etilo en éter de petróleo como eluyente. Las fracciones recolectadas se destilaron bajo presión reducida para dar 1-(2-fluoro-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-piperidin-4-carbonitrilo (4.6 g, 16.18 mmoles, rendimiento al 77.09%) como un sólido color amarillo. LCMS m/z: 266.2 [M+1]

Paso 2: Ácido 1-(2-fluoro-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-piperidin-4-carboxílico



1-(2-fluoro-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-piperidin-4-carbonitrilo (2.5 g, 9.43 mmoles) se agitó en ácido clorhídrico acuoso concentrado (6 N) (30 mL) en un tubo sellado a 85°C durante 16 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y la masa de la reacción se extinguió en hielo triturado. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para producir ácido 1-(2-fluoro-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-piperidin-4-carboxílico (2.15 g, 7.06 mmoles, rendimiento al 74.87%) como un sólido color amarillo. LCMS m/z: 285.2 [M+1]

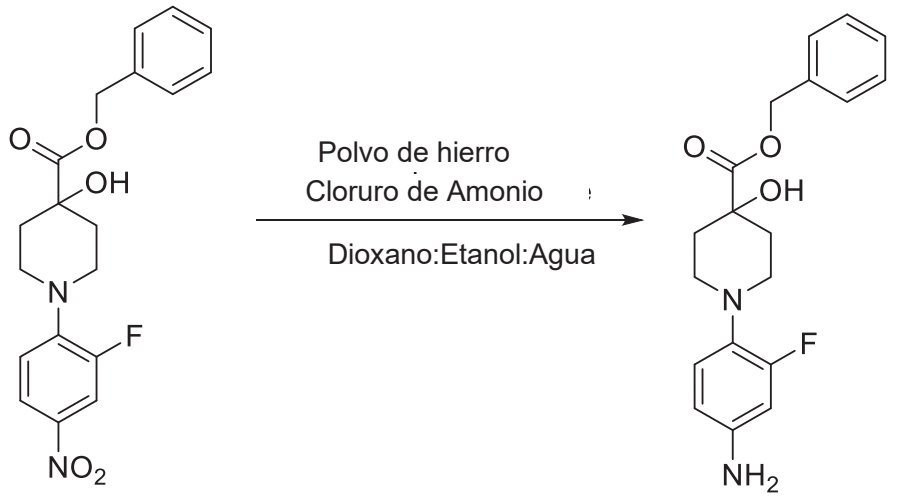
Paso 3: Bencil 1-(2-fluoro-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-piperidin-4-carboxilato



A una suspensión agitada de ácido 1-(2-fluoro-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-piperidin-4-carboxílico (2.1 g, 7.39 mmoles) en Tolueno (20 mL) se agregó ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (140.52 mg, 738.81 µmoles) seguido por alcohol bencílico (3.99 g, 36.94 mmoles, 3.82 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se extinguió con agua helada. Se extrajo con acetato de etilo (200 mL x 2). La capa orgánica se lavó con agua seguido de salmuera (100 mL), se concentró y se purificó sobre

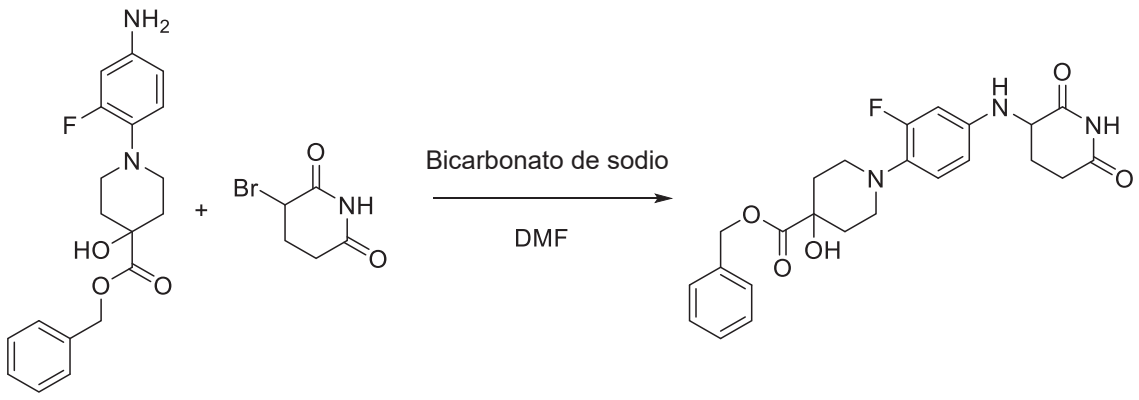
sílice, eluyendo el compuesto usando acetato de etilo del 10 al 40 % en éter de petróleo. Las fracciones recolectadas se destilaron para producir bencil 1-(2-fluoro-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-piperidin-4-carboxilato (2.0 g, 5.01 mmoles, rendimiento al 67.76%) como un sólido color amarillo. LCMS m/z: 375.2 [M+1]

Paso 4: Bencil 1-(4-amino-2-fluoro-fenil)-4-hidroxi-piperidin-4-carboxilato



Bencil 1-(4-amino-2-fluoro-fenil)-4-hidroxi-piperidin-4-carboxilato se sintetizó en rendimiento al 92.34% de bencil 1-(2-fluoro-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-piperidin-4-carboxilato utilizando un protocolo similar al utilizado para la síntesis de *terc*-butil 2-[1-(4-amino-2-fluoro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato. LCMS m/z: 345.2 [M+H]

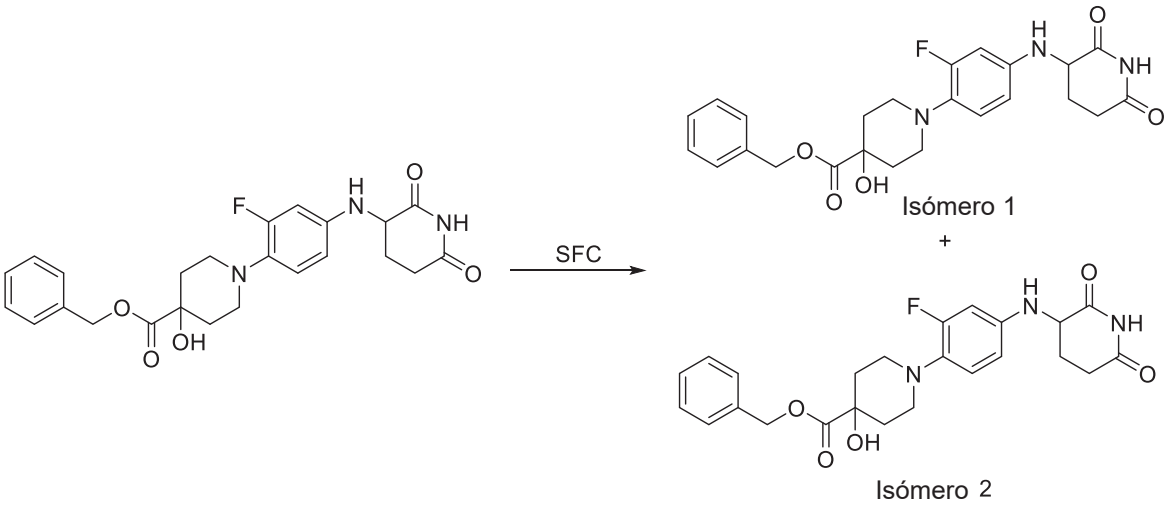
Paso 5: Bencil 1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-piperidin-4-carboxilato



Bencil 1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-piperidin-4-carboxilato se sintetizó en rendimiento al 74% de bencil 1-(4-amino-2-fluoro-fenil)-4-hidroxi-piperidin-4-carboxilato utilizando un protocolo similar al utilizado para la síntesis *terc*-butil 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-

fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato. LCMS m/z: 456.0 [M+H]

Paso 6: Bencil 1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-piperidin-4-carboxilato, isómero 1 y bencil 1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-piperidin-4-carboxilato, isómero 2

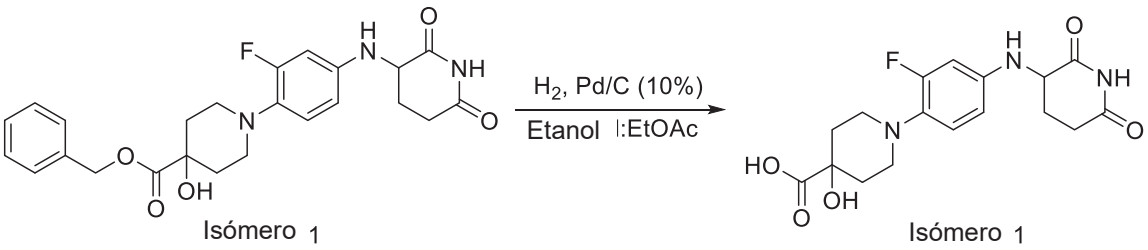


Bencil 1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-piperidin-4-carboxilato racémico (1.9 g, 4.17 mmoles) se sometió a SFC quiral (Columna: YMC Celulosa-C [250*30 mm, 5 micras]; Fase móvil: CO2: 0.5% de Isopropil amina en alcohol isopropílico (60:40); velocidad de flujo: 100 g/min; tiempo del ciclo: 6.3 min; contrapresión: 100 bar; UV: 210 nm) para producir dos conjuntos de fracciones.

El primer conjunto de elución de fracciones se evaporó para producir bencil 1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-piperidin-4-carboxilato, isómero 1 (750 mg, 1.63 mmoles, rendimiento al 39.16%) como un sólido color marrón. SFC analítica (Columna: YMC Celulosa-C [250*30 mm, 5 micras]; Fase móvil: CO2: 0.5% de Isopropil amina en alcohol isopropílico (60:40); velocidad de flujo: 100 g/min; tiempo del ciclo: 6.3 min; contrapresión: 100 bar; UV: 210 nm): Rt = 3.73 min., 92.77% ee.

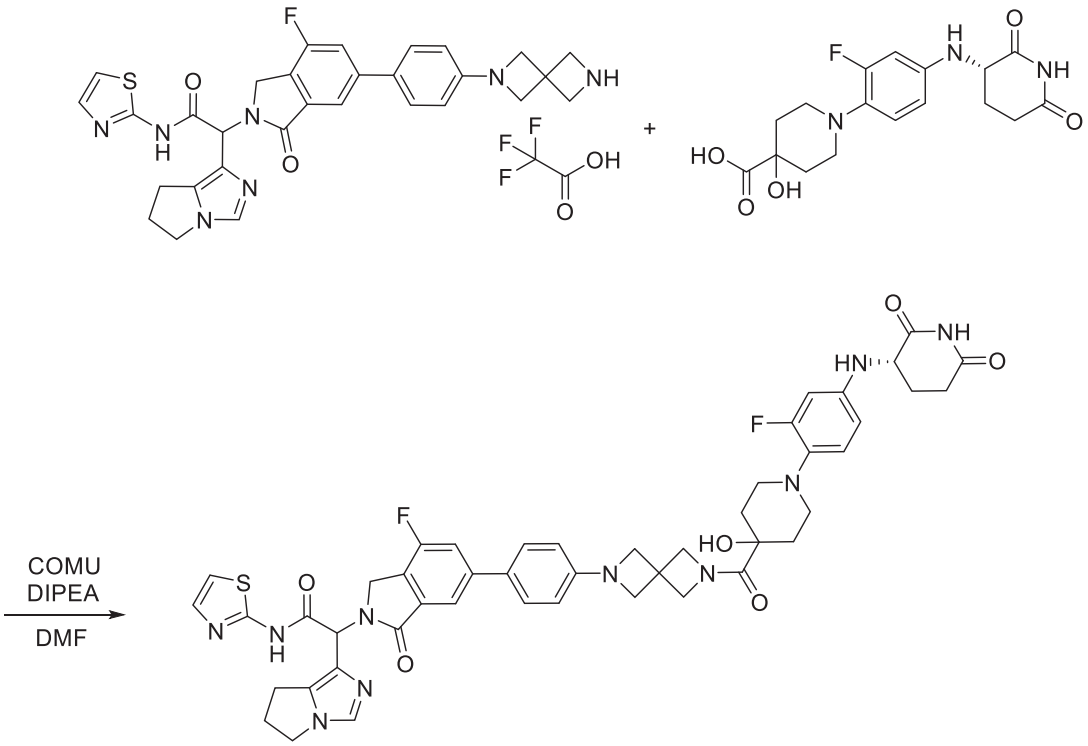
El segundo conjunto de elución de fracciones se evaporó para producir bencil 1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-piperidin-4-carboxilato, isómero 2 (700 mg, 1.52 mmoles, rendimiento al 36.54%) como un sólido color marrón. SFC analítica (Columna: YMC Celulosa-C [250*30 mm, 5 micras]; Fase móvil: CO2: 0.5% de Isopropil amina en alcohol isopropílico (60:40); velocidad de flujo: 100 g/min; tiempo del ciclo: 6.3 min; contrapresión: 100 bar; UV: 210 nm): Rt = 4.53 min., 50.62% ee.

Paso 7: Ácido 1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-piperidin-4-carboxílico, isómero 1



A una solución agitada de bencil 1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-piperidin-4-carboxilato (200 mg, 439.10 µmoles) en acetato de etilo (10 mL) y etanol (10 mL) se agregó paladio, 10% sobre carbono (100 mg, 439.10 µmoles) y la mezcla de reacción se hidrogenó bajo presión de globo a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró sobre lecho de celite y se lavó con metanol-diclorometano al 10 %. El filtrado se concentró bajo presión reducida produciendo ácido 1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-piperidin-4-carboxílico, isómero 1 (145 mg, 313.93 µmoles, rendimiento al 71.49%) como un sólido color azul. LCMS (m/z: 366.1 [M+1])

Paso 8: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-piperidin-4-carbonil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, isómero 1

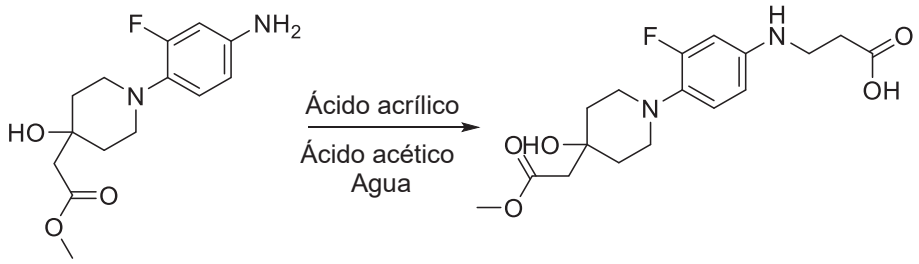


A una solución agitada de ácido 1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-piperidin-4-carboxílico, isómero 1 (69.47 mg, 190.15 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (3 mL) a 0°C se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (122.88 mg, 950.75 µmoles, 165.60 µL) seguido por hexafluorofosfato de 1-[(1-(ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)-dimetilamino-morfolino)] uronio (104.86 mg, 247.19 µmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos. 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (130 mg, 190.15 µmoles) se agregó mientras se mantenía a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante 45 min mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante una columna C18 (120 g) para la purificación (0 % a 60 % de acetonitrilo en agua (+0.1 % de acetato de amonio) durante 45 minutos, luego gradiente pronunciado hasta 100 % de acetonitrilo). Las fracciones puras se congelaron y se liofilizaron para producir el **Compuesto 146** del producto (19 mg, 18.47 µmoles, rendimiento al 9.72%) como un sólido blanquecino. LCMS m/z: 917.2 [M+H], ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.54 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 7.89-7.74 (m, 6H), 7.61 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.99 (t, J = 9.20 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 17.20 Hz, 4H), 6.27 (s, 1H), 5.94 (d, J = 7.60 Hz, 2H), 5.30 (s, 1H), 4.96 (d, J = 18.40 Hz, 1H), 4.752 (s, 2H), 4.40-4.33 (m, 2H), 4.23-4.13 (m, 10H), 3.03 (t, J = 11.20 Hz, 5H), 2.90-2.82 (m, 3H), 2.19-2.14 (m, 3H), 2.01-1.90 (m, 2H), 1.77 (d, J = 12.80 Hz, 2H).

EJEMPLO 147

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 147

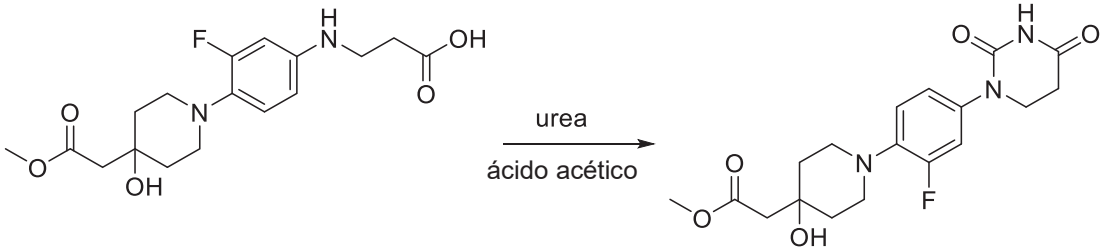
Paso 1: Ácido 3-[3-fluoro-4-[4-hidroxi-4-(2-metoxi-2-oxo-etil)-1-piperidil]anilino]propanoico



A una solución de metil 2-[1-(4-amino-2-fluoro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (3.5 g, 12.40 mmoles) en agua (24 mL) y ácido acético (6 mL) se agregó ácido acrílico (1.07 g, 14.88 mmoles, 1.02 mL). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 14 h. La mezcla de reacción de concentró

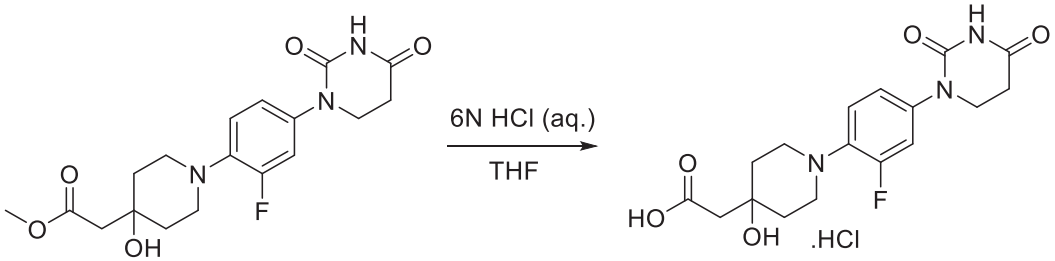
bajo presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (60 mL). La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir ácido 3-[3-fluoro-4-[4-hidroxi-4-(2-metoxi-2-oxo-etil)-1-piperidil]anilino]propanoico (4.0 g, 6.66 mmoles, rendimiento al 53.72%). LCMS: 355.1 $[M+H]^+$.

Paso 2: Metil 2-[1-[4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato



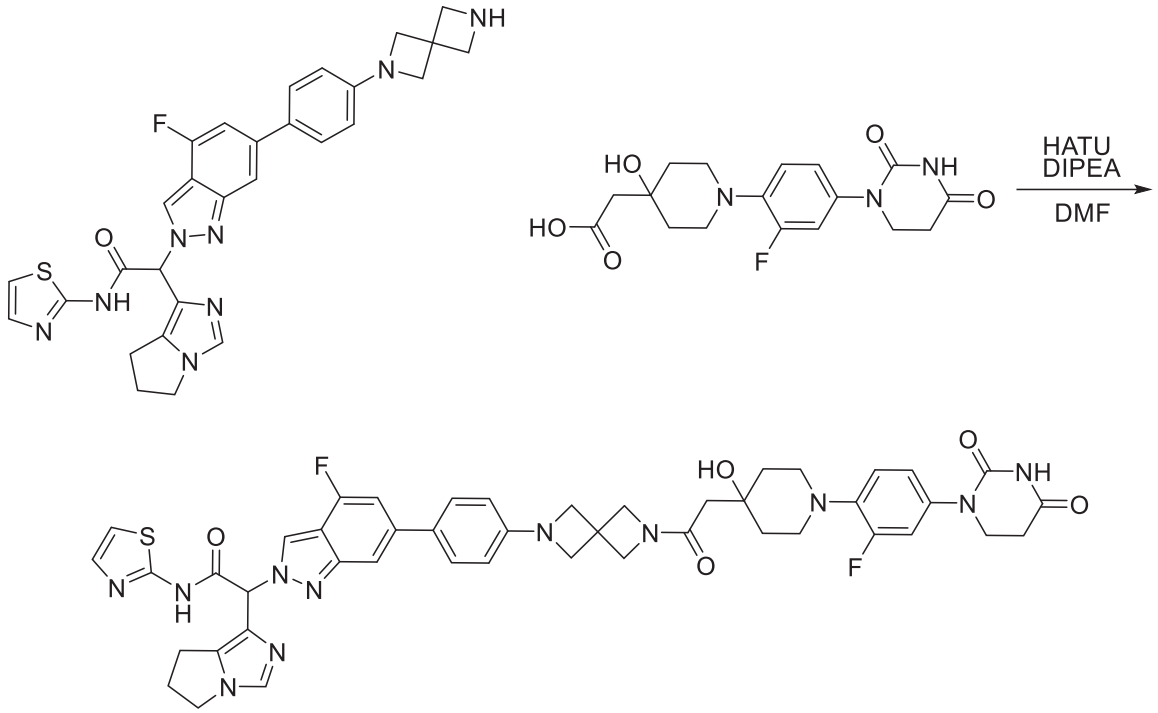
A una solución de ácido 3-[3-fluoro-4-[4-hidroxi-4-(2-metoxi-2-oxo-etil)-1-piperidil]anilino]propanoico (4.0 g, 11.29 mmoles) en ácido acético (15 mL) se agregó urea (1.36 g, 22.58 mmoles, 1.01 mL). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C en un tubo sellado durante 14 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio (30 mL), agua (30 mL) y solución de salmuera (30 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo con 60 % de acetato de etilo en éter de petróleo, para producir metil 2-[1-[4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (1.6 g, 3.65 mmoles, rendimiento al 32.36%) como un sólido color café claro. LCMS m/z: 380.1 $[M+H]^+$.

Paso 3: Clorhidrato de ácido 2-[1-[4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético



A una solución de metil 2-[1-[4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (300 mg, 790.76 µmoles) en THF (2 mL) se agregó HCl 6N (6 M, 7.50 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para producir clorhidrato de ácido 2-[1-[4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (280 mg, 648.06 µmoles, rendimiento al 81.95%) como una goma color marrón. LCMS m/z 366.2 $[M+H]^+$

Paso 4: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

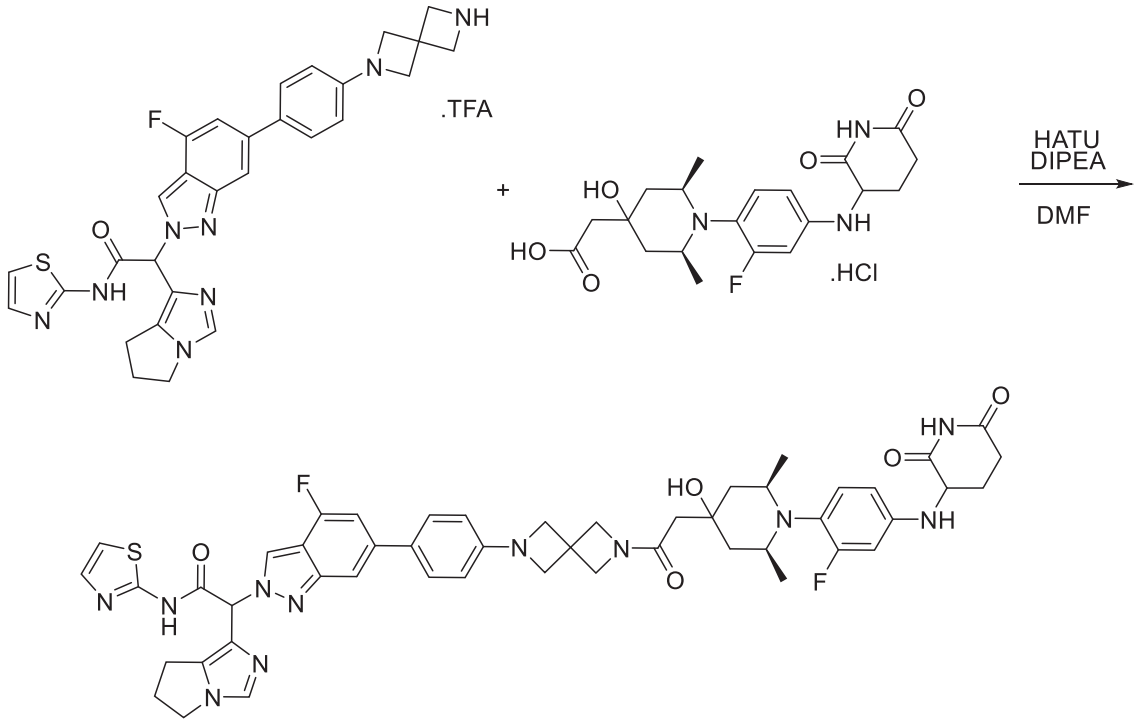


A una solución agitada de 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-indazol-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (140 mg, 209.37 µmoles) y clorhidrato de ácido 2-[1-[4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (100.96 mg, 251.25 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (1 mL) se enfrió a 0°C. *N,N*-Diisopropiletilamina (162.36 mg, 1.26 mmoles, 218.81 µL) se agregó a una mezcla de reacción seguido de HATU (103.49 mg, 272.18 µmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inyectó directamente en una columna C-18 (100 g) para su purificación (0-45 % de acetonitrilo en agua (+0.1 % de acetato de amonio) durante 30 minutos, luego gradiente pronunciado hasta 100 % de acetonitrilo). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para producir el **Compuesto 147** (50 mg, 54.46 µmoles, rendimiento al 26.01%) como un sólido blanquecino. LCMS m/z 901.8 $(M+H)^+$. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.82 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61-7.59 (m, 3H), 7.51 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 7.29-7.28 (m, 1H), 7.18-7.10 (m, 2H), 7.07-7.05 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.54 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.12-3.38 (m, 6H), 3.74 (t, J = 6.80 Hz, 2H), 3.09-2.98 (m, 5H), 2.89-2.83 (m, 1H), 2.71-2.67 (m, 2H), 2.59-2.58 (m, 2H), 2.25 (s, 2H), 1.83-1.78 (m, 2H), 1.68-1.65 (m, 2H).

EJEMPLO 148

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[(2s,6r)-1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-2,6-dimetil-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida,

Compuesto 148



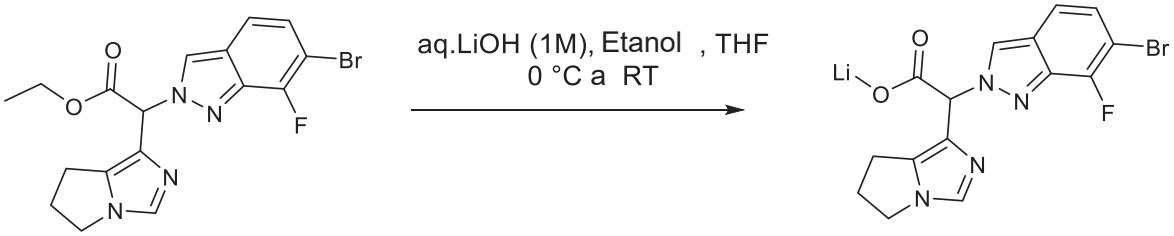
Una solución agitada de 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-indazol-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, ácido trifluoroacético (70 mg, 104.69 µmoles) y clorhidrato de ácido 2-[(2s,6r)-1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-2,6-dimetil-4-piperidil]acético (55.76 mg, 125.62 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) se enfrió a 0°C. N,N-Diisopropiletilamina (81.18 mg, 628.12 µmoles, 109.41 µL) se agregó a la mezcla de reacción seguido de HATU (51.75 mg, 136.09 µmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inyectó directamente en una columna C-18 (100 g) para su purificación (0-45 % de acetonitrilo en agua (con 0.1 % de acetato de amonio) durante 30 minutos, luego gradiente pronunciado hasta 100 % de acetonitrilo). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para producir el **Compuesto 148** (28 mg, 28.50 µmoles, rendimiento al 27.23%) como un sólido blanquecino. LCMS m/z 944.8 $(M+H)^+$. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.83 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.60 Hz, 3H), 7.52 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 6.88-6.83 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.55-6.53 (m, 2H), 6.45-6.41 (m, 2H), 5.91-5.90 (m, 1H), 4.83-4.81 (m, 1H), 4.39-4.34 (m, 2H), 4.31-4.22 (m, 1H), 4.11-4.07 (m, 2H), 3.68-3.57 (m, 1H), 3.28-3.18 (m, 1H), 2.86-2.71 (m, 2H), 2.68-2.55 (m, 5H), 2.18-

2.09 (m, 4H), 1.90-1.87 (m, 3H), 1.73-1.60 (m, 3H), 1.40-1.37 (m, 1H), 1.05-1.03 (m, 4H).

EJEMPLO 149

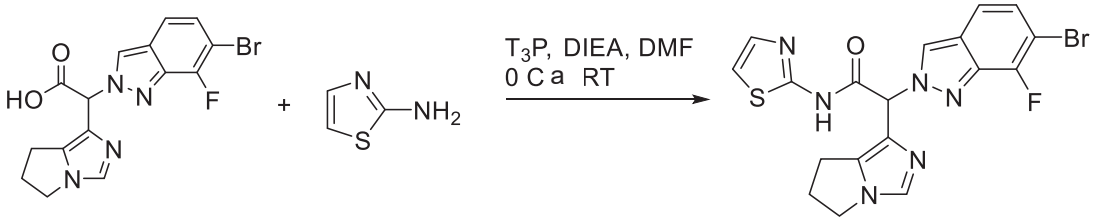
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]-2-oxo-etil]-4-hidroxi-1-piperidil]fenil]-7-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 149

Paso 1: [2-(6-bromo-7-fluoro-indazol-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetil]oxilitio.



A una solución agitada de etil 2-(6-bromo-7-fluoro-indazol-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetato (500 mg, 1.23 mmoles) en tetrahidrofurano (5 mL), etanol (5 mL) y agua (5 mL) se agregó hidróxido de litio, monohidratado (77.28 mg, 1.84 mmoles, 51.18 µL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida, se destiló conjuntamente con tolueno (2 x 25 mL). El residuo se agitó con éter dietílico (25 mL), se decantó y se secó para producir [2-(6-bromo-7-fluoro-indazol-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acetil]oxilitio (460 mg, 1.07 mmoles, rendimiento al 86.95%) como un sólido color marrón. LCMS (ESI+): 379.0 $[M+H]^+$

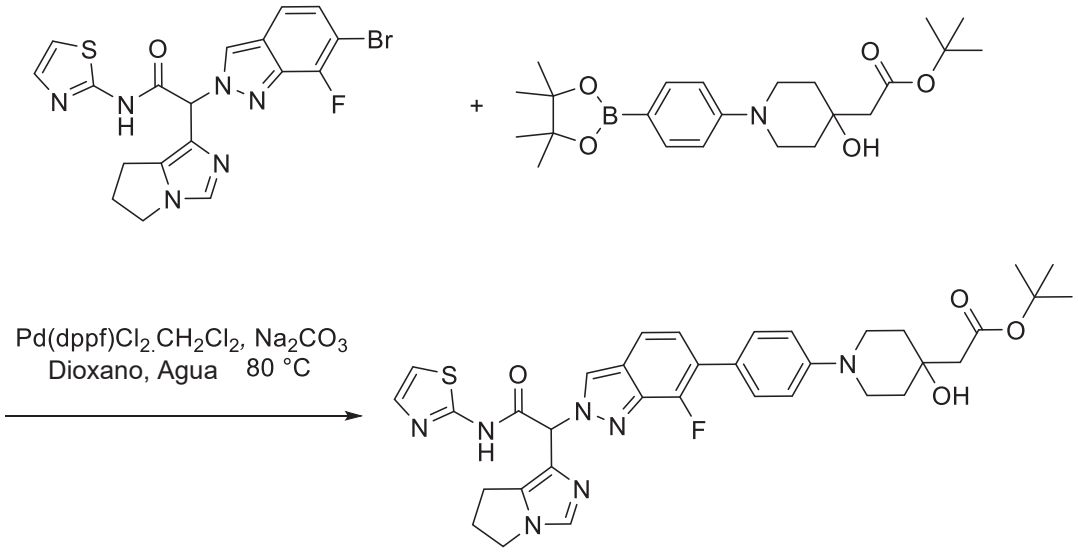
Paso 2: 2-(6-bromo-7-fluoro-indazol-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida.



A una solución agitada de ácido 2-(6-bromo-7-fluoro-indazol-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acético (450 mg, 1.19 mmoles) y tiazol-2-amina (178.27 mg, 1.78 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 mL) se agregó N,N-diisopropiletilamina (920.28 mg, 7.12 mmoles, 1.24 mL). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se agregó solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en acetato de etilo) (755.21 mg, 2.37 mmoles) a 0 °C y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente.

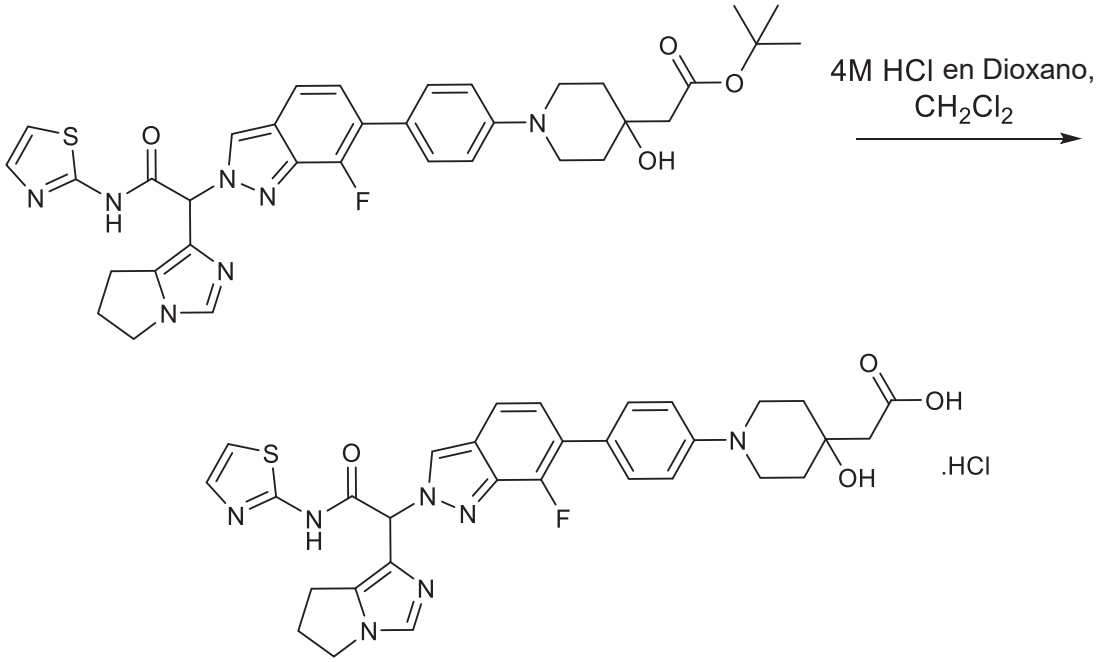
La mezcla de reacción se vertió en agua helada (50 mL). El sólido se filtró, se lavó con agua helada y se secó para producir 2-(6-bromo-7-fluoro-indazol-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (390 mg, 795.99 µmoles, rendimiento al 67.07%) como un sólido color amarillo pálido. LCMS (ESI+): 461.0 $[M+H]^+$.

Paso 3: terc-butil 2-[1-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-indazol-6-il]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato.



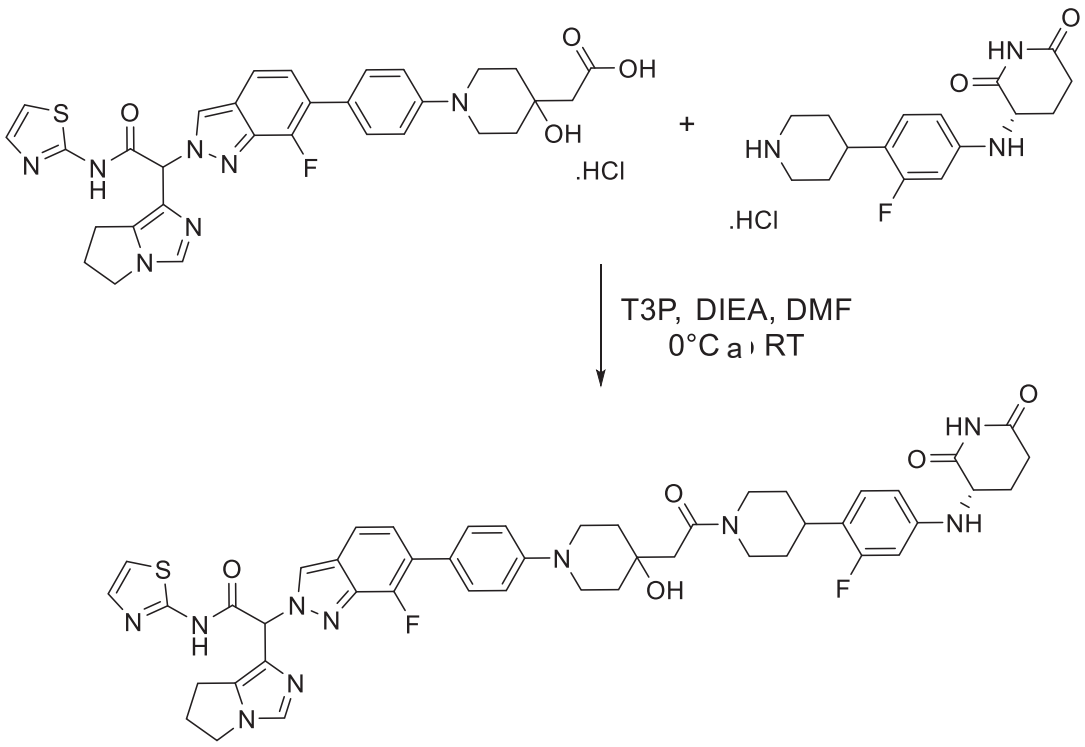
A una solución de 2-(6-bromo-7-fluoro-indazol-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (290 mg, 628.64 µmoles) y terc-butil 2-[4-hidroxi-1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-4-piperidil]acetato (262.36 mg, 628.64 µmoles) en 1,4-Dioxano (10 mL) se agregó carbonato de sodio (199.89 mg, 1.89 mmoles, 79.01 µL) en agua (3 mL). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (87.02 mg, 106.55 µmoles) se agregó a la mezcla de reacción y se desgasificó adicionalmente con nitrógeno durante 5 minutos y se calentó a 90 °C bajo nitrógeno durante 4 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. Al filtrado se le agregó agua helada (50 mL) y se extrajo utilizando acetato de etilo (3 x 100 mL). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por columna instantánea utilizando sílice (3% de metanol en diclorometano) para producir terc-butil 2-[1-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-indazol-6-il]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (120 mg, 163.62 µmoles, rendimiento al 26.03%) como un sólido color marrón pálido. LCMS (ESI+): 672.2 $[M+H]^+$.

Paso 4: Ácido 2-[1-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-indazol-6-il]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético; clorhidrato.



A la solución agitada de terc-butil 2-[1-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-indazol-6-il]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (120 mg, 178.63 µmoles) en diclorometano (5 mL) se agregó cloruro de hidrógeno (solución 4.0M en 1,4-dioxano, 45 µL, 178.63 µmoles) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo sólido se trituró con éter dietílico (2 x 25 mL) y se secó bajo presión reducida para producir ácido 2-[1-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-indazol-6-il]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético; clorhidrato (120 mg, 162.83 µmoles, rendimiento al 91.15%) como un sólido color marrón. LCMS (ESI+): 616.1 $[M+H]^+$.

Paso 5: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[4-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]-2-oxo-etil]-4-hidroxi-1-piperidil]fenil]-7-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

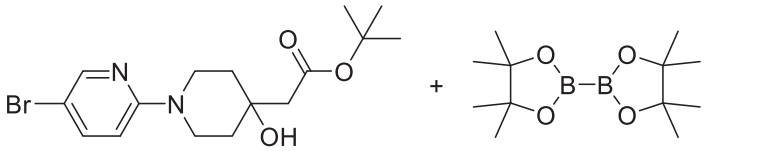


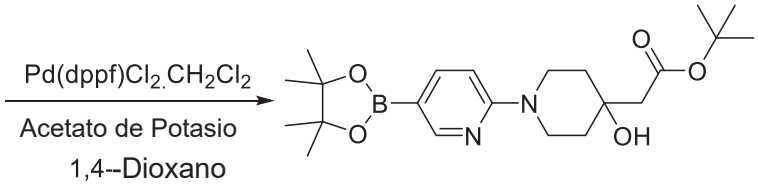
Ácido 2-[1-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-indazol-6-il]fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético; clorhidrato (100 mg, 153.34 µmoles) y (3S)-3-[3-fluoro-4-(4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona; clorhidrato (62.90 mg, 184.01 µmoles) se mezclaron en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) y la mezcla se enfrió a 0°C. *N,N*-Diisopropiletilamina (118.91 mg, 920.05 µmoles, 160.25 µL) se agregó a la mezcla de reacción. Se agregó solución de anhídrido propilfosfónico (50% en peso en acetato de etilo) (97.58 mg, 306.68 µmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inyectó directamente en una columna C-18 (100 g) para su purificación (0-45 % de acetonitrilo en agua (+0.1 % de acetato de amonio) durante 30 minutos, luego gradiente pronunciado hasta 100 % de acetonitrilo). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para producir el **Compuesto 149** (57 mg, 62.78 µmoles, rendimiento al 40.94%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+): 902.9 $[M+H]^+$. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.82 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.30 (d, J = 2.80 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.00 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 2.80 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 6.40 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 6.98 (t, J = 8.40 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.44 (d, J = 4.00 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 7.20 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.60 (br d, J = 12.80 Hz, 1H), 4.32-4.31 (m, 1H), 4.16-4.12 (m, 1H), 4.04-4.00 (m, 2H), 3.53-3.50 (m, 2H), 3.34-3.20 (m, 2H), 3.17-3.07 (m, 1H), 2.90-2.85 (m, 2H), 2.74-2.71 (m, 1H), 2.70-2.56 (m, 6H), 2.10-2.07 (m, 1H), 1.87-1.85 (m, 1H), 1.72-1.69 (m, 7H), 1.59-1.56 (m, 1H), 1.46-1.43 (m, 1H).

EJEMPLO 150

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]-2-oxo-etil]-4-hidroxi-1-piperidil]-3-piridil]-4-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 150

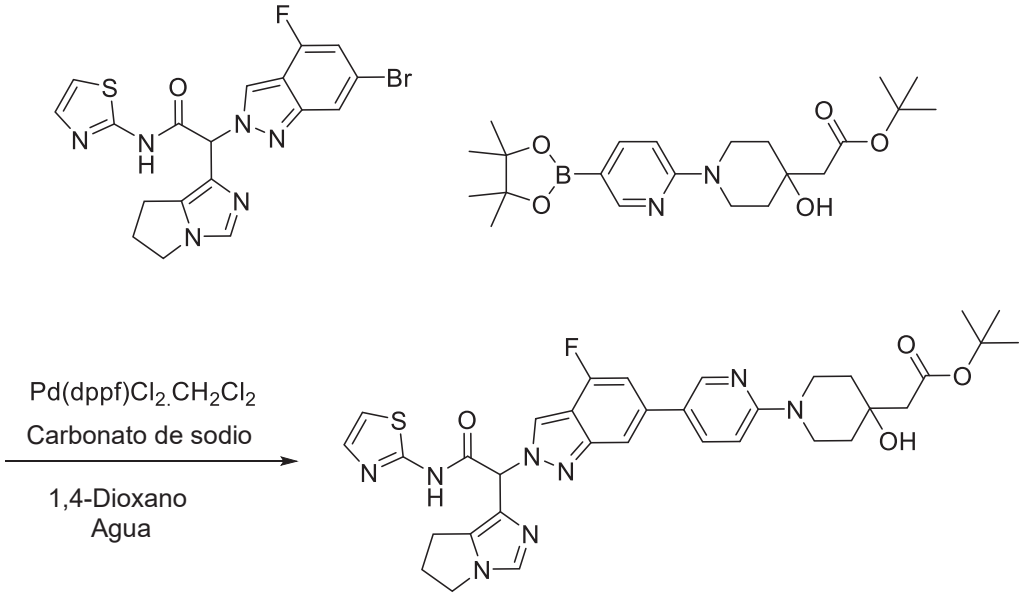
Paso 1: terc-butil 2-[4-hidroxi-1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]-4-piperidil]acetato





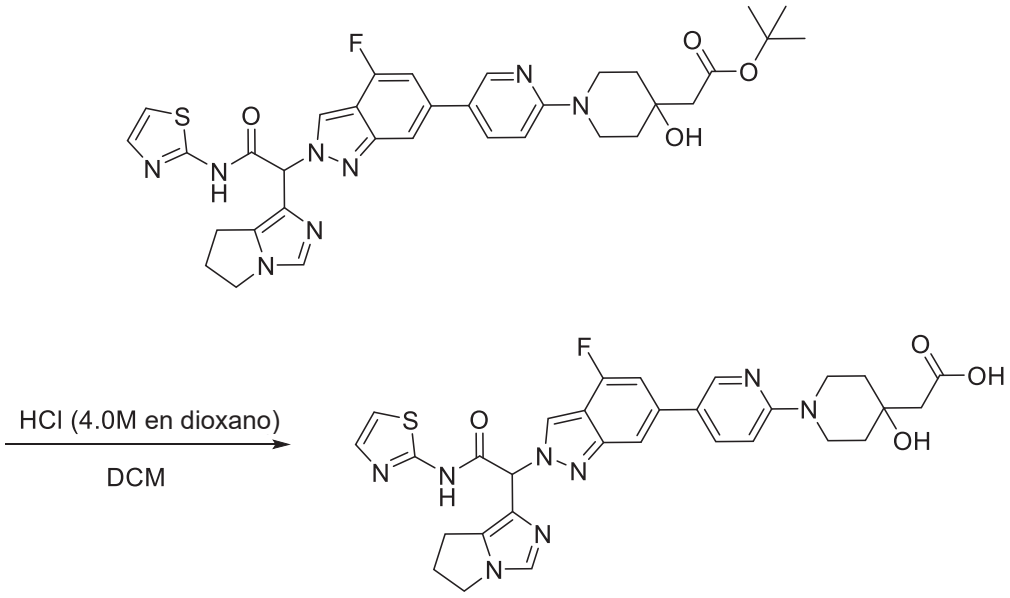
Una solución de terc-butil 2-[1-(5-bromo-2-piridil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (1.0 g, 2.69 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (957.56 mg, 3.77 mmoles) en 1,4-Dioxano (20 mL) se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Acetato de potasio (793.03 mg, 8.08 mmoles, 505.11 µL) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (219.96 mg, 269.35 µmoles) se agregaron a la mezcla de reacción y se purgaron con gas nitrógeno durante 5 mins. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 h en atmósfera inerte. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró bajo succión. El filtrado se diluyó con agua fría (50 mL), y la mezcla se extrajo utilizando acetato de etilo (3 x 150 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 mL), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (0-80 % de acetato de etilo y éter de petróleo) para producir terc-butil 2-[4-hidroxi-1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]-4-piperidil]acetato (350 mg, 786.81 µmoles, rendimiento al 29.21%) como un sólido blanquecino. LCMS m/z 337.2 (M (hidrólisis de éster borónico)+H)$^+$.

Paso 2: terc-butil 2-[1-[5-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-4-fluoro-indazol-6-il]-2-piridil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato



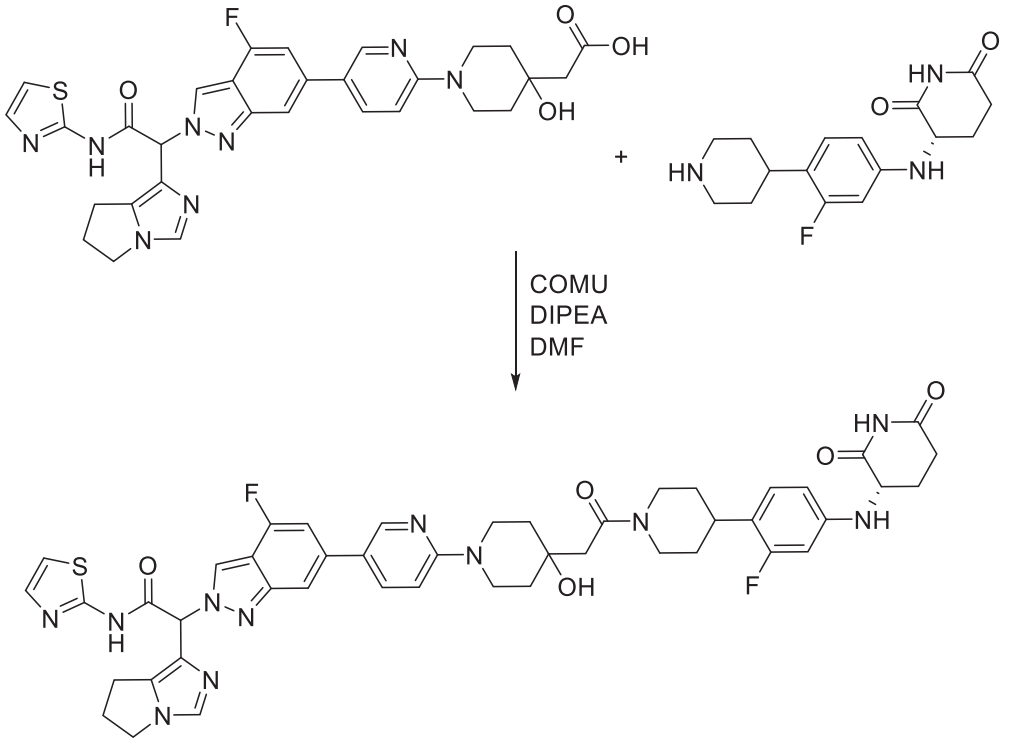
A una solución agitada de 2-(6-bromo-4-fluoro-indazol-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (400 mg, 867.10 µmoles) y terc-butil 2-[4-hidroxi-1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]-4-piperidil]acetato (399.01 mg, 953.81 µmoles) en 1,4-Dioxano (4 mL) se agregó carbonato de sodio (229.76 mg, 2.17 mmoles, 90.81 µL) en agua (1 mL), y la mezcla de reacción se purgó con gas nitrógeno durante 15 minutos. [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (87.02 mg, 106.55 µmoles) se agregó a la mezcla de reacción y se purgó con gas nitrógeno durante 5 mins. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C en nitrógeno durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con agua helada (20 mL), y el filtrado se extrajo utilizando acetato de etilo (3 x 20 mL). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (30 mL), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando 230-400 gel de sílice, eluyendo con 0 al 10 % de metanol en gradiente de diclorometano para producir terc-butil 2-[1-[5-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-4-fluoro-indazol-6-il]-2-piridil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (150 mg, 95.87 µmoles, rendimiento al 11.06%) como un sólido color marrón. LCMS (m/z: 671.0 [M-H]).

Paso 3: Clorhidrato de ácido 2-[1-[5-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-4-fluoro-indazol-6-il]-2-piridil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético



A una solución agitada de terc-butil 2-[1-[5-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-4-fluoro-indazol-6-il]-2-piridil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (145 mg, 215.53 µmoles) en diclorometano (2 mL) se agregó cloruro de hidrógeno (solución 4.0 M en 1,4-dioxano, 110.01 mg, 3.02 mmoles, 137.52 µL) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada, la reacción se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo sólido se trituró con éter dietílico (2 x 10 mL) y se evaporó hasta sequedad para producir clorhidrato de ácido 2-[1-[5-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-4-fluoro-indazol-6-il]-2-piridil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (95 mg, 80.00 µmoles, rendimiento al 37.12%) como un sólido color marrón. LCMS (m/z:617.0[M+H]).

Paso 4: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]-2-oxo-etil]-4-hidroxi-1-piperidil]-3-piridil]-4-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



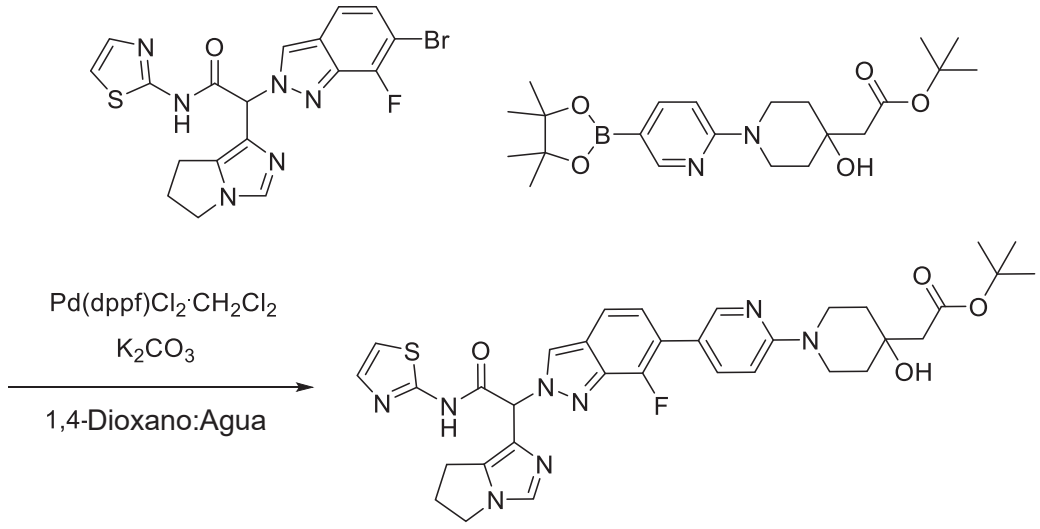
A una solución agitada de clorhidrato de ácido 2-[1-[5-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-4-fluoro-indazol-6-il]-2-piridil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (80 mg, 122.49 µmoles) y clorhidrato de (3S)-3-[3-fluoro-4-(4-piperidil)anilino]piperidina-2,6-diona (38.06 mg, 111.35 µmoles) en N,N-dimetilformamida (1.5 mL) se agregó N,N-Diisopropiletilamina (71.96 mg, 556.76 µmoles, 96.98 µL) a 0°C. y se agregó hexafluorofosfato de 1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)dimetilamino-morfolino-carbenio (57.23 mg, 133.62 µmoles) a la misma temperatura y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inyectó directamente en una columna C-18 (100 g) para su purificación (0-45 % de acetonitrilo en agua (con 0.1 % de acetato de amonio) durante 30 minutos, luego gradiente pronunciado hasta 100 % de acetonitrilo). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para producir el **Compuesto 150** (8.35 mg, 9.09 µmoles, rendimiento al 8.17%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+): 915.8 [M+H]; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.83 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.00 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 9.20, 1.60 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 12.80 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 12.00 Hz, 1H), 7.00-6.71 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.44 (d, J = 5.60 Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.59 (d, J = 12.80 Hz, 1H), 4.32-4.29 (m, 1H), 4.20-3.89 (m, 5H), 3.18-3.01 (m, 1H), 2.91-2.60 (m, 4H), 2.10-2.06 (m, 2H), 1.88-1.84 (m, 2H),

1.72-1.45 (m, 8H), 1.29-1.24 (m, 4H), 0.90-0.87 (m, 2H). (oscurecimiento del agua).

EJEMPLO 151

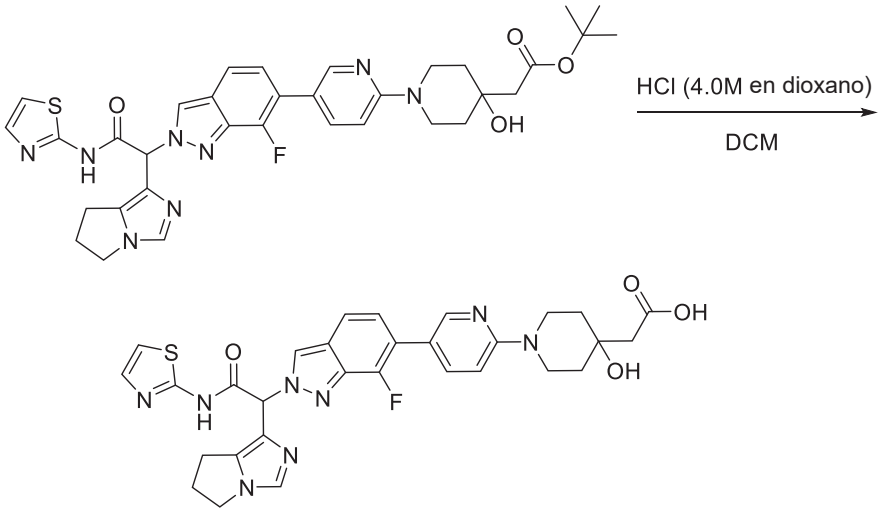
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]-2-oxo-etil]-4-hidroxi-1-piperidil]-3-piridil]-7-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 151

Paso 1: terc-butil 2-[1-[5-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-indazol-6-il]-2-piridil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato



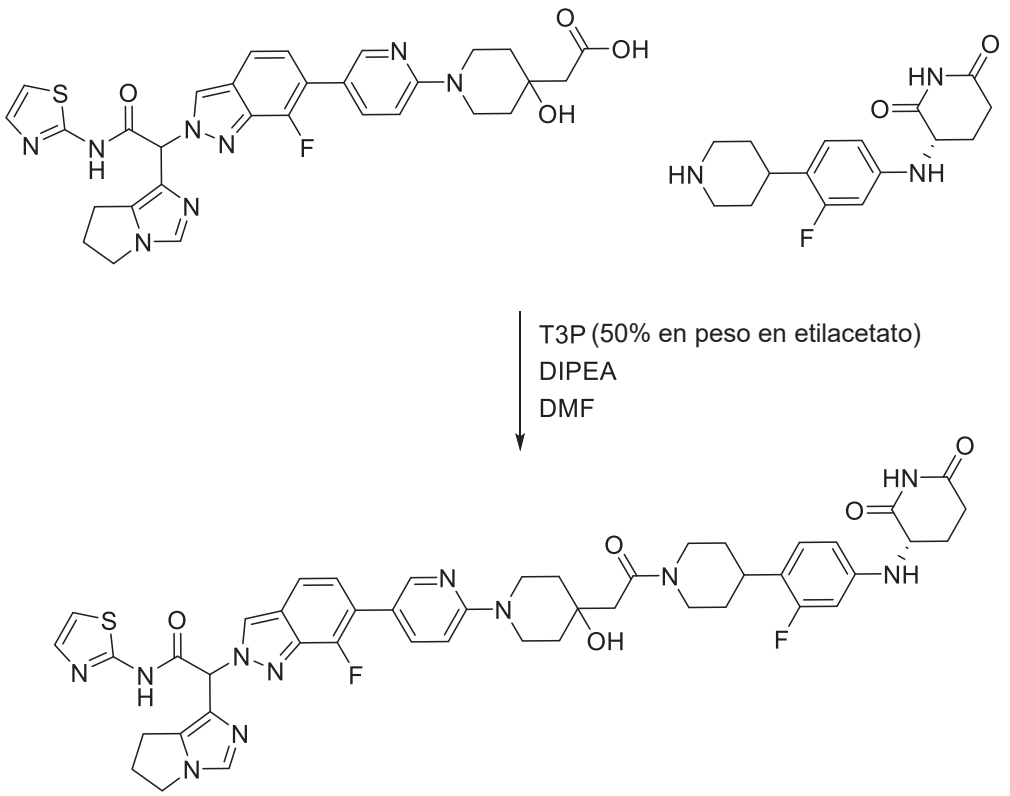
A una solución de 2-(6-bromo-7-fluoro-indazol-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (700 mg, 1.52 mmoles) y terc-butil 2-[4-hidroxi-1-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]-4-piperidil]acetato (888.70 mg, 2.12 mmoles) en 1,4-dioxano (20 mL) y agua (6 mL) se desgasificó con nitrógeno durante 15 minutos. Se agregó carbonato de potasio, anhidro, 99 % (629.15 mg, 4.55 mmoles, 274.74 µL) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano (87.02 mg, 106.55 µmoles) a la mezcla de reacción y se purgó con gas nitrógeno durante 5 minutos y luego se calentó a 90 °C bajo nitrógeno durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con agua helada (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3*100 mL). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (50 mL), se secó con sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (3% de metanol y diclorometano) para producir terc-butil 2-[1-[5-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-indazol-6-il]-2-piridil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (300 mg, 353.29 µmoles, rendimiento al 23.28%) como un sólido color marrón pálido. LCMS m/z 673.2 $(M+H)^+$.

Paso 2: Ácido 2-[1-[5-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-indazol-6-il]-2-piridil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético



A una solución agitada de terc-butil 2-[1-[5-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-indazol-6-il]-2-piridil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (250 mg, 371.60 µmoles) en diclorometano (5 mL) se agregó cloruro de hidrógeno (solución 4.0 M en dioxano, 10 mmoles, 2.5 mL) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El sólido se trituró con éter dietílico (2 x 25 mL) y se secó a presión reducida para dar ácido 2-[1-[5-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-indazol-6-il]-2-piridil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (220 mg, 255.00 µmoles, rendimiento al 68.62%) como un sólido color marrón. LCMS m/z 617.2 $(M+H)^+$.

Paso 3: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[6-[4-[2-[4-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-1-piperidil]-2-oxo-etil]-4-hidroxi-1-piperidil]-3-piridil]-7-fluoro-indazol-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

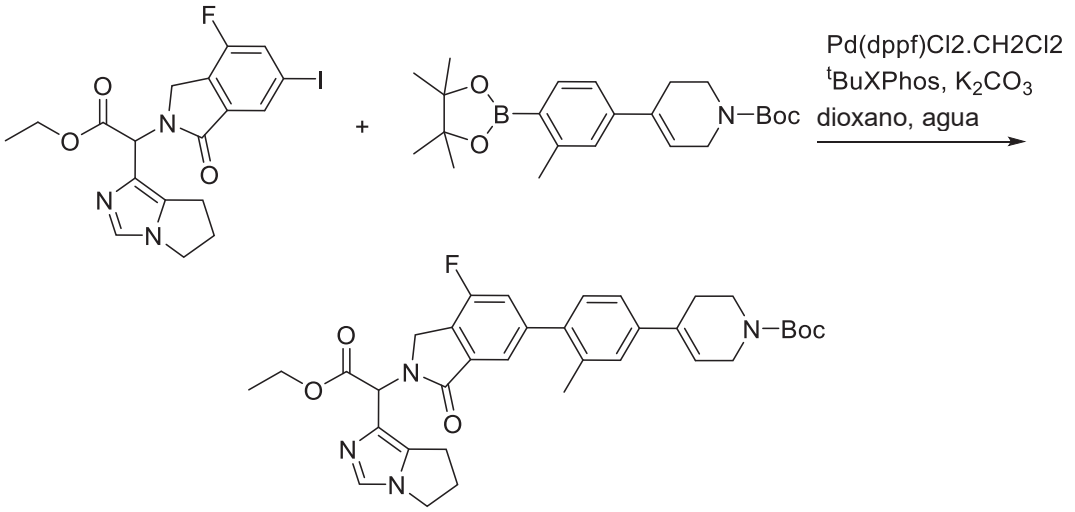


A una solución de clorhidrato de ácido 2-[1-[5-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-indazol-6-il]-2-piridil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (100 mg, 153.11 µmoles) y clorhidrato de (3S)-3-[3-fluoro-4-(4-piperidil)anilino]piperidin-2,6-diona (62.80 mg, 183.73 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) se enfrió a 0°C. *N,N*-Diisopropiletilamina (118.73 mg, 918.66 µmoles, 160.01 µL) se agregó a la mezcla de reacción seguido de una solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso en acetato de etilo) (97.43 mg, 306.22 µmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inyectó directamente en una columna C-18 (100 g) para la purificación (0-45 % de acetonitrilo en agua (0.1 % de acetato de amonio) durante 30 minutos, luego gradiente pronunciado hasta 100 % de acetonitrilo). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para producir el **Compuesto 151** (36 mg, 39.67 µmoles, rendimiento al 25.91%) como un sólido blanquecino. LCMS m/z 903.8 $(M+H)^+$. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.83 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33 (d, J = 10.40 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 3.20 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.80 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.60 Hz, 1H), 7.00-6.96 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.47-6.44 (m, 2H), 6.04 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.60 (d, J = 13.20 Hz, 1H), 4.34-4.31 (m, 1H), 4.15-4.04 (m, 5H), 3.12-3.06 (m, 1H), 2.90-2.55 (m, 11H), 2.15-2.08 (m, 2H), 1.88-1.84 (m, 1H), 1.72-1.58 (m, 7H), 1.55-1.24 (m, 1H).

EJEMPLO 152

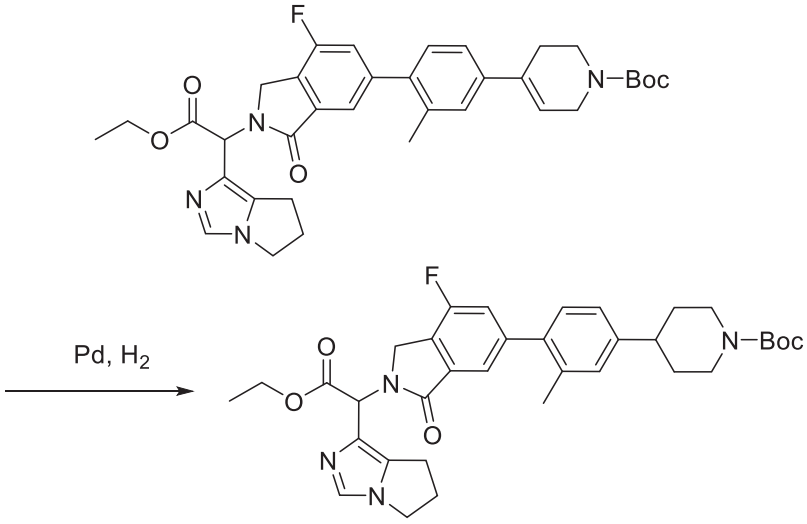
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[1-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]-2-metil-fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 152

Paso 1: terc-butil 4-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]-3-metil-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato



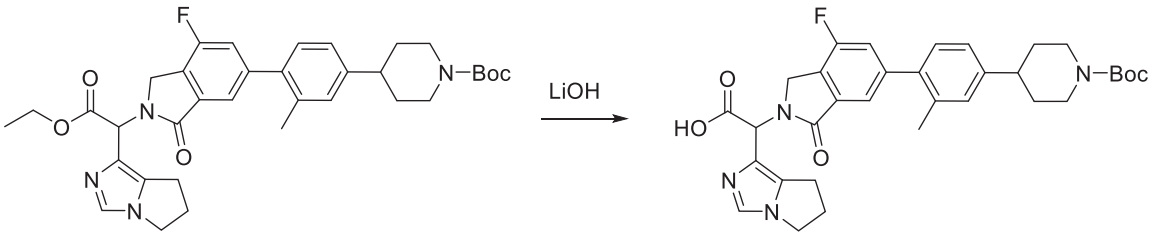
A etil 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)acetato (500 mg, 1.07 mmoles) 1,4-dioxano disuelto (5 mL) y agua (0.5 mL) se agregó terc-butil 4-[3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato (*CAS#* 1187313-16-1, 553.15 mg, 1.39 mmoles). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 10 min. *t*-BuXPhos (45.25 mg, 106.55 µmoles), Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2(43.47 mg, 53.28 µmoles) y carbonato de potasios (441.79 mg, 3.20 mmoles, 192.92 uL) se agregaron bajo una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y el filtrado se diluyó con acetato de etilo (150 mL). La capa orgánica se lavó con agua (50 mL) y solución de salmuera (50 mL) y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir terc-butil 4-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]-3-metil-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato. LCMS m/z: 615.3(M+H).

Paso 2 : terc-butil 4-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]-3-metil-fenil]piperidin-1-carboxilato



Un matraz de fondo redondo se cargó con terc-butil 4-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]-3-metil-fenil]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato (448 mg, 728.81 µmoles) y metanol (10 mL). Se agregó paladio (10% sobre carbono, 77.56 mg, 728.81 µmoles). La mezcla de reacción se enjuagó con gas hidrógeno durante 5 min y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente con gas de vejiga de hidrógeno enjuagando con presión (3 bares) durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con metanol al 20 % en diclorometano. El filtrado se concentró para dar terc-butil 4-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]-3-metil-fenil]piperidin-1-carboxilato (370 mg, 277.8 µmoles, rendimiento al 26.0% en 2 pasos). LCMS m/z: 617.3 $(M+H)^+$

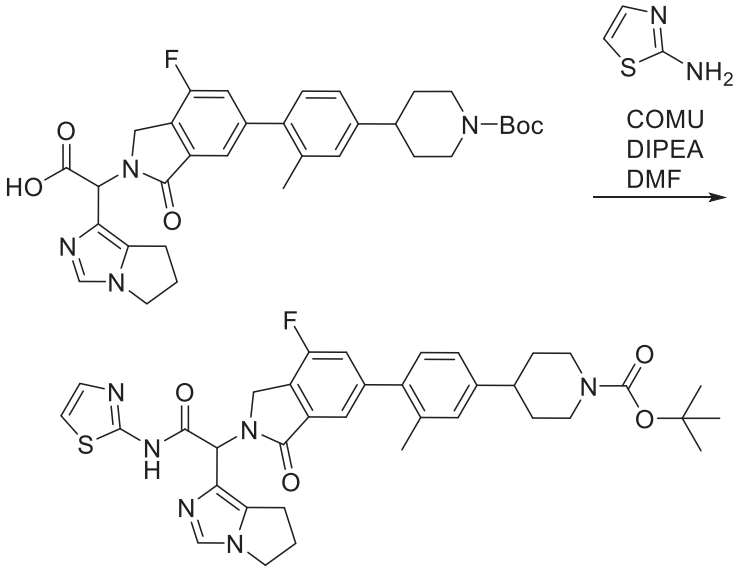
Paso 3: Ácido 2-[6-[4-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)-2-metil-fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acético



A un terc-butil 4-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-etoxi-2-oxo-etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]-3-metil-fenil]piperidin-1-carboxilato (370 mg, 599.95 µmoles) en etanol (1 mL) y tetrahidrofurano (1 mL) y agua (1 mL) la mezcla de reacción se agitó durante 10 min. Hidróxido de

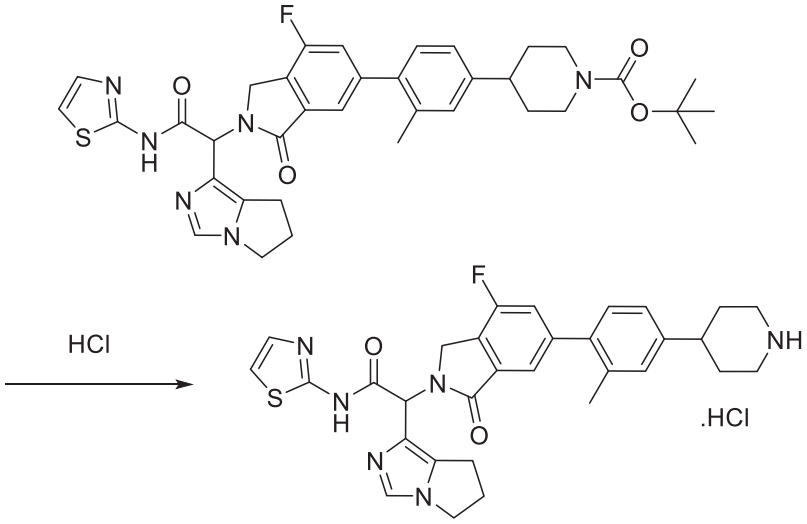
litio (28.74 mg, 1.20 mmoles) agregado a la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua (5 mL). La capa acuosa se acidificó con sulfato ácido de potasio y el material sólido se filtró para dar ácido 2-[6-[4-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)-2-metil-fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acético (282 mg, 353.3 µmoles, rendimiento al 33.2%) LCMS (ESI+): 589.3 $(M+H)^+$

Paso 4: terc-butil 4-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]-3-metil-fenil]piperidin-1-carboxilato



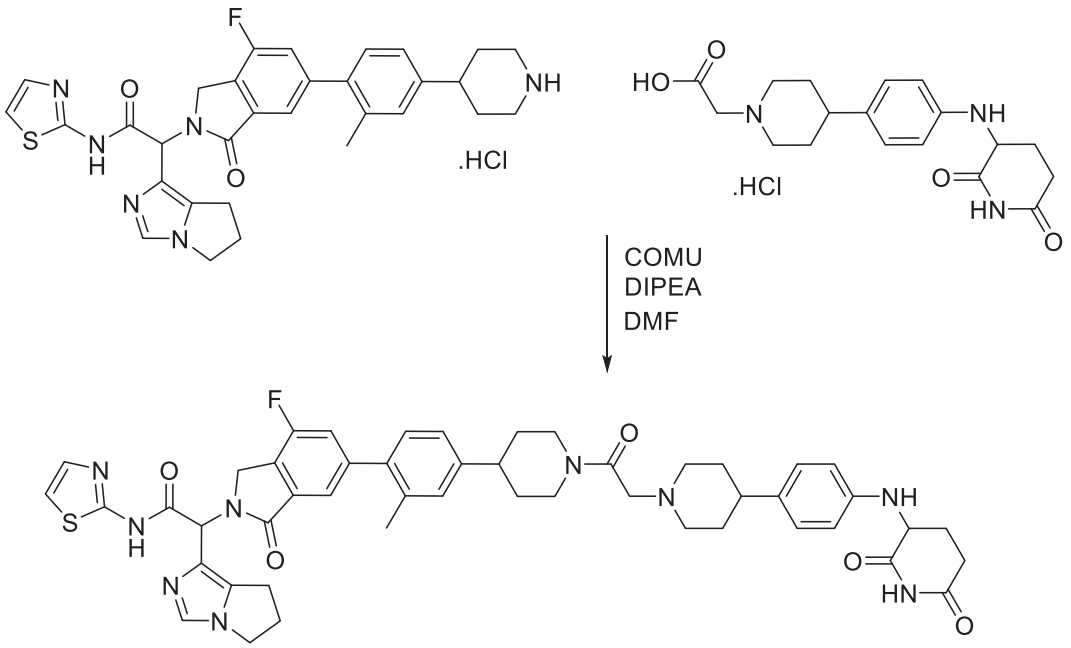
A una solución de ácido 2-[6-[4-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)-2-metil-fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)acético (280 mg, 475.65 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (5 mL) agregar *N,N*-Diisopropiletilamina (184.42 mg, 1.43 mmoles, 248.55 uL) y [[(Z)-(1-ciano-2-etoxi-2-oxo-etiliden)amino]oxi-morfolino-metilen]-dimetil-amonio;hexafluorofosfato (305.56 mg, 713.48 µmoles) agregar tiazol-2-amina (95.27 mg, 951.30 µmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 0oC durante 1.5 h. A la masa de reacción se agregó hielo frío y el material sólido se precipitó y el material sólido se filtró y el sólido se secó bajo succión. El residuo se disolvió en diclorometano (50 mL) y se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para dar terc-butil 4-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]-3-metil-fenil]piperidin-1-carboxilato (245 mg, 207.1 mmoles, rendimiento al 43.5%) como un sólido color marrón. LCMS (ESI+) 671.3 $(M+H)^+$

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



A una solución de terc-butil 4-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]-3-metil-fenil]piperidin-1-carboxilato (240 mg, 357.78 µmoles) en diclorometano (5 mL) se agregó cloruro de hidrógeno (4.0 M en 1,4-dioxano, 0.5 mL, 2 mmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El solvente se eliminó a presión reducida y el sólido se lavó con éter dietílico (2 x 10 mL) y se secó al vacío para producir clorhidrato de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-6-[2-metil-4-(4-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida **(**138 mg, 129 µmoles, rendimiento al 36%). LCMS m/z: 571.3 $(M+H)^+$

Paso 6: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[1-[2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acetil]-4-piperidil]-2-metil-fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

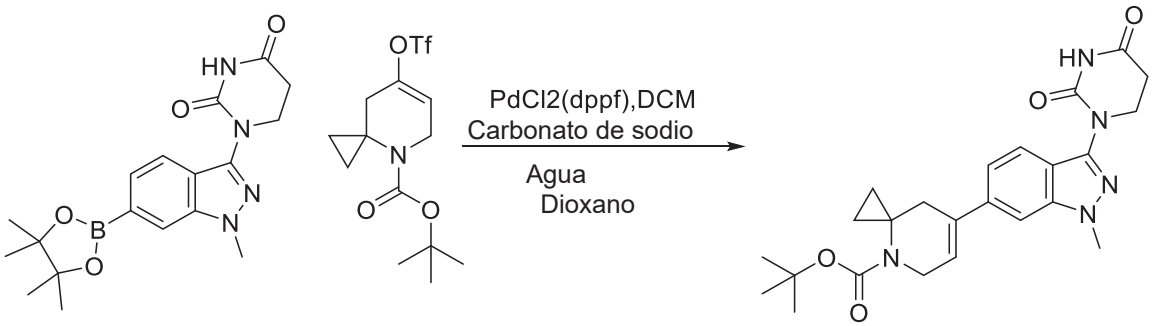


A una solución de clorhidrato de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[4-fluoro-6-[2-metil-4-(4-piperidil)fenil]-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida (110 mg, 181.18 µmoles) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se agregaron N,N-diisopropiletilamina (70.25 mg, 543.53 µmoles, 94.67 uL) y hexafluorofosfato de [[(Z)-(1-ciano-2-etoxi-2-oxo-etiliden)amino]oxi-morfolino-metilen]-dimetil-amonio (116.39 mg, 271.77 µmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min. Se agregó clorhidrato de ácido 2-[4-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]fenil]-1-piperidil]acético (69.18 mg, 181.18 µmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h. Se agregó agua **(**10 mL) a la mezcla de reacción. El sólido se filtró. El sólido se disolvió en diclorometano. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa usando una columna C18 (50 g) para la purificación (5 % a 75 % de acetonitrilo en agua (con 0.1 % de acetato de amonio)). Se agregaron agua (10 mL) y acetonitrilo (5 mL), y la mezcla se sonicó a fondo, se sometió a vórtice y se sonicó nuevamente. La suspensión se congeló y se liofilizó para producir el **Compuesto 152** (24.6 mg, 26.16 µmoles, rendimiento al 14.44%) como un sólido color blanco. LCMS m/z : 898.3 (M+H). ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) 11.86-12.97 (m, 1H), 10.79 (d, J = Hz, 1H), 7.56 (dd, J = , Hz, 2H), 7.46-7.48 (m, 1H), 7.15-7.23 (m, 3H), 6.94-7.03 (m, 3H), 6.60 (dd, J = -8.40, Hz, 2H), 6.01 (m, 1H), 5.66 (dd, J = -7.60, Hz, 1H), 4.94-4.98 (m, 1H), 4.52-4.55 (m, 1H), 4.20-4.28 (m, 3H), 3.92-4.01 (m, 3H), 3.09-3.37 (m, 3H), 2.94 (m, 2H), 2.71-2.83 (m, 3H), 2.65-2.70 (m, 2H), 2.25-2.34 (m, 3H), 2.08-2.11 (m, 3H), 1.83-1.89 (m, 3H), 1.69-1.76 (m, 6H), 1.59-1.61 (m, 4H).

EJEMPLO 153

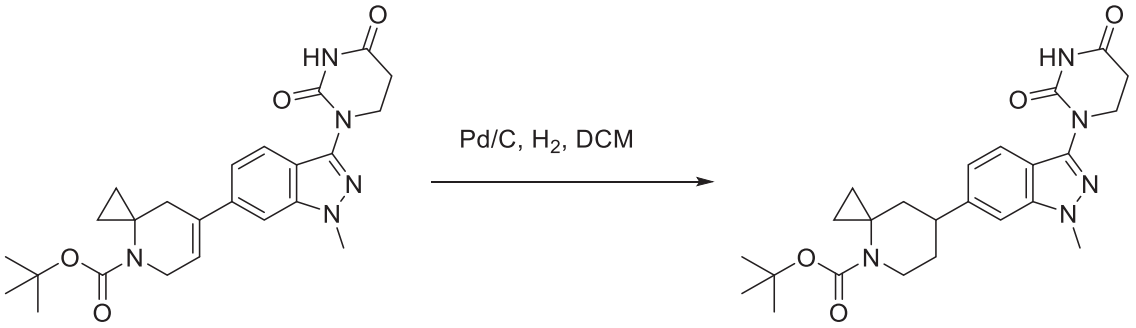
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[7-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-4-azaspiro[2.5]octan-4-il]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-(2-piridil)acetamida, Compuesto 153

Paso 1: terc-butil 7-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-4-azaspiro[2.5]oct-6-en-4-carboxilato



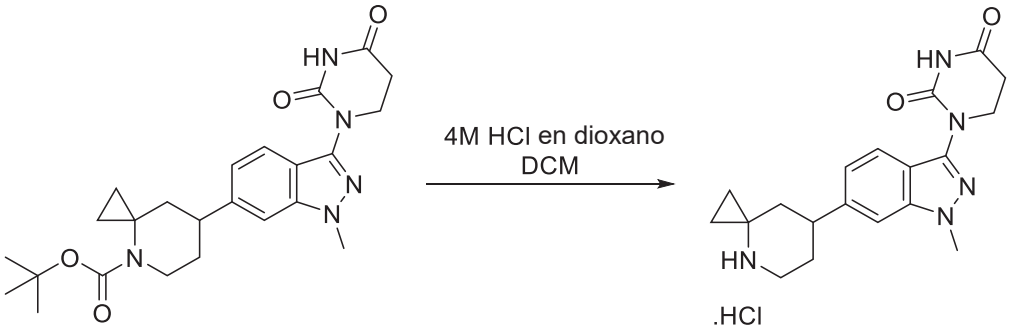
A una solución agitada de 1-[1-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona (450 mg, 1.22 mmoles) y terc-butil 7-(trifluorometilsulfoniloxi)-4-azaspiro[2.5]oct-6-en-4-carboxilato (521.24 mg, 1.46 mmoles) en 1,4-dioxano (7 mL) y agua (1.7 mL) se agregó carbonato de sodio (322.08 mg, 3.04 mmoles, 127.30 uL). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 20 min. $PdCl_2$(dppf).diclorometano (99.21 mg, 121.55 µmoles) se agregó a la mezcla de reacción y se desgasificó adicionalmente durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a 80°C bajo nitrógeno durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y la torta del filtro se lavó con metanol al 10 % en diclorometano (2 x 40 mL). Se combinó la capa orgánica y se concentró bajo presión. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200), se eluyó con metanol al 5 % en diclorometano. Las fracciones se recolectaron y se evaporaron para dar terc-butil 7-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-4-azaspiro[2.5]oct-6-en-4-carboxilato (560 mg, 1.08 mmoles, rendimiento al 88.71%) como un sólido color marrón claro. LCMS m/z: 452.2 $[M+H]^+$

Paso 2: terc-butil 7-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-4-azaspiro[2.5]octan-4-carboxilato



En un matraz clave de 25 ml, terc-butil 7-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-4-azaspiro[2.5]oct-6-en-4-carboxilato (550 mg, 1.22 mmoles) se disolvió en metanol (15 mL). Se agregó paladio (10% sobre carbono (húmedo), 648.16 mg, 6.09 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (5 kg de presión) durante 18 h. Se agregó diclorometano (10 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con metanol al 10 %:diclorometano (2 x 100 ml). El filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante columna de sílice, eluyendo con 6% de metanol:diclorometano. Las fracciones recolectadas se evaporaron en vacío giratorio para producir terc-butil 7-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-4-azaspiro[2.5]octan-4-carboxilato (460 mg, 853.30 µmoles, rendimiento al 70.05%) como un sólido blanquecino. LCMS m/z: 398.1, $[M-56+H]^+$

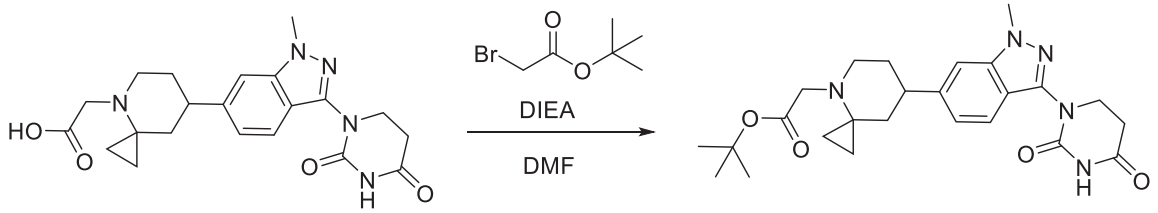
Paso 3: Clorhidrato de 1-[6-(4-azaspiro[2.5]octan-7-il)-1-metil-indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona



A una solución agitada de terc-butil 7-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-4-azaspiro[2.5]octan-4-carboxilato (460 mg, 1.01 mmoles) en diclorometano (5.0 mL) a 0°C se agregó cloruro de hidrógeno (solución 4 M en 1,4-dioxano, 1.27 mL, 5.07 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3h. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida. El crudo obtenido se trituró con éter dietílico (2 x 20 ml) para dar clorhidrato de 1-[6-(4-azaspiro[2.5]octan-7-il)-1-metil-indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona (430 mg, 915.41 µmoles,

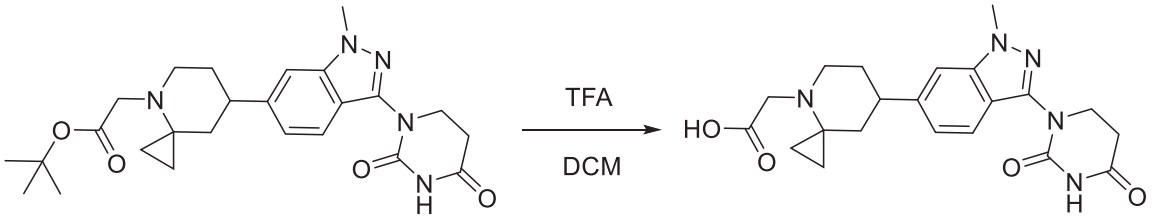
rendimiento al 90.25%) como un sólido blanquecino. LCMS m/z: 354.1 $[M+H]^+$

Paso 4: terc-butil 2-[7-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-4-azaspiro[2.5]octan-4-il]acetato



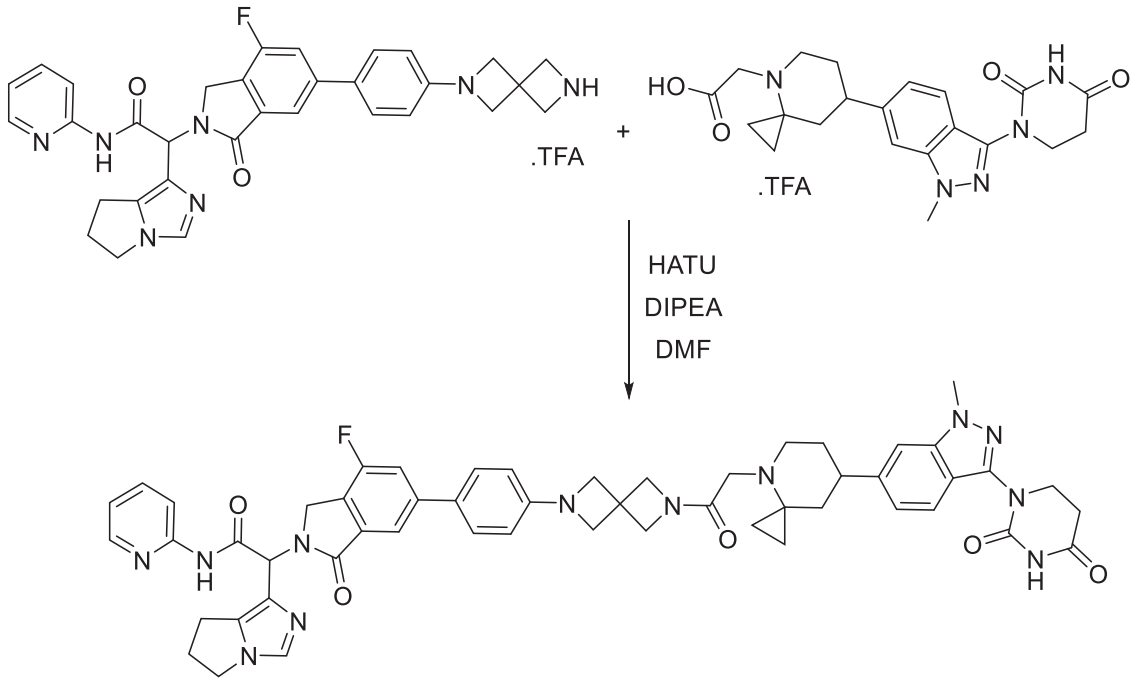
A una solución agitada de clorhidrato de 1-[6-(4-azaspiro[2.5]octan-7-il)-1-metil-indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona (430 mg, 1.10 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (3.0 mL) a 0°C se agregó trietilamina (558.02 mg, 5.51 mmoles, 768.62 uL) seguido por terc-butil 2-bromoacetato (236.64 mg, 1.21 mmoles, 177.92 uL). Después de la adición, permitir que la reacción se agite a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (10 ml). El precipitado sólido se filtró, se recolectó y se secó bajo vacío giratorio para dar terc-butil 2-[7-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-4-azaspiro[2.5]octan-4-il]acetato (250 mg, 479.08 µmoles, rendimiento al 43.44%) como un sólido blanquecino. LCMS m/z: 468.3 $[M+H]^+$

Paso 5: Ácido trifluoroacético de ácido 2-[7-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-4-azaspiro[2.5]octan-4-il]acético



A una solución agitada de terc-butil 2-[7-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-4-azaspiro[2.5]octan-4-il]acetato (250 mg, 534.69 µmoles) en diclorometano (2.5 mL) a 0°C se agregó ácido trifluoroacético (304.84 mg, 2.67 mmoles, 205.97 uL) gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida. El sólido se trituró con éter dietílico (2 x 15 ml). El compuesto se secó bajo vacío giratorio para dar ácido trifluoroacético de ácido 2-[7-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-4-azaspiro[2.5]octan-4-il]acético (270 mg, 469.12 µmoles, rendimiento al 87.74%) como un sólido blanquecino. LCMS m/z: 412.2, $[M+H]^+$

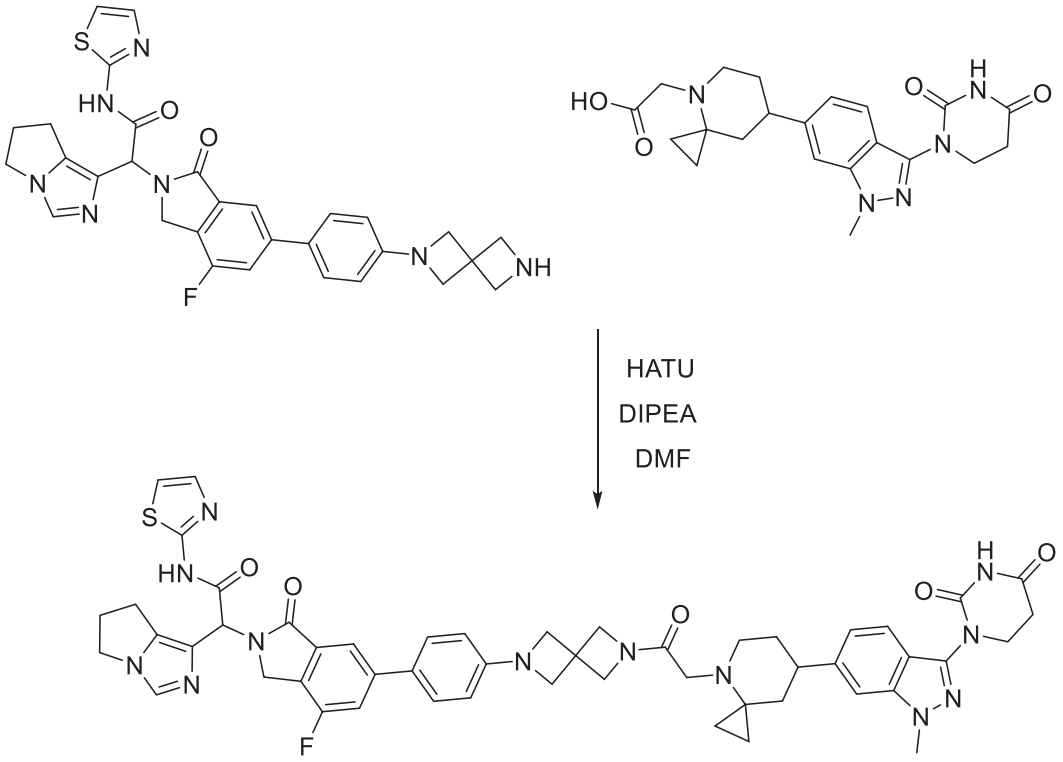
Paso 6: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[7-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-4-azaspiro[2.5]octan-4-il]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-(2-piridil)acetamida



A una solución agitada de ácido 2-[7-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-4-azaspiro[2.5]octan-4-il]acético, sal de ácido trifluoracético (127.95 mg, 243.49 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (1.5 mL) a 0°C se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (200.26 mg, 1.55 mmoles, 269.89 uL) seguido por HATU (126.25 mg, 332.03 µmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min. Se agregó 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-(2-piridil)acetamida, sal de ácido trifluoroacético (150 mg, 221.35 µmoles) . La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El compuesto se purificó mediante cromatografía de fase inversa (columna de C18, acetonitrilo en agua (acetato de amonio 10 mM)). Las fracciones puras se liofilizaron produciendo el **Compuesto 153** (58 mg, 60.29 µmoles, rendimiento al 27.24%) como un sólido color blanco. LCMS m/z: 957.3, $[M+H]^+$. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.91 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.33 (d, J = 0.80 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 7.20 Hz, 1H), 7.78-7.64 (m, 5H), 7.56 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 7.10 (d, J = 7.60 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 4.80 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 9.60 Hz, 2H), 4.21 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 4.03-3.95 (m, 11H), 3.91 (t, J = 6.40 Hz, 2H), 3.38 (s, 1H), 2.96 (s, 2H), 2.79-2.74 (m, 3H), 2.56-2.51 (m, 2H), 2.33 (t, J = 1.60 Hz, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 0.91 (d, J = 11.60 Hz, 1H), 0.72-0.43 (m, 4H). Algunas señales de protones no se observaron debido al oscurecimiento del agua.

EJEMPLO 154

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[7-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-4-azaspiro[2.5]octan-4-il]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 154



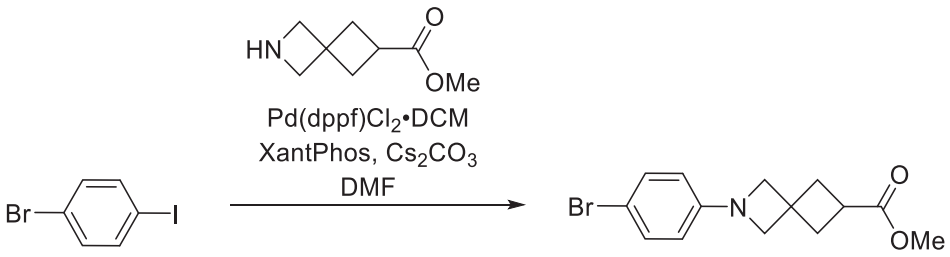
A una solución agitada de ácido 2-[7-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-4-azaspiro[2.5]octan-4-il]acético, sal de ácido trifluoracético (115.29 mg, 219.40 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (1.5 mL) a 0°C se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (198.49 mg, 1.54 mmoles, 267.51 uL) seguido por HATU (125.14 mg, 329.10 µmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min. Se agregó 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, ácido trifluoroacético (150 mg, 219.40 µmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La mezcla de reacción se purificó (columna de C18, Acetonitrilo en agua (acetato de amonio 10 mM)). Las fracciones puras se liofilizaron para dar el **Compuesto 154** (80 mg, 82.12 µmoles, rendimiento al 37.43%) como un sólido color blanco. LCMS m/z: 963.3, $[M+H]^+$, ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.53 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.72 (d, J = 10.80 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.27 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.80 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 4.38 (q, J = 9.60 Hz, 2H), 4.22 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 4.07-3.98 (m, 12H), 3.91 (t, J = 6.80 Hz, 2H), 3.53 (d, J = 14.80 Hz, 1H), 2.96-2.89 (m, 3H), 2.75 (t, J = 6.40 Hz, 3H), 2.25 (t, J = Hz, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.48-1.42 (m, 1H), 0.90 (d, J

= 12.00 Hz, 1H), 0.70 (d, J = 5.60 Hz, 1H), 0.50 (d, J = 4.40 Hz, 3H) (No se observaron algunas señales debido al oscurecimiento del solvente).

EJEMPLO 155

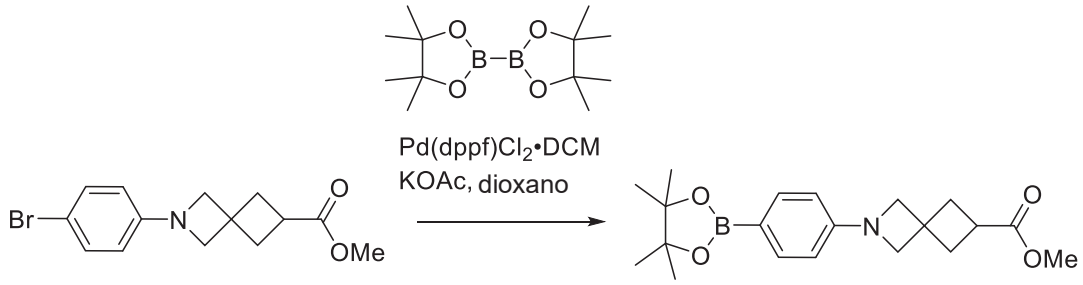
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[6-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-piperidin-1-carbonil]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 155

Paso 1: Metil 2-(4-bromofenil)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-carboxilato



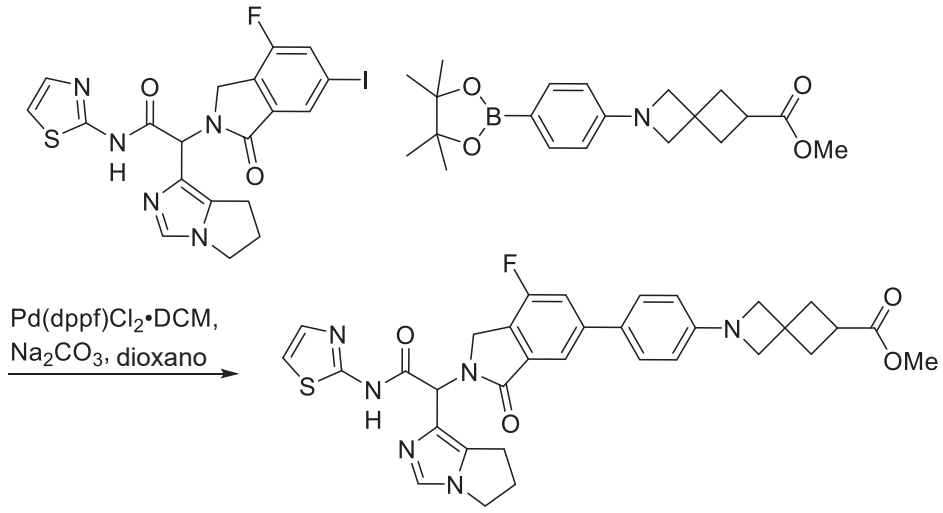
A una solución agitada de metil 2-azaspiro[3.3]heptan-6-carboxilato (1.12 g, 4.16 mmoles) y 1-bromo-4-yodo-benceno (1.41 g, 4.99 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (15 mL) se agregó carbonato de cesio (4.07 g, 12.48 mmoles) y se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Xantphos (481.42 mg, 832.04 µmoles) y Pd(dppf)Cl_2.diclorometano (339.47 mg, 416.02 µmoles) se agregaron a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se purgó con gas nitrógeno durante 5 mins. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 h en atmósfera inerte. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se filtró con almohadilla de celite y la torta del filtro se lavó con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna utilizando una columna de 50 g, gel de sílice 230-400 usando una mezcla de eluyente de acetato de etilo: éter de petróleo para producir metil 2-(4-bromofenil)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-carboxilato (510 mg, 1.40 mmoles, rendimiento al 33.59%). LCMS (ESI+): 310.1 / 312.1 (M+H, patrón de Br).

Paso 2: Metil 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-azaspiro[3.3]heptan-6-carboxilato



A una solución de metil 2-(4-bromofenil)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-carboxilato (420 mg, 1.35 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (515.76 mg, 2.03 mmoles) en 1,4-dioxano (5 mL) se agregó acetato de potasio (398.65 mg, 4.06 mmoles, 253.92 uL) y se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Pd(dppf)Cl_2.diclorometano (220.98 mg, 270.81 µmoles) se agregó a la mezcla de reacción y se purgó con gas nitrógeno durante 5 min. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 h en atmósfera inerte. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se filtró sobre celite y se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna utilizando una columna de 25 g, gel de sílice 230-400, eluyendo con acetato de etilo al 13 % en éter de petróleo, para producir el producto como metil 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-azaspiro[3.3]heptan-6-carboxilato (310 mg, 685.51 µmoles, rendimiento al 50.63%). LCMS m/z 358.0 ($M+H^+$).

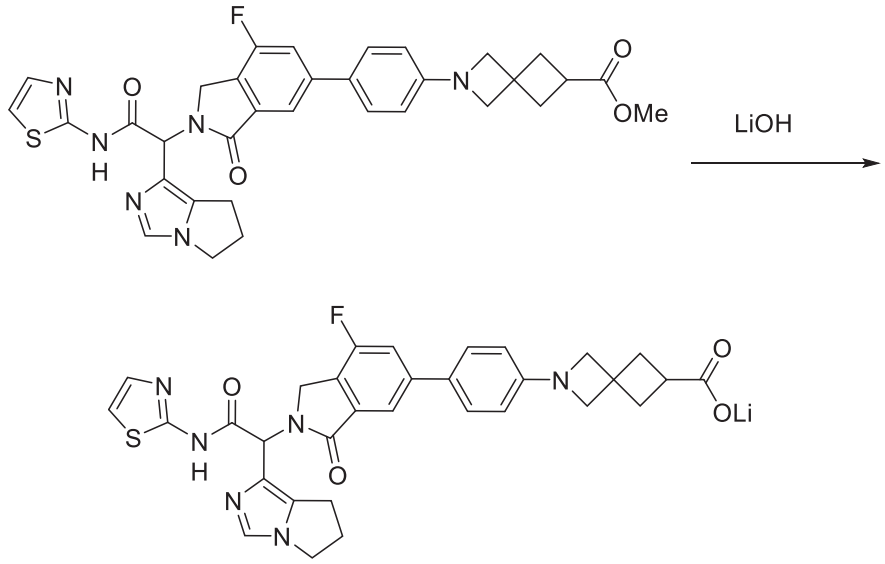
Paso 3: Metil 2-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2-azaspiro[3.3]heptan-6-carboxilato



A una solución de metil 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2-azaspiro[3.3]heptan-

6-carboxilato (310 mg, 867.74 µmoles) y 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (302.74 mg, 578.49 µmoles) en 1,4-dioxano (4 mL) se agregó carbonato de sodio (61.31 mg, 578.49 µmoles, 24.23 uL) en agua (1 mL). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (47.20 mg, 57.85 µmoles) se agregó a la mezcla de reacción y se purgó con gas nitrógeno durante 5 mins. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 h en atmósfera inerte. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con metanol, se filtró a través de un lecho de celite y se lavó con metanol, se concentró y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna usando una columna de 25 g, gel de sílice 230-400, eluida en metanol al 10 %:diclorometano, para producir el producto como metil 2-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2-azaspiro[3.3]heptan-6-carboxilato (162 mg, 137.0 µmoles, rendimiento al 23.68%). LCMS m/z 627.2 ($M+H^+$).

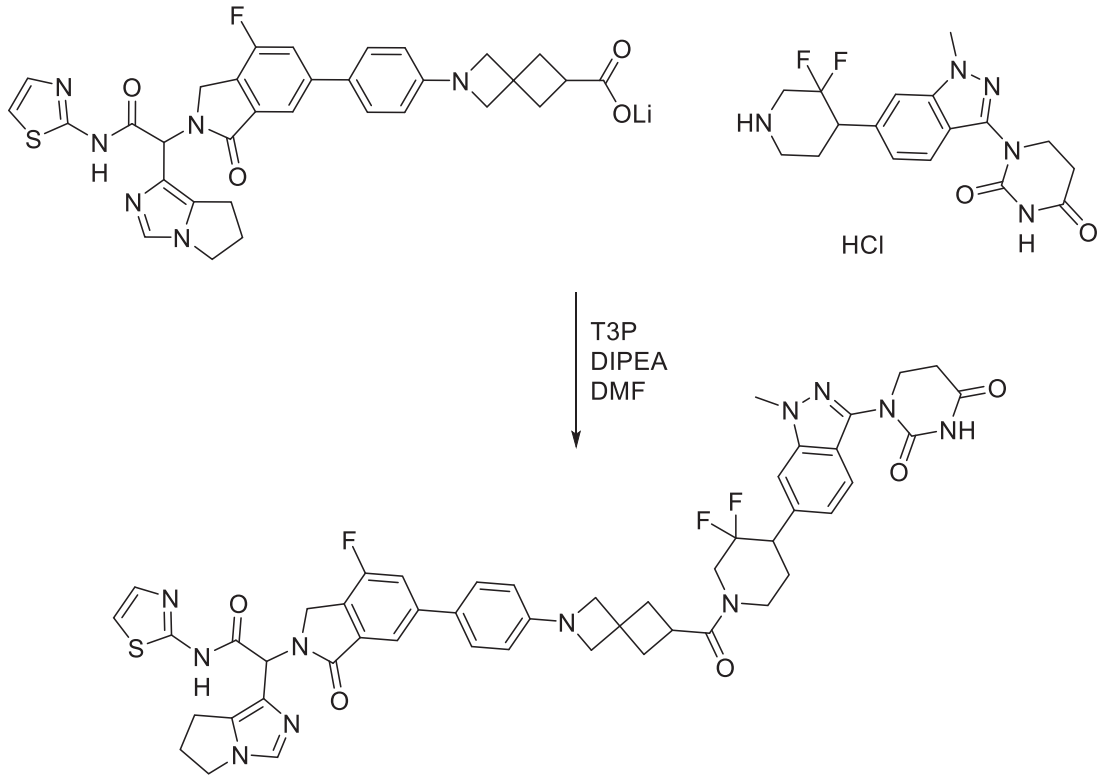
Paso 4: [2-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2-azaspiro[3.3]heptan-6-carbonil]oxilitio



A una solución agitada de metil 2-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2-azaspiro[3.3]heptan-6-carboxilato (150 mg, 239.35 µmoles) en metanol (1 mL) y tetrahidrofurano (1 mL) se agregó hidróxido de litio monohidratado, 98% (10.04 mg, 239.35 µmoles, 6.65 uL) disuelto en agua (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó a alto vacío para producir [2-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2-azaspiro[3.3]heptan-6-carbonil]oxilitio (145 mg, 117.20 µmoles).

LCMS m/z: 613.2 $(M+H)^+$.

Paso 5: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[6-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-piperidin-1-carbonil]-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida



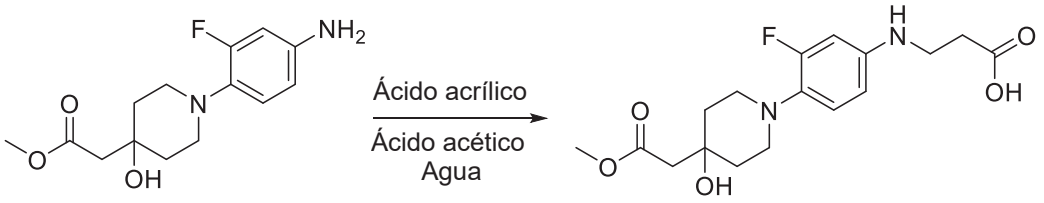
A una solución de [2-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2-azaspiro[3.3]heptan-6-carbonil]oxilitio (145 mg, 234.40 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (126.23 mg, 976.66 µmoles, 170.12 uL) seguido de anhídrido de ácido propanofosfónico (50 % en acetato de etilo) (124.30 mg, 390.66 µmoles) a 0ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min. Clorhidrato de 1-[6-(3,3-difluoro-4-piperidil)-1-metil-indazol-3-il]hexahidropirimidin-2,4-diona (78.10 mg, 195.33 µmoles) se agregó y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inyectó directamente en una columna de C-18 (100 g) para purificación (0-50% de acetonitrilo en agua (0.1% de acetato de amonio) durante 30 min, luego gradiente pronunciado al 100% de acetonitrilo). Las fracciones puras se combinaron, se congelaron y se liofilizaron para obtener el **Compuesto 155** (13 mg, 13.30 µmoles, rendimiento al 6.81% en 2 pasos) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+): 958.2 $(M+H)^+$, ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): 12.56 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 (d, J = 10.40 Hz, 1H), 7.64-7.59 (m, 4H), 7.55 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.09-7.06 (m, 1H), 6.51 (t, J = 7.20 Hz, 2H), 6.13 (s, 1H), 4.84-4.79 (m, 2H), 4.57 (d, J = 32.00 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 17.60 Hz,

2H), 4.02-3.91 (m, 10H), 3.79 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 3.61-3.52 (m, 2H), 3.43-3.39 (m, 2H), 3.21-3.06 (m, 2H), 3.41 (t, J = 8.80 Hz, 3H), 2.45-2.38 (m, 3H), 2.21-2.12 (m, 1H), 1.93-1.89 (m, 1H).

EJEMPLO 156

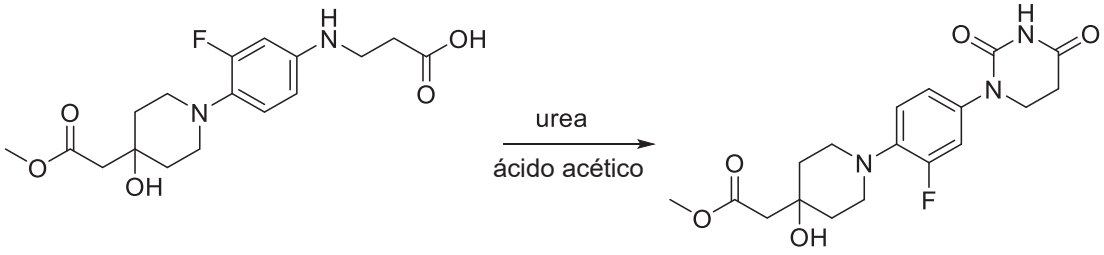
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 156

Paso 1: Ácido 3-[3-fluoro-4-[4-hidroxi-4-(2-metoxi-2-oxo-etil)-1-piperidil]anilino]propanoico



A una solución de metil 2-[1-(4-amino-2-fluoro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (3.5 g, 12.40 mmoles) en agua (24 mL), ácido acético (6 mL) se agregó ácido acrílico (1.07 g, 14.88 mmoles, 1.02 mL) y se calentó a 100 °C durante 14 h. La mezcla de reacción de concentró bajo presión reducida. El sólido se disolvió en acetato de etilo (60 mL). La capa de acetato de estilo se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para obtener ácido 3-[3-fluoro-4-[4-hidroxi-4-(2-metoxi-2-oxo-etil)-1-piperidil]anilino]propanoico crudo (4.0 g, 6.66 mmoles, rendimiento al 53.72%). LCMS: 355.1 $[M+H]^+$.

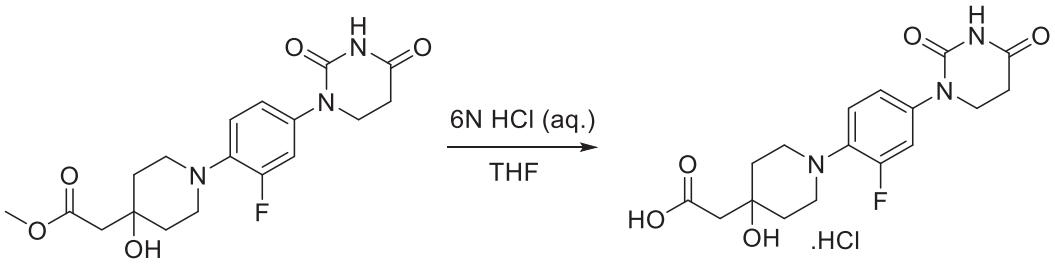
Paso 2: Metil 2-[1-[4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato



A una solución de ácido 3-[3-fluoro-4-[4-hidroxi-4-(2-metoxi-2-oxo-etil)-1-piperidil]anilino]propanoico (4.0 g, 11.29 mmoles) en ácido acético (15 mL) se agregó urea (1.36 g, 22.58 mmoles, 1.01 mL) y se calentó a 110 °C en tubo sellado durante 14 h. Se agregó ácido clorhídrico (solución acuosa 2 M, 10 mL, 20 mmoles) a la mezcla de reacción y se calentó a 100 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener crudo, que se diluyó con acetato de etilo (100 mL), se

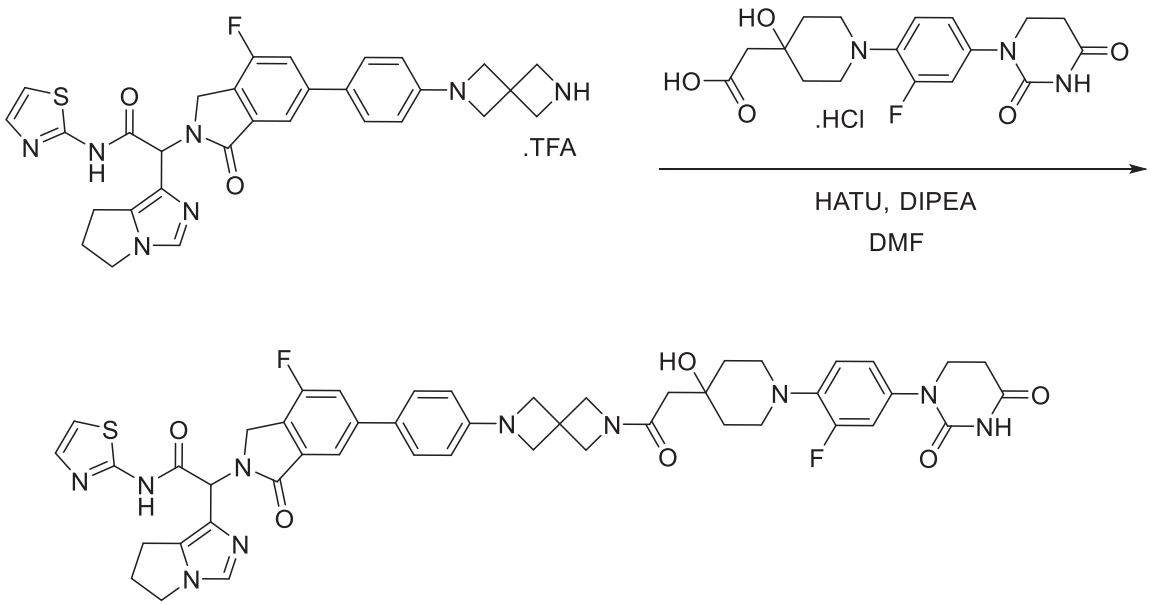
lavó con una solución de bicarbonato de sodio (30 mL), agua (30 ml) y salmuera (30 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para obtener un crudo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluida con acetato de etilo al 60 % en éter de petróleo para producir metil 2-[1-[4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (1.6 g, 3.65 mmoles, rendimiento al 32.36%) como un sólido color marrón claro.

Paso 3: Clorhidrato de ácido 2-[1-[4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético



A una solución de metil 2-[1-[4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (300 mg, 790.76 µmoles) en tetrahidrofurano (2 mL) se agregó ácido clorhídrico (6M acuoso, 7.50 mL, 45 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar clorhidrato de ácido 2-[1-[4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (280 mg, 648.06 µmoles, rendimiento al 81.95%) como una goma color marrón. LCMS m/z 366.2 $[M+H]^+$

Paso 4: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

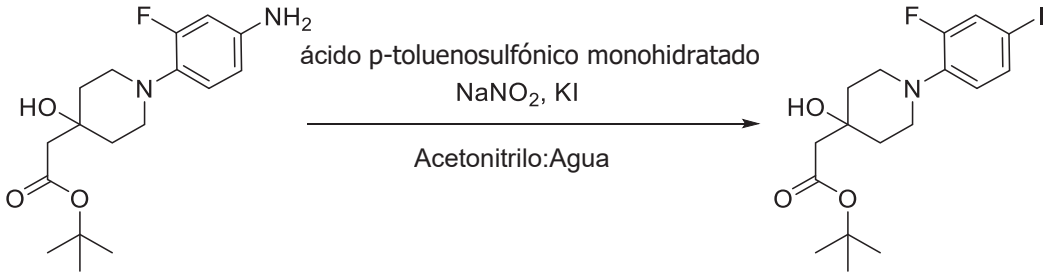


A la solución agitada de 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (80 mg, 117.01 µmoles) y clorhidrato de ácido 2-[1-[4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (61.12 mg, 152.12 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) se enfrió a 0°C. *N,N*-Diisopropiletilamina (90.74 mg, 702.09 µmoles, 122.29 uL) se agregó a la mezcla de reacción seguido por HATU (62.29 mg, 163.82 µmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se inyectó directamente en una columna de C-18 (100 g) para la purificación (0-45 % de acetonitrilo en agua (+0.1 % de acetato de amonio) y durante 30 min, luego gradiente pronunciado hasta 100 % de acetonitrilo). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para obtener el **Compuesto 156** (55 mg, 58.79 µmoles, rendimiento al 50.24%) como un sólido blanquecino. LCMS m/z 917.3 $(M+H)^+$. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.51 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 7.74-7.70 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.31-7.15 (m, 2H), 7.07-7.05 (m, 2H), 6.55 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.82-4.81 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.21 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.03-3.96 (m, 6H), 3.74 (t, J = 6.80 Hz, 2H), 3.09-2.97 (m, 4H), 2.75-2.68 (m, 4H), 2.63-2.58 (m, 1H), 2.50-2.45 (m, 1H), 2.25 (s, 2H), 1.88-1.76 (m, 2H), 1.68-1.65 (m, 2H).

EJEMPLO 157

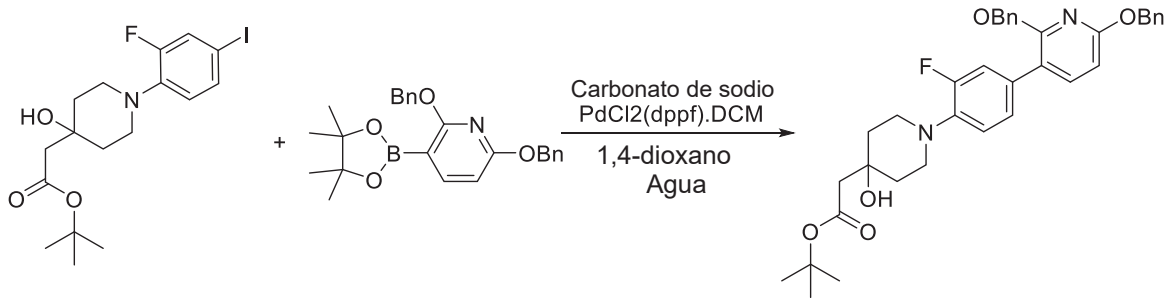
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, Compuesto 157

Paso 1: terc-butil 2-[1-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato



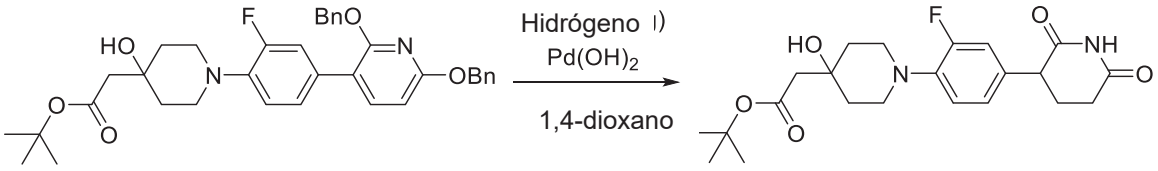
A una solución de terc-butil 2-[1-(4-amino-2-fluoro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (3.2 g, 9.86 mmoles) en acetonitrilo (40 mL) se agregó. Se enfrió la mezcla de reacción a 0°C. El ácido p-toluenosulfónico monohidratado (1.88 g, 9.86 mmoles) se agregó a la mezcla de reacción en una sola porción. Una solución de nitrito de sodio (680.66 mg, 9.86 mmoles) en agua (10 mL) se agregó gota a gota durante 2 min. Permitir que la mezcla de reacción se agite a la misma temperatura durante 30 min. La solución de yoduro de potasio, 99% (1.64 g, 9.86 mmoles) en agua (10 mL) se agregó gota a gota en la mezcla de reacción durante 3 min. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente durante 1.5h. Se agregó solución de carbonato de potasio (10% en agua) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200), se eluyó con 10% de acetato de acetato de etilo: éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron para producir terc-butil 2-[1-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (2.1 g, 4.34 mmoles, rendimiento al 44.02%). LCMS m/z 436.0 ($M+H^+$)

Paso 2: terc-butil 2-[1-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato



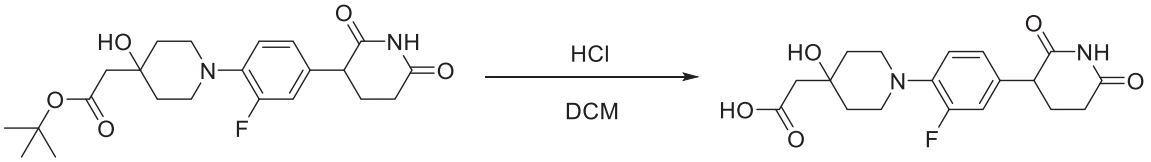
A una solución de terc-butil 2-[1-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (500 mg, 1.15 mmoles) y 2,6-dibenciloxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (575.23 mg, 1.38 mmoles) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (0.5 mL) se agregó carbonato de sodio (304.38 mg, 2.87 mmoles, 120.31 uL) y el solvente se purgó con nitrógeno durante 10 min. $PdCl_2$(dppf).diclorometano (93.81 mg, 114.87 µmoles) se agregó y la mezcla de reacción se purgó con gas nitrógeno durante 5 min y se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener el crudo. El crudo se purificó por cromatografía de columna al utilizar gel de sílice 230-400; eluyendo con metanol al 3% en diclorometano para producir terc-butil 2-[1-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (310 mg, 507.4 µmoles, rendimiento al 44.17%). LCMS m/z 599.4 ($M+H^+$)

Paso 3: terc-butil 2-[1-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato



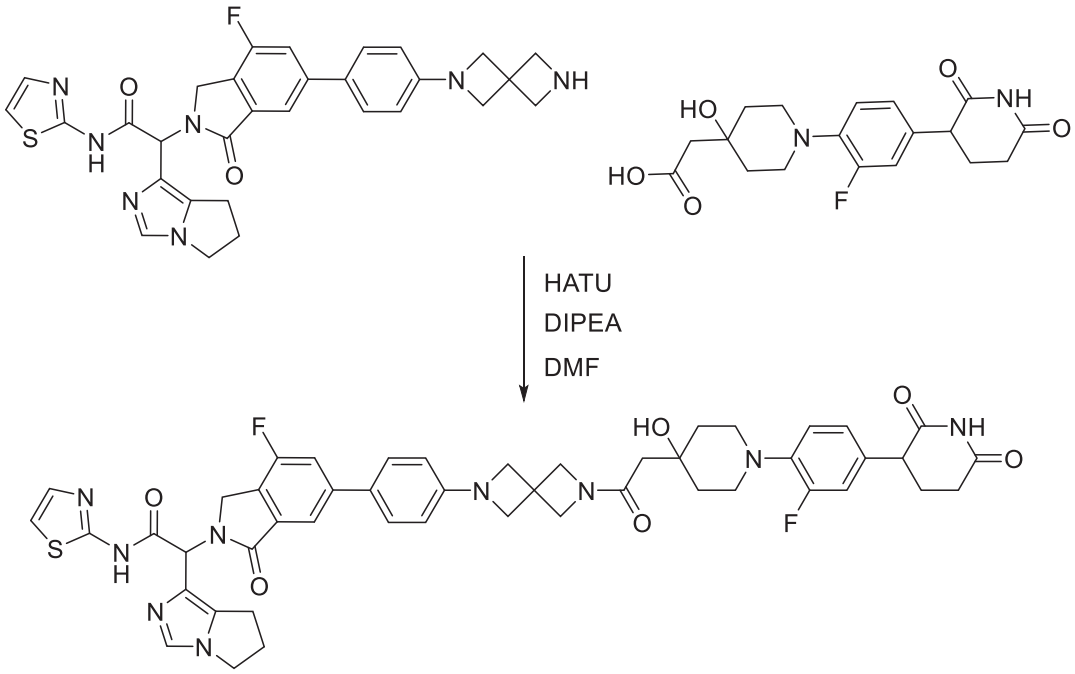
Una solución agitada de terc-butil 2-[1-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (525 mg, 876.90 µmoles) en 1,4-dioxano (6 mL) se purgó con nitrógeno durante 5 min e hidróxido de paladio (10% sobre carbono, 184.71 mg, 1.32 mmoles) se agregó. La mezcla de reacción se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm). La reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado requerido se concentró a presión reducida para producir terc-butil 2-[1-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (310 mg, 685.66 µmoles, rendimiento al 78.19%). LCMS m/z 421.3 ($M+H^+$).

Paso 4: Clorhidrato de ácido 2-[1-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético



A la solución agitada de terc-butil 2-[1-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (310 mg, 737.26 µmoles) en diclorometano (5 mL) se agregó cloruro de hidrógeno (solución 4.0 M en 1,4-dioxano, 2.76 mL, 11.06 mmoles) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El sólido se trituró con éter dietílico (2 x 10 ml) y se secó a presión reducida para dar clorhidrato de ácido 2-[1-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (250 mg, 597.15 µmoles, rendimiento al 81.00%) como un sólido blanquecino. LCMS m/z 365.2 $(M+H)^+$.

Paso 5: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2-fluorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



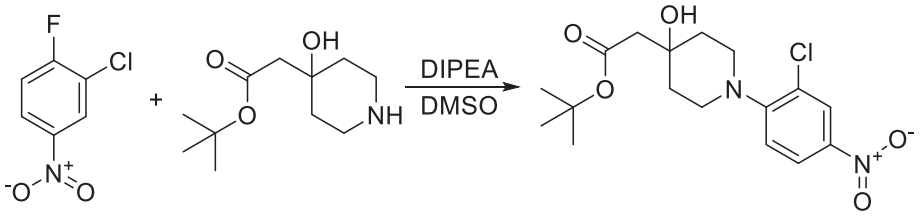
A la solución agitada de 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (80 mg, 117.01 µmoles) y clorhidrato de ácido 2-[1-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (60.97 mg, 152.12 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) se enfrió a 0°C. *N,N*-Diisopropiletilamina (90.74 mg, 702.09 µmoles, 122.29 uL) se agregó a la mezcla de reacción seguido

por HATU (62.29 mg, 163.82 µmoles) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se inyectó directamente en una columna de C-18 (100 g) para purificación (0-45 % de acetonitrilo en agua (0.1 % de NH4OAc) y durante 30 min, luego gradiente pronunciado hasta 100 % de acetonitrilo). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para obtener el **Compuesto 157** (45 mg, 48.59 µmoles, rendimiento al 41.53%) como un sólido blanquecino. LCMS m/z 914.3 $(M-H)^-$. ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.62 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 7.74-7.60 (m, 5H), 7.47 (s, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.03-6.93 (m, 3H), 6.55 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.83-4.88 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.21 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 4.09-4.03 (m, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.79-3.78 (m, 1H), 3.05-2.99 (m, 5H), 2.81-2.74 (m, 5H), 2.34-2.19 (m, 3H), 2.01-1.99 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 2H), 1.67-1.64 (m, 2H).

EJEMPLO 158

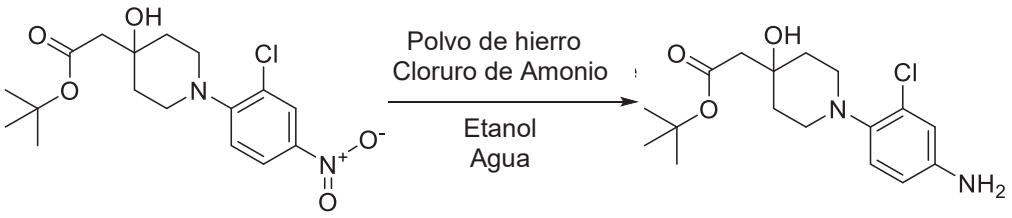
2-[6-[4-[2-[2-[1-[2-cloro-4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 158

Paso 1: terc-butil 2-[1-(2-cloro-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato



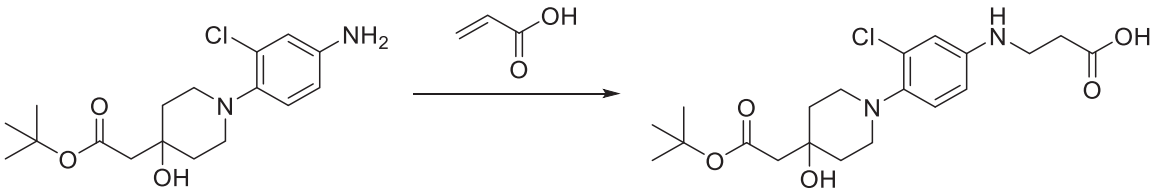
En un tubo sellado de 250 mL que contiene una solución bien agitada de una mezcla de 2-cloro-1-fluoro-4-nitro-benceno (6 g, 34.18 mmoles) y terc-butil 2-(4-hidroxi-4-piperidil)acetato (8.09 g, 37.60 mmoles) en DMSO anhidro (60 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (13.25 g, 102.54 mmoles, 17.86 mL) a temperatura ambiente. El contenido resultante se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con agua helada (250 mL) y el sólido precipitado se filtró. El sólido recolectado se secó al vacío para producir terc-butil 2-[1-(2-cloro-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (11.1 g, 29.04 mmoles, rendimiento al 84.95%) como un sólido color marrón. LCMS (ESI): **m/z** 371.8 $[M+H]^+$

Paso 2: terc-butil 2-[1-(4-amino-2-cloro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato



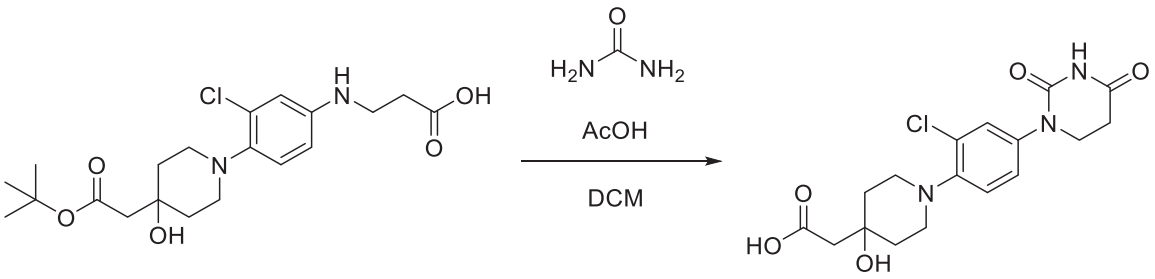
A un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 500 mL que contiene una solución bien agitada de terc-butil 2-[1-(2-cloro-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (11 g, 29.66 mmoles) en etanol (120 mL) y agua (20 mL), cloruro de amonio (3.17 g, 59.33 mmoles, 2.07 mL) y polvo de hierro (8.28 g, 148.32 mmoles, 1.05 mL) se agregaron a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Los contenidos se calentaron a 90 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y el lecho de celite se lavó con acetato de etilo (150 mL), el filtrado se concentró a presión reducida para producir el residuo. Se agregó agua (100 mL) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para producir terc-butil 2-[1-(4-amino-2-cloro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (10 g, 27.87 mmoles, rendimiento al 93.96%) como un líquido gomoso color marrón. LCMS (ESI): **m/z** 341.8 $[M+ H]^+$

Paso 3: Ácido 3-[4-[4-(2-terc-butoxi-2-oxo-etil)-4-hidroxi-1-piperidil]-3-cloro-anilino]propanoico



A una solución de terc-butil 2-[1-(4-amino-2-cloro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (1.8 g, 5.28 mmoles) en tolueno (13 mL) se agregó ácido acrílico (457 mg, 6.34 mmoles, 435.24 uL). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró **al vacío** para producir ácido 3-[4-[4-(2-terc-butoxi-2-oxo-etil)-4-hidroxi-1-piperidil]-3-cloro-anilino]propanoico (2.1 g, 4.02 mmoles, rendimiento al 76.08%) se obtuvo como un sólido color negro.

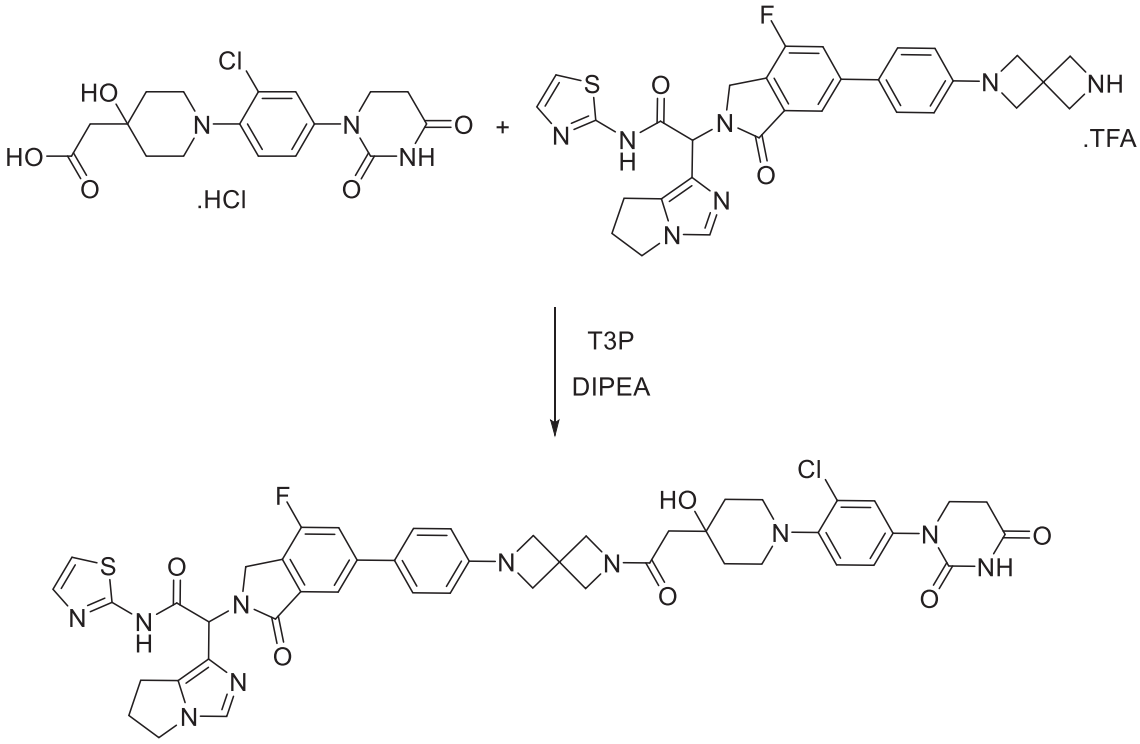
Paso 4: Ácido 2-[1-[2-cloro-4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético



A una solución de ácido 3-[4-[4-(2-terc-butoxi-2-oxo-etil)-4-hidroxi-1-piperidil]-3-cloro-anilino]propanoico (1 g, 2.42 mmoles) en ácido acético (10 mL) se agregó urea (582 mg, 9.69 mmoles, 434.33 uL). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (15 mL) y se agregó ácido clorhídrico al 36 % p/p (solución acuosa 10 M, 2.4 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. La

mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo en ácido fórmico al 0.1% en agua). La fracción deseada se recolectó y se liofilizó para producir ácido 2-[1-[2-cloro-4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (360 mg, 914.59 µmoles, rendimiento al 37.76%) se obtuvo como un sólido amarillo. LCMS (ESI+): 382.2 $(M+H)^+$

Paso 5: 2-[6-[4-[2-[2-[1-[2-cloro-4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida



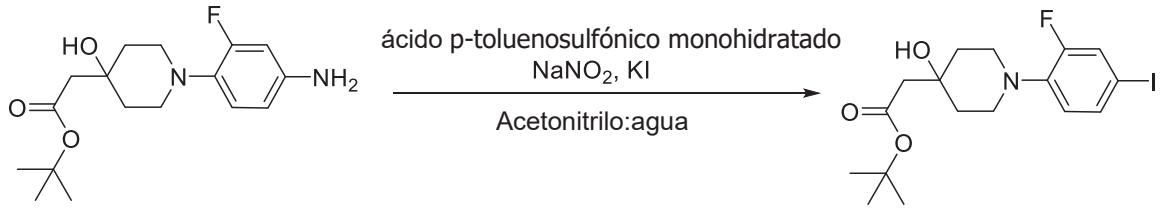
A una solución de ácido 2-[1-[2-cloro-4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (80 mg, 209.53 µmoles) y anhídrido propilfosfónico (acetato de etilo al 50%) (200.00 mg, 314.29 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (0.3 mL) se agregó N-etil-N-propan-2-ilpropan-2-amina (189.56 mg, 1.47 mmoles, 255.47 uL). La mezcla se agitó a 0°C durante 20 min. 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (121.76 mg, 178.10 µmoles) se agregó, y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Se agregó anhídrido propilfosfónico (acetato de etilo al 50 %) (120.00 mg, 188.58 µmoles) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetonitrilo (2 mL). La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (Columna: Waters Xbridge C18 150*50mm* fase 10 µm, 27%-57% de acetonitrilo en agua) para producir el **Compuesto 158** (15 mg, 195.58 µmoles, rendimiento al 16.5%). LCMS (ESI+): 933.5 $(M+H)^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 12.60 - 12.45 (m, 1H), 10.38 (s, 1H), 7.74 (s, 1H),

7.70 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (br d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 2H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 6.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.14 (s, 1H), 4.87 - 4.75 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.21 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.02 (s, 6H), 3.74 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.04 - 2.93 (m, 4H), 2.81 - 2.65 (m, 4H), 2.48 - 2.42 (m, 2H), 2.25 (s, 2H), 1.85 - 1.76 (m, 2H), 1.67 (br d, J = 12.4 Hz, 2H)

EJEMPLO 159

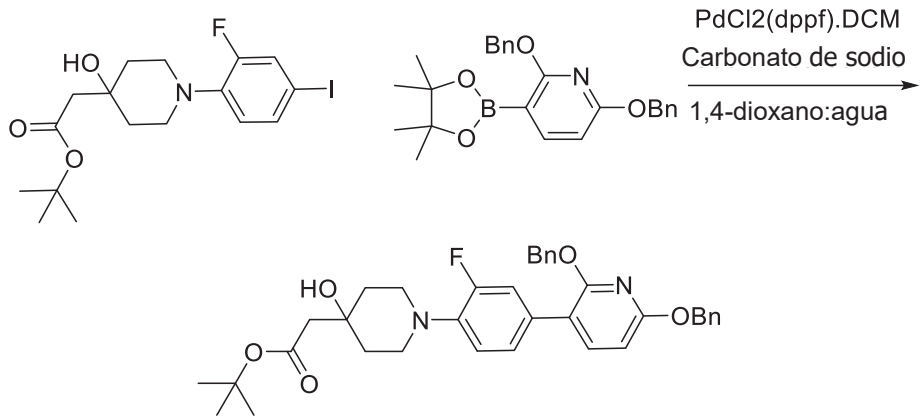
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 159

Paso 1: terc-butil 2-[1-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato



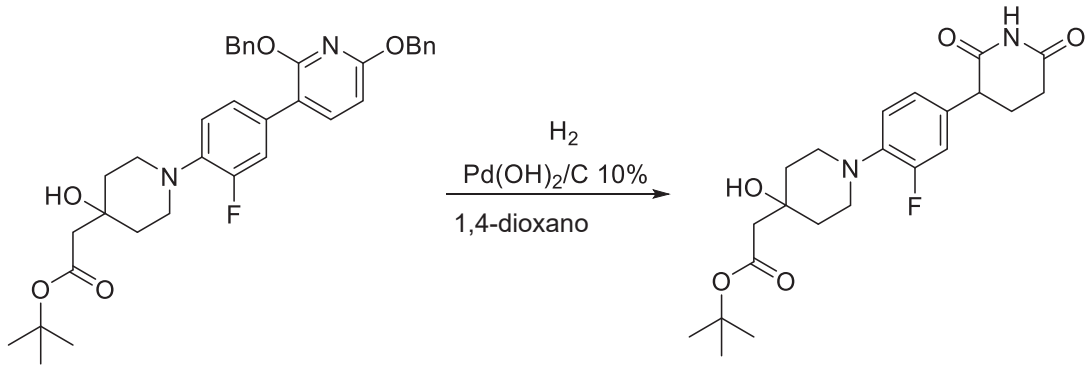
Una solución de terc-butil 2-[1-(4-amino-2-fluoro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (3.2 g, 9.86 mmoles) en acetonitrilo (40 mL) se enfrió a 0°C. Ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (1.88 g, 9.86 mmoles, 1.51 mL) se agregó en la mezcla de reacción como una sola porción. Una solución de nitrito de sodio (680.66 mg, 9.86 mmoles, 313.67 uL) en agua (10 mL) se agregó gota a gota durante 2 min. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 min. Se agregó gota a gota a la mezcla de reacción una solución de yoduro de potasio (1.64 g, 9.86 mmoles) en agua (10 mL) durante un período de 3 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 10 min, y se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1.5 h. Se agregó solución de carbonato de potasio (10 % en agua) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200), se eluyó con 10% de acetato de acetato de etilo en éter de petróleo. Las fracciones puras se evaporaron bajo presión reducida para producir terc-butil 2-[1-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (2.1 g, 4.34 mmoles, rendimiento al 44.02%). LCMS m/z 436.0 ($M+H^+$).

Paso 2: terc-butil 2-[1-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato



A una solución de terc-butil 2-[1-(2-fluoro-4-yodo-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (500 mg, 1.15 mmoles) y 2,6-dibenciloxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (575.23 mg, 1.38 mmoles) en 1,4-dioxano (5 mL) y agua (0.5 mL) se agregó carbonato de sodio (304.38 mg, 2.87 mmoles, 120.31 uL) y la solución se purgó con nitrógeno durante 10 min. $PdCl_2$(dppf).diclorometano (93.81 mg, 114.87 µmoles) se agregó a la mezcla de reacción, y se purgó con gas nitrógeno durante 5 mins. La mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se lavó con agua helada. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna al utilizar (gel de sílice 230-400) eluyendo el compuesto con 3% de metanol en diclorometano para producir terc-butil 2-[1-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (310 mg, 687.74 µmoles, rendimiento al 44.17%). LCMS m/z 599.4 ($M+H^+$)

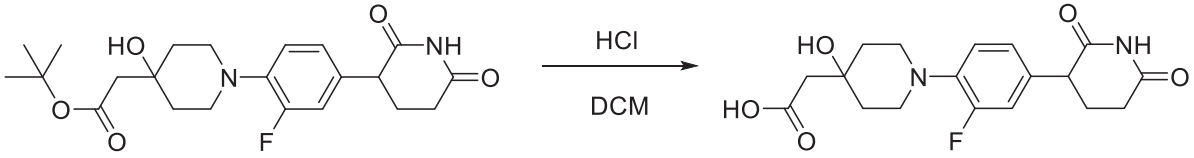
Paso 3: terc-butil 2-[1-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato



Una solución agitada de terc-butil 2-[1-[4-(2,6-dibenciloxi-3-piridil)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (525 mg, 876.90 µmoles) en 1,4-dioxano (6 mL) se purgó con nitrógeno durante 5

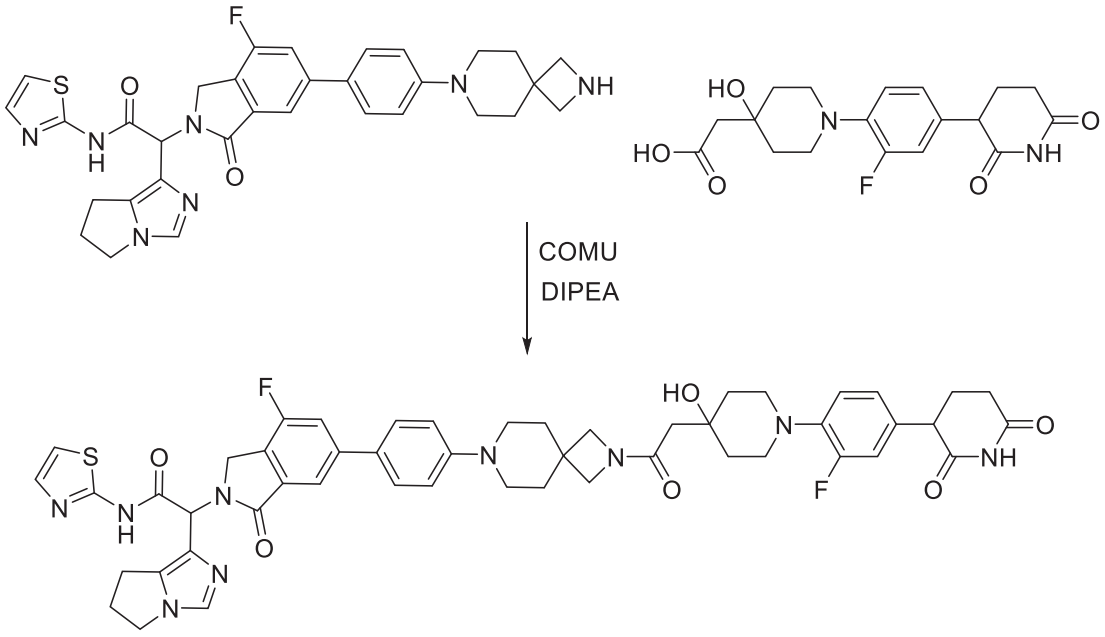
min. Hidróxido de paladio sobre carbono al 10% (184.71 mg, 1.32 mmoles) se agregó. La mezcla de reacción se colocó bajo una atmósfera de gas de hidrógeno (1 atm). La reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida para producir terc-butil 2-[1-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (310 mg, 685.66 µmoles, rendimiento al 78.19%). LCMS m/z 421.3 ($M+H^+$).

Paso 4: Ácido 2-[1-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético



A una solución agitada de terc-butil 2-[1-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (310 mg, 737.26 µmoles) en diclorometano (5 mL) se agregó cloruro de hidrógeno (4.0M en 1,4-dioxano, 5 mL, 20 mmoles) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El sólido se trituró con éter dietílico (2 x 10 ml) y se secó a presión reductora para producir clorhidrato de ácido 2-[1-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (250 mg, 597.15 µmoles, rendimiento al 81.00%) como un sólido blanquecino. LCMS m/z 365.2 $(M+H)^+$.

Paso 5: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

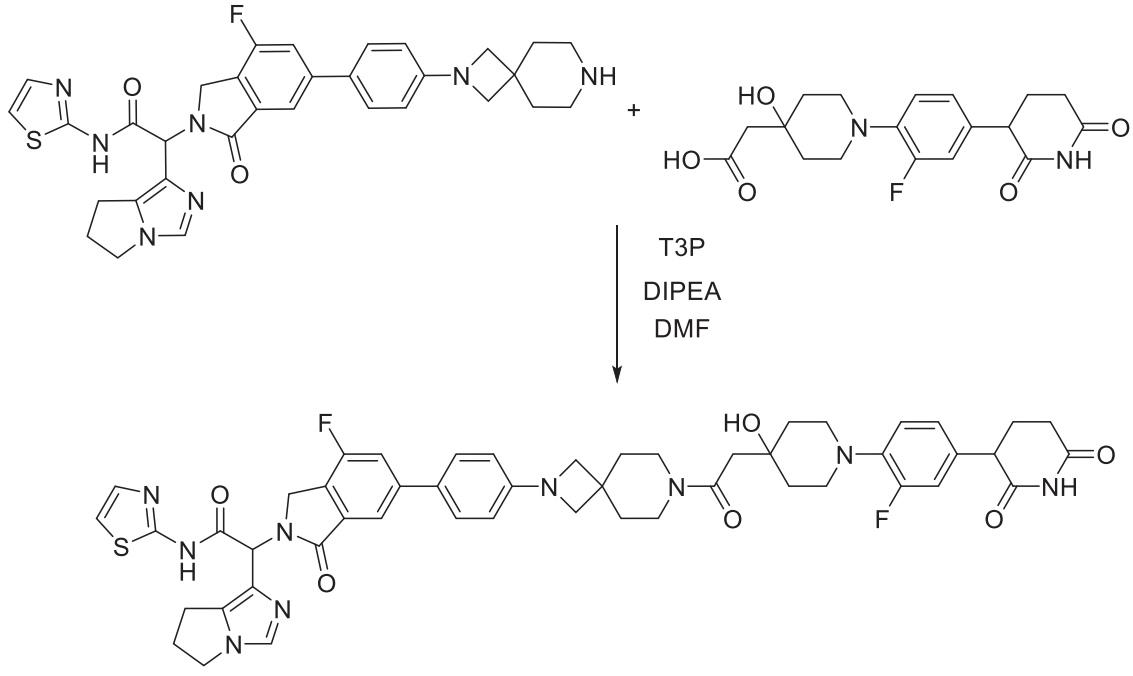


A una solución agitada de clorhidrato de 2-[6-[4-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-

isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (295 mg, 465.18 µmoles) y clorhidrato de ácido 2-[1-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (141.25 mg, 352.39 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (3 mL) se enfrió a 0°C. *N,N*-Diisopropiletilamina (250.50 mg, 1.94 mmoles, 337.60 uL) se agregó a la mezcla de reacción seguido de COMU (215.82 mg, 503.94 µmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inyectó directamente en una columna de C-18 (100 g) para la purificación (acetonitrilo al 0-45 % en agua (acetato de amonio al 0.1 %) durante 30 min, luego gradiente pronunciado al 100 % de acetonitrilo). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para obtener el **Compuesto 159** (35 mg, 36.15 µmoles, rendimiento al 9.33%) como un sólido blanquecino. LCMS m/z 943.8 (M+H), ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.52 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 12.0 Hz, 1.20 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 14.80 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 3.60 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 3.60 Hz, 1H), 7.07-6.93 (m, 6H), 6.16 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.82 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 4.09-3.95 (m, 4H), 3.81 (dd, J = 28.40 Hz, 8.0Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.35-3.22 (m, 5H), 3.06-3.00 (m, 4H), 2.82-2.74 (m, 1H), 2.69-2.67 (m, 2H), 2.26 (s, 2H), 2.21-2.10 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 6H), 1.68 (d, J = 18.80 Hz, 3H).

EJEMPLO 160

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[7-[2-[1-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 160



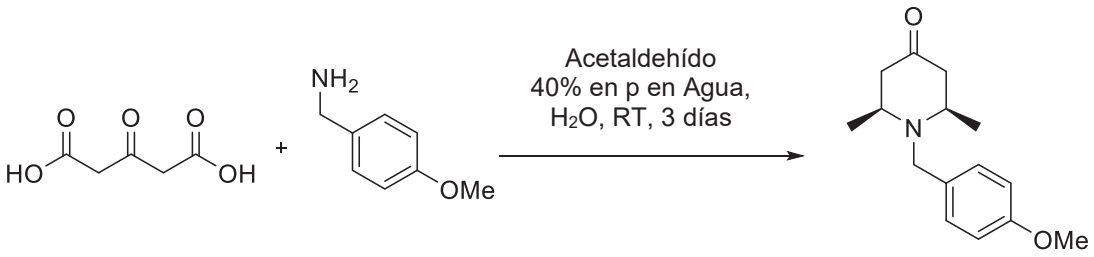
A una solución agitada de 2-[6-[4-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (120 mg, 168.60 µmoles) y clorhidrato de ácido 2-[1-[4-(2,6-dioxo-3-piperidil)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (81.10 mg, 202.32 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) se enfrió a 0°C. *N,N*-diisopropiletilamina (108.95 mg, 843.02 µmoles, 146.84 uL) se agregó a la mezcla de reacción seguido de anhídrido propilfosfónico, 50 % en acetato de etilo (80.47 mg, 252.91 µmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inyectó directamente en una columna de C-18 (100 g) para su purificación (0-45 % de acetonitrilo en agua + 0.1 % de NH_4OAc durante 30 min, luego gradiente pronunciado hasta 100 % de acetonitrilo). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para obtener el **Compuesto 160** (32.2 mg, 33.74 µmoles, rendimiento al 20.01%) como un sólido blanquecino. LCMS m/z: 943.8 [M+H]

EJEMPLO 161

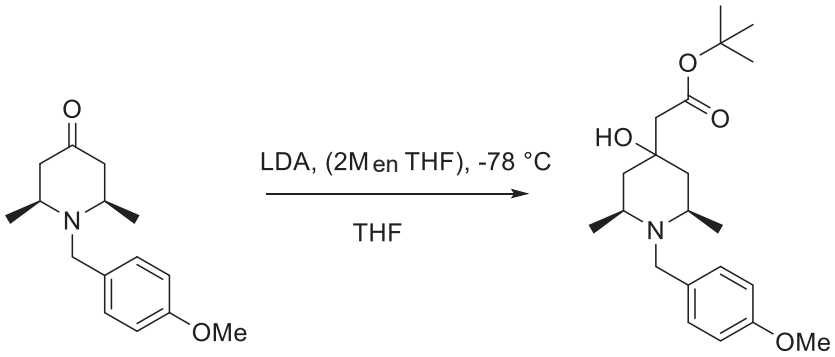
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[(2s,6r)-1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-2,6-dimetil-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 161

Paso 1: (2s,6r)-1-[(4-metoxifenil)metil]-2,6-dimetil-piperidin-4-ona



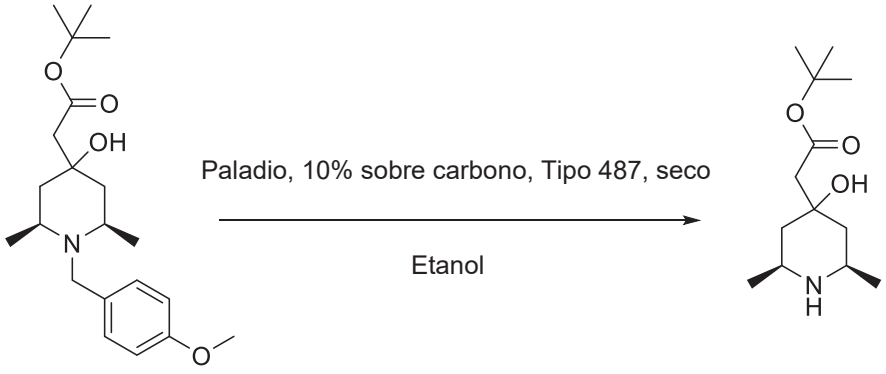
A una solución agitada de ácido 3-oxopentanodioico (10 g, 68.45 mmoles) en agua (50 mL) se agregó solución de acetaldehído, 40 % p/p en agua (15.08 g, 136.89 mmoles). 4-Metoxifenilmetanamina (9.39 g, 68.45 mmoles, 8.94 mL) se agregó a la mezcla de reacción en porciones pequeñas durante 10 mins. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres días. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3x60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se concentraron bajo presión reducida para dar el residuo color marrón. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (0-30 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar (2s,6r)-1-[(4-metoxifenil)metil]-2,6-dimetil-piperidin-4-ona (6.7 g, 21.13 mmoles, rendimiento al 30.87%) como un líquido gomoso color marrón. LCMS (ESI+) m/z: 248.2 [M+H].

Paso 2: terc-butil 2-[(2s,6r)-4-hidroxi-1-[(4-metoxifenil)metil]-2,6-dimetil-4-piperidil]acetato



A una solución agitada de terc-butil acetato (2.82 g, 24.26 mmoles, 3,27 mL) en tetrahidrofurano (30 mL) a -78 °C, se agregó diisopropilamida de litio (2 M en tetrahidrofurano, 40.43 mmoles, 20 mL) gota a gota durante un período de 5 min y la mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 h. La solución de (2s,6r)-1-[(4-metoxifenil)metil]-2,6-dimetil-piperidin-4-ona (5 g, 20.22 mmoles) en tetrahidrofurano (20 mL) se agregó a la solución anterior gota a gota y se agitó a -78°C durante 2h. La mezcla de reacción se calentó a 0°C y se extinguió con solución de cloruro de amonio saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (150 mL x 2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice (0-30 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar terc-butil 2-[(2s,6r)-4-hidroxi-1-[(4-metoxifenil)metil]-2,6-dimetil-4-piperidil]acetato (5.1 g, 12.38 mmoles, rendimiento al 61.24%) como un líquido gomoso. LCMS (ESI+) m/z: 364.4 $[M+H]^+$.

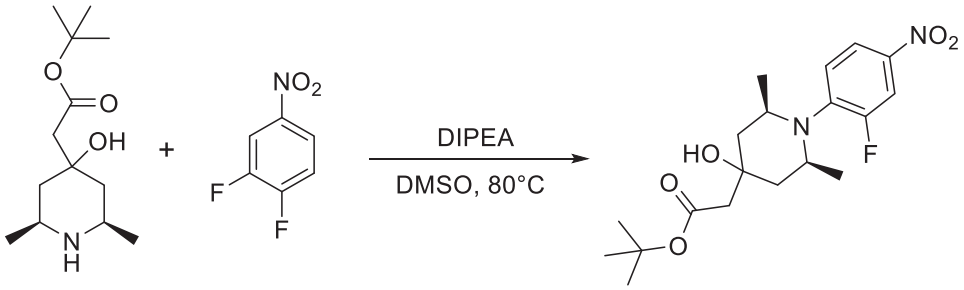
Paso 3: terc-butil 2-[(2s,6r)-4-hidroxi-2,6-dimetil-4-piperidil]acetato.



A una solución de terc-butil 2-[(2s,6r)-4-hidroxi-1-[(4-metoxifenil)metil]-2,6-dimetil-4-piperidil]acetato (5.1 g, 14.03 mmoles) en etanol (60 mL) se agregó paladio, 10% sobre carbono (1.49 g, 14.03 mmoles). La suspensión se agitó bajo la presión de un globo de hidrógeno a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de lecho de celite y se lavó con etanol. El filtrado

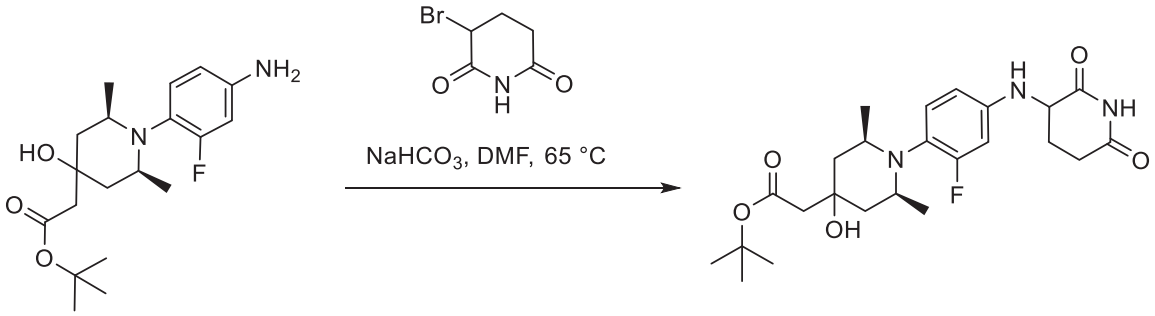
se concentró bajo presión reducida para producir terc-butil 2-[(2s,6r)-4-hidroxi-2,6-dimetil-4-piperidil]acetato (3.4 g, 13.90 mmoles, rendimiento al 99.04%). LCMS (ESI+) m/z: 244.2 $[M+H]^+$.

Paso 4: terc-butil 2-[(2s,6r)-1-(2-fluoro-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-2,6-dimetil-4-piperidil]acetato.



En un tubo sellado de 100 mL, terc-butil 2-[(2s,6r)-4-hidroxi-2,6-dimetil-4-piperidil]acetato (3.4 g, 13.97 mmoles) y 1,2-difluoro-4-nitro-benceno (2.22 g, 13.97 mmoles, 1.54 mL) se mezclaron en sulfóxido de dimetilo (40 mL). N, N-Diisopropiletilamina (3.61 g, 27.94 mmoles, 4.87 mL) se agregó y la mezcla de reacción se calentó en un bloque de calentamiento a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua helada; y la capa orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea utilizando gel de sílice (0-30% de acetato de etilo en éter de petróleo) para producir terc-butil 2-[(2s,6r)-1-(2-fluoro-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-2,6-dimetil-4-piperidil]acetato (2.4 g, 5.72 mmoles, rendimiento al 40.92%) como un líquido gomoso color amarillo. LCMS (ESI+) m/z: 383.2 $[M+H]^+$.

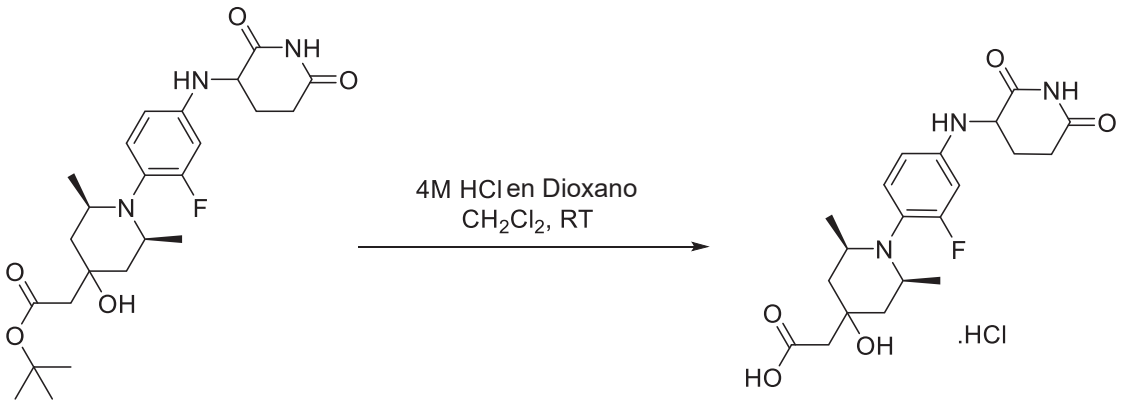
Paso 5: terc-butil 2-[(2s,6r)-1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-2,6-dimetil-4-piperidil]acetato



A una solución agitada de terc-butil 2-[(2s,6r)-1-(4-amino-2-fluoro-fenil)-4-hidroxi-2,6-dimetil-4-piperidil]acetato (2.10 g, 5.96 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (25 mL) en un tubo sellado se agregaron bicarbonato de sodio (1.50 g, 17.88 mmoles) y 3-bromopiperidin-2,6-diona (2.29 g, 11.92 mmoles) bajo una atmósfera de nitrógeno. El tubo de reacción se selló y se calentó a 65°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua helada, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por

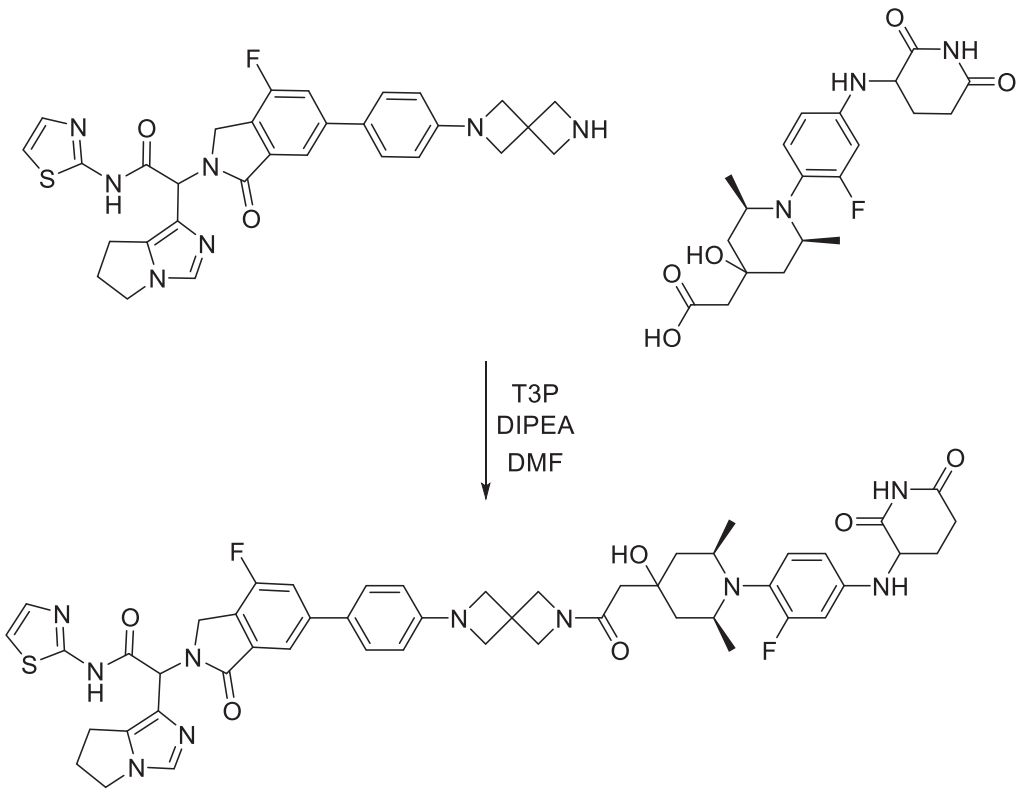
cromatografía de columna instantánea en gel de sílice (0-100% de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar butil 2-[(2s,6r)-1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-2,6-dimetil-4-piperidil]acetato (1.7 g, 3.65 mmoles, rendimiento al 61.26%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+) m/z: 464.2 $[M+H]^+$.

Paso 6: Ácido 2-[(2s,6r)-1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-2,6-dimetil-4-piperidil]acético



A una solución agitada de terc-butil 2-[(2s,6r)-1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-2,6-dimetil-4-piperidil]acetato (150 mg, 323.60 µmoles) en diclorometano (2 mL) se agregó cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 6.44 mmoles, 1.61 mL) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se destiló conjuntamente con diclorometano (2 x 5 mL). El sólido se trituró con dietil éter para dar clorhidrato de ácido 2-[(2s,6r)-1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-2,6-dimetil-4-piperidil]acético (140 mg, 305.35 µmoles, rendimiento al 94.36%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+) m/z: 408.2 $[M+H]^+$

Paso 7: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[(2s,6r)-1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-2,6-dimetil-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

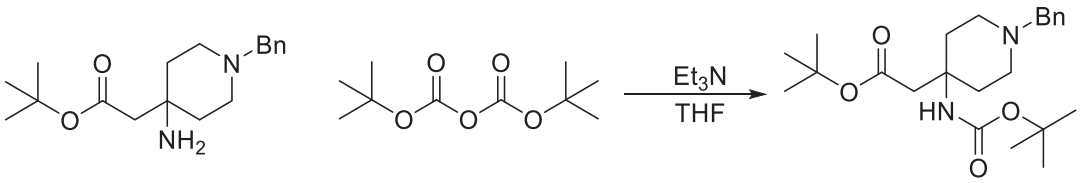


A la solución agitada de 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (170 mg, 248.66 µmoles) y clorhidrato de ácido 2-[(2s,6r)-1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-2,6-dimetil-4-piperidil]acético (121.42 mg, 273.52 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) se enfrió a 0°C. *N,N*-diisopropiletilamina (192.82 mg, 1.49 mmoles, 259.87 uL) se agregó a la mezcla de reacción seguido de anhídrido propilfosfónico (50 % en acetato de etilo, 118.68 mg, 372.98 µmoles) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inyectó directamente en una columna de C-18 (100 g) para su purificación (0-45 % de acetonitrilo en agua (0.1 % de acetato de amonio) durante 30 min, luego gradiente pronunciado hasta 100 % de acetonitrilo). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para obtener el **Compuesto 161** (43.5 mg, 44.63 µmoles, rendimiento al 17.95%) como un sólido blanquecino. LCMS m/z: 959.2 [M+H], ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6) : 12.52 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 7.45-7.61 (m, 5H), 7.49 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 7.26 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.55 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.43 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.82-4.78 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.47-3.99 (m, 9H), 3.72-3.60 (m, 1H), 3.30-3.18 (m, 2H), 2.78-2.52 (m, 3H), 2.34-2.18 (m, 3H), 1.97-1.85 (m, 2H), 1.82-1.65 (m, 2H), 1.50-1.31 (m, 1H), 1.04 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.82 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

EJEMPLO 162

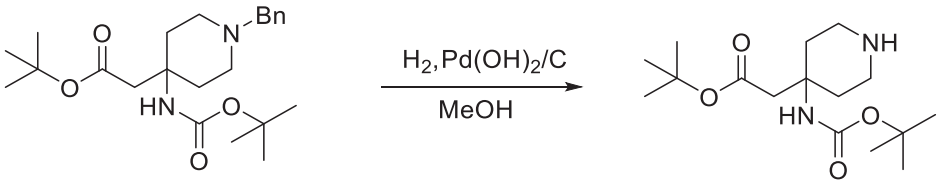
2-[6-[4-[2-[2-[4-amino-1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 162

Paso 1: *terc*-Butil 2-[1-bencil-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-piperidil]acetato



A una solución de *terc*-butil 2-(4-amino-1-bencil-4-piperidil)acetato (CAS #: 2138234-11-2; 2.5 g, 8.21 mmoles) y trietilamina (2.49 g, 24.64 mmoles, 3.43 mL) en tetrahidrofurano (20 mL) se agregó dicarbonato de di-*terc*-butilo (2.69 g, 12.32 mmoles, 2.83 mL) a 25°C, y la mezcla se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla de reacción se extinguió mediante la adición de 200 mL de agua a 25 °C y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, éter de petróleo:acetato de etilo = 20:1 a 5:1) para producir *terc*-butil 2-[1-bencil-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-piperidil]acetato (2.9 g, 7.17 mmoles, rendimiento al 87.29%) se obtuvo como un sólido color blanco. TLC (éter de petróleo:acetato de etilo=3:1) : R_f = 0.4, LCMS (ESI+):[M+H]+ 405.1. ^{1}H-RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7.40 - 7.22 (m, 5H), 3.53 (s, 2H), 2.69 - 2.57 (m, 4H), 2.39 - 2.28 (m, 2H), 2.25 - 2.13 (m, 2H), 1.75 - 1.61 (m, 2H), 1.48 - 1.41 (m, 18H)

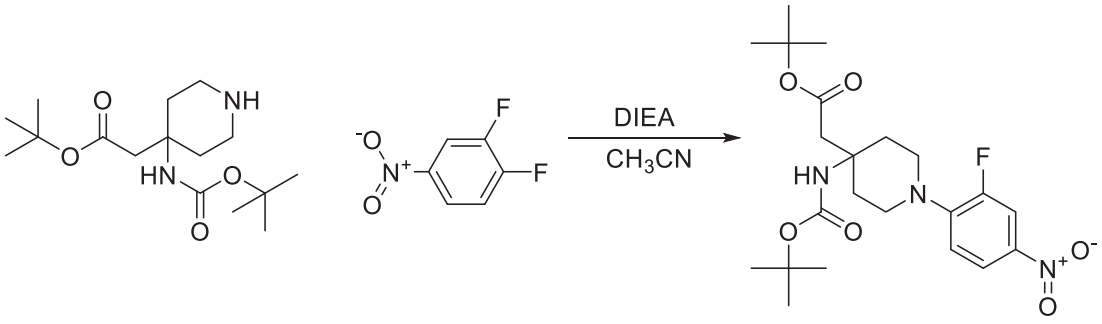
Paso 2: *terc*-Butil 2-[4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-piperidil]acetato



A una solución de metil *terc*-butil 2-[1-bencil-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-piperidil]acetato (500 mg, 1.24 mmoles) en metanol (5 mL) se agregó hidróxido de paladio, 10% sobre carbón (50 mg, 494,39 µmoles) bajo N_2. La suspensión se desgasificó bajo vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (103421 Pa) a 20°C durante 12 h. La reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para producir *terc*-butil 2-[4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-piperidil]acetato (310 mg, 985.94 µmoles, rendimiento al 79.77%) se obtuvo como un aceite incoloro. LCMS (ESI+): 315.1 [M+H]+, ^{1}H-RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ = 3.47 (s, 2H), 2.96 - 2.85 (m, 2H), 2.70 - 2.61 (m, 2H), 2.26 -

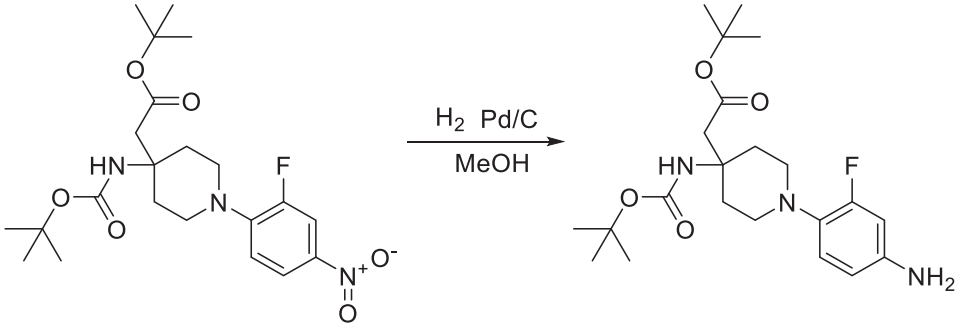
2.09 (m, 2H), 1.75 - 1.58 (m, 2H), 1.49 - 1.33 (m, 18H)

Paso 3: *terc*-Butil 2-(4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-1-(2-fluoro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)acetato



A una solución de *terc*-butil 2-[4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-piperidil]acetato (250 mg, 795.12 µmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (402.29 mg, 3.98 mmoles, 554.11 µL) en acetonitrilo (3 mL) se agregó 1,2-difluoro-4-nitrobenceno (132.82 mg, 834.87 µmoles, 92.24 µL) a 25 °C y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h. La reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1) para producir *terc*-butil 2-(4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-1-(2-fluoro-4-nitrofenil)piperidin-4-il)acetato (305 mg, 672.54 µmoles, rendimiento al 84.58%) se obtuvo como un sólido amarillo claro. LCMS (ES+) m/z =454.1 [M+H]+, ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-d) δ = 8.03 - 7.95 (m, 1H), 7.94 - 7.85 (m, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.52 - 3.38 (m, 2H), 3.28 - 3.15 (m, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.46 - 2.34 (m, 2H), 1.92 - 1.80 (m, 2H), 1.48 - 1.43 (m, 18H).

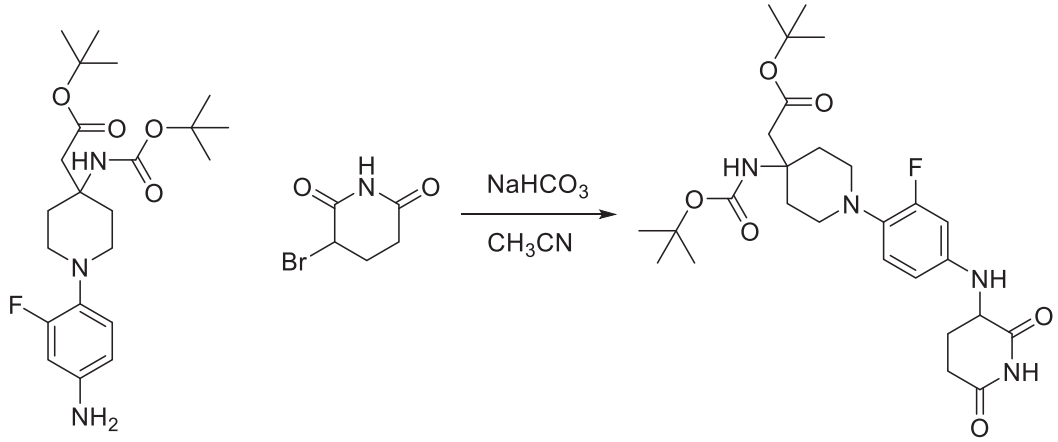
Paso 4: *terc*-Butil 2-[1-(4-amino-2-fluoro-fenil)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-piperidil]acetato



A una solución de metil *terc*-butil 2-[4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-(2-fluoro-4-nitro-fenil)-4-piperidil]acetato (300 mg, 661.52 µmoles) en metanol (5 mL) se agregó paladio, 10% sobre carbón (80 mg) bajo N_2. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con hidrógeno varias veces. La mezcla se agitó bajo hidrógeno (103421 Pa) a 20°C durante 12 h. La reacción se filtró y la filtración

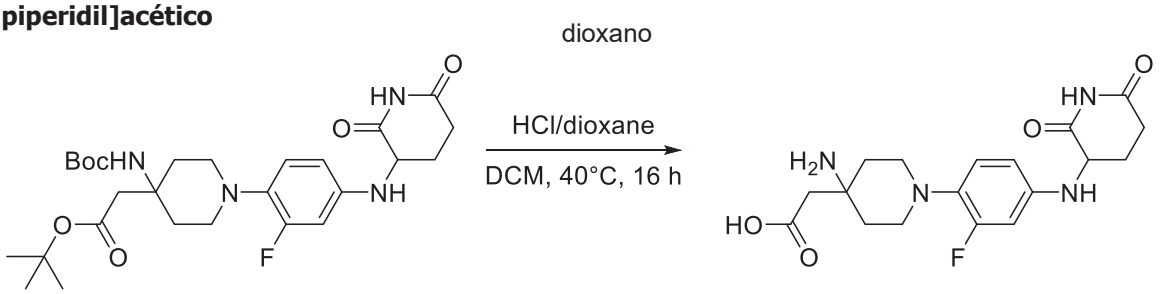
se concentró al vacío para producir *terc*-butil 2-[1-(4-amino-2-fluoro-fenil)-4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-piperidil]acetato (220 mg, 467.51 µmoles, rendimiento al 70.67%) se obtuvo como un sólido color amarillo. LCMS (ESI+) m/z 424.1 [M+H]+. ^{1}H-RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7.17 - 6.72 (m, 1H), 6.50 - 6.31 (m, 2H), 4.56 (br s, 1H), 3.26 - 2.85 (m, 4H), 2.71 (s, 2H), 2.42 - 2.26 (m, 2H), 2.05 - 1.78 (m, 2H), 1.45 (s, 18H)

Paso 5: *terc*-Butil 2-(4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)acetato



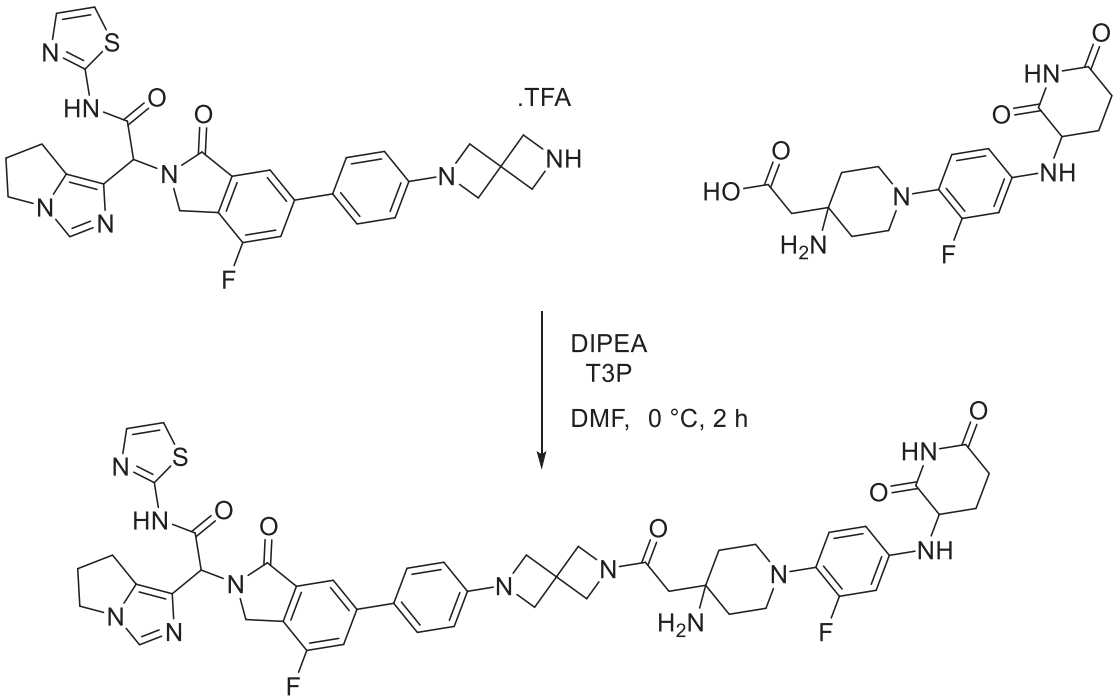
A una solución de *terc*-butil 2-(1-(4-amino-2-fluorofenil)-4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)piperidin-4-il)acetato (200 mg, 472.23 µmoles) y bicarbonato de sodio (198.35 mg, 2.36 mmoles, 91.83 µL) en CH_3CN (2 mL) se agregó 3-bromopiperidin-2,6-diona (90.67 mg, 472.23 µmoles) a 25°C, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h. La reacción de la mezcla fue concentrada a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1, producto Rf = 0,4) para producir *terc*-butil 2-(4-((*terc*-butoxicarbonil)amino)-1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)piperidin-4-il)acetato (180 mg, 306.39 µmoles, rendimiento al 64.88%) se obtuvo como un sólido color azul. LCMS (ESI+): m/z 535.2 $[M+H]^+$,^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 11.06 (br s, 1H), 10.77 (s, 1H), 6.82 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.55 - 6.46 (m, 2H), 6.44 - 6.38 (m, 1H), 5.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.93 - 4.87 (m, 1H), 4.31 - 4.20 (m, 1H), 2.90 - 2.43 (m, 10H), 2.19 - 2.05 (m, 3H), 1.91 - 1.77 (m, 1H), 1.72 - 1.60 (m, 2H), 1.45 - 1.36 (m, 18H).

Paso 6: Ácido 2-[4-amino-1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]acético



terc-butil 2-[4-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]acetato (600 mg, 1.12 mmoles) se disolvió en diclorometano (4 mL) y se agregó ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (4 mL). La mezcla de reacción se agitó a 40 ºC durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico y se filtró para dar clorhidrato de ácido 2-[4-amino-1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]acético (460 mg, 1.11 mmoles, rendimiento al 98.80%) como un sólido color azul. LCMS (ES+): m/z 379.1 [M + H]$^+$

Paso 7: 2-[6-[4-[2-[2-[4-amino-1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida

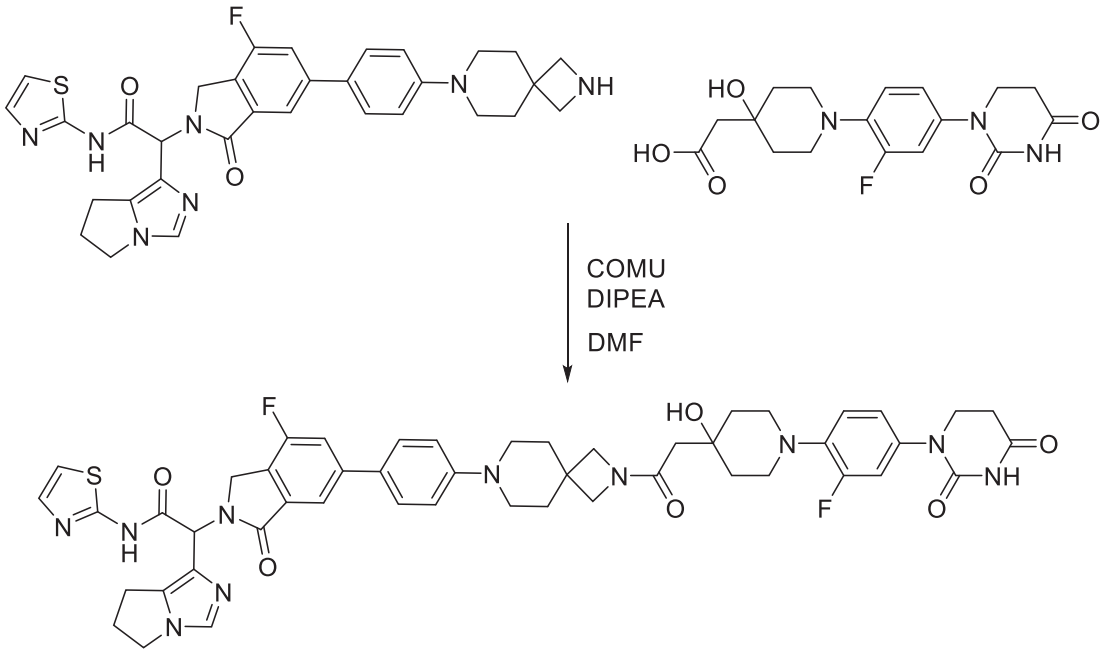


A una solución de clorhidrato de ácido 2-[4-amino-1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-fenil]-

4-piperidil]acético (200 mg, 482.09 µmoles) y solución de anhídrido propilfosfónico (50 % en peso de acetato de etilo) (230.09 mg, 723.14 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (4 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (436.15 mg, 3.37 mmoles, 587.80 µL). 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (263.68 mg, 385.67 µmoles) se agregó a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 mL) a 0 °C. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con agua. (2 x 5 mL). El sólido recolectado se purificó por medio de HPLC preparativa (Columna: Phenomenex Luna C18 150mm*25mm, tamaño de partícula 10 µm, fase móvil: 13%-43% de acetonitrilo en agua (0.225% de ácido fórmico), tiempo de ejecución: 11 min) para dar el **Compuesto 162** (42.3 mg, 41.17 µmoles, rendimiento al 8.54%) como un sólido color blanco. LCMS (ES+): m/z 930.7 $[M + H]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.91 - 10.63 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 2H), 7.67 - 7.59 (m, 3H), 7.49 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.88 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.58 - 6.47 (m, 3H), 6.45 - 6.39 (m, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.22 (d, *J* = 18 Hz, 2H), 4.10 - 3.97 (m, 8H), 2.99 - 2.93 (m, 2H), 2.84 - 2.69 (m, 6H), 2.62 - 2.57 (m, 4H), 2.24 (s, 2H), 2.12 - 2.06 (m, 1H), 1.93 - 1.69 (m, 4H), 1.67 - 1.56 (m, 2H).

EJEMPLO 163

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 163



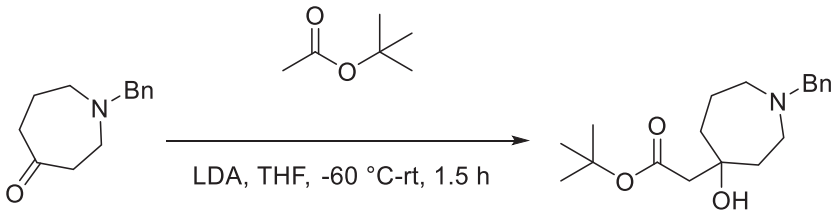
La solución agitada de ácido 2-[6-[4-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida trifluoroacético (200 mg, 281.01 µmoles) y clorhidrato de ácido 2-[1-[4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (129.85 mg, 323.16 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (3 mL) se agregó *N,N*-Diisopropiletilamina (181.59 mg, 1.41 mmoles, 244.73 uL) a 0°C. Hexafluorofosfato de 1-Ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)dimetilamino-morfolino-carbenio (138.40 mg, 323.16 µmoles) se agregó a la misma temperatura y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inyectó directamente en una columna de C-18 (100 g) para su purificación (0-45 % de acetonitrilo en agua (+0.1 % de acetato de amonio) durante 30 min, luego gradiente pronunciado hasta 100 % de acetonitrilo). Las fracciones puras se combinaron y se liofilizaron para producir el **Compuesto 163** (51.1 mg, 53.59 µmoles, rendimiento al 19.07%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+): 944.9 [M+H]; ^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d6):12.50 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.74 (d, J = 12.00 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.40 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 13.60 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 5.20 Hz, 4H), 6.14 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.81 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 18.00 Hz, 1H), 4.01-3.94 (m, 4H), 3.74 (t, J = 6.40 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.29-3.23 (m, 5H), 3.09-2.97 (m, 4H), 2.77-2.75 (m, 4H), 2.26 (s, 2H),

1.90-1.66 (m, 9H) (oscurecimiento del agua).

EJEMPLO 164

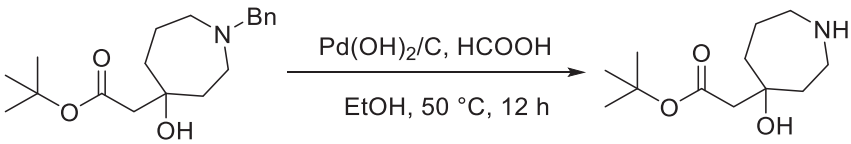
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-azepan-4-il]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, isómero A1, Compuesto 164

Paso 1: *terc*-butil 2-(1-bencil-4-hidroxiazepan-4-il)acetato



A una solución de *terc*-butil acetato (10.80 g, 92.98 mmoles, 12.51 mL) en tetrahidrofurano (100 mL) se agregó LDA (2 M en tetrahidrofurano, 53.1 mL, 106.26 mmoles) a -60 °C. La mezcla de reacción se agitó a -60 °C durante 10 min. Se agregó 1-bencilacepan-4-ona (18 g, 88.55 mmoles) en tetrahidrofurano (100 mL) a la mezcla de reacción y la solución resultante se agitó a -60 °C durante 20 min. Después de eso, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante otra hora. La mezcla de reacción se extinguió con NH_4Cl (100 mL) y se diluyó con acetato de etilo (500 mL) y agua (500 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 500 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera (500 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar *terc*-butil 2-(1-bencil-4-hidroxiazepan-4-il) acetato (8.7 g, 23.69 mmoles, rendimiento al 27%) como un aceite color amarillo. LCMS (ESI+): m/z 320.3 $[M + H]^+$

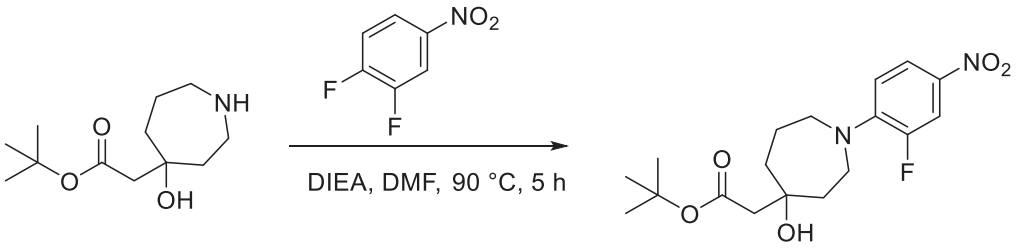
Paso 2: *terc*-butil 2-(4-hidroxiazepan-4-il)acetato



A una solución de *terc*-butil 2-(1-bencil-4-hidroxi-azepan-4-il)acetato (8.7 g, 23.69 mmoles) en EtOH (150 mL) se agregó ácido fórmico (2.3 g, 47.88 mmoles) e hidróxido de paladio al 20 % sobre carbón (1.7 g, 23.69 mmoles). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 12 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de una columna de Celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida para dar *terc*-butil 2-(4-hidroxiazepan-4-il)acetato (6.6 g, 21.59

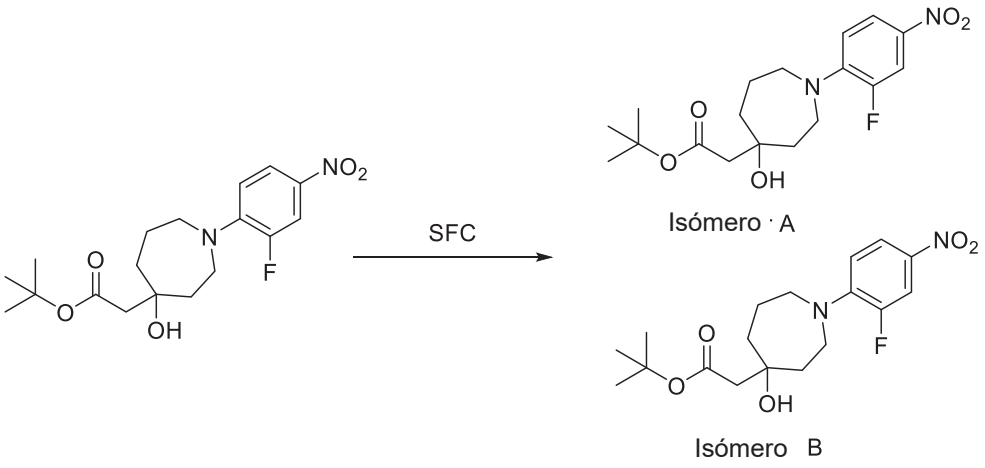
mmoles, rendimiento al 91%) como un aceite color amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 3.09 - 2.93 (m, 2H), 2.83 - 2.72 (m, 2H), 2.41 (s, 2H), 1.93 - 1.79 (m, 3H), 1.77 - 1.64 (m, 3H), 1.60 - 1.54 (m, 1H), 1.44 - 1.38 (m, 9H).

Paso 3: terc-butil 2-(1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-4-hidroxiazepan-4-il)acetato



A una solución de *terc*-butil 2-(4-hidroxiazepan-4-il)acetato (6.6 g, 28.78 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (80 mL) se agregó 1,2-difluoro-4-nitrobenceno (4.58 g, 28.76 mmoles, 3.18 mL) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (9.30 g, 71.95 mmoles, 12.53 mL). La mezcla se agitó a 90 °C durante 5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y agua (50 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 50 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1) para dar *terc*-butil 2-(1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-4-hidroxiazepan-4-il) acetato (9 g, 23.21 mmoles, rendimiento al 81%) como un sólido color amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7.98 - 7.80 (m, 2H), 6.70 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.64 - 3.50 (m, 3H), 3.47 - 3.37 (m, 1H), 2.42 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.38 - 2.23 (m, 1H), 1.99 - 1.85 (m, 4H), 1.63 - 1.55 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

Paso 4: *terc*-butil 2-(1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-4-hidroxiazepan-4-il)acetato, Isómero A y *terc*-butil 2-(1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-4-hidroxiazepan-4-il)acetato, Isómero B

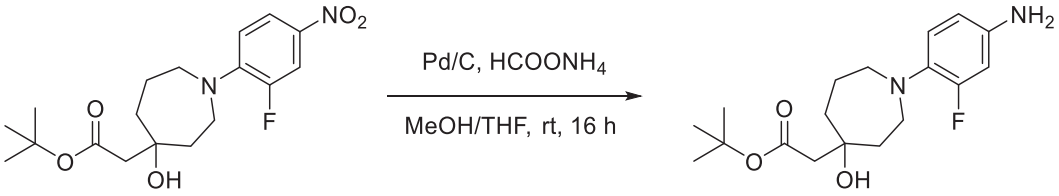


La mezcla racémica de *terc*-butil 2-(1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-4-hidroxiazepan-4-il)acetato, Isómero A y *terc*-butil 2-(1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-4-hidroxiazepan-4-il)acetato, Isómero B se separó por SFC Quiral (condición de 20% 0.1% de $NH_3 \cdot H_2O$-metanol ; columna: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 mm × 30 mm × 10 µm) para dar dos conjuntos de fracciones.

El primer conjunto de fracciones de elución se evaporó para producir *terc*-butil 2-(1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-4-hidroxiazepan-4-il)acetato, isómero A (4.15 g, 10.70 mmoles, rendimiento al 44%) como un sólido color amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7.97 - 7.80 (m, 2H), 6.70 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.70 - 3.52 (m, 3H), 3.46 - 3.35 (m, 1H), 2.48 - 2.36 (m, 2H), 2.35 - 2.22 (m, 1H), 1.99 - 1.77 (m, 4H), 1.62 - 1.50 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

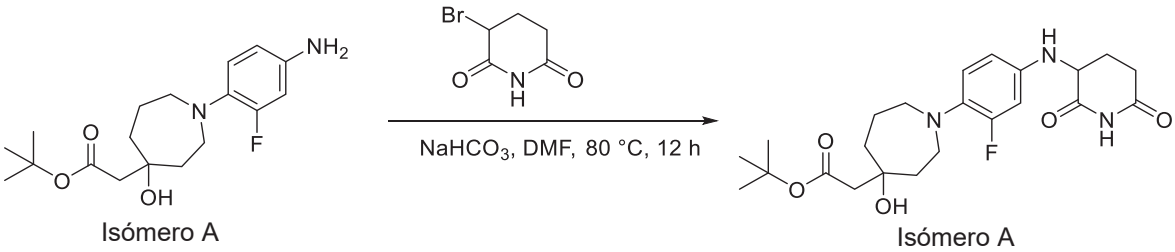
El segundo conjunto de fracciones de elución se evaporó para producir *terc*-butil 2-(1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-4-hidroxiazepan-4-il)acetato, isómero B (4.27 g, 11.01 mmoles, rendimiento al 45%) como un sólido color amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 7.96 - 7.79 (m, 2H), 6.70 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.68 - 3.51 (m, 3H), 3.41 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 2H), 2.30 (s, 1H), 1.99 - 1.79 (m, 4H), 1.61 - 1.50 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

Paso 5: *terc*-butil 2-(1-(4-amino-2-fluorofenil)-4-hidroxiazepan-4-il)acetato, Isómero A



A una solución de *terc*-butil 2-(1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-4-hidroxiazepan-4-il)acetato, isómero A (4.15 g, 11.26 mmoles) en metanol (8 mL) y tetrahidrofurano (32 mL) se agregó paladio, 10% sobre carbón (450 mg, 11.26 mmoles) y formiato de amonio (3.55 g, 56.33 mmoles, 2.77 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con metanol (20 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (250 mL) y agua (250 mL). Las capas fueron separadas. Se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado a la capa acuosa hasta que se alcanzó un pH 7. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 × 250 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar *terc*-butil 2-(1-(4-amino-2-fluorofenil)-4-hidroxiazepan-4-il)acetato, isómero A (3.6 g, 10.11 mmoles, rendimiento al 90%) como un sólido púrpura oscuro. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 6.77 (dd, J = 8.8, 9.6 Hz, 1H), 6.49 - 6.30 (m, 2H), 3.97 (s, 1H), 3.58 - 3.36 (m, 2H), 3.34 - 3.15 (m, 2H), 3.13 - 2.99 (m, 2H), 2.55 - 2.42 (m, 2H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 2H), 1.88 - 1.76 (m, 2H), 1.75 - 1.66 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

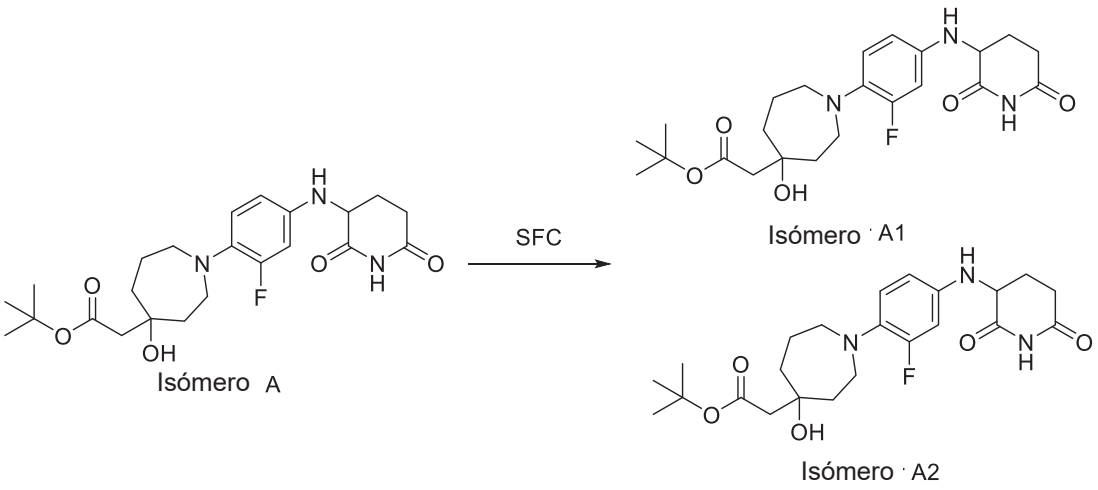
Paso 6: *terc*-butil 2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxiazepan-4-il)acetato, Isómero A



Isómero A Isómero A

A una solución de *terc*-butil 2-(1-(4-amino-2-fluorofenil)-4-hidroxiazepan-4-il) acetato, isómero A (3.6 g, 10.64 mmoles) y 3-bromopiperidin-2,6-diona (4.09 g, 21.28 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (40 mL) se agregó bicarbonato de sodio (2.68 g, 31.91 mmoles). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y agua (20 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por columna de fase inversa (0.1% de ácido fórmico en agua/acetonitrilo) para dar *terc*-butil 2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxiazepan-4-il)acetato racémico (11, 3 g, 6.07 mmoles, rendimiento al 57%) como un sólido color negro. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 8.15 (s, 1H), 6.82 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.48 - 6.34 (m, 2H), 4.52 (s, 1H), 4.03 - 3.89 (m, 2H), 3.37 - 3.17 (m, 2H), 3.15 - 3.00 (m, 2H), 2.91 - 2.80 (m, 1H), 2.79 - 2.66 (m, 1H), 2.56 - 2.50 (m, 1H), 2.48 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.89 - 1.79 (m, 2H), 1.76 - 1.59 (m, 3H), 1.47 (s, 9H).

Paso 7: *terc*-butil 2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-azepan-4-il]acetato, isómero A1 y *terc*-butil 2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-azepan-4-il]acetato, isómero A2



Isómero A Isómero A1 Isómero A2

Terc-butil 2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-azepan-4-il]acetato racémico se separó por SFC Quiral (Condición Neu-EtOH, columna: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250mm × 30mm × 5µm); B%: 40%-40%; 4.3 min, 340 min) para dar dos conjuntos de fracciones.

El primer conjunto de fracciones se evaporó para producir *terc*-butil 2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxiazepan-4-il)acetato, isómero A1 (1.2 g, 2.54 mmoles, rendimiento al 38%) como un sólido color amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ = 10.77 (s, 1H), 6.76 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 2.4, 15.2 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 5.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.28 - 4.15 (m, 1H), 3.25 - 3.07 (m, 2H), 3.03 - 2.82 (m, 2H), 2.79 - 2.67 (m, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.36 (s, 2H), 2.08 (dt, J = 4.8, 8.8 Hz, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 2H), 1.88 - 1.77 (m, 2H), 1.77 - 1.66 (m, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 1H), 1.39 (s, 9H).

El segundo conjunto de fracciones se evaporó para producir *terc*-butil 2-((*S*)-1-(4-(((*R*)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxiazepan-4-il)acetato (1.7 g, 3.40 mmoles, rendimiento al 51%) como un sólido color amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ = 10.76 (s, 1H), 6.76 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 2.4, 15.2 Hz, 1H), 6.38 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 5.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.22 (ddd, *J* = 4.8, 7.2, 11.6 Hz, 1H), 4.03 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.23 - 3.05 (m, 2H), 3.01 - 2.83 (m, 2H), 2.72 (dt, J = 6.4, 12.0 Hz, 1H), 2.56 (td, *J* = 4.0, 17.6 Hz, 1H), 2.35 (s, 2H), 2.08 (dt, *J* = 4.4, 8.8 Hz, 1H), 1.99 (s, 2H), 1.97 - 1.89 (m, 1H), 1.87 - 1.77 (m, 2H), 1.74 - 1.64 (m, 2H), 1.61 (dd, *J* = 5.2, 8.8 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H).

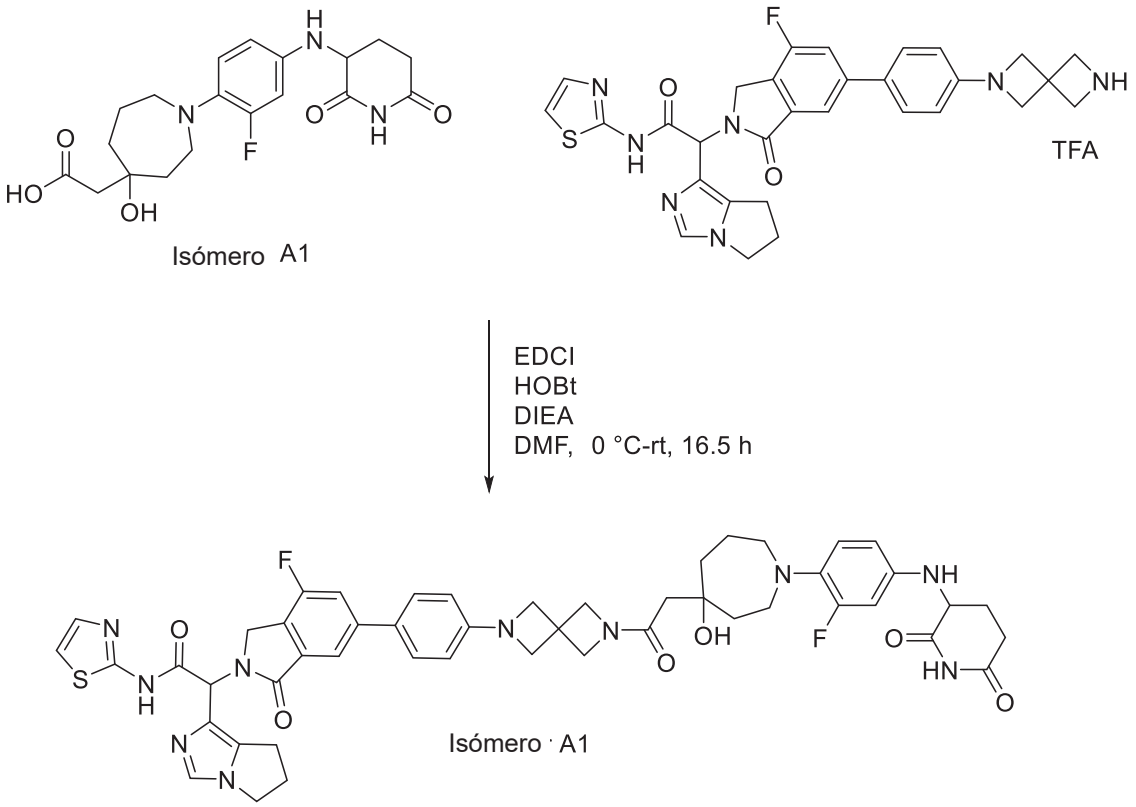
Paso 8: Ácido 2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-azepan-4-il]acético, Isómero A1



Isómero A1 Isómero A1

A una solución de *terc*-butil 2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-azepan-4-il]acetato, isómero A1 (300 mg, 667.39 µmoles) en diclorometano (4.5 mL) se agregó cloruro de hidrógeno (12 M, 0.3 mL, 3.6 mmoles). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0.5 h. La mezcla se concentró a presión reducida a 35 °C para dar clorhidrato de ácido 2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-azepan-4-il]acético, isómero A1 (230 mg, 502.94 µmoles, rendimiento al 75%, sal de HCl) como un sólido color azul. LCMS (ESI): m/z 394.1 $[M + H]^+$

Paso 9: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-azepan-4-il]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Isómero A1



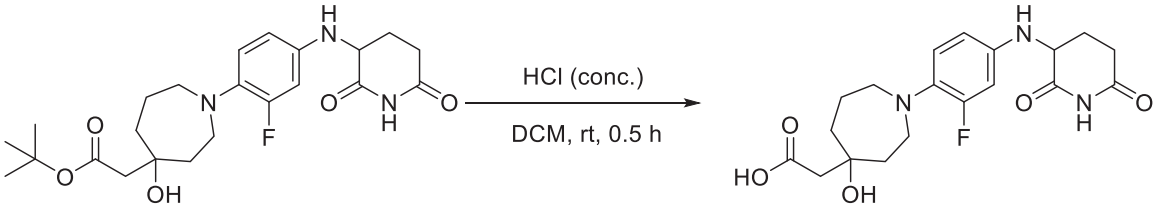
A una solución de clorhidrato de ácido 2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-azepan-4-il]acético, isómero A1 (206 mg, 479.22 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (3 mL) se agregaron N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (437.78 mg, 3.39 mmoles, 590 µL), clorhidrato de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diamina (103 mg, 537.30 µmoles) y HOBt (72 mg, 532.86 µmoles) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0.5 h. 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (262 mg, 383.22 µmoles) se agregó a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se filtró. El filtrado se purificó por medio de HPLC preparativa (flujo: 60 mL/min; gradiente: de 10%-40% de acetonitrilo en agua (0.225% de ácido fórmico) durante 10 min; columna: Phenomenex Luna C18 150 × 40 mm × 15 µm) y se liofilizó para dar el **Compuesto 164** (130.66 mg, 129.20 µmoles, rendimiento al 27%) como un sólido color púrpura. LCMS (ESI): m/z 945.3 $[M + H]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 12.52 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.79 (d, J = 17.6 Hz, 1H),

4.40 - 4.30 (m, 2H), 4.27 - 4.16 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.03 - 3.92 (m, 6H), 3.26 - 3.09 (m, 3H), 3.02 - 2.85 (m, 2H), 2.81 - 2.65 (m, 2H), 2.61 - 2.56 (m, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.47 - 2.42 (m, 1H), 2.29 - 2.17 (m, 2H), 2.08 (td, J = 4.4, 8.4 Hz, 1H), 1.98 - 1.86 (m, 2H), 1.86 - 1.78 (m, 1H), 1.77 - 1.55 (m, 4H).

EJEMPLO 165

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-azepan-4-il]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, isómero A2, Compuesto 165

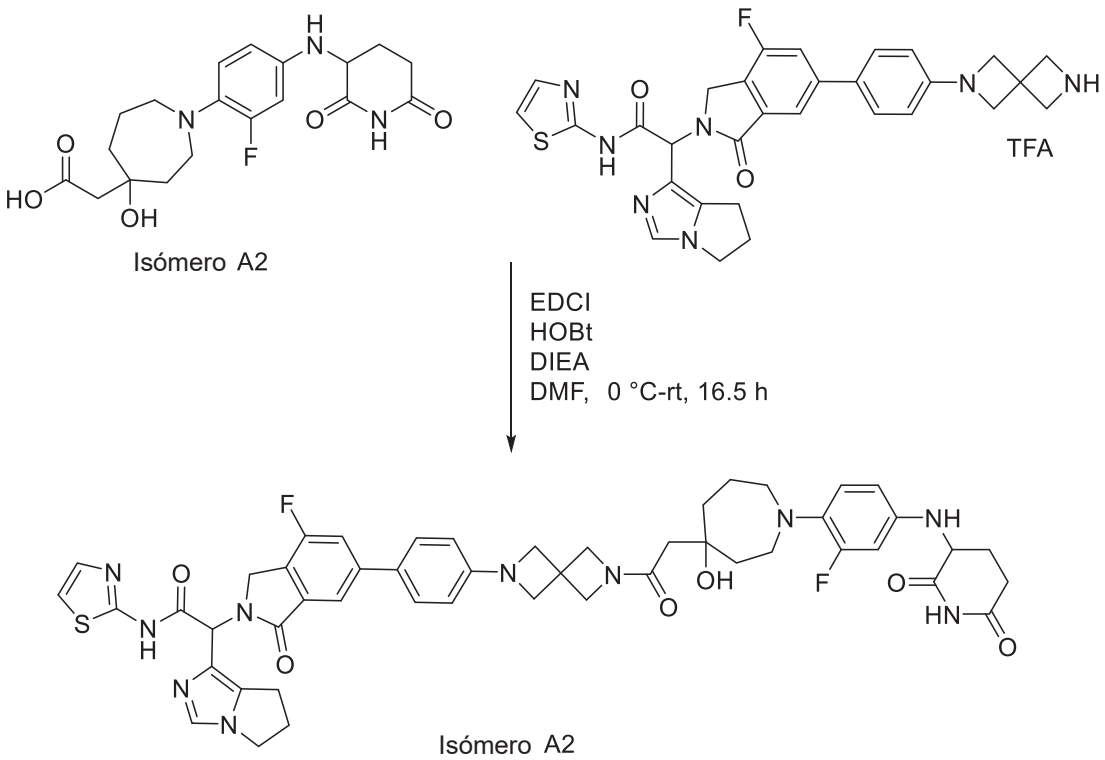
Paso 1: Clorhidrato de ácido 2-[(1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-azepan-4-il]acético, isómero A2



Isómero A2 Isómero A2

A una solución de *terc*-butil 2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-azepan-4-il]acetato, isómero A2 (300 mg, 667.39 µmoles) en diclorometano (4.5 mL) se agregó HCl (12 M, 0.3 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0.5 h. La mezcla se concentró a presión reducida a 35 °C para dar clorhidrato de ácido 2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-azepan-4-il]acético, isómero A2 (360 mg, 829.09 µmoles) como un sólido color azul. LCMS (ESI): m/z 394.2 $[M + H]^+$

Paso 2: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(6-(2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxiazepan-4-il)acetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



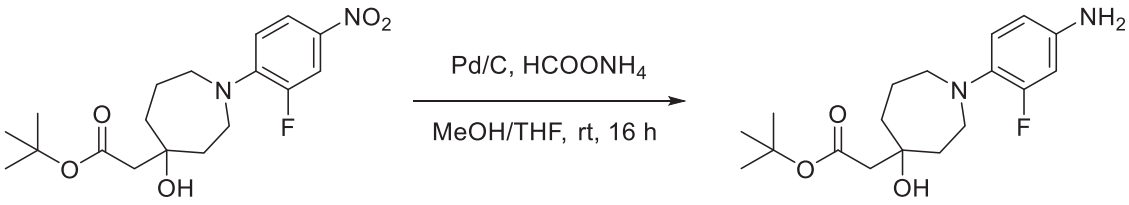
A una solución de clorhidrato de *terc*-butil 2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxiazepan-4-il)acetato, isómero A2 (280 mg, 651.36 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (0.3 mL) se agregaron N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (593.60 mg, 4.59 mmoles, 800 µL) y HATU (248 mg, 652.24 µmoles). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, ácido trifluoroacético (310 mg, 453.43 µmoles) se agregó a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se filtró. El filtrado se purificó por medio de HPLC preparativa (flujo: 25 mL/min; gradiente: de 11%-44% de acetonitrilo en agua (0.225% de ácido fórmico) durante 11 min; columna: Phenomenex luna C18 150 × 25mm × 10µm). La fracción deseada se congeló y se liofilizó. El residuo se disolvió en diclorometano (4 ml) y la mezcla se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 × 3 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró in vacuo. El residuo se disolvió en acetonitrilo (5 mL) y agua (20 mL). La solución se liofilizó para dar el **Compuesto 165** (60.45 mg, 63.33 µmoles, rendimiento al 10%) como un sólido color marrón. LCMS (ESI): m/z 945.5 $[M + H]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d6*) δ = 12.51 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.69 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.25 - 7.06 (m, 1H), 6.78 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.60 - 6.44 (m, 3H), 6.39 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.91 - 4.76 (m, 2H), 4.42 - 4.29 (m, 2H), 4.27 - 4.14 (m, 2H), 4.11 - 3.89 (m, 8H), 3.24 - 3.08 (m, 2H), 3.03 - 2.84 (m, 2H), 2.79 - 2.66 (m, 2H), 2.61 - 2.53 (m, 2H), 2.45 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 2.29 - 2.18 (m, 2H), 2.12 - 2.05 (m, 1H), 1.97 - 1.68 (m, 6H), 1.63 (td, J = 5.2,

13.6 Hz, 1H).

EJEMPLO 166

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-azepan-4-il]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, isómero B1, Compuesto 166

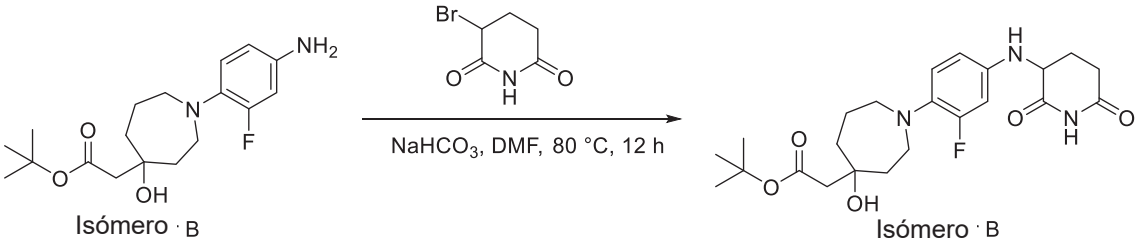
Paso 1: *terc*-butil 2-(1-(4-amino-2-fluorofenil)-4-hidroxiazepan-4-il)acetato, Isómero B



Isómero B Isómero B

A una solución de *terc*-butil 2-(1-(2-fluoro-4-nitrofenil)-4-hidroxiazepan-4-il)acetato (4.27 g, 11.59 mmoles) en metanol (8 mL) y tetrahidrofurano (32 mL) se agregaron paladio, 10% sobre carbono (450 mg, 11.26 mmoles) y formiato de amonio (3.65 g, 57.96 mmoles, 2.86 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite, la torta del filtro se lavó con metanol (20 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (250 mL). La mezcla se ajustó a pH 7 con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 × 250 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar *terc*-butil 2-(1-(4-amino-2-fluorofenil)-4-hidroxiazepan-4-il) acetato (3.85 g, 10.81 mmoles, rendimiento al 93%) como un sólido negro púrpura. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ = 6.77 (dd, *J* = 8.4, 9.6 Hz, 1H), 6.46 – 6.32 (m, 2H), 4.02 – 3.92 (m, 1H), 3.57 – 3.41 (m, 1H), 3.19 (s, 2H), 3.13 – 2.98 (m, 2H), 2.53 – 2.42 (m, 2H), 2.13 – 2.05 (m, 1H), 1.97 – 1.91 (m, 2H), 1.87 – 1.76 (m, 2H), 1.76 – 1.68 (m, 1H), 1.47 (s, 9H).

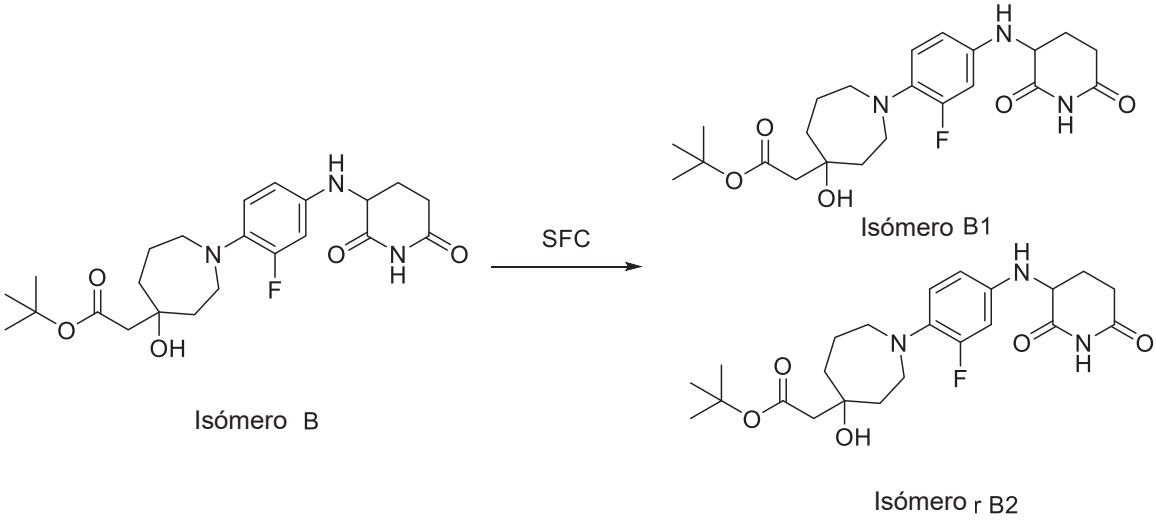
Paso 2: *terc*-butil 2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxiazepan-4-il)acetato, Isómero B



Isómero B Isómero B

A una solución de 3-bromopiperidin-2,6-diona (4.37 g, 22.75 mmoles) y (*R*)-*terc*-butil 2-(1-(4-amino-2-fluorofenil)-4-hidroxiazepan-4-il)acetato (3.85 g, 11.38 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (40 mL) se agregó bicarbonato de sodio (2.87 g, 34.13 mmoles, 1.33 mL). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y el filtrado se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y agua (20 mL). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 mL). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante una columna de fase inversa (condición de ácido fórmico al 0.1 %) para dar *terc*-butil 2-((1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxiazepan-4-il)acetato, Isómero B (4 g, 8.54 mmoles, rendimiento al 75%) como un sólido color negro. LCMS (ESI): m/z 450.3 $[M + H]^+$

Paso 3: *terc*-butil 2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2- fluorofenil)-4-hidroxiazepan-4-il) acetato, isómero B1 y *terc*-butil 2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxiazepan-4-il)acetato, Isómero B2

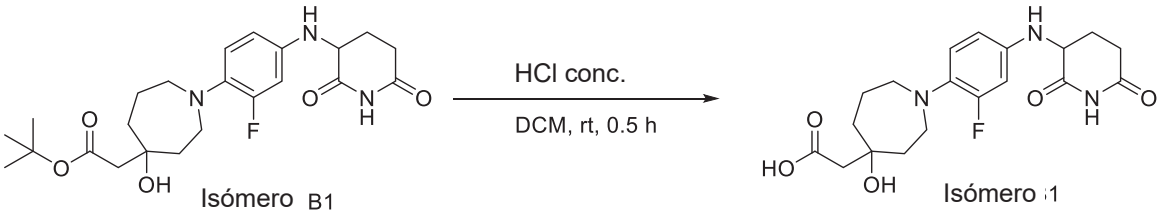


Terc-butil 2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2- fluorofenil)-4-hidroxiazepan-4-il) acetato racémico se separó por SFC Quiral (Condición del isopropanol, columna: REGIS (S,S)-WHELK - O1 (250 mm × 50 mm, 10 µm); B%: 60%; tiempo de ejecución 8.1 min) para dar dos conjuntos de fracciones.

El primer conjunto de fracciones de elución se evaporó para dar *terc*-butil 2-(1-(4-((2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil) -4-hidroxiazepan-4-il)acetato, isómero B1 (1.43 g, 3.12 mmoles, rendimiento al 37%, LCMS (ESI): m/z 450.3 $[M + H]^+$

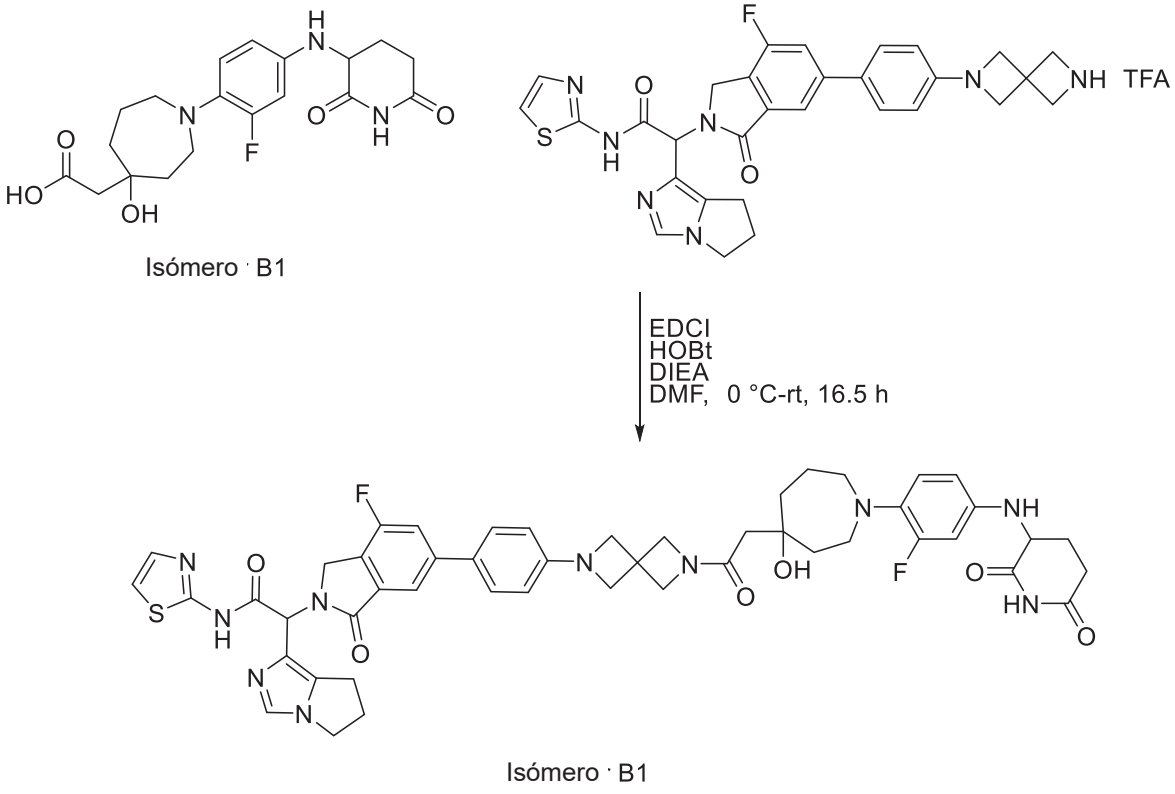
El segundo conjunto de fracciones de elución se evaporó para dar *terc*-butil 2-((*R*)-1-(4-(((*R*)-2,6-dioxopiperidin-3-il)amino)-2-fluorofenil)-4-hidroxiazepan-4-il)acetato, isómero B2 (1.24 g, 2.73 mmoles, rendimiento al 32%, LCMS (ESI): m/z 450.3 $[M + H]^+$

Paso 4: Clorhidrato de ácido 2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-azepan-4-il] acético, Isómero B1



A una solución de *terc*-butil 2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-azepan-4-il]acetato, isómero B1 (300 mg, 667.39 µmoles) en diclorometano (4.5 mL) se agregó HCl (12 M, 0.3 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0.5 h. La mezcla se concentró a presión reducida a 35 °C para dar clorhidrato de ácido 2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-azepan-4-il]acético, isómero B1 (360 mg, 829.09 µmoles) como un sólido color azul. LCMS (ESI): m/z 394.2 [M + H]$^+$

Paso 5: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-azepan-4-il]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, isómero B1



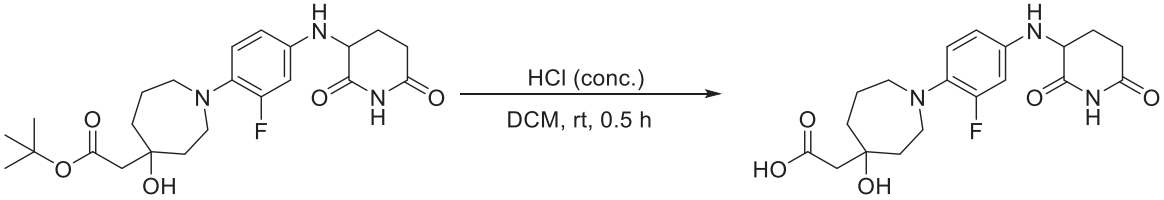
A una solución de clorhidrato de ácido 2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-

azepan-4-il]acético, isómero B1 (200 mg, 465.26 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (3 mL) se agregaron N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (422.94 mg, 3.27 mmoles, 570 µL), clorhidrato de N_1-((etilimino)metilen)-N_3,N_3-dimetilpropan-1,3-diamina (100 mg, 521.64 µmoles) y HOBt (70 mg, 518.05 µmoles) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0.5 h. 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (255 mg, 372.98 µmoles) se agregó a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se purificó por medio de HPLC preparativa (Columna: Phenomenex Luna C18 150 × 40 mm × 15 µm; fase móvil: agua (0.225%de ácido fórmico)-acetonitrilo; B%: 9%-39%, 10 min). La fracción deseada se mantuvo por debajo de 0 °C y se liofilizó inmediatamente para dar el **Compuesto 166** (85.45 mg, 84.50 µmoles, rendimiento al 18%) como un sólido color púrpura. LCMS (ESI): m/z 945.3 $[M + H]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.96 - 12.00 (m, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 3H), 7.48 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.78 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.58 - 6.45 (m, 3H), 6.39 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 17.6 Hz, 2H), 4.39 - 4.30 (m, 2H), 4.27 - 4.16 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.04 - 3.91 (m, 6H), 3.23 - 3.09 (m, 3H), 3.03 - 2.94 (m, 1H), 2.90 (d d, *J* = 6.0, 12.0 Hz, 1H), 2.81 - 2.66 (m, 2H), 2.61 - 2.52 (m, 2H), 2.47 - 2.42 (m, 1H), 2.23 (s, 2H), 2.08 (td, *J* = 4.4, 8.8 Hz, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 2H), 1.86 - 1.78 (m, 1H), 1.78 - 1.55 (m, 4H).

EJEMPLO 167

2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-azepan-4-il]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, isómero B2, Compuesto 167

Paso 1: Clorhidrato de ácido 2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-azepan-4-il]acético, Isómero B2

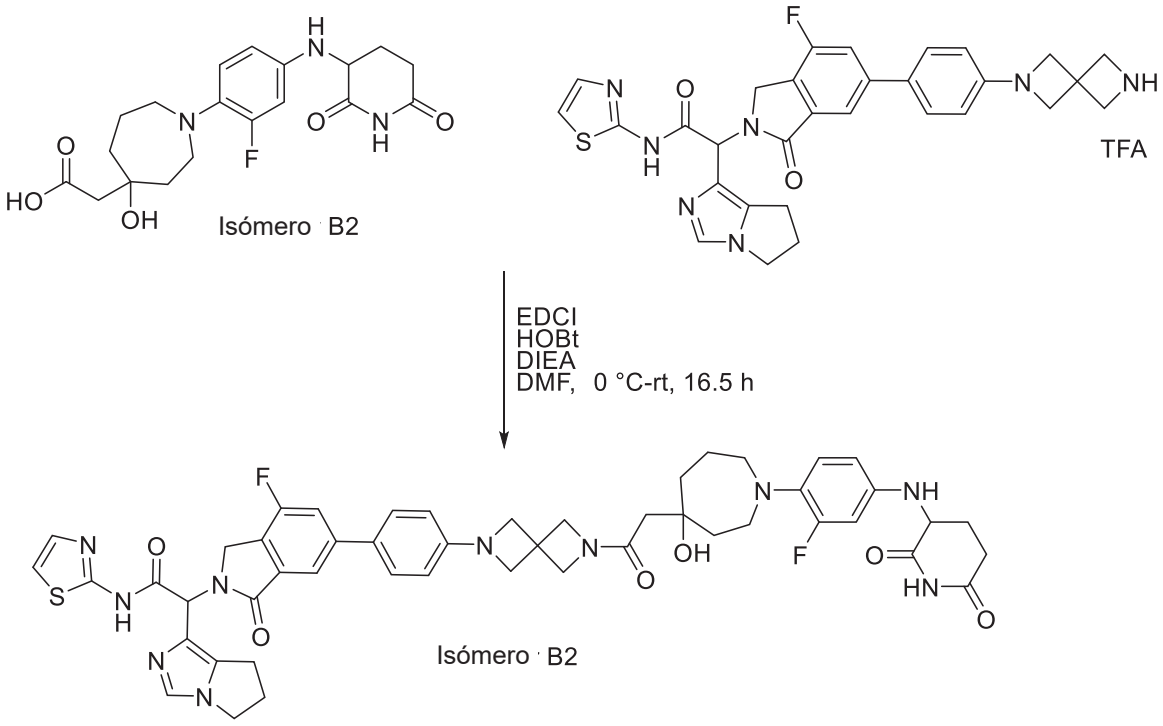


Isómero B2 Isómero B2

A una solución de *terc*-butil 2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2- fluoro-fenil]-4-hidroxi-azepan-4-il]acetato (300 mg, 667.39 µmoles) en diclorometano (4.5 mL) se agregó ácido clorhídrico (12 M, 0.3

mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0.5 h. La mezcla se concentró a presión reducida a 35 °C para dar clorhidrato de ácido 2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-azepan-4-il]acético (350 mg, 806.06 µmoles) como un sólido color azul. LCMS (ESI): m/z 394.2 $[M + H]^+$

Paso 2: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[(4R)-1-[4- [[(3R)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]-4-hidroxi-azepan-4-il]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Isómero B2



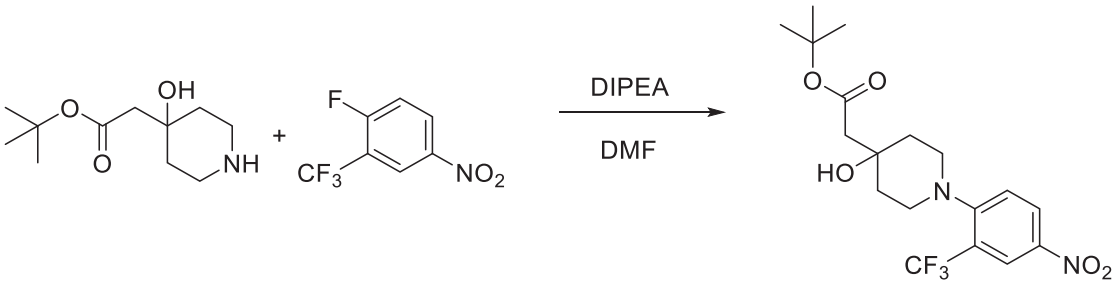
A una solución de clorhidrato de ácido 2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-fenil]- 4-hidroxi-azepan-4-il]acético (200 mg, 465.26 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (3 mL) se agregaron N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (422.94 mg, 3.27 mmoles, 0.57 mL), clorhidrato de N_1-((etilimino)metilen)-N_3,N_3-dimetilpropan-1,3-diamina (100 mg, 521.65 µmoles) y HOBt (70 mg, 518.06 µmoles) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0.5 h. 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1- oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (255 mg, 372.98 µmoles) se agregó a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se purificó por medio de HPLC preparativa (Columna: Phenomenex luna C18 150 × 40 mm × 15 µm; fase móvil: agua (0.225% de ácido fórmico)-acetonitrilo; B%: 10%-40%, 10 min). La fracción deseada se mantuvo por debajo de 0 °C y se liofilizó inmediatamente para dar el **Compuesto 167** (78.81 mg, 77.93 µmoles, rendimiento al 16%) como un sólido color púrpura. LCMS (ESI): m/z 945.3 $[M + H]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.74 -

12.24 (m, 1H), 10.77 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 3H), 7.48 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.78 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.56 - 6.45 (m, 3H), 6.39 (d, *J* = 8.8Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.89 - 4.72 (m, 2H), 4.41 - 4.30 (m, 2H), 4.28 - 4.14 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 4.04 - 3.91 (m, 6H), 3.23 - 3.09 (m, 3H), 3.02 - 2.94 (m, 1H), 2.89 (d d, *J* = 6.0, 13.2 Hz, 1H), 2.81 - 2.65 (m, 2H), 2.62 - 2.52 (m, 2H), 2.47 - 2.42 (m, 1H), 2.23 (s, 2H), 2.08 (td, *J* = 4.4, 8.4 Hz, 1H), 1.96 - 1.86 (m, 2H), 1.86 - 1.78 (m, 1H), 1.77 - 1.55 (m, 4H).

EJEMPLO 168

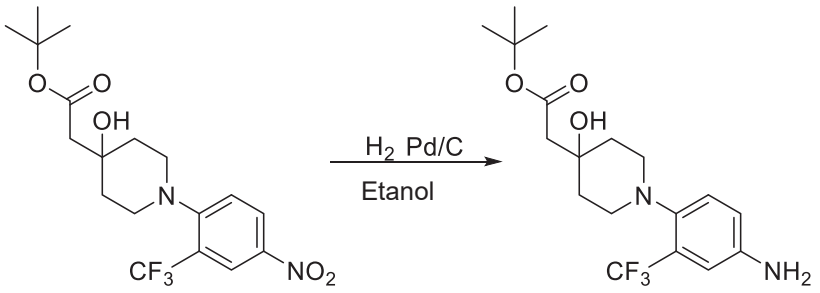
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 168

Paso 1: terc-butil 2-[4-hidroxi-1-[4-nitro-2-(trifluorometil)fenil]-4-piperidil]acetato



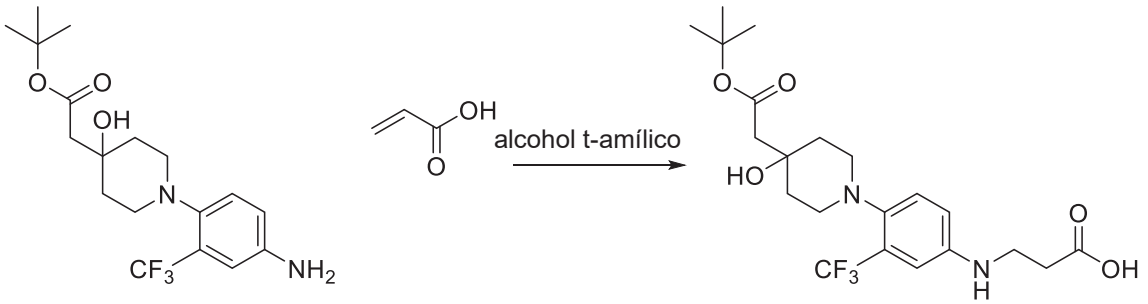
A una solución de terc-butil 2-(4-hidroxi-4-piperidil)acetato (10 g, 46.45 mmoles) y 1-fluoro-4-nitro-2-(trifluorometil)benceno (10 g, 47.82 mmoles, 6.58 mL) en *N,N*-dimetilformamida (50 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (10.21 g, 78.96 mmoles, 13.75 mL). La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 100 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo 10:1). terc-butil 2-[4-hidroxi-1-[4-nitro-2-(trifluorometil)fenil]-4-piperidil]acetato (16.5 g, 38.76 mmoles, rendimiento al 83.45%) se obtuvo como un sólido color amarillo. LC-MS m/z 405.2 $[M+H]^+$ ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8.50 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.37 - 3.25 (m, 2H), 3.14 (br d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.46 (s, 2H), 1.85 - 1.72 (m, 4H), 1.50 (s, 9H).

Paso 2: terc-butil 2-[1-[4-amino-2-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato



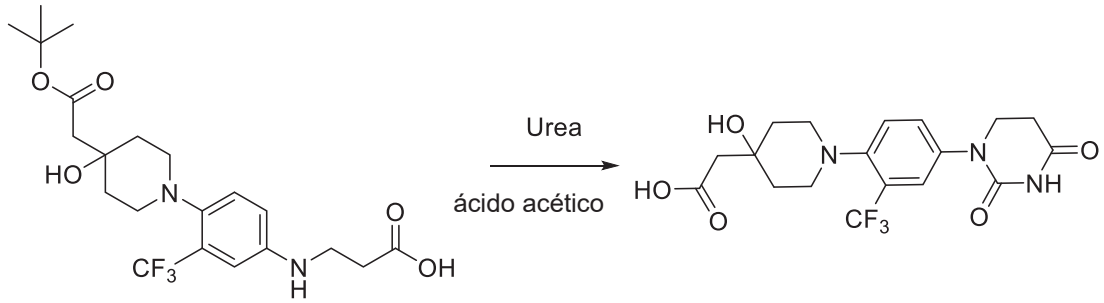
A una mezcla de tet-butil 2-[4-hidroxi-1-[4-nitro-2-(trifluorometil)fenil]-4-piperidil]acetato (15.5 g, 38.33 mmoles) en etanol (160 mL) se agregó Paladio sobre carbono, 10% (1.6 g). La mezcla se agitó 25 °C bajo una atmósfera de hidrógeno (103421 Pa) durante 12 h. la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, y la torta del filtro se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró bajo presión reducida. terc-Butil 2-[1-[4-amino-2-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (13.8 g, 33.17 mmoles, rendimiento al 86.55%) se obtuvo como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+) m/z 375.2 $(M+H)^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.45 (s, 1H), 2.92 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.34 (s, 2H), 1.81 - 1.70 (m, 2H), 1.58 (br d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H).

Paso 3: Ácido 3-[4-[4-(2-terc-butoxi-2-oxo-etil)-4-hidroxi-1-piperidil]-3-(trifluorometil)anilino]propanoico



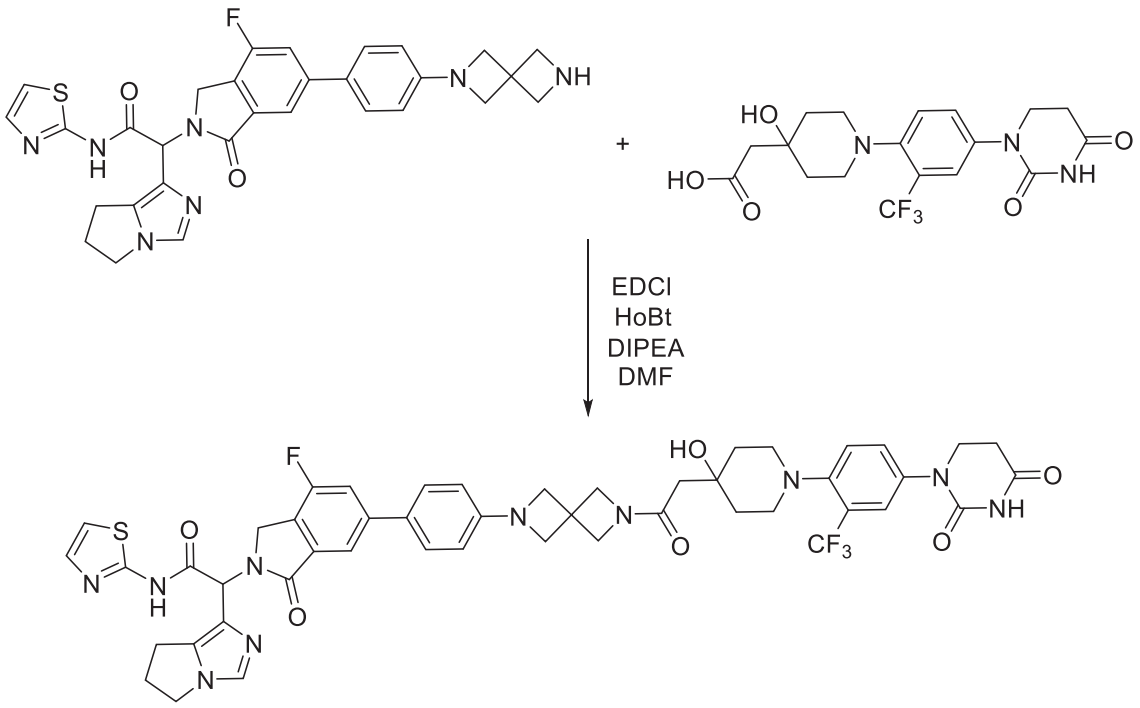
A una mezcla de terc-butil 2-[1-[4-amino-2-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (13.8 g, 36.86 mmoles) en alcohol t-amílico (140 mL) se agregó ácido acrílico (6.64 g, 92.15 mmoles, 6.32 mL) . La mezcla se agitó a 120 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (75:25 éter de petróleo:acetato de etilo). Ácido 3-[4-[4-(2-terc-butoxi-2-oxo-etil)-4-hidroxi-1-piperidil]-3-(trifluorometil)anilino]propanoico (12.6 g, 27.94 mmoles, rendimiento al 75.80%) se obtuvo como un sólido blanquecino. LC-MS (ESI+) m/z=447.1, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 12.64 - 11.87 (m, 1H), 7.40 - 7.18 (m, 1H), 6.77 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 5.91 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.23 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 10.2 Hz, 2H), 2.59 - 2.52 (m, 2H), 2.49 - 2.44 (m, 2H), 2.34 (s, 2H), 1.81 - 1.71 (m, 2H), 1.59 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.41 (s, 9H).

Paso 4: Clorhidrato de ácido 2-[1-[4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético



A una solución de ácido 3-[4-[4-(2-terc-butoxi-2-oxo-etil)-4-hidroxi-1-piperidil]-3-(trifluorometil)anilino]propanoico (1 g, 2.24 mmoles) en ácido acético (10 mL) se agregó urea (444 mg, 7.39 mmoles, 331.34 uL).La mezcla se agitó a 120 °C durante 12 h. La mezcla de reacción fue concentrada a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (HCl al 0.1% en agua/acetonitrilo). La fracción deseada se recolectó y se concentró a presión reducida para dar clorhidrato de ácido 2-[1-[4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (510.79 mg, 1.12 mmoles, rendimiento al 49.97%) se obtuvo como un sólido color blanco. LCMS m/z 416.1 (M+H), ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.43 (s, 1H), 7.66 - 7.52 (m, 3H), 3.80 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 2.79 - 2.64 (m, 4H), 2.41 (s, 2H), 1.83 - 1.74 (m, 2H), 1.73 - 1.65 (m, 2H).

Paso 5: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida

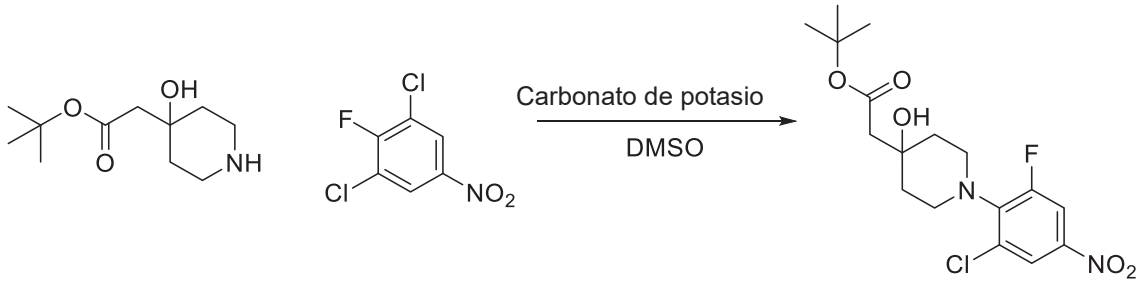


A una solución de clorhidrato de ácido 2-[1-[4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-2-(trifluorometil)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (300 mg, 663.98 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (4 mL) se agregaron *N,N*-diisopropiletilamina (601 mg, 4.65 mmoles, 809.97 uL), clorhidrato de N1-((etilimino)metilen)-*N3,N3*-dimetilpropan-1,3-diamina (140 mg, 730.30 µmoles) y HOBt (100 mg, 740.07 µmoles) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min. 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (364 mg, 532.42 µmoles) se agregó a la mezcla y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se purificó por medio de HPLC preparativa (Columna: Phenomenex luna C18 150*40mm*15µm; 10% a 50% de acetonitrilo en agua (+0.225% de ácido fórmico), 10 min). La fracción deseada se recolectó y se liofilizó. El sólido se purificó por HPLC preparativa (Columna: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3µm; fase móvil: 28%-58% de acetonitrilo en agua, 8 min). La fracción deseada se recolectó y se liofilizó para producir el **Compuesto 168** (97.56 mg, 99.88 µmoles, rendimiento al 15.04%) se obtuvo como un sólido color blanco. LCMS (ESI+): 967.6 $[M+H]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ = 12.78 - 12.19 (m, 1H), 10.43 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.62 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.57 (s, 2H), 7.48 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.14 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.80 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.21 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 4.05 - 3.91 (m, 6H), 3.81 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 9.8 Hz, 2H), 2.81 - 2.67 (m, 5H), 2.54 (s, 2H), 2.48 - 2.43 (m, 1H), 2.26 (s, 2H), 1.79 - 1.70 (m, 2H), 1.70 - 1.60 (m, 2H).

EJEMPLO 169

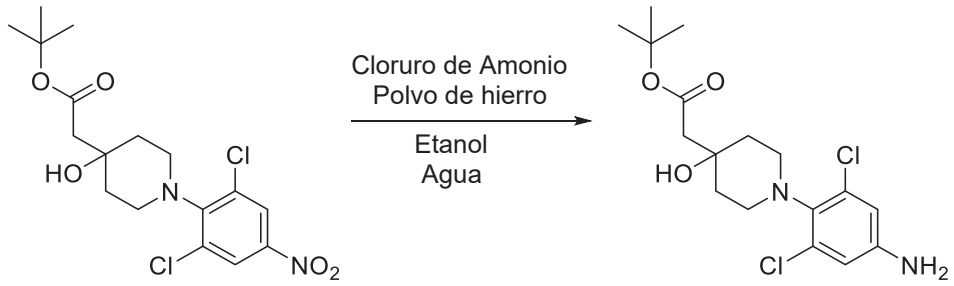
2-[6-[4-[2-[2-[1-[2,6-dicloro-4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 169

Paso 1: terc-butil 2-[1-(2-cloro-6-fluoro-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato



A una solución de 1,3-dicloro-2-fluoro-5-nitro-benceno (7.80 g, 37.16 mmoles) y 1,3-dicloro-2-fluoro-5-nitro-benceno (7.80 g, 37.16 mmoles) en DMSO (200 mL) se agregó carbonato de potasio (15.41 g, 111.48 mmoles, 6.73 mL) . La mezcla se agitó a 110°C durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 20 ^{0}C y se filtró. El filtrado se extinguió con agua (200 mL). El sólido precipitado se filtró bajo succión. El sólido se secó al vacío para dar terc-butil 2-[1-(2-cloro-6-fluoro-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (14 g, 36.01 mmoles, rendimiento al 96.90%) se obtuvo como un sólido color amarillo.

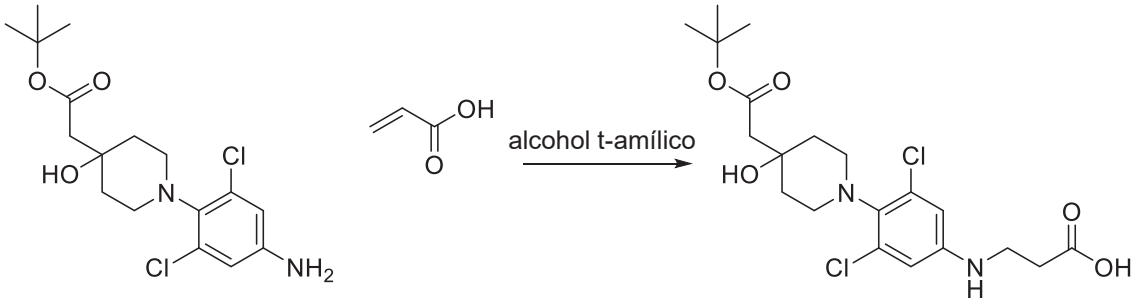
Paso 2: terc-butil 2-(1-(4-amino-2,6-diclorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetato



A una solución de $C_{17}H_{22}Cl_2N_2O_5$ (14 g, 34.54 mmoles) en agua (40 mL) se agregó cloruro de amonio (9.24 g, 172.72 mmoles, 6.04 mL) y polvo de hierro (11.58 g, 207.27 mmoles, 1.47 mL) .La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el licor madre se concentró a presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se diluyó con solvente (**100** mL) y se extrajo con acetato de etilo (**100** mL x **2**). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (**50** mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice (0 a 30 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para producir terc-butil 2-(1-(4-amino-2,6-diclorofenil)-4-hidroxipiperidin-4-il)acetato (8 g, 21.32 mmoles, rendimiento al 61.71%) se obtuvo como un aceite color anaranjado. LCMS (ESI+) m/z: 375.0 / 377.0

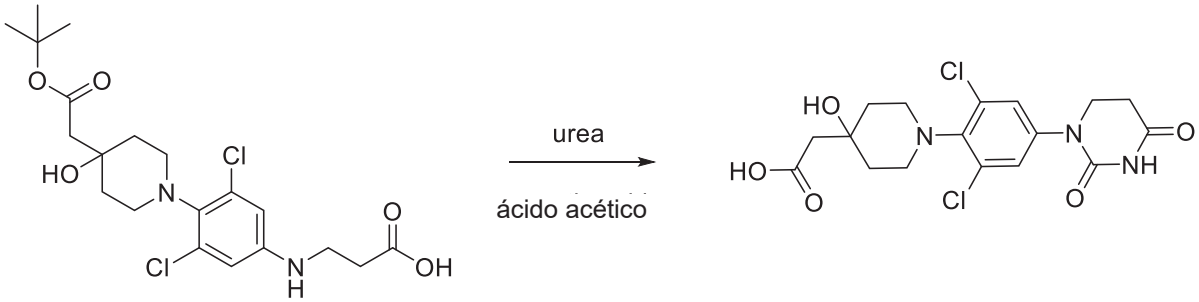
(M+H, patrón de Cl)

Paso 3: Ácido 3-[4-[4-(2-terc-butoxi-2-oxo-etil)-4-hidroxi-1-piperidil]-3,5-dicloro-anilino]propanoico



A una solución de terc-butil 2-[1-(4-amino-2,6-dicloro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (2 g, 5.33 mmoles) en alcohol t-amílico (20 mL) se agregó ácido acrílico (576.06 mg, 7.99 mmoles, 548.63 uL) . La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida por eliminar el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano/metanol = gradiente de 50/1 a 10/1) para dar ácido 3-[4-[4-(2-terc-butoxi-2-oxo-etil)-4-hidroxi-1-piperidil]-3,5-dicloro-anilino]propanoico (1.7 g, 3.80 mmoles, rendimiento al 71.31%) como un aceite color negro. LCMS (ESI+): 447.3 (M+H), ^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 6.48 (d, **J** = 2.0 Hz, 1H), 6.40 (d, **J** = 2.0 Hz, 1H), 3.49 - 3.40 (m, 2H), 3.35 - 3.25 (m, 2H), 2.77 - 2.68 (m, 2H), 2.56 (t, **J** = 5.6 Hz, 2H), 2.39 (s, 2H), 1.71 - 1.62 (m, 4H), 1.41 (s, 9H)

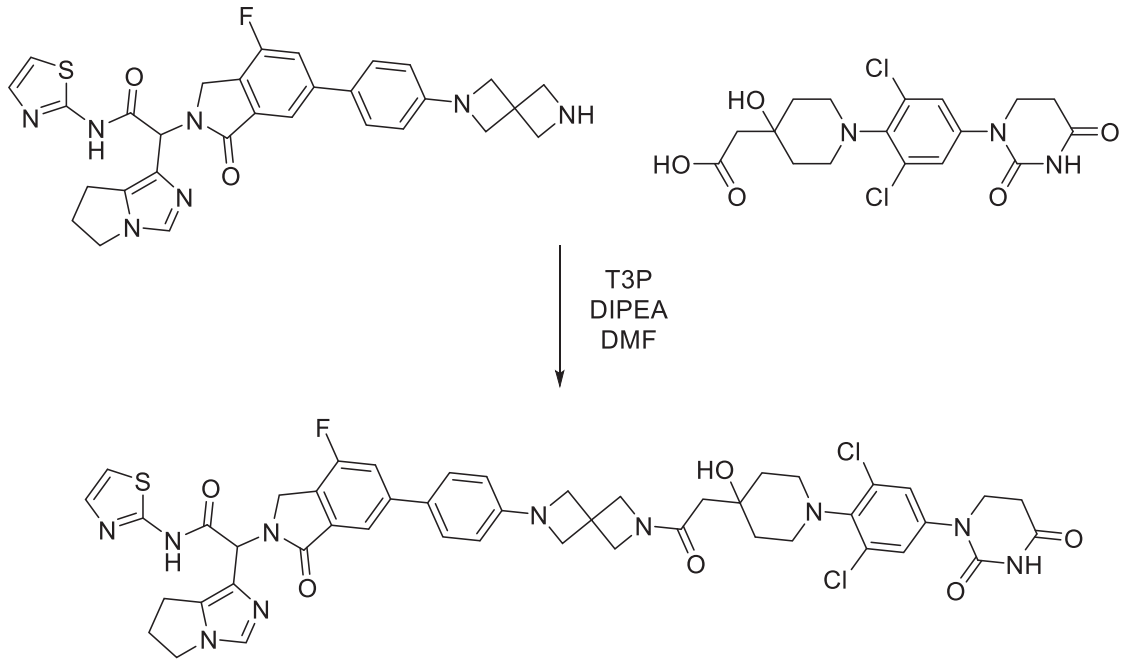
Paso 4: Ácido 2-[1-[2,6-dicloro-4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético



A una solución de ácido 3-[4-[4-(2-terc-butoxi-2-oxo-etil)-4-hidroxi-1-piperidil]-3,5-dicloro-anilino]propanoico (1.8 g, 4.02 mmoles) en ácido acético (22 mL) se agregó urea (797.42 mg, 13.28 mmoles, 595.09 uL) . La mezcla se agitó a 120 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente y el sólido se trituró con etanol (80 mL) durante 15 min para dar ácido 2-[1-[2,6-dicloro-4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (850 mg, 1.96 mmoles, rendimiento al 48.72%) como un sólido color amarillo. LCMS (ESI+): 417.9

(M+H), ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.45 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 3.77 (t, **J** = 6.8 Hz, 2H), 3.51 - 3.41 (m, 3H), 2.84 - 2.76 (m, 2H), 2.69 (t, **J** = 6.8 Hz, 2H), 2.21 (s, 2H), 1.72 - 1.55 (m, 4H).

Paso 5: 2-[6-[4-[2-[2-[1-[2,6-dicloro-4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-l-acetamida

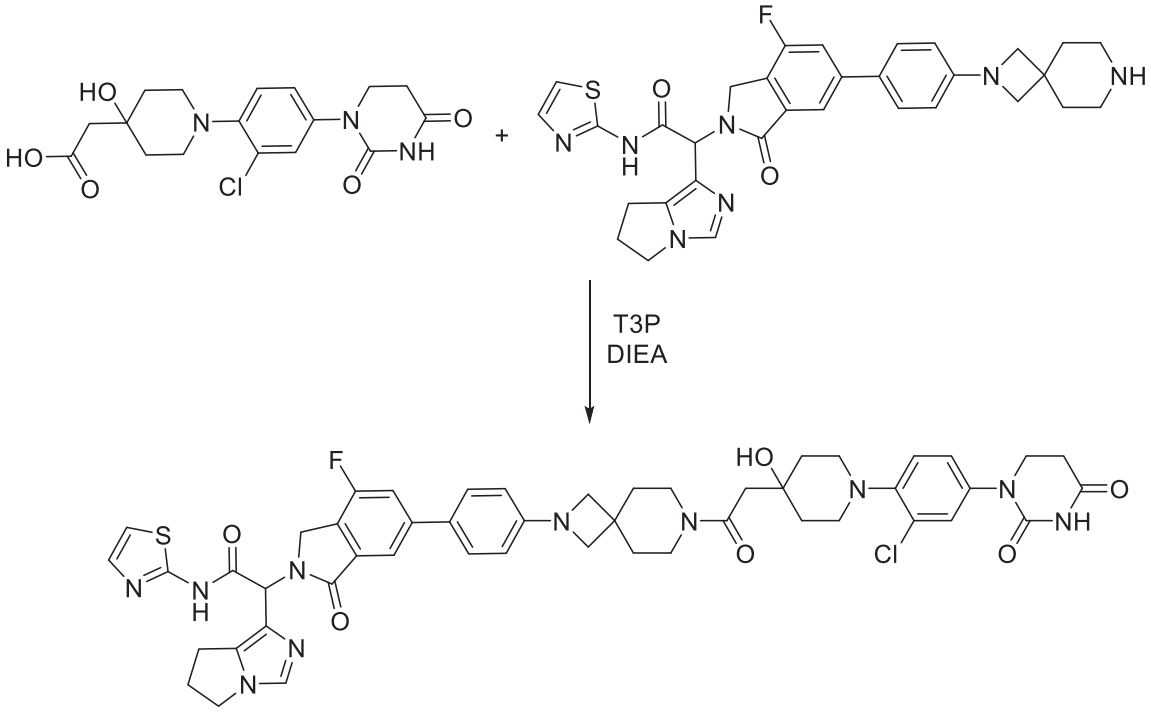


A una solución de ácido 2-[1-[2,6-dicloro-4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (124.04 mg, 298.00 µmoles) y anhídrido propilfosfónico (50% en acetato de etilo) (284.45 mg, 447.00 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (5 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (308.11 mg, 2.38 mmoles, 415.24 uL). La mezcla se agitó a 0°C durante 20 min. 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (176.61 mg, 298 µmoles) se agregó, y la mezcla se agitó a 0°C durante 60 min. Se agregó anhídrido propilfosfónico (50 % en acetato de etilo) (189.64 mg, 298.00 µmoles), la mezcla se agitó a 0°C durante 60 min. La mezcla se vertió en agua (50 mL) y se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 mL). El sólido se recolectó por filtración bajo succión. El sólido se recolectó y se disolvió en diclorometano y se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (Columna: Phenomenex luna C18 150*40mm*15µm; fase móvil: agua (0.1% de ácido trifluoroacético)-acetonitrilo; Tiempo de Gradiente (min) 10). Se agregó una solución saturada de bicarbonato de sodio (30 mL) y el sólido precipitado se lavó con agua (2 x 10 mL). El sólido se secó al alto vacío para dar el **Compuesto 169** (60.54 mg, 61.92 µmoles, rendimiento al

20.78%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+) : 967.3 (M+H), 485.3 (M/2 + H); ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.52 (br, 1H), 10.48 (s, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.55 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.88 - 4.76 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.22 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.06 - 3.93 (m, 6H), 3.78 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.49 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 2.86 - 2.75 (m, 3H), 2.69 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.61 - 2.53 (m, 2H), 2.49 - 2.43 (m, 1H), 2.25 (s, 2H), 1.83 - 1.72 (m, 2H), 1.63 (d, J = 12.4 Hz, 2H).

EJEMPLO 170

2-[6-[4-[7-[2-[1-[2-cloro-4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 170



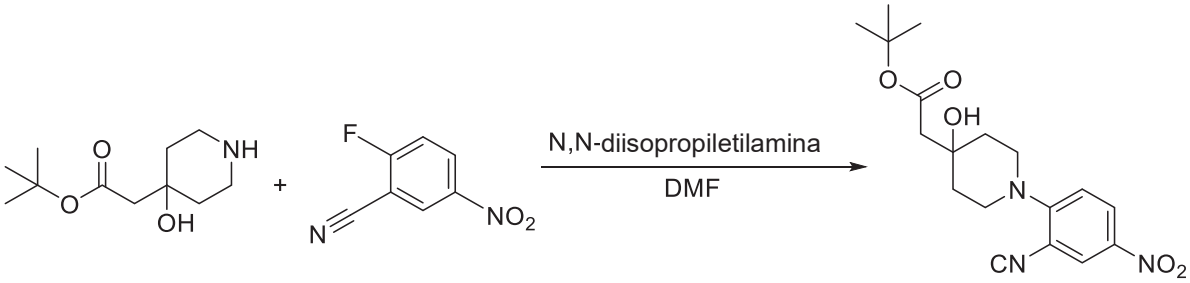
A una solución de ácido 2-[1-[2-cloro-4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético, clorhidrato (220 mg, 525.97 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (3 mL) se agregaron N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (482.30 mg, 3.73 mmoles, 650 uL), anhídrido propilfosfónico (50% de acetato de etilo) (338 mg, 531.14 µmoles) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min. Luego 2-[6-[4-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (300 mg, 421.51 µmoles) se agregó a la mezcla y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se purificó mediante una columna de fase inversa (agua/acetonitrilo). La fracción deseada se liofilizó. El compuesto se purificó por medio de HPLC preparativa (columna: Phenomenex

Gemini-NX C18 75*30mm*3 µm; 30% al 60% de acetonitrilo en agua; 8 min). La fracción deseada se recolectó, se congeló y se liofilizó para dar el **Compuesto 170** (78.92 mg, 80.44 µmoles, rendimiento al 15.29%) se obtuvo como un sólido blanquecino. LCMS m/z 961.2 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.69 - 12.35 (m, 1H), 10.37 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.69 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 6.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.80 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.06 - 3.90 (m, 2H), 3.74 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.66 (s, 4H), 3.53 (s, 4H), 3.40 - 3.37 (m, 1H), 3.07 - 2.93 (m, 4H), 2.80 - 2.72 (m, 1H), 2.69 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.46 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 1.78 (d, J = 16.8 Hz, 4H), 1.75 - 1.64 (m, 4H).

EJEMPLO 171

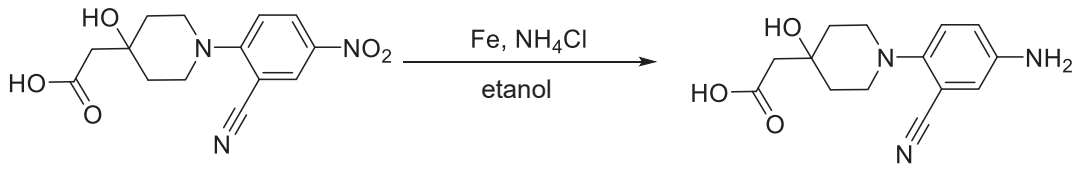
2-[6-[4-[2-[2-[1-[2-ciano-4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 171

Paso 1: terc-butil 2-[1-(2-ciano-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato



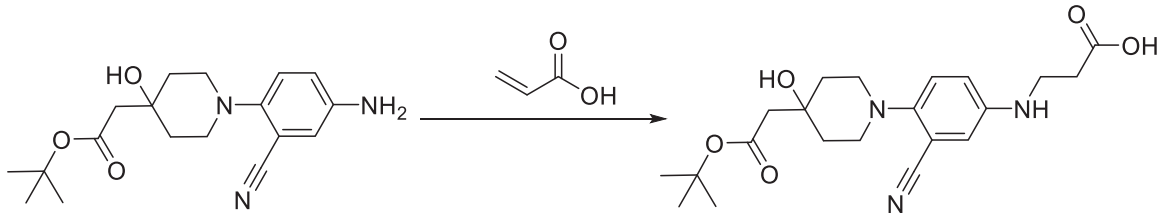
A una solución de terc-butil 2-(4-hidroxi-4-piperidil)acetato (10 g, 46.45 mmoles) y 2-fluoro-5-nitro-benzonitrilo (7.72 g, 46.45 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (50 mL) se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (10.21 g, 78.96 mmoles, 13.75 mL). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1) para dar terc-butil 2-[1-(2-ciano-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (15.5 g, 40.75 mmoles, rendimiento al 87.72%) se obtuvo como un sólido color amarillo. LCMS m/z=306.1 (M+H), ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ = 8.43 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.25 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.79 - 3.67 (m, 2H), 3.50 (dt, J = 2.8, 12.4 Hz, 2H), 2.46 (s, 2H), 1.94 - 1.85 (m, 2H), 1.84 - 1.74 (m, 2H), 1.49 (s, 9H).

Paso 2: terc-butil 2-[1-(4-amino-2-ciano-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato



A una solución de terc-butil 2-[1-(2-ciano-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (14.5 g, 40.12 mmoles) en etanol (145 mL) y agua (29 mL) se agregaron Fe (6.73 g, 120.48 mmoles, 855.98 uL) y cloruro de amonio (6.44 g, 120.36 mmoles, 4.21 mL) . La mezcla se agitó a 90 °C durante 3 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite, la torta del filtro se lavó con etanol (30 mL). El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo combinado se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y agua (100 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2×50 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto purificado por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (Columna instantánea de 120 g, mezcla de eluyente: 0 a 60% de acetato de etilo en éter de petróleo; 100 mL/min) para dar terc-butil 2-[1-(4-amino-2-ciano-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (10.28 g, 30.71 mmoles, rendimiento al 76.54%) se obtuvo como un sólido color amarillo. LCMS (ESI): m/z 332.1 $[M+H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ = 6.98 - 6.91 (m, 1H), 6.84 - 6.76 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.49 (s, 1H), 3.02 - 2.84 (m, 4H), 2.35 (s, 2H), 1.86 - 1.75 (m, 2H), 1.72 - 1.61 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

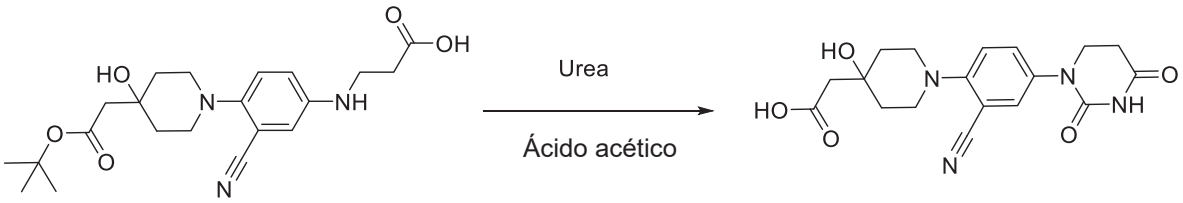
Paso 3: Ácido 3-[4-[4-(2-terc-butoxi-2-oxo-etil)-4-hidroxi-1-piperidil]-3-ciano-anilino]propanoico



A una solución de terc-butil 2-[1-(4-amino-2-ciano-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (9.28 g, 28.00 mmoles) en alcohol t-amílico (100 mL) se agregó ácido acrílico (6.05 g, 84.01 mmoles, 5.77 mL). La mezcla se agitó a 120 °C durante 16 h. Se agregó ácido acrílico (2.02 g, 28.00 mmoles, 1.92 mL) a la mezcla. La mezcla se agitó a 120 °C durante otras 24 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice (120 g de Columna; Eluyente: Gradiente de 0~60% PE/acetato de etilo; 100 mL/min) para dar ácido 3-[4-[4-(2-terc-butoxi-2-oxo-etil)-4-hidroxi-1-piperidil]-3-ciano-anilino]propanoico (8.8 g, 21.16 mmoles, rendimiento al 75.55%) como un sólido color marrón. LCMS (ESI): *m/z* 404.2 $[M + H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ = 12.22 (s, 1H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.87 - 6.76 (m, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.22 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.02 - 2.85 (m, 4H), 2.46 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.36 (s, 2H), 1.86 - 1.76 (m, 2H), 1.67 (d, J = 12.8 Hz, 2H),

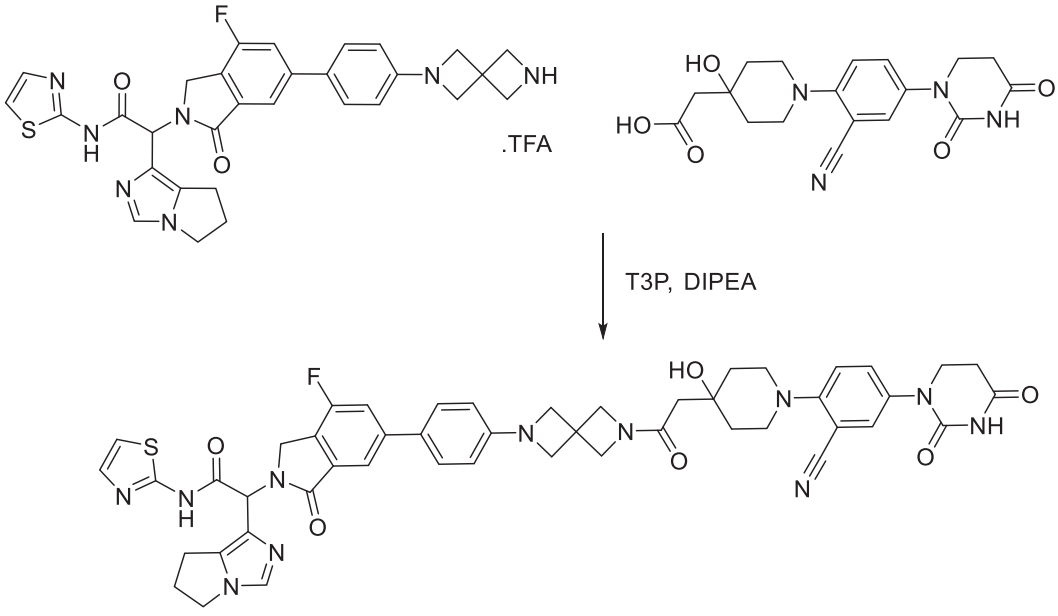
1.42 (s, 9H).

Paso 4: Clorhidrato de ácido 2-[1-[2-ciano-4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético



Una mezcla de ácido 3-[4-[4-(2-terc-butoxi-2-oxo-etil)-4-hidroxi-1-piperidil]-3-ciano-anilino]propanoico (7.8 g, 19.33 mmoles) y urea (3.83 g, 63.80 mmoles, 2.86 mL) en AcOH (70 mL) se agitó a 120 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante columna de fase inversa (condición de HCl) seguido de trituración con etanol (50 mL) a 25 °C durante 16 h. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con etanol (15 mL). La torta del filtro se secó al vacío para dar clorhidrato de ácido 2-[1-[2-ciano-4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (4.88 g, 11.82 mmoles, rendimiento al 61.13%) se obtuvo como un sólido color marrón. LCMS (ESI+): *m/z* 373.1 $[M+H]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.07 (s, 1H), 10.51 - 10.35 (m, 1H), 7.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.75 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.24 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.18 - 3.07 (m, 2H), 2.69 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.42 (s, 2H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.78 - 1.69 (m, 2H).

Paso 5: 2-[6-[4-[2-[2-[1-[2-ciano-4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida

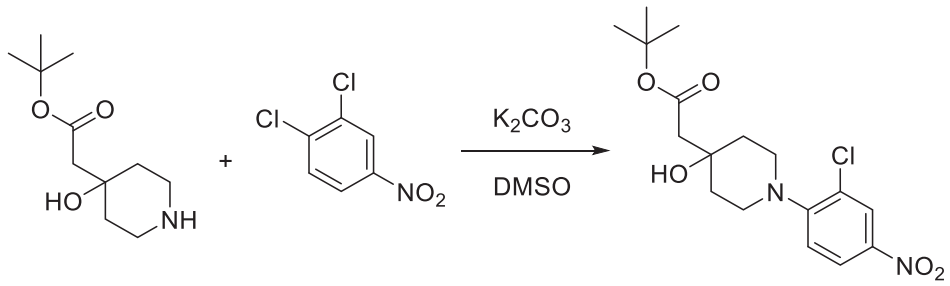


A una solución de clorhidrato de ácido 2-[1-[2-ciano-4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (300 mg, 733.79 µmoles) en N,N-dimetilformamida (4 mL) se agregaron *N,N*-diisopropiletilamina (667.80 mg, 5.17 mmoles, 900 uL) y anhídrido propilfosfónico, 50 % en acetato de etilo (480.00 mg, 754.29 µmoles) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0.5 h. Entonces 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (400 mg, 585.07 µmoles) se agregó a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se filtró. El filtrado se purificó por HPLC preparativa (flujo: 60 mL/min; gradiente: 20-50% de acetonitrilo en agua (0.225% de ácido fórmico) durante 10 min; columna: Phenomenex luna C18 250 × 50 mm × 15 µm) y se liofilizó para dar el **Compuesto 171** (41.66 mg, 42.52 µmoles, rendimiento al 5.79%) como un sólido color blanco. LCMS m/z: 924.4 (M+H), ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.54 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.14 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.80 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.21 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.05 - 3.94 (m, 6H), 3.75 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.24 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.16 - 3.09 (m, 2H), 2.79 - 2.66 (m, 3H), 2.56 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 2.47 - 2.44 (m, 2H), 2.26 (s, 2H), 1.87 - 1.77 (m, 2H), 1.70 (d, J = 12.0 Hz, 2H).

EJEMPLO 172

2-[6-[4-[2-[2-[1-[2-cloro-4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, Compuesto 172

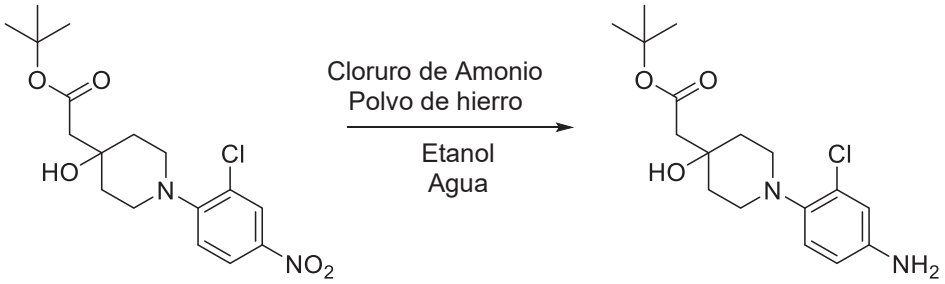
Paso 1: terc-butil 2-[1-(2-cloro-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato



A una solución de 1,2-dicloro-4-nitro-benceno (10 g, 52.08 mmoles) y 1,2-dicloro-4-nitro-benceno (10 g, 52.08 mmoles) en sulfóxido de dimetilo (100 mL) se agregó carbonato de potasio (21.6 g, 156.25 mmoles). La mezcla se agitó a 110 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a 20 °C y se vertió en agua (500 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 200 mL), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se

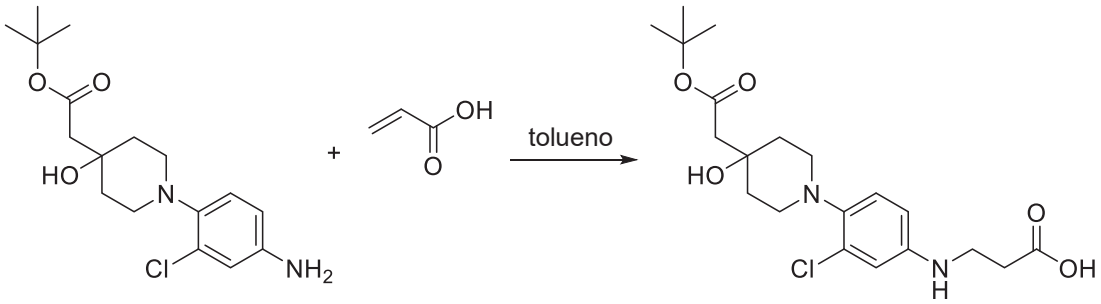
concentraron al vacío para dar terc-butil 2-[1-(2-cloro-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (18 g, 42.72 mmoles, rendimiento al 82.01%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.20 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* =8.8 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.29 (br d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.17 - 3.09 (m, 2H), 2.39 (s, 2H), 1.87 - 1.78 (m, 2H), 1.75 - 1.68 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)

Paso 2: terc-butil 2-[1-(4-amino-2-cloro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato



Una mezcla de terc-butil 2-[1-(2-cloro-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (18 g, 48.54 mmoles) y etanol (400 mL), agua (80 mL) se agregó cloruro de amonio (7.79 g, 145.62 mmoles, 5.09 mL). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el solvente, la mezcla se vertió en agua (400 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (200 mL x 2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar terc-butil 2-[1-(4-amino-2-cloro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.42 (s, 1H), 2.89 - 2.80 (m, 2H), 2.79 - 2.72 (m, 2H), 2.34 (s, 2H), 1.81 - 1.72 (m, 2H), 1.68 - 1.60 (m, 2H), 1.41 (s, 9H)

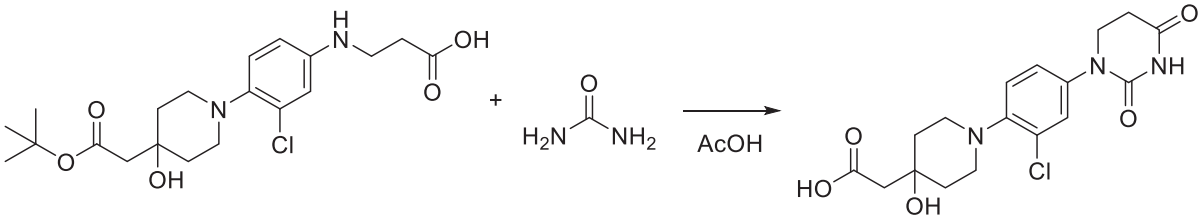
Paso 3: Ácido 3-[4-[4-(2-terc-butoxi-2-oxo-etil)-4-hidroxi-1-piperidil]-3-cloro-anilino]propanoico



A una solución de terc-butil 2-[1-(4-amino-2-cloro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (13 g, 38.14 mmoles) en tolueno (91 mL) se agregó ácido acrílico (3.30 g, 45.77 mmoles, 3.14 mL) . La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El producto se purificó por cromatografía de fase inversa (columna C18, con ácido fórmico como modificador de fase) para producir ácido 3-[4-[4-(2-terc-butoxi-2-oxo-etil)-4-hidroxi-1-piperidil]-3-cloro-anilino]propanoico (9.9

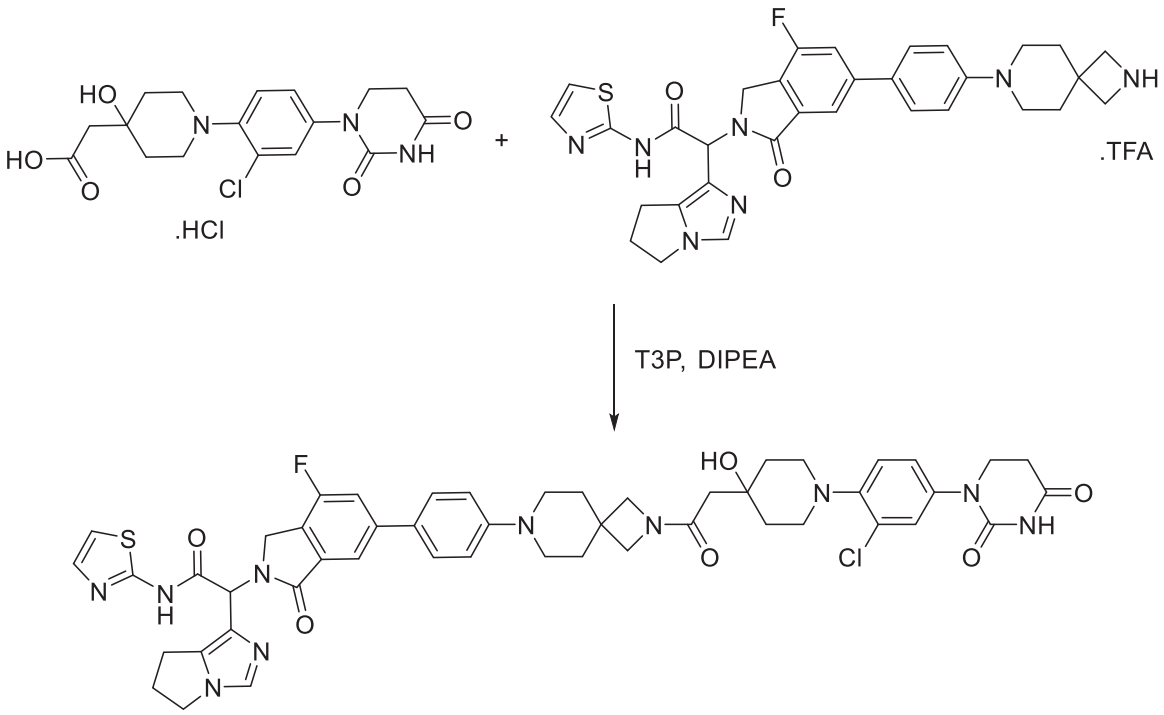
g, 22.54 mmoles, rendimiento al 59.09%) se obtuvo como un sólido color marrón. LCMS (ESI^+): 413.2 $(M+H)^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.23 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.19 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.90 - 2.81 (m, 2H), 2.81 - 2.72 (m, 2H), 2.45 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.34 (s, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.83 - 1.71 (m, 2H), 1.69 - 1.58 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

Paso 4: Clorhidrato de ácido 2-[1-[2-cloro-4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético



A una solución de ácido 3-[4-[4-(2-terc-butoxi-2-oxo-etil)-4-hidroxi-1-piperidil]-3-cloro-anilino]propanoico (9.9 g, 23.98 mmoles) en ácido acético (100 mL) se agregó urea (4.75 g, 79.12 mmoles, 3.55 mL). La mezcla se agitó a 120 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El sólido se trituró con etanol (40 mL) a 25 °C durante 16 h. El sólido se secó al vacío para producir clorhidrato de ácido 2-[1-[2-cloro-4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (3.87 g, 9.07 mmoles, rendimiento al 37.82%) se obtuvo con un sólido blanquecino. LCMS (ESI): m/z 382.1 $[M + H]^+$, ^1H RMN (400 MHz, DMSO-$d6$) δ = 10.39 (s, 1H), 7.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 2H), 3.74 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.00 (d, J = 6.0 Hz, 4H), 2.68 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.41 (s, 2H), 1.91 - 1.79 (m, 2H), 1.77 - 1.65 (m, 2H).

Paso 5: 2-[6-[4-[2-[2-[1-[2-cloro-4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida

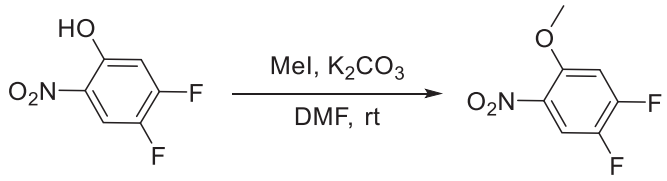


A una solución de clorhidrato de ácido 2-[1-[2-cloro-4-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético (200 mg, 478.16 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (4 mL) se agregaron N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (430.36 mg, 3.33 mmoles, 580 uL) y anhídrido propilfosfónico (50 % en acetato de etilo) (302 mg, 474.57 µmoles). La mezcla se agitó a 0 °C durante 0.5 h. Luego 2-[6-[4-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (270 mg, 379.36 µmoles) se agregó a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se filtró. El filtrado se purificó por columna de fase inversa (flujo: 40 mL/min; gradiente: de 5-54% de acetonitrilo en agua durante 31 min; columna: I.D.31 mm × H140 mm, Welch Ultimate Xb C18 20-40 µm; 120Å). La fracción deseada se liofilizó para dar el **Compuesto 172** (76.22 mg, 78.48 µmoles, rendimiento al 16.55%) se obtuvo como un sólido color amarillo claro. LCMS (ESI+): m/z 961.3 $[M + H]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-*d*6) δ = 12.52 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.73 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 2.8, 11.2 Hz, 2H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.14 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.80 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.05 - 3.91 (m, 4H), 3.74 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.28 - 3.19 (m, 4H), 2.98 (d, J = 6.0 Hz, 4H), 2.77 - 2.66 (m, 3H), 2.54 (s, 1H), 2.46 - 2.41 (m, 2H), 2.27 (s, 2H), 1.85 - 1.74 (m, 6H), 1.71 - 1.65 (m, 2H).

EJEMPLO 173

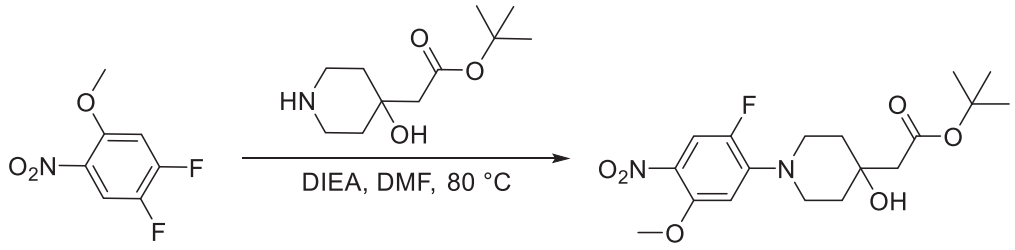
2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-5-metoxi-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, isómero 1, Compuesto 173

Paso 1: 1,2-difluoro-4-metoxi-5-nitro-benceno



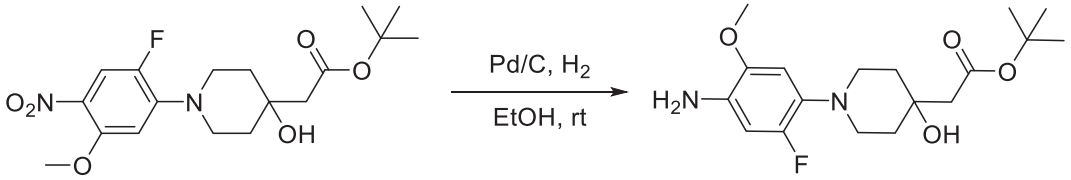
A una solución de 4,5-difluoro-2-nitro-fenol (500 mg, 2.86 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (5 mL) se agregaron carbonato de potasio (1.18 g, 8.57 mmoles, 517.04 µL) y yodometano (1.22 g, 8.57 mmoles, 533.33 µL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. Se agregaron acetato de etilo (20 mL) y agua (20 mL) a la mezcla de reacción y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (3 × 20 mL) seguido por salmuera (3 × 20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 1,2-difluoro-4-metoxi-5-nitro-benceno (550 mg, 2.91 mmoles) como un sólido color amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.23 (dd, *J* = 8.4, 10.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 6.8, 12.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H).

Paso 2: *terc*-butil 2-[1-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato



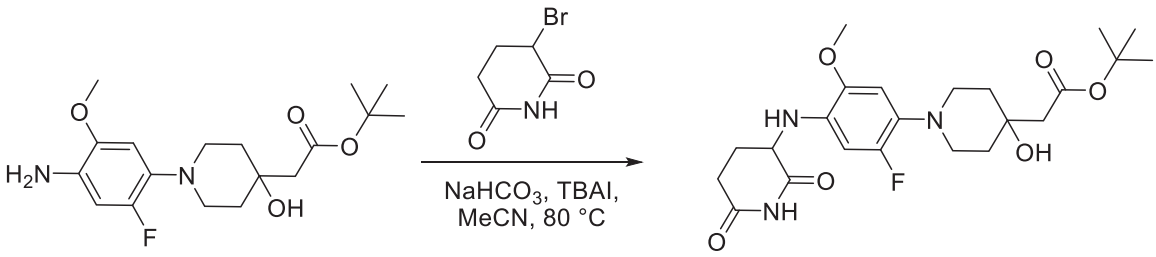
A una solución de 1,2-difluoro-4-metoxi-5-nitro-benceno (550 mg, 2.91 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (5 mL) se agregaron *terc*-butil 2-(4-hidroxi-4-piperidil)acetato (626 mg, 2.91 mmoles) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (645.54 mg, 4.99 mmoles, 0.87 mL). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. Después de enfriarse a 25 °C, se agregaron acetato de etilo (20 mL) y agua (20 mL) a la mezcla de reacción y las capas se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (3 x 20 mL) seguido de salmuera (3 x 20 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar *terc*-butil 2-[1-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (1 g, 2.47 mmoles, rendimiento 85%) como un sólido color amarillo. LCMS (ESI): m/z 385.1 $[M + H]^+$

Paso 3: *terc*-butil 2-[1-(4-amino-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato



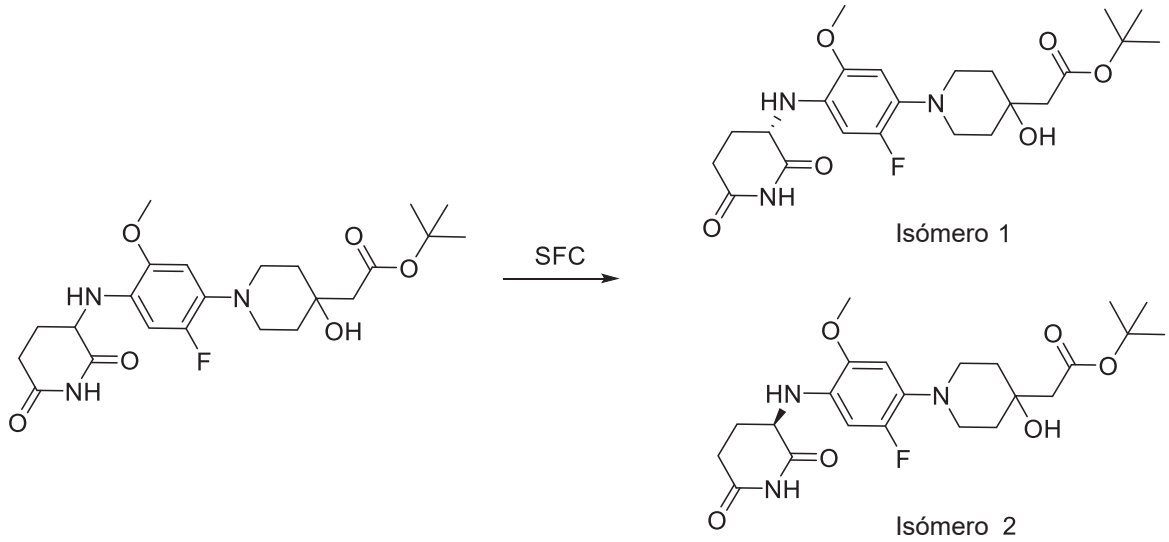
A una solución de *terc*-butil 2-[1-(2-fluoro-5-metoxi-4-nitro-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (1 g, 2.60 mmoles) en etanol (10 mL) se agregó paladio, 10% en carbono (100 mg) bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a 25 °C bajo hidrógeno (103421 Pa) durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, y la torta del filtro se lavó con etanol (50 mL). El filtrado se concentró al vacío para dar *terc*-butil 2-[1-(4-amino-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (1 g, 2.60 mmoles, rendimiento al >98%) como un sólido color marrón. LCMS (ESI): m/z 355.1 $[M + H]^+$

Paso 4: *terc*-butil 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-5-metoxi-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato



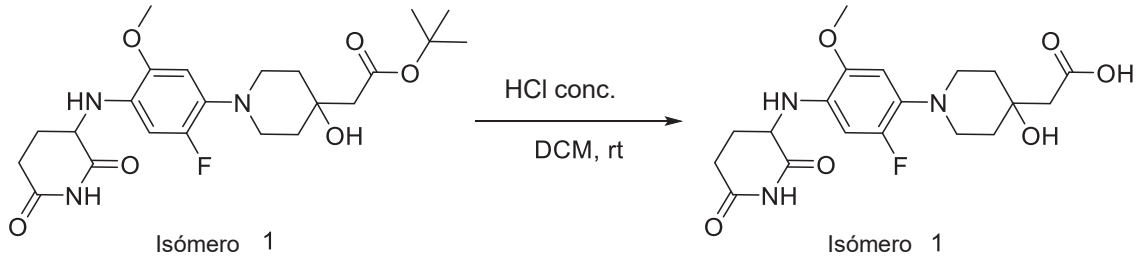
A una solución de *terc*-butil 2-[1-(4-amino-2-fluoro-5-metoxi-fenil)-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (200 mg, 564.31 µmoles) y 3-bromopiperidin-2,6-diona (217 mg, 1.13 mmoles) en acetonitrilo (2 mL) se agregaron bicarbonato de sodio (142 mg, 1.69 mmoles, 65.74 µL) y yoduro de tetrabutilamonio (21 mg, 56.85 µmoles). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriarse a 25 °C, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 5/1 a 1/4) para dar *terc*-butil 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-5-metoxi-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (200 mg, 421.04 µmoles, rendimiento al 75%) como un sólido color marrón. LCMS (ESI): m/z 466.2 $[M + H]^+$

Paso 5: *terc*-butil 2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-5-metoxi-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato, isómero 1 y *terc*-butil 2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-5-metoxi-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato, isómero 2



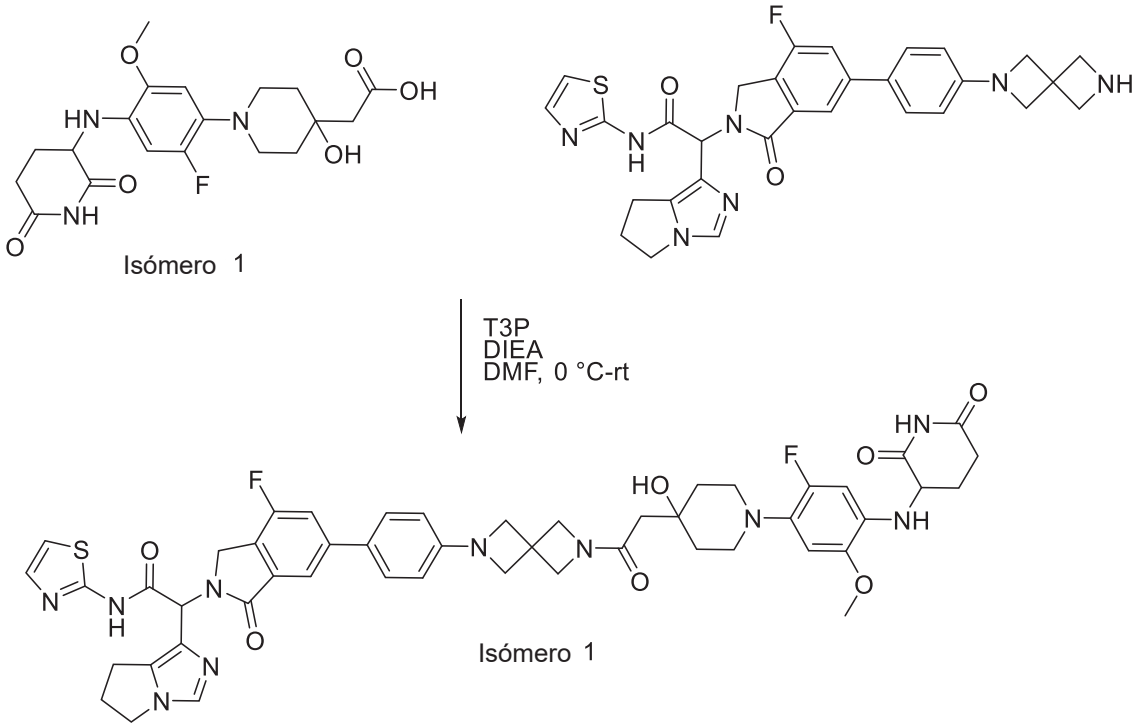
terc-butil 2-[1-[4-[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]-2-fluoro-5-metoxi-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato racémico se separó por medio de SFC quiral (Condición de isopropanol, columna: Phenomenex-Celulosa-2 (250 mm × 30 mm, 10 µm); B%: 50%-50%; 4.0 min, 25 min) para dar dos conjuntos de fracciones. El primer conjunto de elución de fracciones se evaporó para dar *terc*-butil 2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-5-metoxi-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato, isómero 1 (100 mg, 212.67 µmoles, rendimiento al 50%) como un sólido color marrón (LCMS (ESI): m/z 466.1 $[M+H]^+$). El segundo conjunto de fracciones se evaporó para dar *terc*-butil 2-[1-[4-[[(3*R*)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-5-metoxi-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato (70 mg, 148.87 µmoles, rendimiento al 35%) como un sólido color marrón (LCMS (ESI): m/z 466.1 $[M+H]^+$).

Paso 6: Ácido 2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-5-metoxi-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético, isómero 1



A una solución de *terc*-butil 2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-5-metoxi-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetato, isómero 1 (100 mg, 214.82 µmoles) en diclorometano (1.5 mL) se agregó ácido clorhídrico (12 M, 0.1 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0.5 h. La mezcla se concentró a presión reducida a 35 °C para dar ácido 2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-5-metoxi-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético, clorhidrato (92 mg, 196.02 µmoles, rendimiento al 91%, sal de HCl) como sólido color marrón. LCMS (ESI): m/z 410.1 [M + H]+

Paso 7: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-[6-[4-[2-[2-[1-[4-[[(3S)-2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-5-metoxi-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acetil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-N-tiazol-2-il-acetamida, isómero 1



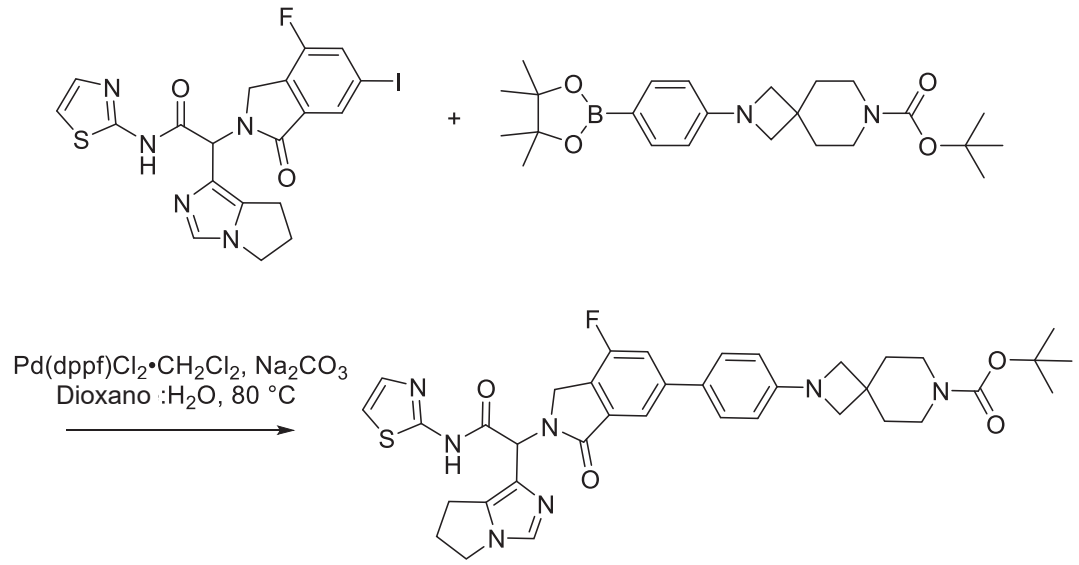
A una solución de ácido 2-[1-[4-[[2,6-dioxo-3-piperidil]amino]-2-fluoro-5-metoxi-fenil]-4-hidroxi-4-piperidil]acético, isómero 1, clorhidrato (92 mg, 206.34 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) se agregaron N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (192.92 mg, 1.49 mmoles, 260.00 µL) y anhídrido propilfosfónico, 50 % en acetato de etilo (132 mg, 207.43 µmoles) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min. Entonces 2-[6-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida, sal de ácido trifluoroacético (113 mg, 165.28 µmoles) se agregó y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se purificó por columna de fase inversa (flujo: 40 mL/min; gradiente: de 5-51% de acetonitrilo en agua durante 28 min; columna: I.D. 31 mm × H 140 mm, Welch Ultimate Xb C18 20-40 µm; 120Å) y se liofilizó para dar el **Compuesto 173** (51.97 mg, 53.54 µmoles, rendimiento al 26%) como un sólido color blanco. LCMS (ESI): m/z 961.3 $[M + H]^+$, ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.50 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.58 - 6.50 (m, 3H), 6.14 (s, 1H), 5.07 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.83 - 4.74 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.28 - 4.18 (m, 2H),

4.08 (s, 2H), 4.04 - 3.92 (m, 6H), 3.79 (s, 3H), 3.23 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.00 - 2.91 (m, 2H), 2.91 - 2.82 (m, 2H), 2.82 - 2.82 (m, 1H), 2.82 - 2.72 (m, 2H), 2.56 (s, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.23 (s, 2H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.98 - 1.84 (m, 1H), 1.82 - 1.72 (m, 2H), 1.63 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H).

EJEMPLO 174

Síntesis de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(7-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida, Compuesto 175

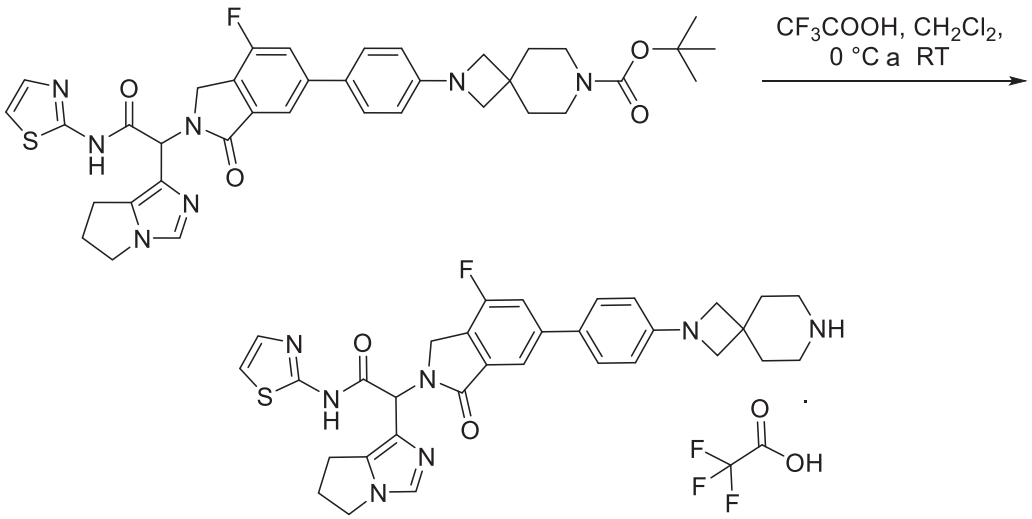
Paso 1: *terc*-Butil 2-(4-(2-(1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil)-7-fluoro-3-oxoisoindolin-5-il)fenil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-carboxilato



En un matraz de fondo redondo de doble cuello de 100 mL que contiene una solución bien agitada de 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(4-fluoro-6-yodo-1-oxo-isoindolin-2-il)-N-tiazol-2-il-acetamida (800 mg, 1.53 mmoles) y *terc*-butil 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-carboxilato (785.82 mg, 1.83 mmoles) en Dioxano (15 mL) se agregó carbonato de sodio (486.08 mg, 4.59 mmoles, 192.12 µL) en agua (4 mL). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 15 min y, posteriormente, se agregó [1,1' bis(difenilfosfino) ferroceno]dicloropaladio (II), complejo con diclorometano (124.77 mg, 152.87 µmoles) y se desgasificó más durante 10 minutos. La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener crudo. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna

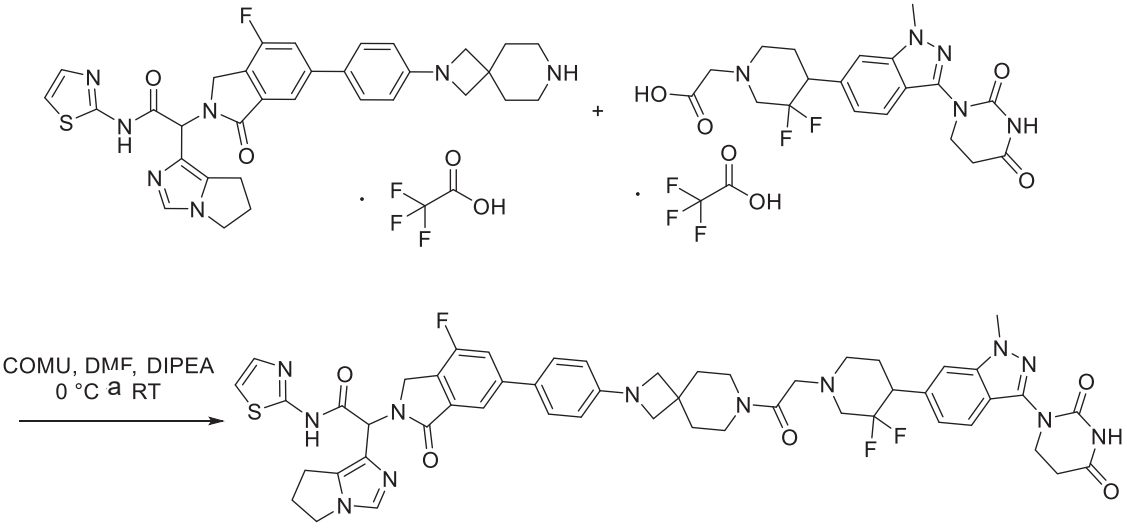
instantánea utilizando gel de sílice (malla 100-200) eluyendo con metanol al 3 % en diclorometano para obtener *terc*-butil 2-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-carboxilato (400 mg, 549.14 µmoles, rendimiento al 35.92%) como un sólido color marrón claro. LCMS (ESI+) m/z: 698.3 $[M+H]^+$.

Paso 2: 2-(6-(4-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



En un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 100 mL que contiene una solución bien agitada de *terc*-butil 2-[4-[2-[1-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-oxo-2-(tiazol-2-ilamino)etil]-7-fluoro-3-oxo-isoindolin-5-il]fenil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-carboxilato (400 mg, 573.21 µmoles) en diclorometano anhidro (2.0 mL) a 0°C se agregó ácido trifluoroacético (457.52 mg, 4.01 mmoles, 309.13 µL) gota a gota y la mezcla resultante se agitó durante 4h a temperatura ambiente. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se destiló conjuntamente con diclorometano y se trituró con Et_2O (50 mL) para dar 2-[6-[4-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida; ácido 2,2,2-trifluoroacético (400 mg, 472.09 µmoles, rendimiento al 82.36%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+) m/z: 598.2 $[M+H]^+$.

Paso 3: 2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-2-(6-(4-(7-(2-(4-(3-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indazol-6-il)-3,3-difluoropiperidin-1-il)acetil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)fenil)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)-N-(tiazol-2-il)acetamida



En un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 10 mL que contiene una solución bien agitada de 2-[6-[4-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)fenil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]-2-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-c]imidazol-1-il)-N-tiazol-2-il-acetamida; ácido 2,2,2-trifluoroacético (180 mg, 252.91 µmoles) y ácido 2-[4-[3-(2,4-dioxohexahidropirimidin-1-il)-1-metil-indazol-6-il]-3,3-difluoro-1-piperidil]acético; ácido 2,2,2-trifluoroacético (135.41 mg, 252.91 µmoles) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL) se agregó I-diisopropiletilamina (163.43 mg, 1.26 mmoles, 220.26 µL) bajo una atmósfera de nitrógeno a 0°C. Posteriormente, hexafluorofosfato (1-Ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)dimetilamino-morfolino-carbenio (162.47 mg, 379.36 µmoles) se agregó a la mezcla de reacción a 0ºC y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla cruda se inyectó directamente en una columna de C18 (100 g) para su purificación mientras se eluía (0 % a 50 % de acetonitrilo en agua + 0.1 % de acetato de amonio durante 30 minutos, luego gradiente pronunciado hasta 100 % de acetonitrilo). La fracción pura se congeló y se liofilizó para dar el **Compuesto 174** (130 mg, 129.47 µmoles, rendimiento al 51.19%) como un sólido blanquecino. LCMS (ESI+) m/z: 1002.3 $[M+H]^+$. 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d6): δ 12.50 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (d, J = 10.80 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.48 (d, J = 3.60 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 6.14 (s, 1H), 4.81 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 17.60 Hz, 1H), 4.02-3.96 (m, 4H), 3.93 (t, J = 6.80 Hz, 3H), 3.70 (t, J = 6.40 Hz, 4H), 3.51 (d, J = 13.60 Hz, 5H), 3.42 (d, J = 16.00 Hz, 3H), 3.29-3.21 (m, 2H), 3.02 (d, J = Hz, 1H), 2.68 (t, J = 2.00 Hz, 3H), 2.34-2.33 (m, 1H), 1.89-1.84 (m, 3H), 1.73 (bs, 2H), (obscurecimiento del agua).

Todas las publicaciones y solicitudes de patente citadas en esta especificación se incorporan aquí como referencia como si cada publicación individual o solicitud de patente se indicara específica e individualmente para incorporarse como referencia.

Aunque la invención anterior se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo para fines de claridad de comprensión, resultará fácilmente evidente para un experto en la técnica a la luz de la enseñanza de esta invención que ciertos cambios y modificaciones pueden realizarse a la misma sin apartarse del espíritu o alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones anexas. Además, los expertos en la técnica podrán reconocer o serán capaces de cerciorarse, utilizando no más de una rutina de experimentación, de muchos equivalentes a las modalidades y métodos específicos que se describen en la presente. Tales equivalentes están previstos para estar abarcadas por el alcance de la presente solicitud.