COMPUESTOS A BASE DE INDAZOL Y MÉTODOS DE USO ASOCIADOS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] La presente descripción reivindica la prioridad y el beneficio de la solicitud provisional estadounidense n.° 63/163.328, presentada el 19 de marzo de 2021, y la solicitud provisional estadounidense n.° 63/228.731, presentada el 3 de agosto de 2021, y la solicitud provisional estadounidense n.° 63/243.014, presentada el 10 de septiembre de 2021, y la solicitud provisional estadounidense n.° 63/245.411, presentada el 17 de septiembre de 2021, cada una de las cuales se titula «COMPUESTOS A BASE DE INDAZOL Y MÉTODOS DE USO ASOCIADOS» y se incorpora a la presente mediante referencia en su totalidad a todos los efectos.

INCORPORACIÓN MEDIANTE REFERENCIA

[0002] Todas las referencias citadas se incorporan a la presente mediante referencia en su totalidad, incluida la solicitud estadounidense n.° 17/207.325, presentada el 19 de marzo de 2021, titulada COMPUESTOS BASADOS EN INDAZOL Y MÉTODOS DE USO ASOCIADOS, publicada como publicación de solicitud de patente estadounidense n.° 2021/0315896, solicitud de patente estadounidense n.° de serie 14/686.640, presentada el 14 de abril de 2015, publicada como publicación de solicitud de patente estadounidense n.° 2015/0291562; y solicitud de patente estadounidense n.° de serie 14/792.414, presentada el 6 de julio de 2015, publicada como publicación de solicitud de patente estadounidense n.° 2016/0058872; y solicitud de patente estadounidense n.° de serie 15/953.108, presentada el 13 de abril de 2018, publicada como publicación de solicitud de patente estadounidense n.° 2018/0228907; y publicación de solicitud de patente estadounidense n.° 2016/0009689 A1, presentada el 2 de septiembre de 2015; y publicación de solicitud de patente estadounidense n.° 2016/0200722 A1, presentada el 18 de febrero de 2016.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La invención proporciona compuestos heterobifuncionales que comprenden un resto de unión a proteína diana y un resto de unión a ubiquitina ligasa E3, y métodos de uso asociados. Los compuestos bifuncionales son útiles como moduladores de la ubiquitinación dirigida de la quinasa 2 repetida rica en leucina (LRRK2), que luego se degrada y/o inhibe.

ANTECEDENTES

[0003] La mayoría de los fármacos de micromolécula se unen a enzimas o receptores en bolsillos apretados y bien definidos. Por otro lado, las interacciones proteína-proteína son notoriamente difíciles de atacar utilizando micromoléculas debido a sus grandes superficies de

contacto y las ranuras poco profundas o interfaces planas involucradas. Las ubiquitina ligasas E3 (de las cuales se conocen cientos en humanos) confieren especificidad de sustrato para la ubiquitinación y, por lo tanto, son dianas terapéuticas más atractivas que los inhibidores generales del proteasoma debido a su especificidad para ciertos sustratos de proteínas. El desarrollo de ligandos de ligasas E3 ha demostrado ser un desafío, en parte debido al hecho de que deben interrumpir las interacciones proteína-proteína. Sin embargo, desarrollos recientes han proporcionado ligandos específicos que se unen a estas ligasas. Por ejemplo, desde el descubrimiento de las nutlinas, los primeros inhibidores de la ligasa E3 de micromolécula, se han informado compuestos adicionales que se dirigen a las ligasas E3.

[0004] El cereblón es una proteína que en humanos está codificada por el gen CRBN. Los ortólogos CRBN están altamente conservados de las plantas a los seres humanos, lo que subraya su importancia fisiológica. Cereblon forma un complejo de ubiquitina ligasa E3 con la proteína de unión al ADN dañada 1 (DDB1), Cullin-4A (CUL4A) y el regulador de las cullinas 1 (ROC1). Este complejo ubiquitina una serie de otras proteínas. A través de un mecanismo que no se ha dilucidado por completo, la ubiquitinación del cereblón de las proteínas diana da como resultado un aumento de los niveles del factor de crecimiento de fibroblastos 8 (FGF8) y el factor de crecimiento de fibroblastos 10 (FGF10). FGF8 a su vez regula una serie de procesos de desarrollo, como la formación de vesículas auditivas y de extremidades. El resultado neto es que este complejo de ubiquitina ligasa es importante para el crecimiento de las extremidades en los embriones. En ausencia de cereblon, DDB1 forma un complejo con DDB2 que funciona como una proteína de unión al daño del ADN.

[0005] Los compuestos bifuncionales tales como los descritos en las publicaciones de solicitud de patente estadounidense 2015/0291562 y 2014/0356322 (incorporadas a la presente mediante referencia), funcionan para reclutar proteínas endógenas a una ubiquitina ligasa E3 para ubiquitinación y posterior degradación en la vía de degradación del proteasoma. En particular, las publicaciones citadas anteriormente describen compuestos degradadores de proteínas quiméricos bifuncionales o dirigidos a la proteólisis (PROTAC®), que encuentran utilidad como moduladores de la ubiquitinación dirigida de una variedad de polipéptidos y proteínas, que luego son degradados y/o inhibidos por los compuestos bifuncionales.

[0006] La quinasa de repetición 2 rica en leucina (LRRK2) es un miembro de la familia de quinasas de repetición ricas en leucina y es una proteína de múltiples dominios grande con un dominio armadillo N-terminal, una región de repetición de ancrina, un dominio de repetición rico en leucina (LRR), un dominio de GTPasa de tipo Roco en tándem, un dominio de quinasa que contiene un motivo similar a DFG y un dominio WD40 C-terminal. La proteína LRRK2 tiene 2527 aminoácidos y un peso molecular de 280 kDa. Las actividades catalíticas de LRRK2 están asociadas con el

dominio cinasa y GTPasa, y LRRK2 es un heterodímero en su forma activa (*Greggio E, et al.*: The Parkinson disease-associated leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) is a dimer that undergoes intramolecular autophosphorylation. *J Biol Chem* 2008, 283:16906–16914). La unión a GTP es esencial para la actividad de la cinasa, y se ha demostrado que las mutaciones que evitan la unión a GTP eliminan la actividad de la cinasa LRRK2 (*Ito G, et al.*: GTP binding is essential to the protein kinase activity of LRRK2, a causative gene product for familial Parkinson's disease. *Biochemistry* 2007, 46:1380–1388). Los únicos sustratos fisiológicos validados (que no sean LRRK2 en sí) son un subconjunto de proteínas G de bajo peso molecular, incluidas Rab8a y Rab10, que están involucradas en la regulación del tráfico de vesículas y la función endosómica y el tráfico en redes citoesqueléticas (*Steger M, et al.*: Phosphoproteomics reveals that Parkinson's disease kinase LRRK2 regulates a subset of Rab GTPases. *Elife* 2016, 5. e12813). Los niveles de expresión de LRRK2 son más altos en células inmunes (neutrófilos, monocitos y células B), pulmón y riñón, con niveles más bajos en el cerebro donde se expresa en neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra (*West AB, et al.*: Differential LRRK2 expression in the cortex, striatum, and substantia nigra in transgenic and nontransgenic rodents. *J Comp Neurol* 2014, 522:2465–2480).

[0007] Hay varias mutaciones patógenas y caracterizadas de ganancia de función dominantes en LRRK2, ubicadas en los dominios Roco (N1437H, R1441G/C/H, Y1699C), que efectúan la hidrólisis de GTP, o en el dominio quinasa (G2019S e I2020T). El G2019S es la mutación LRRK2 más común relacionada con la enfermedad de Parkinson (PD), que es un trastorno neurodegenerativo progresivo caracterizado por temblores en reposo, rigidez, disminución del movimiento (bradicinesia) e inestabilidad postural. Las características histológicas de la PD incluyen la neurodegeneración de las neuronas dopaminérgicas en la parte compacta de la sustancia negra, así como inclusiones intracelulares llamadas cuerpos de Lewy y neuritas que consisten en la forma agregada de la proteína alfa-sinucleína. G2019S se asocia con 1-2% de todos los pacientes con PD y causa un aumento en la actividad de la cinasa de 2 veces *in vitro* (*West AB, et al.*: Parkinson's diseaseassociated mutations in leucine-rich repeat kinase 2 augment kinase activity. *Proc Natl Acad Sci EE. UU*. 2005, 102: 16842–16847) y la autofosforilación en Ser1292 aumenta 4 veces (*Sheng Z, et al.:* Ser1292 autophosphorylation is an indicator of LRRK2 kinase activity and contributes to the cellular effects of PD mutations. *Sci Transl Med* 2012, 4:164ra161). Las mutaciones G2019S e I2020T se encuentran dentro del motivo DFG (DYGI en el caso de LRRK2), común a todas las cinasas, que controla la actividad catalítica. Se cree que estas mutaciones alteran la conformación inactiva y, por lo tanto, aumentan la actividad catalítica (*Schmidt SH, et al.*: The dynamic switch mechanism that leads to activation of LRRK2 is embedded in the DFGpsi motif in the kinase domain. *Proc Natl Acad Sci EE. UU*. 2019, 116:14979–14988). Varias de las mutaciones asociadas a la enfermedad de Parkinson anteriores (R1441C/G, Y1699C e I2020T) suprimen la fosforilación de

LRRK2 en Ser910 y Ser935, que a su vez reduce la asociación de LRRK2 con proteínas 14-3-3, que se cree que representan una forma inactiva de LRRK2 (*Nichols J, et al.*: 14-3-3 binding to LRRK2 is disrupted by multiple Parkinson's disease associated mutations and regulates cytoplasmic localisation. *Biochem J* 2010, 430:393–404).

[0008] Además, LRRK2 está vinculada a la PD hereditaria autosómica dominante a través de una mutación dentro de una región del cromosoma 12, denominada PARK8, que está vinculada al gen LRRK2 (*Funayama M, et al.*: A new locus for Parkinson's disease (PARK8) maps to chromosome 12p11,2-q13,1. *Ann Neurol* 2002, 51:296–301; *Zimprich A, et al*.: Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron* 2004, 44:601–607; *Paisan-Ruiz C, et al.*: Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. *Neuron* 2004, 44:595–600). LRRK2 se describió por primera vez como vinculada a la enfermedad de Parkinson hereditaria autosómica dominante en 1978, donde se rastreó a una familia en Japón (*Nukada H, et al.*: [A big family of paralysis agitans (author's transl)]. *Rinsho Shinkeigaku* 1978, 18:627–634). La mutación patógena de LRRK2 más común (G2019S) ocurre en el 4-8% de los casos familiares y el 1-3% de los casos esporádicos de PD. Además, la mutación G2019S es común entre los pacientes con PD de ascendencia selecta, con un 30-40% de los bereberes del norte de África y un 14% de los pacientes judíos que albergan la mutación.

[0009] Se ha propuesto que los inhibidores de cinasa LRRK2 tienen el potencial de tratar PD impulsada por mutación, donde hay un aumento en la actividad de LRRK2, tal como G2019S, y PD idiopática, donde la actividad de LRRK2 aumenta (*Chen J, et al.*: Leucine-rich repeat kinase 2 in Parkinson's disease: updated from pathogenesis to potential therapeutic target. *Eur Neurol* 2018, 79:256–265; *Alessi DR, et al.*: LRRK2 kinase in Parkinson's disease. *Science* 2018, 360:36–37; *Di Maio R, et al.*: LRRK2 activation in idiopathic Parkinson's disease. *Sci Transl Med* 2018, 10). Varias terapias están progresando en la clínica, incluidos los inhibidores de la cinasa LRRK2 que afectarán directamente la fosforilación de las dianas posteriores y los oligonucleótidos (ASO) infundidos directamente en el SNC para bloquear la traducción de la proteína LRRK2, reduciendo así los niveles de proteína LRRK2.

[0010] Los cuerpos de Lewy son el principal sello histológico de la PD. Los cuerpos de Lewy se componen principalmente de agregados de alfa-sinucleína, y las mutaciones en alfa-sinucleína que aumentan esta agregación también aumentan el riesgo de desarrollar PD (*Meade RM, et al.*: Alpha-synuclein structure and Parkinson's disease lessons and emerging principles. *Mol Neurodegener* 2019, 14. 29-29). El agotamiento de LRRK2 con ASO (*Zhao HT, et al.*: LRRK2 antisense oligonucleotides ameliorate a-synuclein inclusion formation in a Parkinson's disease mouse model. Molecular therapy*. Nucleic acids* 2017, 8:508–519) y se ha demostrado que la deleción de LRRK2 a nivel genómico reduce la patología mediada por alfa-sinucleína en modelos de ratón de PD (*Lin X,*

et al.: Leucine-rich repeat kinase 2 regulates the progression of neuropathology induced by Parkinson's-disease-related mutant alpha-synuclein. *Neuron* 2009, 64:807–827). Las mutaciones que aumentan la actividad de LRRK2, tales como G2019S, aumentan la agregación de alfa-sinucleína en neuronas y modelos de ratón de PD. Este aumento se revirtió con inhibidores de la cinasa LRRK2 (*Volpicelli-Daley LA, et al*. G2019S-LRRK2 Expression Augments α-Synuclein Sequestration into Inclusions in Neurons. *J Neurosci*. 2016 Jul 13; 36(28):7415-27. doi: 10,1523/JNEUROSCI,3642-15,2016). Hay algunas pruebas que sugieren que la forma mutante G2019S de LRRK2 es resistente a la inhibición por inhibidores de cinasa en el SNC, lo que reduce potencialmente su efecto modificador de la enfermedad (*Kelly K, et al*. The G2019S mutation in LRRK2 imparts resiliency to kinase inhibition. *Exp Neurol*,2018 Nov; 309:1-13). A pesar de que la mayoría de los casos de PD también tienen cuerpos de Lewy en el examen post mortem, los cuerpos de Lewy no están presentes en un gran número de casos de PD asociados a la mutación LRRK2 G2019S (*Kalia LV, et al.*: Clinical correlations with Lewy body pathology in LRRK2-related Parkinson disease. *JAMA neurol* 2015, 72:100–105). Además de que los cuerpos de Lewy son una característica común de la PD, la patología de Tau también es una característica importante de los portadores de la mutación LRRK2 en la autopsia (*Henderson MX, et al.*: Alzheimer's disease tau is a prominent pathology in LRRK2 Parkinson's disease. *Acta Neuropathol Commun* 2019, 7. 183-183). En un estudio, se observó patología de Tau en el 100% de los portadores de mutación de LRRK2, destacando así a LRRK2 como una diana importante que une la PD con la patología de Tau en el contexto de la PD, aunque el vínculo causal genético no fue tan fuerte entre LRRK2 y las tau-opatías primarias, como la parálisis supranuclear (PSP) o la degeneración corticobasal (CBD) (*Ross OA, et al*. (2006) Lrrk2 R1441 substitution and progressive supranuclear palsy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 32(1):23–25; Sanchez-Contreras M, et al. (2017) Study of LRRK2 variation in tauopathy: progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Mov Disord* 32(1):115–123). Recientemente se informó una variación común en el locus LRRK2 como determinante genético de la supervivencia de la PSP (*Jabbari E, et al.*, Common variation at the LRRK2 locus is associated with survival in the primary tauopathy progressive supranuclear palsy. bioRxiv 2020.02.04.932335; doi: https://doi.org/10.1101/2020.02.04.932335). Se ha informado que el aumento de la expresión de LRRK2 en PSP mediante el análisis de loci de rasgos cuantitativos de expresión (eQTL) puede dar como resultado un estado proinflamatorio inducido por microglía reactiva que impulsa la acumulación continua de proteína Tau mal plegada y la progresión clínica de la enfermedad. Las variantes funcionales de LRRK2 también se han relacionado con la enfermedad de Crohn y las reacciones inflamatorias de la lepra tipo 1 (*Hui KY, et al.* Functional variants in the LRRK2 gene confer shared effects on risk for Crohn's disease and Parkinson's disease. *Sci Transl Med*. 2018 Jan 10;10(423). pii: eaai7795. doi: 10,1126/scitranslmed.aai7795; *Fava et al*. Pleiotropic effects for Parkin and LRRK2

in leprosy type-1 reactions and Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci EE. UU.* 2019 Jul 30;116(31):15616-15624. doi: 10,1073/pnas,1901805116. Epub 2019 Jul 15).

[0011] LRRK2 se expresa altamente en el sistema inmunitario en neutrófilos, monocitos y macrófagos, así como en la microglía cerebral, y es un modulador de la regulación intrínseca de la activación microglial y de los procesos de degradación lisosómica (*Ma et al*. Genetic comorbidities in Parkinson's disease. *Hum Mol Genet*. 2014 Feb 1;23(3):831-41. doi: 10,1093/hmg/ddt465. Epub 2013 Sep 20, que fue revisado en *Schapansky et al*. The complex relationships between microglia, alpha-synuclein, and LRRK2 in Parkinson's disease. *Neuroscience*. 2015 Aug 27;302:74-88. doi: 10,1016/j.neuroscience,2014,09,049. Epub 2014 Oct 2). La activación prolongada de estas células inmunitarias a través de procesos de enfermedad de PD o mutaciones en LRRK2 podría aumentar la neuroinflamación y conducir a un mayor riesgo de desarrollar PD y/o patología de Tau. El tratamiento con agentes anti-TNF reduce el riesgo de desarrollar PD en un 78% en pacientes con trastorno inflamatorio intestinal (*Peter I, et al.*: Anti-tumor necrosis factor therapy and incidence of Parkinson disease among patients with inflammatory bowel disease. *JAMA Neurol* 2018), lo que demuestra el fuerte vínculo entre la inflamación y la PD. Además de la PD, LRRK2 se ha relacionado con otras enfermedades como cáncer, lepra y enfermedad de Crohn (*Lewis PA, Manzoni C*. LRRK2 and human disease: a complicated question or a question of complexes? (2012). *Sci Signal*. 5(207), pe2).

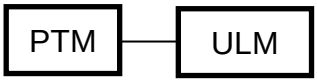
[0012] Existe una necesidad continua en la técnica de tratamientos eficaces para enfermedades y trastornos relacionados con LRRK2, por ejemplo, PD idiopática, PD asociada a la mutación de LRRK2 (por ejemplo, PD asociada a una o más mutaciones activadoras de LRRK2), tauopatías primarias (por ejemplo, parálisis supranuclear (PSP) o degeneración corticobasal (CBD)), demencia de cuerpos lascivos, enfermedad de Crohn, lepra (por ejemplo, lepra con reacciones inflamatorias de tipo 1) y/o neuroinflamación.

COMPENDIO

[0013] La presente descripción describe compuestos heterobifuncionales que funcionan para reclutar cinasa 2 repetida rica en leucina (LRRK2) a una ligasa de ubiquitina E3 para la ubiquitinación dirigida y la posterior degradación proteasómica, y métodos para producirlos y utilizarlos. Además, la descripción proporciona métodos para usar una cantidad eficaz de un compuesto de la presente descripción para el tratamiento o mejora de una afección de enfermedad, tal como una enfermedad o trastorno relacionado con LRRK2, por ejemplo, acumulación o hiperactividad de una proteína LRRK2 o una proteína LRRK2 mutada o una proteína LRRK2 mal plegada, o agregación o acumulación de alfa-sinucleína, o agregación o acumulación de Tau, o PD idiopática, o una PD asociada a una mutación de LRRK2 (por ejemplo, PD asociada con una o más mutaciones

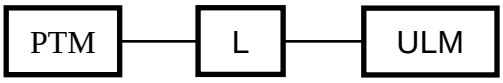
activadoras de LRRK2), o una tauopatía primaria (por ejemplo, parálisis supranuclear (PSP) o degeneración corticobasal (CBD)), o demencia de cuerpos de lewy, o enfermedad de Crohn, o lepra (por ejemplo, lepra con reacciones inflamatorias tipo 1), o neuroinflamación.

[0014] Como tal, en un aspecto, la descripción proporciona compuestos heterobifuncionales, que comprenden un resto de unión a ligasa de ubiquitina E3 (es decir, un ligando para una ligasa de ubiquitina E3 (un grupo "ULM")), y un resto que se une a LRRK2 o una versión mutada de este (es decir, un resto de direccionamiento a proteínas o grupo "PTM", es decir, un ligando de direccionamiento a LRRK2 o un grupo "LTM") de modo que la proteína LRRK2 se coloque cerca de la ligasa de ubiquitina para efectuar la ubiquitinación y la posterior degradación (y/o inhibición) de la proteína LRRK2. En una modalidad preferida, la ULM (resto de unión a ubiquitinación ligasa) es un resto de unión a ubiquitina ligasa (CLM) de cereblon E3. Por ejemplo, la estructura del compuesto bifuncional se puede representar como:



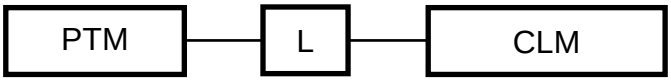
[0015] Las posiciones respectivas de los restos PTM y ULM (por ejemplo, CLM), así como su número como se ilustra en la presente, se proporcionan solo a modo de ejemplo y no se pretende que limiten los compuestos de ninguna manera. Como entendería el experto en la técnica, los compuestos bifuncionales como se describen en la presente se pueden sintetizar de modo que el número y la posición de los restos funcionales respectivos se puedan variar según se desee.

[0016] En determinadas modalidades, el compuesto bifuncional comprende además un enlazador químico (“L”). En este ejemplo, la estructura del compuesto bifuncional se puede representar como:



donde PTM es un resto dirigido a LRRK2 (LTM), L es un enlazador, por ejemplo, un enlace o un grupo de enlace químico que acopla PTM a ULM, y ULM es un resto de unión a ubiquitina ligasa (CLM) de cereblon E3.

[0017] Por ejemplo, la estructura del compuesto bifuncional se puede representar como:



en donde: PTM es un resto dirigido a LRRK2 (LTM); «L» es un enlazador (por ejemplo, un enlace o un grupo de enlace químico) que acopla PTM y CLM; y CLM es un resto de unión a ubiquitina ligasa de cereblon E3 que se une a cereblon.

[0018] En cualquiera de los aspectos o modalidades descritos en la presente, la PTM es una micromolécula que se une a LRRK2 o un mutante de este. En cualquiera de los aspectos o modalidades descritos en la presente, la PTM es una micromolécula que se une a LRRK2. En cualquiera de los aspectos o modalidades descritos en la presente, la PTM es una micromolécula que se une tanto a una proteína de tipo salvaje de LRRK2 como a un mutante de LRRK2, tal como un mutante de LRRK2 que incluye una o más mutaciones que se seleccionan de G2019S, I2020T, N1437H, R1441G/C/H e Y1699C. En cualquiera de los aspectos o modalidades descritos en la presente, la PTM es una micromolécula que se une tanto a una proteína de tipo salvaje LRRK2 como a un mutante de LRRK2 tal como, de modo no taxativo, G2019S, I2020T, N1437H, R1441G/C/H, Y1699C o una combinación de estos. En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, la micromolécula se une a LRRK2 como se describe en la presente.

[0019] En una modalidad, la CLM comprende un grupo químico derivado de una imida, una tioimida, una amida o una tioamida. En una modalidad particular, el grupo químico es un grupo ftalimido, o un análogo o derivado de este. En una modalidad determinada, la CLM se selecciona de talidomida, lenalidomida, pomalidomida, análogos de estas, isósteros de estas y derivados de estas. Otros CLM contemplados se describen en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.° 2015/0291562, que se incorpora a la presente mediante referencia en su totalidad.

[0020] En determinadas modalidades, «L» es un enlace. En modalidades adicionales, el enlazador "L" es un conector con un número de átomos lineales distintos de hidrógeno en el intervalo de 1 a 20. El conector «L» puede contener, de modo no taxativo, uno o más grupos funcionales tales como éter, amida, alcano, alqueno, alquino, cetona, hidroxilo, ácido carboxílico, tioéter, sulfóxido y sulfona. El enlazador puede contener restos aromáticos, heteroaromáticos, cíclicos, bicíclicos o tricíclicos. La sustitución con halógeno, tal como Cl, F, Br e I se puede incluir en el enlazador. En el caso de la sustitución de flúor, se pueden incluir flúor único o múltiple.

[0021] En determinadas modalidades, CLM es un derivado de piperidina-2,6-diona, donde la piperidina-2,6-diona puede estar sustituida en la posición 3, y la sustitución en 3 puede ser heteroaromática bicíclica con el enlace como enlace C-N o enlace C-C. Los ejemplos de CLM pueden ser, de modo no taxativo, pomalidomida, lenalidomida y talidomida y sus análogos.

[0022] En un aspecto adicional, la descripción proporciona composiciones terapéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto como se describe en la presente, o una forma de sal de este, y un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones terapéuticas se pueden usar para desencadenar la degradación dirigida de LRRK2 o una versión mutada de esta y/o la inhibición de LRRK2 o una versión mutada de esta, en un paciente o sujeto, por ejemplo, un animal tal como un ser humano, y se pueden usar para tratar o mejorar uno o más estados de enfermedad, afecciones o síntomas relacionados causalmente con LRRK2 o una versión mutada de esta,

tratamiento que se logra mediante la degradación o inhibición de la proteína LRRK2 o una versión mutada de esta, o controlar o disminuir los niveles de proteína LRRK2 o niveles de proteína de una versión mutada de esta, en un paciente o sujeto. En determinadas modalidades, las composiciones terapéuticas como se describen en la presente se pueden utilizar para efectuar la degradación de LRRK2, o una forma mutante de esta, para el tratamiento o mejora de una enfermedad tal como, por ejemplo, acumulación o sobreactividad de LRRK2, agregación o acumulación de alfa-sinucleína, agregación o acumulación de Tau, PD idiopática, PD asociada a mutación de LRRK2 (por ejemplo, PD asociada con una o más mutaciones activadoras de LRRK2), tauopatías primarias (por ejemplo, parálisis supranuclear (PSP) o degeneración corticobasal (CBD)), demencia de cuerpos de Lewy, enfermedad de Crohn, lepra (por ejemplo, lepra con reacciones inflamatorias de tipo 1) y/o neuroinflamación.

[0023] En aun otro aspecto, la presente descripción proporciona un método para ubiquitinar LRRK2 o una forma mutada de esta en una célula. En determinadas modalidades, el método comprende administrar un compuesto heterobifuncional como se describe en la presente que comprende una PTM que se une a LRRK2 o una forma mutante de esta, y una CLM, preferentemente unida a través de un resto enlazador químico, como se describe o ejemplifica en la presente, para efectuar la degradación de la proteína LRRK2 o forma mutante de esta. Aunque no desean limitarse a la teoría, los inventores creen que, de acuerdo con la invención, la poliubiquitinación de la proteína mutante o de tipo salvaje de LRRK2 se producirá cuando se coloque cerca de la ubiquitina ligasa E3 mediante el uso del compuesto heterobifuncional, lo que desencadenará la degradación posterior de la proteína mutante o LRRK2 mediante la vía proteasómica y el control o la reducción de los niveles de proteína LRRK2 en las células, tales como las células de un sujeto que necesite dicho tratamiento. El control o reducción en los niveles de la proteína LRRK2 o forma mutada de la misma proporcionado por la presente descripción proporciona tratamiento de un estado de enfermedad, afección o síntoma relacionado causalmente con LRRK2, como se modula a través de una disminución de la cantidad de proteína LRRK2 o forma mutada de la misma en células del sujeto.

[0024] En aun otro aspecto, la descripción proporciona métodos para tratar o mejorar una enfermedad, afección o síntoma de esta relacionada causalmente con LRRK2 o forma mutada de esta en un sujeto o un paciente, por ejemplo, un animal tal como un ser humano, que comprende administrarle a un sujeto que lo necesite una composición que comprende una cantidad eficaz, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz, de un compuesto heterobifuncional como se describe en la presente o forma de sal de este, y un portador farmacéuticamente aceptable, en donde la composición es eficaz para tratar o mejorar la enfermedad o trastorno o síntoma de este en el sujeto.

[0025] En otro aspecto, la descripción proporciona métodos para identificar los efectos de la degradación de la proteína LRRK2 en un sistema biológico mediante el uso de compuestos de acuerdo con la presente descripción.

[0026] En otro aspecto, la descripción proporciona procesos e intermedios para elaborar un compuesto heterobifuncional de la presente descripción capaz de ubiquitinación dirigida y degradación de la proteína LRRK2 en una célula (por ejemplo, *in vivo* o *in vitro*).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0027] Las figuras adjuntas, que se incorporan y forman parte de la memoria descriptiva, ilustran varias modalidades de la presente descripción y, junto con la descripción, sirven para explicar los principios de la descripción. Los dibujos tienen únicamente el fin de ilustrar modalidades de la descripción y no deben interpretarse como que limitan la descripción. Otros objetivos, características y ventajas de la descripción resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada tomada en conjunto con las figuras adjuntas que muestran modalidades ilustrativas de la descripción.

[0028] **Figuras 1A y 1B**. Ilustración del principio general para compuestos heterobifuncionales degradantes de proteínas. Figura 1A. Los compuestos de degradación de proteínas heterobiofuncionales de ejemplo comprenden un resto de direccionamiento de proteínas (PTM; *rectángulo sombreado oscuro*), un resto de unión a ligasa de ubiquitina (ULM; *triángulo ligeramente sombreado*) y, opcionalmente, un resto enlazador (L; *línea negra*) que acopla el PTM al ULM. La Figura 1B ilustra el uso funcional de los compuestos de degradación de proteínas heterobifuncionales (conocidos comercialmente como compuestos degradadores de proteínas PROTAC®) como se describe en la presente. Brevemente, el ULM (triángulo) reconoce y se une a una ubiquitina ligasa E3 específica, y el PTM (rectángulo grande) se une y recluta una proteína diana poniéndola muy cerca de la ubiquitina ligasa E3. Típicamente, la ubiquitina ligasa E3 se compleja con una proteína conjugada con ubiquitina E2 (E2), y ya sea sola o a través de la proteína E2 cataliza la unión de múltiples moléculas de ubiquitina (*círculos negros*) a una lisina en la proteína objetivo a través de un enlace isopéptido. Por lo tanto, la proteína poliubiquitinada (*extremo derecho*) ha sido objeto de degradación por parte de la maquinaria proteosómica de la célula.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0029] En la presente se describen compuestos, composiciones y métodos que se relacionan con el sorprendente descubrimiento de que una ubiquitina ligasa E3 (por ejemplo, una ubiquitina ligasa de cereblon E3) ubiquitina la proteína LRRK2 o una forma mutada de la misma una vez que la ubiquitina ligasa E3 y la proteína LRRK2 se colocan en proximidad a través de un compuesto bifuncional que se une tanto a la ubiquitina ligasa E3 como a la proteína LRRK2. Por consiguiente,

la presente descripción proporciona compuestos y composiciones que comprenden un resto de unión a la ligasa de ubiquitina E3 ("ULM") acoplado por un enlace o grupo de unión química (L) a un resto de direccionamiento a proteínas ("PTM") que se dirige a la proteína LRRK2, que da como resultado la ubiquitinación de la proteína LRRK2 y que conduce a la degradación de la proteína LRRK2 por el proteasoma (*véase* la Figura 1).

[0030] En un aspecto, la descripción proporciona compuestos en los que la PTM se une a la proteína LRRK2 y/o una forma mutada de esta. La presente descripción también proporciona una biblioteca de composiciones y el uso de esta para producir la degradación dirigida de la proteína LRRK2 en una célula.

[0031] En determinados aspectos, la presente descripción proporciona compuestos heterobifuncionales que comprenden un ligando, por ejemplo, un ligando de micromolécula (es decir, que tiene un peso molecular inferior a 2000, 1000, 500 o 200 Dalton), que es capaz de unirse a una ligasa de ubiquitina E3, tal como cereblon. Los compuestos también comprenden un resto de micromolécula que es capaz de unirse a la proteína LRRK2 o forma mutada de la misma de tal manera que la proteína LRRK2 o forma mutada se coloca cerca de la ubiquitina ligasa para efectuar la ubiquitinación y degradación (y/o inhibición) de la proteína LRRK2 o forma mutada. "micromolécula" significa, además de lo anterior, que la molécula no es peptidilo, es decir, no se considera un péptido, por ejemplo, comprende menos de 4, 3 o 2 residuos de aminoácidos. De acuerdo con la presente descripción, cada una de las PTM, ULM y molécula heterobifuncional es una micromolécula.

[0032] El término «LRRK2», tal como se usa a lo largo de la memoria descriptiva, a menos que se indique específicamente lo contrario, pretende incluir tanto LRRK2 de tipo salvaje como formas mutantes de este, tal como una proteína mutante de LRRK2 que incluye una o más mutaciones que se seleccionan de G2019S, I2020T, N1437H, R1441G/C/H e Y1699C.

[0033] A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la técnica a la que pertenece la presente descripción. La terminología utilizada en la descripción es solo para describir modalidades particulares y no pretende limitar la descripción.

[0034] Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que cada valor intermedio en el intervalo, hasta una décima parte de la unidad del límite inferior, a menos que el contexto indique claramente lo contrario (como en el caso de un grupo que contiene una cantidad de átomos de carbono, en cuyo caso se proporciona cada número de átomos de carbono que se encuentra dentro del intervalo), entre el límite superior e inferior de ese intervalo y cualquier otro valor establecido o intermedio en ese intervalo establecido, se incluye dentro de la descripción. Los límites superior e inferior de estos intervalos más pequeños pueden incluirse independientemente en los

intervalos más pequeños y también se encuentran comprendidos dentro de la descripción, sujetos a cualquier límite específicamente excluido en el intervalo establecido. Cuando el intervalo indicado incluye uno o ambos de los límites, los intervalos que excluyen uno o ambos de esos límites incluidos también se incluyen en la descripción.

[0035] Los siguientes términos se utilizan para describir la presente descripción. En los casos en que un término no se define específicamente en la presente, los expertos en la técnica le dan a ese término un significado reconocido en la técnica al aplicar ese término en contexto a su uso en la descripción de la presente descripción.

[0036] Los artículos «un» y «una» como se usan en la presente y en las reivindicaciones adjuntas se usan en la presente para referirse a uno o más de uno (es decir, al menos uno) del objeto gramatical del artículo a menos que el contexto indique claramente lo contrario. A modo de ejemplo, «un elemento» significa un elemento o más de un elemento, a menos que se indique lo contrario.

[0037] En las reivindicaciones, así como en la memoria descriptiva anterior, todas las frases de transición tales como "que comprende", "que incluye", "que lleva", "que tiene", "que contiene", "que implica", "que sostiene", "compuesto de" y similares deben entenderse como abiertas, es decir, que significan que incluyen, de modo no taxativo. Solo las frases de transición "que consiste en" y "que consiste esencialmente en" serán frases de transición cerradas o semicerradas, respectivamente, como se establece en el Manual de Procedimientos de Examen de Patentes de la Oficina de Patentes de los Estados Unidos, Sección 2111,03.

[0038] También debe entenderse que, en determinados métodos o procesos descritos en la presente que incluyen más de una etapa o acto, el orden de las etapas o actos del método no se limita necesariamente al orden en el que se mencionan las etapas o actos del método, a menos que el contexto indique lo contrario.

[0039] Los términos "administración conjunta" y "administración conjunta" o "terapia de combinación" se refieren tanto a la administración simultánea (administración de dos o más agentes terapéuticos al mismo tiempo) como a la administración variable en el tiempo (administración de uno o más agentes terapéuticos en un momento diferente al de la administración de un agente o agentes terapéuticos adicionales), siempre que los dos o más agentes terapéuticos estén presentes en el paciente en cierta medida, preferentemente en cantidades eficaces, al mismo tiempo. En determinados aspectos preferidos, uno o más de los compuestos heterobifuncionales descritos en la presente se coadministran con al menos un agente bioactivo adicional, por ejemplo, un agente anticancerígeno. En aspectos particularmente preferidos, la coadministración de dichos compuestos da como resultado una actividad y/o terapia sinérgica tal como, por ejemplo, actividad anticancerígena.

[0040] El término «compuesto», tal como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, se refiere a cualquier compuesto heterobifuncional específico descrito en la presente, sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de este y formas deuteradas de cualquiera de las moléculas mencionadas anteriormente, cuando corresponda. Los compuestos deuterados contemplados son aquellos en los que uno o más de los átomos de hidrógeno contenidos en la molécula de fármaco se han reemplazado por deuterio. Dichos compuestos deuterados tienen preferentemente una o más propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas mejoradas (por ejemplo, vida media más larga) en comparación con el compuesto "no deuterado" equivalente.

[0041] El término «ubiquitina ligasa» hace referencia a una familia de proteínas que facilitan la transferencia de una o más ubiquitinas a una proteína sustrato específica. La adición de una cadena de varias ubiquitinas (poliubiquitinación) se dirige a la proteína sustrato para su degradación. Por ejemplo, cereblon es una ligasa de ubiquitina E3 que sola, o en combinación con una enzima de conjugación de ubiquitina E2, puede provocar en última instancia la unión de una cadena de cuatro ubiquitinas a un residuo de lisina en la proteína diana, dirigiéndose de este modo a la proteína para su degradación por el proteasoma. La ubiquitina ligasa participa en la poliubiquitinación de modo que una primera ubiquitina se une a una lisina en la proteína diana; una segunda ubiquitina se une a la primera; una tercera se une a la segunda y una cuarta se une a la tercera. Dicha poliubiquitinación marca las proteínas para la degradación por el proteasoma.

[0042] El término «paciente» o «sujeto» se utiliza a lo largo de la memoria descriptiva para describir un animal, preferentemente un ser humano o un animal doméstico, al que se proporciona tratamiento, incluido tratamiento profiláctico, con las composiciones de acuerdo con la presente descripción. Para el tratamiento de aquellas enfermedades, afecciones o síntomas que son específicos para un animal específico, tal como un paciente humano, el término «paciente» se refiere a ese animal específico, que incluye un animal doméstico tal como un perro o gato, o un animal de granja tal como un caballo, vaca, oveja, etc. En general, en la presente descripción, los términos «paciente» y «sujeto» se refieren a un paciente humano a menos que se indique o implique lo contrario a partir del contexto del uso del término.

[0043] Los términos «eficaz» y «terapéuticamente eficaz» se usan para describir una cantidad de un compuesto o composición que, cuando se usa dentro del contexto de su uso previsto, y ya sea en una sola dosis o, más preferentemente, después de múltiples dosis dentro del contexto de un régimen de tratamiento, produce un resultado previsto, tal como una mejora en una enfermedad o afección, o mejora o reducción en uno o más síntomas asociados con una enfermedad o afección. Los términos «eficaz» y «terapéuticamente eficaz» incluyen todos los demás términos «cantidad eficaz» o «concentración eficaz», que se describen o utilizan de otro modo en la presente solicitud.

[0044] **<u>Compuestos y composiciones</u>**

[0045] En un aspecto, la descripción proporciona compuestos heterobifuncionales que comprenden un resto de unión a ligasa de ubiquitina E3 ("ULM") que es un resto de unión a ligasa de ubiquitina E3 de cereblon (un "CLM"). El CLM se acopla covalentemente a un resto de direccionamiento a proteínas (PTM) que se une a la proteína, cuyo acoplamiento es directamente mediante un enlace o mediante un grupo de unión química (L) de acuerdo con la estructura:

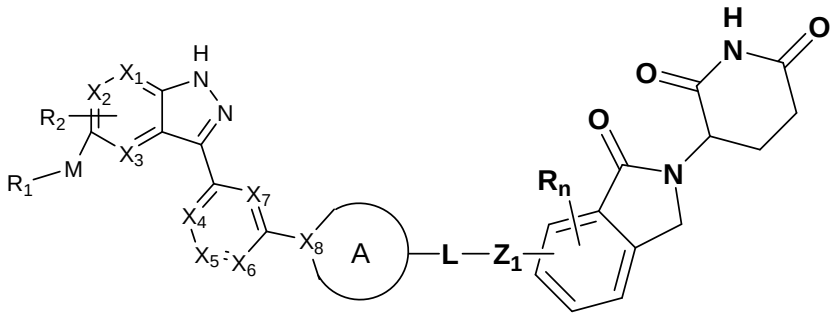
(A) PTM-L-CLM

en donde L es el enlace o grupo de enlace químico, y PTM es un resto de direccionamiento a proteínas que se une a la proteína LRRK2 o una forma mutante de la misma, por ejemplo, G2019S, donde la PTM es un resto de direccionamiento a LRRK2 (LTM). El término CLM incluye todos los restos de unión a cereblón.

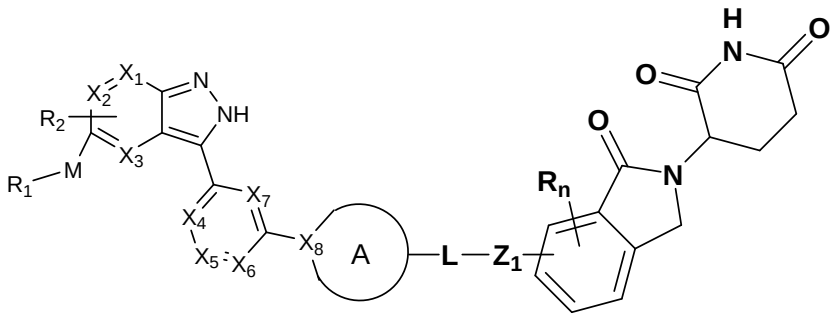
[0046] En cualquiera de los aspectos o modalidades, la CLM demuestra una concentración inhibidora semimáxima (IC_{50}) para la ubiquitina ligasa E3 (por ejemplo, ubiquitina ligasa de cereblon E3) inferior a aproximadamente 200 µM. El IC_{50} se puede determinar de acuerdo con cualquier método adecuado conocido en la técnica, por ejemplo, un ensayo de polarización fluorescente.

[0047] En determinadas modalidades, los compuestos heterobifuncionales descritos en la presente demuestran una IC_{50} o una concentración de degradación máxima media (DC_{50}) inferior a aproximadamente 100, 50, 10, 1, 0,5, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005, 0,001 mM o inferior a aproximadamente 100, 50, 10, 1, 0,5, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005, 0,001 µM o inferior a aproximadamente 100, 50, 10, 1, 0,5, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005, 0,001 nM o inferior a aproximadamente 100, 50, 10, 1, 0,5, 0,1, 0,05, 0,01, 0,005, 0,001 pM.

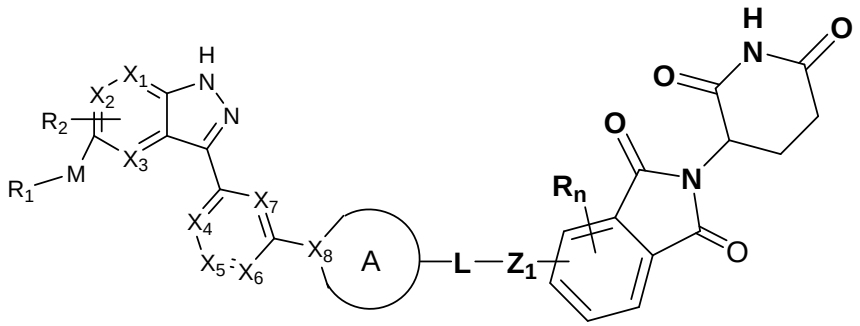
[0048] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, el compuesto heterobifuncional está representado por la estructura química:



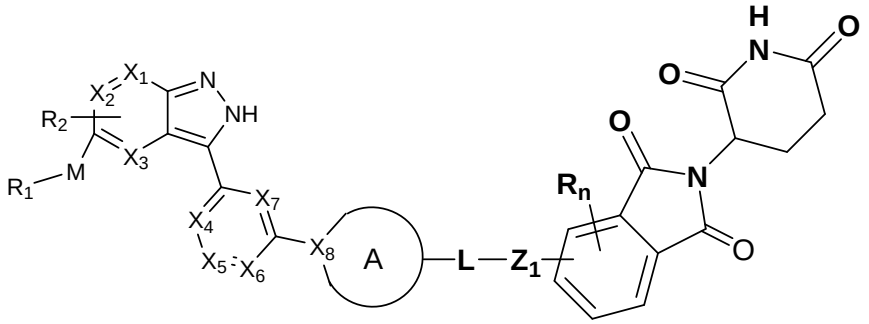
o



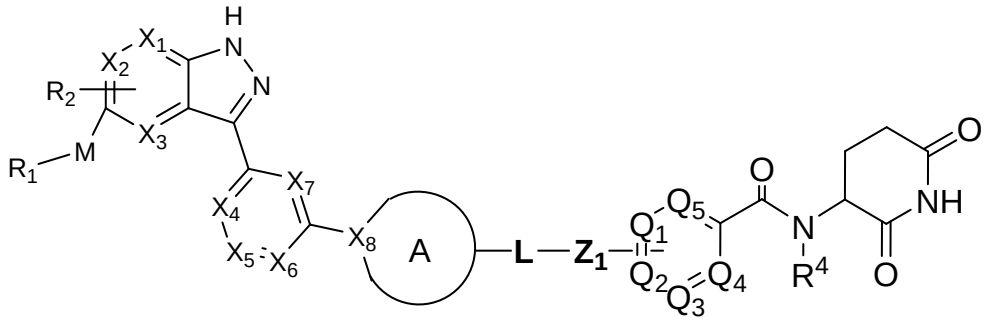
(Fórmula Ia),



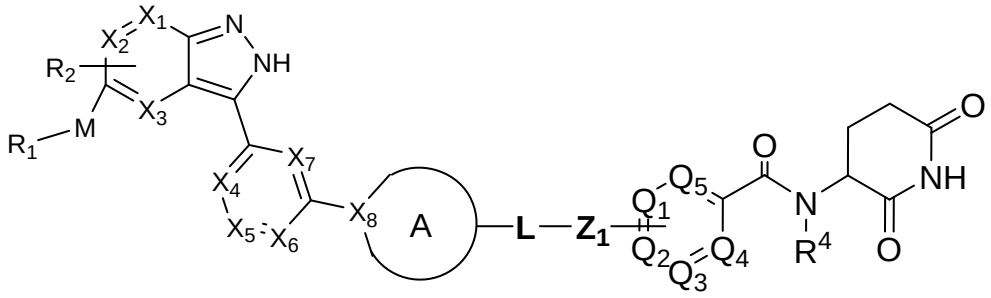
o



(Fórmula Ib),



o



(Fórmula Ic),

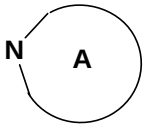
en donde:

Z_1 es un grupo R de un CLM tal como se describe en cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente que se modifica para unirse covalentemente a L, tal como un grupo que se selecciona de un enlace, -C(=O)-, -CONR'-, -O-, -NR'-, un carbono compartido con un grupo cíclico de L o un nitrógeno compartido con un grupo cíclico de L;

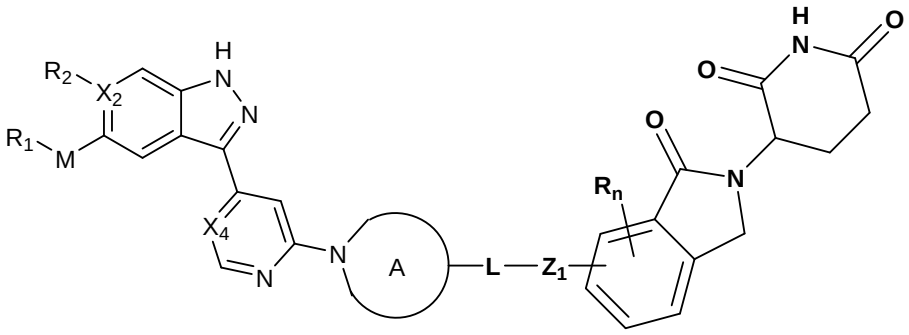
n es un número entero de 0 a 3 (por ejemplo, 0, 1, 2 o 3);

R se selecciona de un enlace, H, O, OH, N, NH, NH_2, Cl, -F, -Br, -I, metilo, alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido),

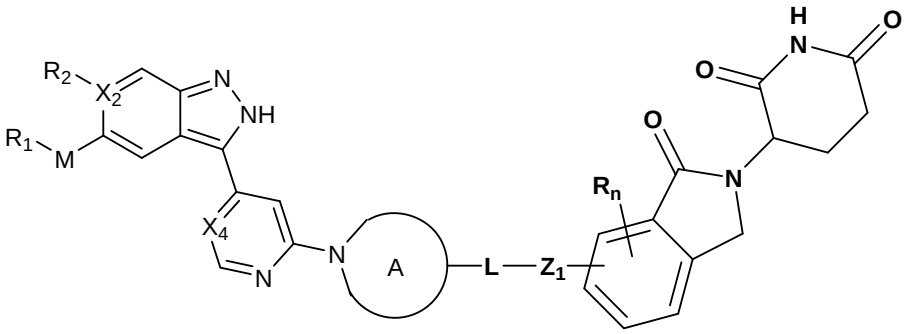
alcoxi lineal o ramificado opcionalmente sustituido (por ejemplo, alcoxi C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido), -alquil-arilo (por ejemplo, un -alquil-arilo que comprende al menos uno de alquilo C1-C6, arilo C4-C7 o una combinación de estos), arilo (por ejemplo, arilo C5-C7), amina, amida o carboxi; y

Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Q_5, R^4, L, R_1, R_2, M, X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6, X_7, X_8, y  se definen como en cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente.

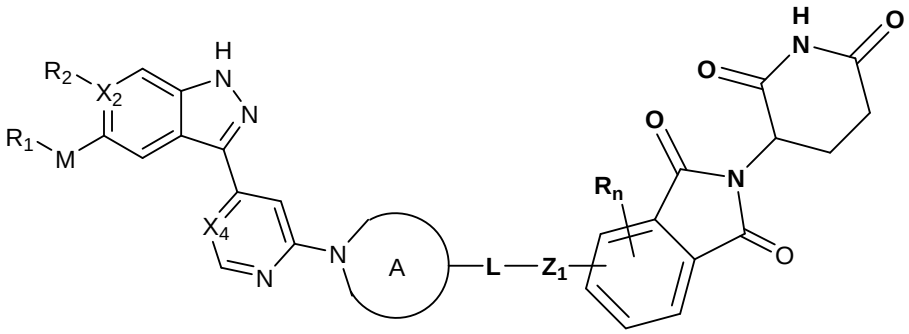
[0049] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, el compuesto heterobifuncional está representado por la estructura química:



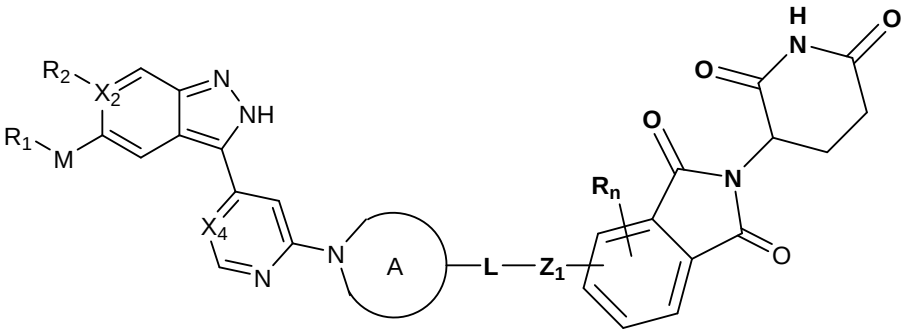
o



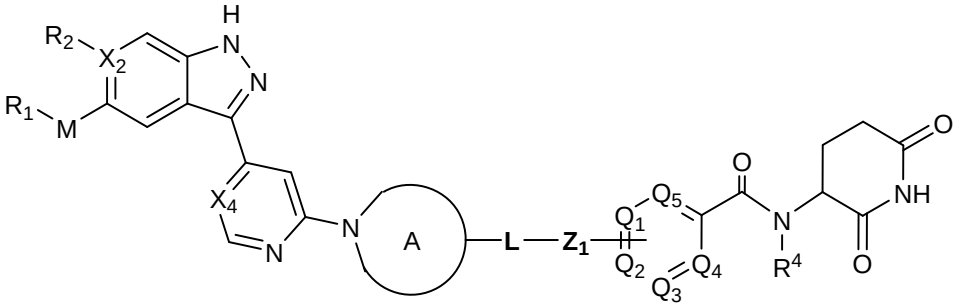
(Fórmula IIa),



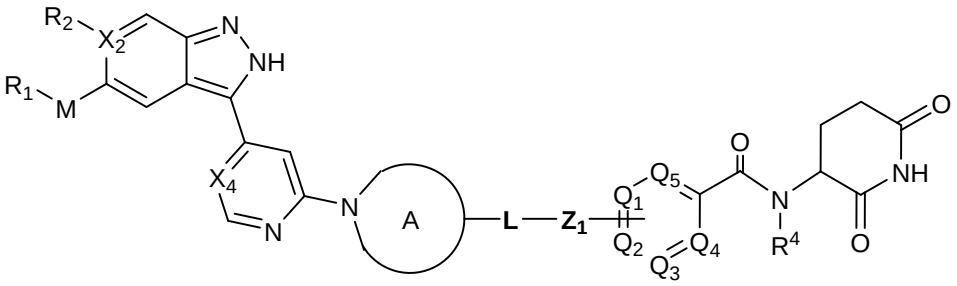
o



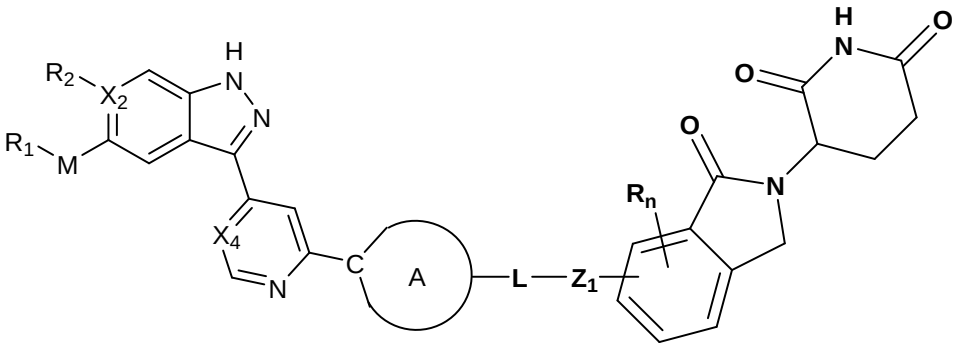
(Fórmula IIb),



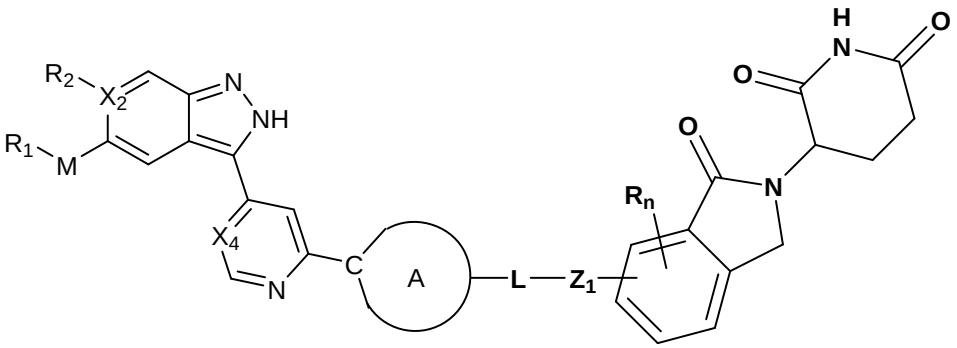
o



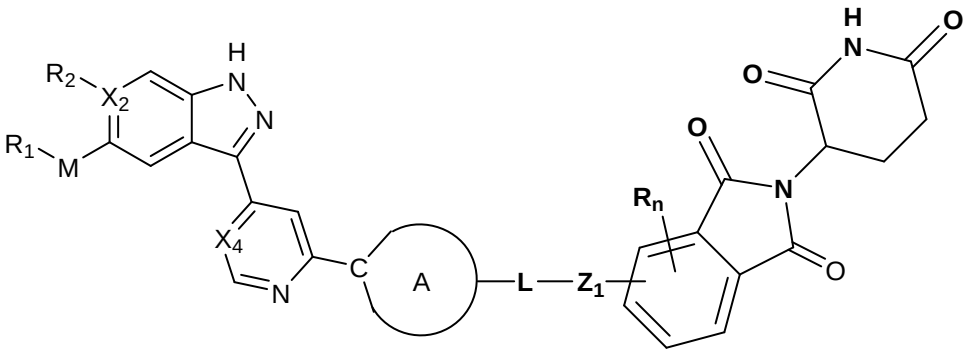
(Fórmula IIc),



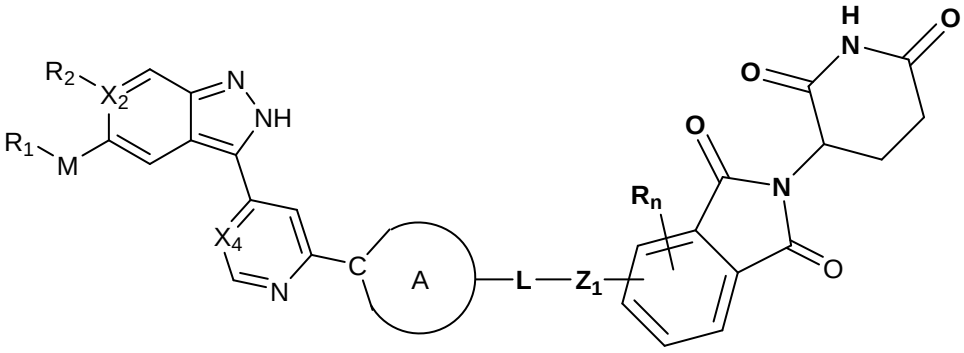
o



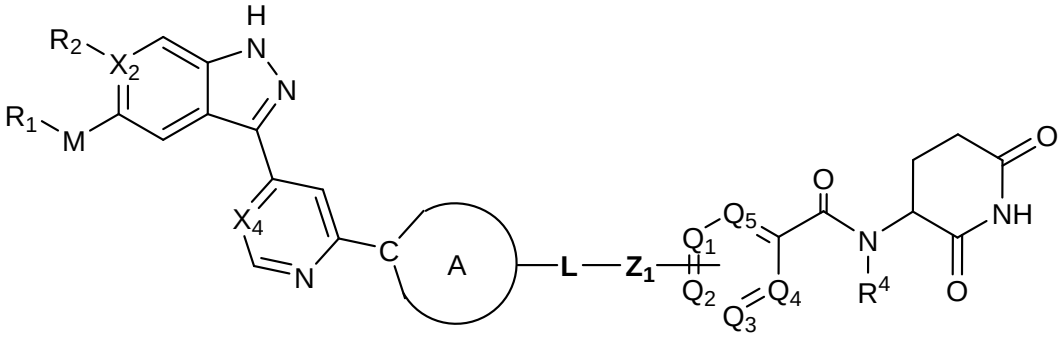
(Fórmula IId),



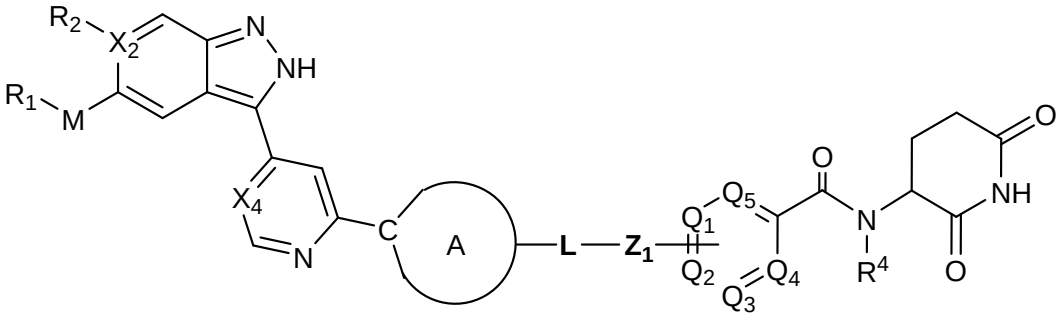
o



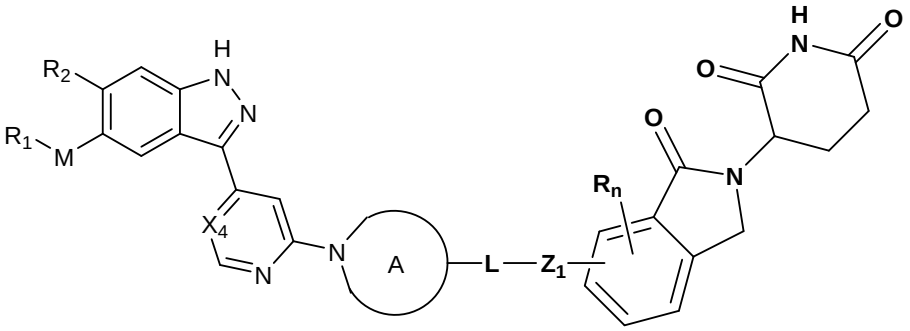
(Fórmula IIe),



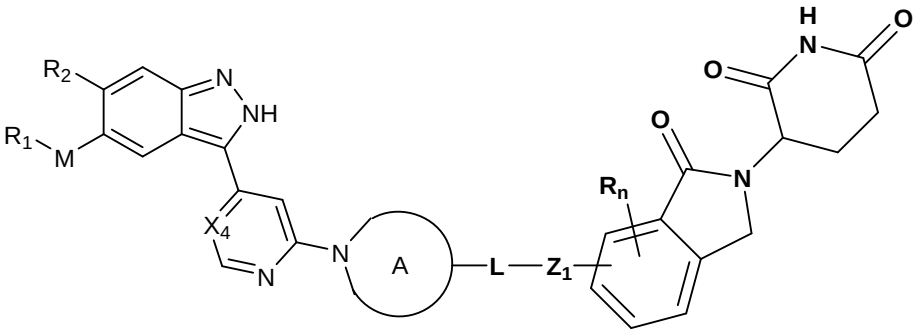
o



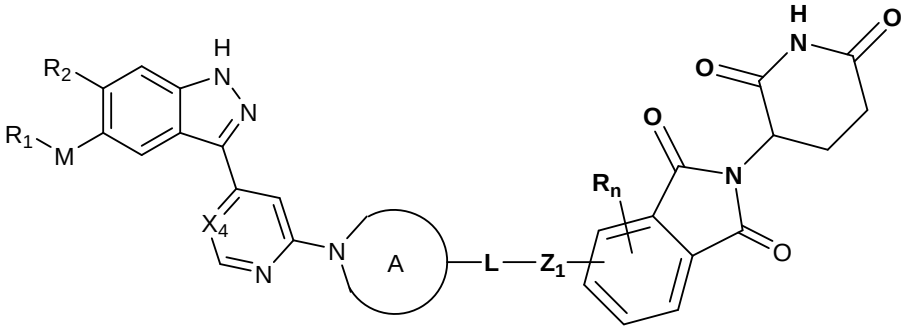
(Fórmula IIf),



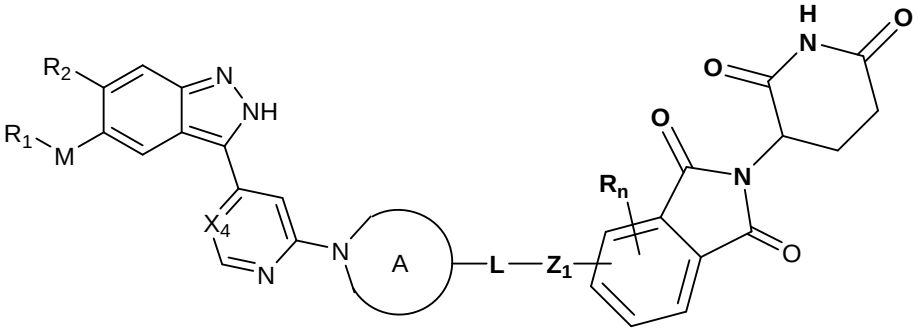
o



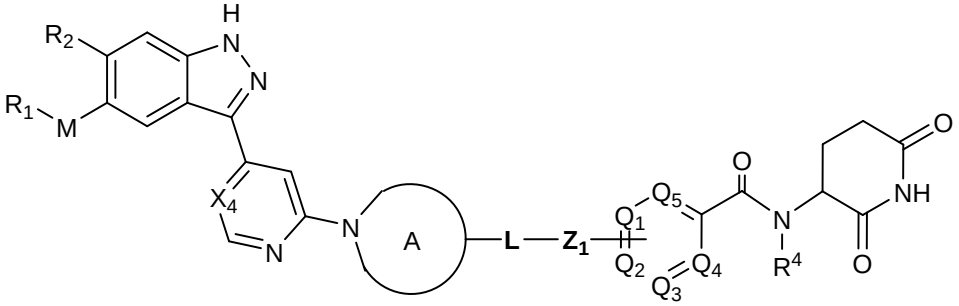
(Fórmula Va),



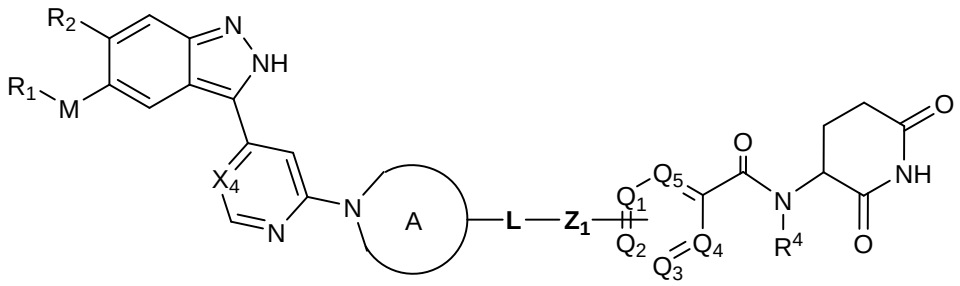
o



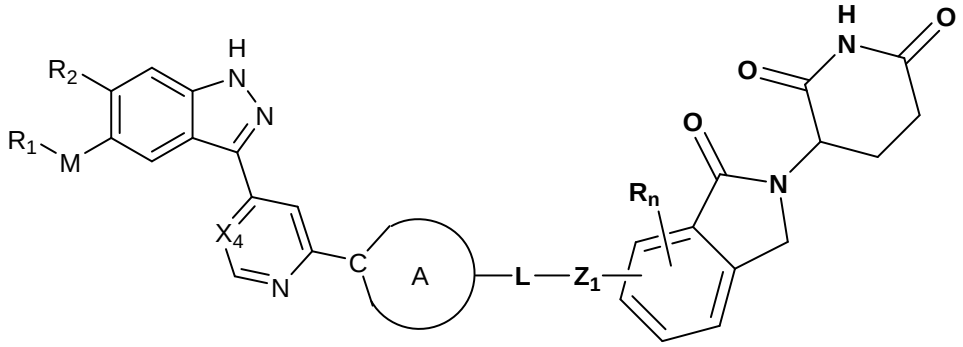
(Fórmula Vb),



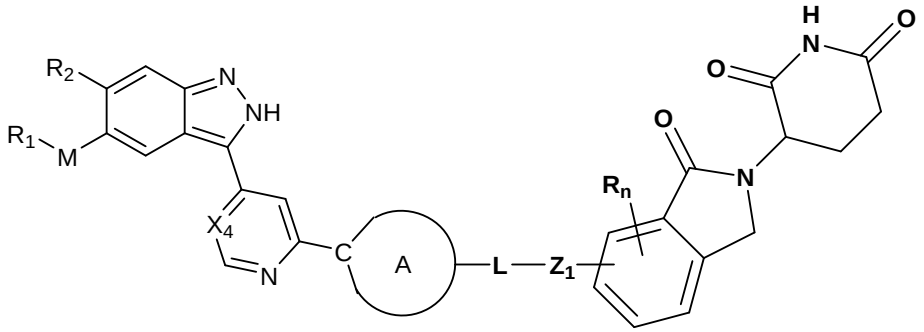
o



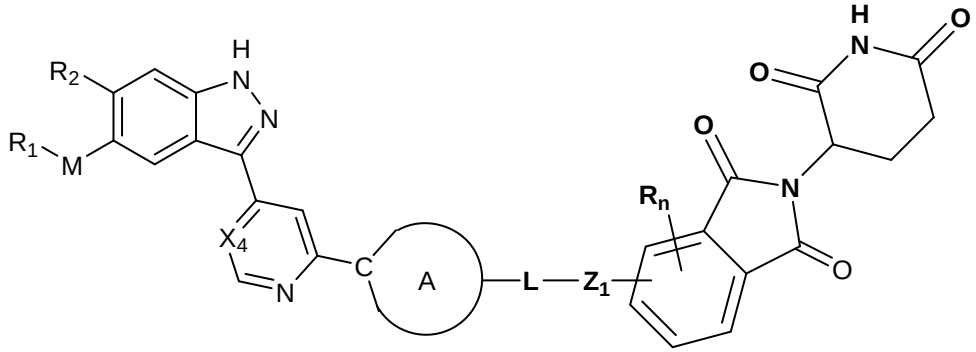
(Fórmula Vc),



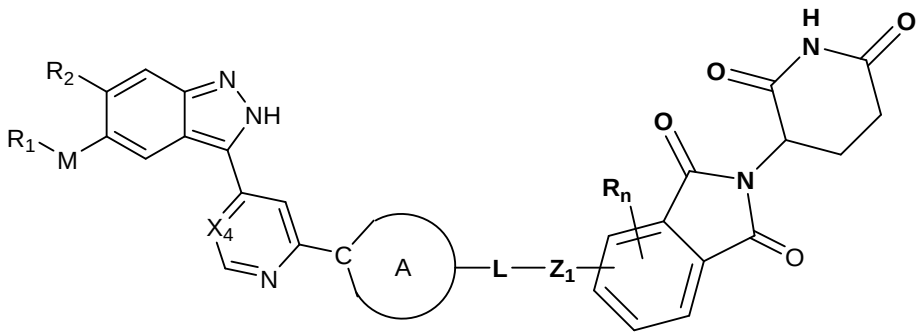
o



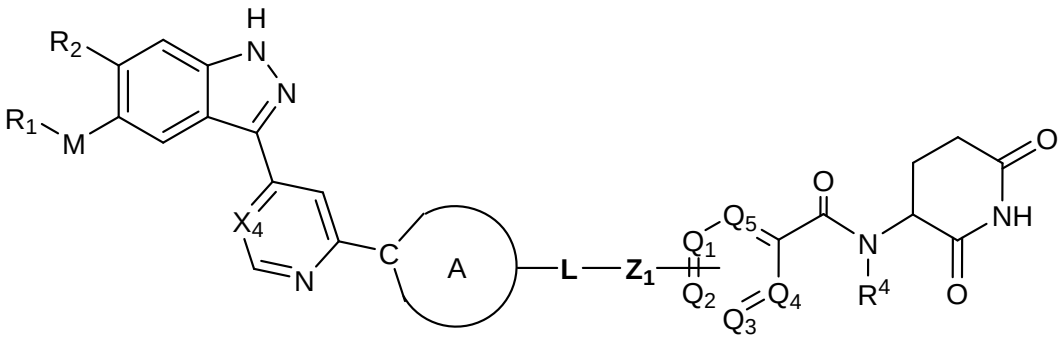
(Fórmula Vd),



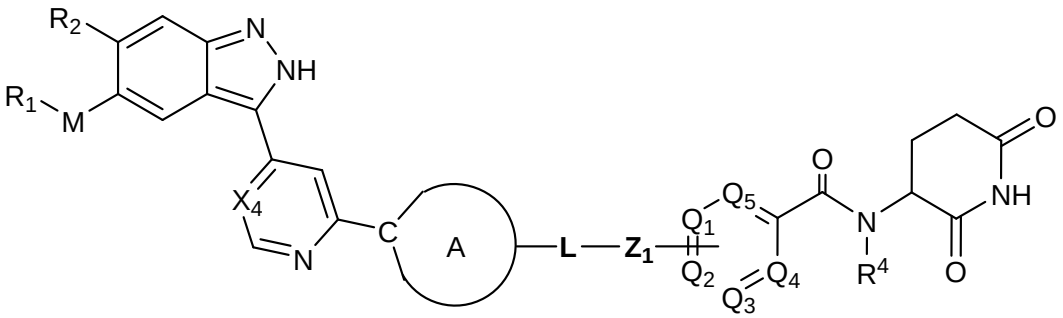
o



(Fórmula Ve),



o



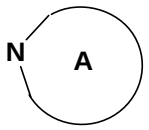
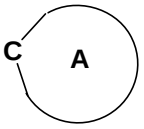
(Fórmula Vf),

en donde:

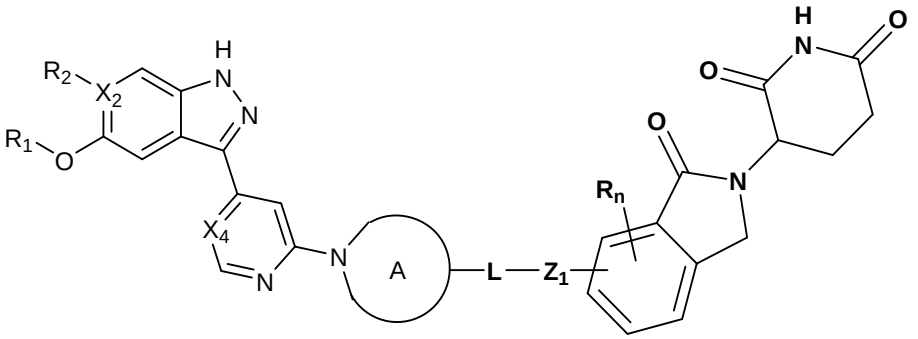
Z_1 es un grupo R de un CLM tal como se describe en cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente que se modifica para unirse covalentemente a L, tal como un grupo que se selecciona de un enlace, -C(=O)-, -CONR'-, -O-, -NR'-, un carbono compartido con un grupo cíclico de L o un nitrógeno compartido con un grupo cíclico de L;

n es un número entero de 0 a 3 (por ejemplo, 0, 1, 2 o 3);

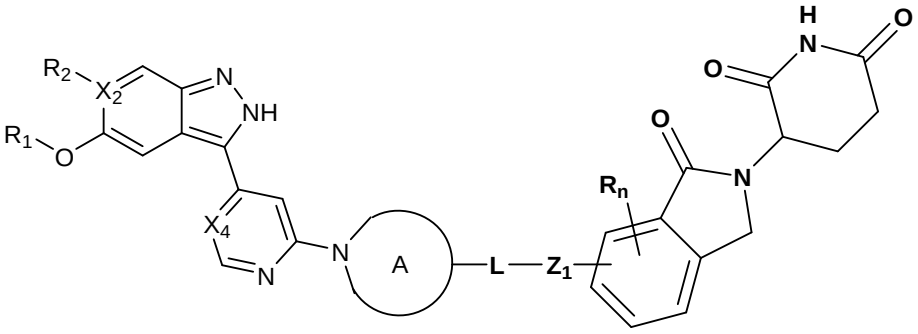
R se selecciona de un enlace, H, O, OH, N, NH, NH_2, Cl, -F, -Br, -I, metilo, alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido), alcoxi lineal o ramificado opcionalmente sustituido (por ejemplo, alcoxi C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido), -alquil-arilo (por ejemplo, un -alquil-arilo que comprende al menos uno de alquilo C1-C6, arilo C4-C7 o una combinación de estos), arilo (por ejemplo, arilo C5-C7), amina, amida o carboxi; y

Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Q_5, R^4, L, R_1, R_2, R^4, X_2, X_4  , y  se definen como en cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente.

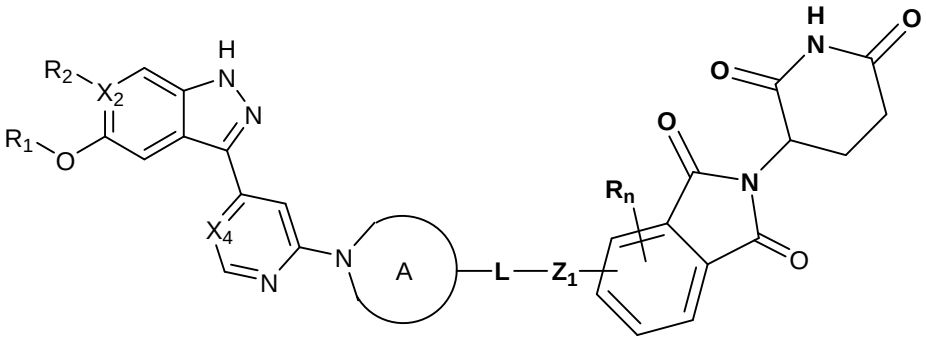
[0050] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, el compuesto heterobifuncional está representado por la estructura química:



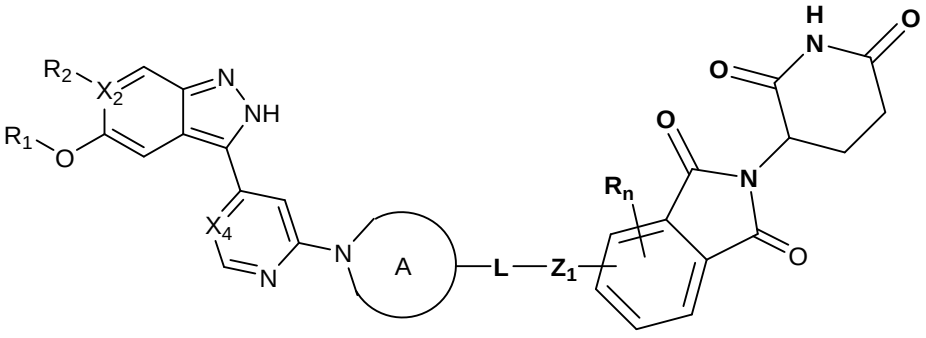
o



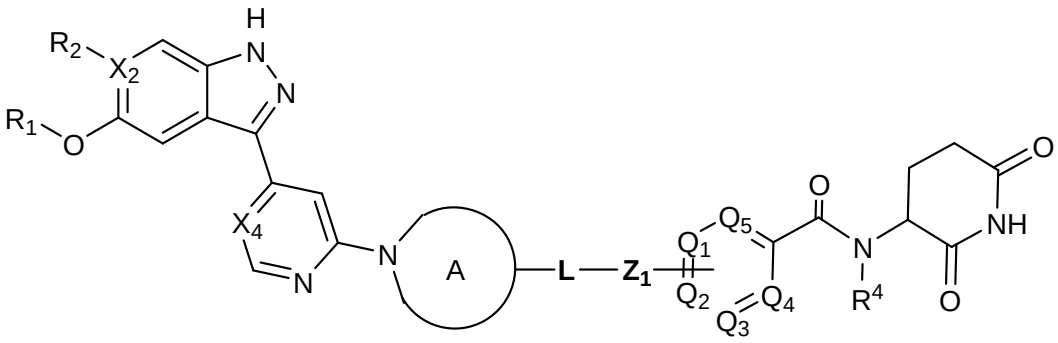
(Fórmula IIIa),



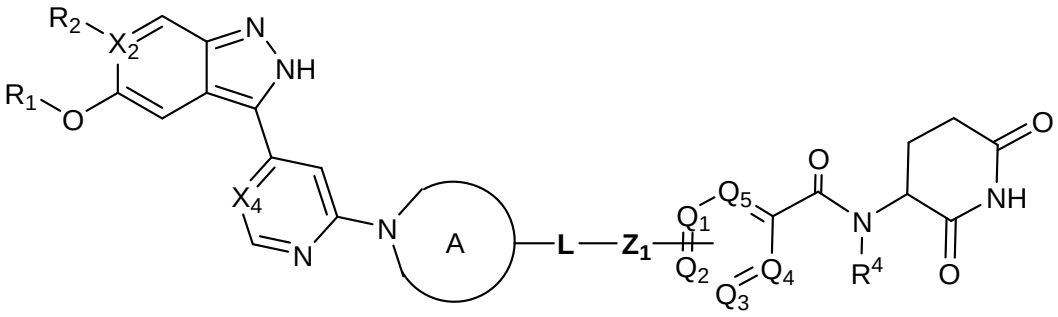
o



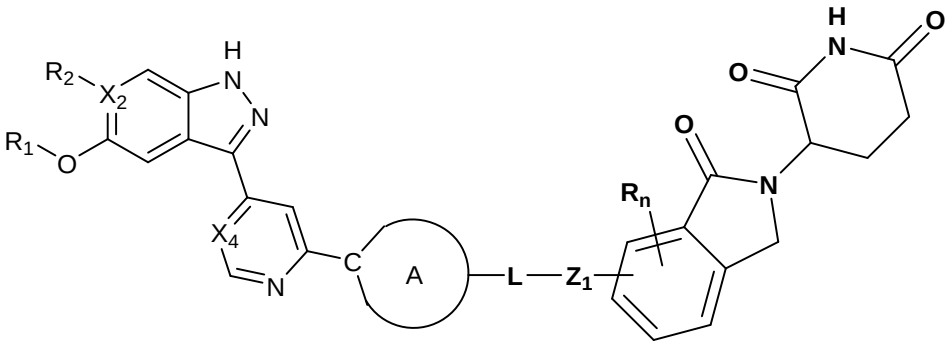
(Fórmula IIIb),



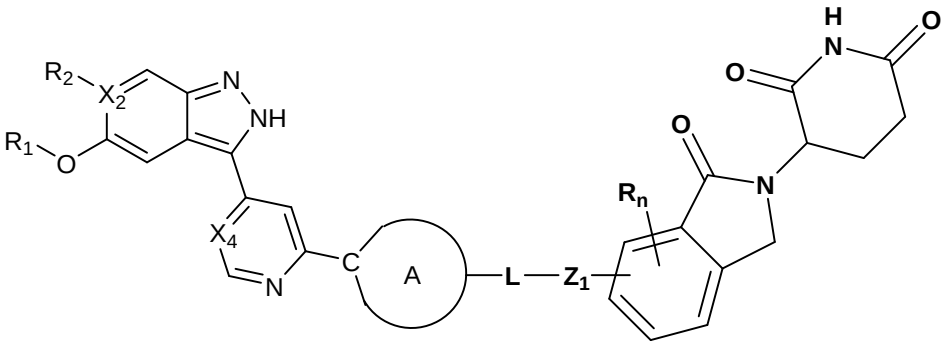
o



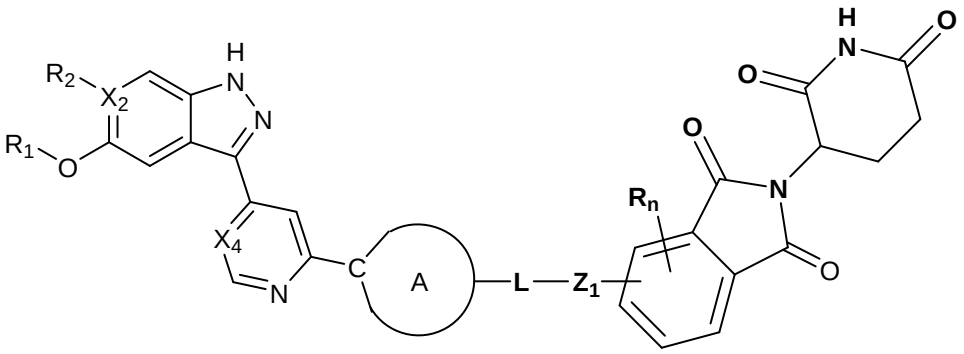
(Fórmula IIIc),



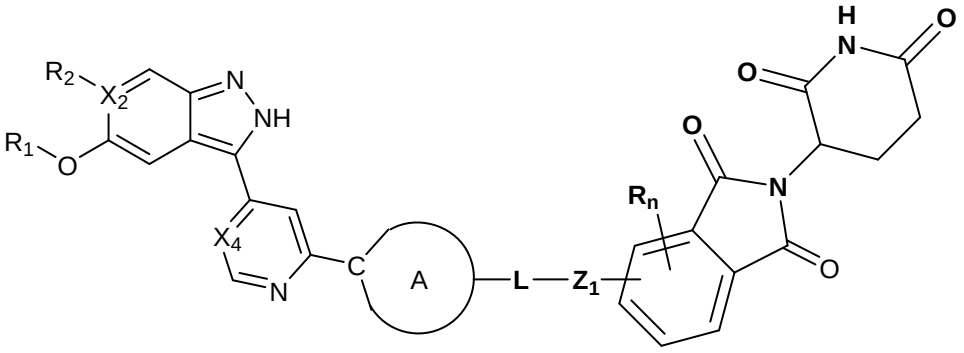
o



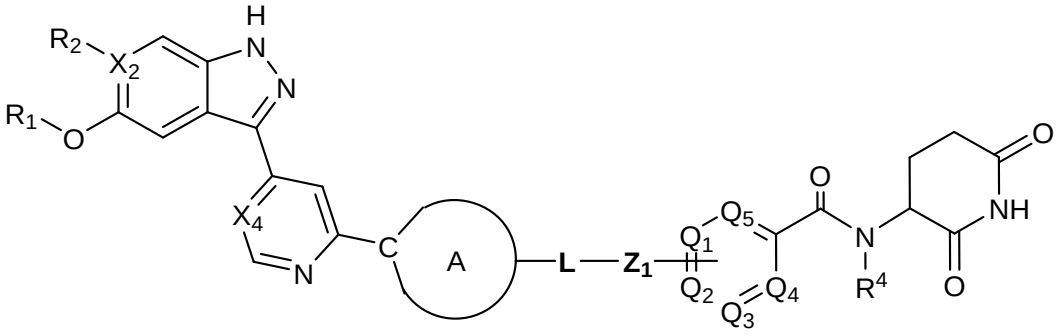
(Fórmula IIId),



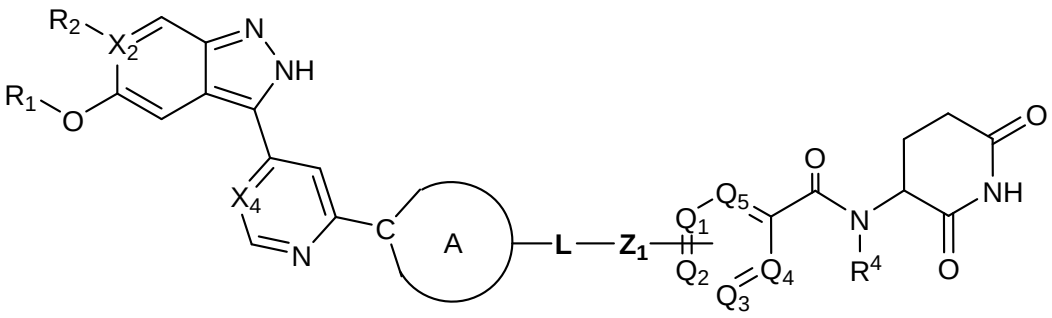
o



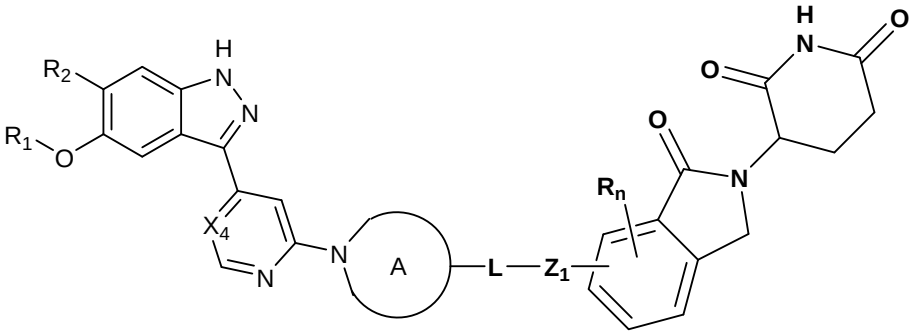
(Fórmula IIIe),



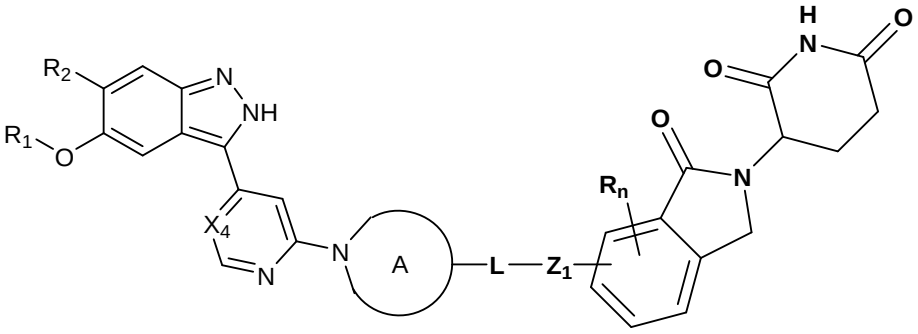
o



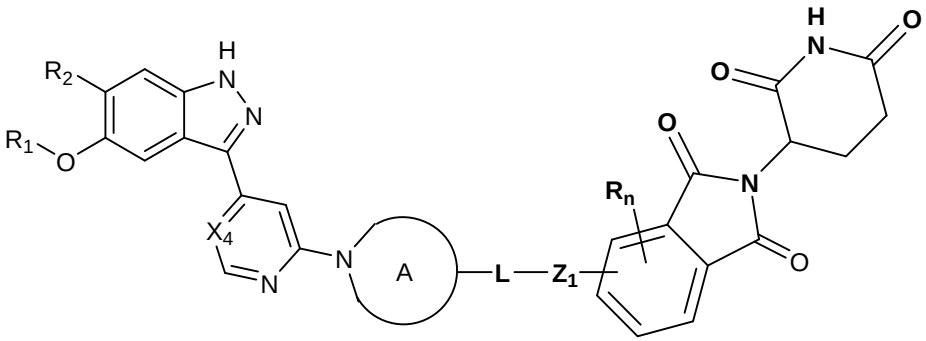
(Fórmula IIIf),



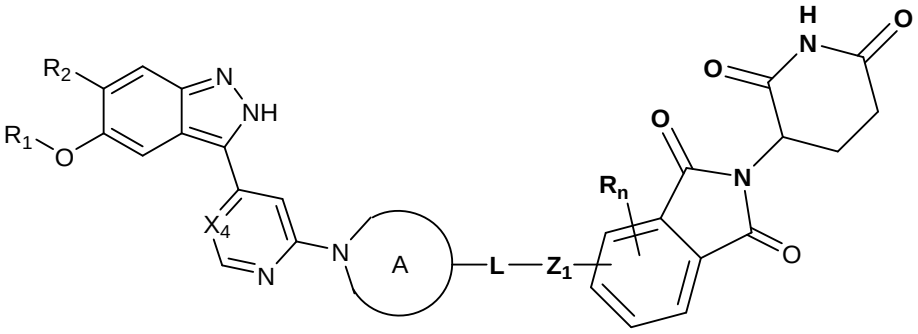
o



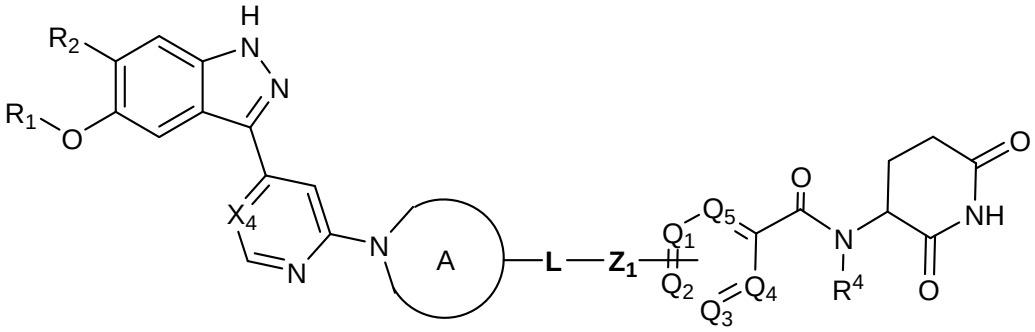
(Fórmula VIa),



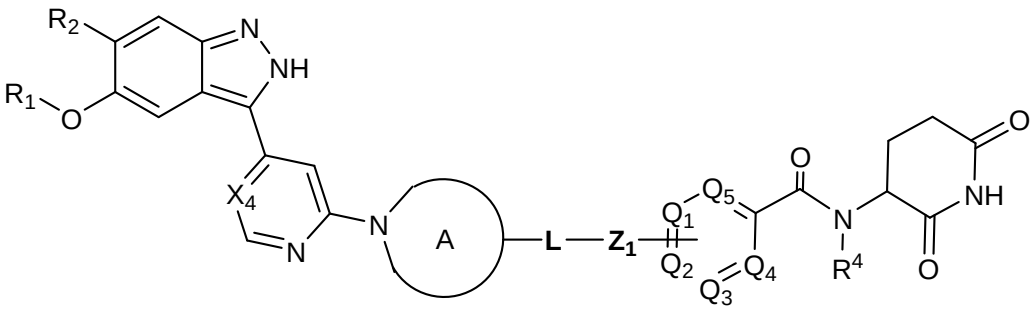
o



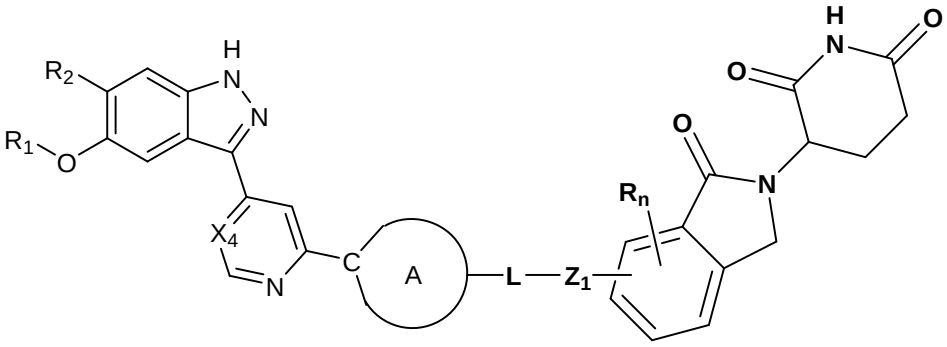
(Fórmula VIb),



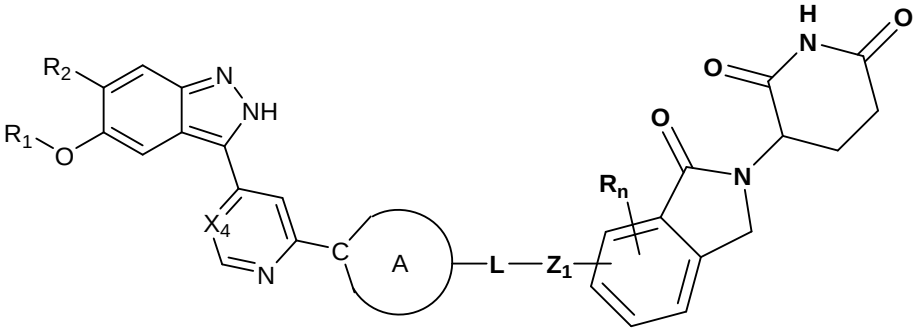
o



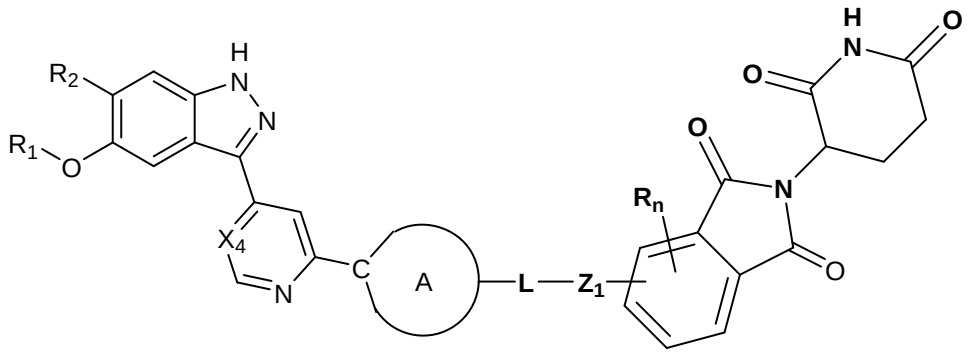
(Fórmula VIc),



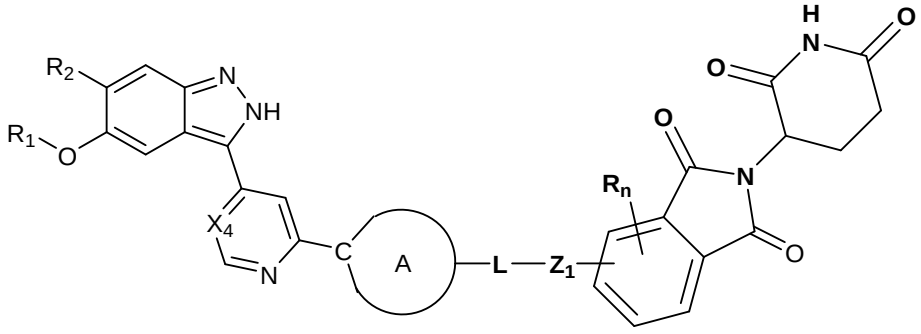
o



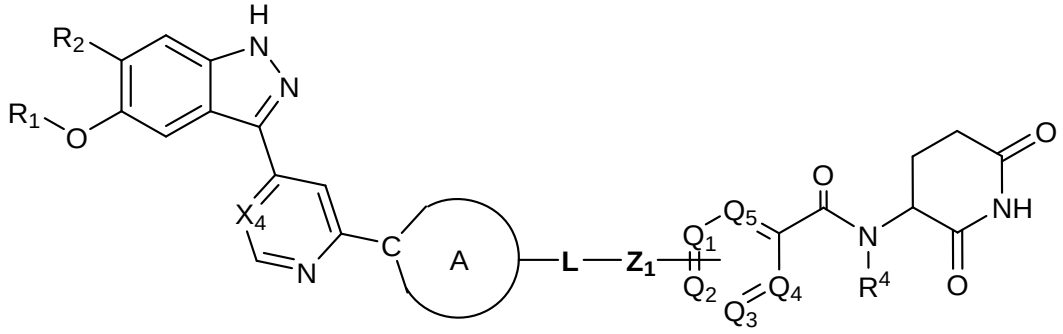
(Fórmula VId),



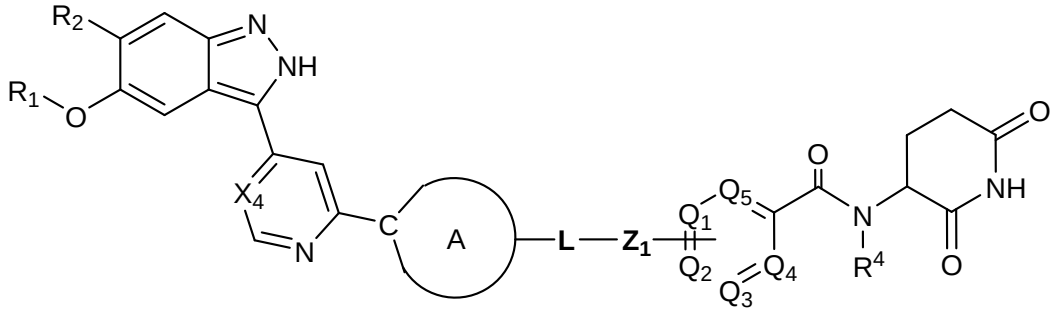
o



(Fórmula VIe),



o



(Fórmula VIf),

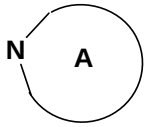
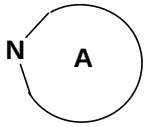
en donde:

Z_1 es un grupo R de un CLM tal como se describe en cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente que se modifica para unirse covalentemente a L, tal como un grupo que se selecciona de un enlace, -C(=O)-, -CONR'-, -O-, -NR'-, un carbono compartido con un grupo cíclico de L o un nitrógeno compartido con un grupo cíclico de L;

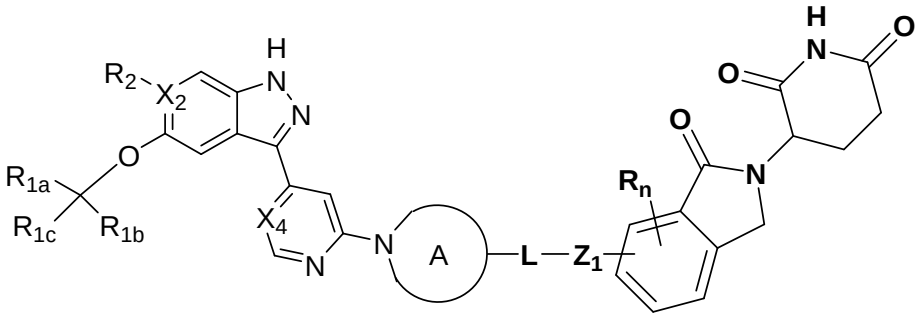
n es un número entero de 0 a 3 (por ejemplo, 0, 1, 2 o 3);

R se selecciona de un enlace, H, O, OH, N, NH, NH_2, Cl, -F, -Br, -I, metilo, alquilo lineal o ramificado

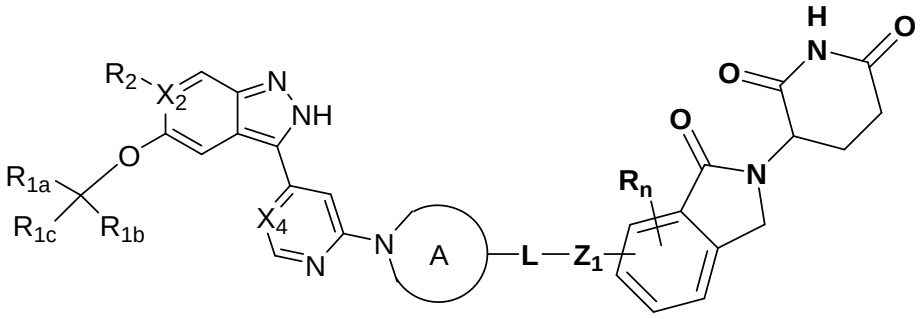
opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido), alcoxi lineal o ramificado opcionalmente sustituido (por ejemplo, alcoxi C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido), -alquil-arilo (por ejemplo, un -alquil-arilo que comprende al menos uno de alquilo C1-C6, arilo C4-C7 o una combinación de estos), arilo (por ejemplo, arilo C5-C7), amina, amida o carboxi; y

Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Q_5, R^4, L, R_1, R_2, X_2, X_4  , y  se definen como en cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente.

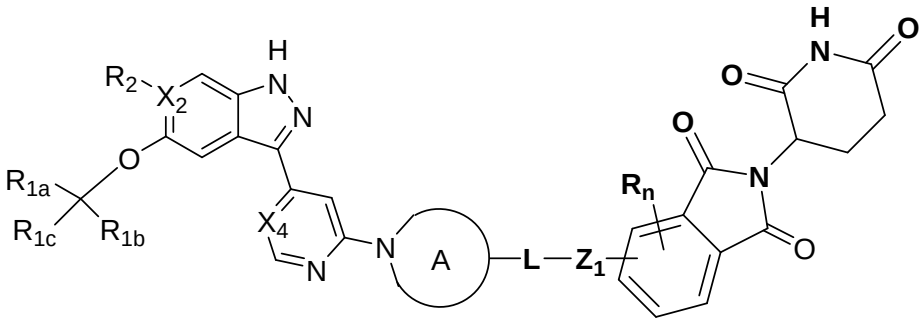
[0051] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, el compuesto heterobifuncional está representado por la estructura química:



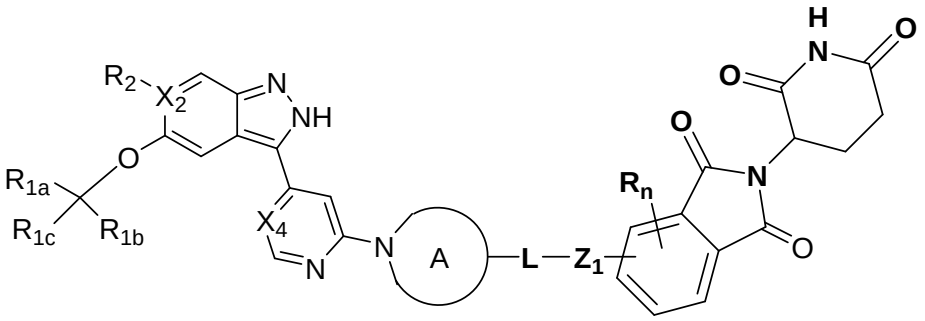
o



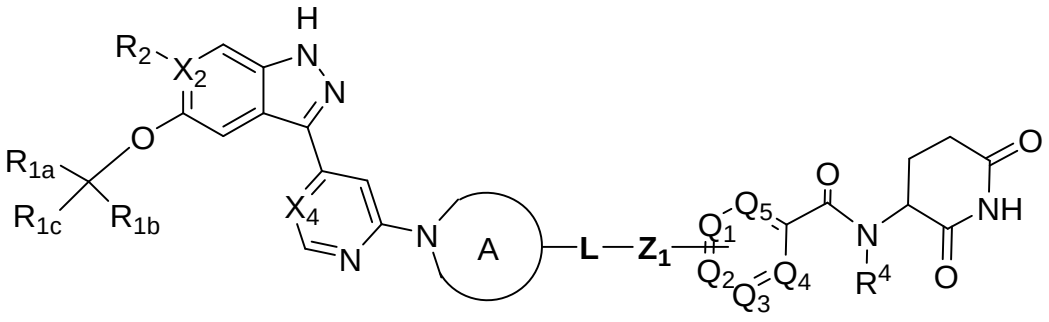
(Fórmula IVa),



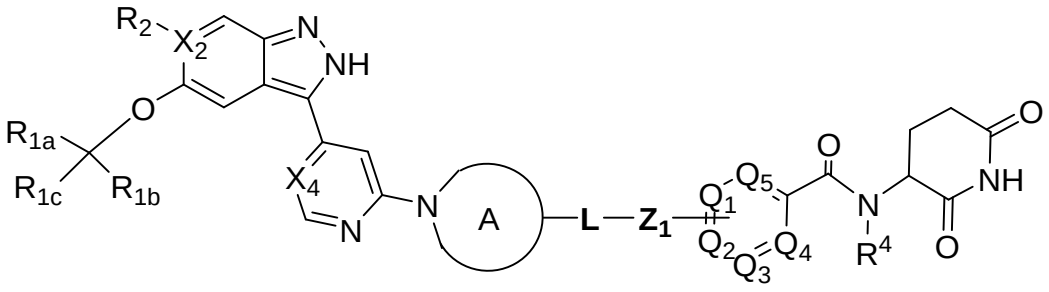
o



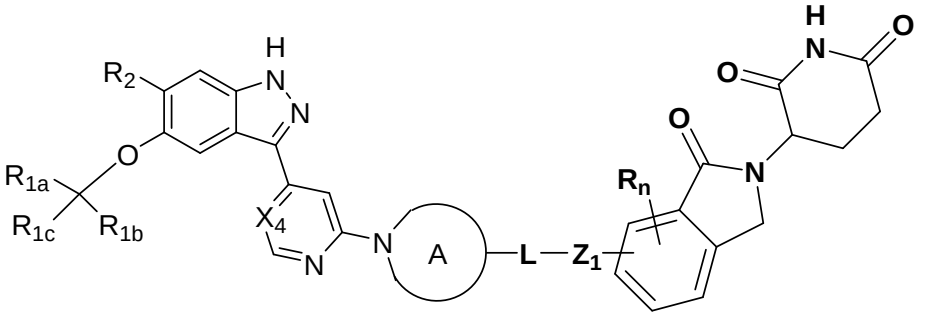
(Fórmula IVb) y



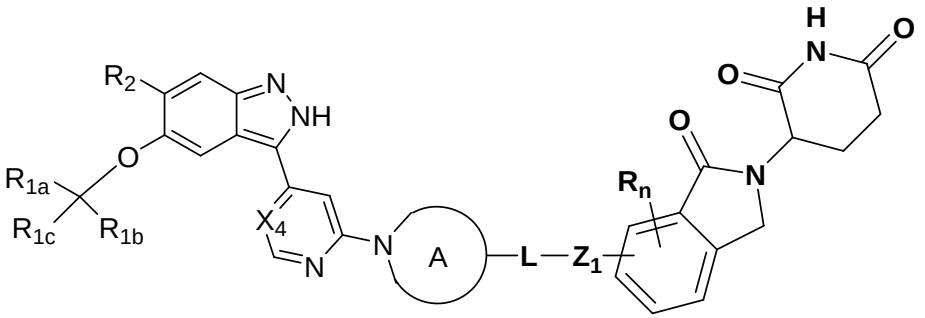
o



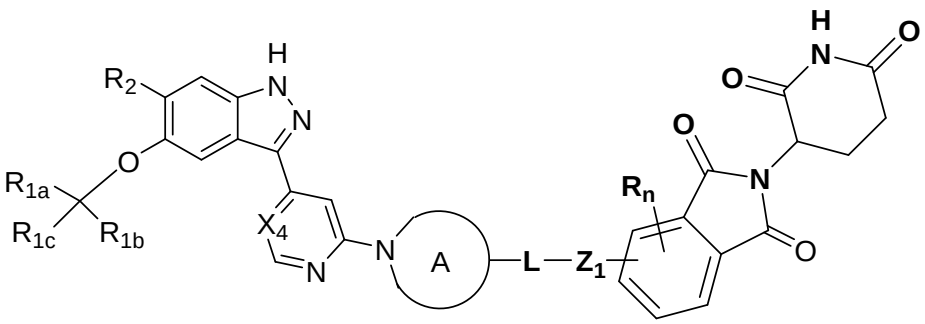
(Fórmula IVc),



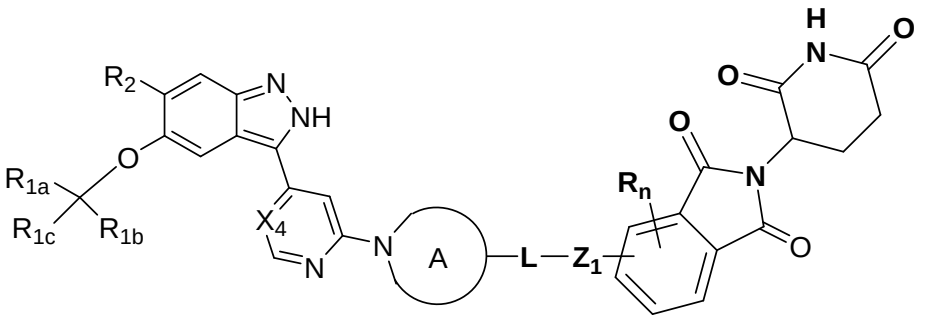
o



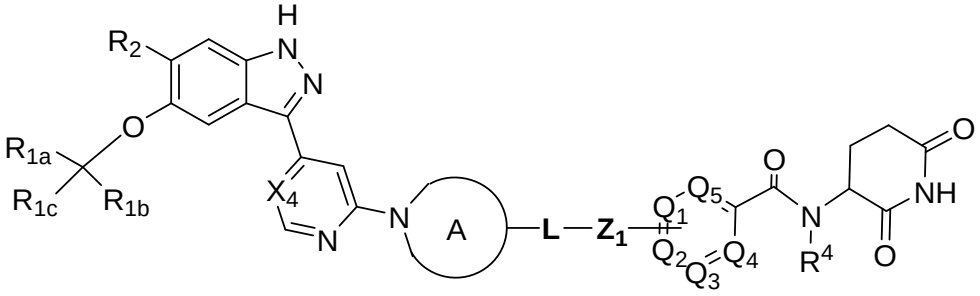
(Fórmula VIIa),



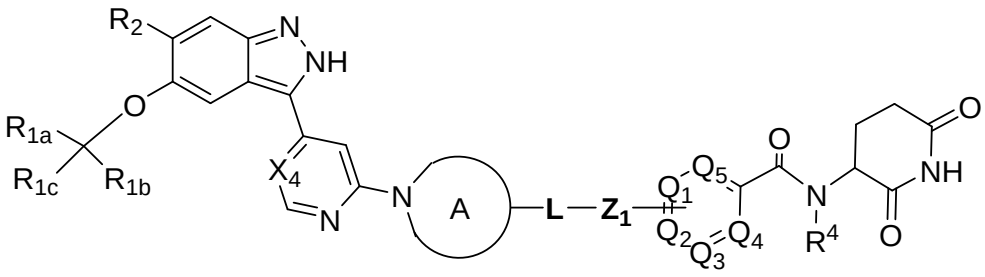
o



(Fórmula VIIb),



o



(Fórmula VIIc),

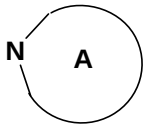
en donde:

Z_1 es un grupo R de un CLM tal como se describe en cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente que se modifica para unirse covalentemente a L, tal como un grupo que se selecciona de un enlace, -C(=O)-, -CONR'-, -O-, -NR'-, un carbono compartido con un grupo cíclico de L o un nitrógeno compartido con un grupo cíclico de L;

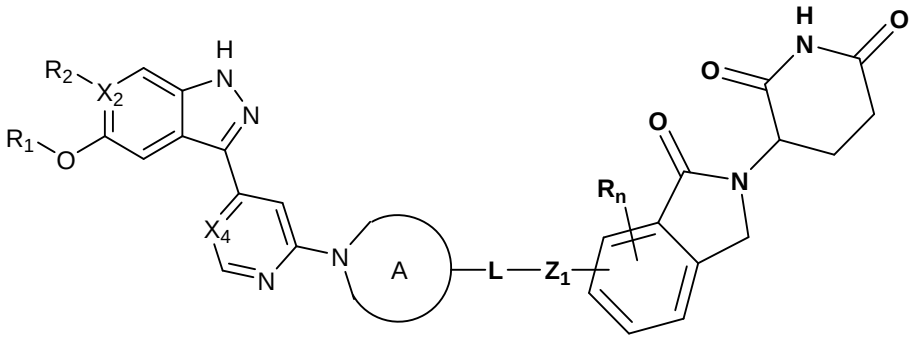
n es un número entero de 0 a 3 (por ejemplo, 0, 1, 2 o 3);

R se selecciona de un enlace, H, O, OH, N, NH, NH_2, Cl, -F, -Br, -I, metilo, alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido), alcoxi lineal o ramificado opcionalmente sustituido (por ejemplo, alcoxi C1-C6 lineal o ramificado

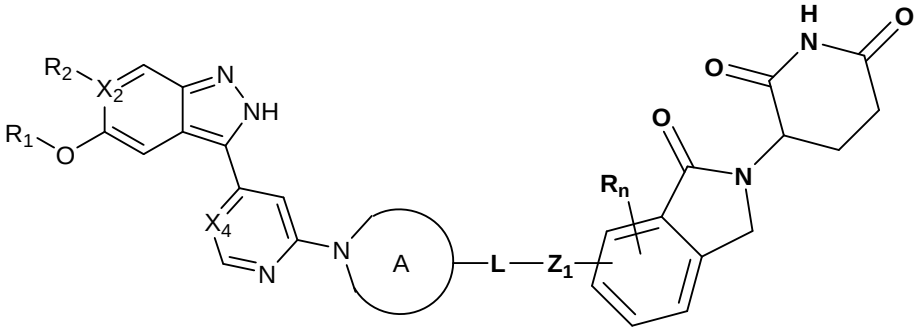
opcionalmente sustituido), -alquil-arilo (por ejemplo, un -alquil-arilo que comprende al menos uno de alquilo C1-C6, arilo C4-C7 o una combinación de estos), arilo (por ejemplo, arilo C5-C7), amina, amida o carboxi; y

Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, Q_5, R^4, L, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_2, X_2, X_4, y  se definen como en cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente.

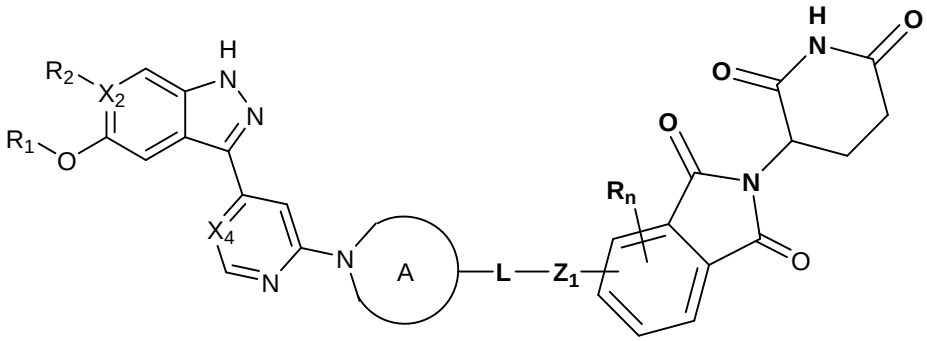
[0052] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, el compuesto heterobifuncional se representa por la Fórmula IIIa, Fórmula IIIb, VIa o VIb:



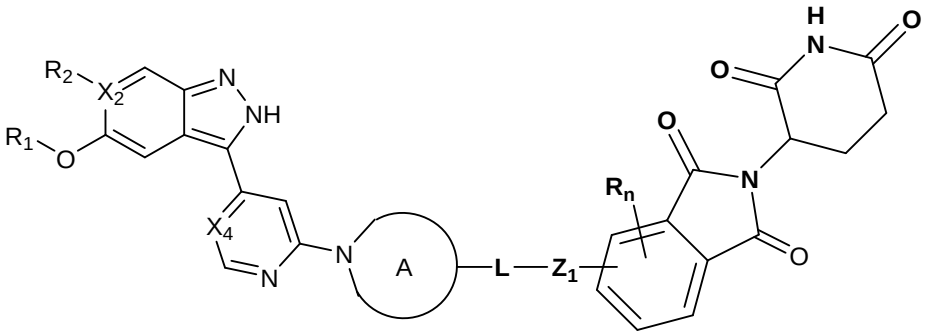
o



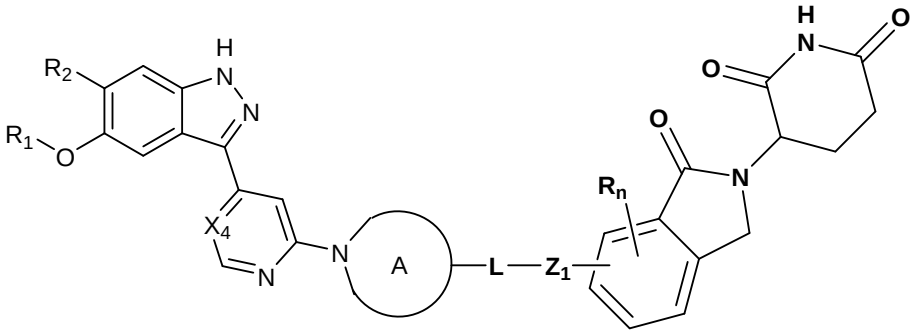
(Fórmula IIIa), o



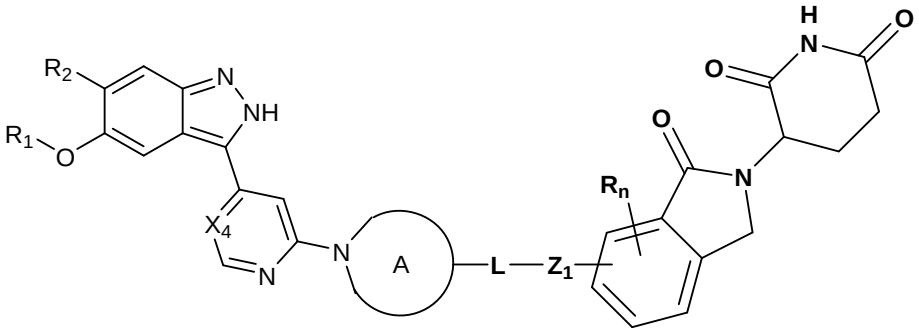
o



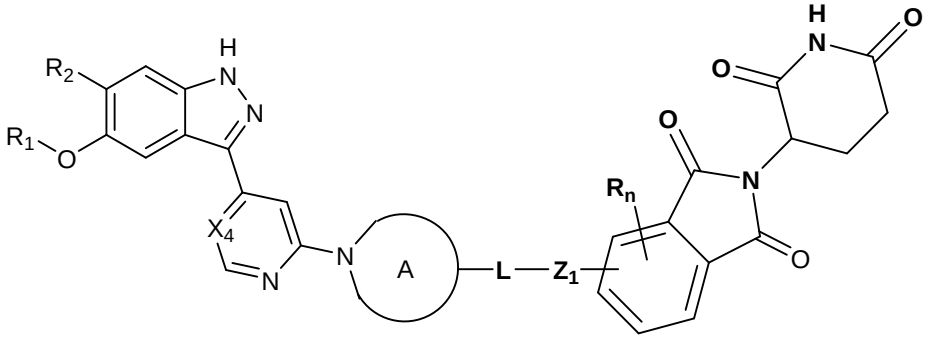
(Fórmula IIIb),



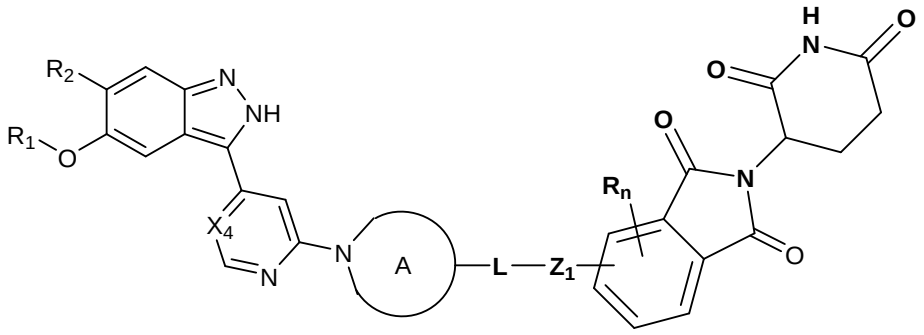
o



(Fórmula VIa),



o



(Fórmula VIb),

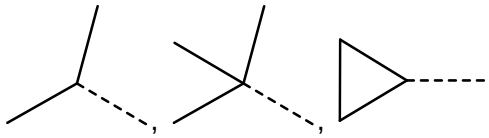
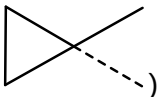
en donde:

n es 0 o 1;

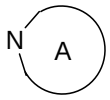
R es H, OH, -Cl, -F o Br;

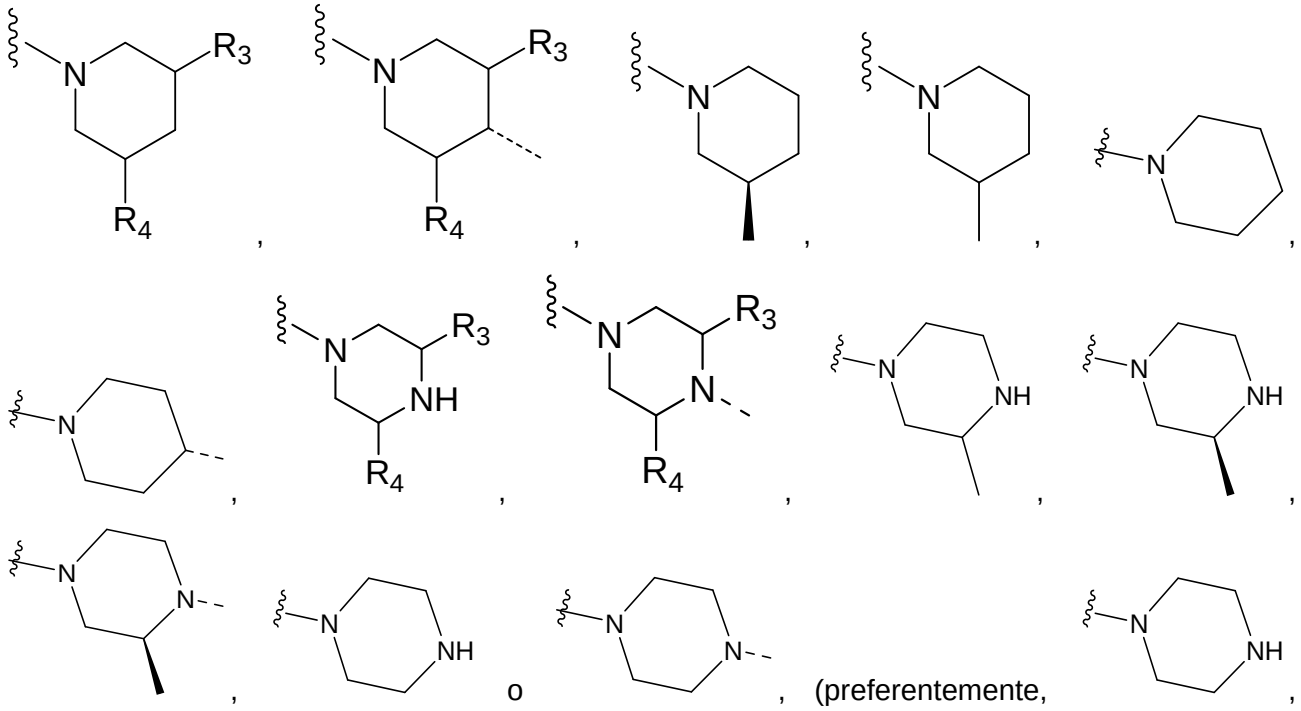
Z_1 es un nitrógeno o carbono compartido con un grupo cíclico de L;

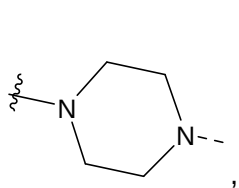
X_4 es CH o N (preferentemente N);

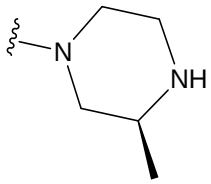
R_1 es  (preferentemente ), en donde la línea discontinua es el punto de unión al oxígeno del PTM;

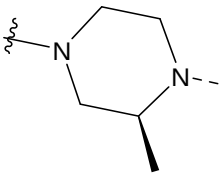
R_2 es un H o un halógeno;

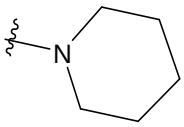
 es:

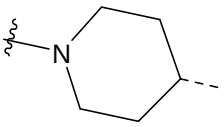




, 

, 

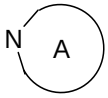
, 

o 

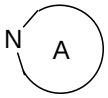
), en donde:

R_3 es H o alquilo C1-C3 lineal o ramificado (por ejemplo, metilo o etilo);

R_{3a} es H, halógeno o alquilo C1-C3 lineal o ramificado (por ejemplo, metilo);

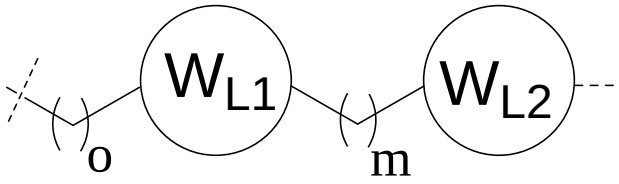
 indica el punto de unión del 

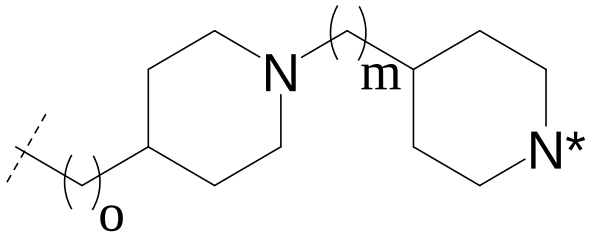
(es decir, el punto de unión con el heteroarilo de 6 miembros del PTM); y

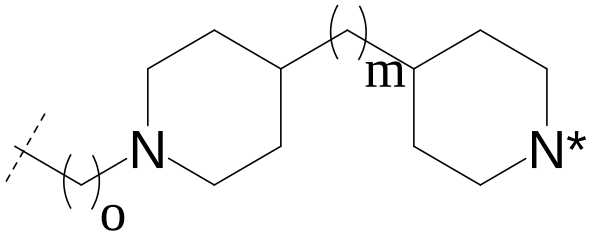
 indica el punto de unión de la PTM con la L o ULM, y cuando no está presente, 

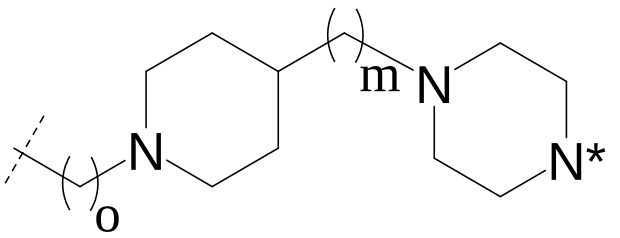
puede unirse a la L a través de un átomo del grupo cíclico;

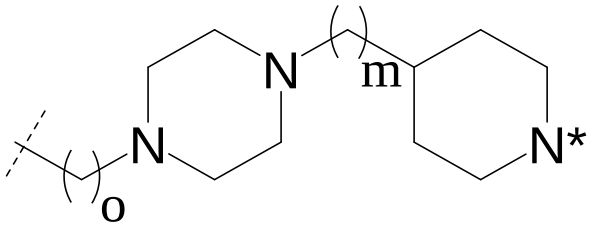
L está representado por la estructura química:

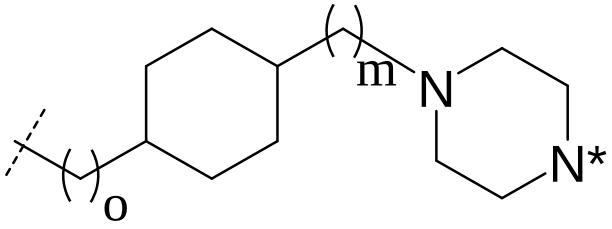


, 

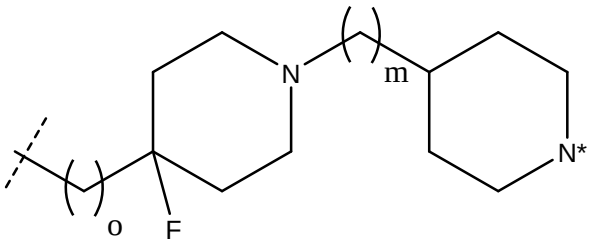
, 

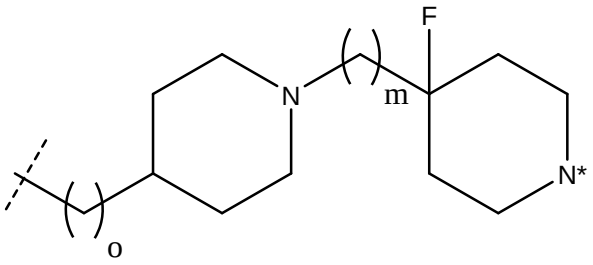
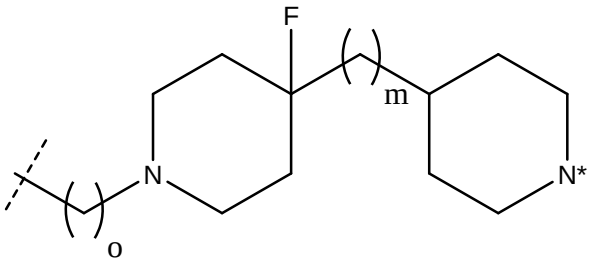
, 

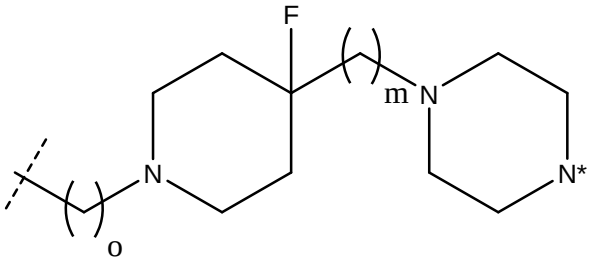
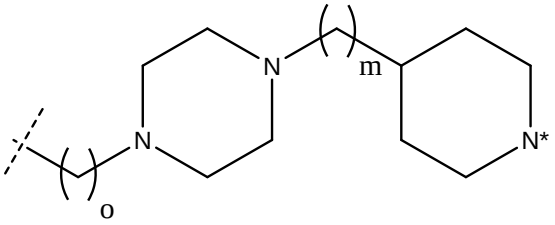
, 

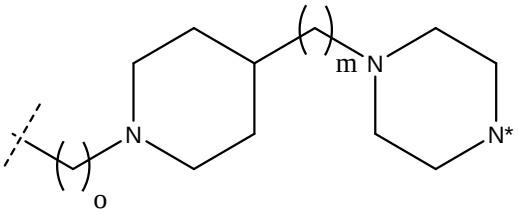
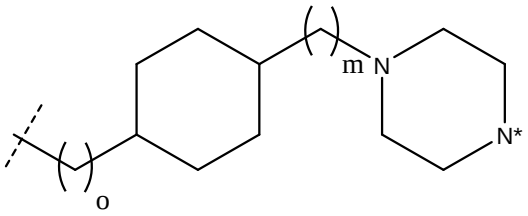
, 

,

(preferiblemente,  ,

 ,  ,

 ,  ,

 , ), en donde:

W_{L1} es un anillo aromático de 6 miembros que tiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos (preferentemente 0, 1 o 2 heteroátomos) que se seleccionan de O y N (preferentemente N);

W_{L2} es un anillo aromático de 6 miembros que tiene 0, 1, 2 o 3 heteroátomos (preferentemente 0, 1 o 2 heteroátomos) que se seleccionan de O y N (preferentemente N);

m y n son números enteros que se seleccionan independientemente de 0, 1, 2 o 3 (preferentemente 1); y

la L está opcionalmente sustituida con 0, 1, 2 o 3 (preferentemente 0 o 1) grupos que se seleccionan de: -Cl, -F y alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo o etilo).

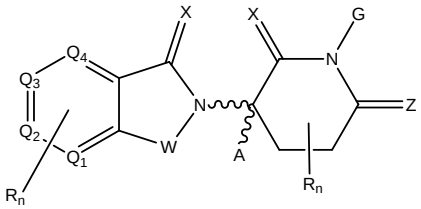
[0053] Un aspecto de la presente descripción se refiere a un compuesto heterobifuncional que tiene la estructura química:

PTM—L—CLM,

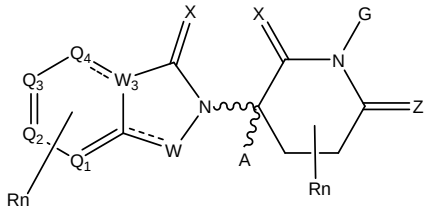
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este,

en donde:

(a) la CLM es un resto de unión a ubiquitina ligasa E3 de micromolécula que se une a una ubiquitina ligasa de cereblon E3 y está representado por la estructura química:

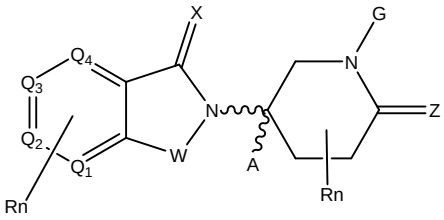


,

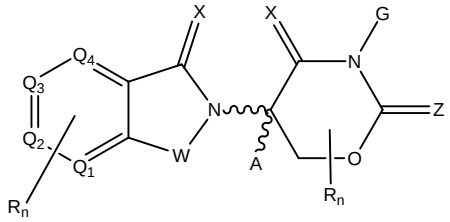


,

(a1) (a2)



o



,

(a3) (a4)

en donde:

W es CH_2, C=O, SO_2 o NH;

cada X se selecciona independientemente de ausente, O y S;

Z está ausente, O o S;

G es H o alquilo lineal o ramificado no sustituido o sustituido;

cada Q_1, Q_2, Q_3 y Q_4 es independientemente N, CH o CR;

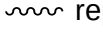
A es H o alquilo lineal o ramificado no sustituido o sustituido;

n es un número entero de 1 a 10 (por ejemplo, 1-4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10);

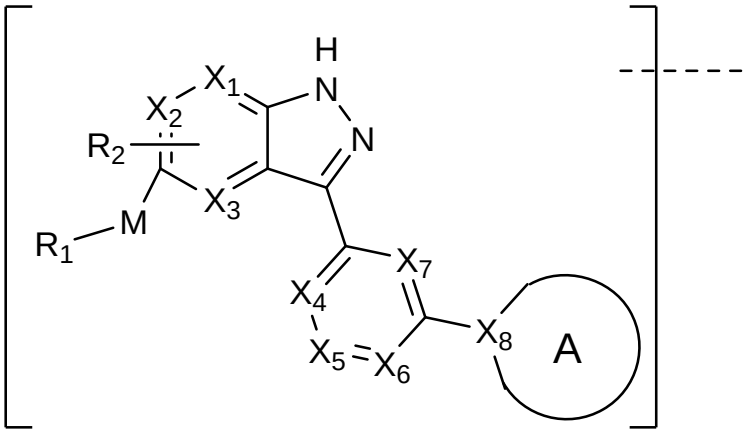
R es un enlace, H, O, -CONR'R", -C(=O)R', -OR', -NR'R", alquilo lineal o ramificado no sustituido o sustituido, grupo alcoxilo opcionalmente sustituido, -Cl, -F, -Br, $-CF_3$ o -CN, en donde un R está unido covalentemente al L; y

R' y R" se seleccionan independientemente de un enlace, H y alquilo opcionalmente sustituido;

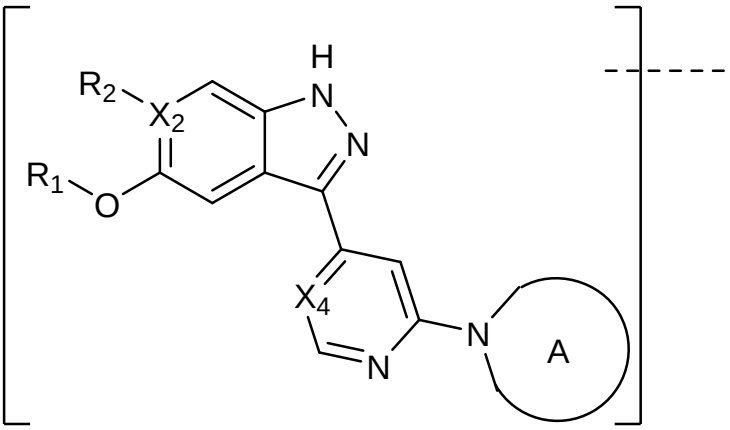
 representa un enlace simple o un enlace doble; y

 representa un enlace que puede ser estereoespecífico ((R) o (S)) o no estereoespecífico;

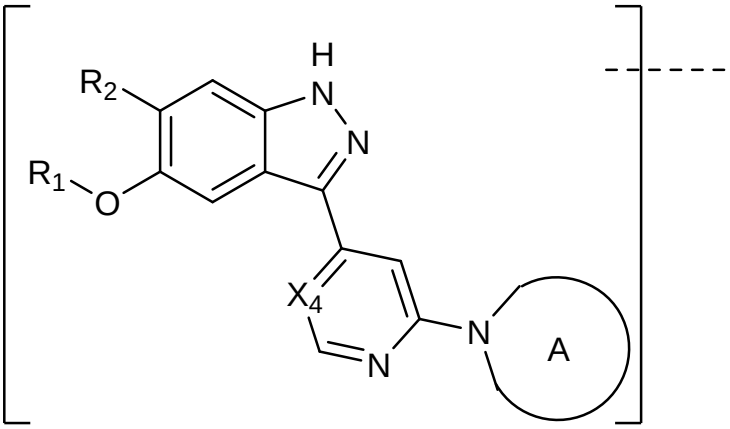
(b) la PTM es un resto de direccionamiento a cinasa 2 repetida rica en leucina (LRRK2) de micromolécula que se une a LRRK2 o una forma mutante de este representado por la estructura química:



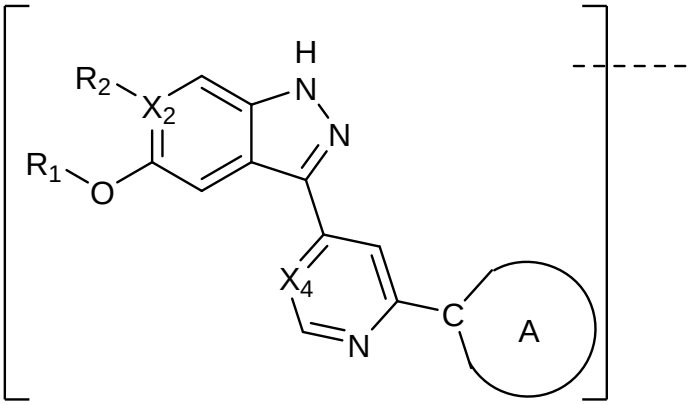
(PTM-IA),



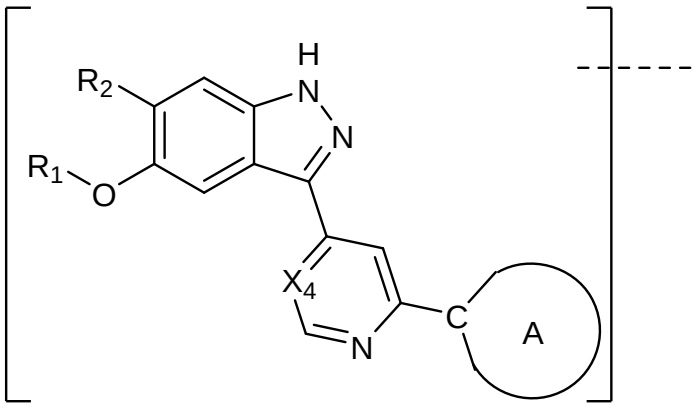
(PTM-IIIA1), o



(PTM-IIIA2), o

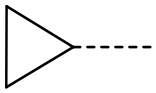
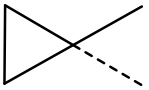


(PTM-IIIA3) o



(PTM-IIIA4),

en donde:

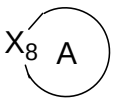
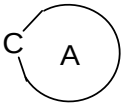
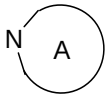
R_1 es un isopropilo, terc-butilo,  o  , en donde  es el punto de unión al átomo de oxígeno de la PTM;

R_2 es hidrógeno, F, Cl, OH, alquilo C1-C3 o fluoroalquilo C1-C3;

X_6 y X_7 son cada uno independientemente CH o N;

X_1, X_2, X_3, X_4 y X_5 son cada uno independientemente un N o CH que está opcionalmente sustituido con R_2 cuando CH;

X_8 es CH o N;

 ,  o  es un cicloalquilo, heterocicloalquilo, bicicloalquilo, biheterocicloalquilo, espirocicloalquilo o espiroheterocicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1-4 (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos que se seleccionan de N, O y S (por ejemplo, opcionalmente sustituido con una o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) sustituciones; y

 del PTM indica el punto de unión con la L; y

(c) la L es un grupo enlazador químico que acopla covalentemente la CLM a la PTM.

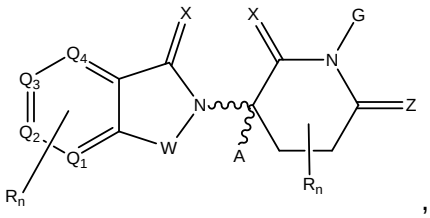
[0054] Un aspecto de la presente descripción se refiere a un compuesto heterobifuncional que tiene la estructura química:

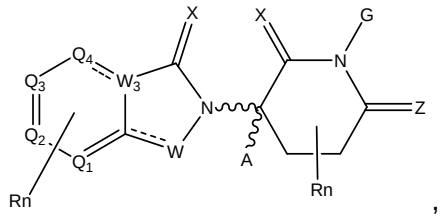
PTM—L—CLM,

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este,

en donde:

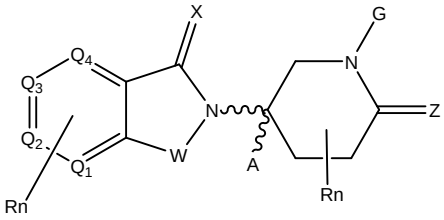
(a) la CLM es un resto de unión a ubiquitina ligasa E3 de micromolécula que se une a una ubiquitina ligasa de cereblon E3 y está representado por la estructura química:

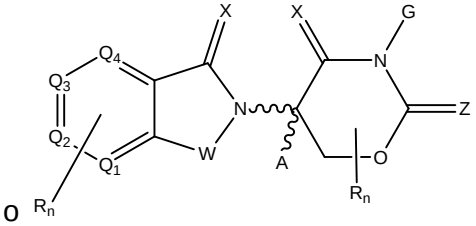


, 

,

(a1) (a2)



o 

,

(a3) (a4)

en donde:

W es CH_2, C=O, SO_2 o NH;

cada X se selecciona independientemente de ausente, O y S;

Z está ausente, O o S;

G es H o alquilo lineal o ramificado no sustituido o sustituido;

cada Q_1, Q_2, Q_3 y Q_4 es independientemente N, CH o CR;

A es H o alquilo lineal o ramificado no sustituido o sustituido;

n es un número entero de 1 a 10 (por ejemplo, 1-4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10);

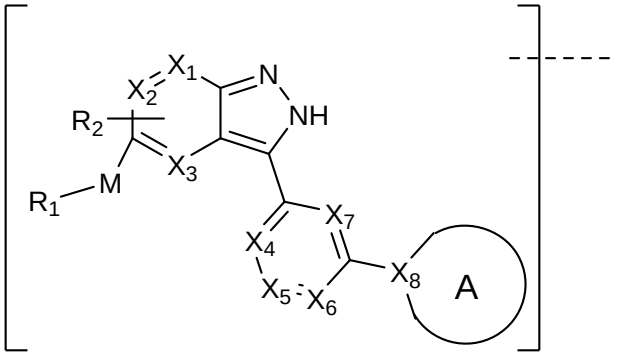
R es un enlace, H, O, -CONR'R", -C(=O)R', -OR', -NR'R", alquilo lineal o ramificado no sustituido o sustituido, grupo alcoxilo opcionalmente sustituido, -Cl, -F, -Br, $-CF_3$ o -CN, en donde un R está unido covalentemente al L; y

R' y R" se seleccionan independientemente de un enlace, H y alquilo opcionalmente sustituido;

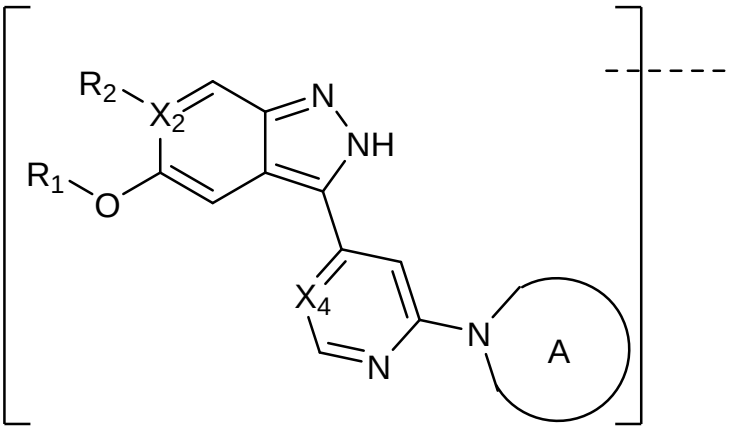
 representa un enlace simple o un enlace doble; y

 representa un enlace que puede ser estereoespecífico ((R) o (S)) o no estereoespecífico;

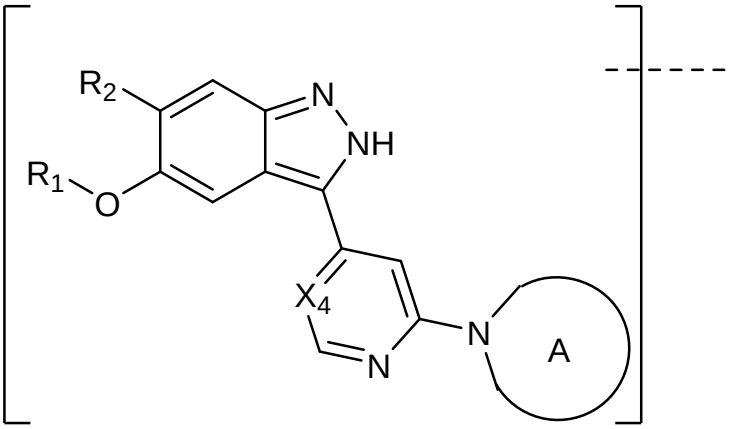
(b) la PTM es un resto de direccionamiento a cinasa 2 repetida rica en leucina (LRRK2) de micromolécula que se une a LRRK2 o una forma mutante de este representado por la estructura química:



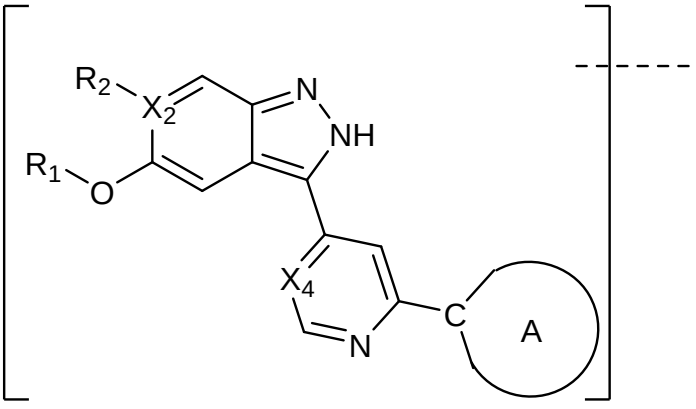
(PTM-IA),



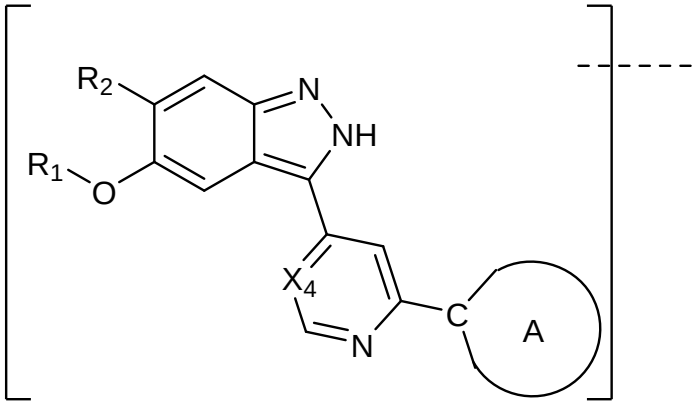
(PTM-IIIA1),



(PTM-IIIA2),

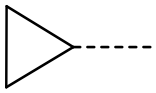
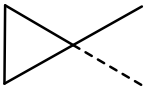


(PTM-IIIA3) o



(PTM-IIIA4),

en donde:

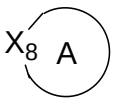
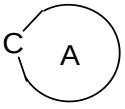
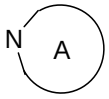
R_1 es un isopropilo, terc-butilo,  o  , en donde  es el punto de unión al átomo de oxígeno de la PTM;

R_2 es hidrógeno, F, Cl, OH, alquilo C1-C3 o fluoroalquilo C1-C3;

X_6 y X_7 son cada uno independientemente CH o N;

X_1, X_2, X_3, X_4 y X_5 son cada uno independientemente un N o CH que está opcionalmente sustituido con R_2 cuando CH;

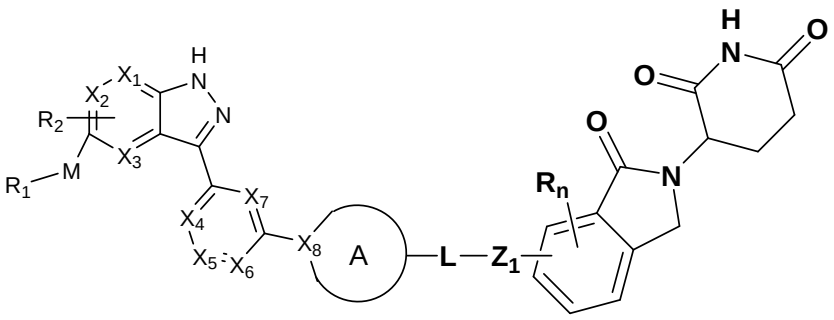
X_8 es CH o N;

 ,  o  es un cicloalquilo, heterocicloalquilo, bicicloalquilo, biheterocicloalquilo, espirocicloalquilo o espiroheterocicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1-4 (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos que se seleccionan de N, O y S (por ejemplo, opcionalmente sustituido con una o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) sustituciones; y

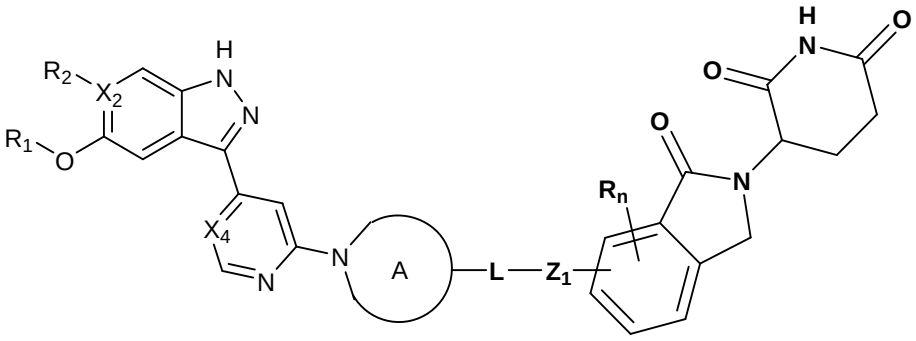
 del PTM indica el punto de unión con la L; y

(c) la L es un enlace o un grupo enlazador químico que acopla covalentemente la CLM a la PTM.

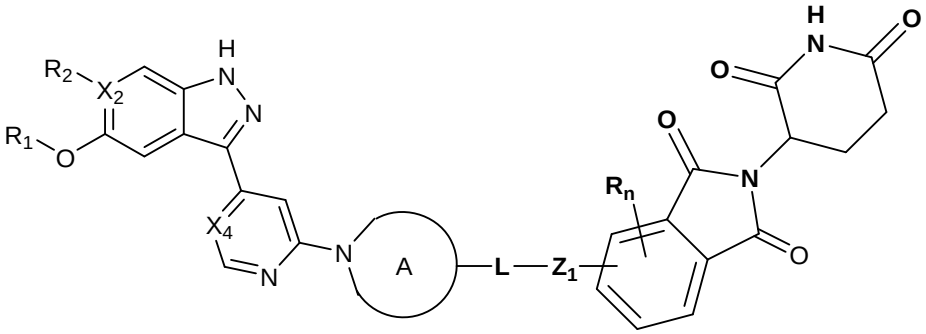
[0055] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, el compuesto se representa por una estructura química que se selecciona de:



(Fórmula Ia),



(Fórmula IIIa) y



(Fórmula IIIb),

en donde:

X_2 es C, CH o N;

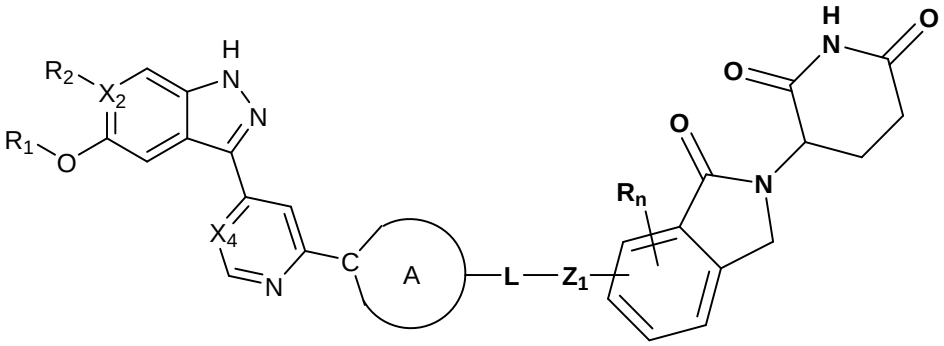
Z_1 es un enlace, un carbono compartido con un grupo cíclico de L o un nitrógeno compartido con un grupo cíclico de L;

n es un número entero de 0 a 3 (por ejemplo, 0, 1, 2 o 3);

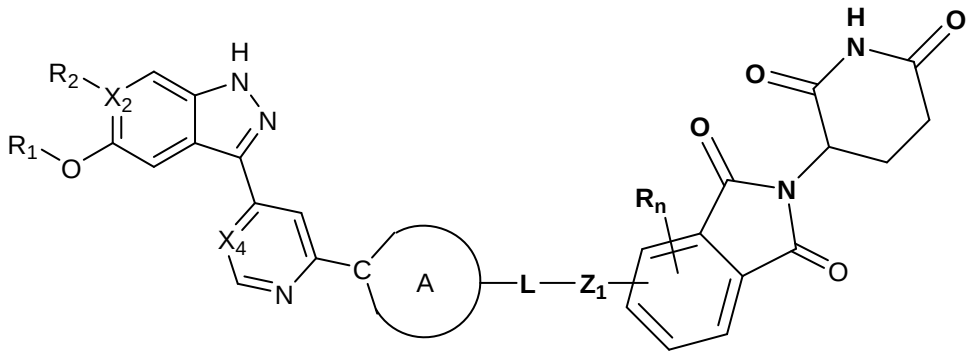
R es un enlace, H, O, OH, N, NH, NH_2, Cl, -F, metilo, metoxi o etoxi; y

R^2 es H, Cl, F, OH, alquilo C1-C3 o fluoralquilo C1-3.

[0056] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, el compuesto se representa por una estructura química que se selecciona de:



(Fórmula IIId) y



(Fórmula IIIe),

en donde:

X_2 es C, CH o N;

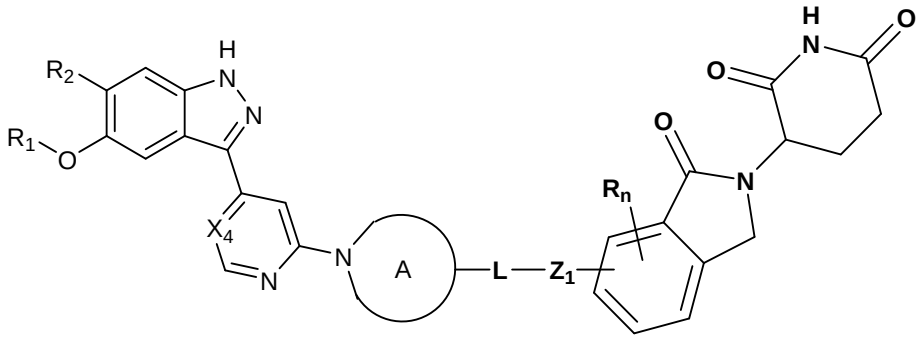
Z_1 es un enlace, un carbono compartido con un grupo cíclico de L o un nitrógeno compartido con un grupo cíclico de L;

n es un número entero de 0 a 3 (por ejemplo, 0, 1, 2 o 3);

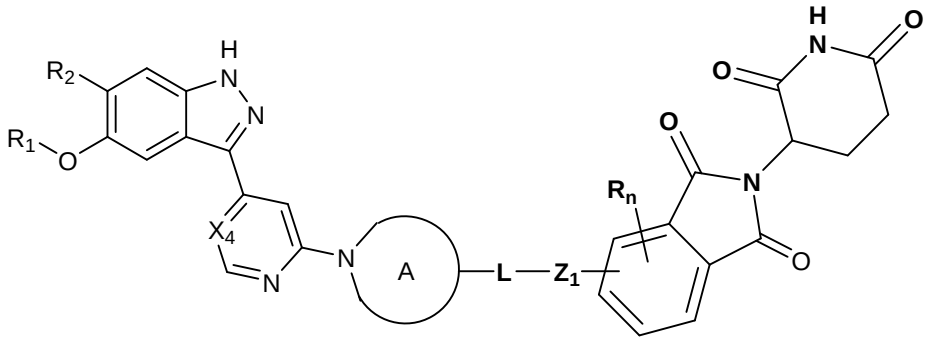
R es un enlace, H, O, OH, N, NH, NH_2, Cl, -F, metilo, metoxi o etoxi; y

R^2 es H, Cl, F, OH, alquilo C1-C3 o fluoralquilo C1-3.

[0057] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, el compuesto se representa por la estructura química:

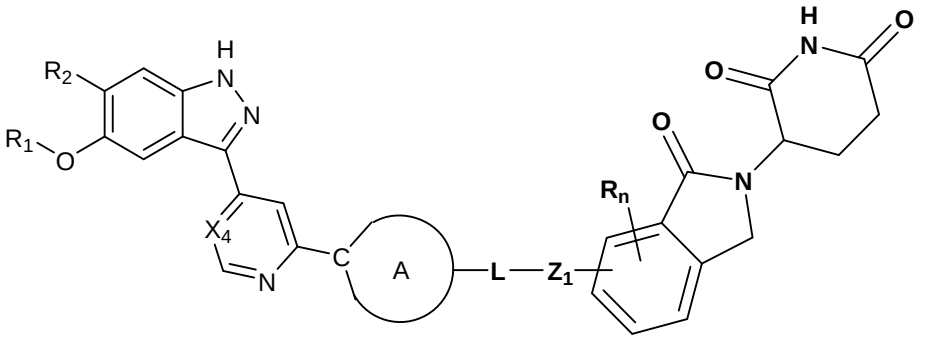


(Fórmula VIa) o

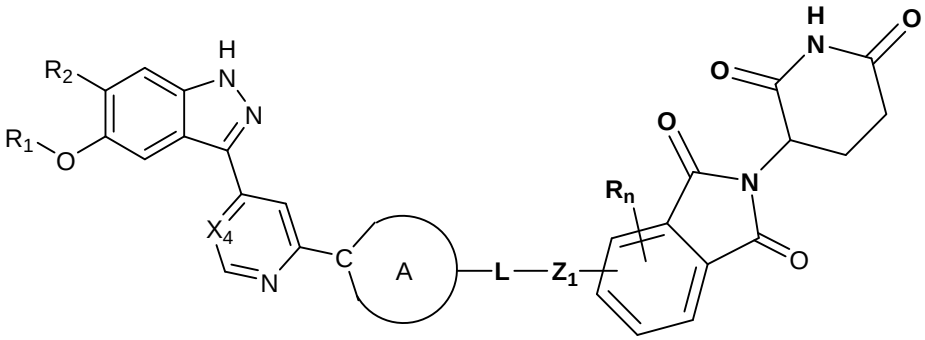


(Fórmula VIb).

[0058] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, el compuesto se representa por la estructura química:



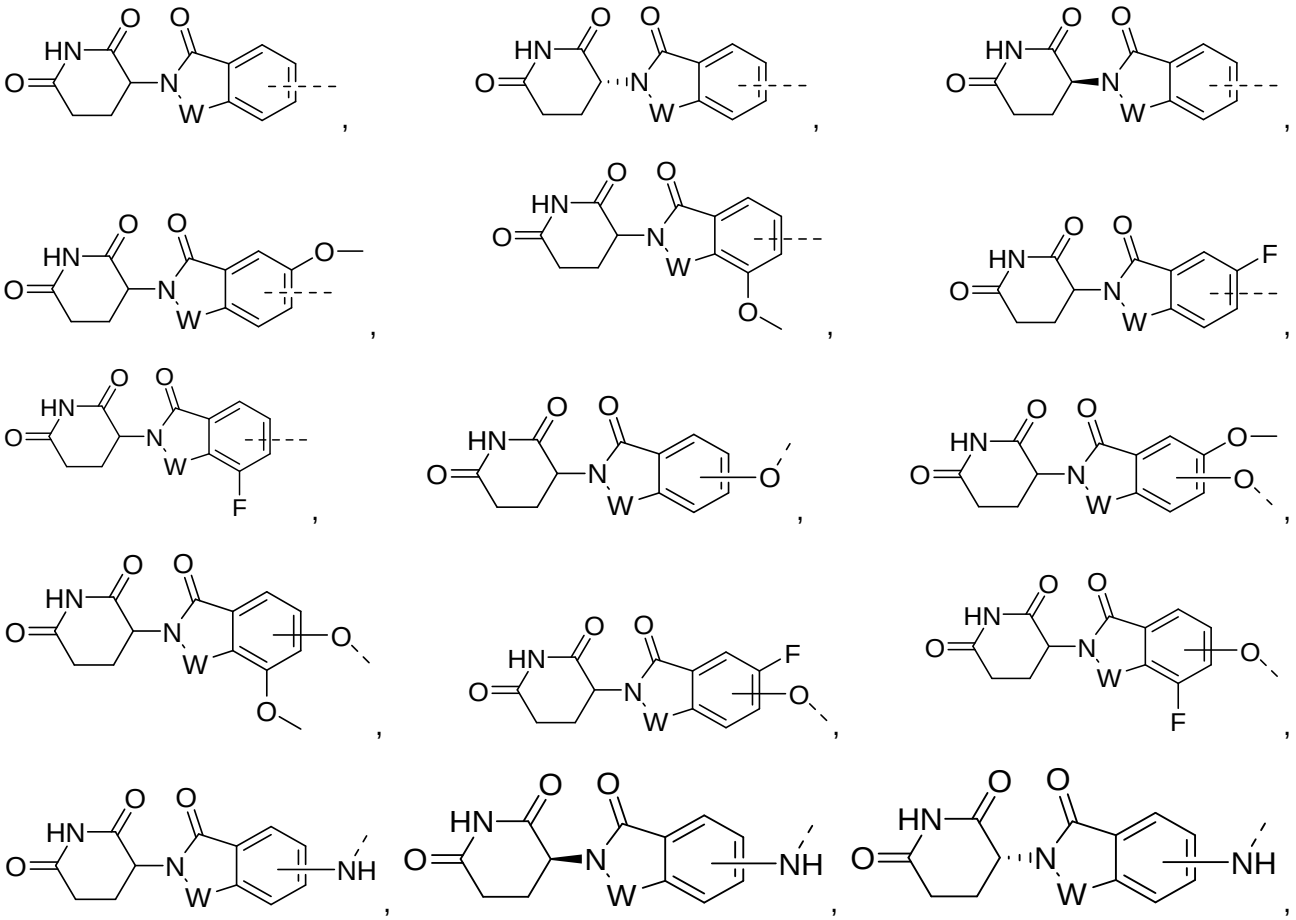
(Fórmula VId) o

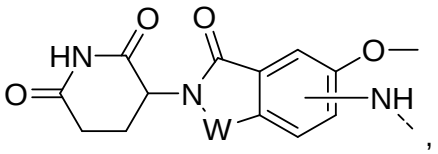
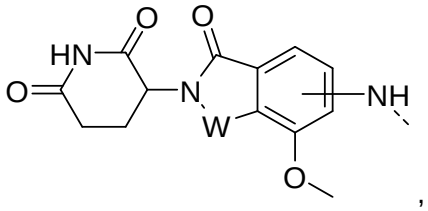
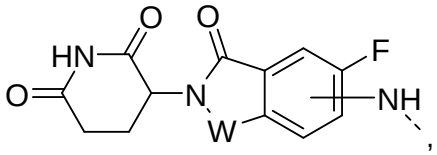
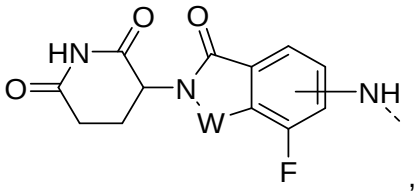
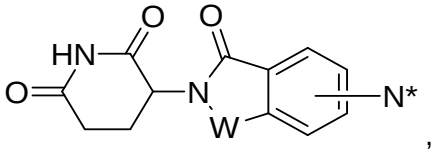
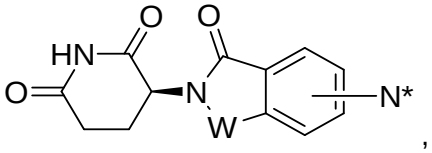
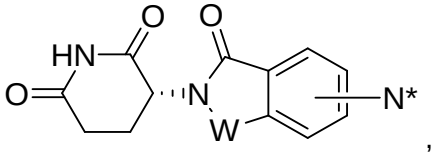
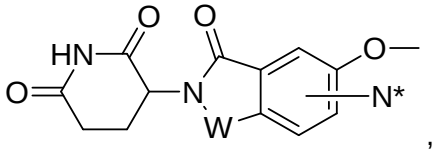
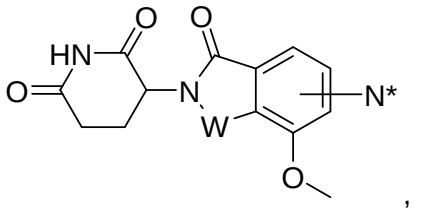
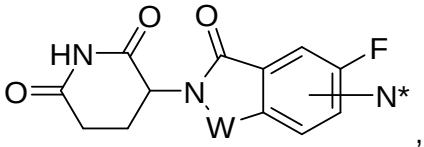
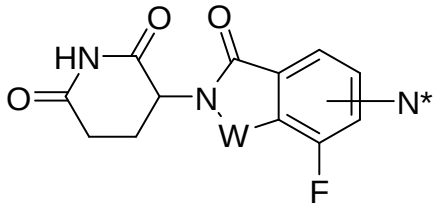
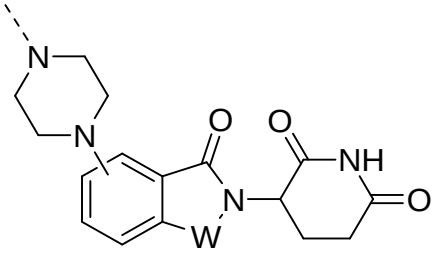
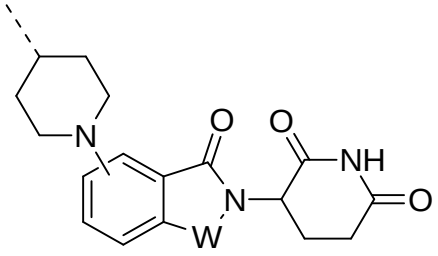


(Fórmula VIe).

[0059] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, uno o más de:

(a) el CLM está representado por:

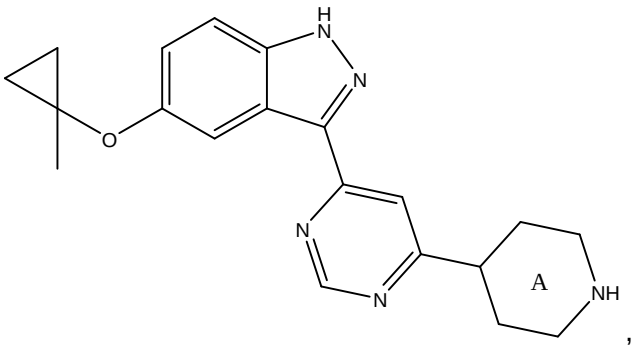



,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

o

, en donde:

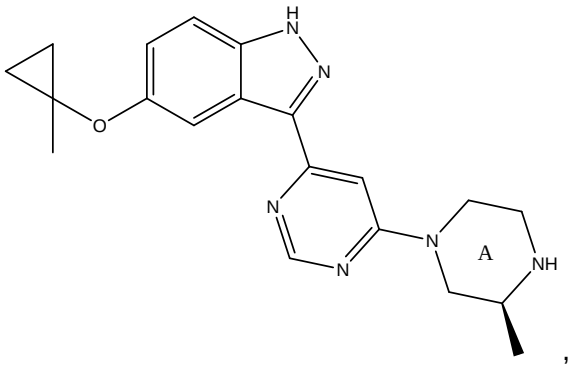
del ULM indica el punto de unión con la L; y

N* es un átomo de nitrógeno que se comparte con L;

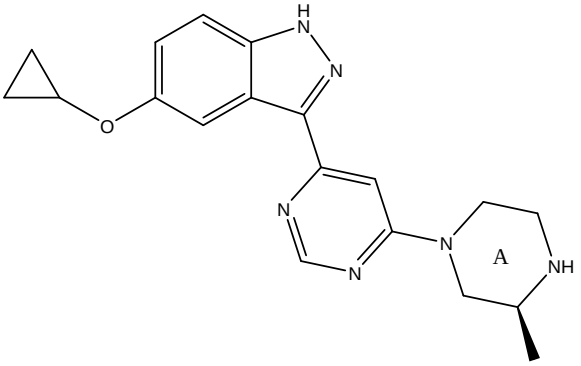
(b) el PTM está representado por:


H
N
N
O
N
N
A
NH

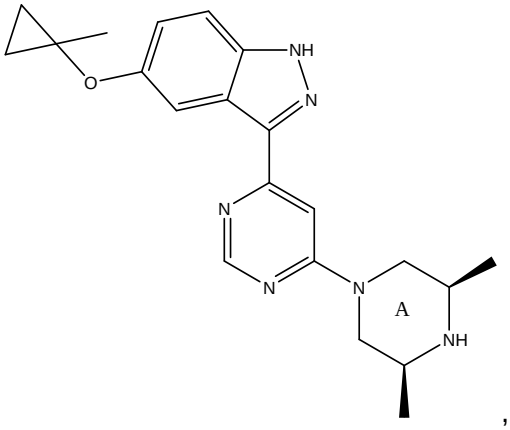
,


H
N
N
O
N
N
N
A
NH

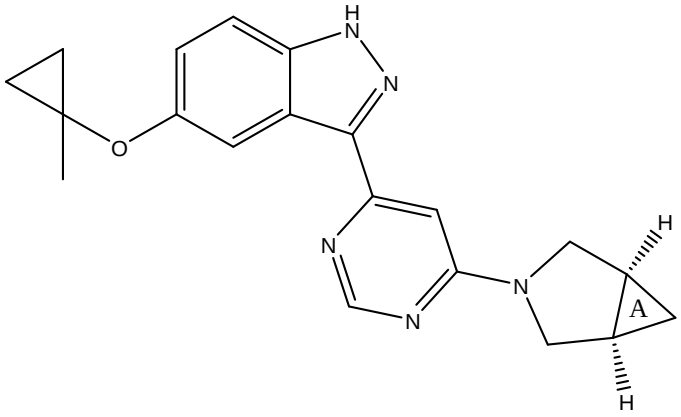
,


H
N
N
O
N
N
N
A
NH

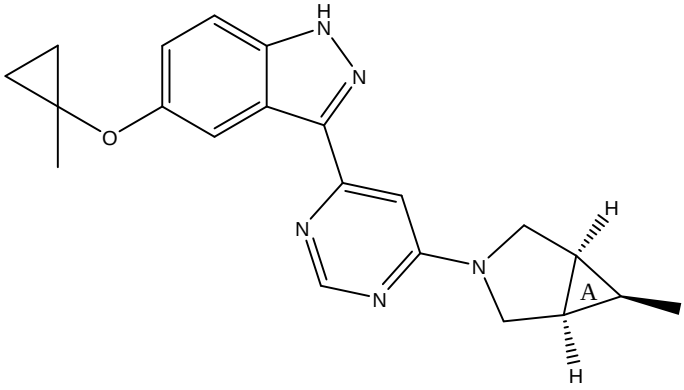
,


NH
N
O
N
N
N
A
NH

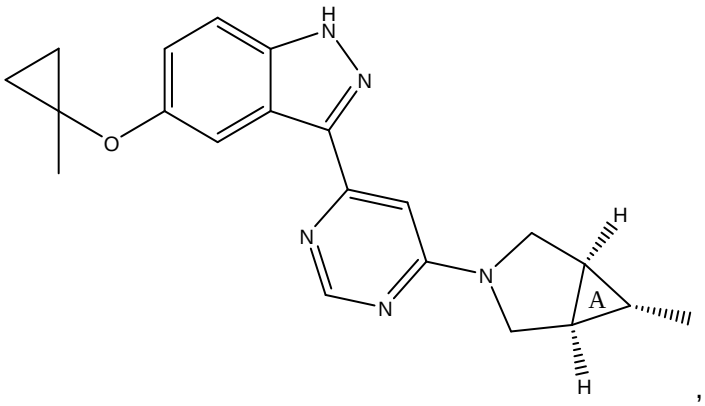
,


H
N
N
O
N
N
N
A
H
H

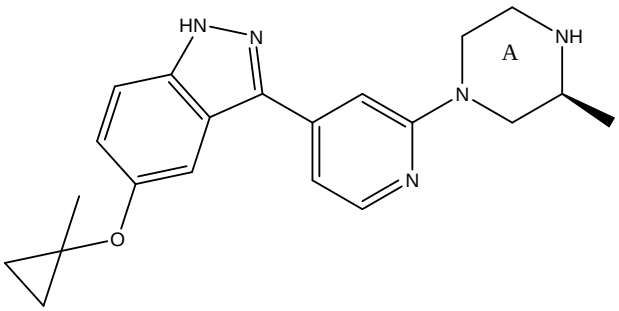
,


H
N
N
O
N
N
N
A
H
H

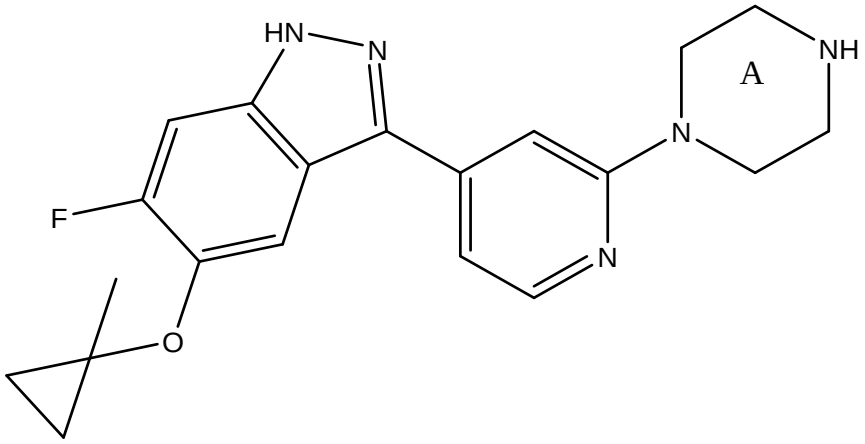
,


H
N
N
O
N
N
N
A
H
H

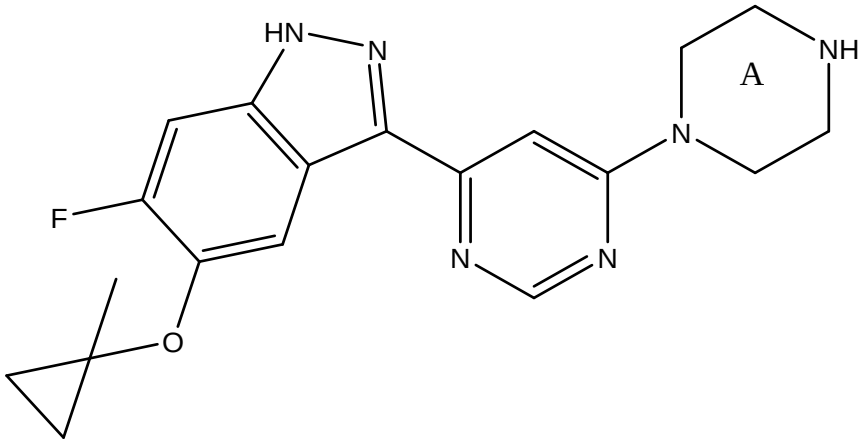
,


HN
N
A
NH
N
N
O

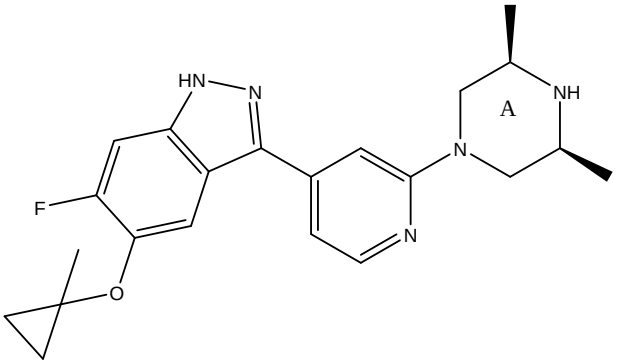
,


HN
N
A
NH
N
F
N
O

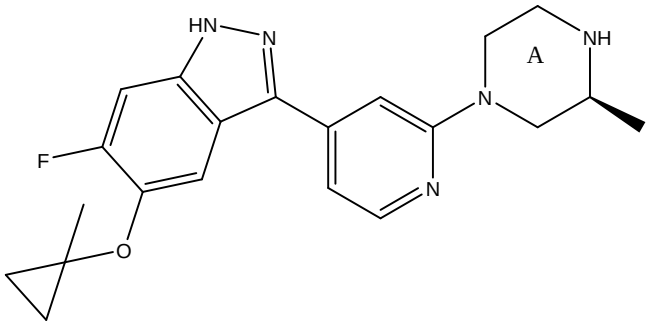
,


HN
N
A
NH
N
F
N
N
O

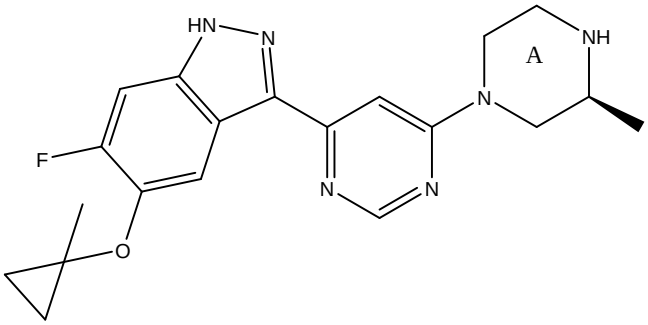
,


HN
N
F
O
N
N
A
NH

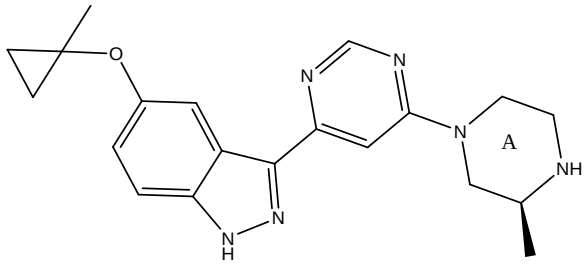
,


HN
N
F
O
N
N
A
NH

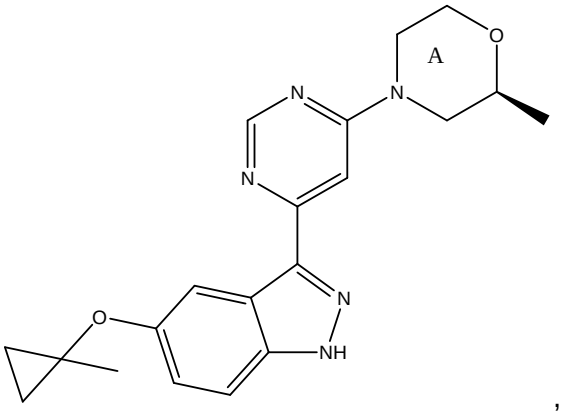
,


HN
N
F
O
N
N
N
A
NH

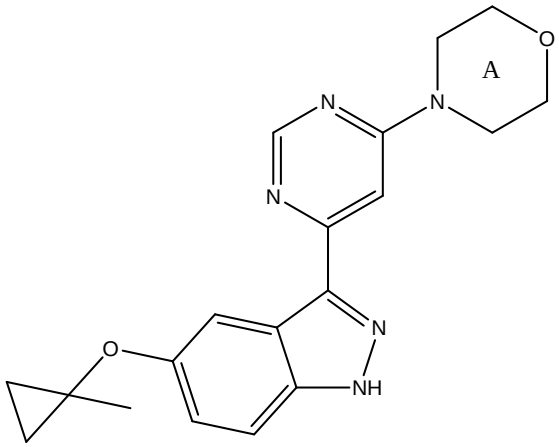
,


O
N
N
N
N
A
NH
H

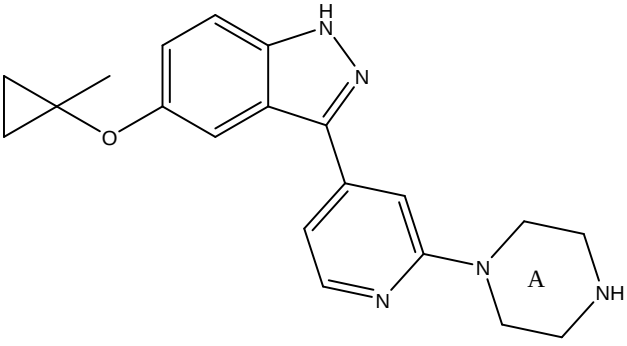
,


A
O
N
N
N
O
N
NH

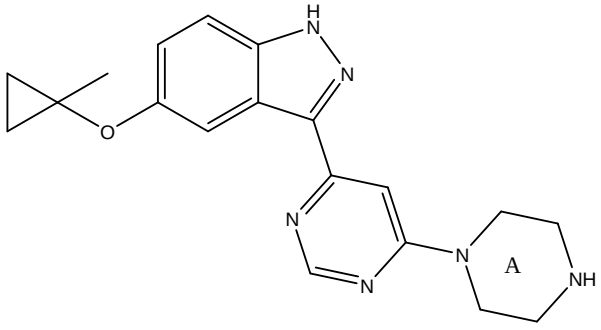
,


A
O
N
N
N
N
O
N
NH

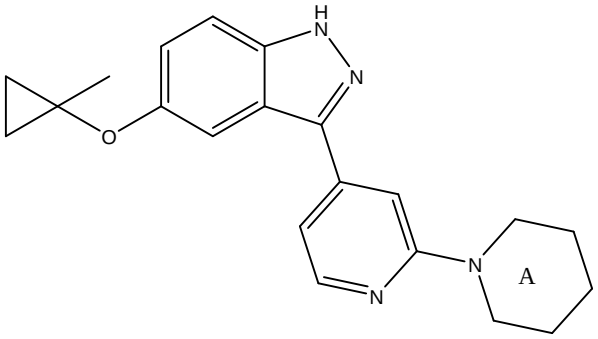
,


H
N
N
O
N
N
A
NH

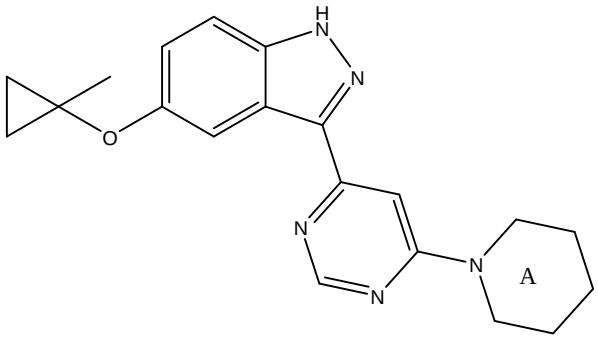
,


H
N
N
O
N
N
N
A
NH

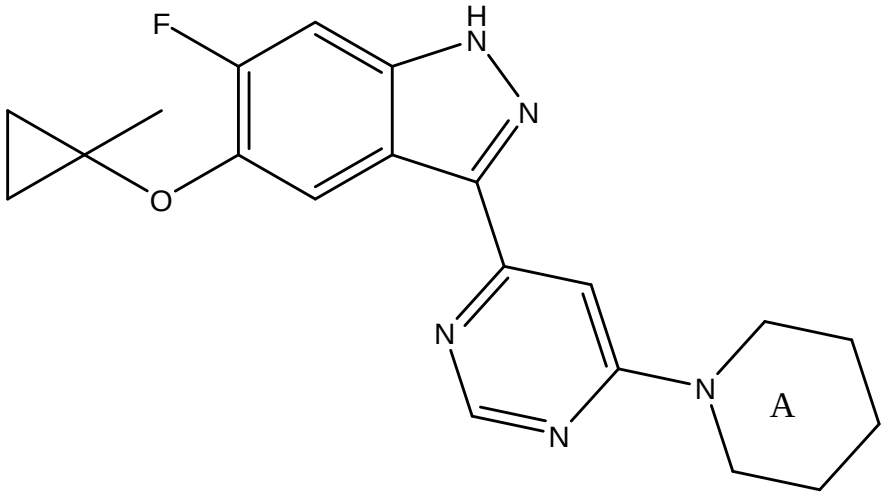
,


H
N
N
O
N
N
A

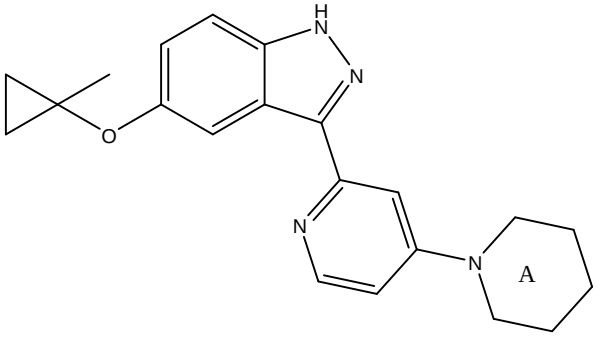
,


H
N
N
O
N
N
A

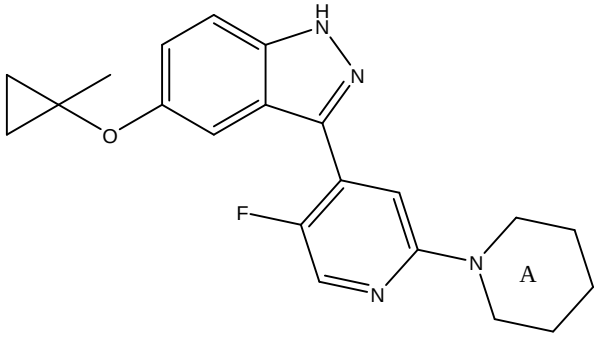
,


F
H
N
N
O
N
N
A

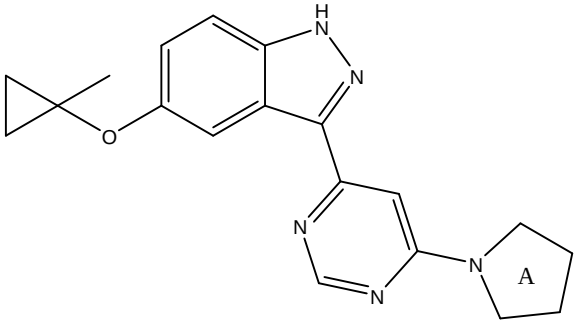
,


H
N
N
O
N
N
A

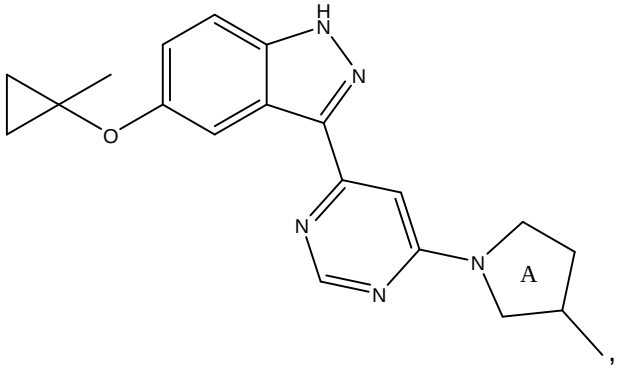
,


H
N
N
O
F
N
N
A

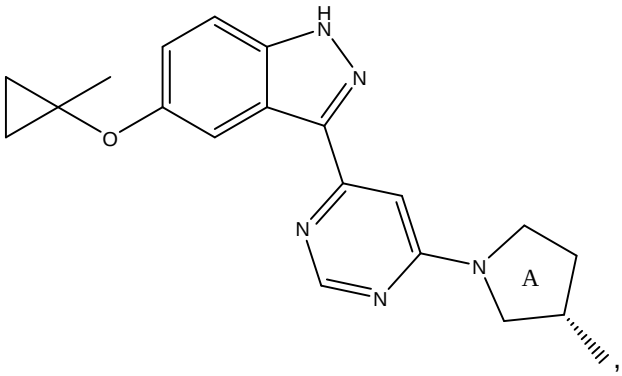
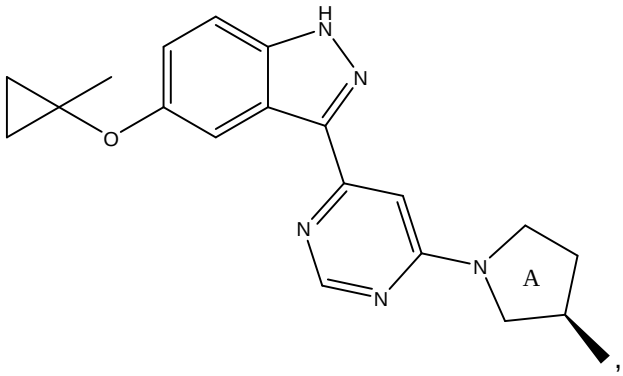
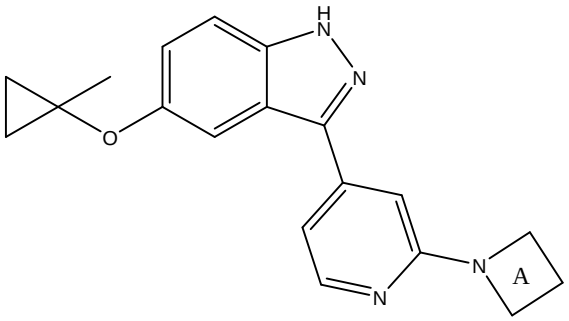
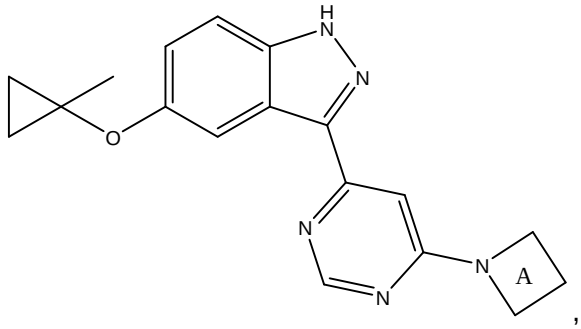
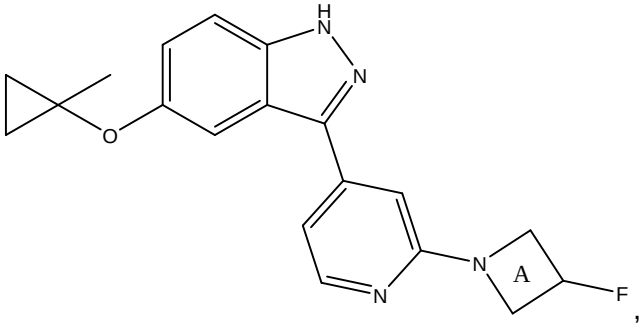
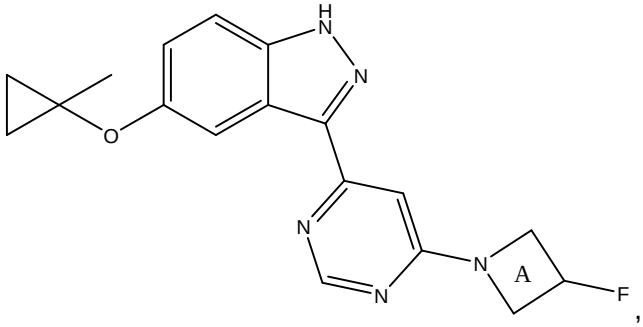
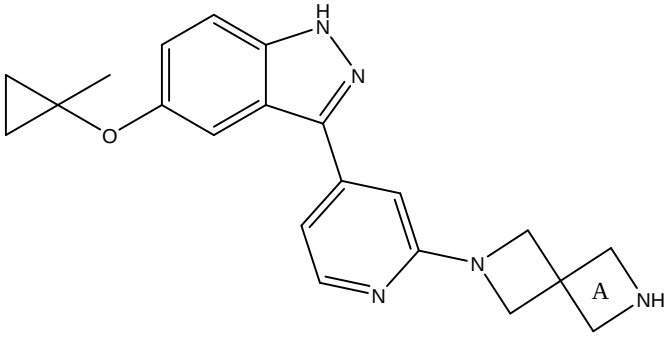
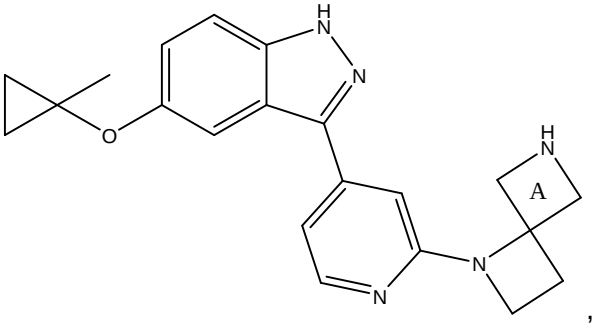
,

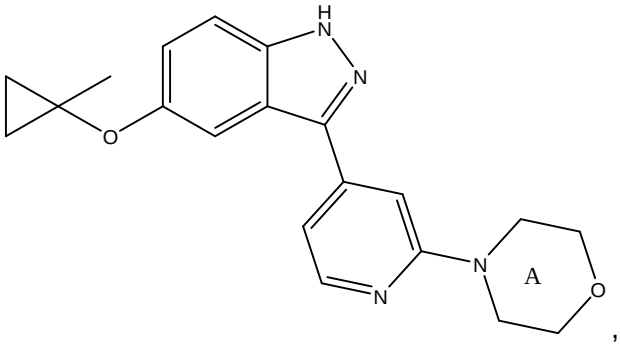

H
N
N
O
N
N
A

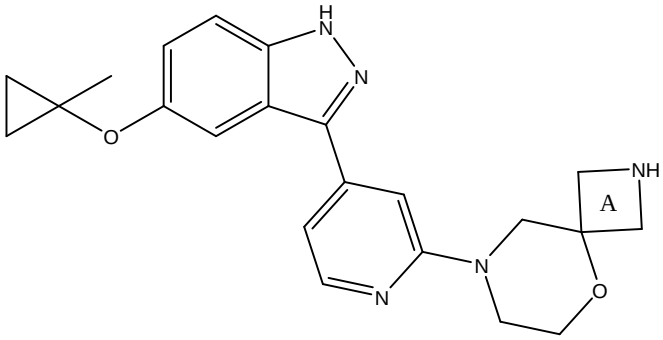
,

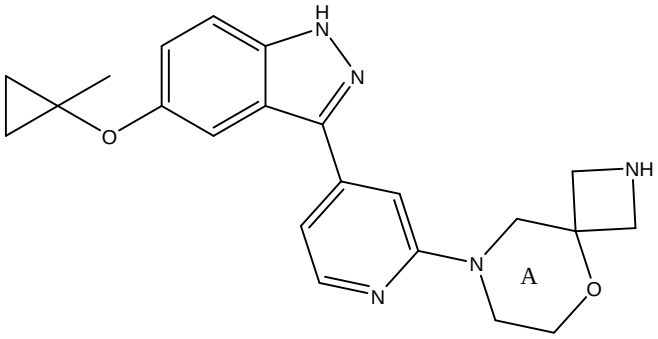

H
N
N
O
N
N
A

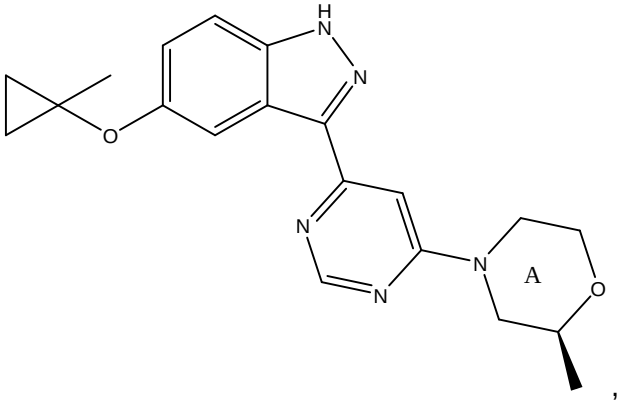
,

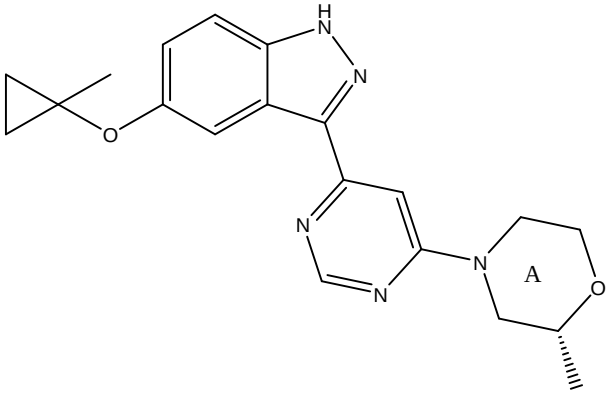

,

,

,

,

,

,

,

,

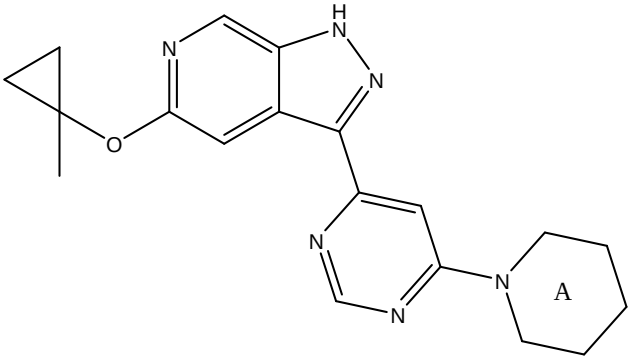

,


,


,

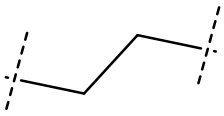
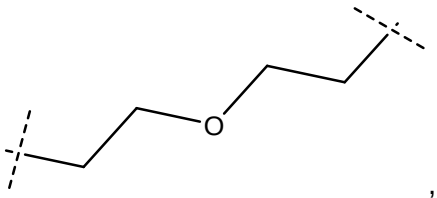
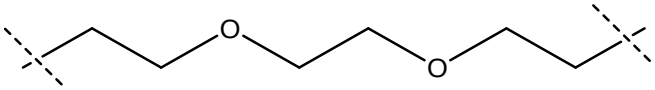
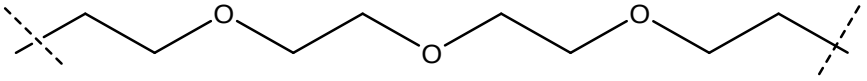
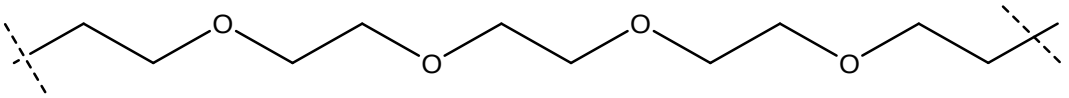
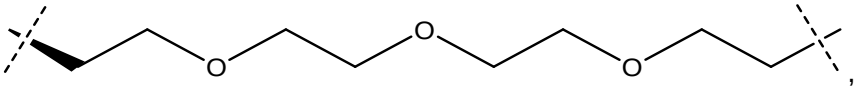
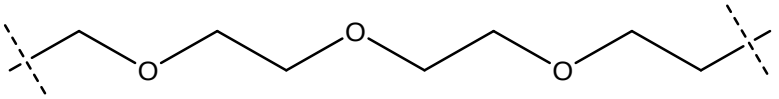
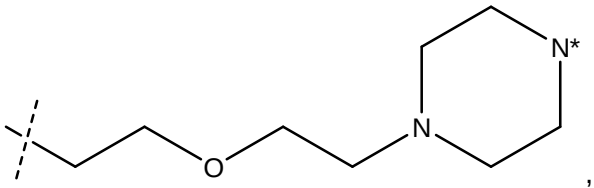
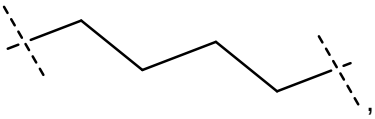
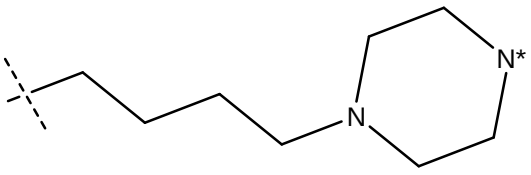
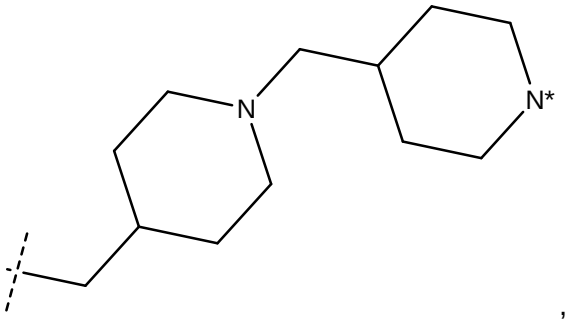
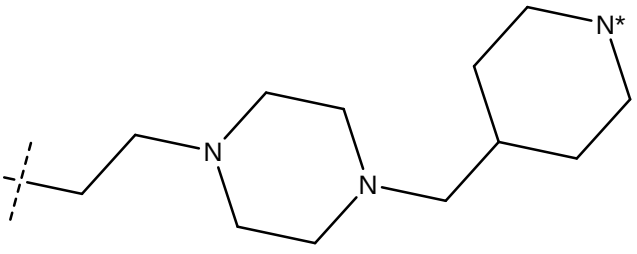
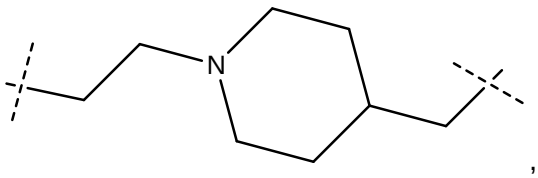

,

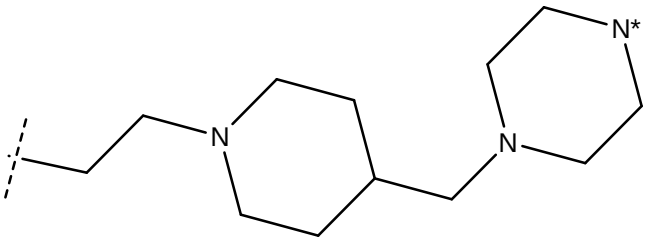
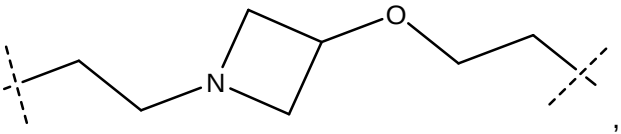
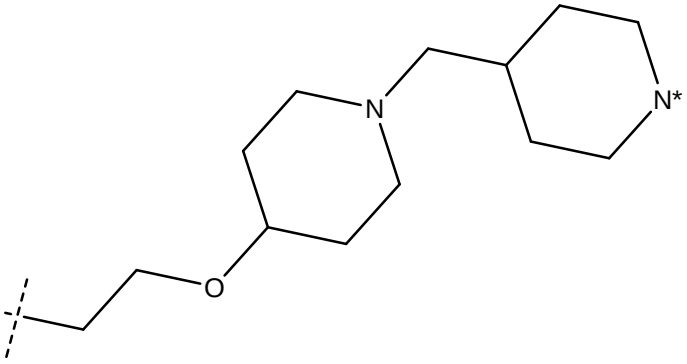
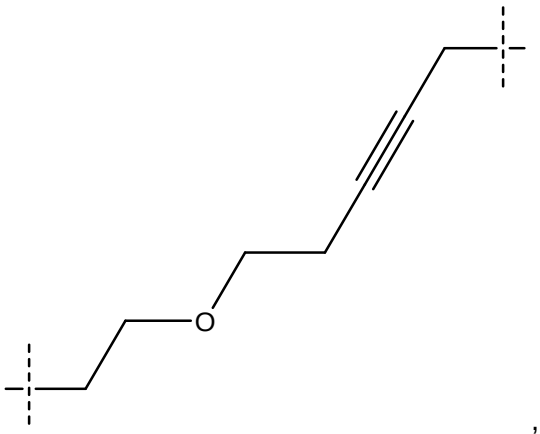
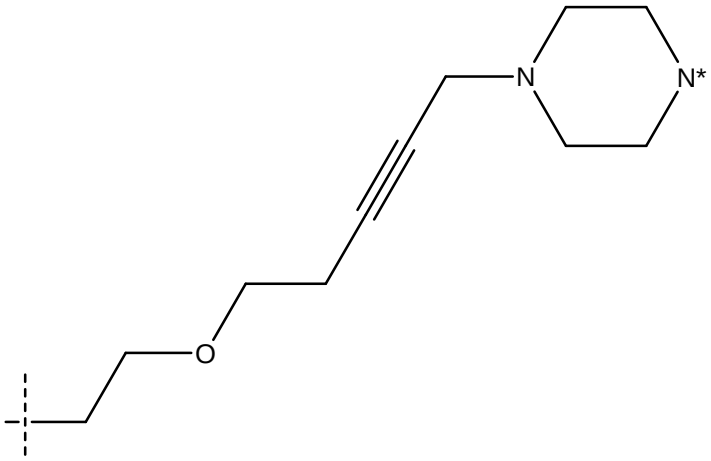
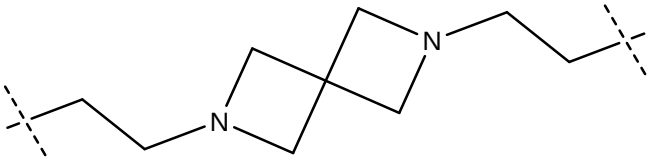
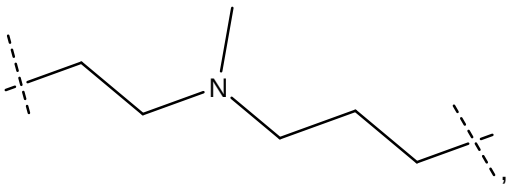
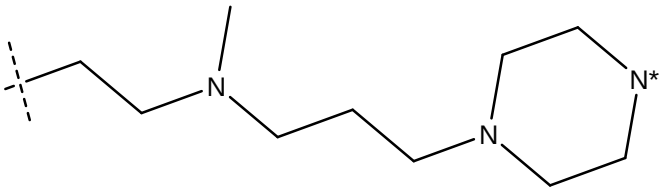
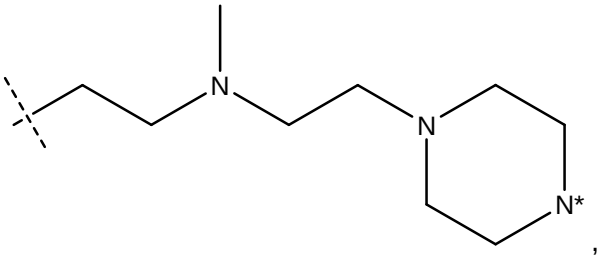

y

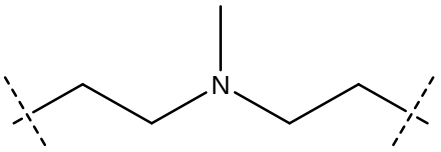
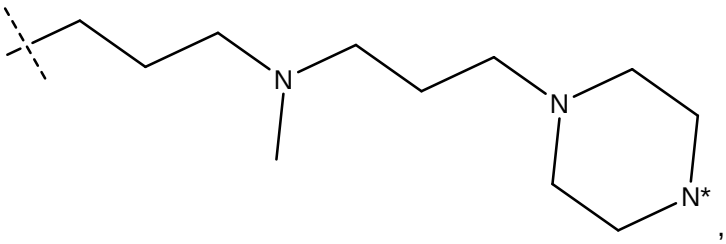
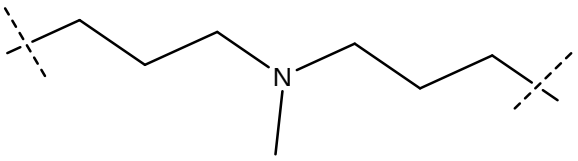
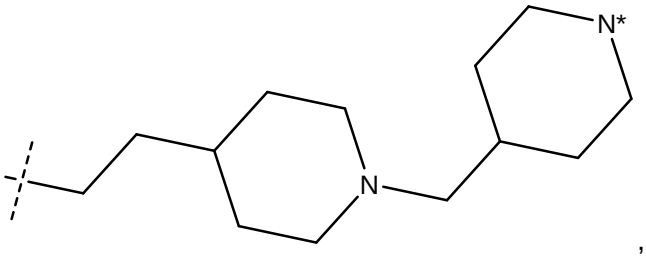
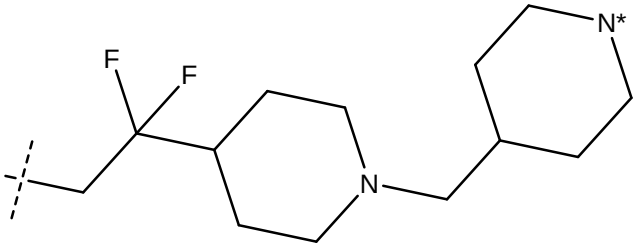
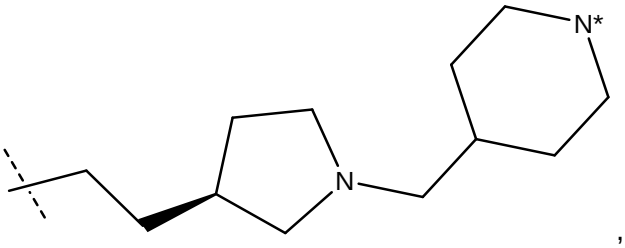
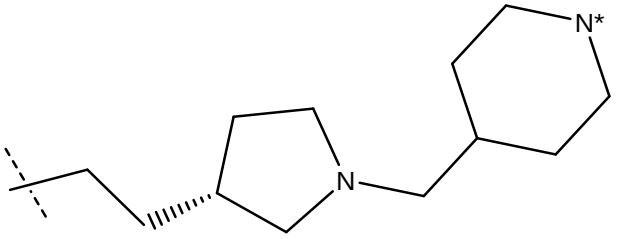
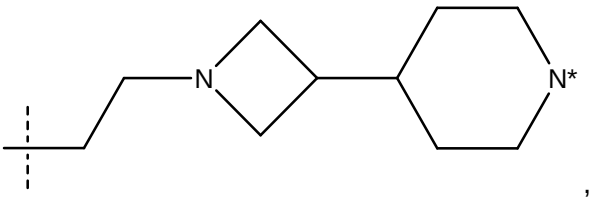
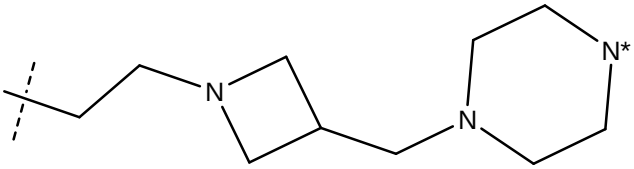
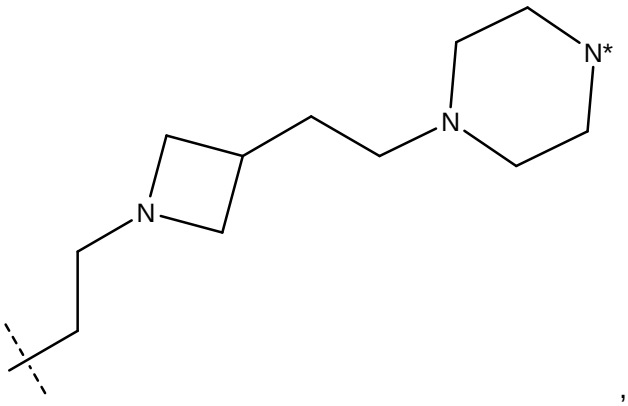
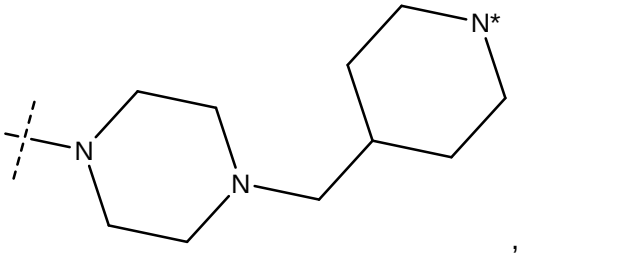
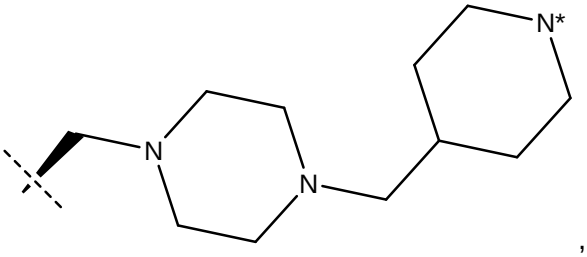

,

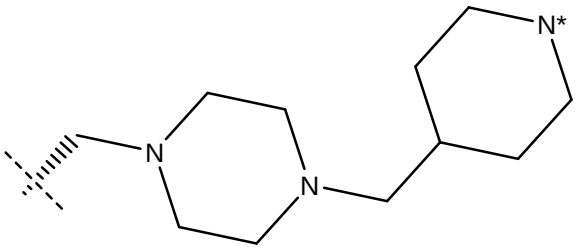
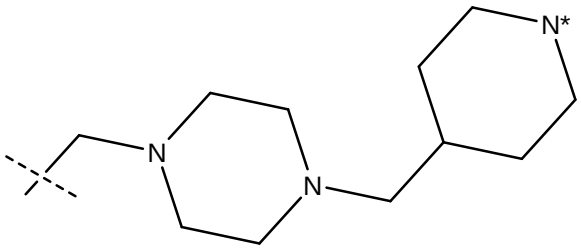
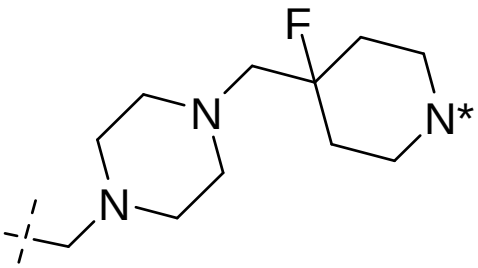
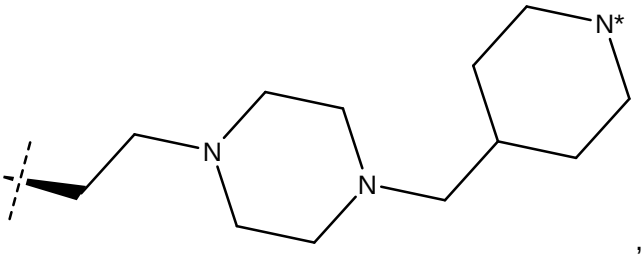
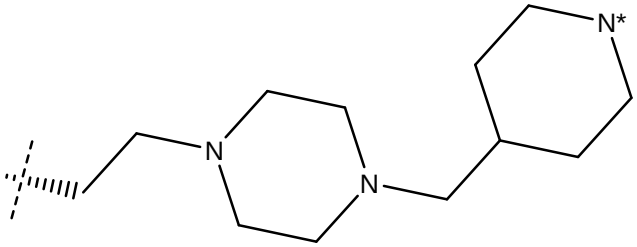
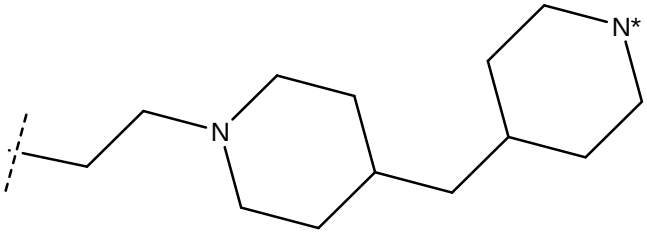
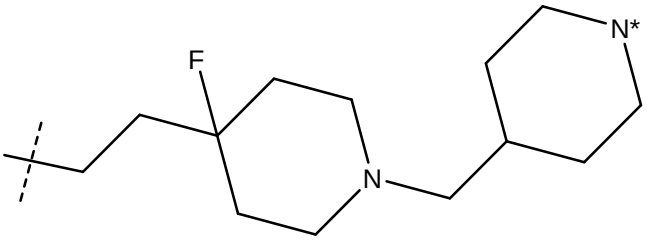
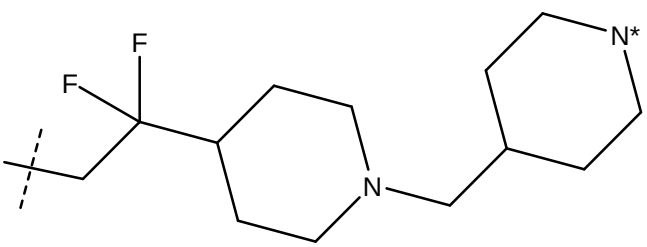
en donde la PTM está unida covalentemente a la L a través de un átomo de heterocicloalquilo A o un sustituyente de este;

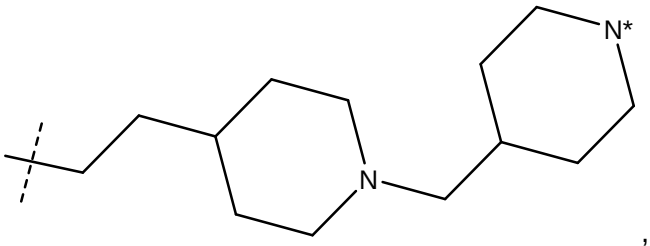
(c) L es un grupo enlazador (L) que se selecciona de:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

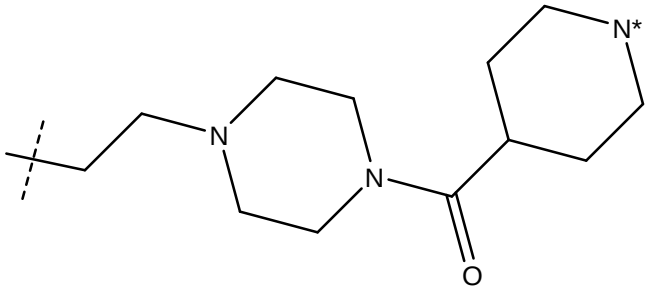

N*
N
N
,

O
N
,

N*
N
O
,

O
,

N*
N
O
,

N
N
,

N
,

N*
N
N
,

N
N
N*
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

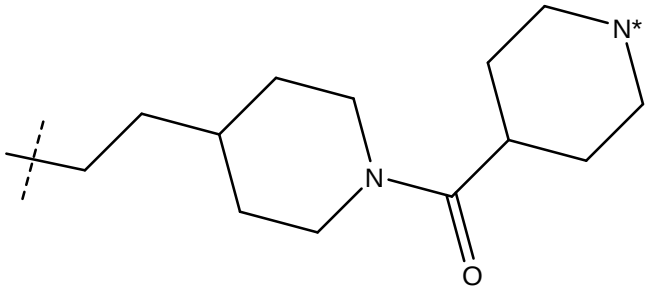










N*
N

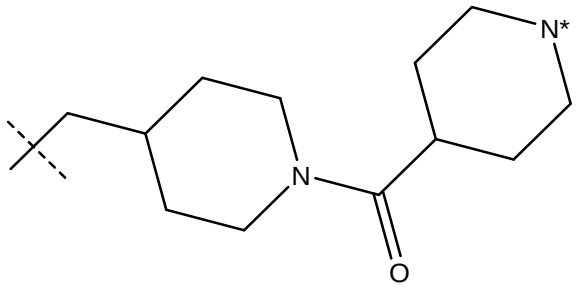
,


N*
N
N
O

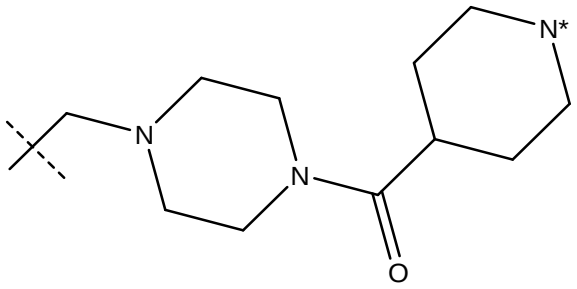
,


N*
N
O

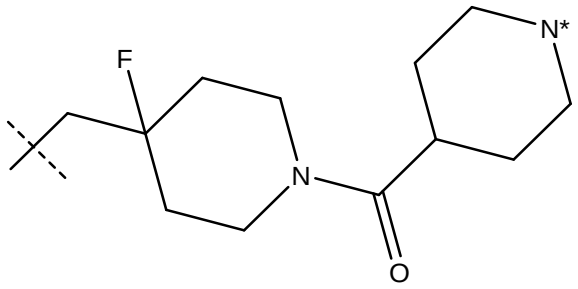
,


N*
N
O

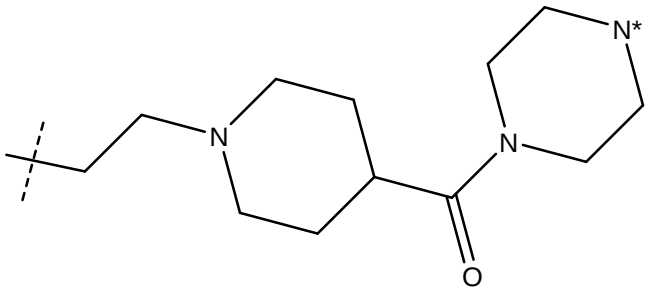
,


N*
N
N
O

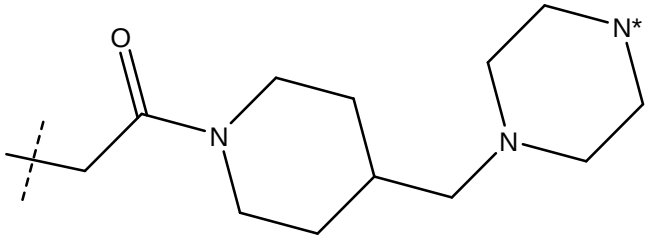
,


N*
F
N
O

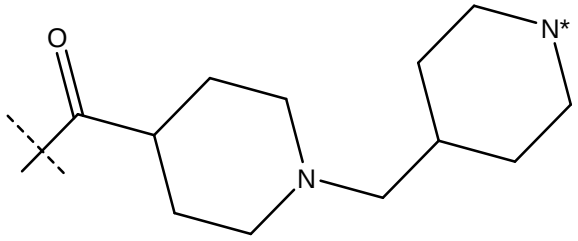
,


N*
N
N
O

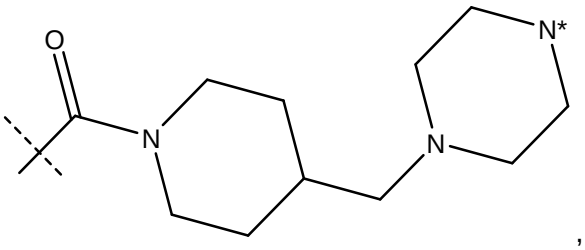
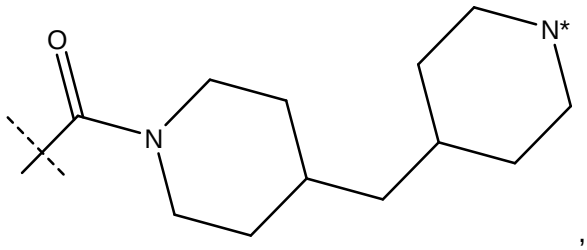
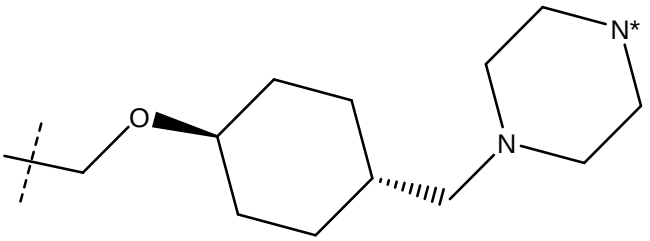
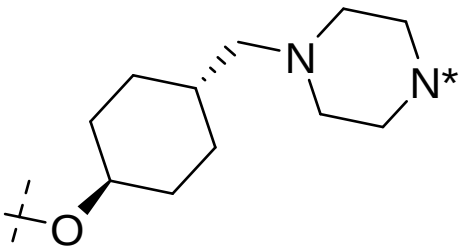
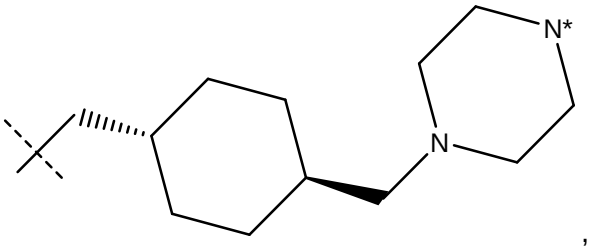
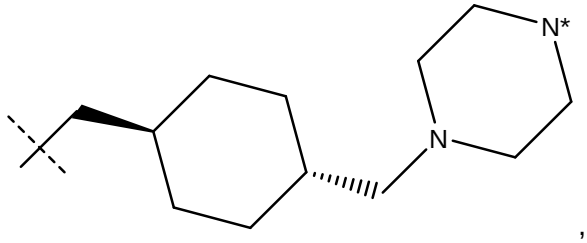
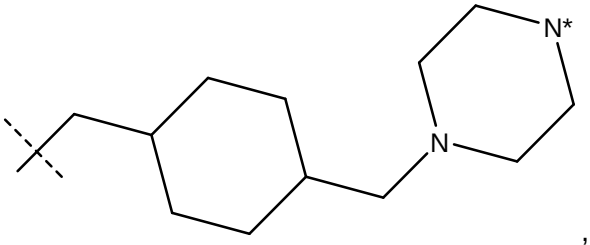
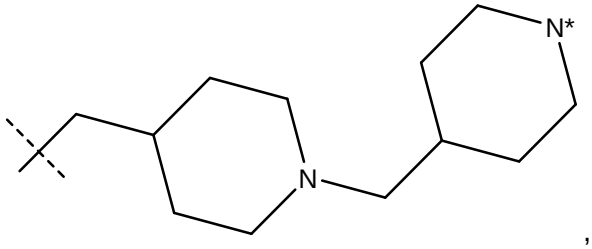
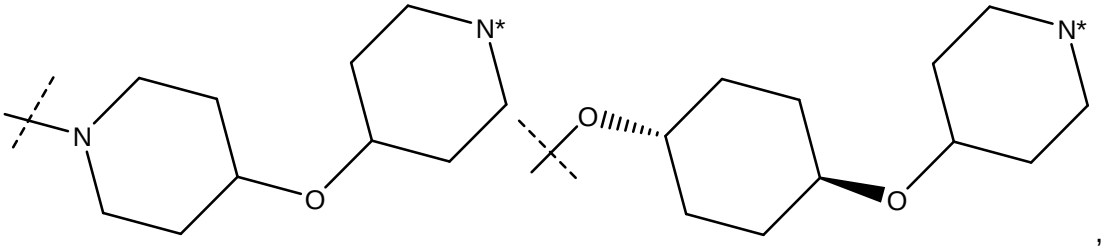
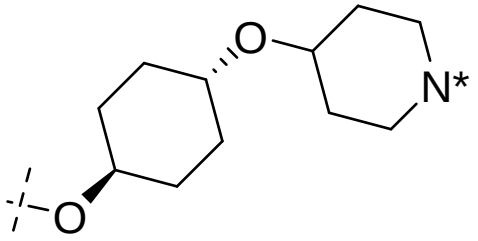
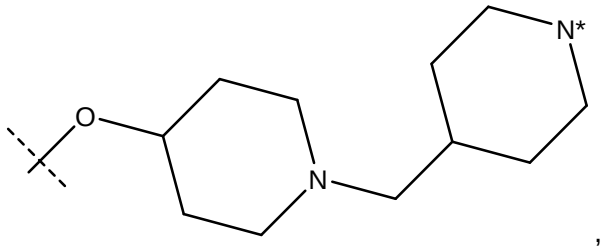
,

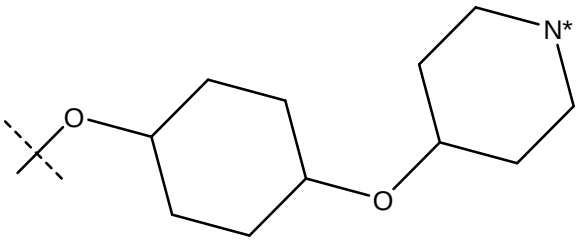
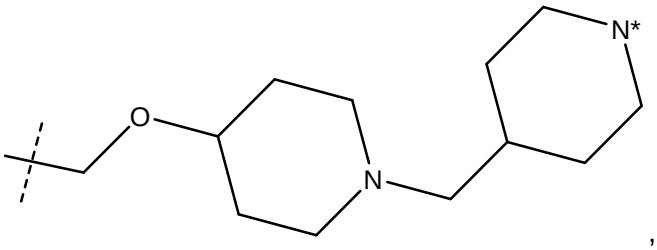
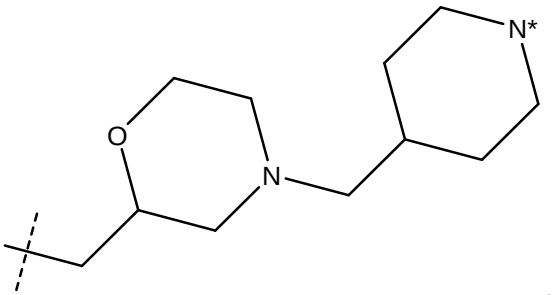
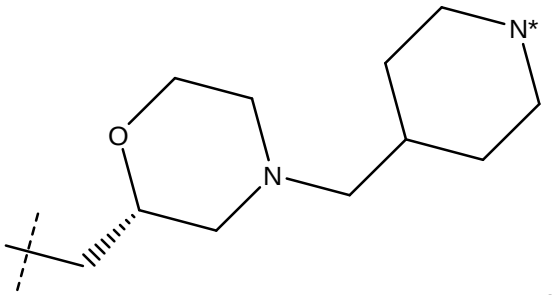
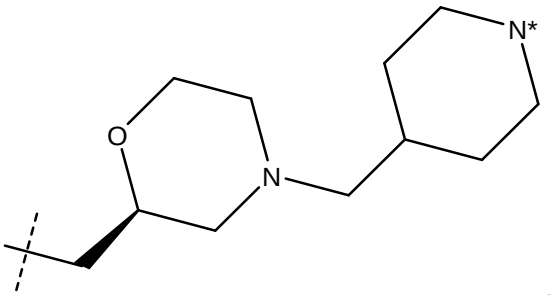
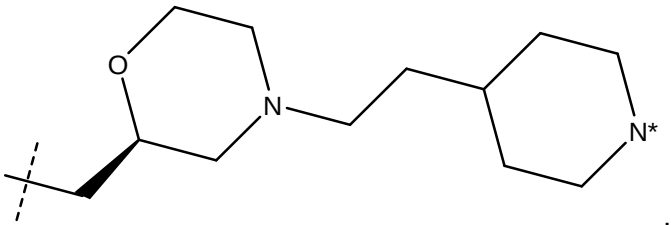
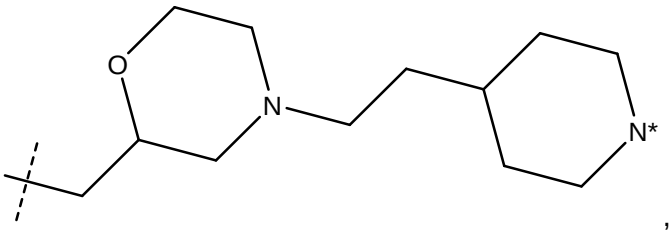
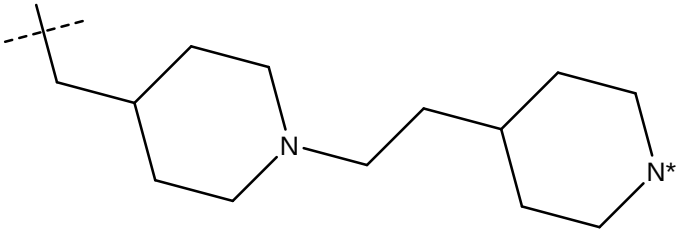
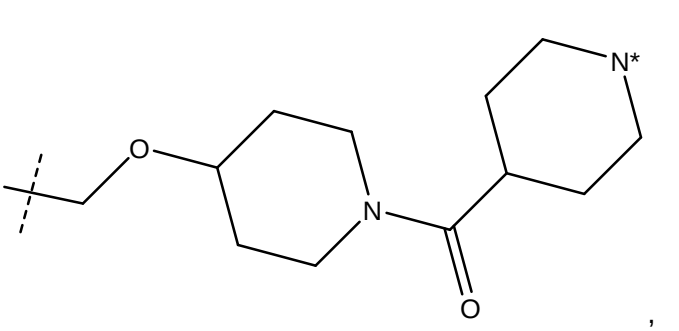

O
N*
N
N

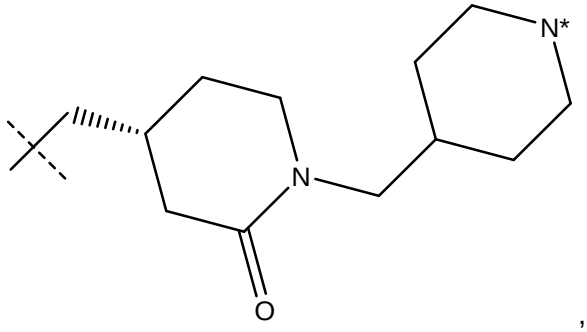
,

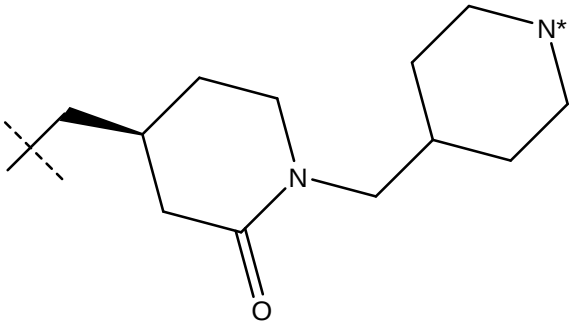
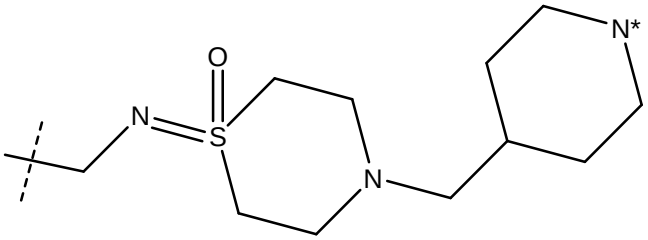
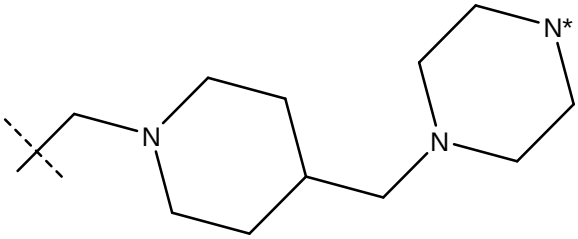
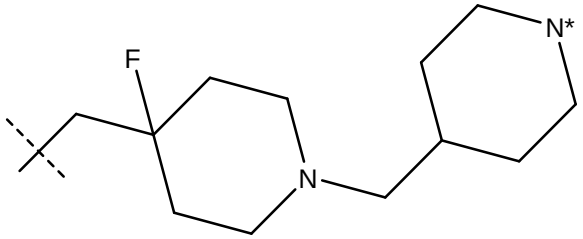
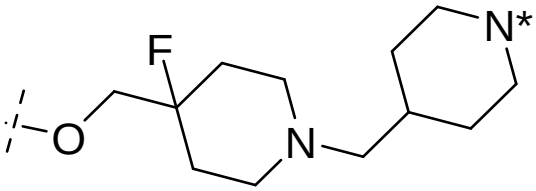
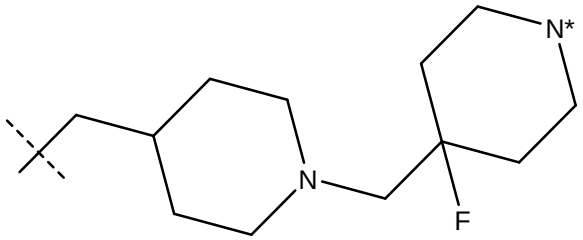
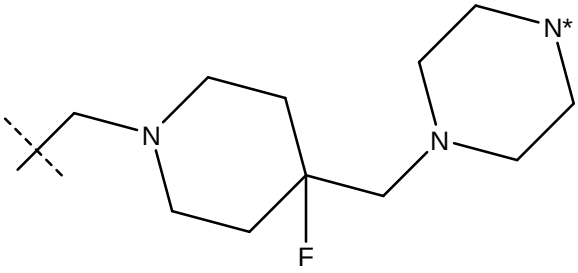
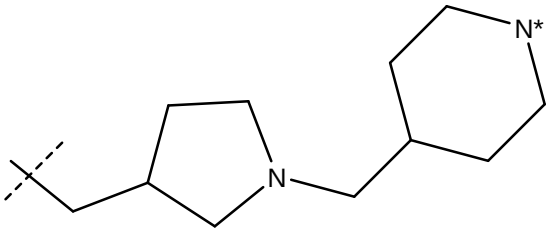
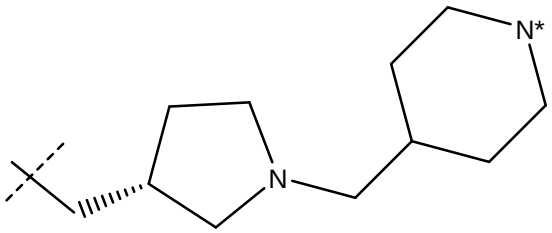
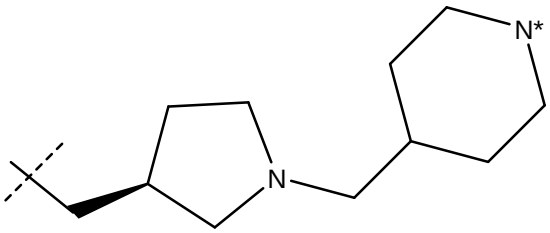
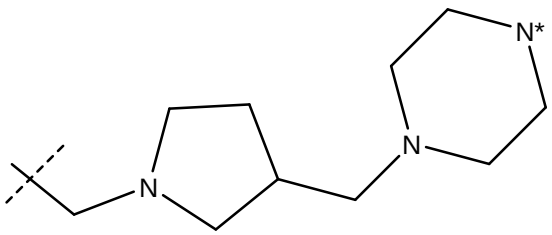
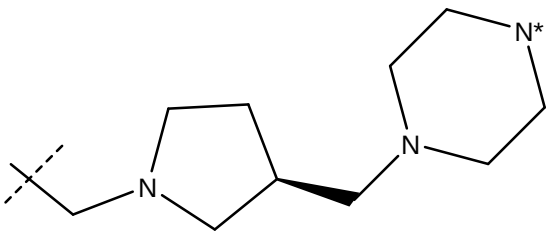

O
N*
N

,


O
N
N
N*
,

O
N
N*
,

O
N
N*
,

N
N*
O
,

N
N*
,

N
N*
,

N
N*
,

N
N*
,

N
O
N*
O
N*
O
,

O
N*
O
,

O
N
N*
,

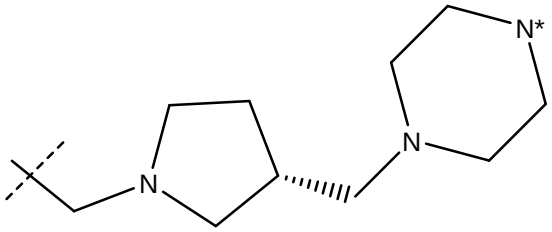
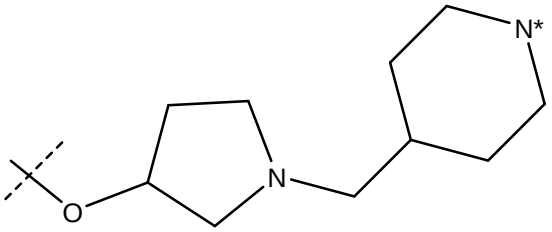
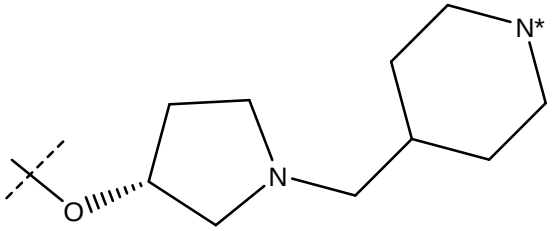
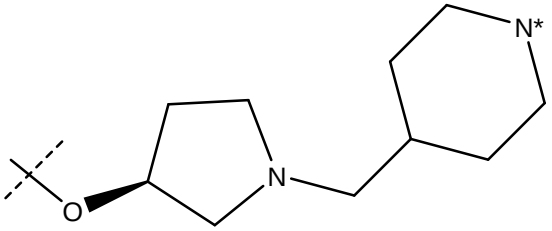
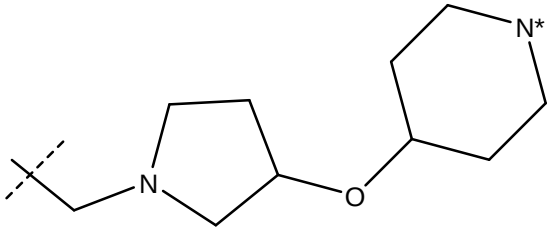
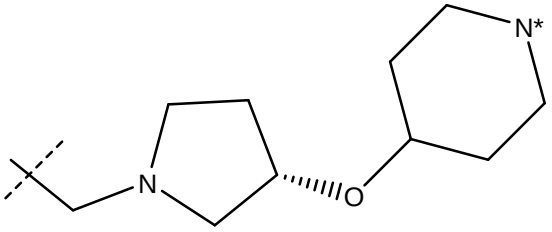
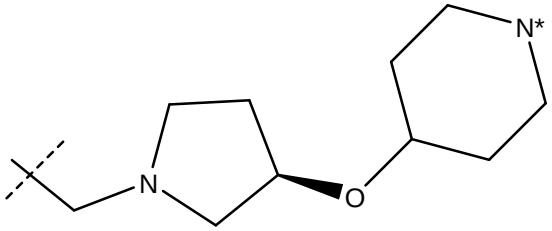
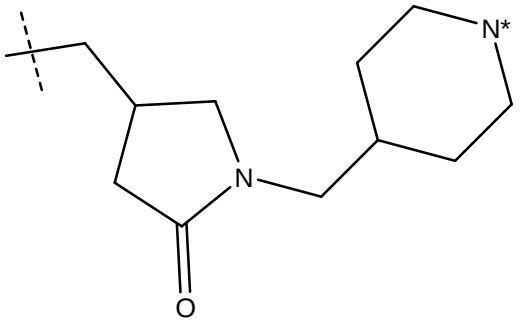
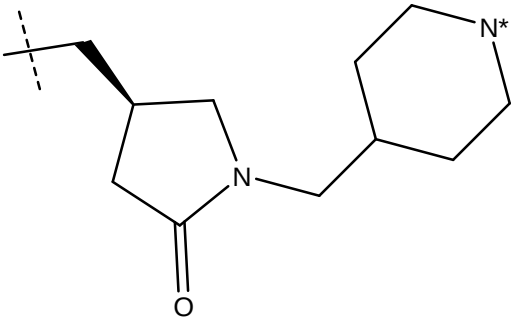
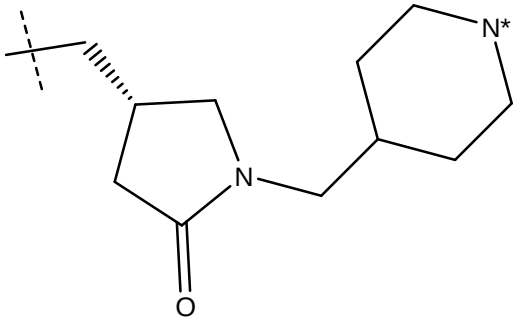
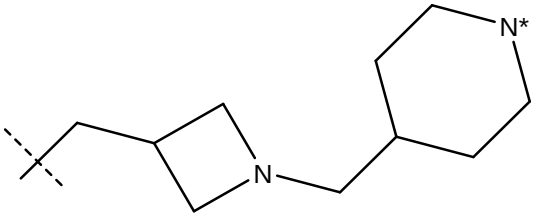
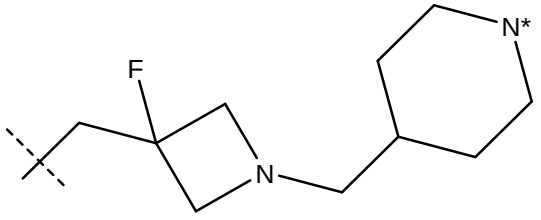

N*
O
O
,

N*
O
N
,

N*
O
N
,

N*
O
N
,

N*
O
N
,

O
N
N*
,

O
N
N*
,

N
N*
,

O
N
N*
,

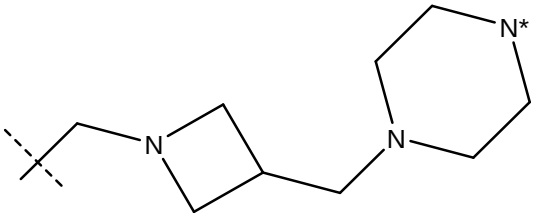
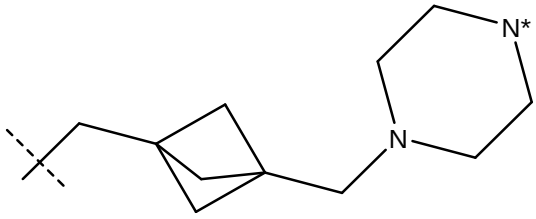
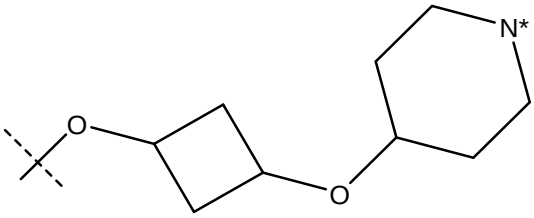
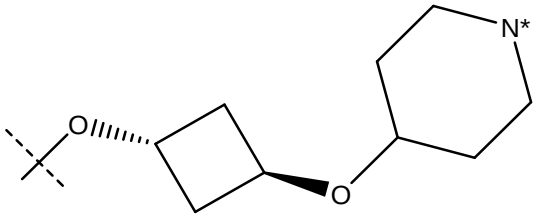
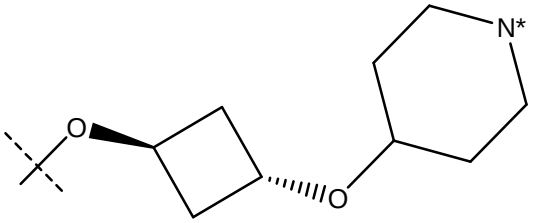
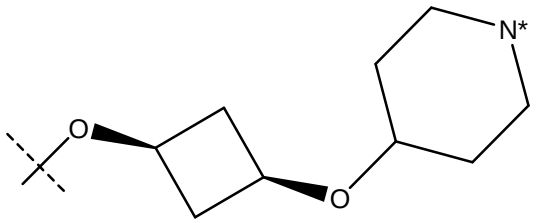
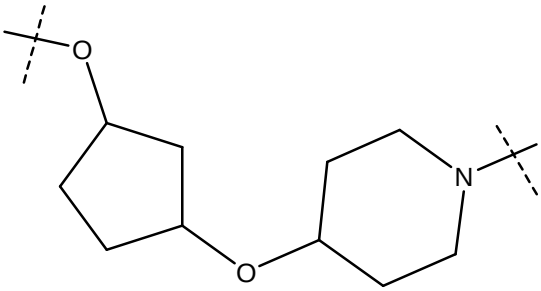
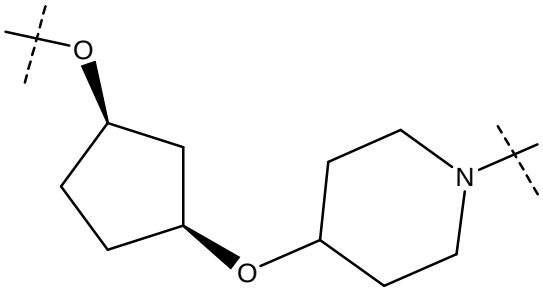
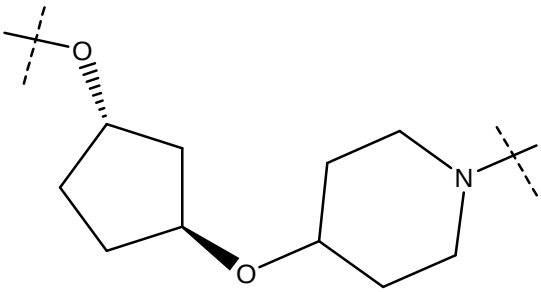
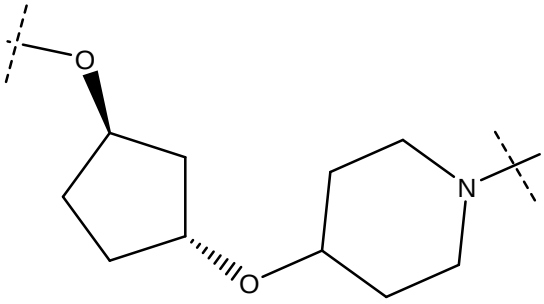
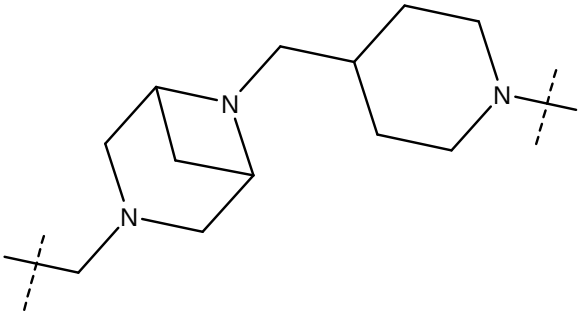
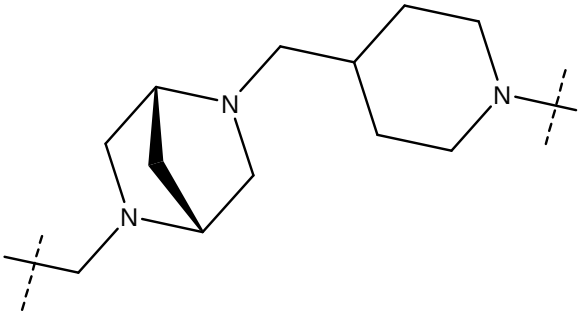
N*
O
N
O
,

N*
N
O
,

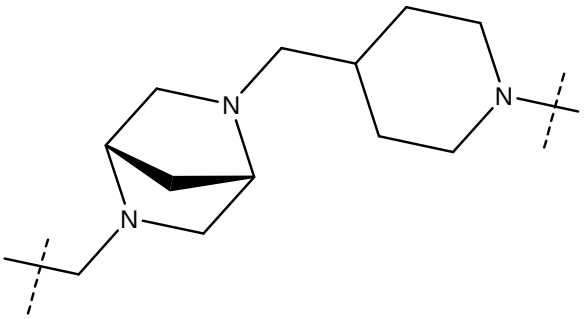
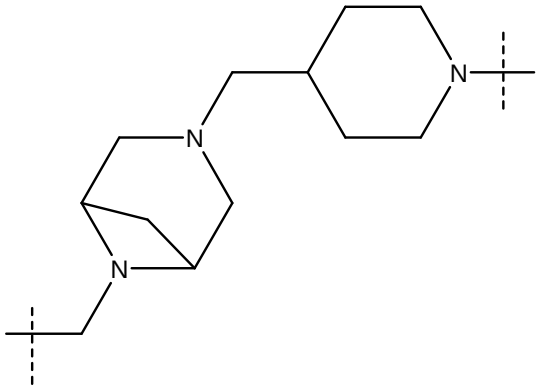
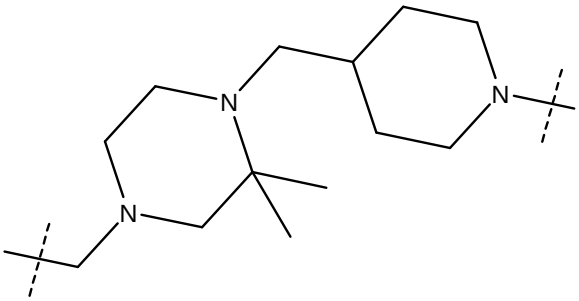
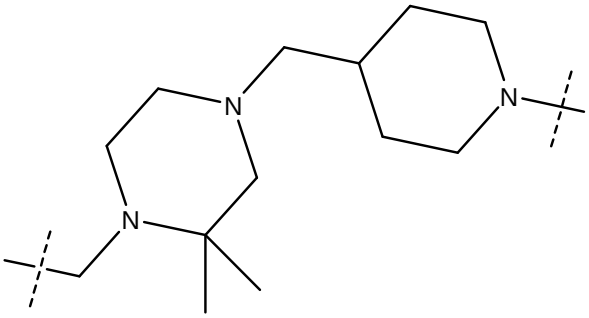
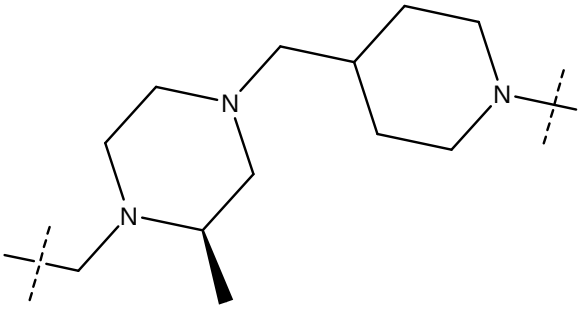
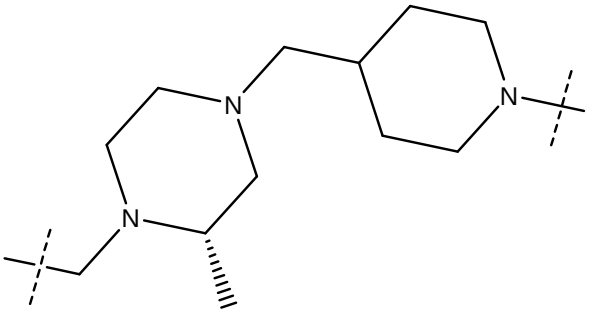
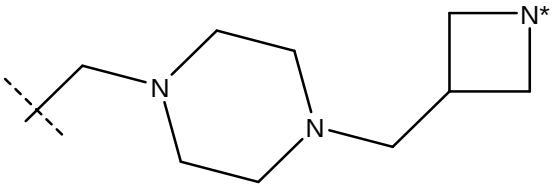
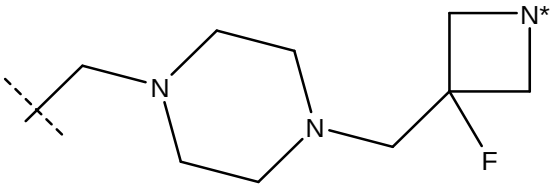
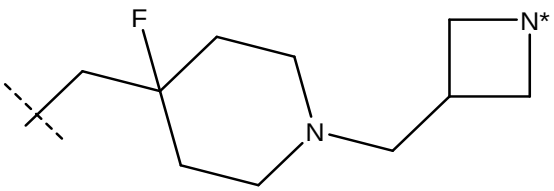
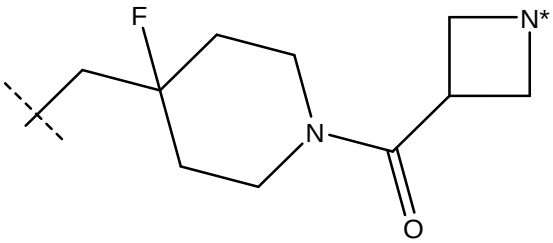
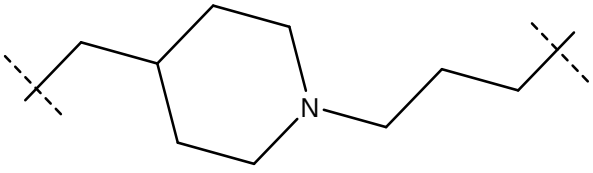
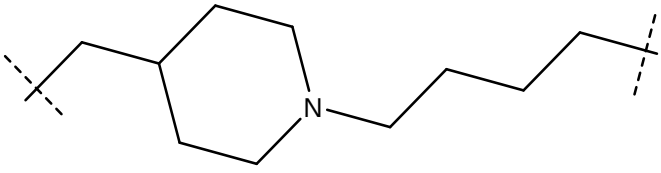

N*
N
O
,

N*
O
N
S
N
,

N*
N
N
,

N*
F
N
,

N*
F
O
N
,

N*
N
F
,

N*
N
N
F
,

N*
N
,

N*
N
,

N*
N
,

N*
N
,

N*
N
,

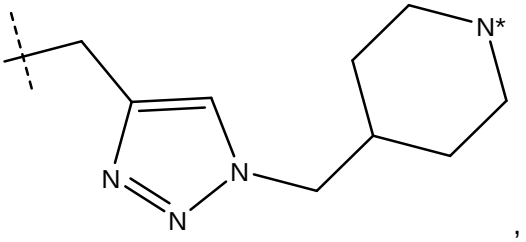
N*
N
N
,

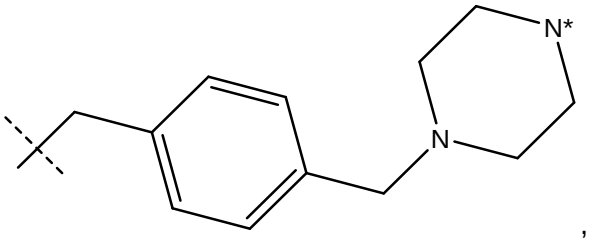
N*
N
N
,

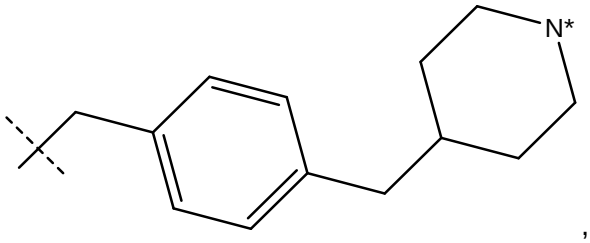

N*
N
N
,

N*
N
O
,

N*
N
O
,

N*
N
O
,

N*
N
O
,

N*
N
O
,

N*
N
O
,

N*
N
O
,

N*
N
O
,

N*
N
O
,

N*
N
,

N*
F
N
,

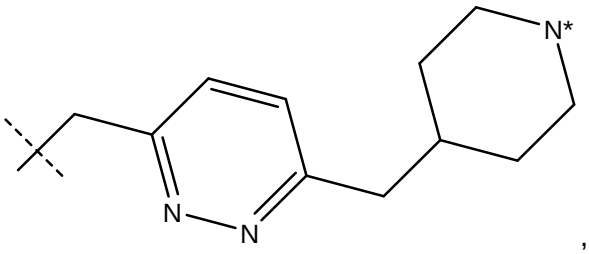

N*
N
N
,

N*
N
,

N*
O
O
,

N*
O
O
,

N*
O
O
,

N*
O
O
,

O
N
O
,

O
N
O
,

O
N
O
,

O
N
O
,

N
N
N
,

N
N
N
,

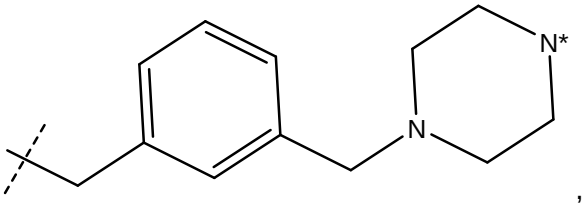













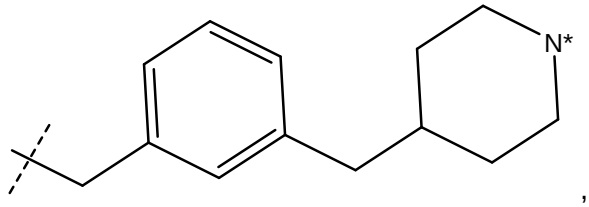


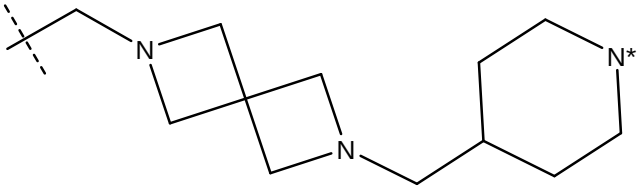
,


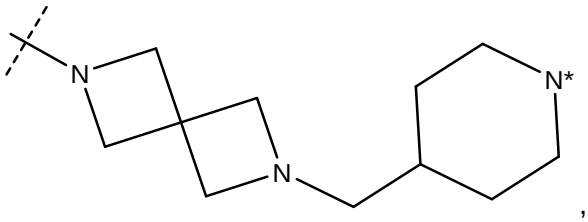
,


,


,


,


,


y


,

en donde:

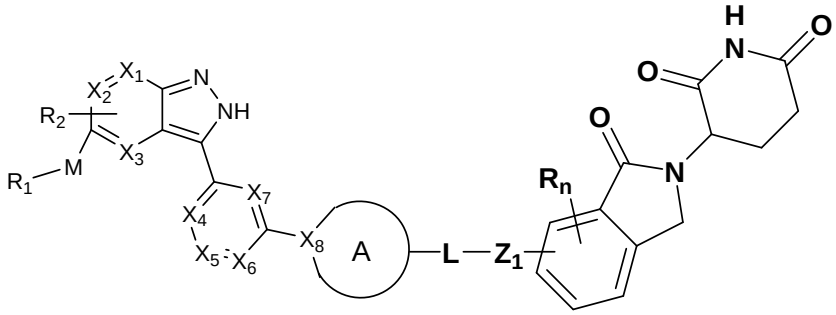
N* es un átomo de nitrógeno que está unido covalentemente o compartido con el CLM o el PTM; y


y

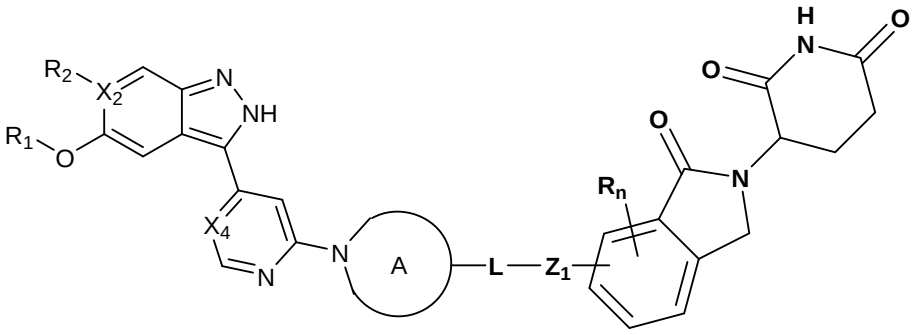
representaron el punto de unión al CLM o al PTM; o

(d) una combinación de estos.

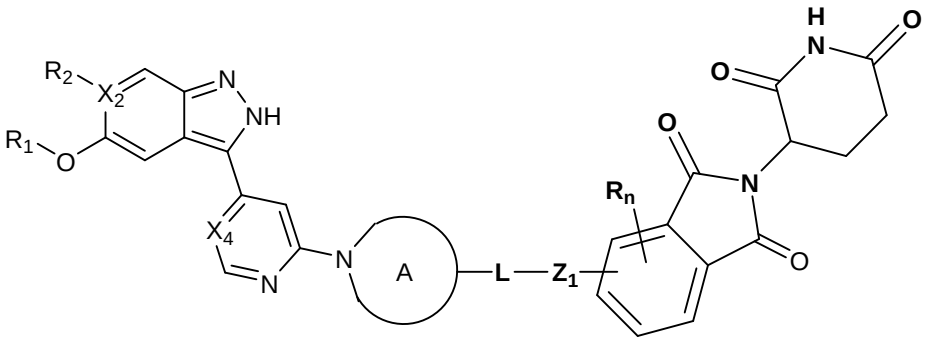
[0060] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, el compuesto tiene la estructura química:



(Fórmula Ia),



(Fórmula IIIa) y



(Fórmula IIIb),

en donde:

X_2 es C, CH o N;

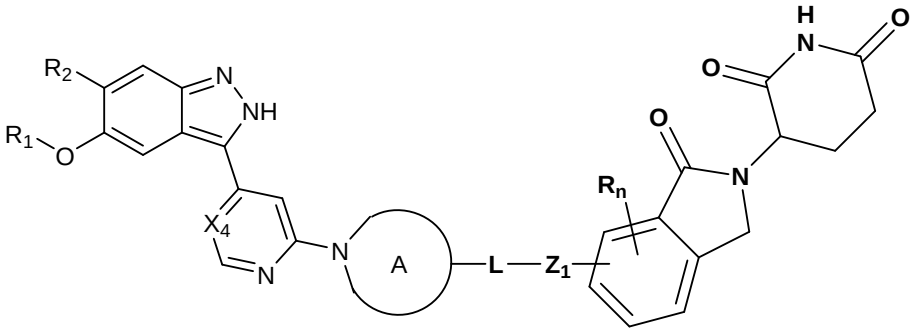
Z_1 es un enlace, un carbono compartido con un grupo cíclico de L o un nitrógeno compartido con un grupo cíclico de L;

n es un número entero de 0 a 3 (por ejemplo, 0, 1, 2 o 3);

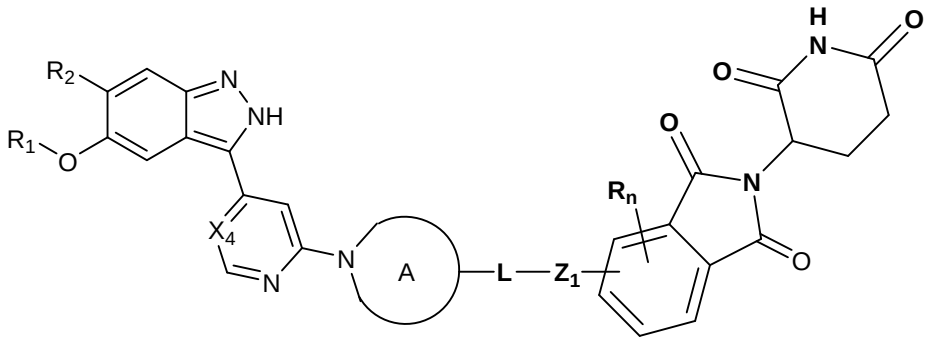
R es un enlace, H, O, OH, N, NH, NH_2, Cl, -F, metilo, metoxi o etoxi; y

R^2 es H, Cl, F, OH, alquilo C1-C3 o fluoralquilo C1-3.

[0061] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, el compuesto se representa por la estructura química:

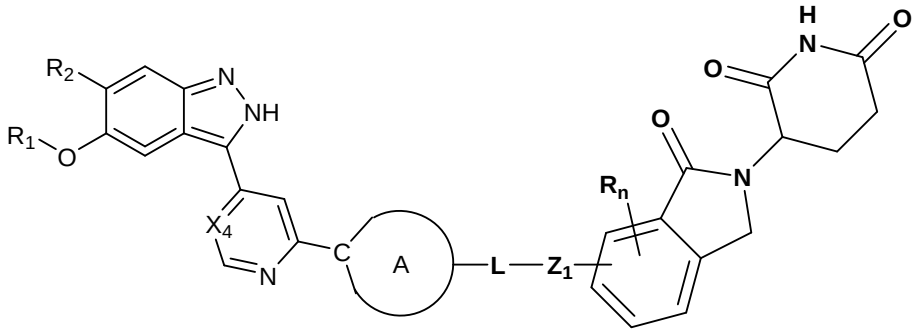


(Fórmula VIa) o

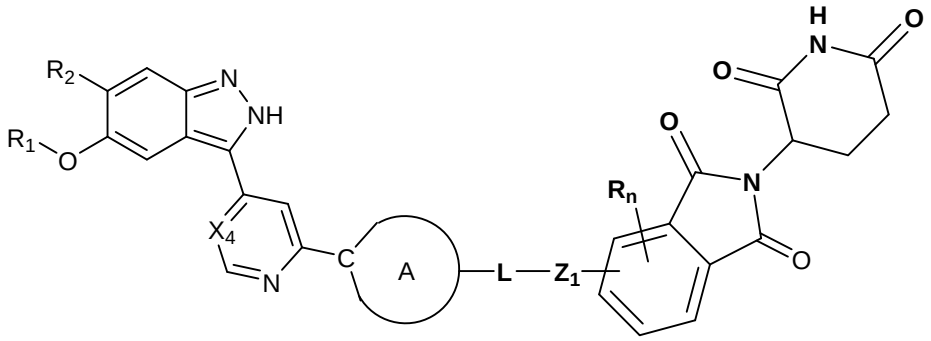


(Fórmula VIb).

[0062] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, el compuesto se representa por la estructura química:



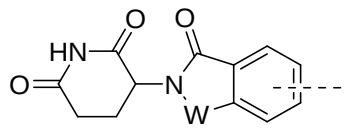
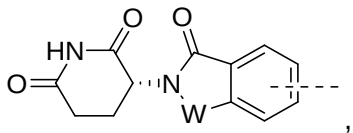
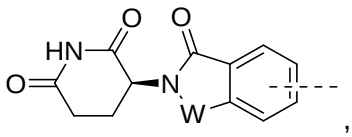
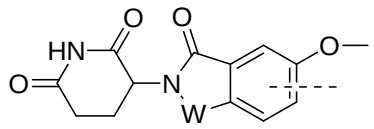
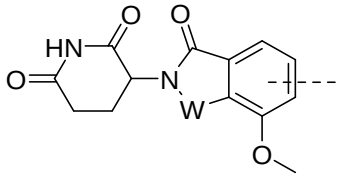
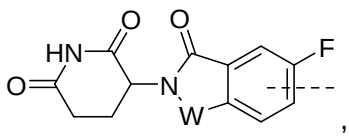
(Fórmula VId) o

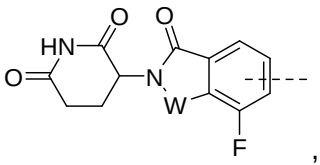
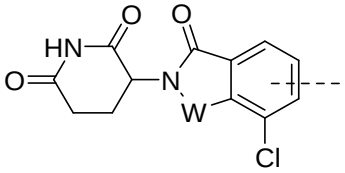
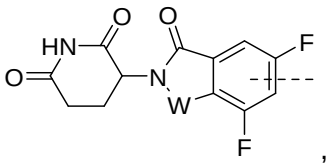
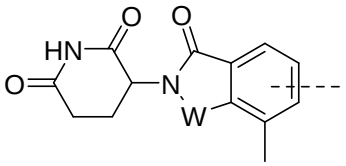
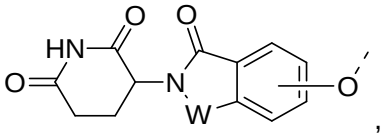
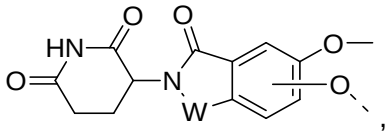
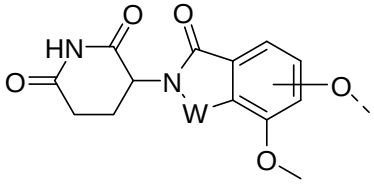
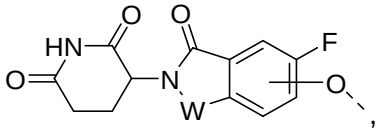
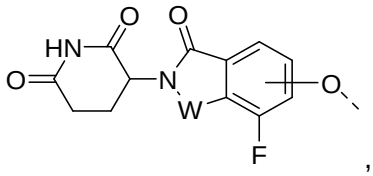
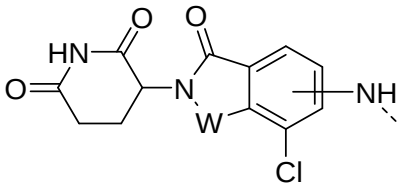
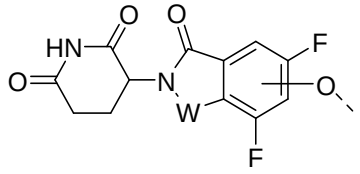
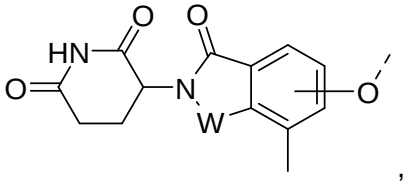
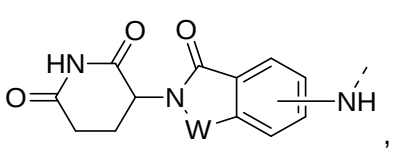
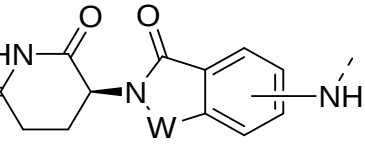
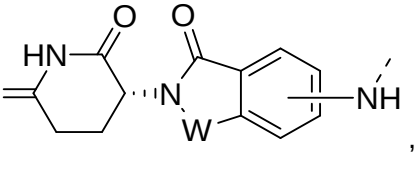


(Fórmula VIe).

[0063] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, uno o más de:

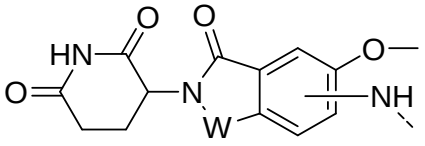
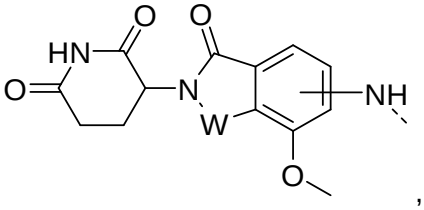
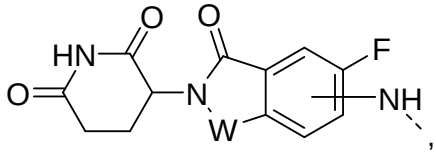
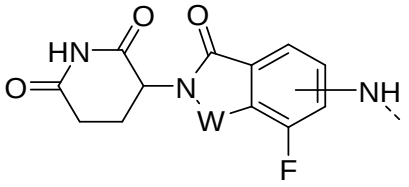
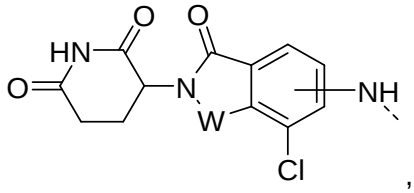
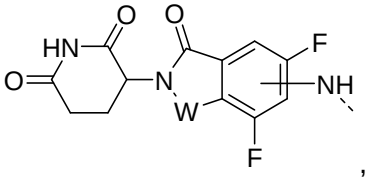
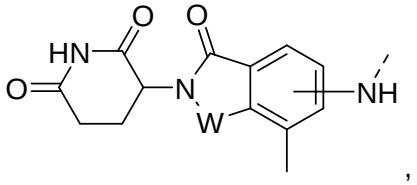
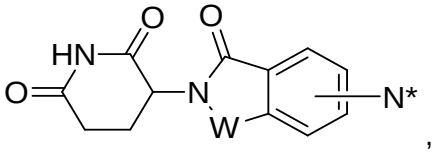
(a) el CLM está representado por:

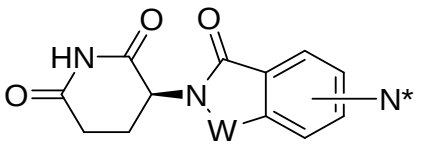
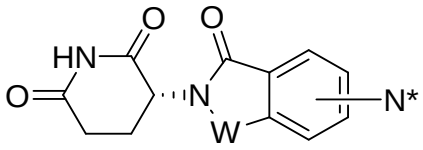
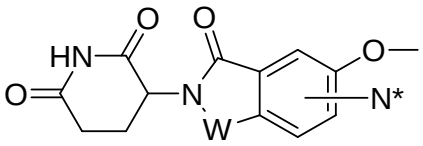
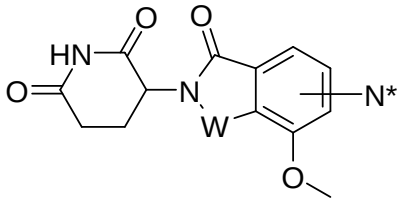
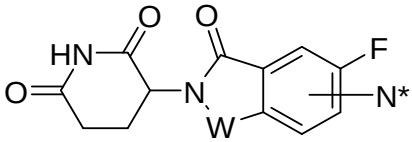
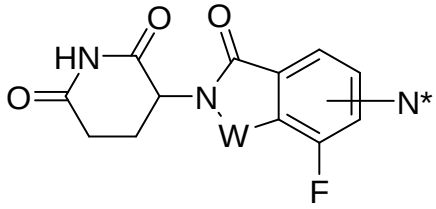
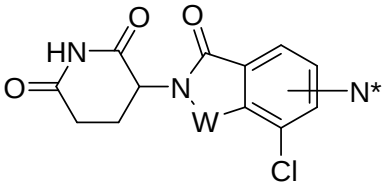
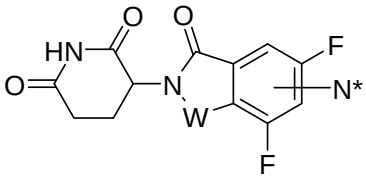
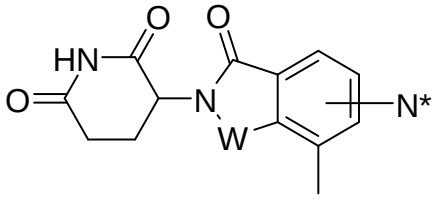
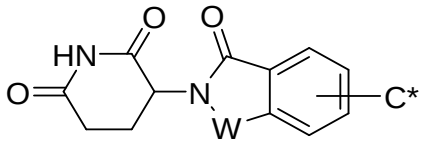
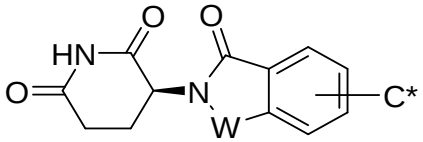
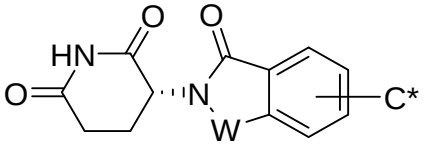
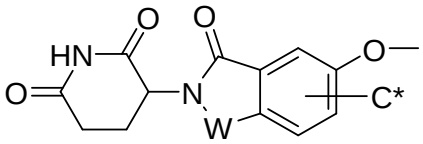
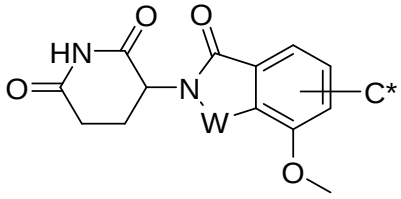
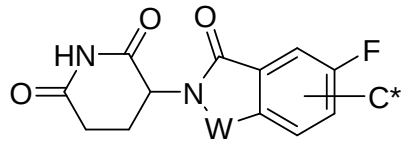
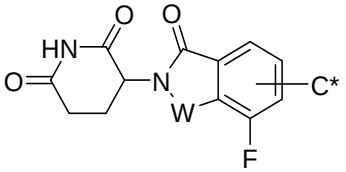
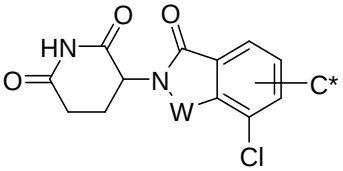
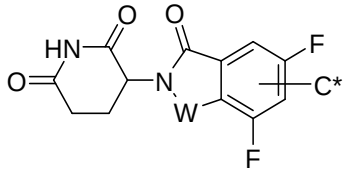
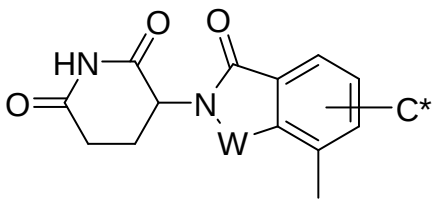
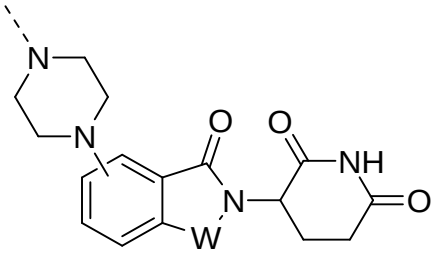

,

,

,

,

,

,

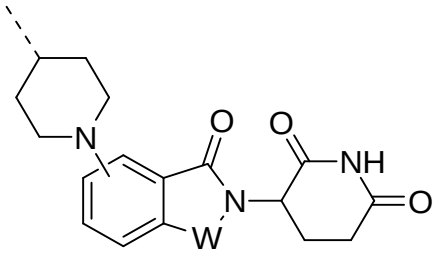

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

o



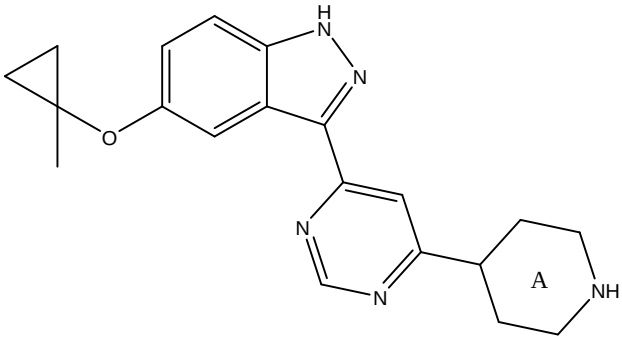
, en donde:

de la ULM indica el punto de unión con la L;

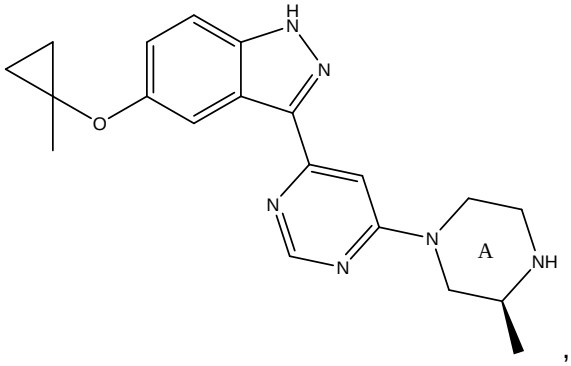
C* es un átomo de carbono que se comparte con el L; y

N* es un átomo de nitrógeno que se comparte con L;

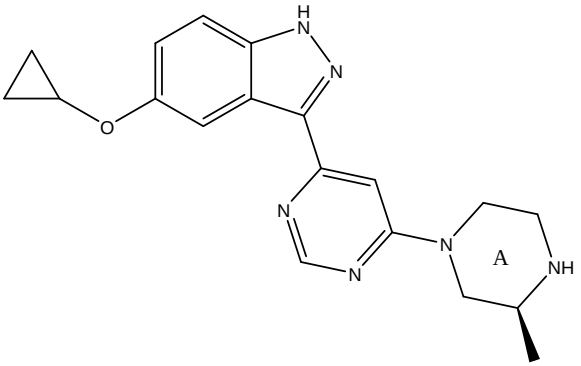
(b) el PTM está representado por:



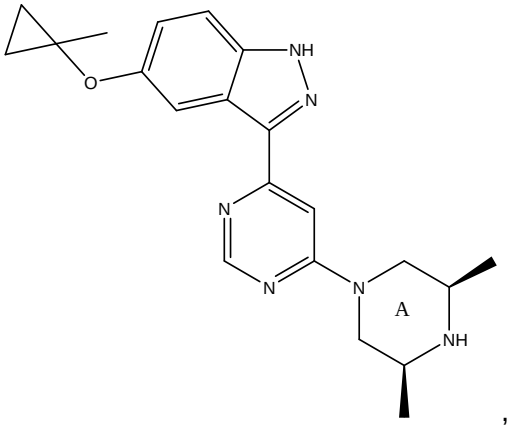
,



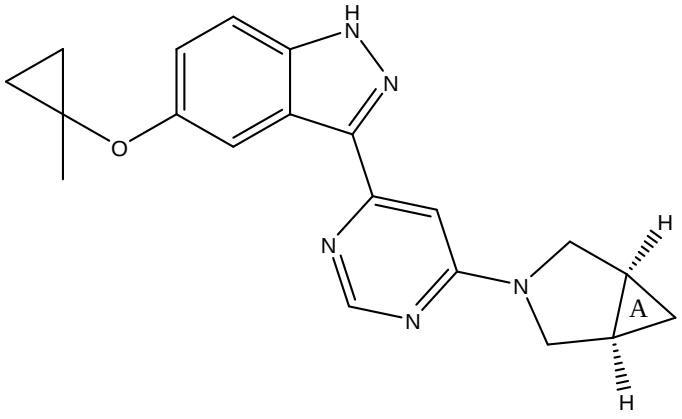
,



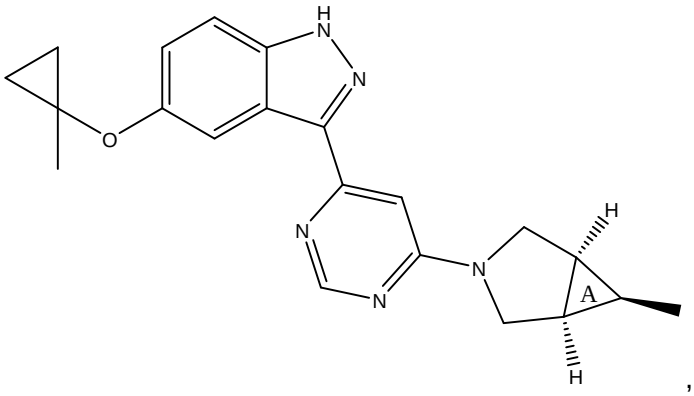
,



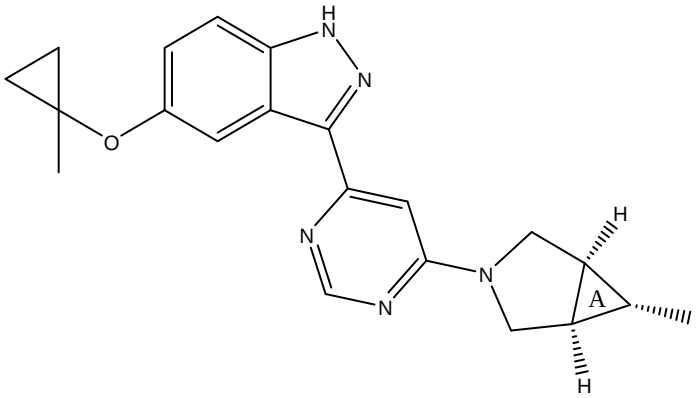
,



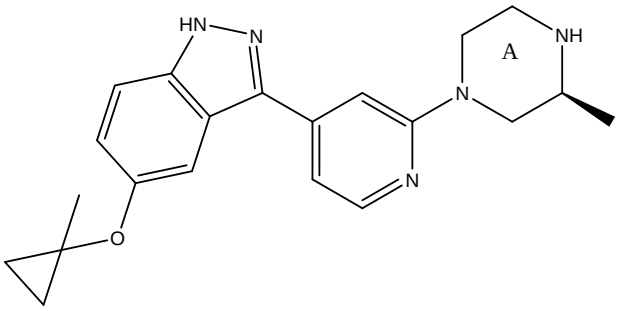
,


H
N
N
O
N
N
N
A
H
H

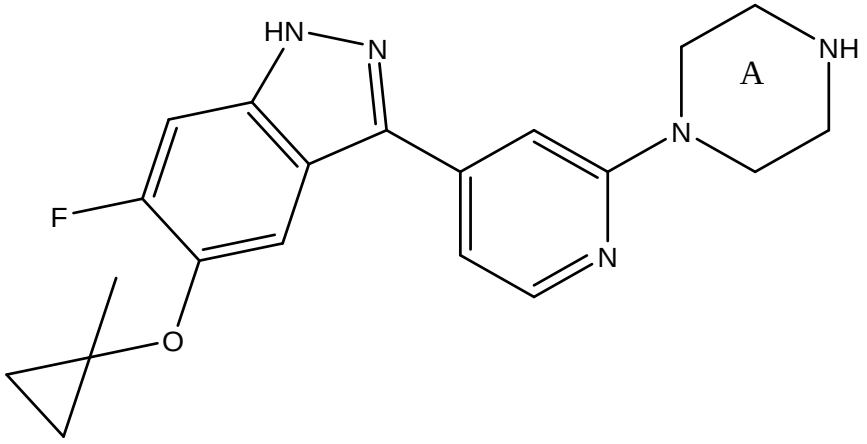
,


H
N
N
O
N
N
N
A
H
H

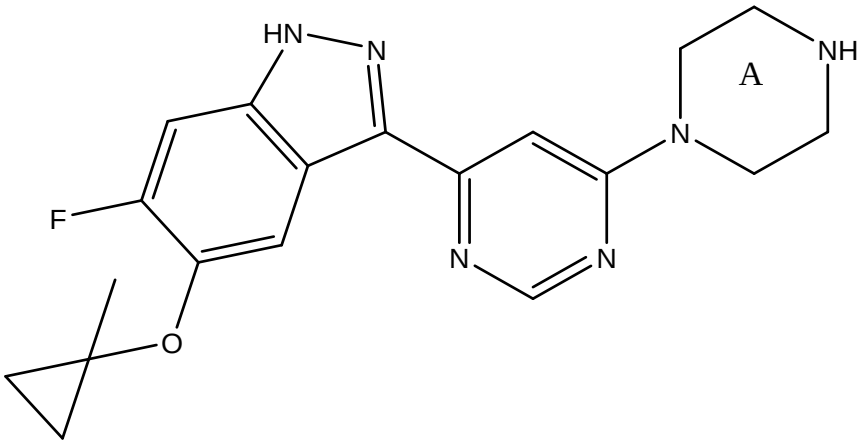
,


HN
N
A
NH
N
N
O

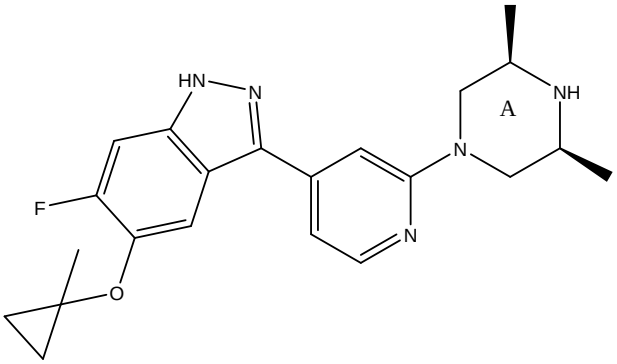
,


HN
N
A
NH
N
F
N
O

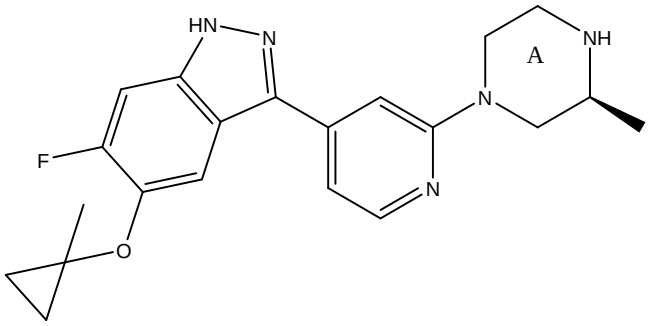
,


HN
N
A
NH
N
F
N
N
O

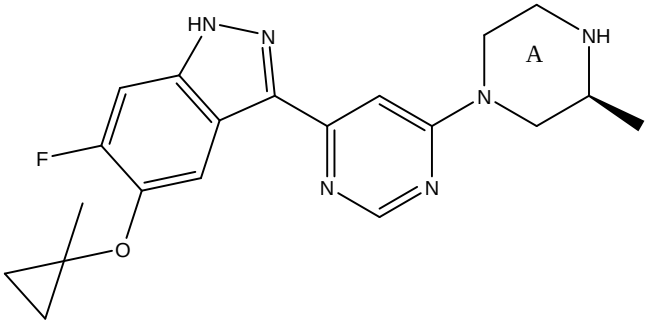
,


HN
N
A
NH
N
F
N
O

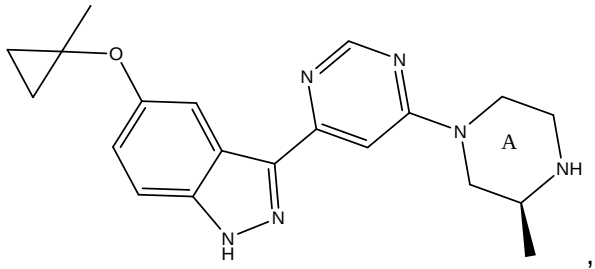
,


HN
N
A
NH
N
F
N
O

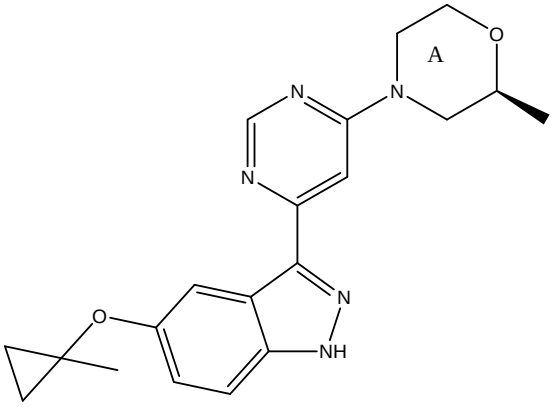
,


HN
N
A
NH
N
F
N
N
O

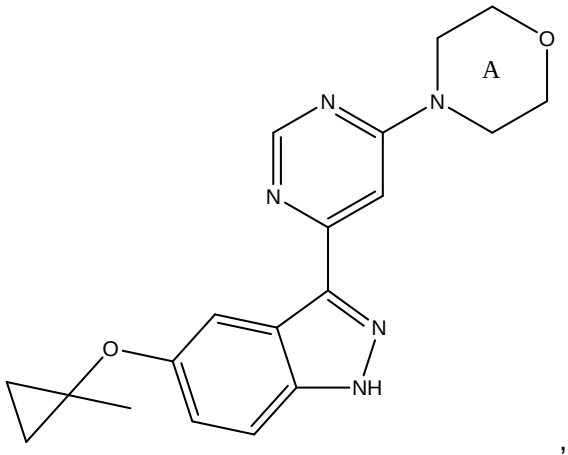
,


O
N
N
A
N
NH
N
H

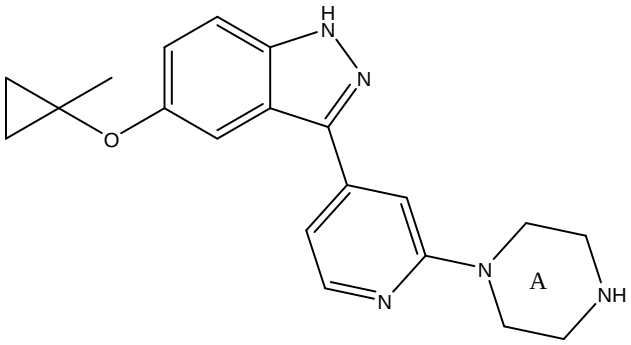
,

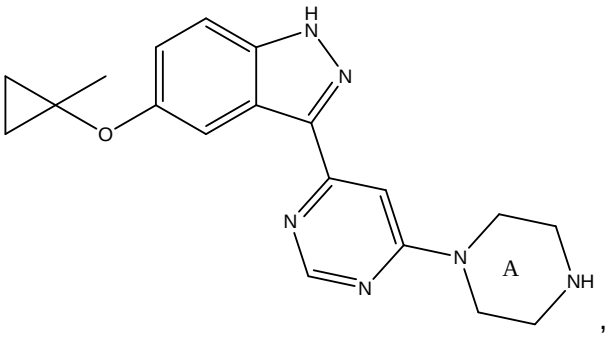

A
O
N
N
N
O
N
NH

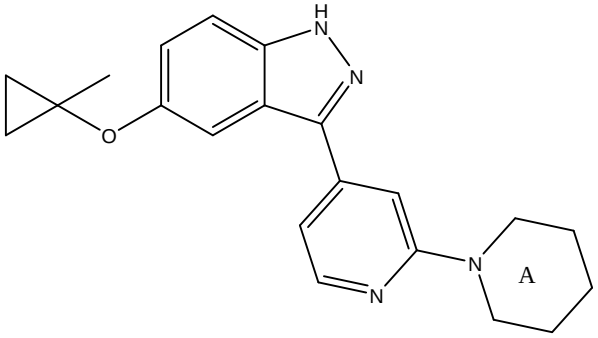
,

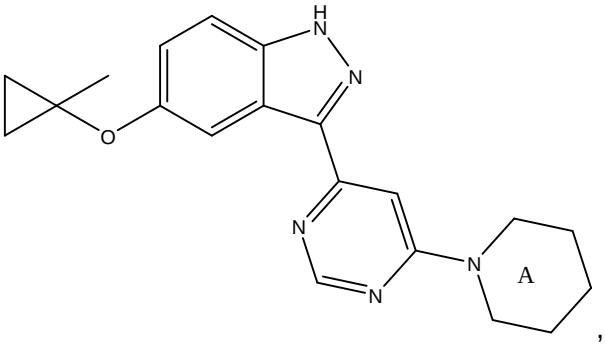

A
O
N
N
N
O
N
NH

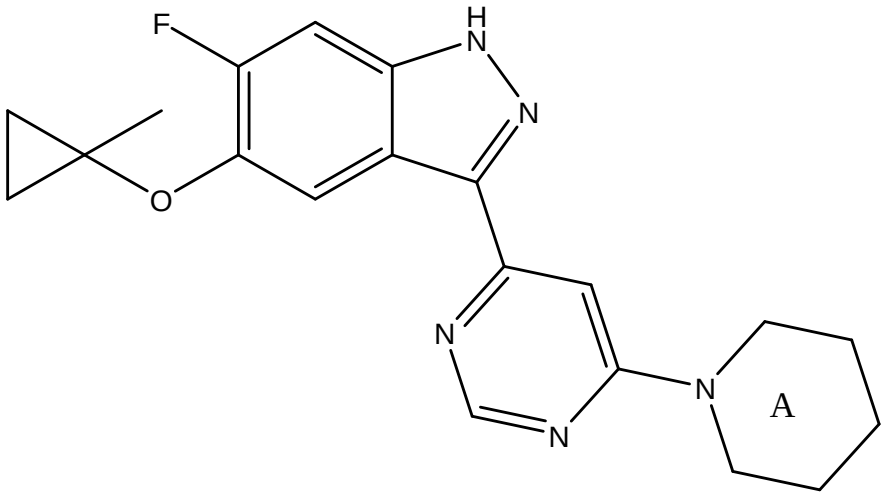
,

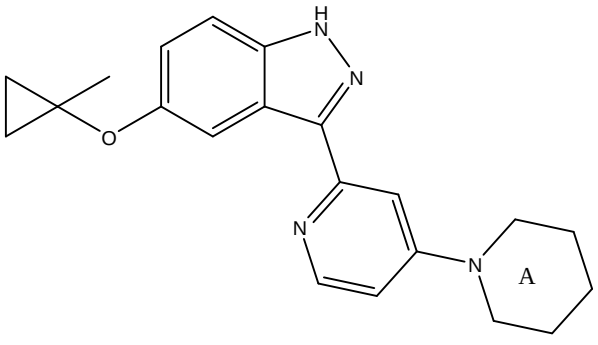

H
N
N
O
N
N
A
NH
,

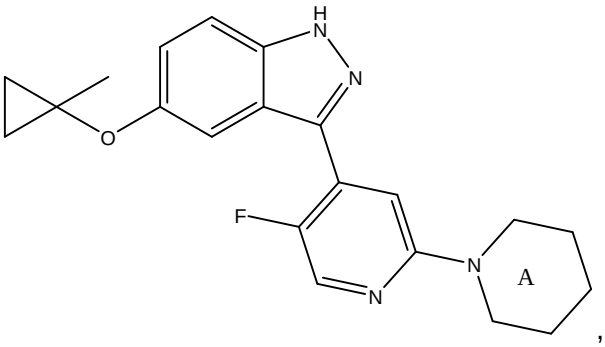

H
N
N
O
N
N
A
NH
,

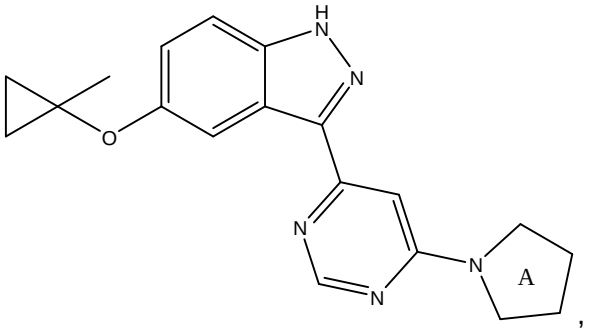

H
N
N
O
N
N
A
,

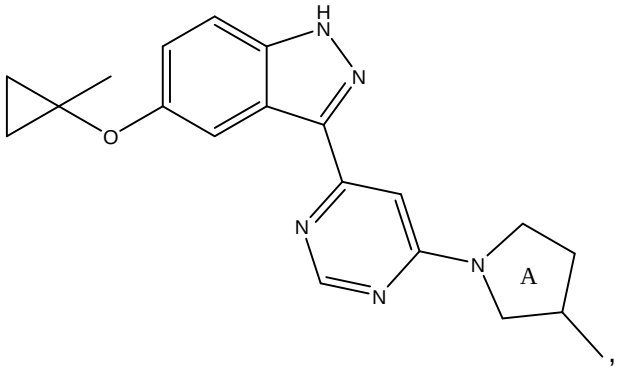

H
N
N
O
N
N
A
,

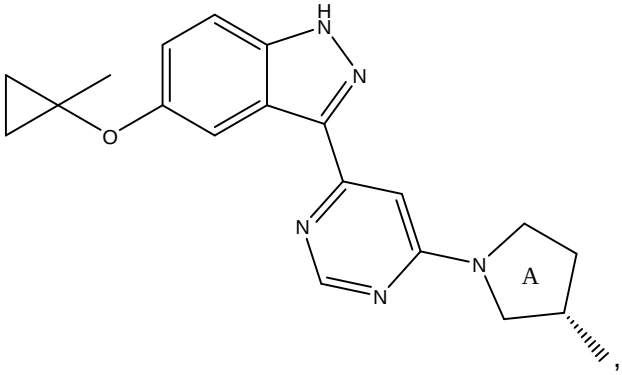

F
H
N
N
O
N
N
A
,

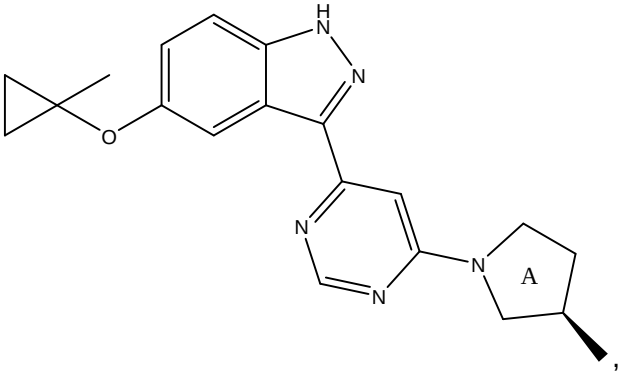

H
N
N
O
N
N
A
,

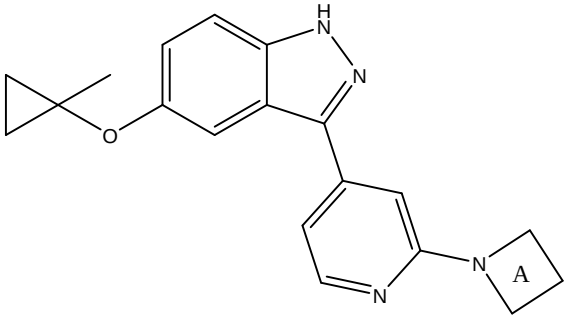

H
N
N
O
F
N
N
A
,

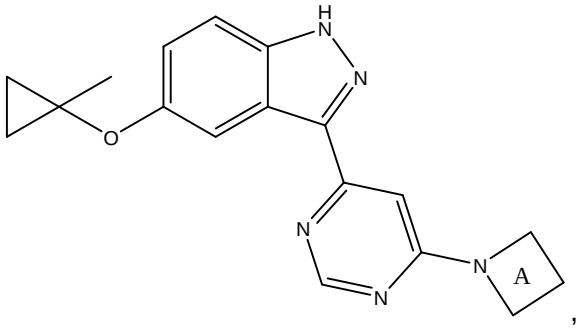

,

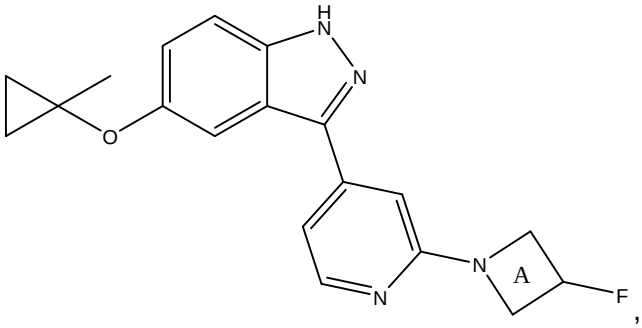

,

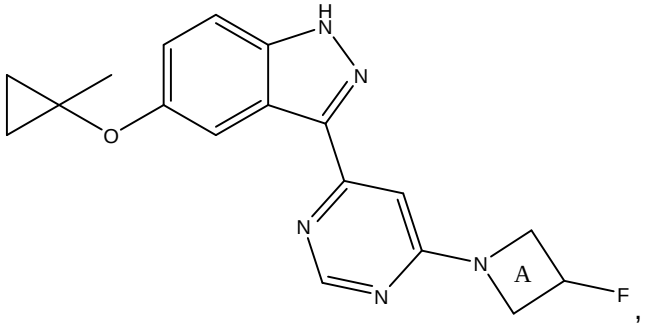

,

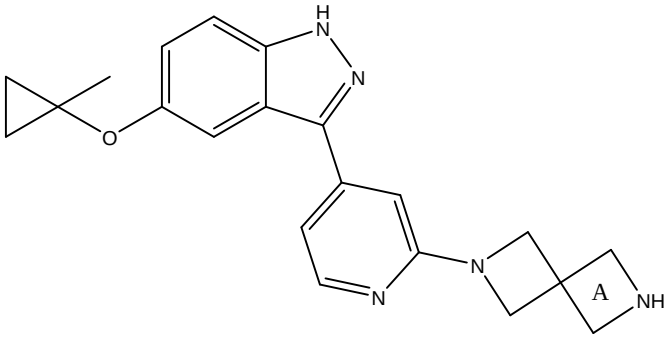
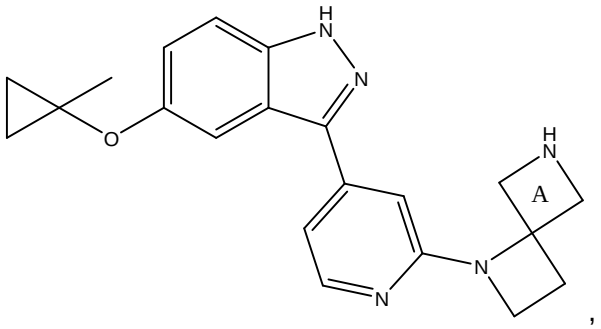
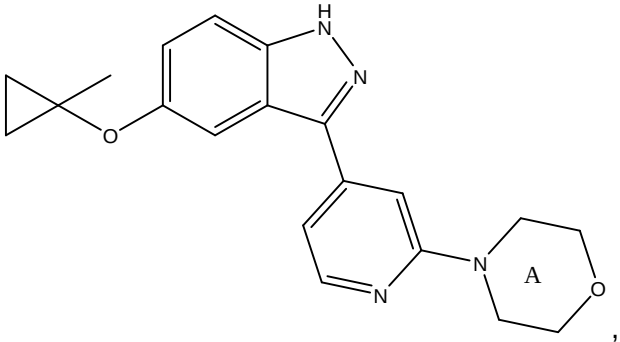
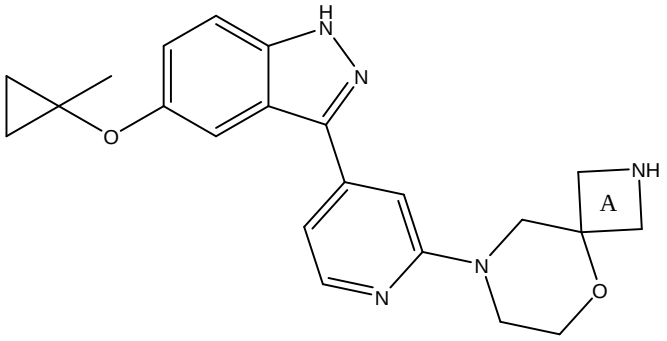
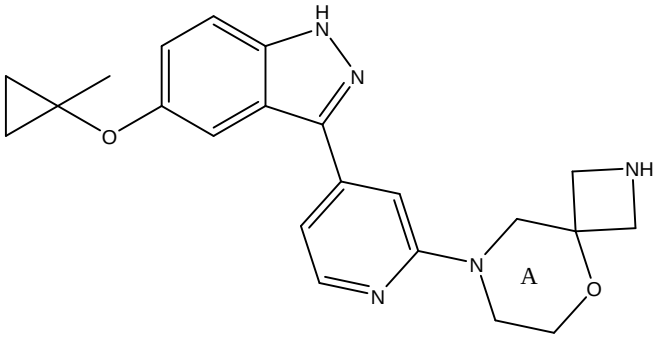
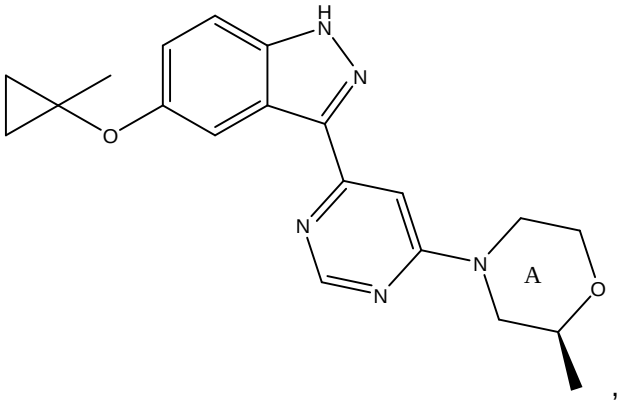

,

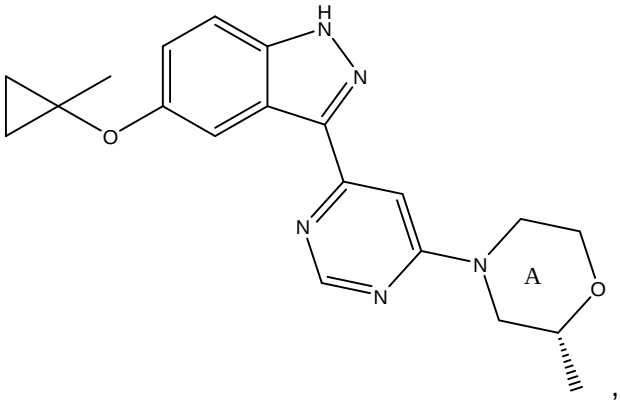
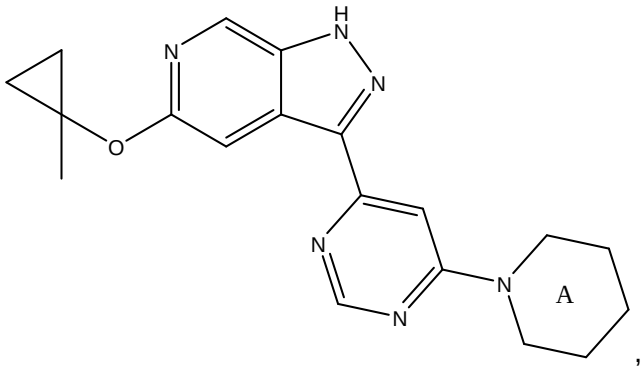
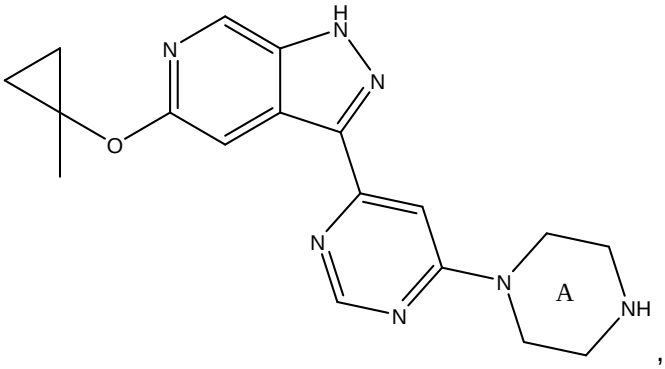
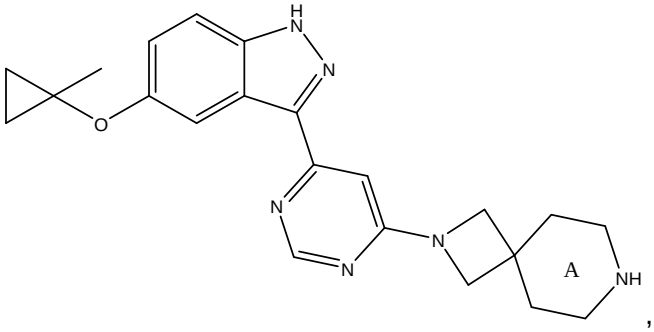
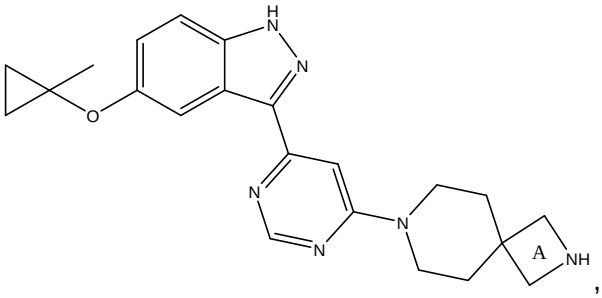
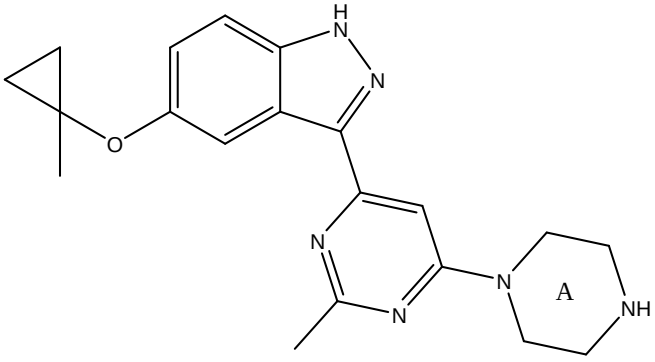

,

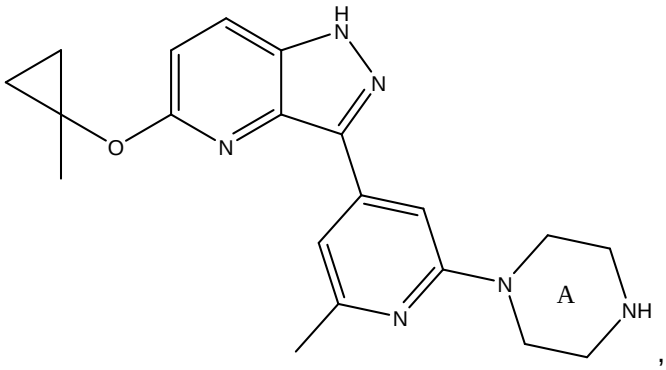

,


,

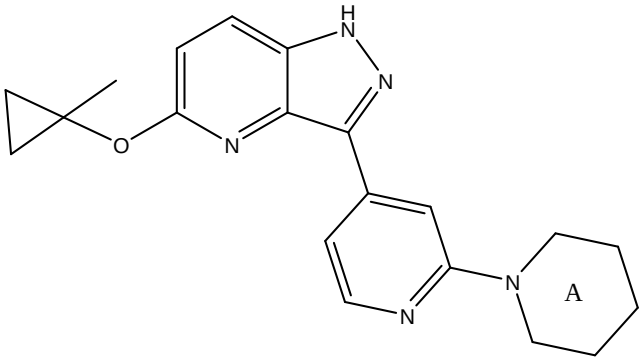

,


,

,

,

,

,

,

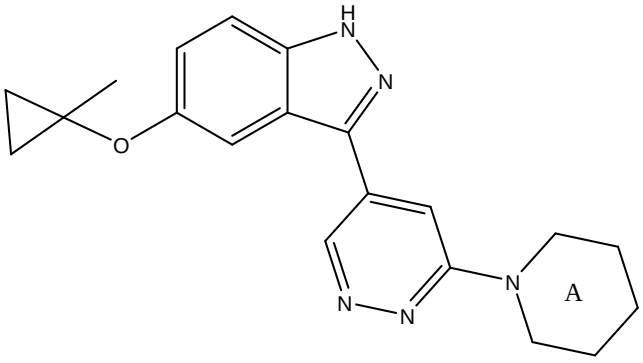

,

,

,

,

,

,



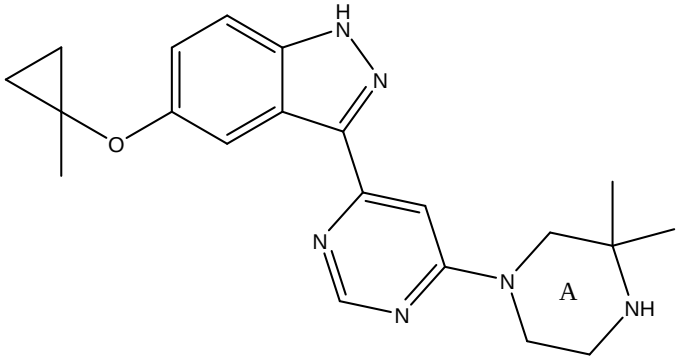
,



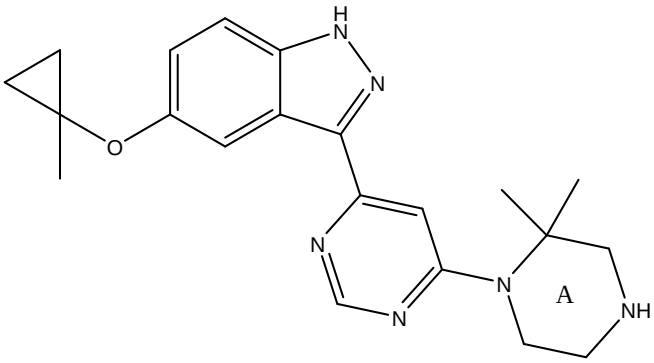
,



,

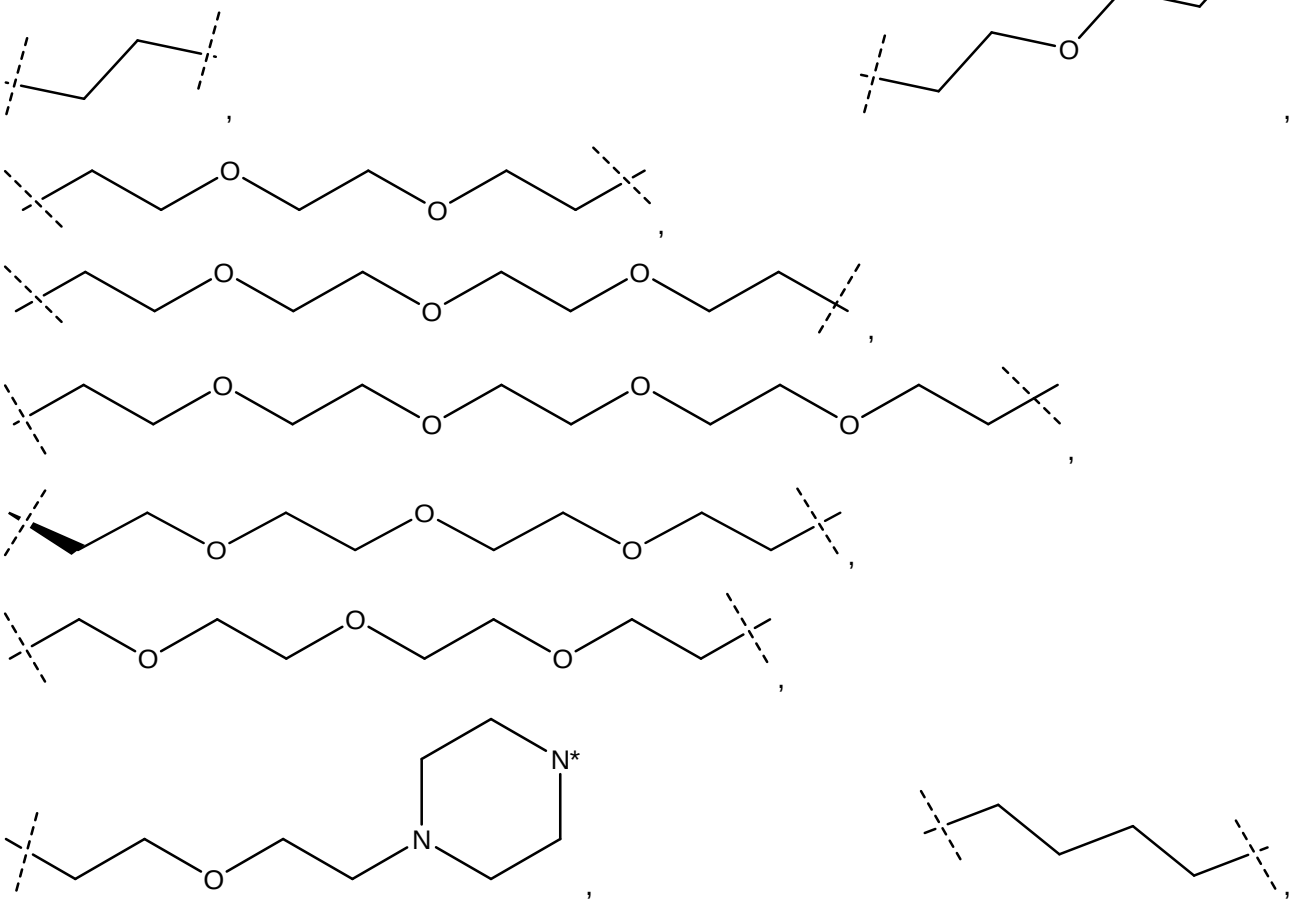


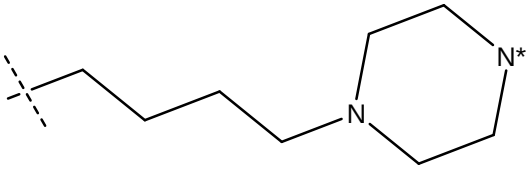
o



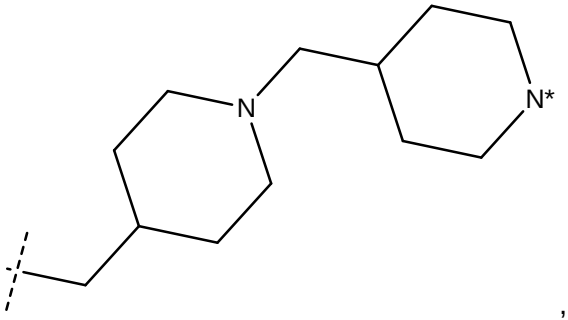
, en donde la PTM está unida covalentemente a la L a través de un átomo de heterocicloalquilo A o un sustituyente de este;

(c) L es un grupo enlazador (L) que se selecciona de:

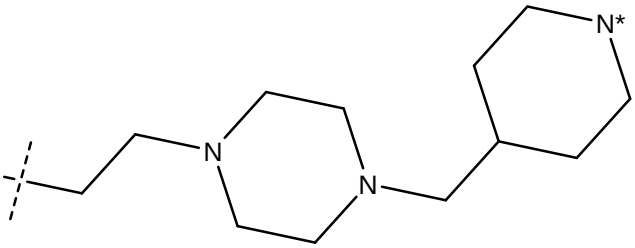



N*
N

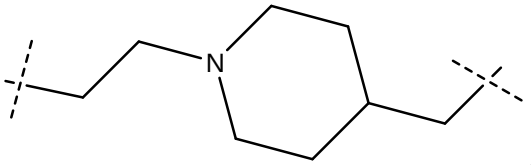
,


N*
N

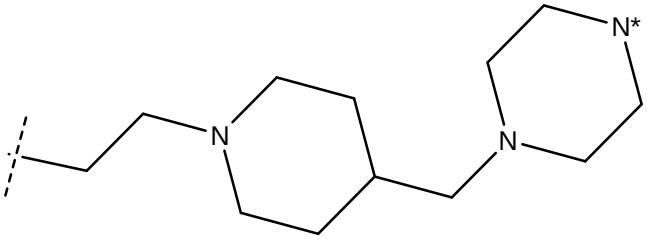
,


N*
N
N

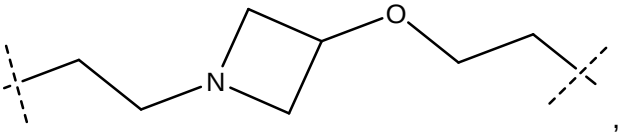
,


N

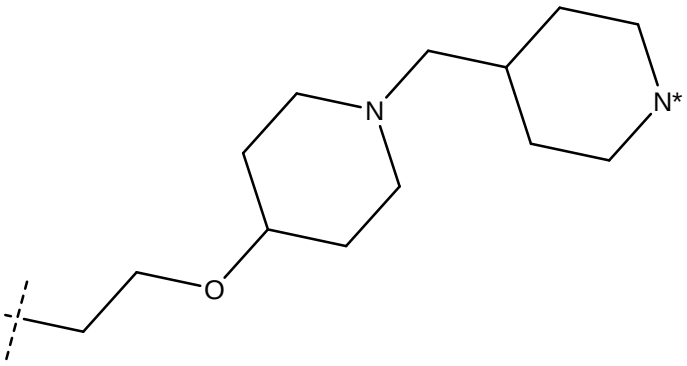
,


N*
N
N

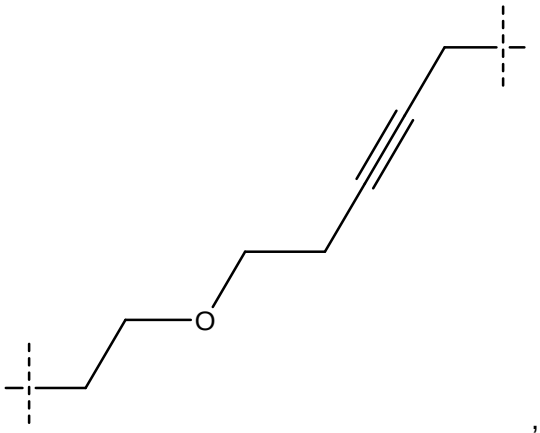
,


O
N

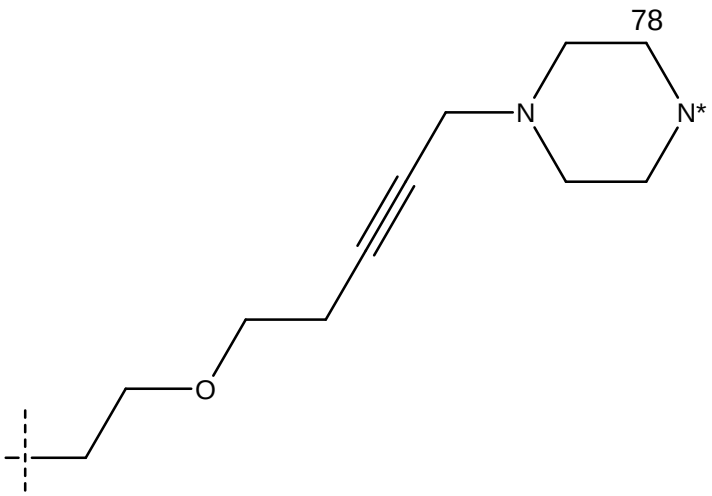
,


N*
N
O

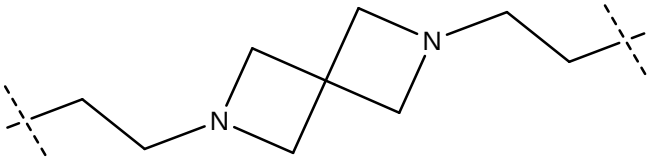
,


O

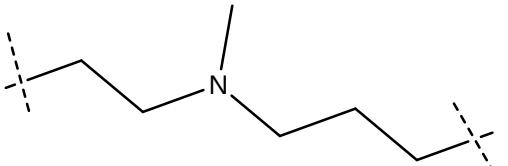
,


N
N*
O

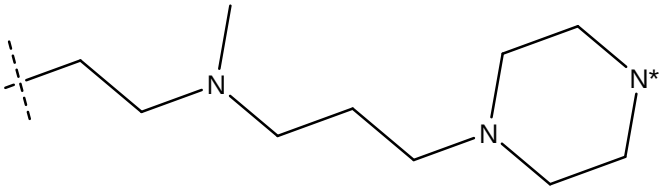
,


N
N

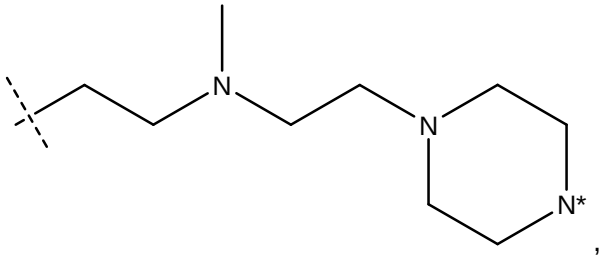
,


N

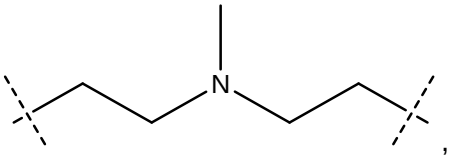
,


N
N
N
N*

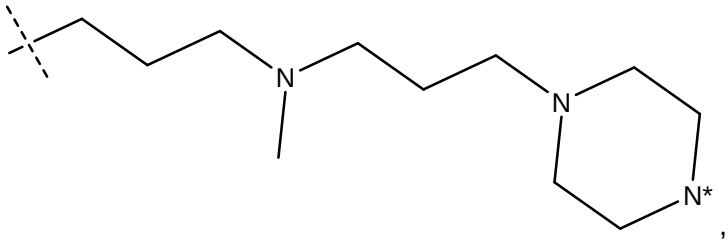
,


N
N
N*

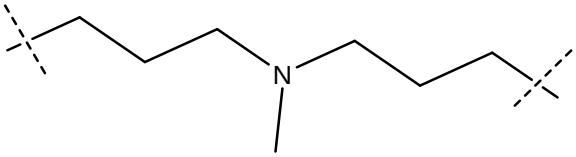
,


N

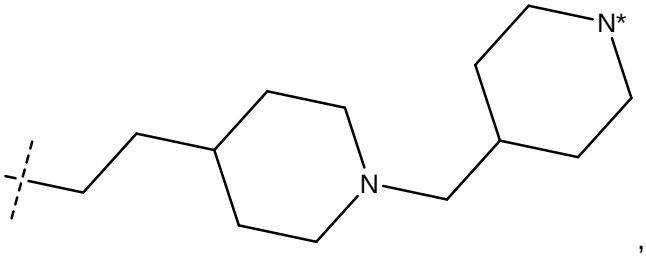
,


N
N
N*

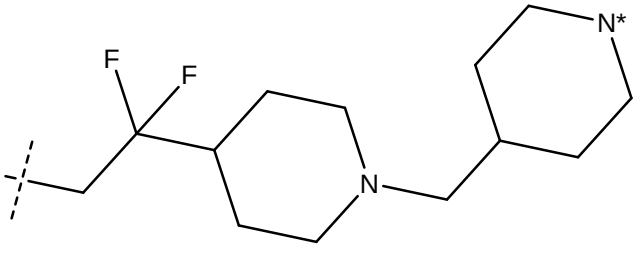
,


N

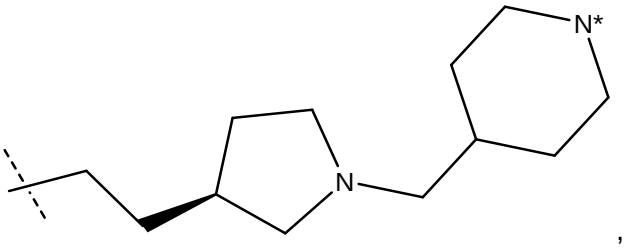
,


N*
N

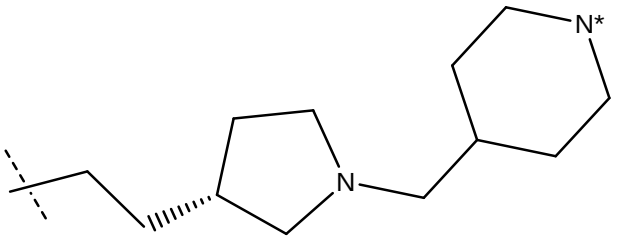
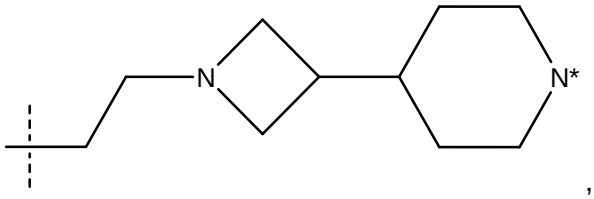
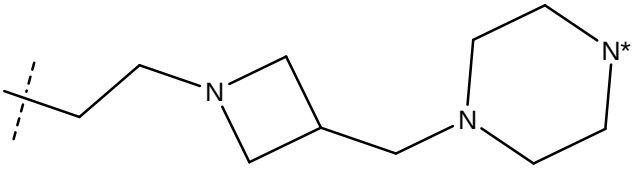
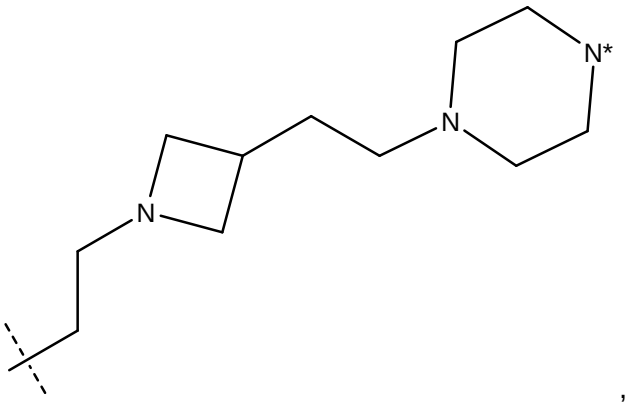
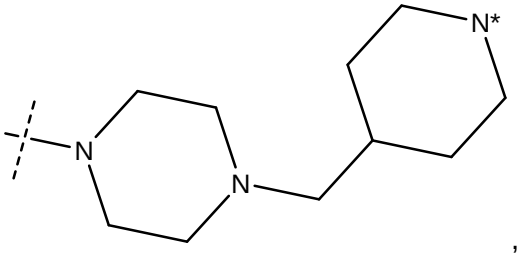
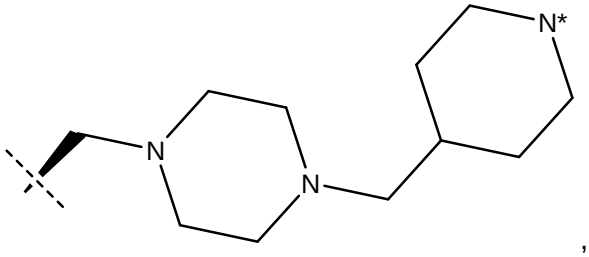
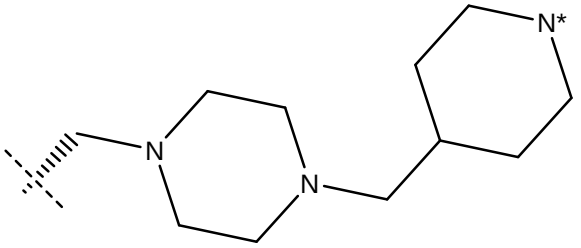
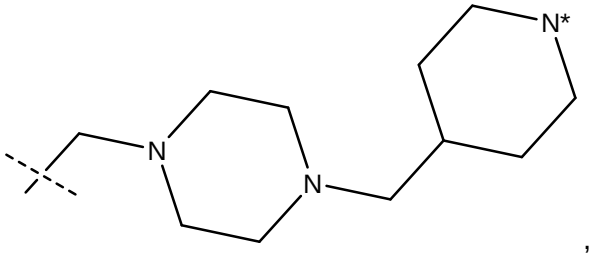
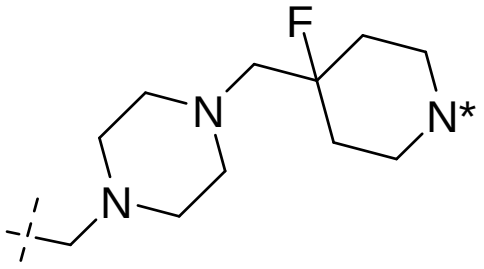
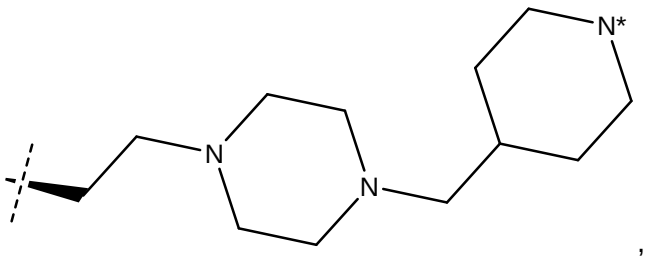
,

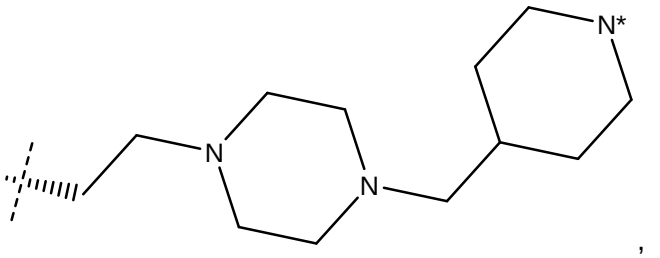

F
F
N*
N

,

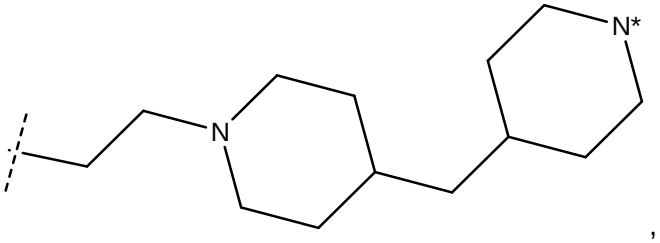

N*
N

,

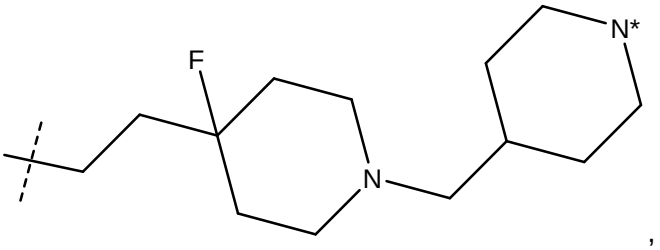

N*
N
,

N
N*
,

N*
N
N
,

N*
N
N
,

N*
N
N
,

N*
N
N
,

N*
N
N
,

N*
N
N
,

F
N
N*
N
,

N*
N
N
,


N*
N
N

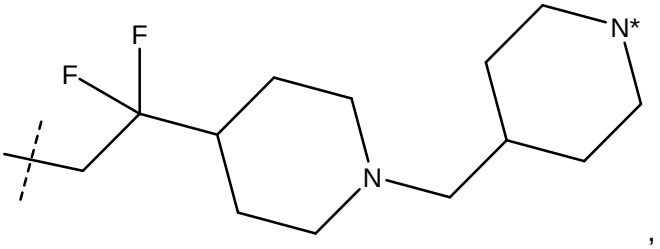
,


N*
N

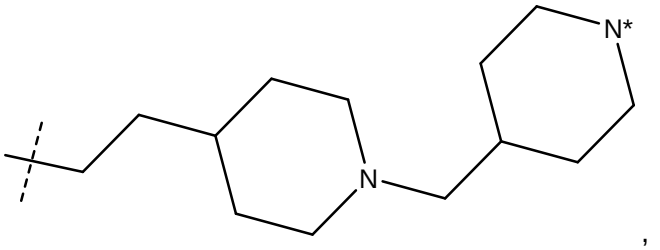
,


F
N*
N

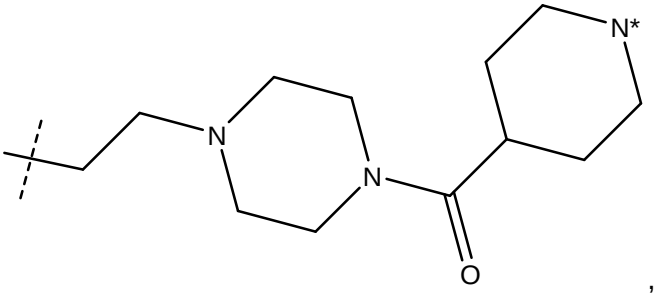
,


F
F
N*
N

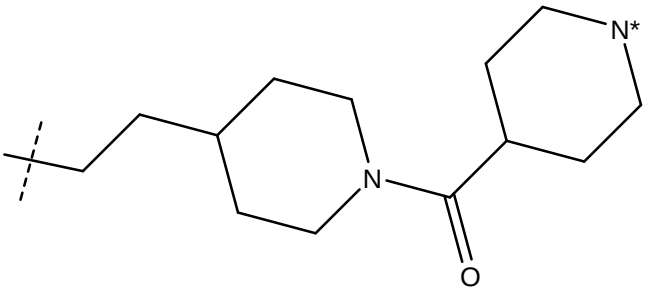
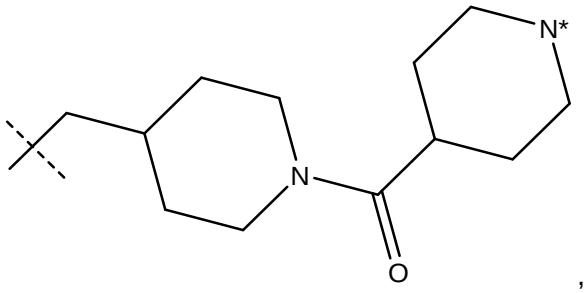
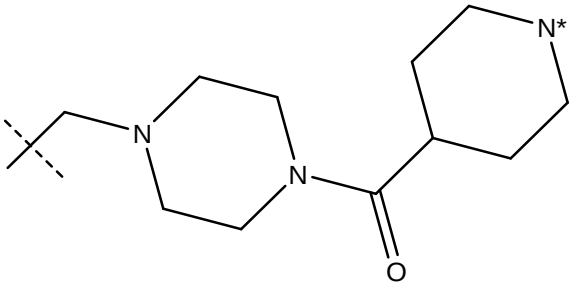
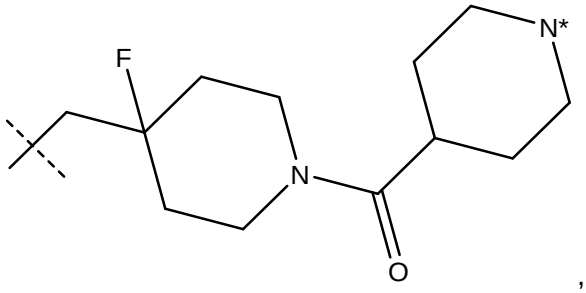
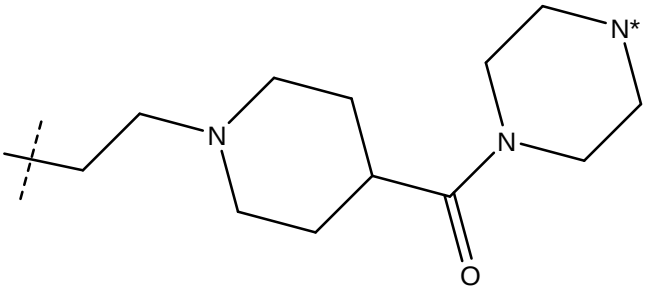
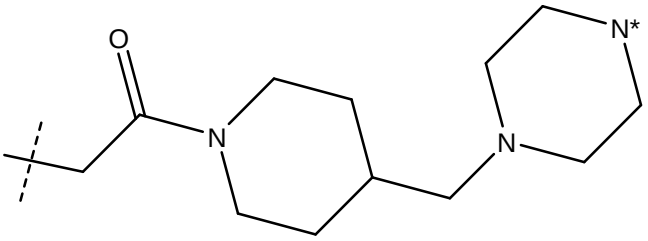
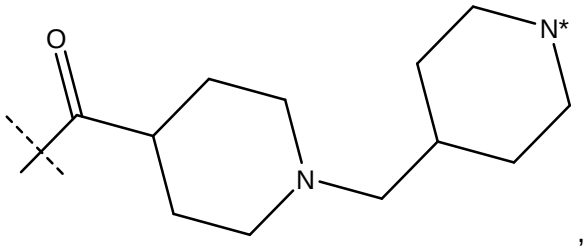
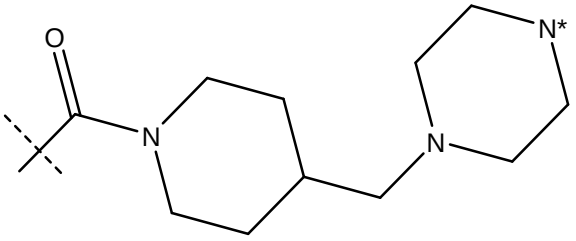
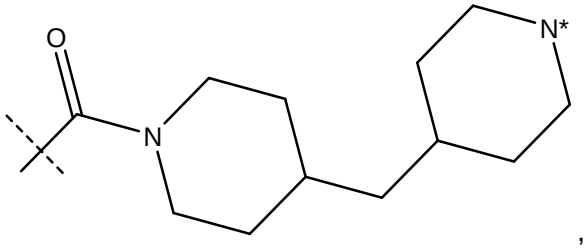
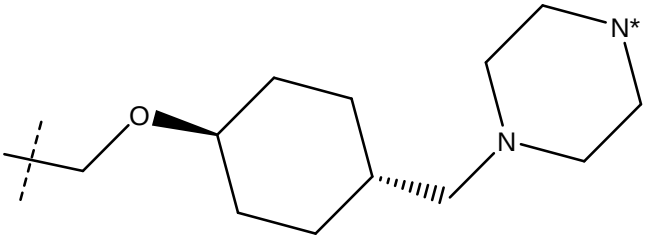
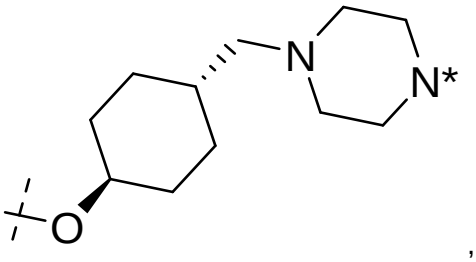
,

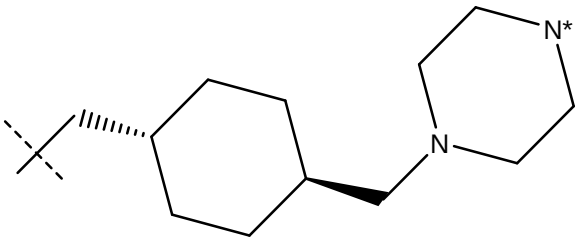
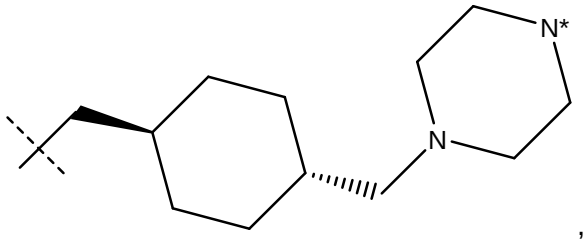
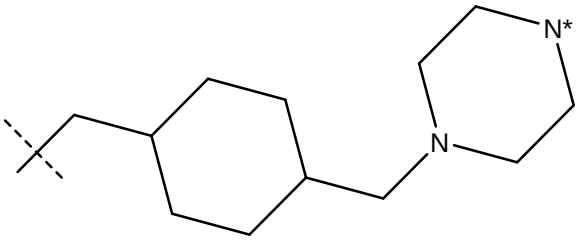
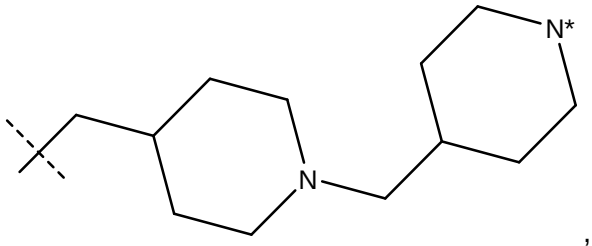
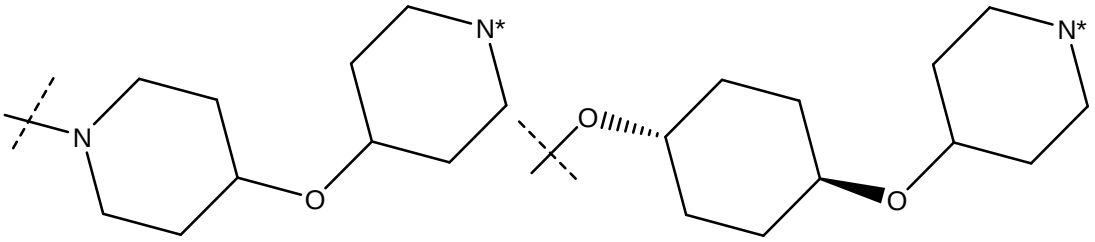
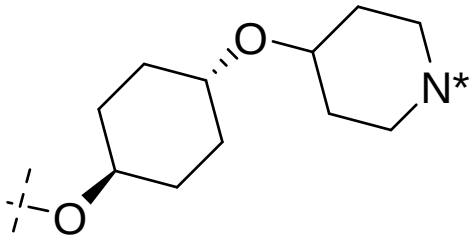
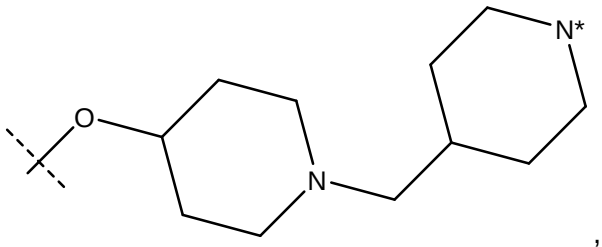
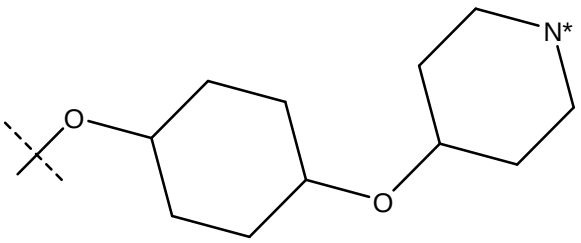
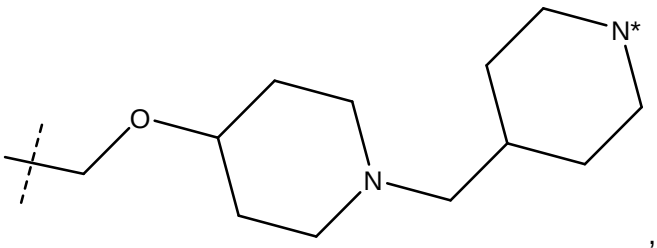
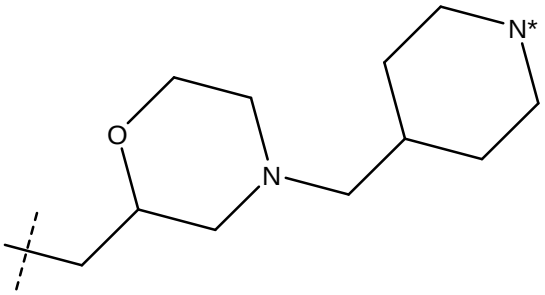
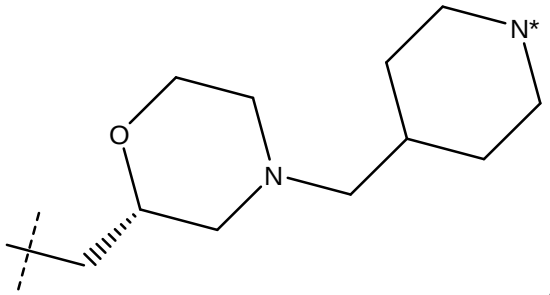

N*
N

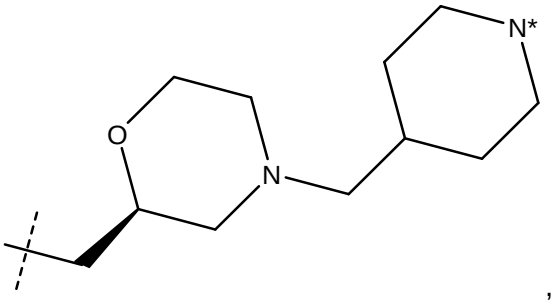
,


N*
N
N
O

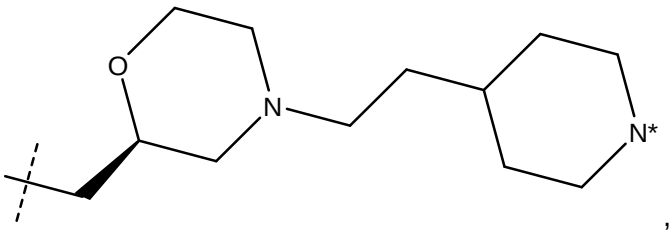
,


N*
N
O
,

N*
N
O
,

N*
N
N
O
,

F
N*
N
O
,

N*
N
N
O
,

O
N*
N
N
,

O
N*
N
,

O
N*
N
N
,

O
N*
N
,

O
N*
N
,

N
N*
O
,

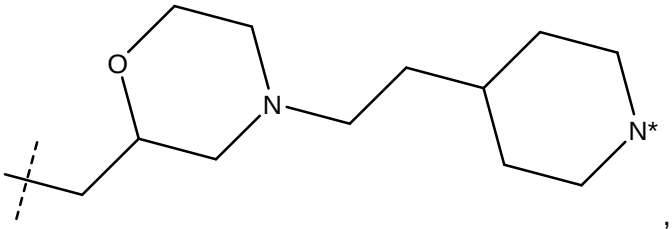

N*
N
,

N*
N
,

N*
N
,

N*
N
,

N*
N
O
O
N*
O
O
,

O
N*
O
,

N*
O
N
,

N*
O
O
,

N*
O
N
,

N*
O
N
,

N*
O
N
,


N*
O
N

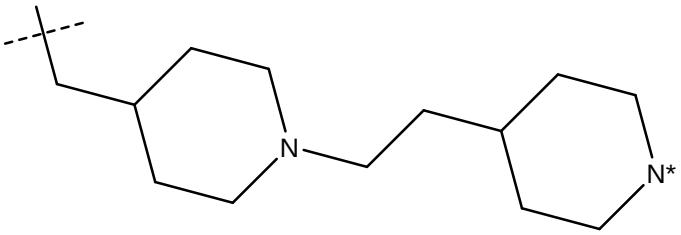
,


O
N
N*

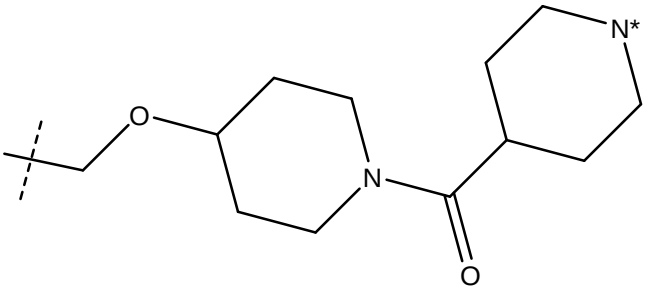
,


O
N
N*

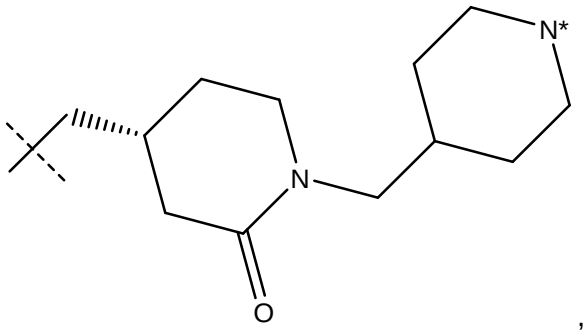
,


N
N*

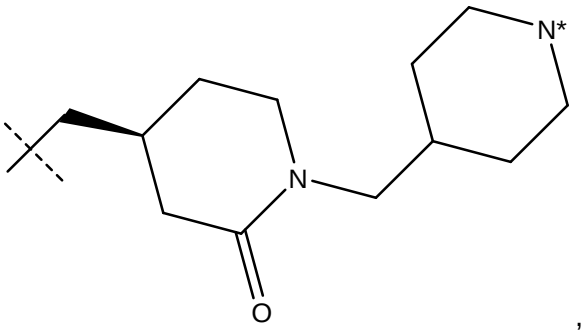
,


N*
O
N
O

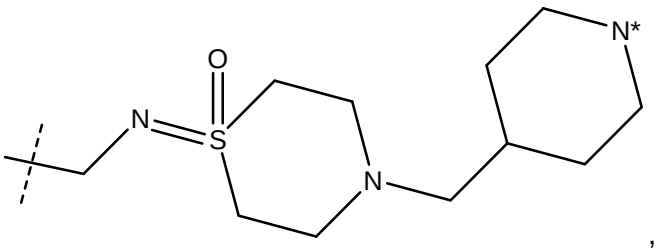
,


N*
N
O

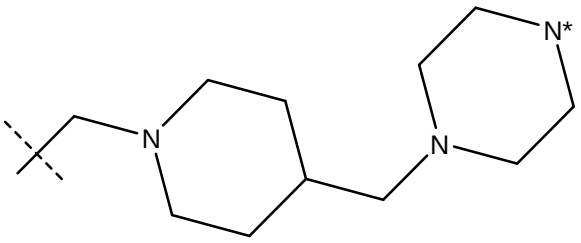
,


N*
N
O

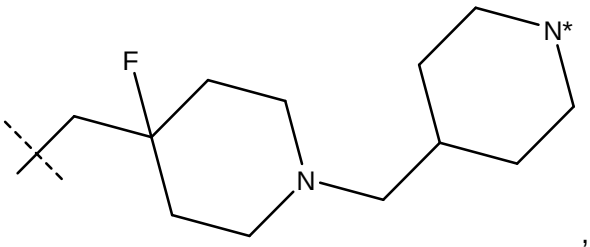
,


N*
O
N
S
N

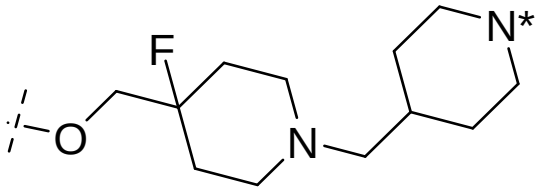
,

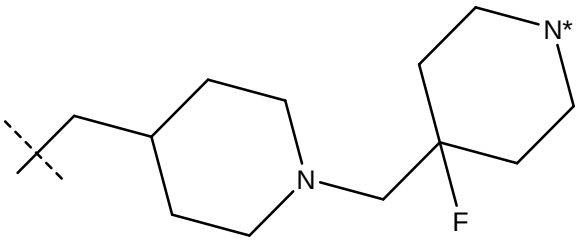

N*
N
N

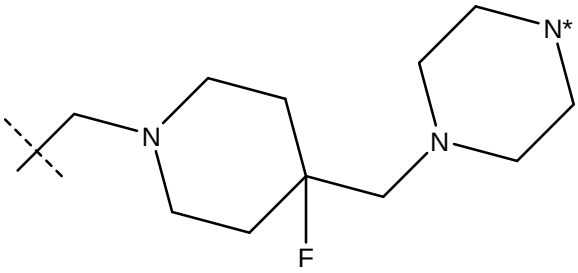
,

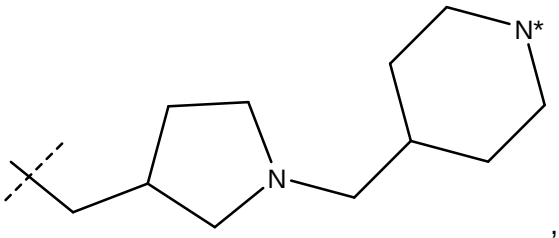

N*
F
N

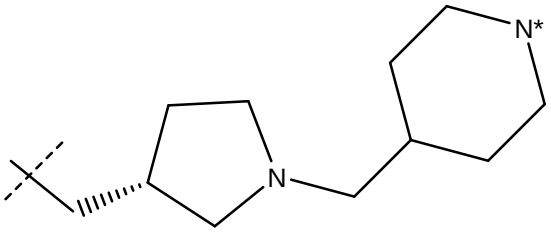
,

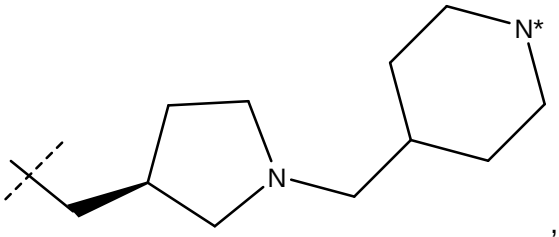

F
O
N
N*
,

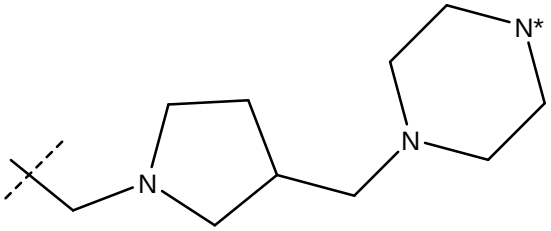

N
F
N*
,

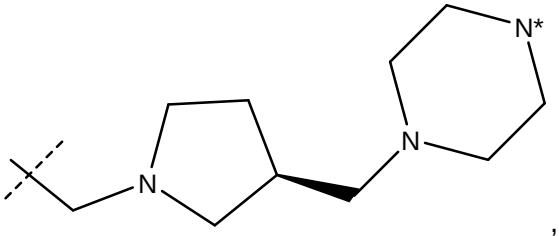

N
N
F
N*
,

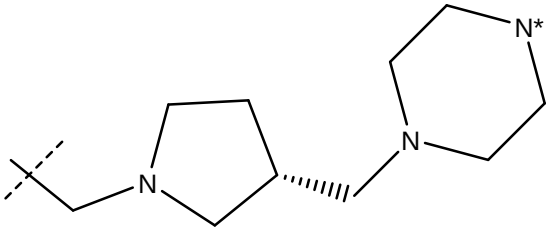

N
N*
,

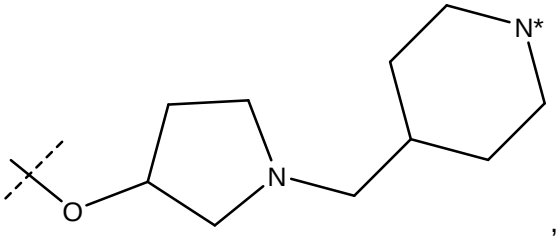

N
N*
,

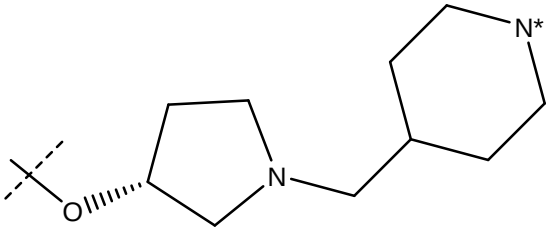

N
N*
,

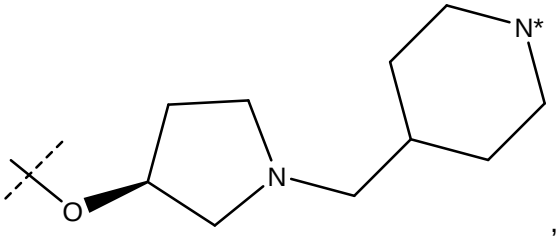

N
N
N*
,


N
N
N*
,


N
N
N*
,

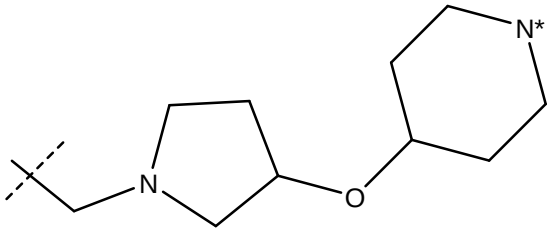
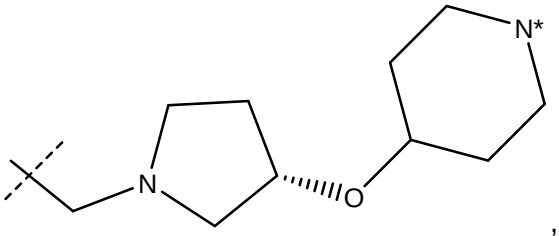
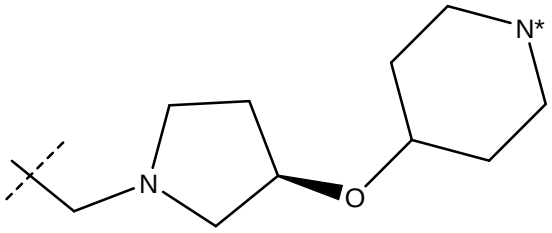
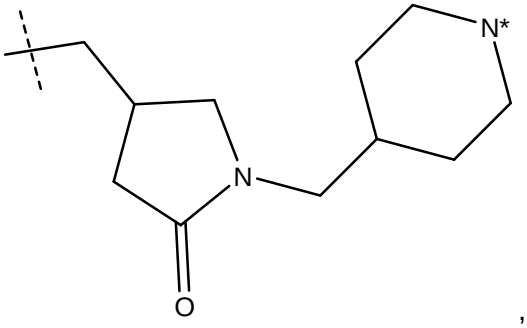
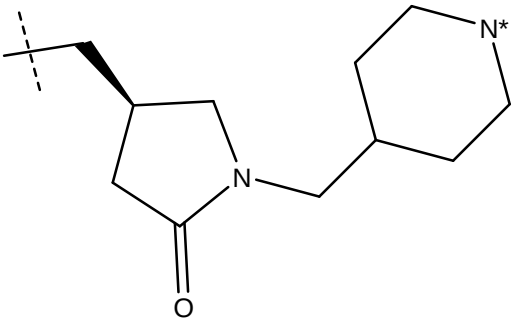
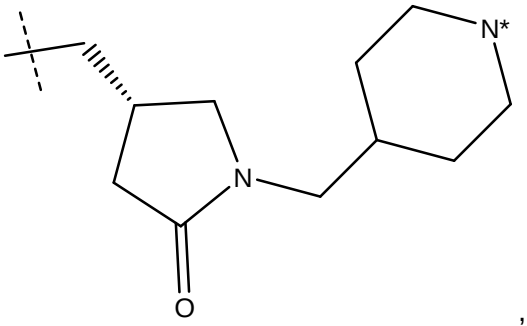
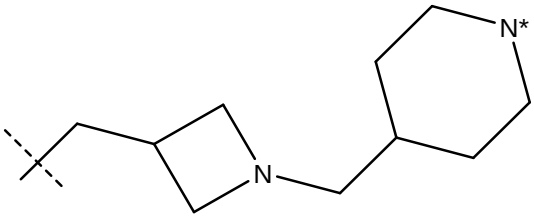
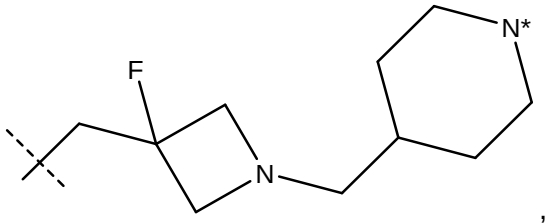
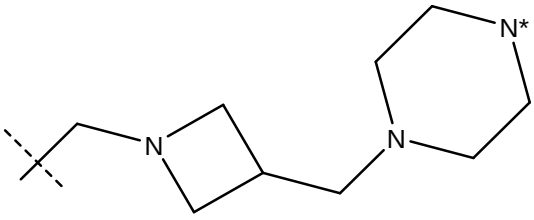
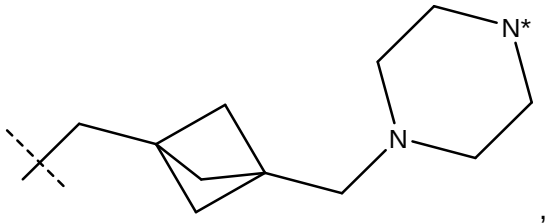
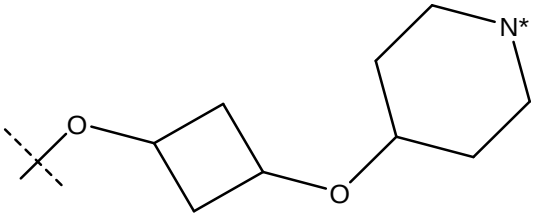
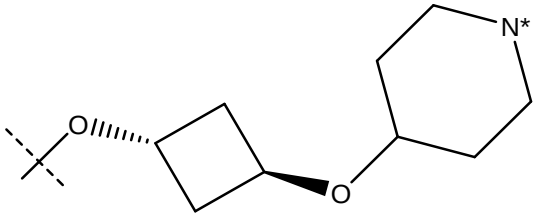

N
N
N*
,

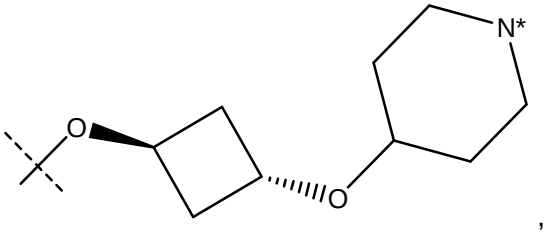

N
N
N*
,

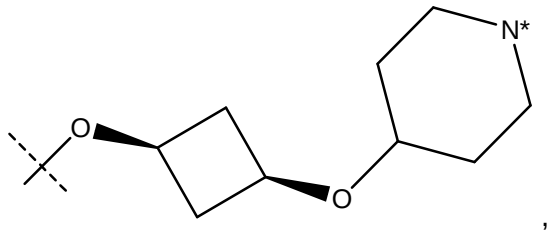

O
N
N*
,

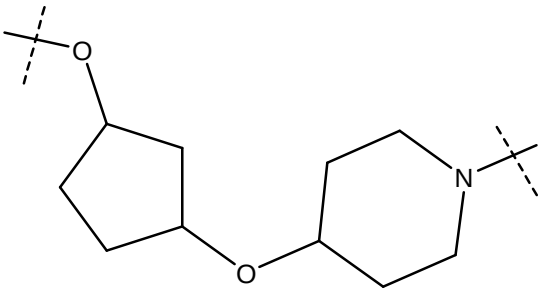
O
N
N*
,

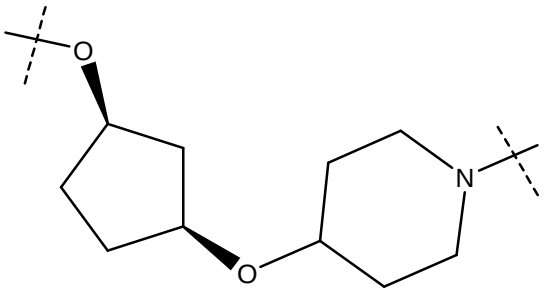
O
N
N*
,

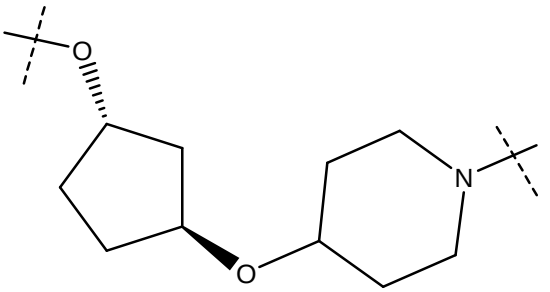

N*
N
O
,

N*
N
O
,

N*
N
O
,

N*
N
O
,

N*
N
O
,

N*
N
O
,

N*
N
,

F
N*
N
,

N*
N
N
,

N*
N
,

N*
O
O
,

N*
O
O
,

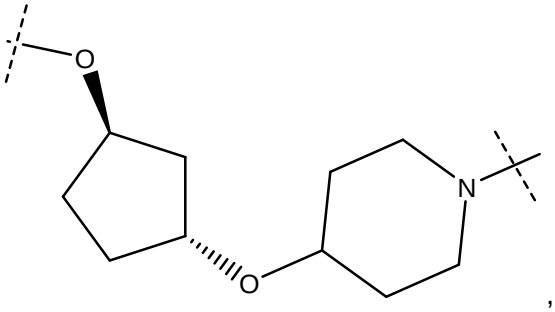

N*
O
O
,

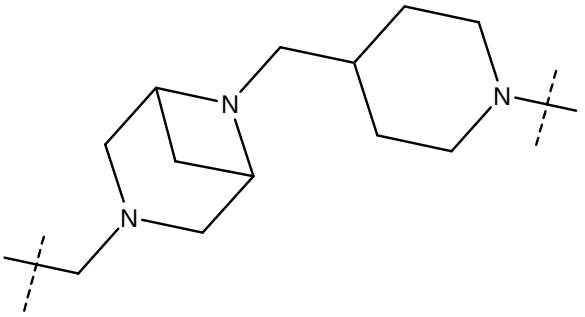

N*
O
O
,

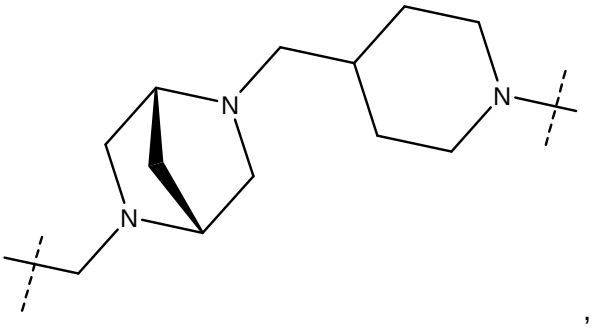

O
N
O
,

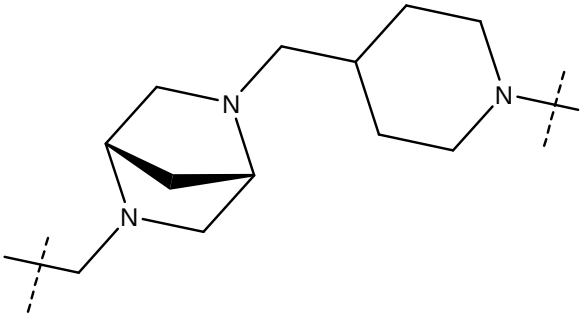

O
N
O
,

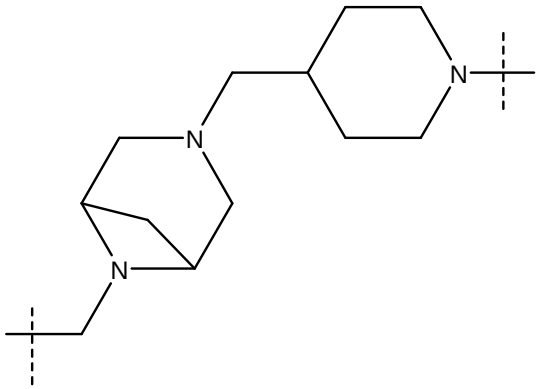

O
N
O
,

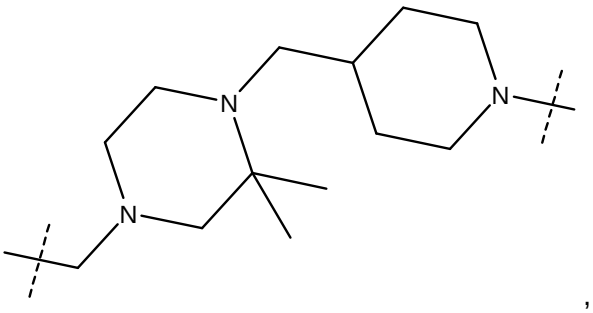
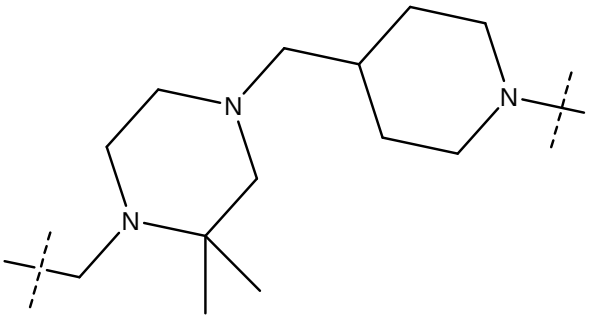
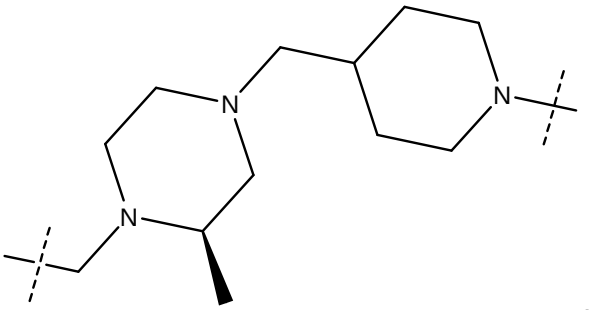
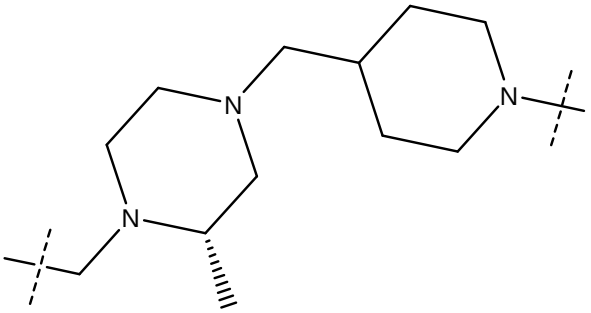
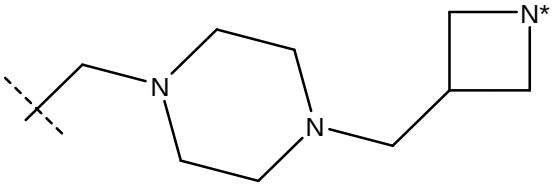
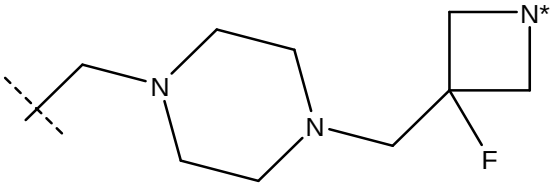
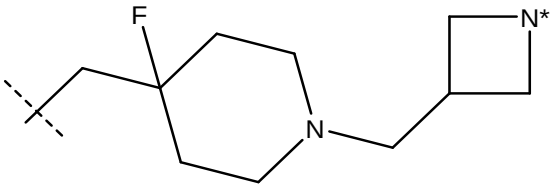
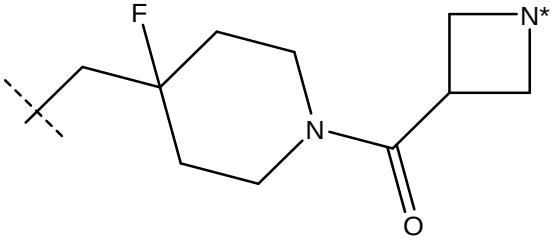
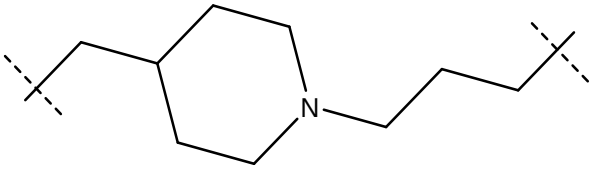
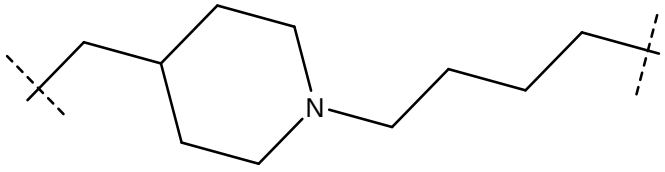
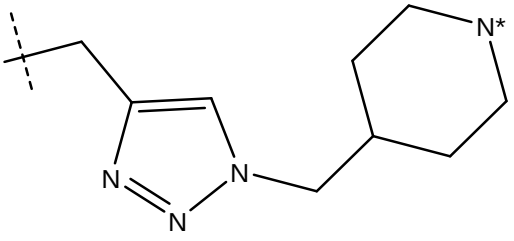
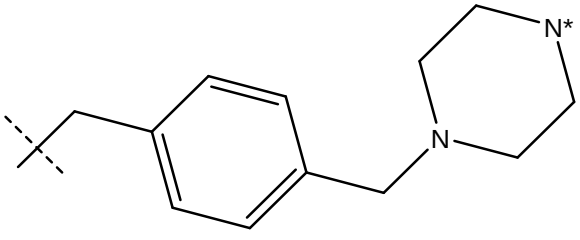

O
N
O
,

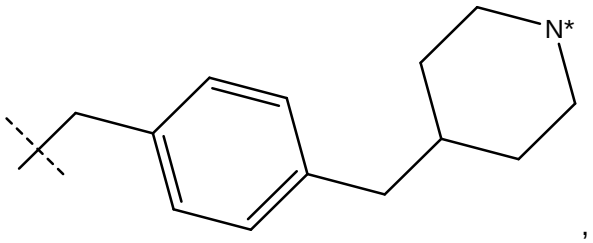
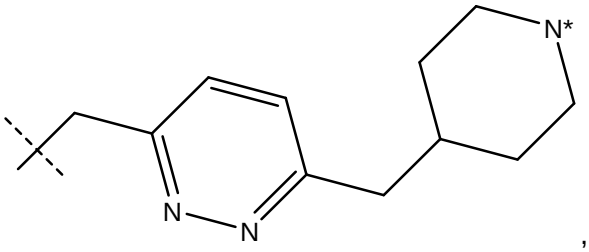
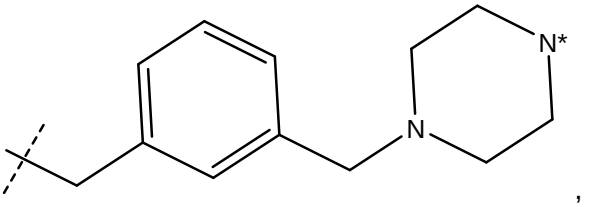
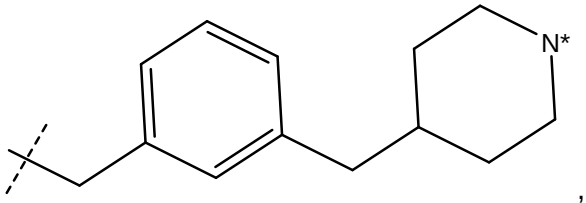
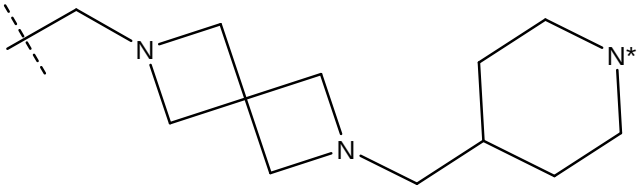
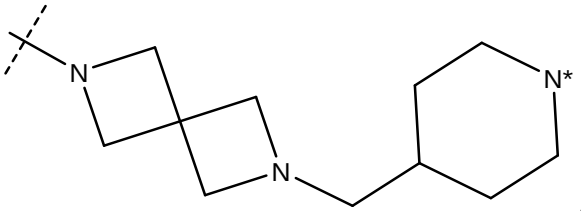
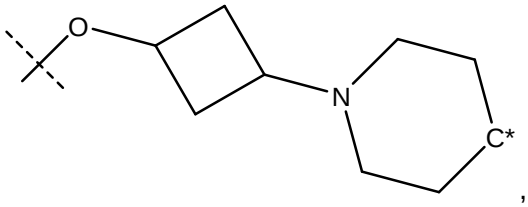
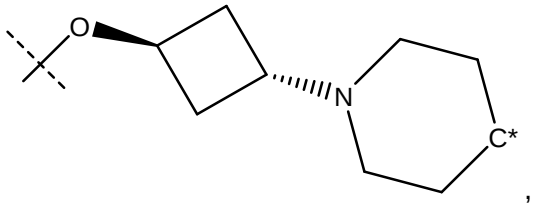
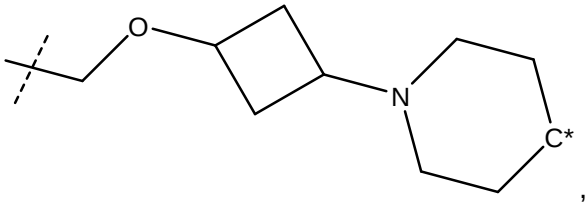
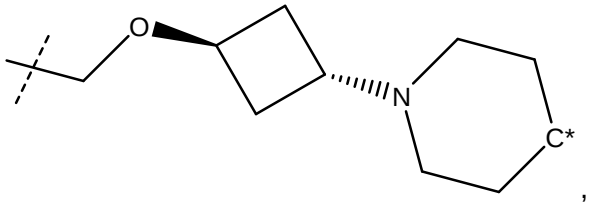
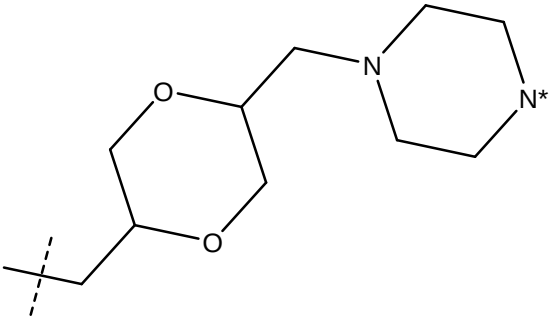
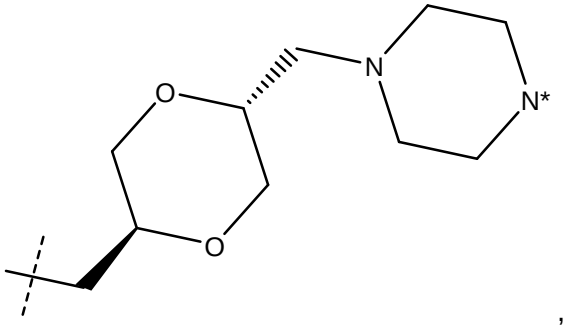
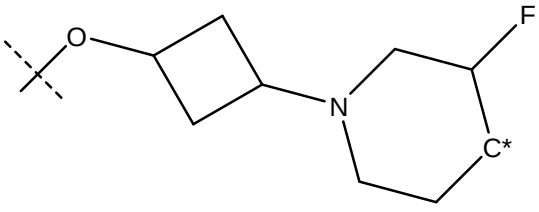
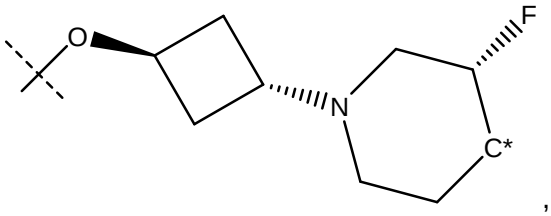

N
N
N
,

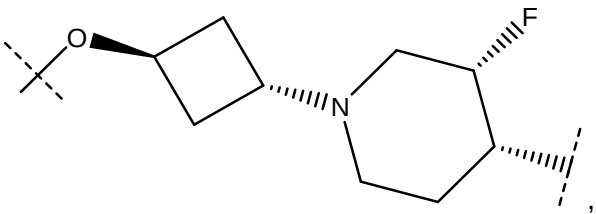

N
N
N
,


N
N
N
,

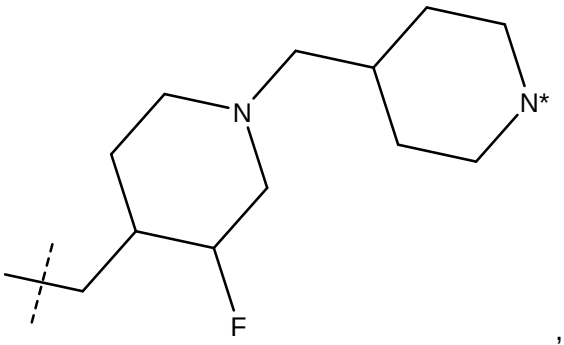

N
N
N
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

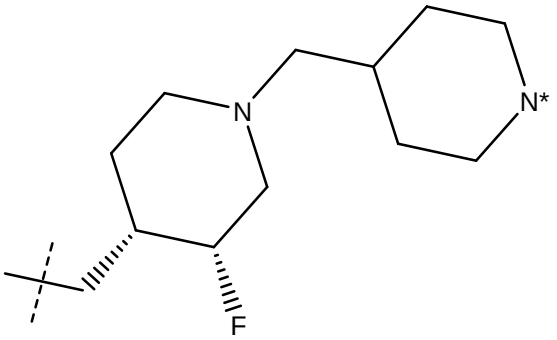

N*
,

N*
N
N
,

N*
N
,

N*
,

N
N*
N
,

N
N*
N
,

O
N
C*
,

O
N
C*
,

O
N
C*
,

O
N
C*
,

N
O
N*
O
,

N
O
N*
O
,

O
F
N
C*
,

O
F
N
C*
,


O
F
N

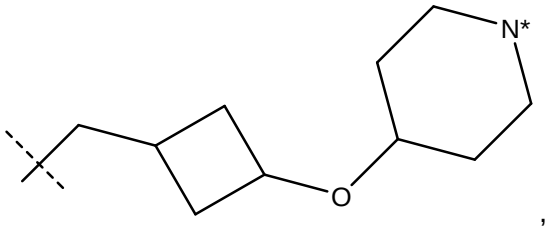
,


N
N*
F

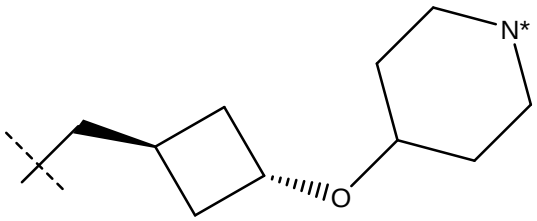
,


N
N*
F

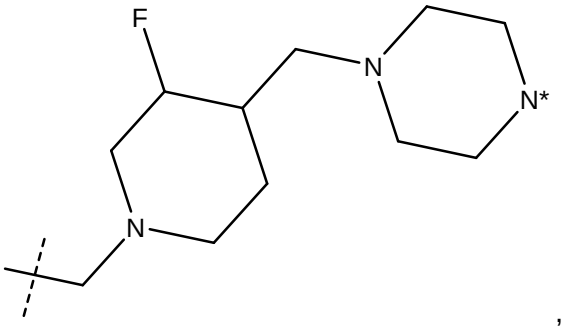
,


N*
O

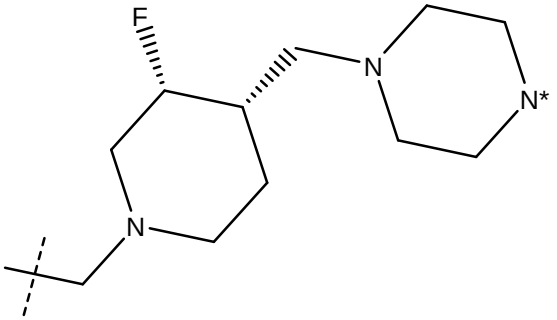
,


N*
O

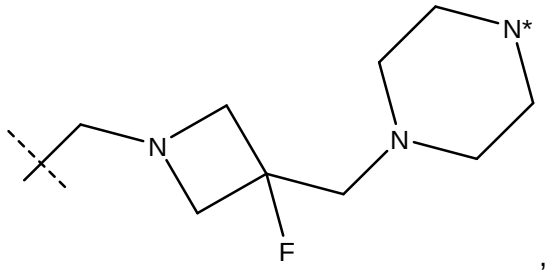
,


F
N
N*
N

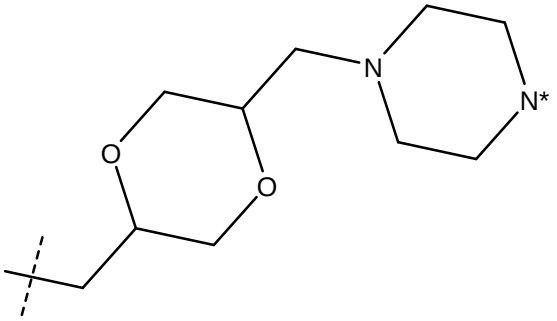
,


F
N
N*
N

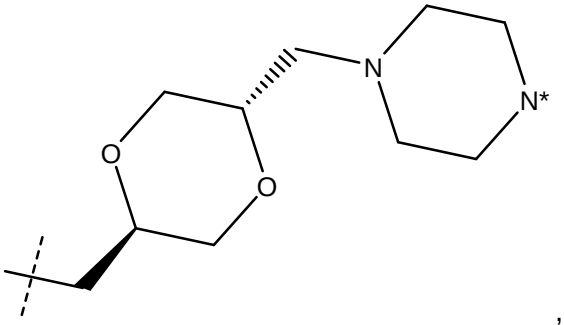
,


N*
N
N
F

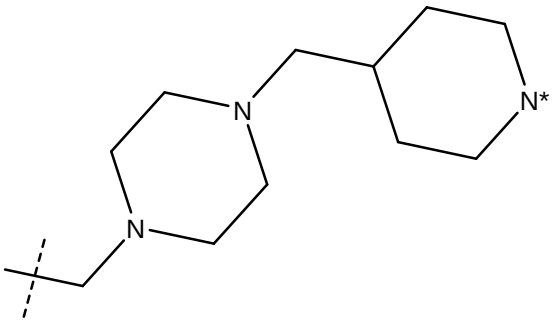
,


N
N*
O
O

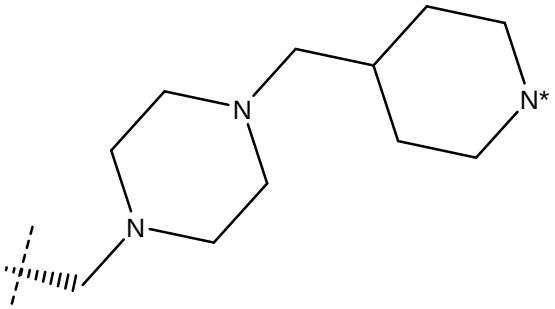
,


N
N*
O
O

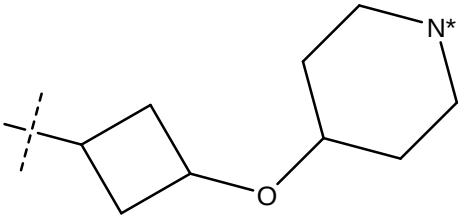
,


N
N
N*

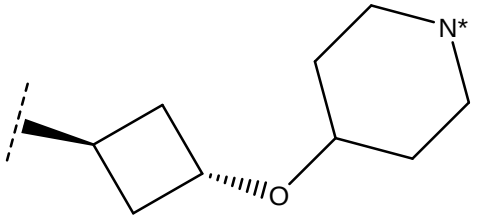
,


N
N
N*

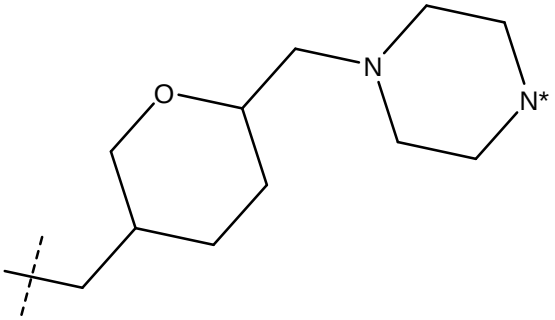
,


O
N*

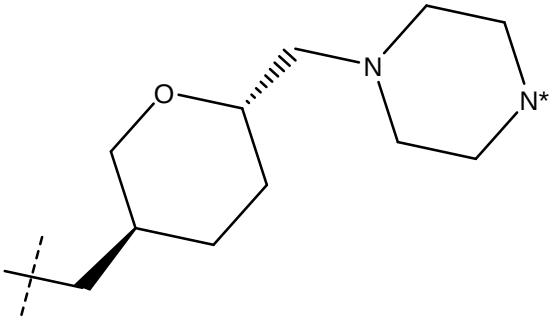
,


O
N*

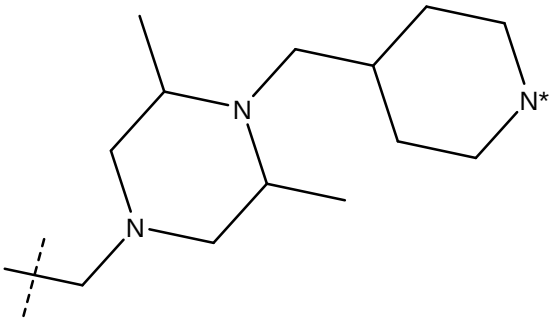
,


O
N
N*

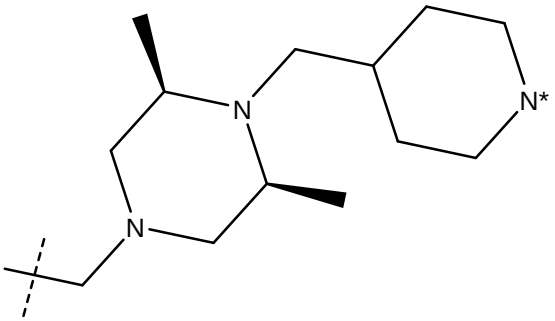
,


O
N
N*

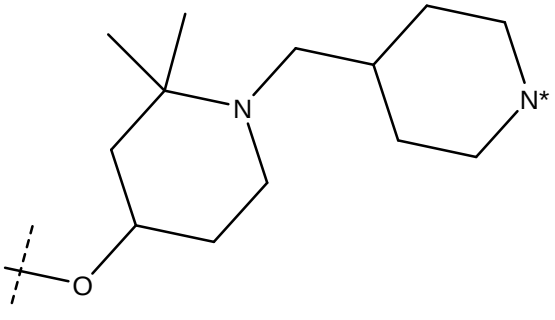
,


N
N
N*

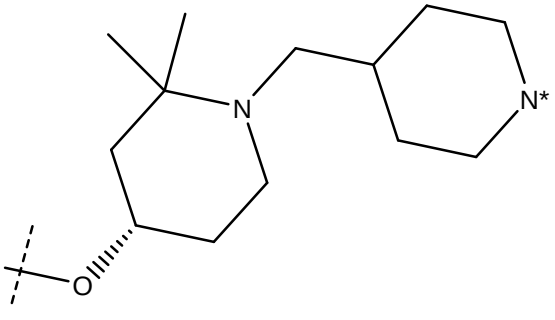
,


N
N
N*

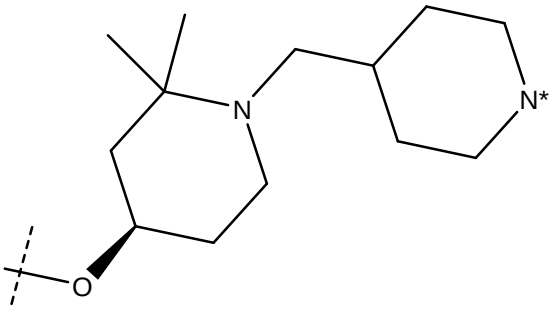
,

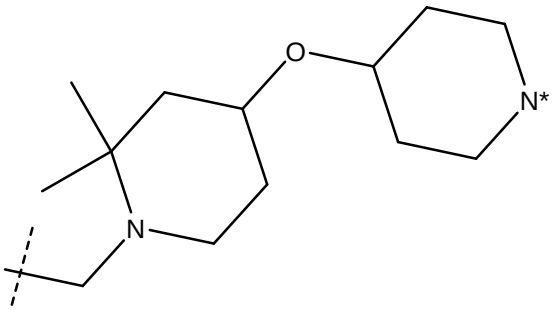

O
N
N*

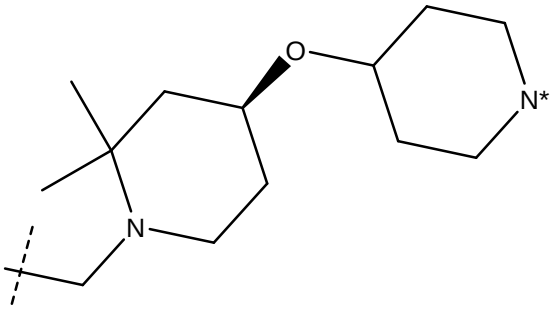
,

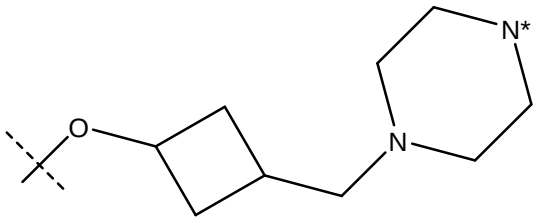

O
N
N*

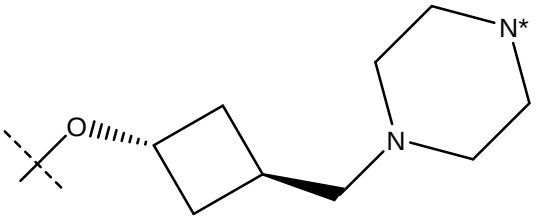
,

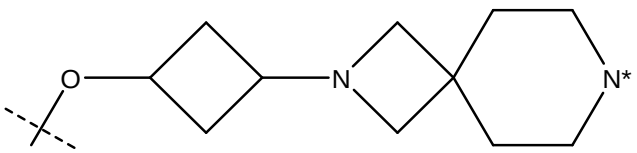

N
N*
O
,

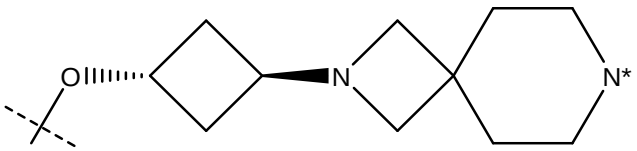

O
N*
N
,

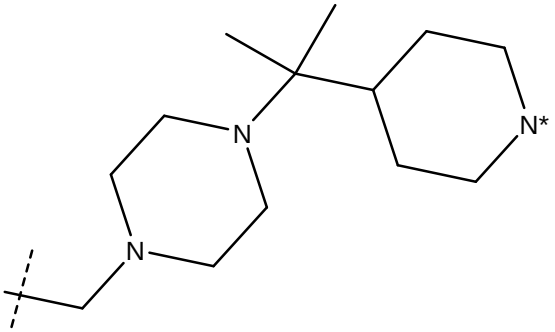

O
N*
N
,

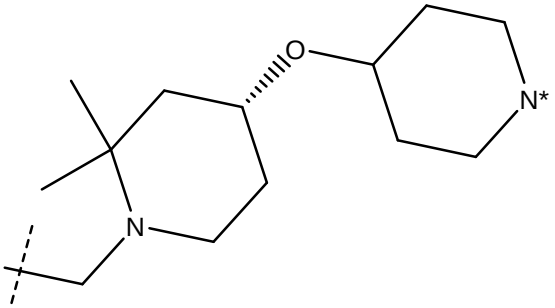

N*
O
N
,

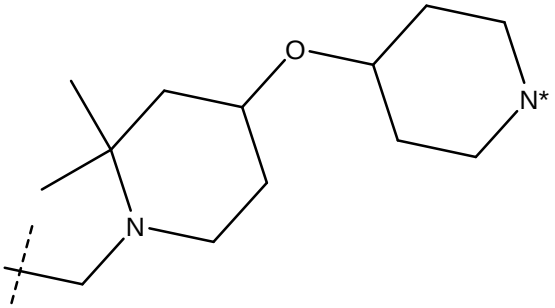

N*
O
N
,

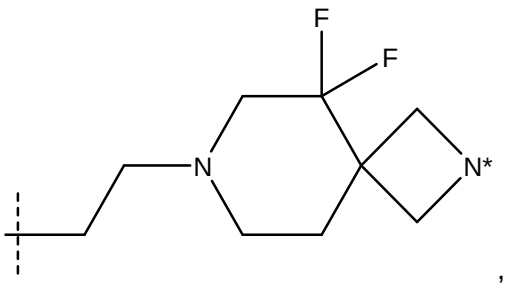

O
N
N*
,


O
N
N*
,

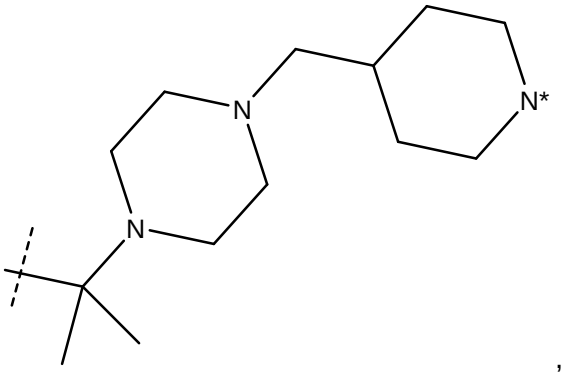

N
N*
N
,


O
N*
N
,

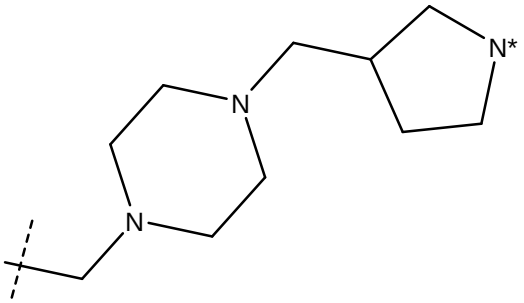

O
N*
N
,


F
F
N
N*

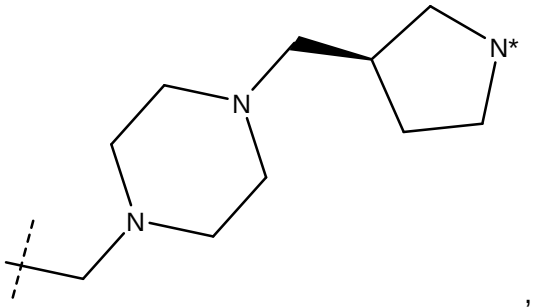
,


N
N
N*

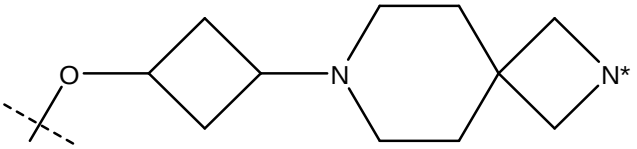
,


N
N
N*

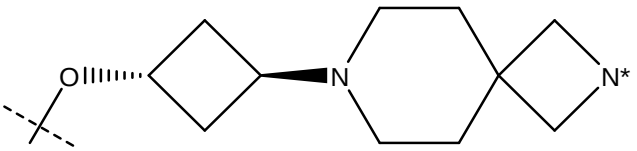
,


N
N
N*

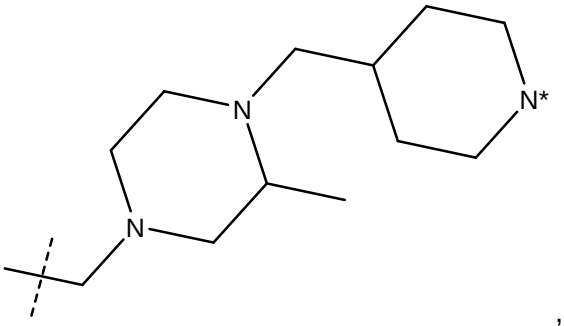
,


O
N
N*

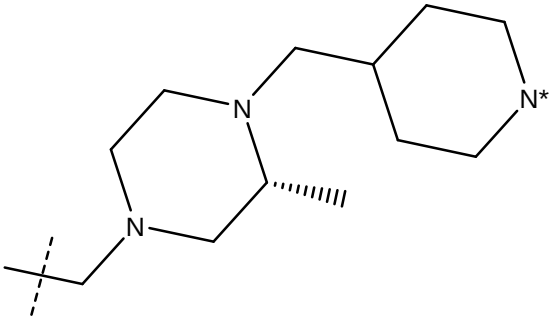
,


O
N
N*

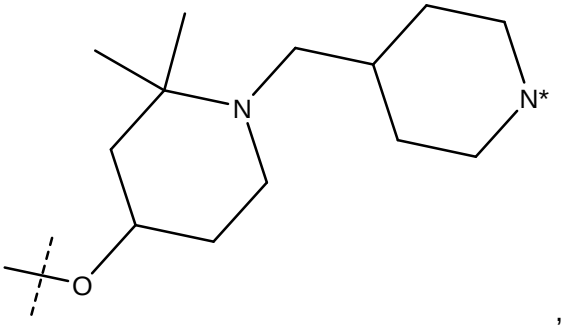
,


N
N
N*

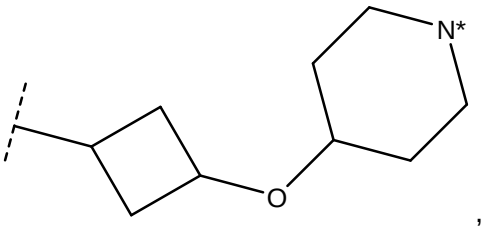
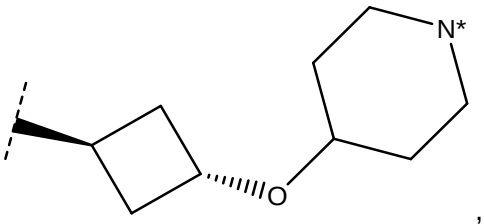
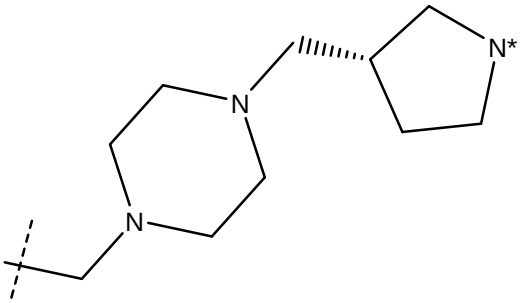
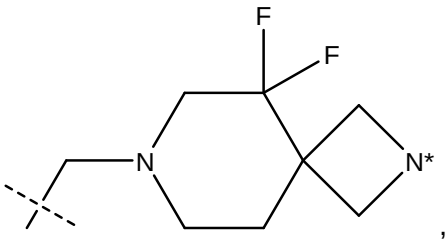
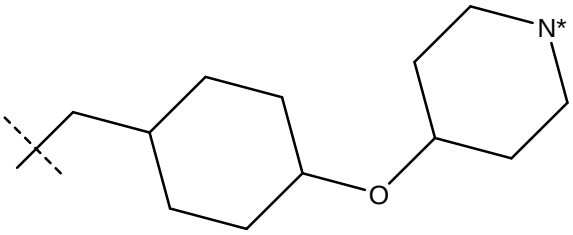
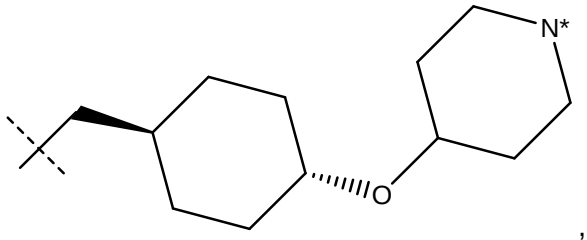
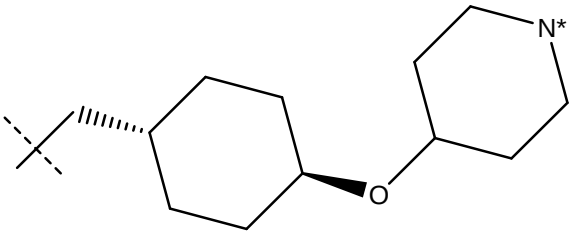
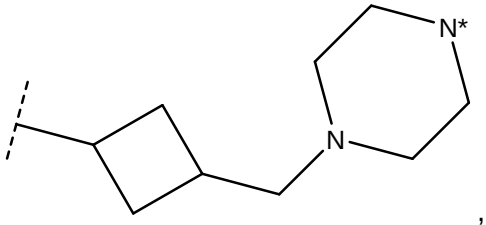
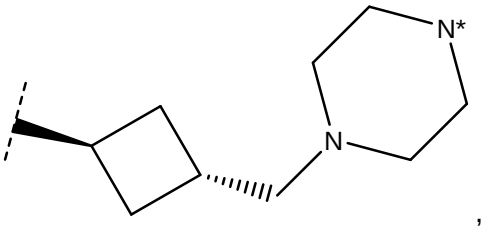
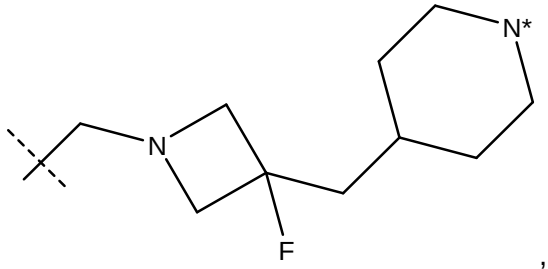
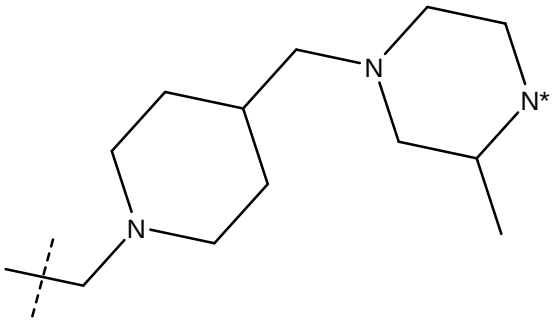
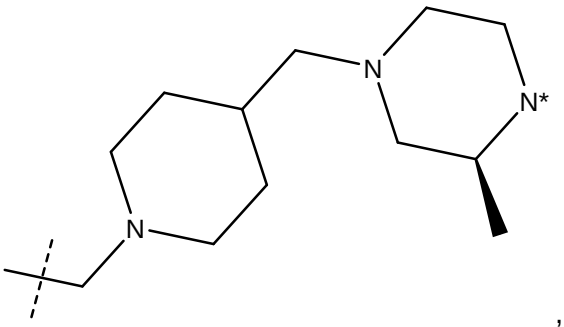
,

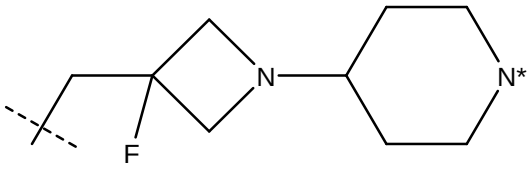
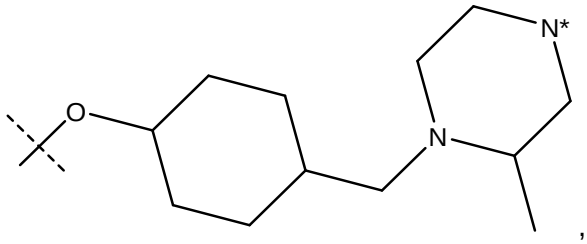
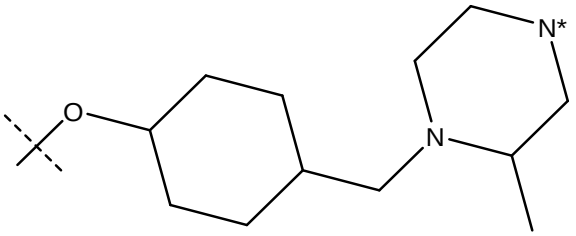
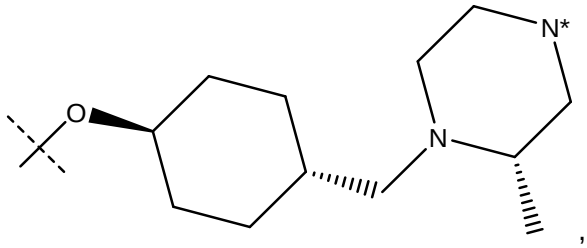
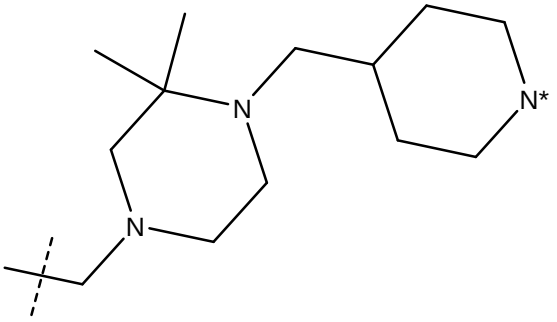
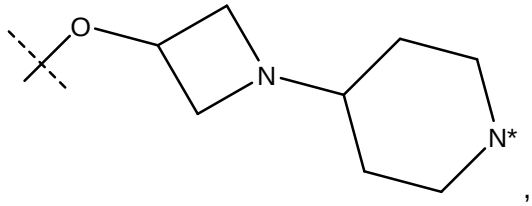
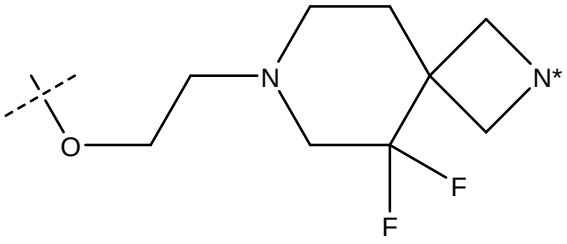
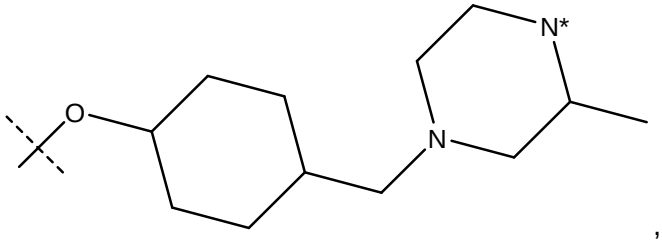
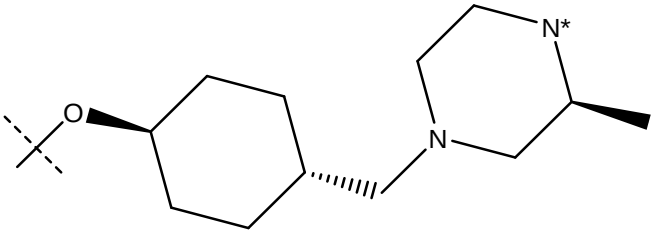
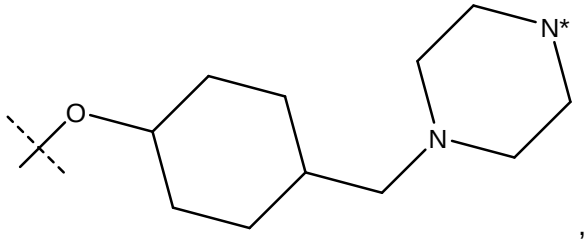
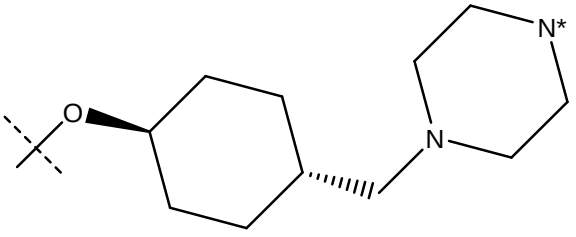
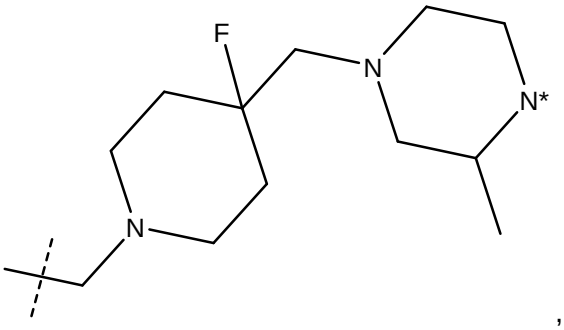

N
N
N*

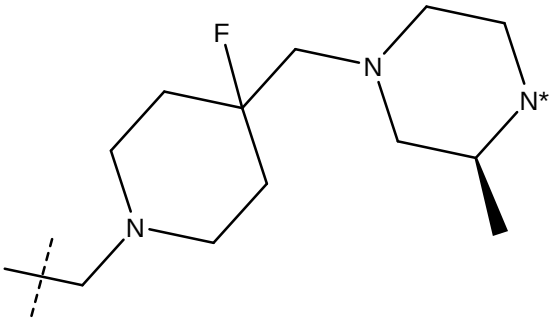
,


N
O
N*

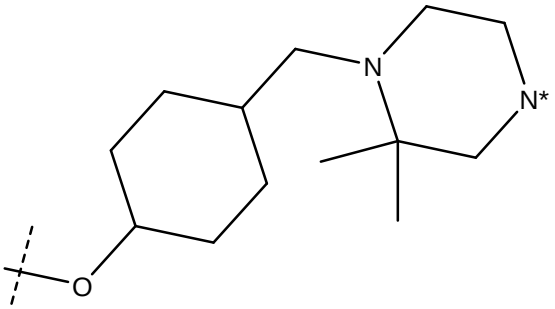
,


N*
O
,

N*
O
,

N*
N
N
,

F
F
N
N*
,

N*
O
,

N*
O
,

N*
O
,

N*
N
,

N*
N
,

N*
N
F
,

N
N*
N
,

N
N*
N
,

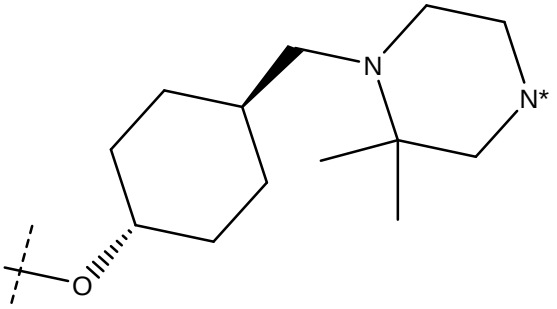

N
N*
F
,

N*
O
N
,

N*
O
N
,

N*
O
N
,

N
N*
N
,

O
N
N*
,

N
N*
O
F
F
,

N*
O
N
,

N*
O
N
,

N*
O
N
,

N*
O
N
,

F
N
N*
N
,



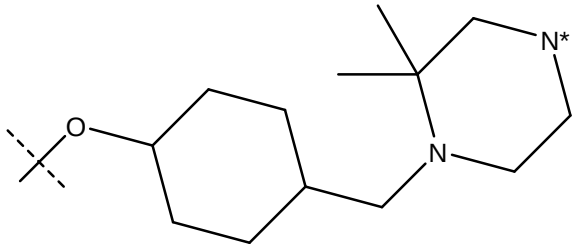
,



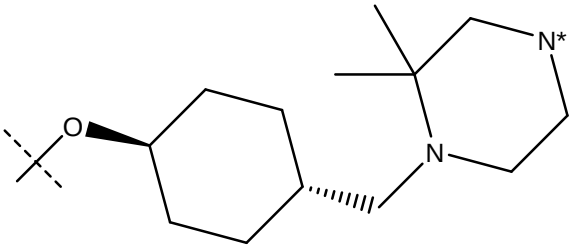
,



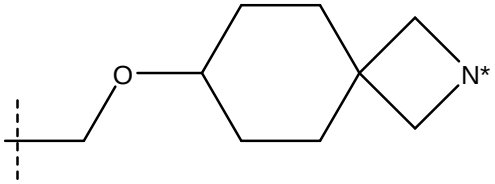
,



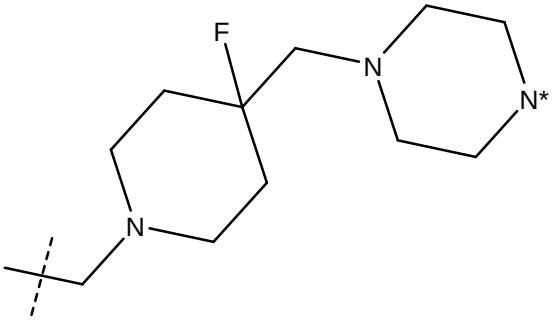
,



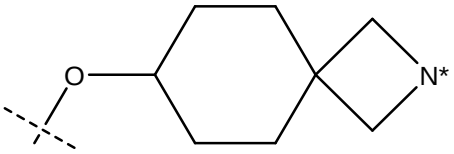
,



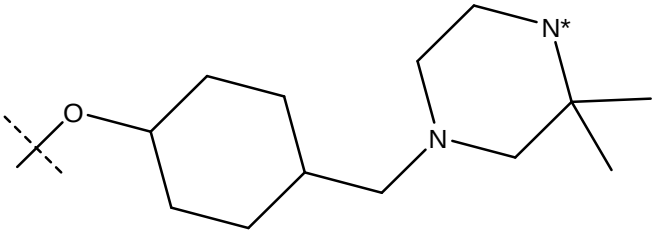
,



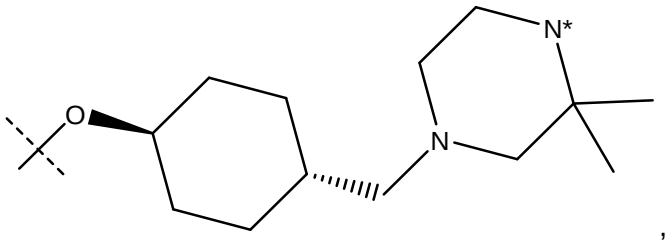
,



,



y



,

en donde:

N* es un átomo de nitrógeno que está unido covalentemente o compartido con el CLM o el PTM;

C* es un átomo de carbono que está unido covalentemente o compartido con el CLM o el PTM; y

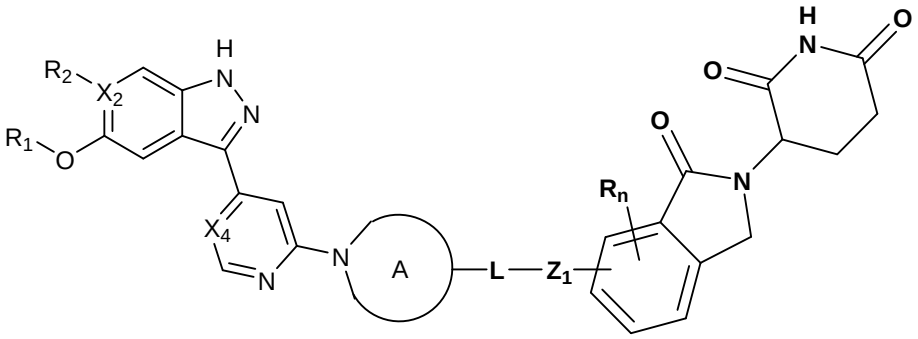
 representaron el punto de unión al CLM o al PTM; o

(d) una combinación de estos.

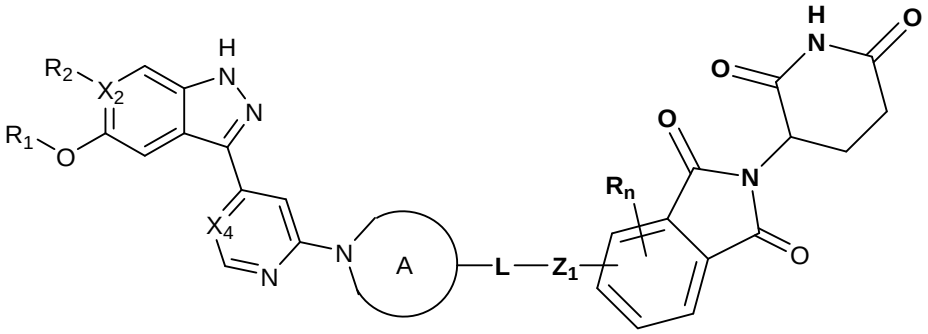
[0064] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, uno o más de: la PTM es una PTM que se selecciona de un compuesto de la Tabla 1, la CLM es una CLM que se selecciona de un compuesto de la Tabla 1, y la L es una L que se selecciona de un compuesto de la Tabla 1.

[0065] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, uno o más de: la PTM es una PTM que se selecciona del compuesto 52-288, la CLM es una CLM que se selecciona del compuesto 52-288 y la L es una L que se selecciona del compuesto 52-288.

[0066] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, el compuesto se representa por la estructura química: el compuesto se representa por la estructura química:



(Fórmula IIIa) o



(Fórmula IIIb),

en donde:

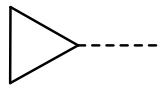
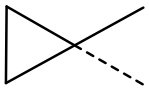
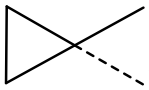
n es 0 o 1;

R es H, OH, -Cl, -F o Br;

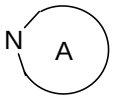
Z_1 es un nitrógeno o carbono compartido con un grupo cíclico de L;

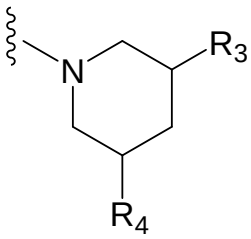
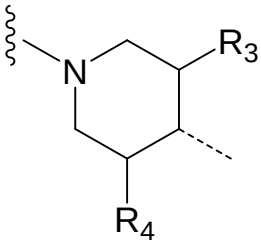
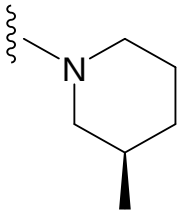
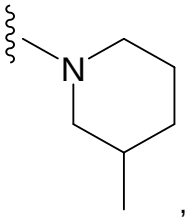
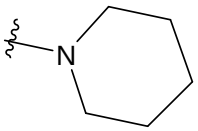
X_2 es C o N;

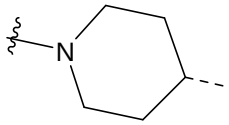
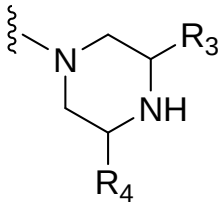
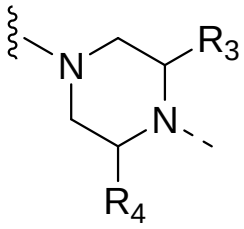
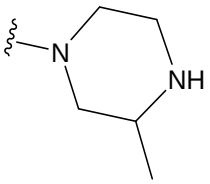
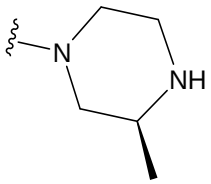
X_4 es CH o N (preferentemente N);

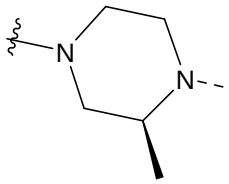
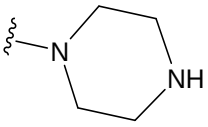
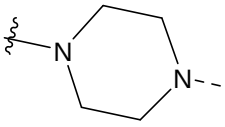
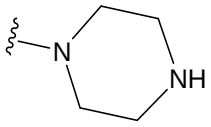
R_1 es  o  (preferiblemente ), en donde  es el punto de unión al oxígeno de la PTM;

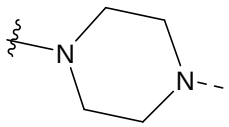
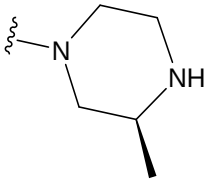
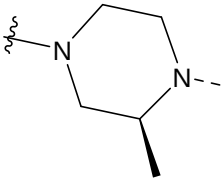
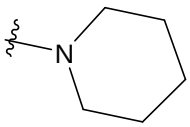
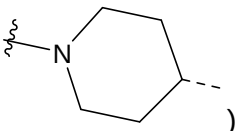
R_2 es un H, -Cl o -F;

 es:

 ,  ,  ,  ,  ,

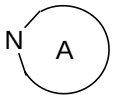
 ,  ,  ,  ,  ,

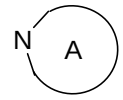
 ,  , o  , (preferentemente,  ,

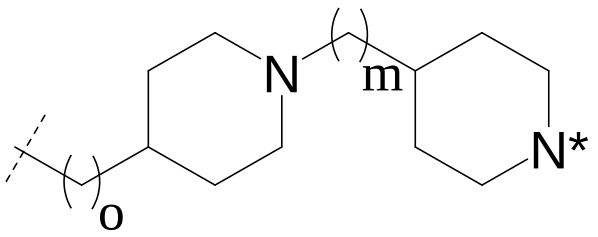
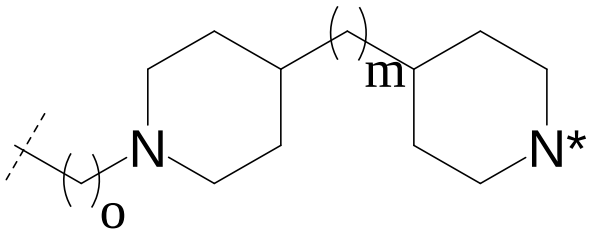
 ,  ,  ,  o ), en donde:

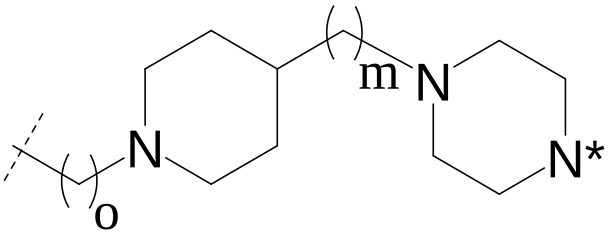
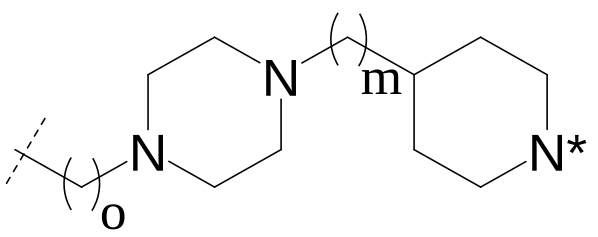
R_3 es H, metilo o etilo;

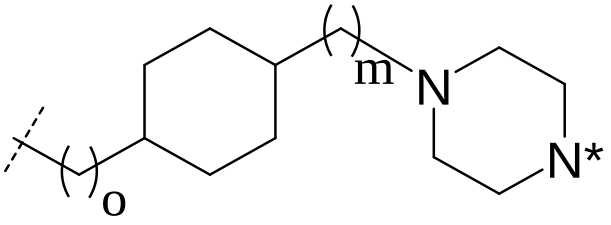
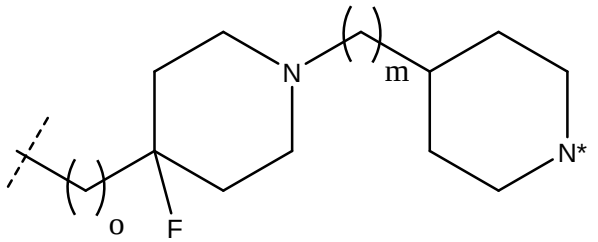
R_4 es H, metilo o etilo;

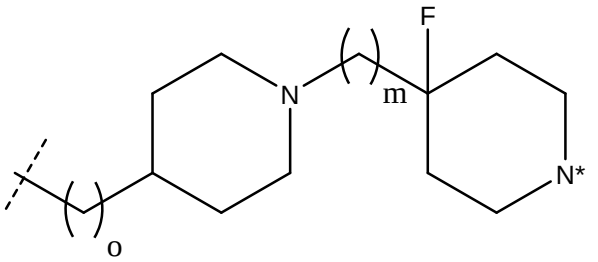
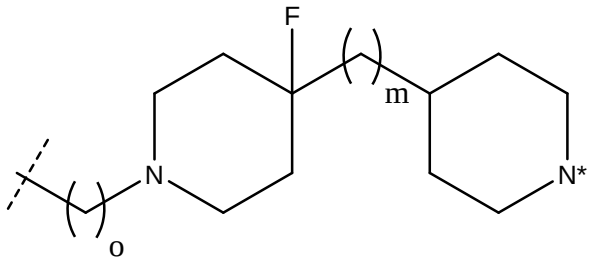
 indica el punto de unión del  al PTM; y

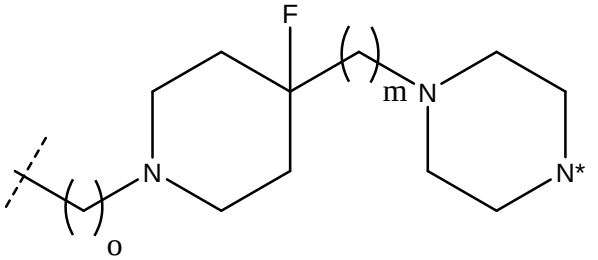
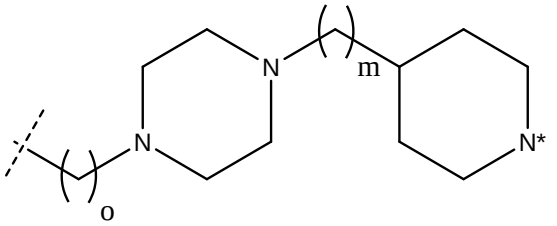
 indica el punto de unión del PTM con el L o el CLM, y cuando  no está presente, puede estar unido al L a través de un átomo del grupo cíclico (por ejemplo, un carbono o nitrógeno); L está representado por la estructura química:

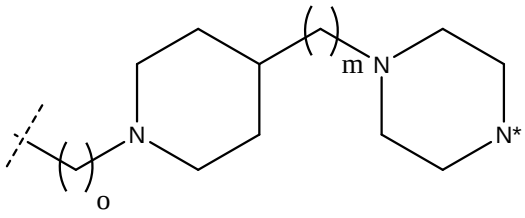
 ,  ,

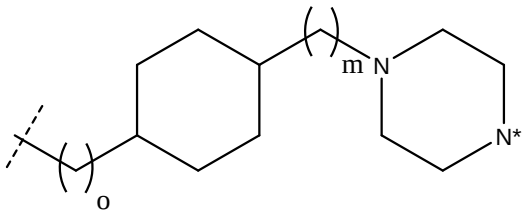
 ,  ,

 ,  ,

 ,  ,

 ,  ,



,


, en donde:

m y n son números enteros que se seleccionan independientemente de 0, 1, 2 o 3 (preferentemente 1); y

la L está opcionalmente sustituida con 0, 1, 2 o 3 (preferentemente 0 o 1) grupos que se seleccionan de: -Cl, -F y alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo o etilo).

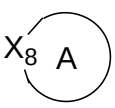
[0067] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, uno o más de:

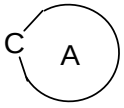
G es H o alquilo C_{1-6} lineal o ramificado no sustituido o sustituido;

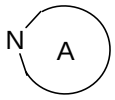
A es H o alquilo C_{1-6} lineal o ramificado no sustituido o sustituido;

R es un enlace, H, O, -CONR'R", -C(=O)R', -OR', -NR'R", alquilo C_{1-6} lineal o ramificado no sustituido o sustituido, grupo alcoxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, -Cl, -F, -Br, $-CF_3$ o -CN, en donde un R está unido covalentemente al L;

R' y R" se seleccionan independientemente de un enlace, H y alquilo opcionalmente sustituido con C_{1-6}; y



,


o


es un cicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 4 (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos, bicicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, biheterocicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 4 (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos, espirocicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido o espiroheterocicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 4 (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos, en donde los heteroátomos se seleccionan independientemente de N, O y S.

[0068] Un aspecto adicional de la presente descripción se refiere a una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto bifuncional de la presente descripción y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0069] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, la composición comprende además un agente bioactivo adicional.

[0070] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, el agente bioactivo adicional es un antiinflamatorio, un agente de quimioterapia o un agente inmunomodulador.

[0071] Otro aspecto de la presente descripción se refiere a una composición que comprende un

portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la presente descripción para tratar una enfermedad, un trastorno o un síntoma relacionado causalmente con LRRK2 en un sujeto, donde la composición es eficaz para tratar o mejorar la enfermedad, trastorno o al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno.

[0072] Un aspecto de la presente descripción se refiere a un método para tratar una enfermedad, trastorno o un síntoma relacionado causalmente con LRRK2, donde el método comprende administrarle una composición que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la presente descripción a un sujeto que lo necesite, donde la composición es eficaz para tratar o mejorar la enfermedad, trastorno o al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno. En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente.

[0073] Un aspecto adicional de la presente descripción se refiere a un método para tratar o prevenir una enfermedad, un trastorno o síntoma asociado con LRRK2 que comprende, proporcionar a un paciente que lo necesite y administrarle una cantidad eficaz de un compuesto como se describe en la presente o composición que lo comprende al paciente, donde el compuesto o composición es eficaz para tratar o mejorar la enfermedad, trastorno o al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno.

[0074] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, la enfermedad o trastorno es enfermedad de Parkinson idiopática (PD), PD asociada a mutación de LRRK2, tauopatías primarias, demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Crohn, lepra, neuroinflamación, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Picks, FTDtau, demencia temporal frontal TDP-43, ALS TDP-43, ALS c9orf, enfermedad de Huntington, ataxias espinocerebelosas (SCA) 1, 2, 3, 6, 7 y 17, atrofia palidoluysiana dentatorubral (DRPLA) o enfermedad de Kennedy.

[0075] El término «alquilo» significará dentro de su contexto un radical hidrocarburo lineal, de cadena ramificada o cíclico completamente saturado, preferentemente un grupo alquilo C_1-C_{10}, preferentemente C_1-C_6 o, más preferentemente, C_1-C_3, que puede estar opcionalmente sustituido con cualquier grupo o grupos funcionales adecuados. Los ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, n-butilo, sec-butilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, isopropilo, 2-metilpropilo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentiletilo, ciclohexiletilo y ciclohexilo, entre otros. En determinadas modalidades, el grupo alquilo se remata en el extremo con un grupo halógeno (At, Br, Cl, F o I).

[0076] El término «alquenilo» hace referencia a radicales hidrocarburo C_2-C_{10} (preferentemente C_2-C_6) lineales, de cadena ramificada o cíclicos que contienen al menos un enlace C=C.

[0077] El término «alquinilo» se refiere a radicales hidrocarburo C_2-C_{10} (preferentemente C_2-C_6) lineales, de cadena ramificada o cíclicos que contienen al menos un enlace C≡C.

[0078] El término «alquileno», cuando se usa, se refiere a un grupo $–(CH_2)_n-$ (n es un número

entero generalmente de 0-6), que puede estar opcionalmente sustituido. Cuando se sustituye, el grupo alquileno preferentemente se sustituye en uno o más de los grupos metileno con un grupo alquilo C_1-C_6 (que incluye un grupo ciclopropilo o un grupo t-butilo), pero también se puede sustituir con uno o más grupos halo, preferentemente de 1 a 3 grupos halo o uno o dos grupos hidroxilo, grupos O-(alquilo C_1-C_6) o cadenas laterales de aminoácidos como se describe de otro modo en la presente. En determinadas modalidades, un grupo alquileno puede estar sustituido con un grupo uretano o alcoxi (u otro grupo funcional adecuado) que puede estar sustituido adicionalmente con una cadena de polietilenglicol (de 1 a 10, preferentemente de 1 a 6, o más preferentemente de 1 a 4 unidades de etilenglicol) a la que se sustituye (preferentemente, pero no exclusivamente en el extremo distal de la cadena de polietilenglicol) una cadena de alquilo sustituida con un único grupo halógeno, preferentemente un grupo cloro. En aun otras modalidades, el grupo alquileno (por ejemplo, metileno) se puede sustituir con un grupo de cadena lateral de aminoácido tal como un grupo de cadena lateral de un aminoácido natural o no natural, por ejemplo, alanina, β-alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, cistina, ácido glutámico, glutamina, glicina, fenilalanina, histidina, isoleucina, lisina, leucina, metionina, prolina, serina, treonina, valina, triptófano o tirosina.

[0079] El término «no sustituido» significará sustituido solo con átomos de hidrógeno. Un rango de átomos de carbono que incluye C_0 significa que el carbono está ausente y se reemplaza con H. Por lo tanto, un rango de átomos de carbono que es C_0-C_6 incluye átomos de carbono de 1, 2, 3, 4, 5 y 6 y para C_0, H se encuentra en lugar de carbono.

[0080] El término «sustituido» u «opcionalmente sustituido» significará independientemente (es decir, cuando se produce más de un sustituyente, cada sustituyente se selecciona independientemente de otro sustituyente) uno o más sustituyentes (independientemente hasta cinco sustituyentes, preferentemente hasta tres sustituyentes, más preferentemente 1 o 2 sustituyentes en un resto en un compuesto de acuerdo con la presente descripción y puede incluir sustituyentes que a su vez pueden estar sustituidos adicionalmente) en una posición de carbono (o nitrógeno) en cualquier lugar de una molécula dentro del contexto, e incluye como posibles sustituyentes hidroxilo, tiol, carboxilo, ciano (C≡N), nitro (NO_2), halógeno (preferiblemente, 1, 2 o 3 halógenos, especialmente en un grupo alquilo, especialmente un grupo metilo tal como un trifluorometilo), un grupo alquilo (preferiblemente, C_1-C_{10} , más preferiblemente, C_1-C_6), arilo (especialmente fenilo y fenilo sustituido, por ejemplo, bencilo o benzoilo), grupo alcoxi (preferiblemente, alquilo o arilo C_1-C_6, que incluye fenilo y fenilo sustituido), tioéter (preferiblemente, alquilo o arilo C_1-C_6), acilo (preferiblemente, acilo C_1-C_6), éster o tioéster (preferiblemente, alquilo o arilo C_1-C_6) que incluye éster de alquileno (de modo que la unión esté en el grupo alquileno, en lugar de en la función éster que está preferiblemente sustituida con un grupo alquilo o arilo C_1-C_6), halógeno (preferentemente,

F o Cl), amina (que incluye una alquilenamina cíclica de cinco o seis miembros, que incluye además una alquilamina C_1-C_6 o una dialquilamina C_1-C_6 cuyos grupos alquilo pueden estar sustituidos con uno o dos grupos hidroxilo) o un grupo –N(alquilo C_0-C_6)C(O)(O-alquilo C_1-C_6) opcionalmente sustituido (que puede estar opcionalmente sustituido con una cadena de polietilenglicol a la que está unido además un grupo alquilo que contiene un solo halógeno, preferentemente sustituyente de cloro), hidrazina, amido, que están preferentemente sustituidos independientemente con uno o dos grupos alquilo C_1-C_6 (que incluye una carboxamida que está opcionalmente sustituida con uno o dos grupos alquilo C_1-C_6), alcanol (preferentemente, alquilo o arilo C_1-C_6) o ácido alcanoico (preferentemente, alquilo o arilo C_1-C_6). Los sustituyentes de acuerdo con la presente descripción pueden incluir, por ejemplo, grupos $–SiR_1R_2R_3$ donde cada uno de R_1 y R_2 es como se describe de otro modo en la presente y R_3 es H o un grupo alquilo C_1-C_6, preferentemente R_1, R_2, R_3 juntos es un grupo alquilo C_1-C_3 (que incluye un grupo isopropilo o t-butilo). Cada uno de los grupos descritos anteriormente puede estar unido directamente al resto sustituido o, alternativamente, el sustituyente puede estar unido al resto sustituido (preferentemente en el caso de un resto arilo o heteroarilo) a través de un grupo $-(CH_2)_m$ opcionalmente sustituido o, alternativamente, un grupo $-(OCH_2)_m$-, $-(OCH_2CH_2)_m$- o $-(CH_2CH_2O)_m$- opcionalmente sustituido, que puede estar sustituido con uno o más de los sustituyentes descritos anteriormente. Los grupos alquileno $-(CH_2)_m$- o $-(CH_2)_n$- grupos u otras cadenas tales como cadenas de etilenglicol, como se identificaron anteriormente, pueden estar sustituidos en cualquier parte de la cadena. Los sustituyentes preferidos en los grupos alquileno incluyen halógeno o grupos alquilo C_1-C_6 (preferentemente C_1-C_3), que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos hidroxilo, uno o dos grupos éter (grupos O-C_1-C_6), hasta tres grupos halo (preferentemente F), o una cadena lateral de un aminoácido como se describe de otro modo en la presente y grupos amida (preferentemente carboxamida sustituida como se describió anteriormente) o uretano opcionalmente sustituidos (a menudo con uno o dos sustituyentes alquilo C_0-C_6, cuyos grupos pueden estar sustituidos adicionalmente). En determinadas modalidades, el grupo alquileno (a menudo un único grupo metileno) se sustituye con uno o dos grupos alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituidos, preferentemente un grupo alquilo C_1-C_4, con mayor frecuencia grupos metilo u O-metilo o una cadena lateral de un aminoácido como se describe de otro modo en la presente. En la presente descripción, un resto en una molécula puede estar opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes, preferentemente hasta tres sustituyentes. Más a menudo, en la presente descripción, los restos que se sustituyen se sustituyen con uno o dos sustituyentes.

[0081] El término "sustituido" (cada sustituyente es independiente de cualquier otro sustituyente) también significará dentro de su contexto de uso alquilo C_1-C_6, alcoxi C_1-C_6, halógeno, amido, carboxamido, sulfona, incluyendo sulfonamida, ceto, carboxi, éster C_1-C_6 (oxiéster o carboniléster), ceto C_1-C_6, uretano $-O-C(O)-NR_1R_2$ o $–N(R_1)-C(O)-O-R_1$, nitro, ciano y amina (especialmente

incluyendo un alquileno C_1-C_6-NR_1R_2, un mono o di-alquilo C_1-C_6 aminas sustituidas que pueden estar opcionalmente sustituidas con uno o dos grupos hidroxilo). Cada uno de estos grupos contiene, a menos que se indique lo contrario, dentro del contexto, entre 1 y 6 átomos de carbono. En determinadas modalidades, los sustituyentes preferidos incluirán, por ejemplo, -NH-, -NHC(O)-, -O-, =O, $-(CH_2)_m-$ (aquí, m y n están en contexto, 1, 2, 3, 4, 5 o 6), -S-, -S(O)-, SO_2- o –NH-C(O)-NH-, $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_nSH$, $-(CH_2)_nCOOH$, alquilo C_1-C_6, $-(CH_2)_nO$-(alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_nC(O)$-(alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_nOC(O)$-(alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_nC(O)O$-(alquilo C_1-C_6), $-(CH_2)_nNHC(O)-R_1$, $-(CH_2)_nC(O)-NR_1R_2$, $-(OCH_2)_nOH$, $-(CH_2O)_nCOOH$, alquilo C_1-C_6, $-(OCH_2)_nO$-(alquilo C_1-C_6), $-(CH_2O)_nC(O)$-(alquilo C_1-C_6), $-(OCH_2)_nNHC(O)-R_1$, $-(CH_2O)_nC(O)-NR_1R_2$, $-S(O)_2-R_S$, $-S(O)-R_S$ (R_S es alquilo C_1-C_6 o un grupo $–(CH_2)_m-NR_1R_2$), NO_2, CN o halógeno (F, Cl, Br, I, preferiblemente F o Cl), dependiendo del contexto del uso del sustituyente. R_1 y R_2 son cada uno, dentro del contexto, H o un grupo alquilo C_1-C_6 (que puede estar opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres grupos halógeno, preferentemente flúor). El término «sustituido» también significará, dentro del contexto químico del compuesto definido y el sustituyente utilizado, un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido como se describe de otro modo en la presente. Los grupos alquileno también pueden estar sustituidos como se describe de otro modo en la presente, preferentemente con grupos alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituidos (se prefiere metilo, etilo o hidroximetilo o hidroxietilo, proporcionando así un centro quiral), una cadena lateral de un grupo aminoácido como se describe de otro modo en la presente, un grupo amido como se describe anteriormente en la presente, o un grupo uretano O-$C(O)$-NR_1R_2 donde R_1 y R_2 son como se describen de otro modo en la presente, aunque también se pueden usar otros numerosos grupos como sustituyentes. Diversos restos opcionalmente sustituidos pueden estar sustituidos con 3 o más sustituyentes, preferentemente no más de 3 sustituyentes y preferentemente con 1 o 2 sustituyentes. Se observa que en los casos en que, en un compuesto en una posición particular de la molécula, se requiere una sustitución (principalmente, debido a la valencia), pero no se indica ninguna sustitución, entonces ese sustituyente se interpreta o se entiende que es H, a menos que el contexto de la sustitución sugiera lo contrario.

[0082] El término "arilo" o "aromático", en contexto, se refiere a un radical aromático monovalente sustituido (como se describe de otro modo en la presente) o no sustituido (por ejemplo, un anillo de 5-16 miembros) que tiene un solo anillo (por ejemplo, benceno, fenilo, bencilo o anillo de 5, 6, 7 u 8 miembros) o anillos condensados (por ejemplo, naftilo, antracenilo, fenantrenilo, anillo de 10-16 miembros, etc.) y puede unirse al compuesto de acuerdo con la presente descripción en cualquier posición estable disponible en el o los anillos o como se indique de otro modo en la estructura química presentada. Otros ejemplos de grupos arilo, en contexto, pueden incluir sistemas de anillo aromático heterocíclico, grupos «heteroarilo» que tienen uno o más átomos de nitrógeno,

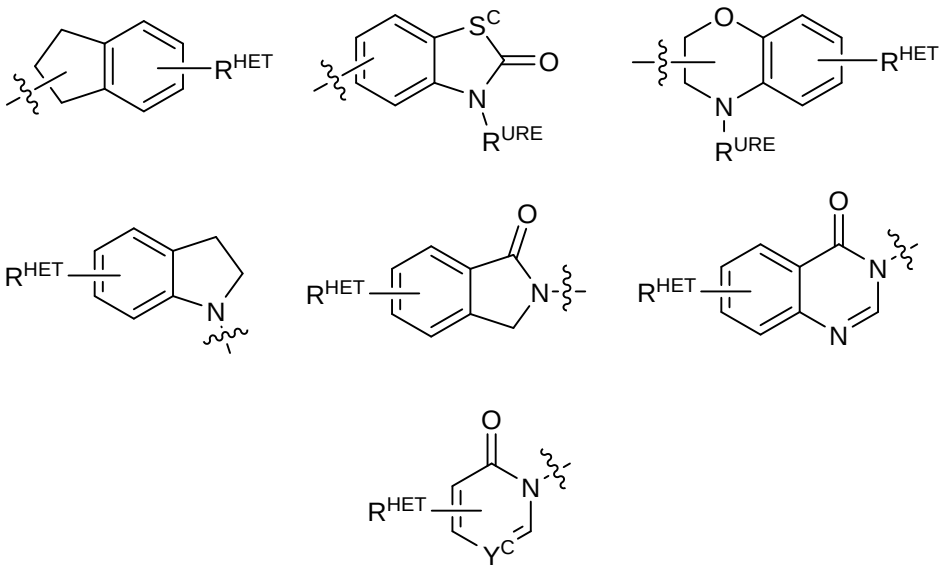
oxígeno o azufre en el anillo (monocíclico) tal como imidazol, furilo, pirrol, furanilo, tieno, tiazol, piridina, pirimidina, pirazina, triazol, oxazol o sistemas de anillo condensado tal como indol, quinolina, indolizina, azaindolizina, benzofurazano, etc., entre otros, que pueden estar opcionalmente sustituidos como se describió anteriormente. Entre los grupos heteroarilo que se pueden mencionar se incluyen grupos heteroarilo que contienen nitrógeno, tales como pirrol, piridina, piridona, piridazina, pirimidina, pirazina, pirazol, imidazol, triazol, triazina, tetrazol, indol, isoindol, indolizina, azaindolizina, purina, indazol, quinolina, dihidroquinolina, tetrahidroquinolina, isoquinolina, dihidroisoquinolina, tetrahidroisoquinolina, quinolizina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, imidazopiridina, imidazotriazina, pirazinopiridazina, acridina, fenantridina, carbazol, carbazolina, pirimidina, fenantrolina, fenaceno, oxadiazol, bencimidazol, pirrolopiridina, pirrolopirimidina y piridopirimidina; heterociclos aromáticos que contienen azufre tales como tiofeno y benzotiofeno; heterociclos aromáticos que contienen oxígeno tales como furano, pirano, ciclopentapirano, benzofurano e isobenzofurano; y heterociclos aromáticos que comprenden 2 o más heteroátomos que se seleccionan de entre nitrógeno, azufre y oxígeno, como el tiazol, tiadizol, isotiazol, benzoxazol, benzotiazol, benzotiadiazol, fenotiazina, isoxazol, furazán, fenoxazina, pirazoloxazol, imidazotiazol, tienofurano, furopirrol, piridoxazina, furopiridina, furopirimidina, tienopirimidina y oxazol, entre otros, todos los cuales pueden ser opcionalmente sustituidos.

[0083] El término «arilo sustituido» se refiere a un grupo carbocíclico aromático que comprende al menos un anillo aromático o de múltiples anillos condensados, al menos uno de los cuales es aromático, donde el o los anillos están sustituidos con uno o más sustituyentes. Por ejemplo, un grupo arilo puede comprender uno o más sustituyentes que se seleccionan de: $-(CH_2)_nOH$, $-(CH_2)_n-O-(C_1-C_6)$alquilo, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-(C_1-C_6)$alquilo, $-(CH_2)_n-C(O)(C_0-C_6)$ alquilo, $-(CH_2)_n-C(O)O(C_0-C_6)$alquilo, $-(CH_2)_n-OC(O)(C_0-C_6)$alquilo, amina, mono- o di-(C_1-C_6 alquilo) amina en donde el grupo alquilo en la amina está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos hidroxilo o hasta tres grupos halo (preferiblemente F, Cl), OH, COOH, C_1-C_6 alquilo, preferiblemente CH_3, CF_3, OMe, OCF_3, NO_2 o grupo CN (cada uno de los cuales puede estar sustituido en las posiciones orto, meta y/o para del anillo de fenilo, preferiblemente para-), un grupo fenilo opcionalmente sustituido (el propio grupo fenilo está preferiblemente conectado a un grupo PTM, que incluye un grupo ULM, a través de un grupo enlazador), y/o al menos uno de los grupos F, Cl, OH, COOH, CH_3, CF_3, OMe, OCF_3, NO_2 o CN (en las posiciones orto, meta y/o para del anillo fenilo, preferiblemente para), un grupo naftilo, que puede estar opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, preferiblemente un isoxazol opcionalmente sustituido que incluye un isoxazol sustituido con metilo, un oxazol opcionalmente sustituido que incluye un oxazol sustituido con metilo, un tiazol opcionalmente sustituido que incluye un tiazol sustituido con metilo, un isotiazol opcionalmente sustituido que incluye un isotiazol sustituido con metilo, un pirrol opcionalmente sustituido que incluye un pirrol

sustituido con metilo, un imidazol opcionalmente sustituido que incluye un metilimidazol, un bencimidazol o metoxibencilimidazol opcionalmente sustituido, un oximidazol o metiloximidazol opcionalmente sustituido, un grupo diazol opcionalmente sustituido, que incluye un grupo metildiazol, un grupo triazol opcionalmente sustituido, que incluye un grupo triazol sustituido con metilo, un grupo piridina opcionalmente sustituido, que incluye un grupo piridina sustituido con halo (preferiblemente, F) o metilo o un grupo oxapiridina (donde el grupo piridina está unido al grupo fenilo por un oxígeno), un furano opcionalmente sustituido, un benzofurano opcionalmente sustituido, un dihidrobenzofurano opcionalmente sustituido, un indol, indolizina o azaindolizina opcionalmente sustituidos (2, 3 o 4-azaindolizina), una quinolina opcionalmente sustituida y combinaciones de estos.

[0084] "Carboxilo" denota el grupo --C(O)OR, donde R es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, mientras que estos sustituyentes genéricos tienen significados que son idénticos a las definiciones de los grupos correspondientes definidos en la presente.

[0085] El término "heteroarilo" o "hetarilo" puede significar, pero de ninguna manera se limita a, un heteroarilo de 5-16 miembros (por ejemplo, anillo monocíclico de 5, 6, 7 u 8 miembros o un heteroarilo de 10-16 miembros que tiene múltiples anillos condensados), una quinolina opcionalmente sustituida (que puede estar unida al farmacóforo o sustituida en cualquier átomo de carbono dentro del anillo de quinolina), un indol opcionalmente sustituido (que incluye dihidroindol), una indolizina opcionalmente sustituida, una azaindolizina (2, 3 o 4-azaindolizina) opcionalmente sustituida, un bencimidazol, benzodiazol, benzoxofurano opcionalmente sustituido, un imidazol opcionalmente sustituido, un isoxazol opcionalmente sustituido, un oxazol opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con metilo), un diazol opcionalmente sustituido, un triazol opcionalmente sustituido, un tetrazol, un benzofurano opcionalmente sustituido, un tiofeno opcionalmente sustituido, un tiazol opcionalmente sustituido (preferentemente sustituido con metilo y/o tiol), un isotiazol opcionalmente sustituido, un triazol opcionalmente sustituido (preferentemente un 1,2,3-triazol sustituido con un grupo metilo, un grupo triisopropilsililo, un grupo $-(CH_2)_m$-O-alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o un grupo $-(CH_2)_m$-C(O)-O-alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido), una piridina (2-, 3 o 4-piridina) opcionalmente sustituida o un grupo de acuerdo con la estructura química:



en donde:

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

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

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

R^{URE} es H, un alquilo C_1-C_6 (preferiblemente H o alquilo C_1-C_3) o un –C(O)(alquilo C_1-C_6), cada uno de cuyos grupos está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos hidroxilo o hasta tres halógenos, preferiblemente grupos flúor, o un heterociclo opcionalmente sustituido, por ejemplo, piperidina, morfolina, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, piperidina, piperazina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, y

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

[0086] Los términos «aralquilo» y «heteroarilalquilo» se refieren a grupos que comprenden tanto arilo como, respectivamente, heteroarilo, así como sistemas de anillos alquilo y/o heteroalquilo y/o carbocíclico y/o heterocicloalquilo de acuerdo con las definiciones anteriores.

[0087] El término «arilalquilo» tal como se usa en la presente se refiere a un grupo arilo tal como se definió anteriormente unido a un grupo alquilo definido anteriormente. El grupo arilalquilo está unido al resto original a través de un grupo alquilo en donde el grupo alquilo es de uno a seis átomos de carbono. El grupo arilo en el grupo arilalquilo puede estar sustituido como se definió anteriormente.

[0088] El término «heterociclo» se refiere a un grupo cíclico que contiene al menos un heteroátomo, por ejemplo, N, O o S, y puede ser aromático (heteroarilo) o no aromático. Por lo tanto, los restos heteroarilo se subsumen bajo la definición de heterociclo, dependiendo del contexto de su uso. Los ejemplos de grupos heteroarilo se describieron anteriormente en la presente.

[0089] Los ejemplos de heterocíclicos incluyen: azetidinilo, bencimidazolilo, 1,4- benzodioxanilo, 1,3-benzodioxolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotienilo, dihidroimidazolilo, dihidropiranilo, dihidrofuranilo, dioxanilo, dioxolanilo, etilenurea, 1,3-dioxolano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, furilo, homopiperidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, indolinilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolidinilo, isotiazolilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, oxazolidinilo, oxazolilo, piridona, 2-pirrolidona, piridina, piperazinilo, , N-metilpiperazinilo, piperidinilo, ftalimida, succinimida, pirazinilo, pirazolinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidroquinolina, tiazolidinilo, tiazolilo, tienilo, tetrahidrotiofeno, oxano, oxetanilo, oxatiolanilo, tiane entre otros.

[0090] Los grupos heterocíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos con un miembro que se selecciona del grupo que consiste en alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiaminoacilo, azido, ciano, halógeno, hidroxilo, keto, tioceto, carboxi, carboxialquilo, tioariloxi, tioheteroariloxi, tioheterociclooxi, tiol, tioalcoxi, tioalcoxi sustituido, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterocíclico, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, —SO-alquilo, —alquilo sustituido con SO, —SOarilo, —SO-heteroarilo, —SO2-alquilo, —alquilo sustituido con SO2, —SO2-arilo, oxo (═O), y -SO2-heteroarilo. Dichos grupos heterocíclicos pueden tener un solo anillo o múltiples anillos condensados. Los ejemplos de heterociclos y heteroarilos de nitrógeno incluyen, pero no se limitan a, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, indolina, morfolino, piperidinilo, tetrahidrofuranilo, y similares, así como heterociclos que

contienen N-alcoxi-nitrógeno. El término "heterocíclico" también incluye grupos bicíclicos en los que cualquiera de los anillos heterocíclicos se fusiona a un anillo de benceno o un anillo de ciclohexano u otro anillo heterocíclico (por ejemplo, indolilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrahidroquinolilo y similares).

[0091] El término "cicloalquilo" puede significar, de modo no taxativo, grupos univalentes derivados de grupos alquilo monocíclicos o policíclicos o cicloalcanos, como se define en la presente, por ejemplo, grupos hidrocarburo monocíclicos saturados que tienen de tres a veinte átomos de carbono en el anillo, que incluyen, de modo no taxativo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. El término "cicloalquilo sustituido" puede significar, pero no se limita de ninguna manera a un grupo alquilo monocíclico o policíclico y que está sustituido por uno o más sustituyentes, por ejemplo, amino, halógeno, alquilo, alquilo sustituido, carbiloxi, carbilmercapto, arilo, nitro, mercapto o sulfo, mientras que estos grupos sustituyentes genéricos tienen significados que son idénticos a las definiciones de los grupos correspondientes como se definen en esta leyenda.

[0092] "Heterocicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo monocíclico o policíclico en el que al menos un átomo de carbono del anillo de su estructura cíclica se reemplaza con un heteroátomo que se selecciona del grupo que consiste en N, O, S o P. "Heterocicloalquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo monocíclico o policíclico en el que al menos un átomo de carbono del anillo de su estructura cíclica se reemplaza con un heteroátomo que se selecciona del grupo que consiste en N, O, S o P y el grupo contiene uno o más sustituyentes que se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo, alquilo sustituido, carbiloxi, carbilmercapto, arilo, nitro, mercapto o sulfo, mientras que estos grupos sustituyentes genéricos tienen significados que son idénticos a las definiciones de los grupos correspondientes como se definen en esta leyenda.

[0093] El término «hidrocarbilo» significará un compuesto que contiene carbono e hidrógeno y que puede estar completamente saturado, parcialmente insaturado o aromático e incluye grupos arilo, grupos alquilo, grupos alquenilo y grupos alquinilo.

[0094] El término «independientemente» se usa en la presente para indicar que la variable, que se aplica independientemente, varía independientemente de una aplicación a otra.

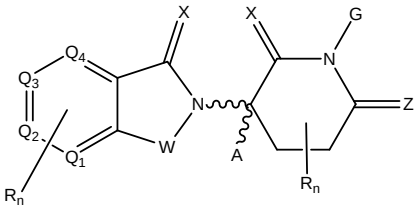
[0095] El término «alquilo inferior» se refiere a metilo, etilo o propilo

[0096] El término «alcoxi inferior» se refiere a metoxi, etoxi o propoxi.

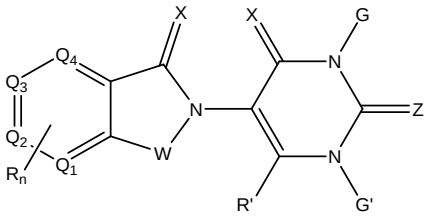
[0097] **CLM ilustrativos**

[0098] Compuestos de Neo-imida

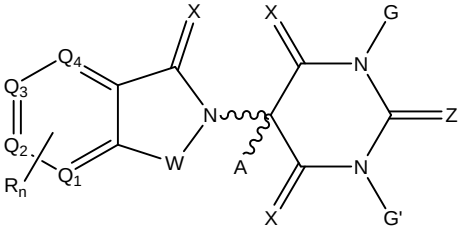
[0099] En un aspecto, la descripción proporciona CLM útiles para unir y reclutar cereblon. En determinadas modalidades, la CLM se selecciona del grupo que consta de estructuras químicas:



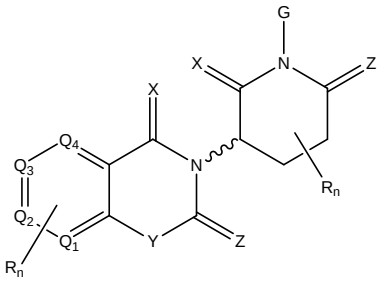
(a1)



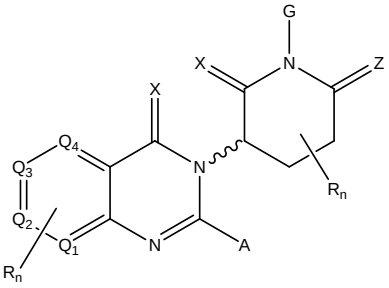
(b)



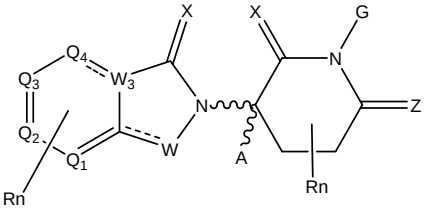
(c)



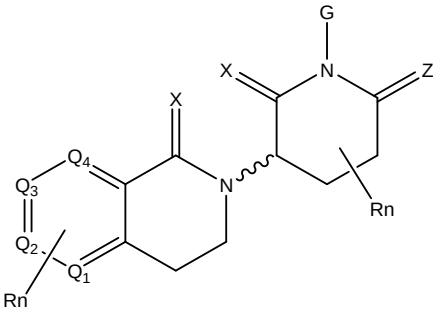
(d1)



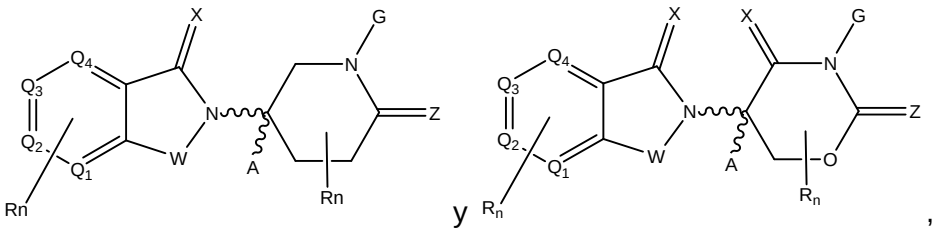
(e)



(a2),



(d2),



(a3) y (a4),

en donde:

W de las Fórmulas (a1) a (e) [por ejemplo, (a1), (a2), (a3), (a4), (b), (c), (d1), (d2) y (e)] se selecciona independientemente del grupo CH_2, O, CHR, C=O, SO_2, NH, N, grupo ciclopropilo opcionalmente sustituido, grupo ciclobutilo opcionalmente sustituido y N-alquilo;

W_3 de las Fórmulas (a1) a (e) es C o N;

cada X de las Fórmulas (a1) a (e) se selecciona independientemente del grupo ausente, O, S y CH_2;

Y de las Fórmulas (a1) a (e) se selecciona del grupo CH_2, -C=CR', NH, N-alquilo, N-arilo, N-heteroarilo, N-cicloalquilo, N-heterociclilo, O y S;

cada Z de las Fórmulas (a1) a (e) se selecciona independientemente del grupo ausente, O, S y CH_2, excepto que tanto X como Z no pueden ser CH_2 o estar ausentes;

G y G' de las Fórmulas (a1) a (e) se seleccionan independientemente del grupo H, alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido, OH, R'OCOOR, R'OCONRR", CH_2-heterociclilo opcionalmente sustituido con R' y bencilo opcionalmente sustituido con R';

Cada uno de Q_1 – Q_4 de las Fórmulas (a1) a (e) representa independientemente un N, CH o CR;

A de las Fórmulas (a1) a (e) se selecciona del grupo H, alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido, cicloalquilo, Cl y F;

n de las Fórmulas (a1) a (e) representan un número entero de 1 a 10 (por ejemplo, 1-4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10);

cada R de las Fórmulas (a1) a (e) comprende independientemente, de modo no taxativo: un enlace, H, -C(=O)R' (por ejemplo, un grupo carboxi), -CONR'R" (por ejemplo, un grupo amida), -OR' (por ejemplo, OH), -NR'R" (por ejemplo, un grupo amina), -SR', -SO_2R', -SO_2NR'R", -CR'R"-, -CR'NR'R"-, $(-CR'O)_{n'}$R", heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, (por ejemplo, un arilo C5-C7 opcionalmente sustituido), alquil-arilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un alquil-arilo que comprende al menos uno de un alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, un arilo C5-C7 opcionalmente sustituido, o combinaciones de estos), heteroarilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, cicloalquilo (por ejemplo, un cicloalquilo C3-C6) o arilo (por ejemplo, arilo C5-C7)), grupo alcoxilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un metoxi, etoxi, butoxi, propoxi,

pentoxi o hexoxi; en donde el alcoxilo puede estar sustituido con uno o más halógenos, alquilo, haloalquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo (por ejemplo, un cicloalquilo C3-C6) o arilo (por ejemplo, arilo C5-C7)), cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, -P(O)(OR')R", -P(O)R'R", -OP(O)(OR')R", -OP(O)R'R", -Cl, -F, -Br, -I, $-CF_3$, -CN, $-NR'SO_2NR'R"$, -NR'CONR'R", -CONR'COR", -NR'C(=N-CN)NR'R", -C(=N-CN)NR'R", -NR'C(=N-CN)R", $-NR'C(=C-NO_2)NR'R"$, $-SO_2NR'COR"$, $-NO_2$, $-CO_2R'$, -C(C=N-OR')R", -CR'=CR'R", -CCR', -S(C=O)(C=N-R')R", $-SF_5$ y $-OCF_3$, en donde al menos un W, X, Y, Z, G, G', R', R", Q_1-Q_4 o A se modifica para unirse covalentemente a un PTM, un grupo de enlace químico (L), un ULM, CLM o una combinación de estos;

cada uno de x, y, y z de las Fórmulas (a1) a (e) es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

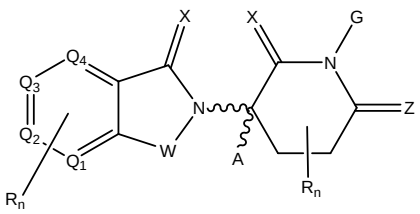
cada R' y R" de las Fórmulas (a1) a (e) se selecciona independientemente de un enlace, H, alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, -C(=O)A y heterociclilo opcionalmente sustituido;

n'de las Fórmulas (a1) a (e) es un número entero de 1 a 10 (por ejemplo, 1-4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10);

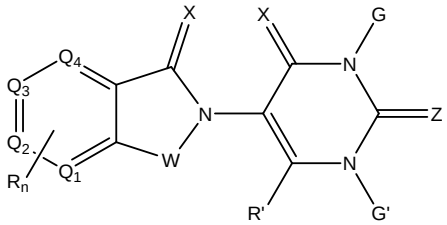
 representa un enlace simple o un enlace doble; y

 de las fórmulas (a1) a (e) representa un enlace que puede ser estereoespecífico ((R) o (S)) o no estereoespecífico.

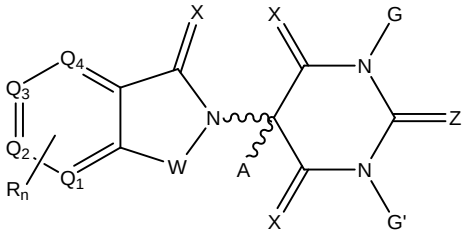
[0100] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, la CLM comprende una estructura química que se selecciona del grupo que consiste en:

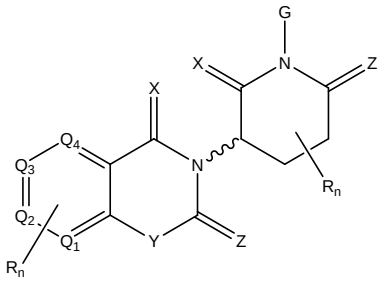


(a1)

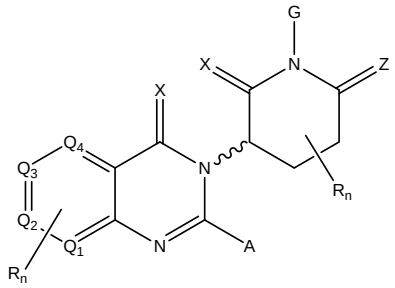


(b)

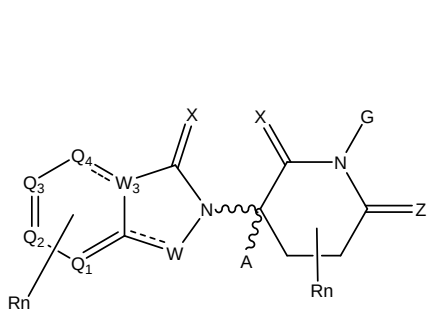




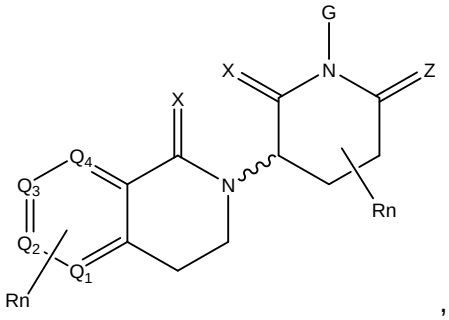
(c) (d1)



(e)

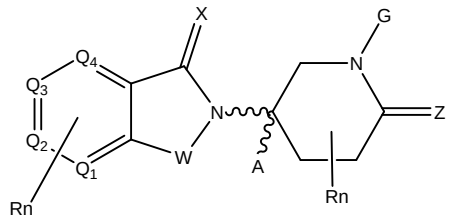


,

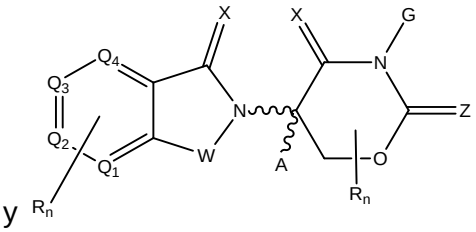


,

(a2) (d2)



y



,

(a3) (a4)

en donde:

W de las fórmulas (a1) a (e) [por ejemplo, (a1), (a2), (a3), (a4), (b), (c), (d1), (d2) y (e)] se selecciona del grupo CH_2, O, CHR, C=O, SO_2, NH, N, grupo ciclopropilo opcionalmente sustituido, grupo ciclobutilo opcionalmente sustituido y N-alquilo;

W_3 de las Fórmulas (a1) a (e) se selecciona de C o N;

cada X de las Fórmulas (a1) a (e) se selecciona independientemente del grupo O, S y CH_2;

Y de las Fórmulas (a1) a (e) se selecciona del grupo CH_2, -C=CR', NH, N-alquilo, N-arilo, N-hetarilo,

N-cicloalquilo, N-heterociclilo, O y S;

cada Z de las Fórmulas (a1) a (e) se selecciona independientemente del grupo O, S y CH_2, excepto que tanto X como Z no pueden ser CH_2 o estar ausentes;

G y G' de las Fórmulas (a1) a (e) se seleccionan independientemente del grupo H, alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido, OH, R'OCOOR, R'OCONRR", CH_2-heterociclilo opcionalmente sustituido con R' y bencilo opcionalmente sustituido con R';

cada uno de Q_1 – Q_4 de las Fórmulas (a1) a (e) representa independientemente un N, CH o CR;

A de las Fórmulas (a1) a (e) se selecciona del grupo H, alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido, cicloalquilo, Cl y F;

n de las Fórmulas (a1) a (e) representan un número entero de 1 a 10 (por ejemplo, 1-4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10);

cada R de las Fórmulas (a1) a (e) comprende independientemente, de modo no taxativo: un enlace, H, -C(=O)R' (por ejemplo, un grupo carboxi), -CONR'R" (por ejemplo, un grupo amida), -OR' (por ejemplo, OH), -NR'R" (por ejemplo, un grupo amina), -SR', $-SO_2R'$, $-SO_2NR'R"$, -CR'R"-, -CR'NR'R"-, $(-CR'O)_{n'}R"$, arilo opcionalmente sustituido, (por ejemplo, un arilo C5-C7 opcionalmente sustituido), alquil-arilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un alquil-arilo que comprende al menos uno de un alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido, un arilo C5-C7 opcionalmente sustituido, o combinaciones de estos), hetarilo opcionalmente sustituido, alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido (por ejemplo, un alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, cicloalquilo (por ejemplo, un cicloalquilo C3-C6) o arilo (por ejemplo, arilo C5-C7)), grupo alcoxilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un metoxi, etoxi, butoxi, propoxi, pentoxi o hexoxi; en donde el alcoxilo puede estar sustituido con uno o más halógenos, alquilo, haloalquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo (por ejemplo, un cicloalquilo C3-C6) o arilo (por ejemplo, arilo C5-C7)), cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, -P(O)(OR')R", -P(O)R'R", -OP(O)(OR')R", -OP(O)R'R", -Cl, -F, -Br, -I, $-CF_3$, -CN, $-NR'SO_2NR'R"$, -NR'CONR'R", -CONR'COR", -NR'C(=N-CN)NR'R", -C(=N-CN)NR'R", -NR'C(=N-CN)R", $-NR'C(=C-NO_2)NR'R"$, $-SO_2NR'COR"$, $-NO_2$, -CO2R', -C(C=N-OR')R", -CR'=CR'R", -CCR', -S(C=O)(C=N-R')R", $-SF_5$ y $-OCF_3$, en donde al menos uno de W, X, Y, Z, G, G', R', R', R", Q_1-Q_4 o A está unido covalentemente (directa o indirectamente, por ejemplo, mediante un grupo funcional o un átomo, tal como O, S, N) a un PTM, un grupo de enlace químico (L), un ULM, CLM o una combinación de estos;

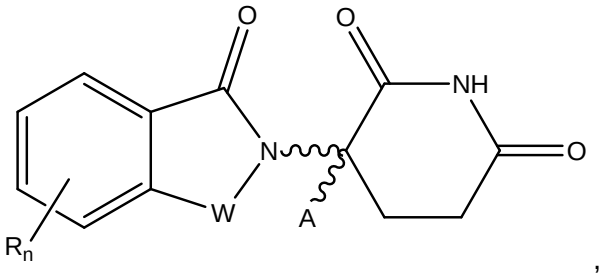
cada uno de x, y, y z de las Fórmulas (a1) a (e) son independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

cada R' y R" de las Fórmulas (a1) a (e) se selecciona independientemente de un enlace, H, alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocíclico opcionalmente sustituido, -C(=O)A y heterociclilo opcionalmente sustituido;

n' de las Fórmulas (a1) a (e) es un número entero de 1-10 (por ejemplo, 1-4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10); y

~~~ de las fórmulas (a) a (f) representa un enlace que puede ser estereoespecífico ((R) o (S)) o no estereoespecífico.

[0101] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, el CLM o ULM se selecciona de la estructura de la Fórmula (g):



,

Fórmula (g)

en donde:

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

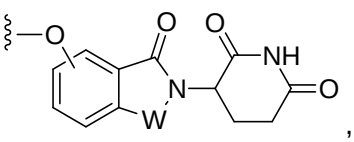
A de Fórmula (g) es un H, metilo o alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido;

n es un número entero de 1 a 4;

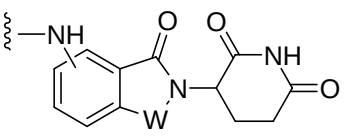
cada R de la Fórmula (g) se selecciona independientemente de un enlace, H, O, OH, N, NH, NH_2, -Cl, -F, -Br, -I, metilo, alquilo lineal o ramificado opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido), alcoxi lineal o ramificado opcionalmente sustituido (por ejemplo, alcoxi C1-C6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido), -alquil-arilo (por ejemplo, un -alquil-arilo que comprende al menos uno de alquilo C1-C6, arilo C4-C7 o una combinación de estos), arilo (por ejemplo, arilo C5-C7), amina, amida o carboxi), en donde al menos un R o W se modifica para unirse covalentemente a un PTM, un grupo de enlace químico (L), un ULM, CLM o una combinación de estos; y

~~~ de Fórmula (g) representa un enlace que puede ser estereoespecífico ((R) o (S)) o no estereoespecífico.

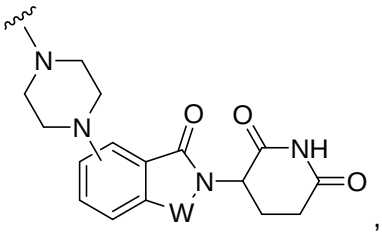
[0102] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, el CLM o ULM se selecciona del grupo que consta de:



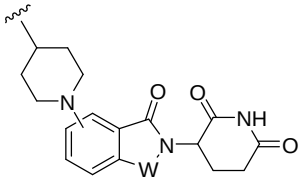
,

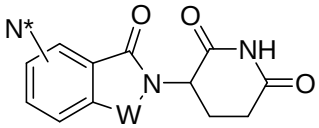


,



,



o


, en donde:

W es C=O o CH_2;

N* es un átomo de nitrógeno que está unido de forma covalente al PTM o enlazador, o que se comparte con el PTM o enlazador (L) (por ejemplo, un heteroátomo compartido con un heterociclilo opcionalmente sustituido del enlazador (L) o PTM); y

 indica el punto de unión del CLM o ULM al enlazador (L) o PTM.

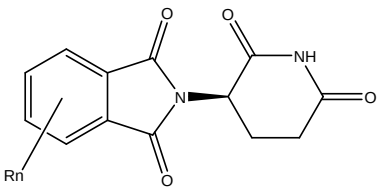
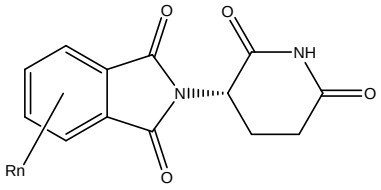
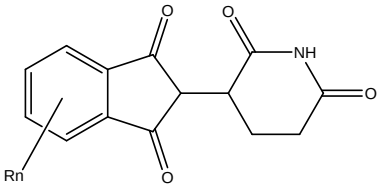
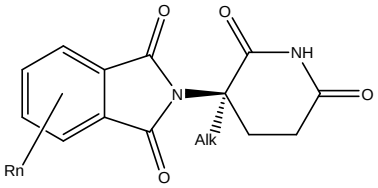
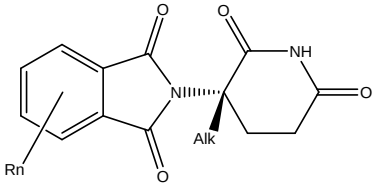
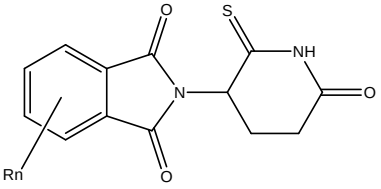
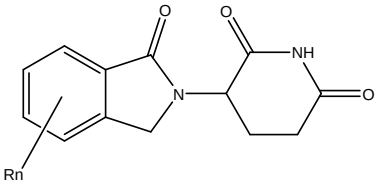
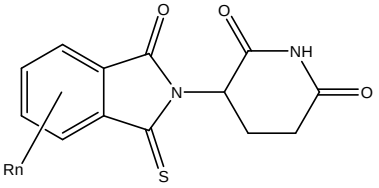
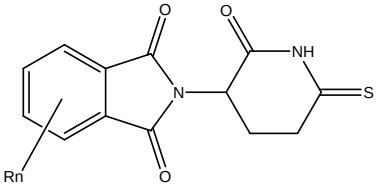
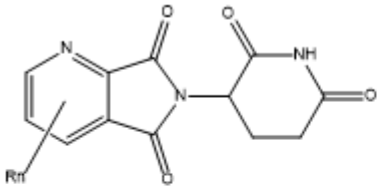
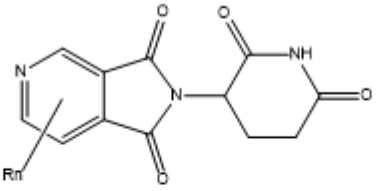
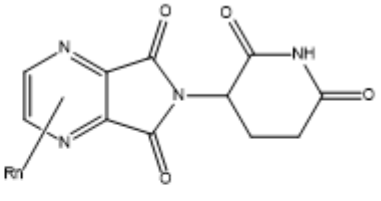
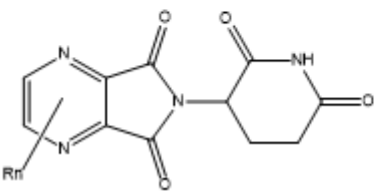
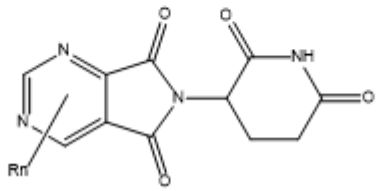
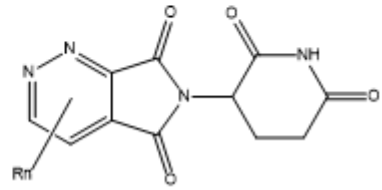
[0103] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, cada R se selecciona independientemente de: H, O, OH, N, NH, NH_2, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, -alquil-arilo (por ejemplo, un -alquil-arilo que comprende al menos uno de alquilo C1-C6, arilo C4-C7 o una combinación de estos), arilo (por ejemplo, arilo C5-C7), amina, amida o carboxi).

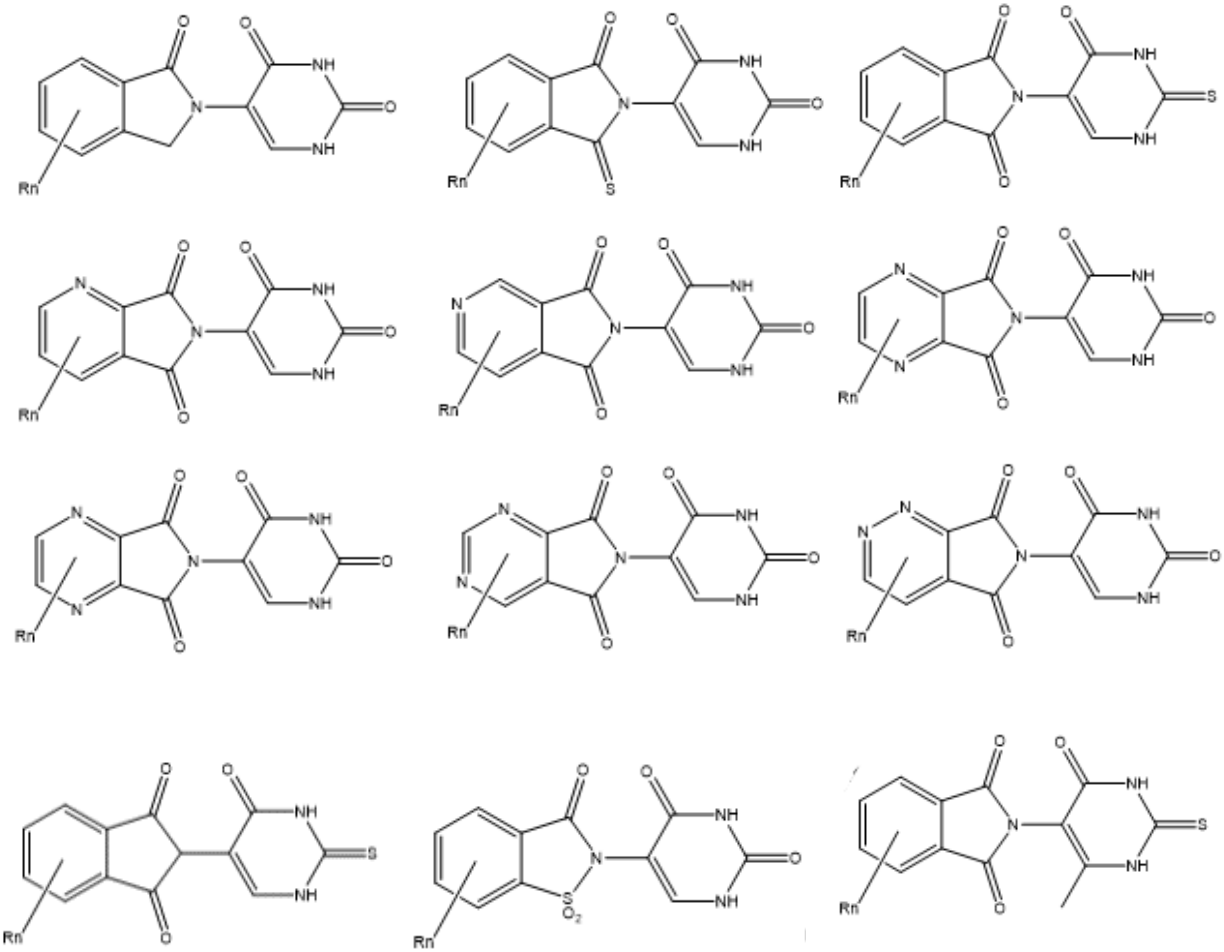
[0104] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, al menos un R (por ejemplo, un grupo R que se selecciona de los siguientes H, O, OH, N, NH, NH_2, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, -alquil-arilo (por ejemplo, un -alquil-arilo que comprende al menos uno de alquilo C1-C6, arilo C4-C7 o una combinación de estos), arilo (por ejemplo, arilo C5-C7), amina, amida o carboxi) o W se modifica para unirse covalentemente a una PTM, un grupo enlazador químico (L), un ULM, un CLM o una combinación de estos

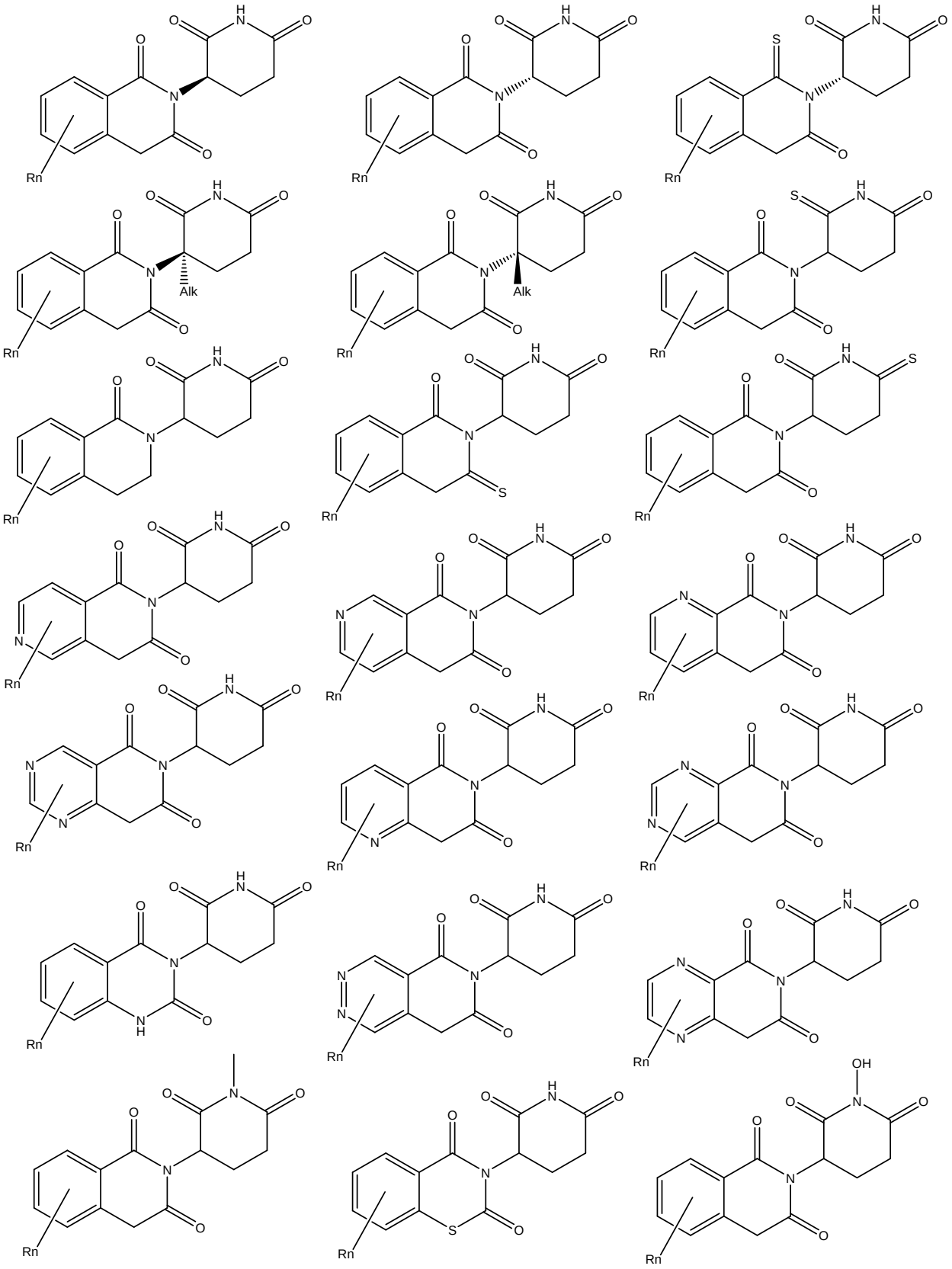
[0105] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, W, X, Y, Z, G, G', R, R', R", Q1-Q4 y A de las Fórmulas (a) a (g) se pueden acoplar de forma independiente de forma covalente a un enlazador y/o un enlazador al que se une uno o más grupos PTM, ULM o CLM.

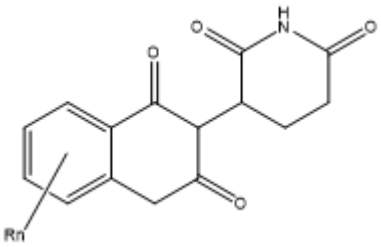
[0106] En cualquiera de los aspectos o modalidades descritos en la presente, n es un número entero de 1 a 4, y cada R es grupos o átomos funcionales que se seleccionan independientemente, por ejemplo, O, OH, N, -Cl, -F, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, -alquil-arilo (por ejemplo, un -alquil-arilo que comprende al menos uno de alquilo C1-C6, arilo C4-C7 o una combinación de estos), arilo (por ejemplo, arilo C5-C7), amina, amida o carboxi, en el arilo o heteroarilo de la CLM, y opcionalmente, uno de los cuales se modifica para unirse covalentemente a una PTM, un grupo enlazador químico (L), una ULM, CLM o una combinación de estos.

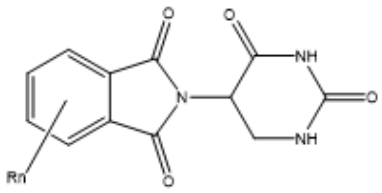
[0107] Más específicamente, los ejemplos no taxativos de CLM incluyen los que se muestran a continuación, así como las moléculas "híbridas" que surgen de la combinación de una o más de las diferentes características que se muestran en las moléculas a continuación, en las que al menos un R o W se modifica para unirse covalentemente a un PTM, un grupo de enlace químico (L), un ULM, CLM o una combinación de estos.

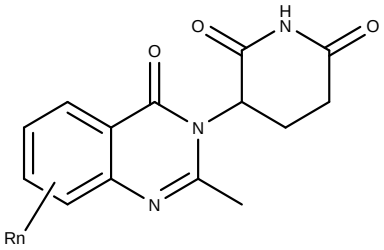
















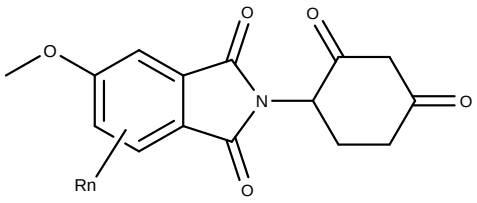


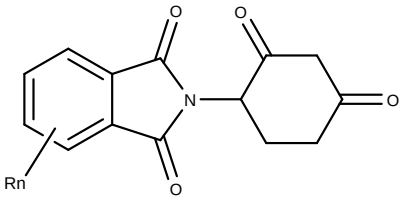

Rn
Alk
S
OH

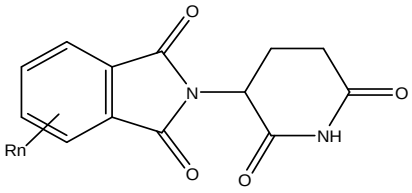

H
N
O
O
O
O
Rn

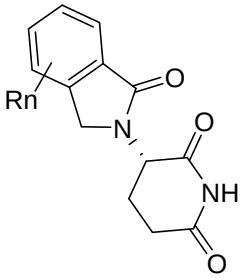

O
O
N
NH
O
NH
O
Rn

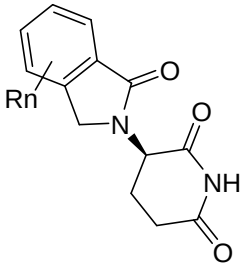

H
N
O
O
O
N
N
Rn

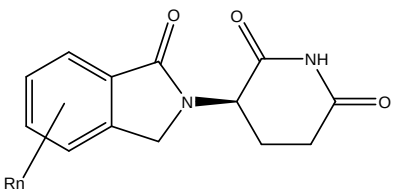
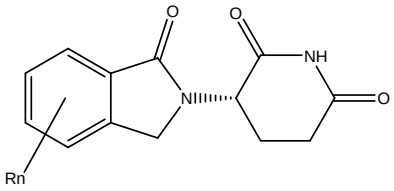
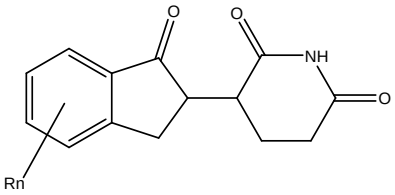
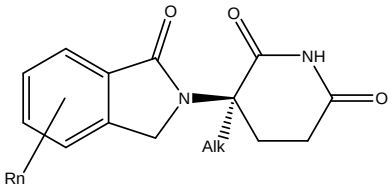
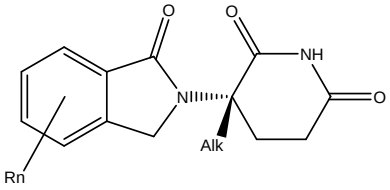
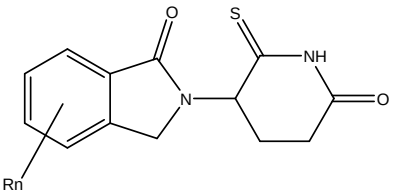
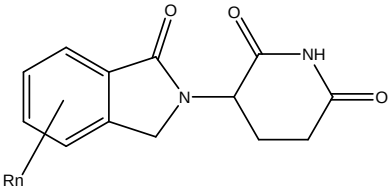
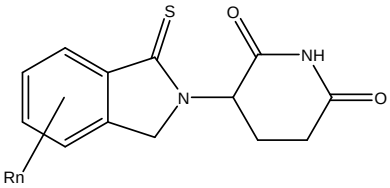
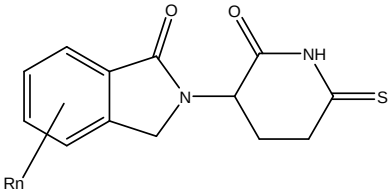
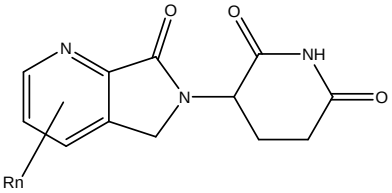
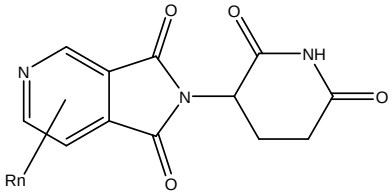
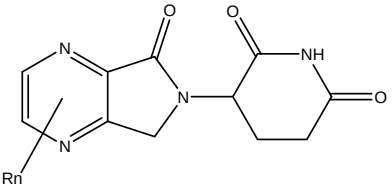
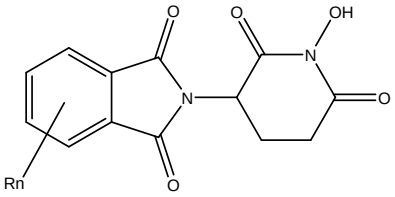
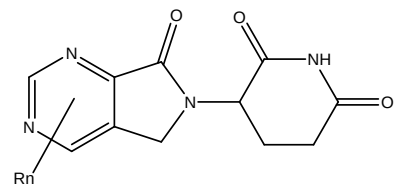
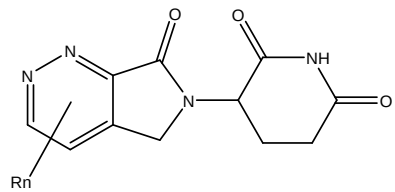
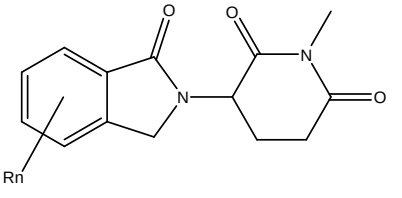
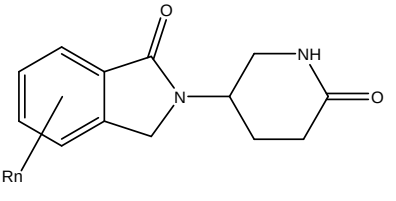
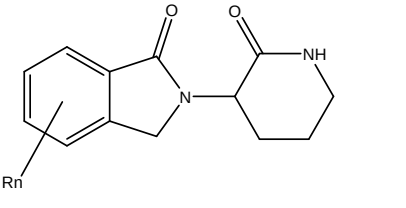
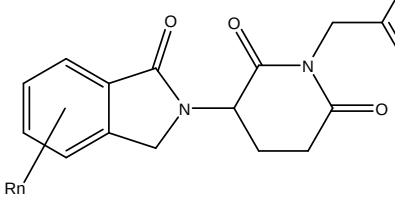
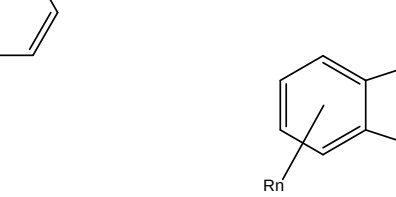
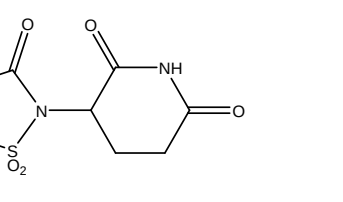

O
O
O
N
O
Rn
O

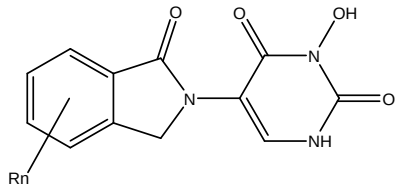
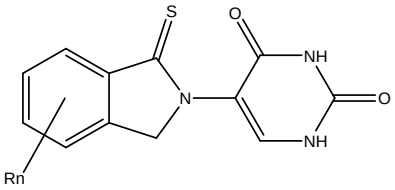
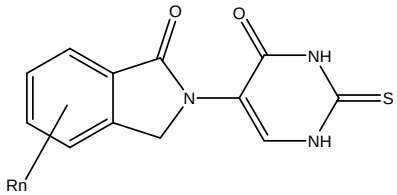
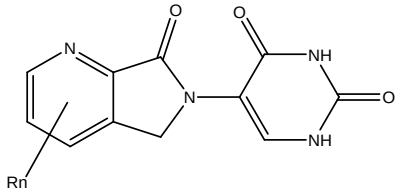
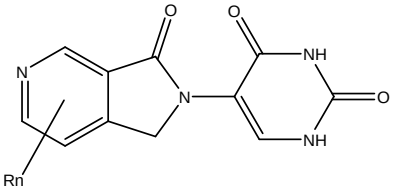
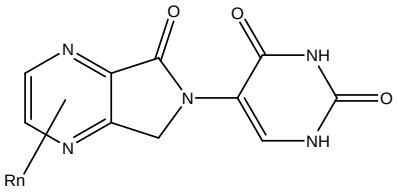
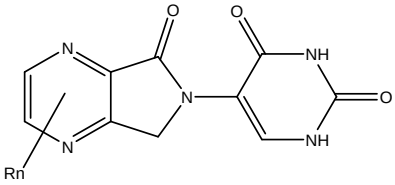
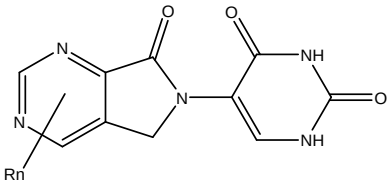
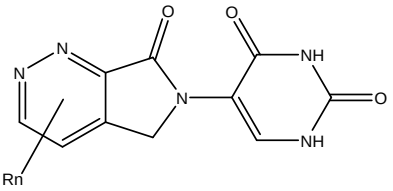
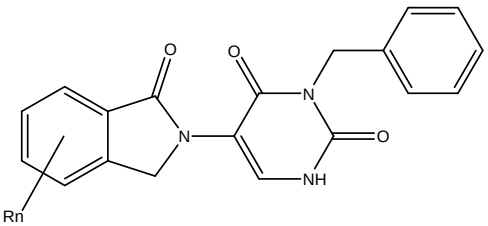
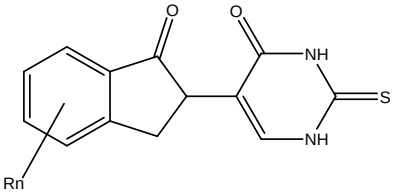
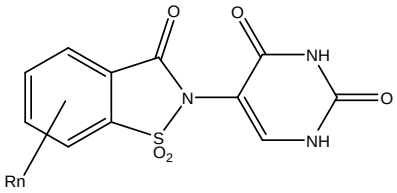
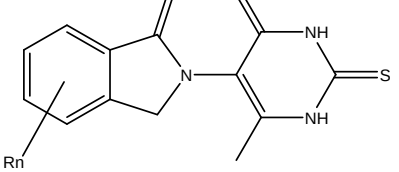
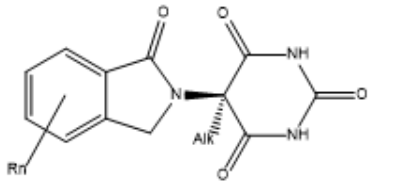
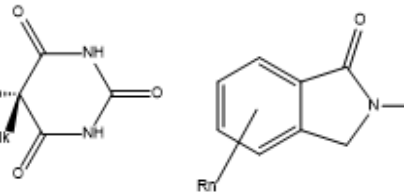

O
O
N
O
Rn
O

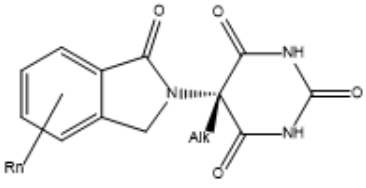
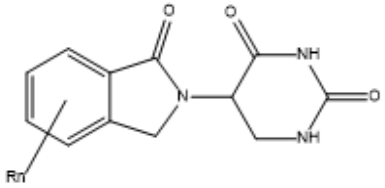

O
N
O
NH
Rn
O
O

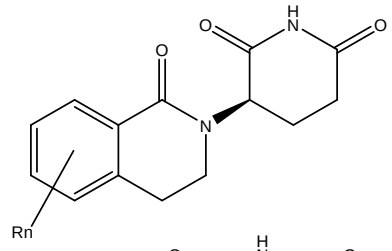
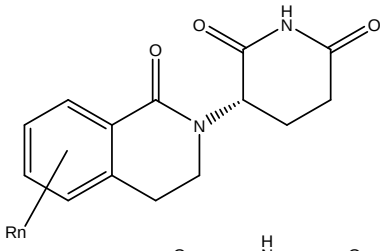
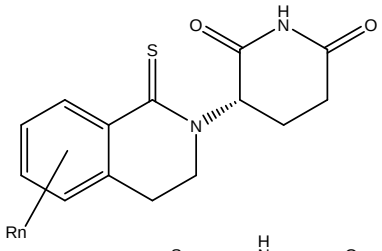
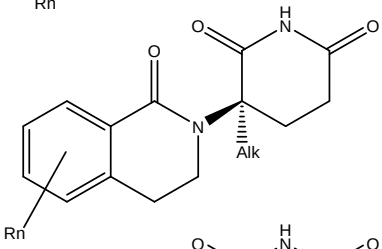
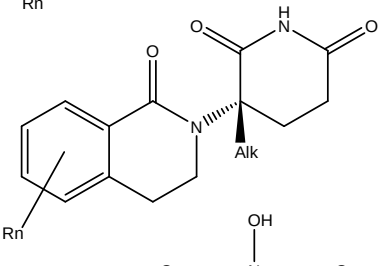
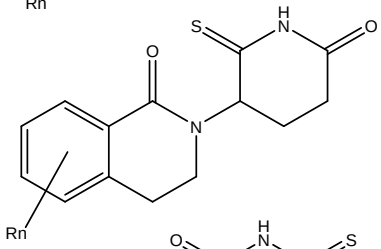
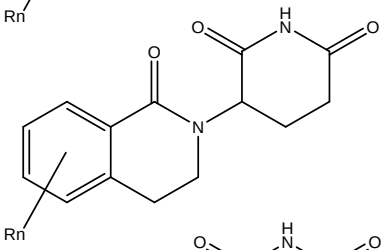
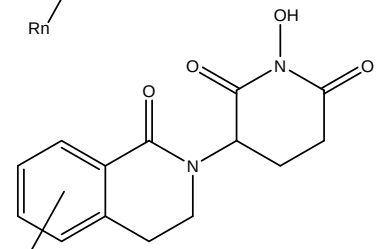
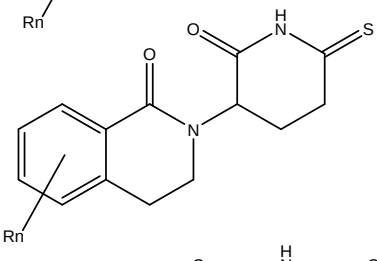
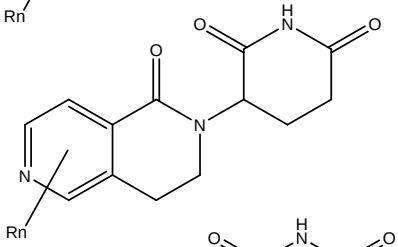
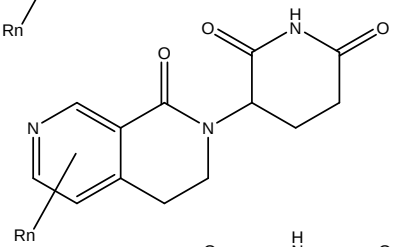
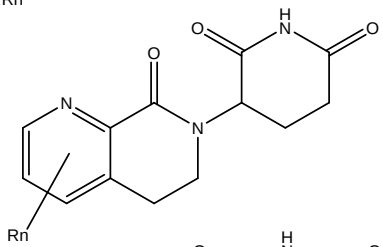
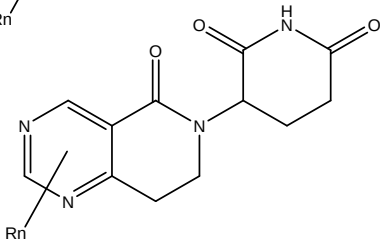
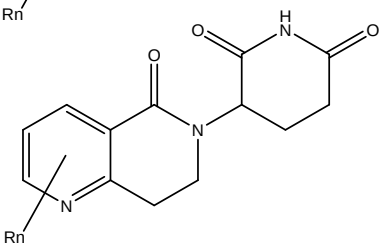
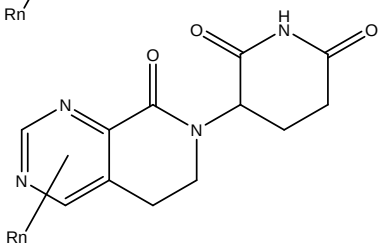
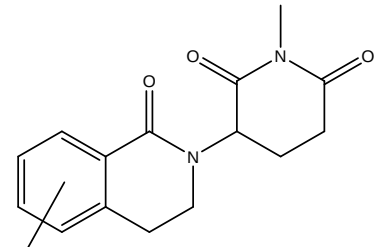
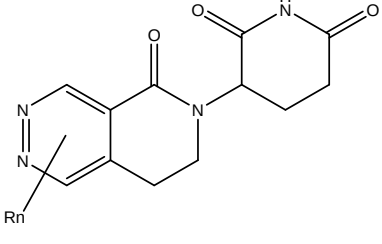
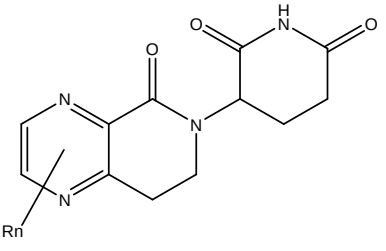
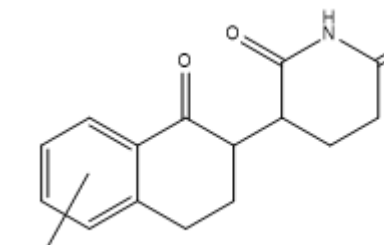

O
Rn
N
O
NH
O

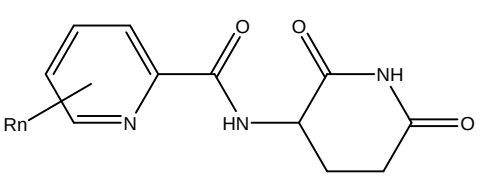

O
Rn
N
O
NH
O

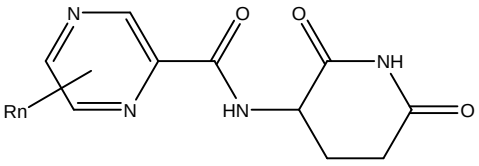






















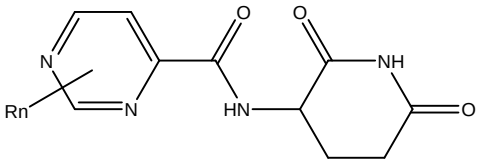
















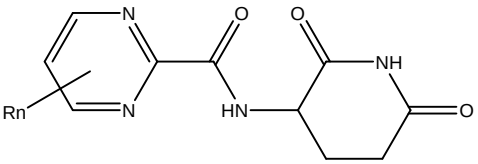



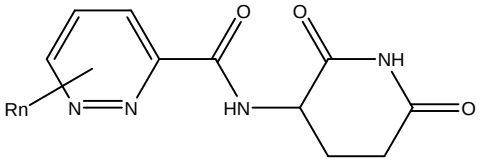




Alk

Alk

















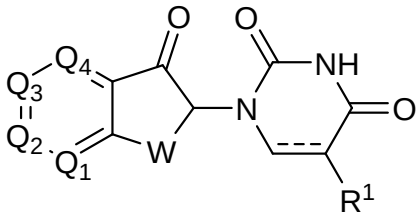




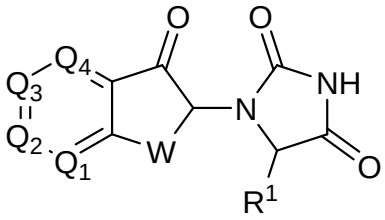


.

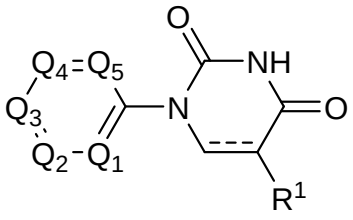
[0108] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, la CLM comprende una estructura química que se selecciona del grupo:



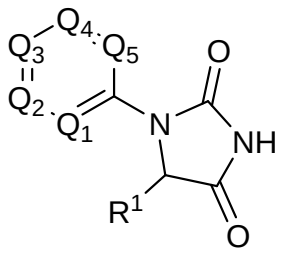
(h)



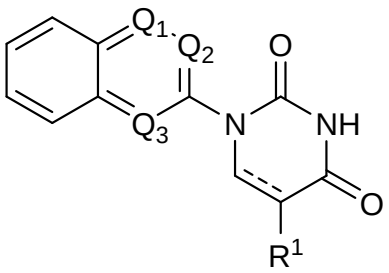
(i)



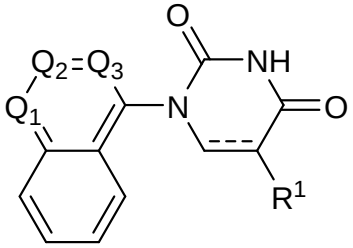
(j)



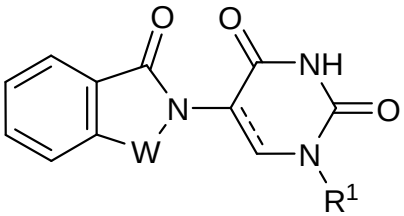
(k)



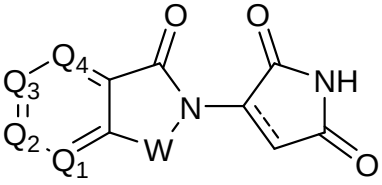
(l)



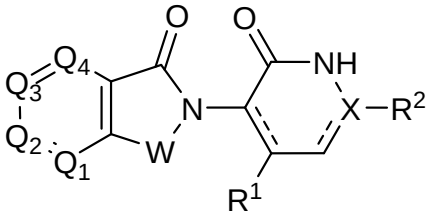
(m)



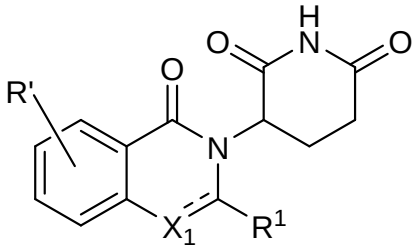
(n)



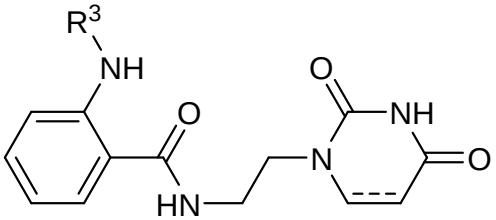
(o)



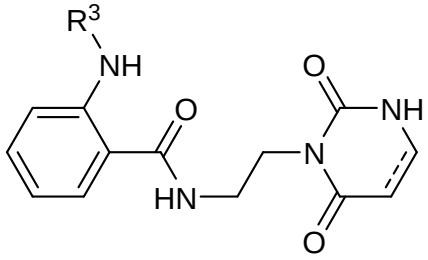
(p)



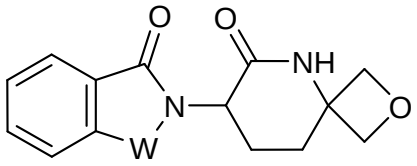
(q)



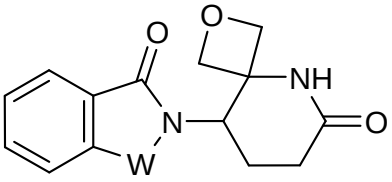
(r)



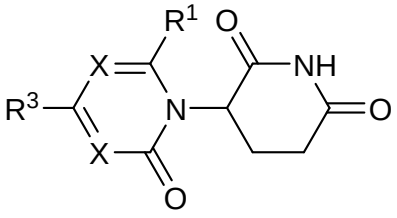
(s)



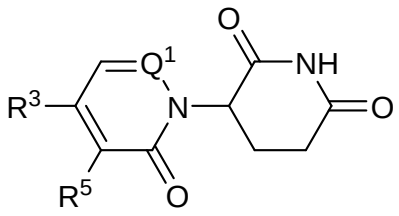
(t)



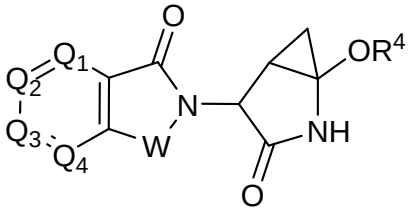
(u)



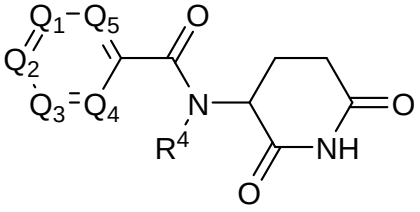
(v)



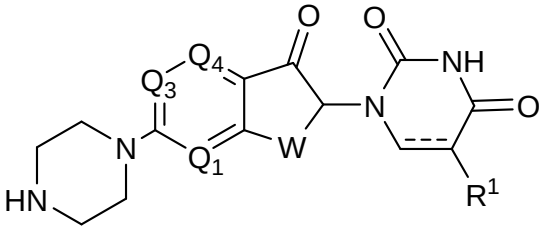
(w)



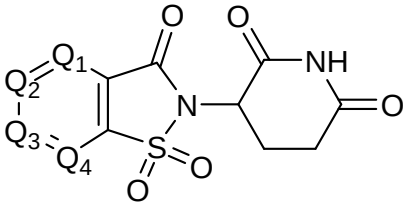
(x)



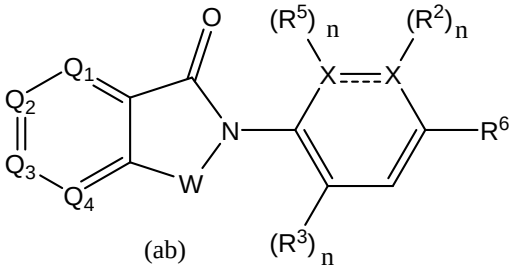
(y)



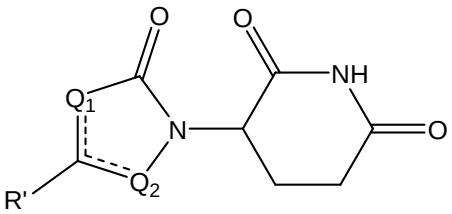
(z)



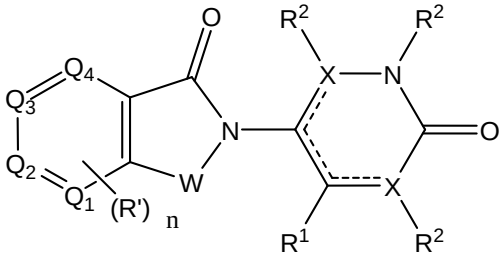
(aa)



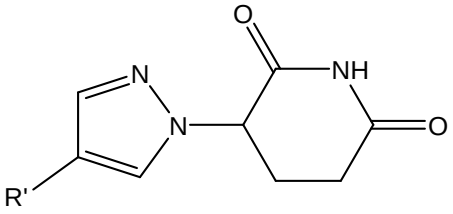
(ab)



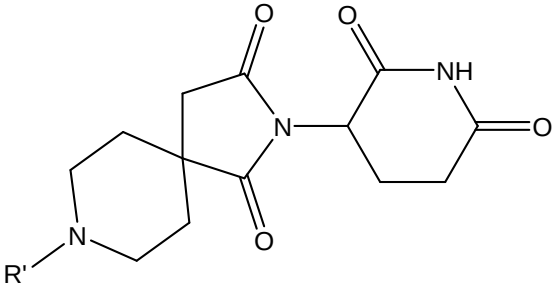
(ac)



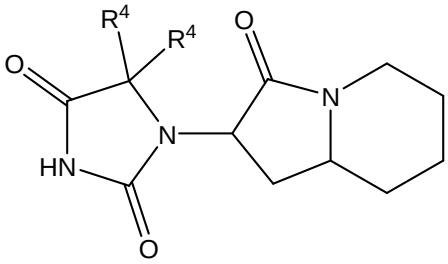
(ad)



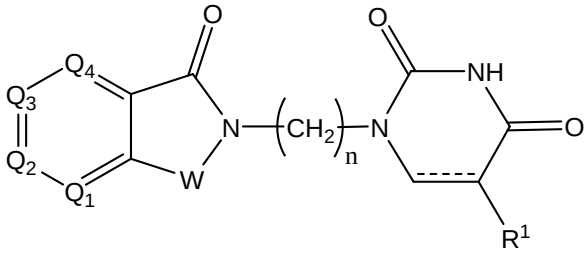
(ae)



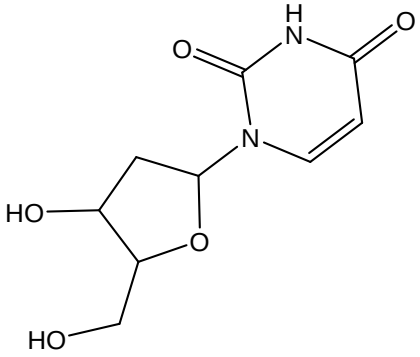
(af)



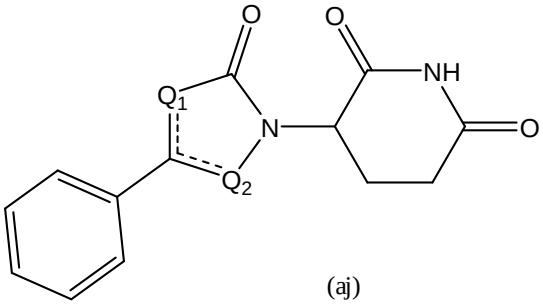
(ag)



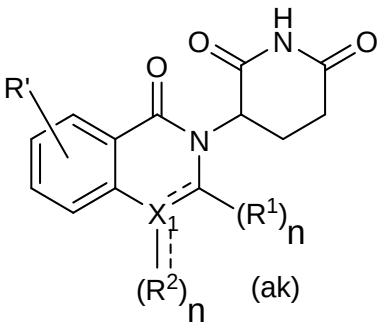
(ah)

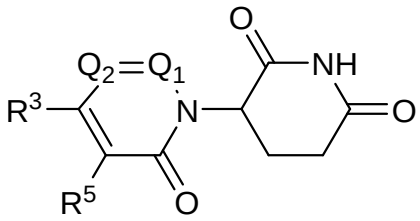


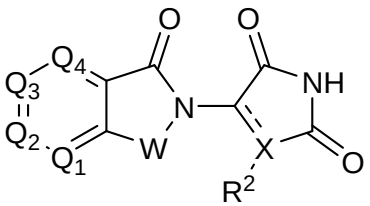
(ai)



(aj)


(ak)


(al)


(am)

,

en donde:

W se selecciona de CH_2, O, CHR, C=O, SO_2, NH, N, grupo ciclopropilo opcionalmente sustituido, grupo ciclobutilo opcionalmente sustituido y N-alquilo (por ejemplo, CH_2, CHR, C=O, SO_2, NH y N-alquilo);

cada uno de Q_1, Q_2, Q_3, Q_4 y Q_5 es independientemente un N, CH o CR';

R^1 es un enlace, H, OH, CN, alquilo C1-C3 o C=O;

R^2 está ausente, H, OH, CN, alquilo C1-C3, CHF_2, CF_3, CHO o $C(=O)NH_2$;

R^3 es un enlace, H, alquilo (por ejemplo, alquilo C1-C6 o C1-C3), alquilo sustituido (por ejemplo, alquilo C1-C6 o C1-C3 sustituido), alcoxi (por ejemplo, alcoxilo C1-C6 o C1-C3) o alcoxi sustituido (por ejemplo, alcoxilo C1-C6 o C1-C3 sustituido);

R^4 es un enlace, H, alquilo o alquilo sustituido;

R^5 y R^6 son cada uno independientemente un enlace, H, halógeno, C(=O)R', CN, OH o CF_3;

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

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

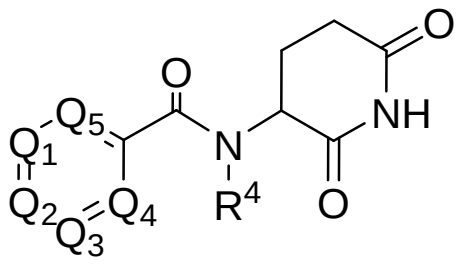
cada R' es independientemente un enlace, H, halógeno, amina, alquilo (por ejemplo, alquilo C1-C3), alquilo sustituido (por ejemplo, alquilo C1-C3 sustituido), alcoxi (por ejemplo, alcoxilo C1-C3), alcoxi sustituido (por ejemplo, alcoxilo C1-C3 sustituido), NR^2R^3, $C(=O)OR^2$ o fenilo opcionalmente sustituido;

n es un número entero de 0 a 4;

 es un enlace simple o doble; y

la CLM se une covalentemente a una PTM, un grupo enlazador químico (L), una ULM, CLM o una combinación de estos.

[0109] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, la CLM está representada por la estructura química:



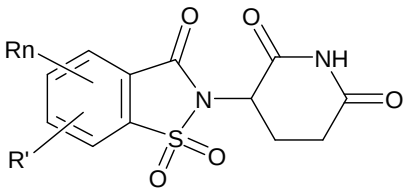
.

[0110] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, la CLM se une covalentemente a una PTM, o un grupo enlazador químico (L) a través de un grupo R (tal como, R, R^1, R^2, R^3, R^4 o R'), W, X o un grupo Q (tal como, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4 o Q_5).

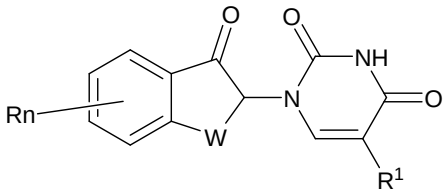
[0111] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, la CLM se une covalentemente a una PTM o un grupo enlazador químico (L) a través de W, X, R, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R', Q_1, Q_2, Q_3, Q_4 y Q_5.

[0112] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, W, X, R^1, R^2, R^3, R^4, R', Q_1, Q_2, Q_3, Q_4 y Q_5 pueden acoplarse de forma independiente de forma covalente a un enlazador y/o un enlazador al que está unido a uno o más grupos PTM, ULM, CLM.

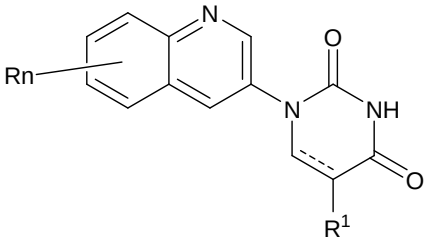
[0113] Más específicamente, los ejemplos no taxativos de CLM incluyen los que se muestran a continuación, así como moléculas o compuestos «híbridos» que surgen de la combinación de una o más características de los siguientes compuestos:



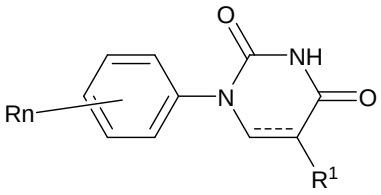
(an)



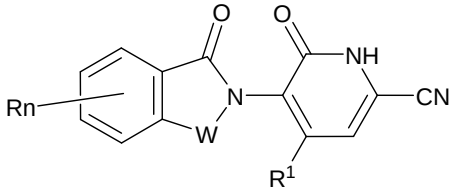
(ao)



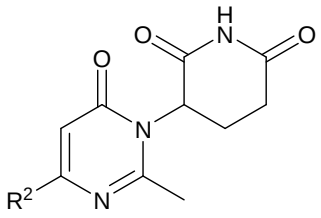
(ap)



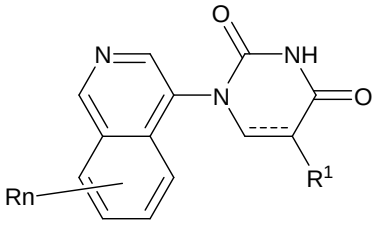
(aq)



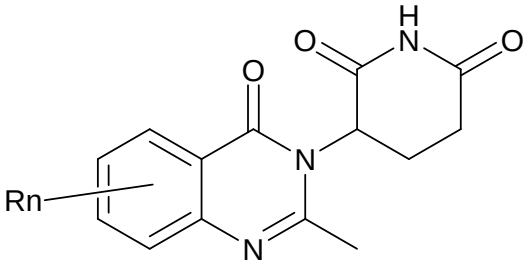
(ar)



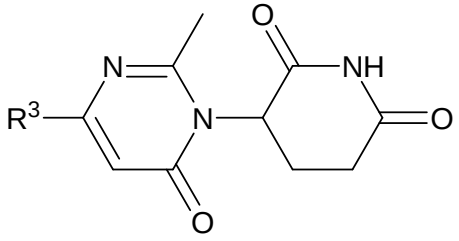
(as)



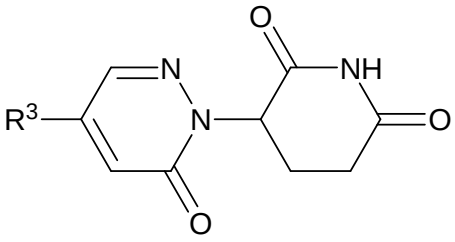
(at)



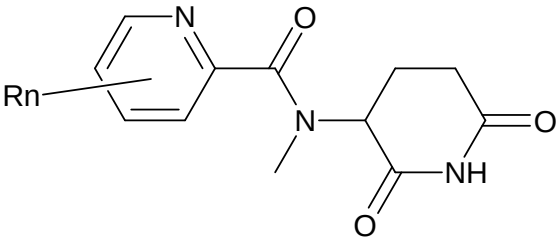
(au)



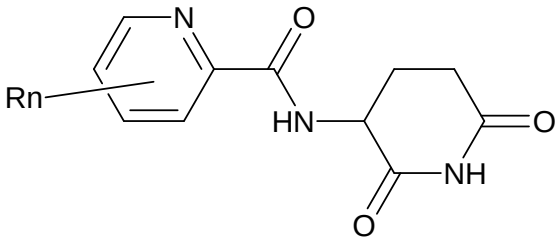
(av)



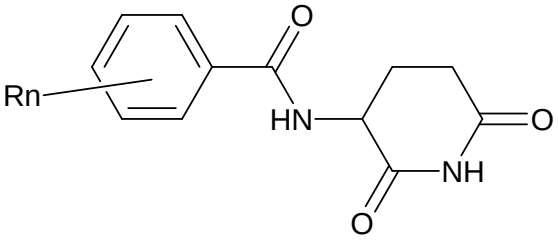
(aw)



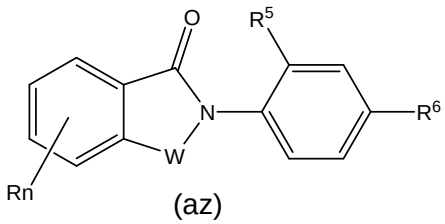
(ax)



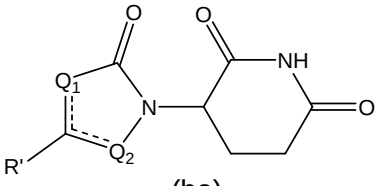
(ay)



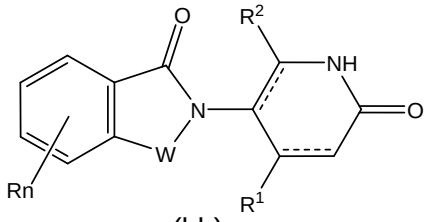
(ay')



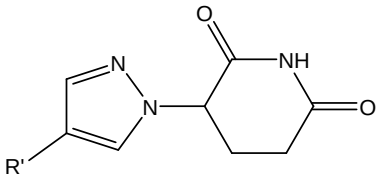
(az)



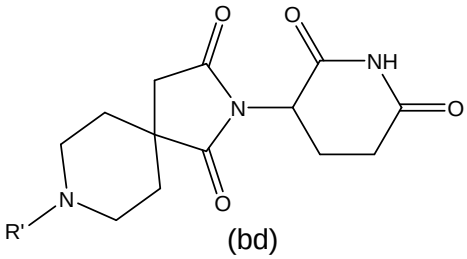
(ba)



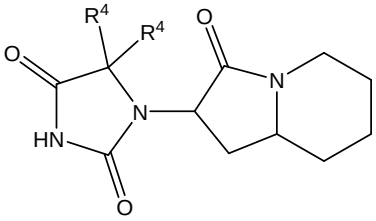
(bb)



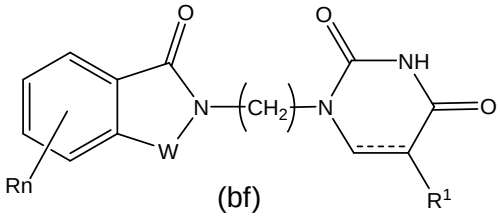
(bc)



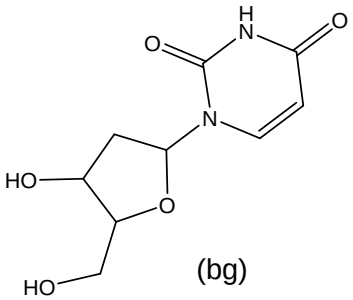
(bd)



(be)



(bf)



(bg)

,

en donde:

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

R^1 está ausente (es decir, es un enlace), H, CH, CN o alquilo C1-C3;

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

R^3 es un enlace, H, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi o alcoxi sustituido;

R^4 es un enlace, metilo o etilo;

R^5 es un enlace, H o halógeno;

R^6 es un enlace, H o halógeno;

n es un número entero de 0 a 4;

cada R y R' es independientemente un enlace, H, un grupo funcional o un átomo (por ejemplo, H, halógeno (por ejemplo, -Cl o –F), amina, alquilo C1-C3, alquilo C1-C3, alcoxilo C1-C3, NR^2R^3 o

$C(=O)OR^2$); o un punto de unión para una PTM, o un grupo enlazador químico (L),

Q_1 y Q_2 son cada uno independientemente N o C sustituido con un grupo que se selecciona independientemente de H y alquilo C1-C3; y

 es un enlace simple o doble.

[0114] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, W, R^1, R^2, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, R y R' pueden acoplarse de forma independiente de forma covalente a un enlazador y/o un enlazador al que se une uno o más grupos PTM.

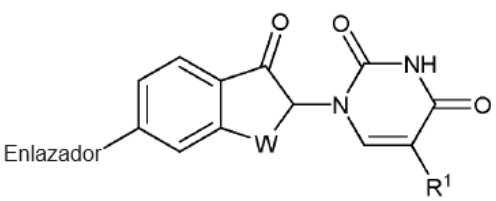
[0115] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, R^1, R^2, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, R y R' pueden acoplarse de forma independiente de forma covalente a un enlazador y/o un enlazador al que se une uno o más grupos PTM.

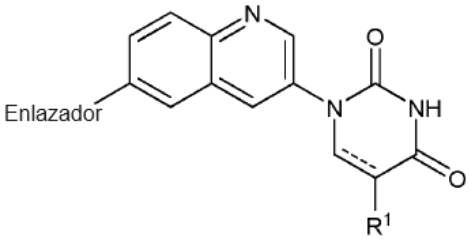
[0116] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, Q_1, Q_2, Q_3, Q_4, R y R'se pueden acoplar de forma independiente de forma covalente a un enlazador y/o un enlazador al que se une uno o más grupos PTM.

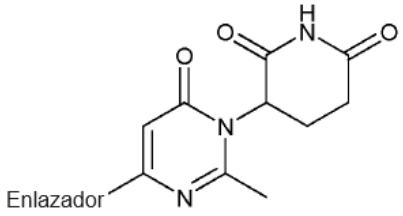
[0117] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, R es un enlace o modificado para unirse covalentemente al grupo enlazador (L) o, una PTM o una combinación de estos.

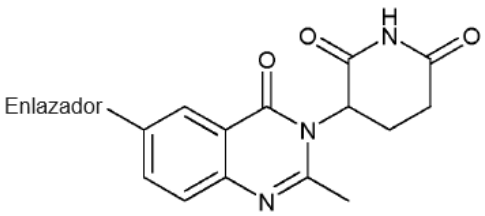
[0118] Como sería fácilmente evidente, en cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, R, R', R", R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^6 del CLM puede ser un enlace.

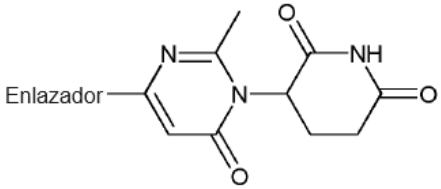
[0119] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, el CLM se selecciona de:

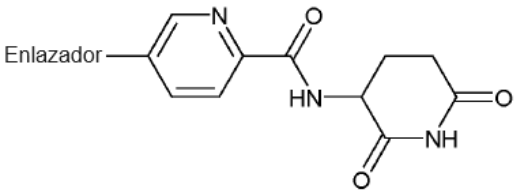

Enlazador
W
NH
R1

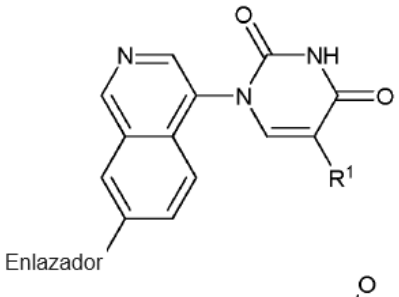

Enlazador
NH
R1

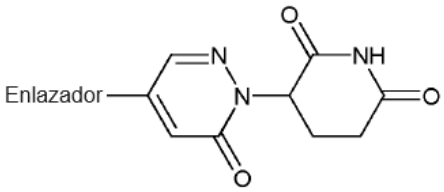

Enlazador

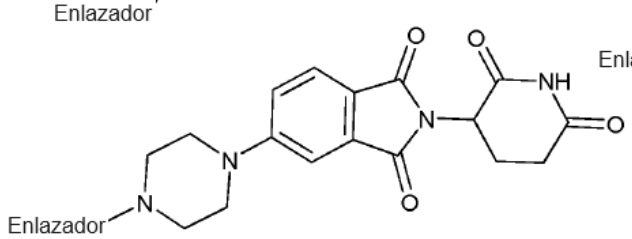

Enlazador

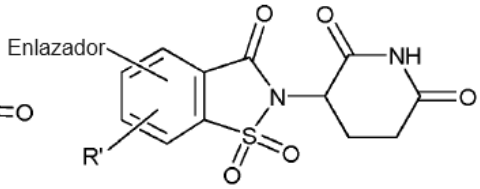

Enlazador
NH

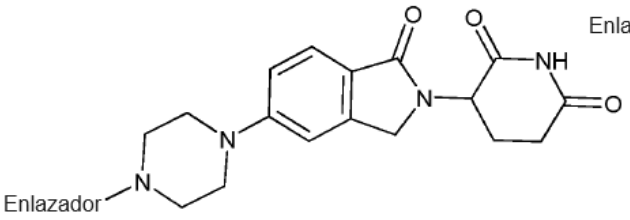

Enlazador
HN
NH

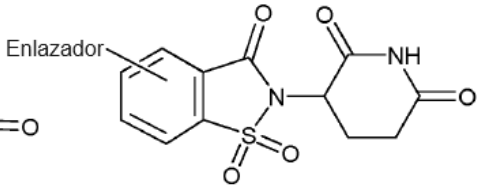

Enlazador
NH
R1

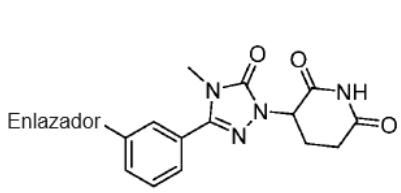

Enlazador
NH

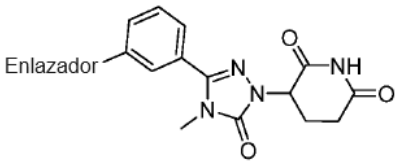

Enlazador
NH

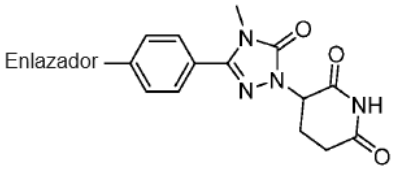

Enlazador
R'
NH

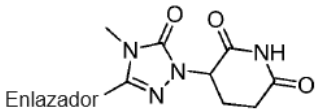

Enlazador
NH

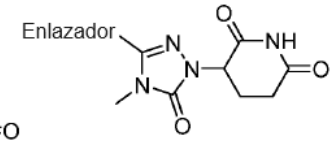

Enlazador
NH

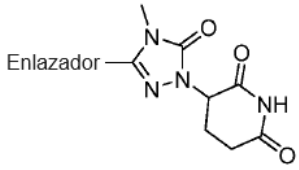


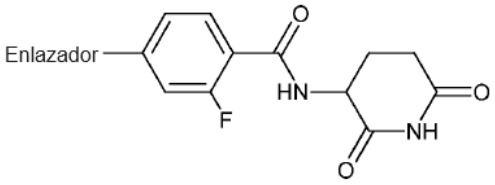


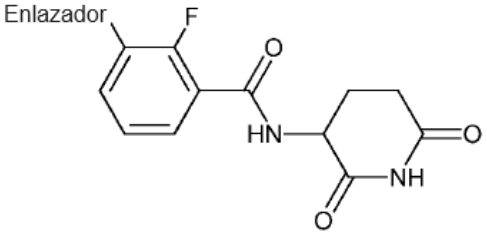


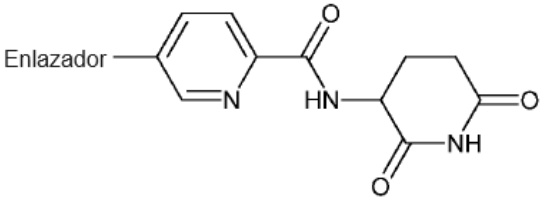




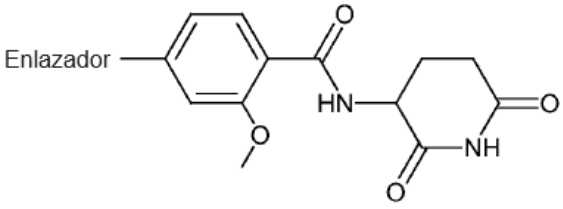








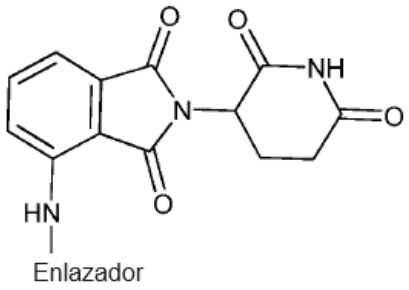
y

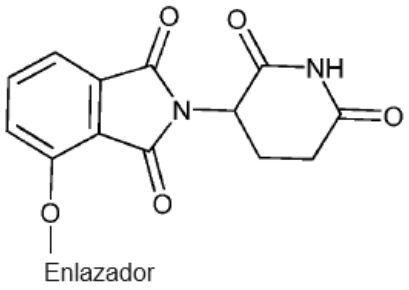


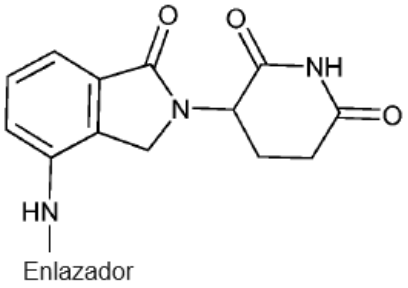
,

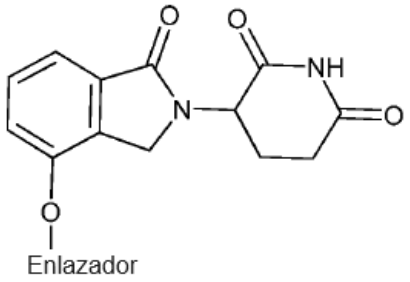
en donde R' es un halógeno y R^1 es como se describe en la presente.

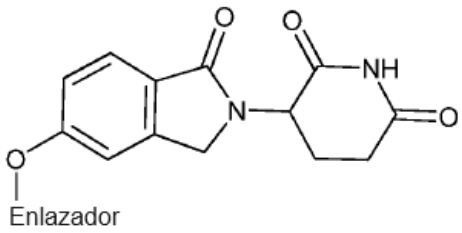
[0120] En determinados casos, «CLM» puede ser una imida que se une a la ligasa E3 de cereblon. Estas imidas y el punto de unión del enlazador pueden ser, de modo no taxativo, una de las siguientes estructuras:

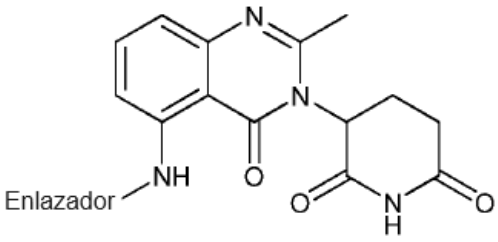

O
O
NH
N
O
O
HN
Enlazador

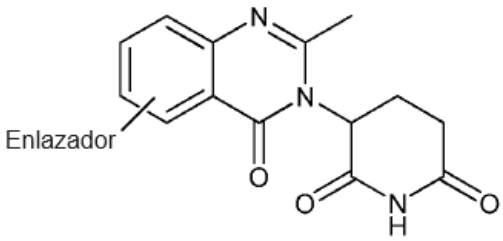

O
O
NH
N
O
O
O
Enlazador

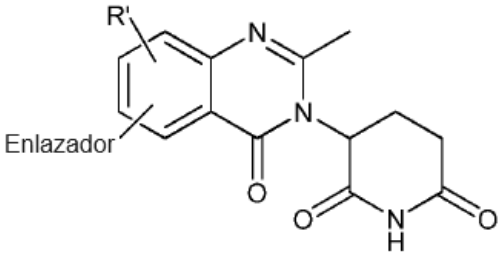

O
O
NH
N
O
HN
Enlazador

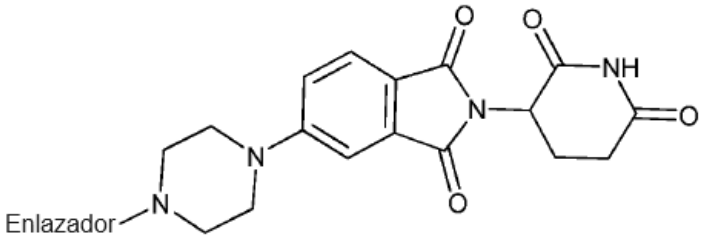

O
O
NH
N
O
O
Enlazador

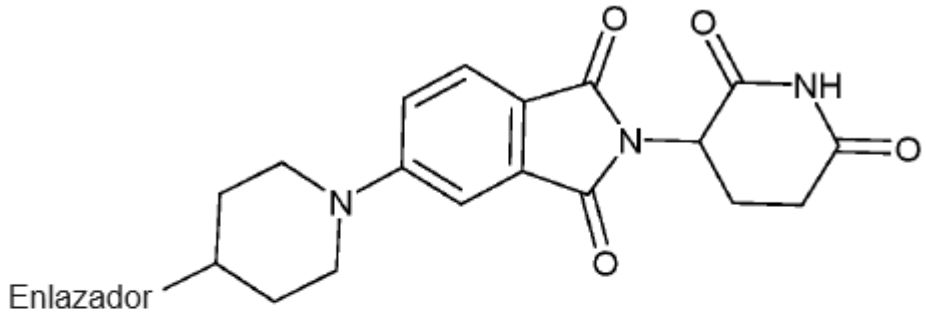

O
O
NH
N
O
O
Enlazador

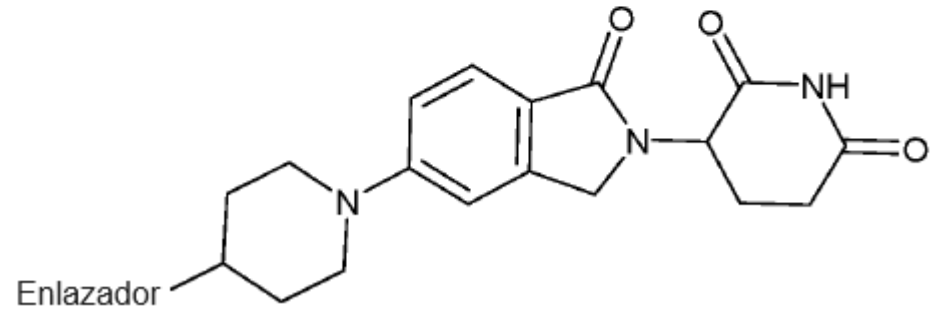

N
N
O
NH
Enlazador
O
N
H
O


N
N
Enlazador
O
N
H
O

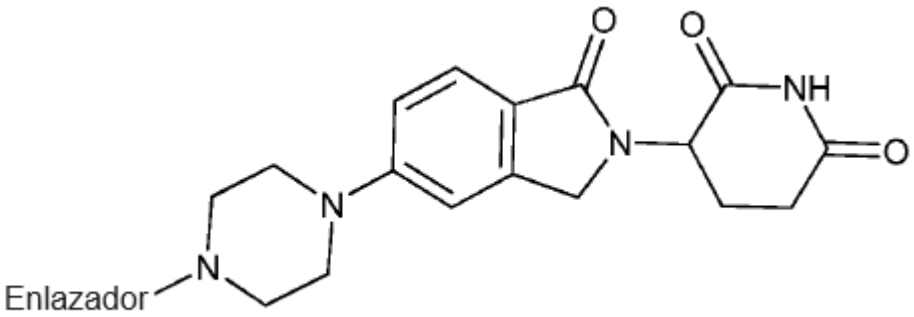

R'
N
N
Enlazador
O
N
H
O


O
O
NH
N
O
N
N
Enlazador
O



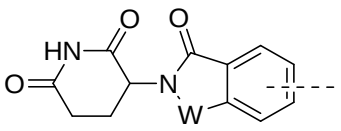
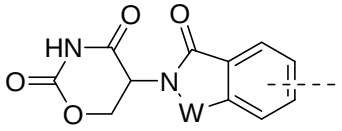
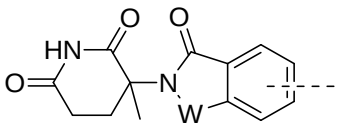
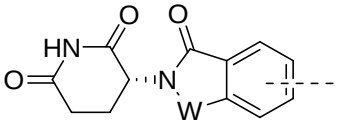
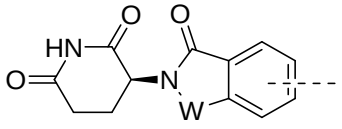
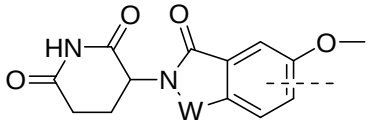


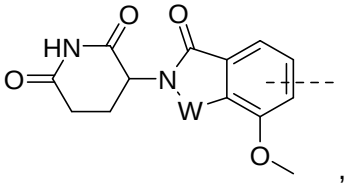
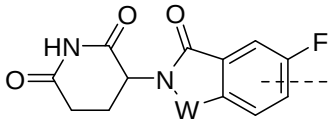
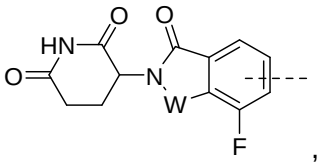
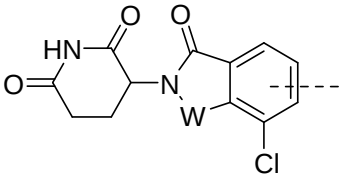
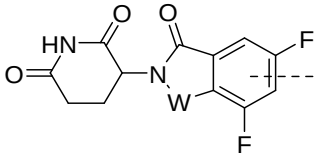
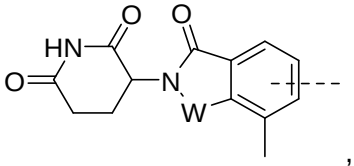
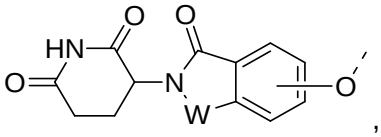
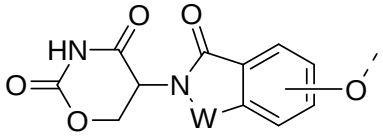
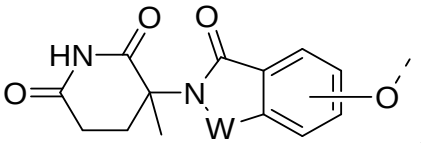
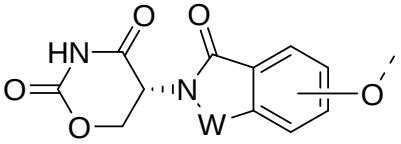
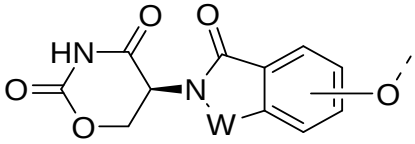
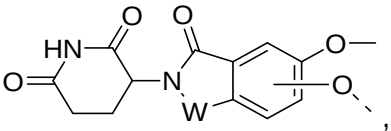
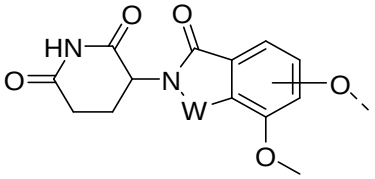
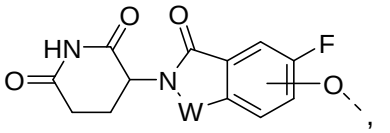
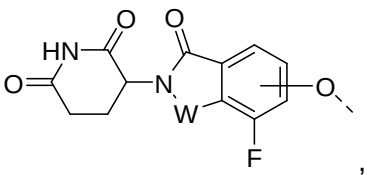
o



.

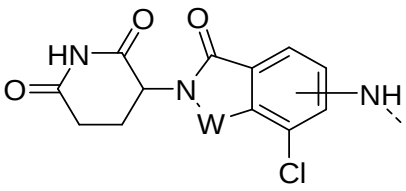
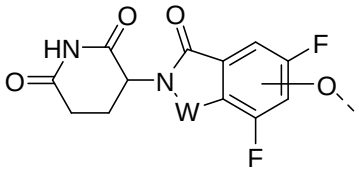
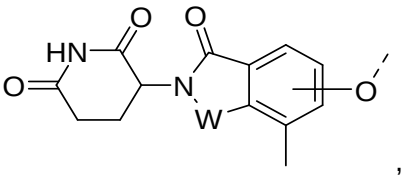
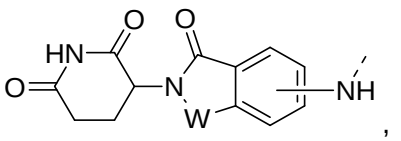
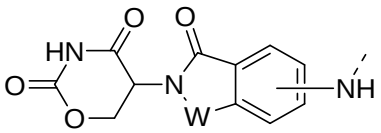
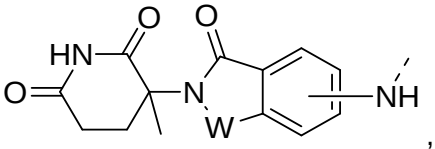
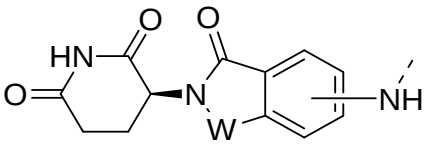
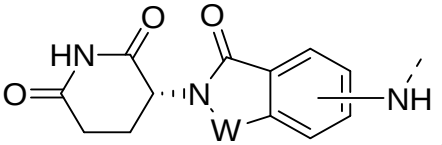
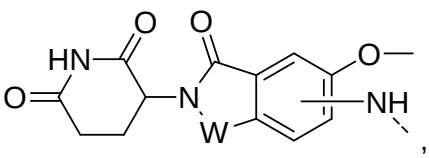
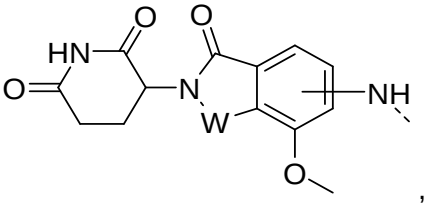
[0121] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, la ULM se selecciona del grupo que consta de:

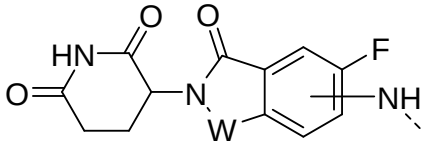
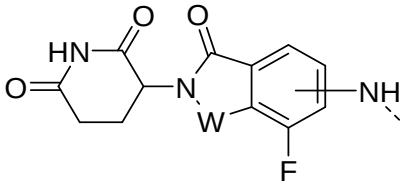
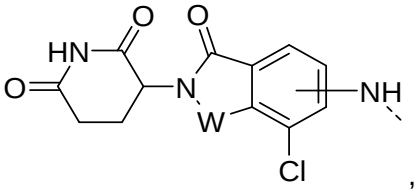
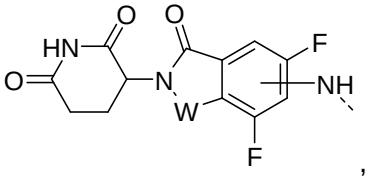
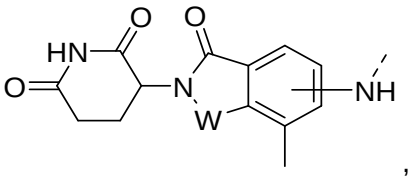
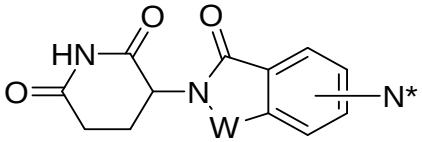
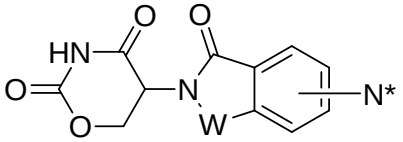
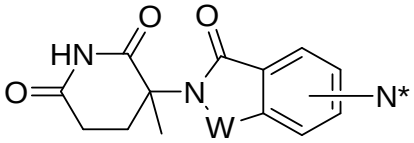
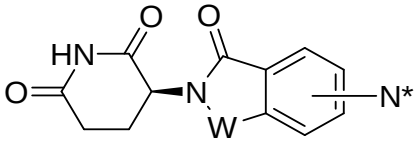
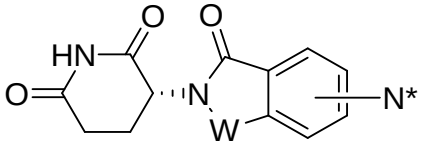
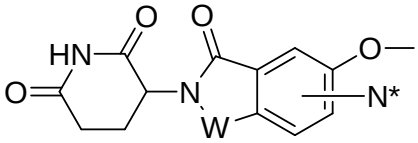
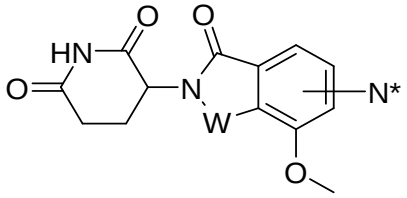
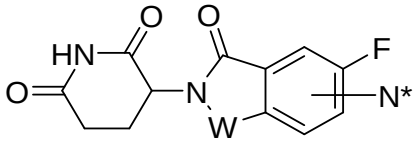
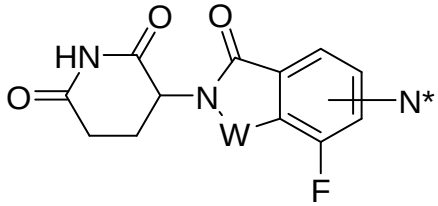

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
5

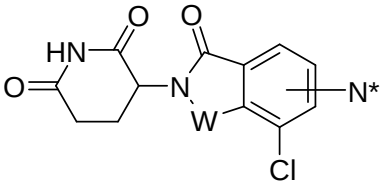
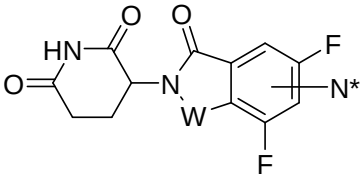
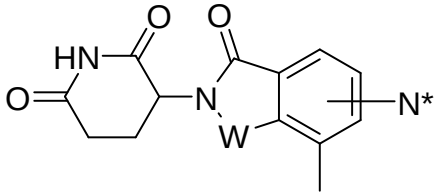
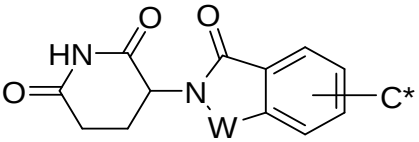
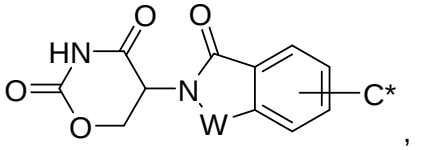
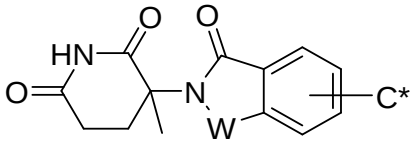
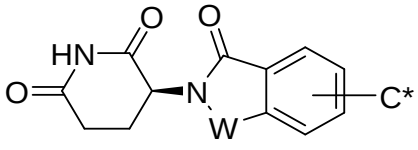
,

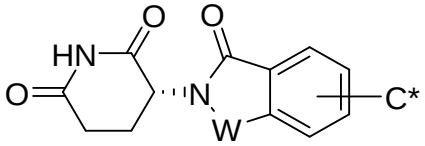
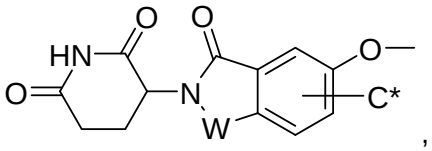
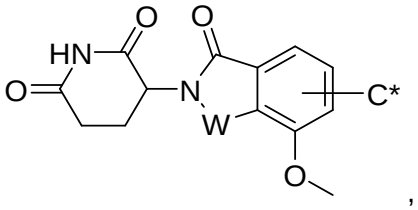
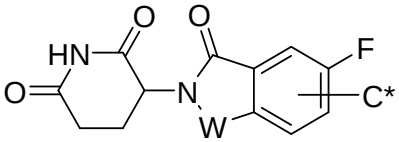
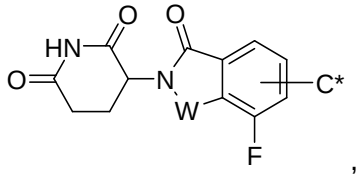
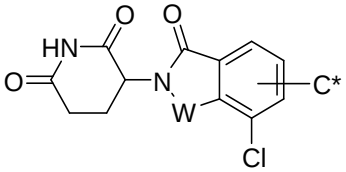
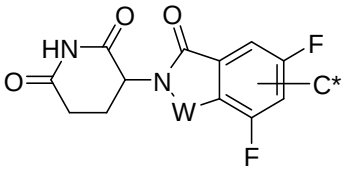
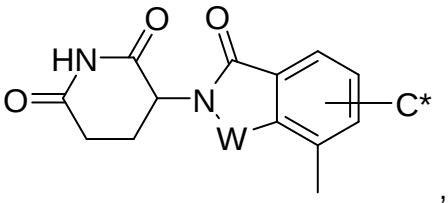
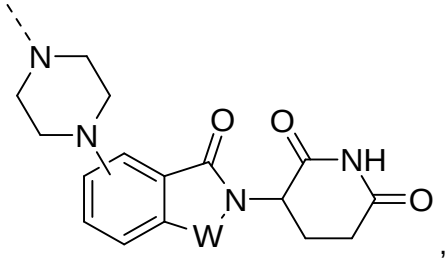
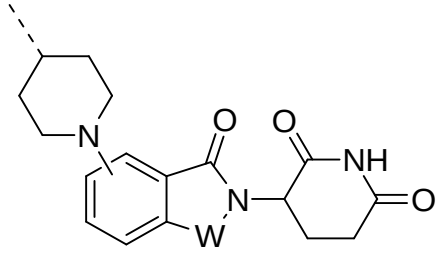
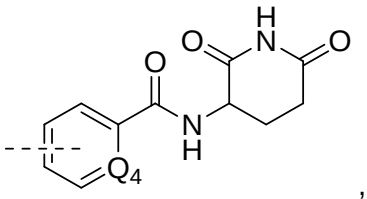
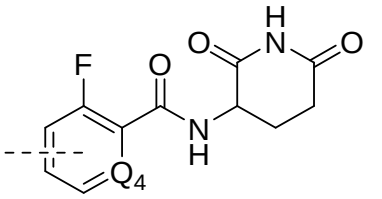
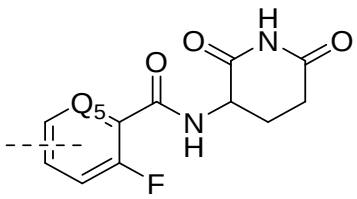
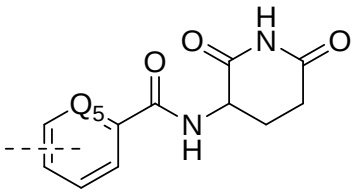
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

o

,

en donde:

de la ULM indica el punto de unión con un grupo enlazador o una PTM;

N* es un átomo de nitrógeno que se comparte con el grupo enlazador químico o PTM;

C* es un átomo de carbono que se comparte con el grupo enlazador químico o PTM y

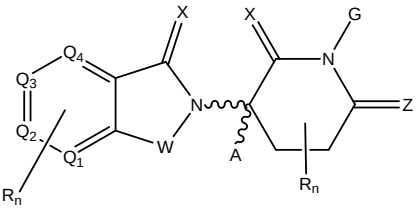
W, Q_4 y Q_5 se definen cada uno como se describe en cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente.

[0122] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, cada R de la CLM se selecciona de un H, O, OH, N, NH, NH_2, Cl, -F, -Br, -I, CN, CF_3, alquilo C_{1-3} lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-3} lineal o ramificado opcionalmente sustituido, amida y carboxi.

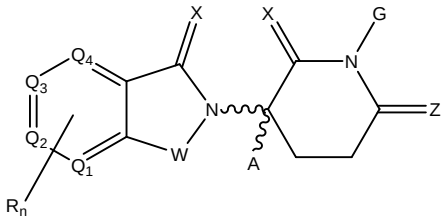
[0123] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, cada R de la CLM se selecciona de un H, O, OH, N, NH, NH_2, Cl, -F, -Br, -I, CN, CF_3, metilo, metoxi, etoxi, amida y carboxi.

[0124] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, cada R de la CLM se

selecciona de un H, O, OH, N, NH, NH_2, Cl, -F, -Br, -I, CN, CF_3, metilo, metoxi y etoxi.

[0125] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, la CLM está representada por la estructura química: 

.

[0126] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, la CLM tiene una estructura química representada por: 

.

[0127] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, cada R se selecciona de un H, O, OH, NH, NH_2, -Cl, -F, CN, CF_3, alquilo C_{1-3} lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-3} lineal o ramificado opcionalmente sustituido.

[0128] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, cada R se selecciona de un H, O, OH, NH, NH_2, -Cl, -F, -CN, CF_3, metilo, metoxi y etoxi.

<u>Enlazadores ilustrativos</u>

[0129] En determinadas modalidades, los compuestos como se describen en la presente incluyen una PTM unida químicamente a una ULM (por ejemplo, CLM) a través de un enlazador químico (L). En determinadas modalidades, el grupo enlazador L comprende una o más unidades estructurales conectadas covalentemente (por ejemplo, $-A^L{}_{1\ldots}(A^L)_q-$ o $-(A^L)_q-$), en donde $A^L{}_1$ es un grupo acoplado a PTM, y $(A^L)_q$ es un grupo acoplado a ULM.

[0130] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, el enlazador (L) a una conexión ULM (por ejemplo, CLM) es una conexión L-ULM estable. Por ejemplo, en cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, cuando un enlazador (L) y una ULM se conectan mediante un heteroátomo (por ejemplo, N, O, S), cualquier heteroátomo adicional, si está presente, está separado por al menos un átomo de carbono (por ejemplo, $-CH_2-$), tal como con un grupo acetal o aminal. A modo de ejemplo adicional, en cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, cuando un enlazador (L) y una ULM se conectan mediante un heteroátomo, el heteroátomo no es parte de un éster.

[0131] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, el grupo enlazador L es un enlace o un grupo enlazador químico representado por la fórmula $-(A^L)_q-$, donde A es un resto

químico y q es un número entero de 1-100 o 1-80 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79 o 80), y donde L está unido covalentemente tanto al PTM como al ULM, y proporciona la unión de la PTM a la proteína diana y la ULM a una ubiquitina ligasa E3 para efectuar la ubiquitinación de la proteína diana.

[0132] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, el grupo enlazador L es un enlace o un grupo enlazador químico representado por la fórmula $–(A^L)_q$-, en donde A es un resto químico y q es un número entero de 6-30 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25), y en donde L se une covalentemente tanto a la PTM como a la ULM, y proporciona la unión de la PTM a la proteína objetivo y la ULM a una ligasa de ubiquitina E3 en proximidad suficiente para dar como resultado la ubiquitinación de la proteína objetivo.

[0133] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, el grupo enlazador L es $–(A^L)_q$-, en donde:

$(A^L)_q$ es un grupo que conecta un ULM (por ejemplo, CLM), a PTM;

q del enlazador es un número entero igual o superior a 1;

cada A^L se selecciona independientemente del grupo que consiste en, un enlace, $CR^{L1}R^{L2}$, O, S, SO, SO_2, NR^{L3}, SO_2NR^{L3}, $SONR^{L3}$, $CONR^{L3}$, $NR^{L3}CONR^{L4}$, $NR^{L3}SO_2NR^{L4}$, CO, $CR^{L1}=CR^{L2}$, C≡C, $SiR^{L1}R^{L2}$, $P(O)R^{L1}$, $P(O)OR^{L1}$, $NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$, $NR^{L3}C(=NCN)$, $NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$, cicloalquilo C_{3-11} opcionalmente sustituido con 1-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, espirocicloalquilo C_{5-13} opcionalmente sustituido con 1-9 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, heterociclilo C_{3-11} opcionalmente sustituido con 1-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, espiroheterociclilo C_{5-13} opcionalmente sustituido con 1-8 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, arilo opcionalmente sustituido con 1-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, y heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, donde R^{L1} o R^{L2}, cada independientemente están opcionalmente unidos a otros grupos para formar un resto cicloalquilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido con 1-4 grupos R^{L5}; y

R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4} y R^{L5} son, cada uno independientemente, H, halógeno, C_{1-8}alquilo, OC_{1-8}alquilo, SC_{1-8}alquilo, NHC_{1-8}alquilo, $N(C_{1-8}alquilo)_2$, C_{3-11}cicloalquilo, arilo, heteroarilo, C_{3-11}heterociclilo, OC_{3-8}cicloalquilo, SC_{3-8}cicloalquilo, NHC_{3-8}cicloalquilo, $N(C_{3-8}cicloalquilo)_2$, $N(C_{3-8}cicloalquilo)(C_{1-8}alquilo)$, OH, NH_2, SH, SO_2C_{1-8}alquilo, $P(O)(OC_{1-8}alquilo)(C_{1-8}alquilo)$, $P(O)(OC_{1-8}alquilo)_2$, CC-C_{1-8}alquilo, CCH, $CH=CH(C_{1-8}alquilo)$, $C(C_{1-8}alquilo)=CH(C_{1-8}alquilo)$, $C(C_{1-8}alquilo)=C(C_{1-8}alquilo)_2$, $Si(OH)_3$, $Si(C_{1-8}alquilo)_3$, $Si(OH)(C_{1-8}alquilo)_2$, COC_{1-8}alquilo, CO_2H, CN, CF_3, CHF_2, CH_2F, NO_2, SF_5, SO_2NHC_{1-8}alquilo, $SO_2N(C_{1-8}alquilo)_2$, $SONHC_{1-8}$alquilo, $SON(C_{1-8}alquilo)_2$, $CONHC_{1-8}$alquilo, $CON(C_{1-8}alquilo)_2$, $N(C_{1-8}alquilo)CONH(C_{1-8}alquilo)$, $N(C_{1-8}alquilo)CON(C_{1-8}alquilo)_2$, $NHCONH(C_{1-8}alquilo)$, $NHCON(C_{1-8}alquilo)_2$, $NHCONH_2$, $N(C_{1-8}alquilo)SO_2NH(C_{1-8}alquilo)$, $N(C_{1-8}alquilo)$

$SO_2N(C_{1-8}alquilo)_2$, NH $SO_2NH(C_{1-8}alquilo)$, NH $SO_2N(C_{1-8}alquilo)_2$ o NH SO_2NH_2.

[0134] En determinadas modalidades, q es un número entero mayor o igual a 1.

[0135] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, por ejemplo, donde q del enlazador es mayor que 2, $(A^L)_q$ es un grupo que es A^L_1 y $(A^L)_q$, donde el enlazador acopla una PTM a una ULM.

[0136] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, por ejemplo, donde q del enlazador es 2, A^L_2 es un grupo que está conectado a A^L_1 y a un ULM.

[0137] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, por ejemplo, donde q del enlazador es 1, la estructura del grupo enlazador L es $–A^L_1–$, y A^L_1 es un grupo que conecta un resto ULM a un resto PTM.

[0138] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, la unidad A^L del enlazador (L) comprende un grupo representado por una estructura general que se selecciona del grupo que consta de:

$-NR(CH_2)_n$-(alquilo inferior)-, $-NR(CH_2)_n$-(alcoxilo inferior)-, $-NR(CH_2)_n$-(alcoxilo inferior)-OCH_2-, $-NR(CH_2)_n$-(alcoxilo inferior)-(alquilo inferior)-OCH_2-, $-NR(CH_2)_n$-(cicloalquilo)-(alquilo inferior)-OCH_2-, $-NR(CH_2)_n$-(heterocicloalquilo)-, $-NR(CH_2CH_2O)_n$-(alquilo inferior)-O-CH_2-, $-NR(CH_2CH_2O)_n$-(heterocicloalquilo)-O-CH_2-, $-NR(CH_2CH_2O)_n$-Arilo-O-CH_2-, $-NR(CH_2CH_2O)_n$-(heteroarilo)-O-CH_2-, $-NR(CH_2CH_2O)_n$-(ciclo alquilo)-O-(heteroarilo)-O-CH_2-, $-NR(CH_2CH_2O)_n$-(ciclo alquilo)-O-Arilo-O-CH_2-, $-NR(CH_2CH_2O)_n$-(alquilo inferior)-NH-Arilo-O-CH_2-, $-NR(CH_2CH_2O)_n$-(alquilo inferior)-O-Arilo-CH_2, $-NR(CH_2CH_2O)_n$-cicloalquilo-O-Arilo-, $-NR(CH_2CH_2O)_n$-cicloalquilo-O-(heteroarilo)l-, $-NR(CH_2CH_2)_n$-(cicloalquilo)-O-(heterociclilo)-CH_2, $-NR(CH_2CH_2)_n$-(heterociclilo)-(heterociclilo)-CH_2 y -N(R1R2)-(heterociclilo)-CH_2; donde

n del enlazador puede ser de 0 a 10;

R del enlazador puede ser H o alquilo inferior; y

R1 y R2 del enlazador pueden formar un anillo con la N de conexión.

[0139] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, el enlazador (L) incluye un alquilo C_1-C_{50} opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}, C_{20}, C_{21}, C_{22}, C_{23}, C_{24}, C_{25}, C_{26}, C_{27}, C_{28}, C_{29}, C_{30}, C_{31}, C_{32}, C_{33}, C_{34}, C_{35}, C_{36}, C_{37}, C_{38}, C_{39}, C_{40}, C_{41}, C_{42}, C_{43}, C_{44}, C_{45}, C_{46}, C_{47}, C_{48}, C_{49} o C_{50}, e incluyendo todos los subintervalos implícitos, por ejemplo, C1-C10, C1-C20; C2-C10, C2-20; C10-C20, C10-C50, etc.), en donde cada carbono está opcionalmente sustituido o reemplazado independientemente con (1) un heteroátomo que se selecciona de átomos de N, O, S, P o Si que tiene una cantidad adecuada de hidrógenos, sustituciones o ambos para completar la valencia, (2) un cicloalquilo o cicloalquil bicíclico opcionalmente sustituido, (3) un heterocicloalquilo o heterocicloalquilo bicíclico opcionalmente sustituido, (4) un arilo o arilo bicíclico opcionalmente sustituido, o (5) heteroarilo o

heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido. En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, el enlazador (L) no tiene un enlace heteroátomo-heteroátomo (por ejemplo, no hay heteroátomos unidos covalentemente o ubicados de forma adyacente).

[0140] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, el enlazador (L) incluye un alquilo C_1-C_{50} opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}, C_{20}, C_{21}, C_{22}, C_{23}, C_{24}, C_{25}, C_{26}, C_{27}, C_{28}, C_{29}, C_{30}, C_{31}, C_{32}, C_{33}, C_{34}, C_{35}, C_{36}, C_{37}, C_{38}, C_{39}, C_{40}, C_{41}, C_{42}, C_{43}, C_{44}, C_{45}, C_{46}, C_{47}, C_{48}, C_{49}, or C_{50}), en donde:

cada carbono se reemplaza independientemente con $CR^{L1}R^{L2}$, O, S, SO, SO_2, NR^{L3}, SO_2NR^{L3}, $SONR^{L3}$, $CONR^{L3}$, $NR^{L3}CONR^{L4}$, $NR^{L3}SO_2NR^{L4}$, CO, $CR^{L1}=CR^{L2}$, C≡C, $SiR^{L1}R^{L2}$, $P(O)R^{L1}$, $P(O)OR^{L1}$, $NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$, $NR^{L3}C(=NCN)$, $NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$, cicloalquilo C_{3-11} opcionalmente sustituido con 1-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, espirocicloalquilo C_{5-13} opcionalmente sustituido con 1-9 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, heterociclilo C_{3-11} opcionalmente sustituido con 1-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, espiroheterociclilo C_{5-13} opcionalmente sustituido con 1-8 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, arilo opcionalmente sustituido con 1-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, o heteroarilo opcionalmente sustituido con 0-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, donde R^{L1} o R^{L2}, cada independientemente están opcionalmente unidos a otros grupos para formar un resto cicloalquilo o heterociclilo, opcionalmente sustituido con 1-4 grupos R^{L5}; y

R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4} y R^{L5} son, cada uno independientemente, H, halógeno, C_{1-8}alquilo, OC_{1-8}alquilo, SC_{1-8}alquilo, NHC_{1-8}alquilo, $N(C_{1-8}alquilo)_2$, C_{3-11}cicloalquilo, arilo, heteroarilo, C_{3-11}heterociclilo, OC_{3-8}cicloalquilo, SC_{3-8}cicloalquilo, NHC_{3-8}cicloalquilo, $N(C_{3-8}cicloalquilo)_2$, $N(C_{3-8}cicloalquilo)(C_{1-8}alquilo)$, OH, NH_2, SH, SO_2C_{1-8}alquilo, $P(O)(OC_{1-8}alquilo)(C_{1-8}alquilo)$, $P(O)(OC_{1-8}alquilo)_2$, CC-C_{1-8}alquilo, CCH, $CH=CH(C_{1-8}alquilo)$, $C(C_{1-8}alquilo)=CH(C_{1-8}alquilo)$, $C(C_{1-8}alquilo)=C(C_{1-8}alquilo)_2$, $Si(OH)_3$, $Si(C_{1-8}alquilo)_3$, $Si(OH)(C_{1-8}alquilo)_2$, COC_{1-8}alquilo, CO_2H, CN, CF_3, CHF_2, CH_2F, NO_2, SF_5, SO_2NHC_{1-8}alquilo, $SO_2N(C_{1-8}alquilo)_2$, $SONHC_{1-8}$alquilo, $SON(C_{1-8}alquilo)_2$, $CONHC_{1-8}$alquilo, $CON(C_{1-8}alquilo)_2$, $N(C_{1-8}alquilo)CONH(C_{1-8}alquilo)$, $N(C_{1-8}alquilo)CON(C_{1-8}alquilo)_2$, $NHCONH(C_{1-8}alquilo)$, $NHCON(C_{1-8}alquilo)_2$, $NHCONH_2$, $N(C_{1-8}alquilo)SO_2NH(C_{1-8}alquilo)$, $N(C_{1-8}alquilo)SO_2N(C_{1-8}alquilo)_2$, $NH\ SO_2NH(C_{1-8}alquilo)$, $NH\ SO_2N(C_{1-8}alquilo)_2$ o $NH\ SO_2NH_2$.

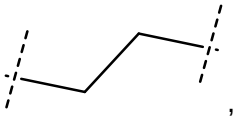
[0141] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, el grupo enlazador está opcionalmente sustituido con un alquilo C_1-C_{50} opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}, C_{20}, C_{21}, C_{22}, C_{23}, C_{24}, C_{25}, C_{26}, C_{27}, C_{28}, C_{29}, C_{30}, C_{31}, C_{32}, C_{33}, C_{34}, C_{35}, C_{36}, C_{37}, C_{38}, C_{39}, C_{40}, C_{41}, C_{42}, C_{43}, C_{44}, C_{45}, C_{46}, C_{47}, C_{48}, C_{49} o C_{50}, e incluyendo todos los subintervalos implícitos, por ejemplo, C1-C10, C1-C20; C2-C10, C2-20; C10-C20, C10-C50, etc.), en donde cada átomo de carbono opcionalmente sustituido o reemplazado con: un átomo de O, N, S, P o Si que tiene un número apropiado de hidrógenos, sustituciones (por ejemplo, OH, halo, alquilo, metilo, etilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, metoxi, etc.), o ambos para completar la valencia; un arilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un arilo

C5 o C6 opcionalmente sustituido) o arilo bicíclico (por ejemplo, un heterarilo bicíclico C5-C20 opcionalmente sustituido); un heteroarilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un heteroarilo C5 o C6 opcionalmente sustituido) o heteroarilo bicíclico (por ejemplo, un heteroarilo o heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido que tiene uno o más heteroátomos que se seleccionan de N, O, S, P y Si que tiene un número apropiado de hidrógenos, sustituciones (por ejemplo, OH, halo, alquilo, metilo, etilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, metoxi, etc.), o ambos para completar la valencia); un alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido; un alquenilo C1-C6 opcionalmente sustituido; un alquinilo C1-C6 opcionalmente sustituido; un cicloalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un cicloalquilo C3-C7 opcionalmente sustituido) o cicloalquilo bicíclico (por ejemplo, un cicloalquilo bicíclico C5-C20 opcionalmente sustituido); o un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un grupo heterocíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido) o bicicliqueteroalquilo (por ejemplo, un heterocicloalquilo bicicliqueteroalquilo opcionalmente sustituido que tiene uno o más heteroátomos que se seleccionan de átomos de N, O, S, P o Si que tiene un número apropiado de hidrógenos, sustituciones (por ejemplo, OH, halo, alquilo, metilo, etilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, metoxi, etc.), o ambos para completar la valencia). En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, el enlazador de alquilo opcionalmente sustituido está opcionalmente sustituido con uno o más OH, halo, alquilo C1-C6 lineal o ramificado (tal como metilo o etilo), haloalquilo C1-C6 lineal o ramificado, hidroxialquilo C1-C6 lineal o ramificado o alcoxi C1-C6 lineal o ramificado (por ejemplo, metoxi).

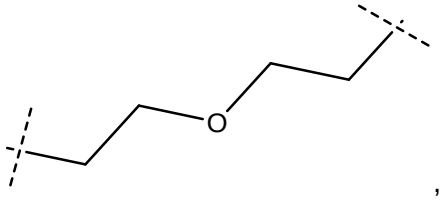
[0142] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, el enlazador (L) no tiene un enlace heteroátomo-heteroátomo (por ejemplo, no hay heteroátomos unidos covalentemente o ubicados de forma adyacente).

[0143] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, el enlazador (L) incluye de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, o 50) unidades de alquilenglicol que están opcionalmente sustituidas, en donde el carbono o el oxígeno pueden estar sustituidos con un heteroátomo que se selecciona de N, S, P, o átomos de Si con un número apropiado de hidrógenos para completar la valencia.

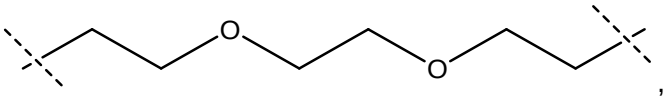
[0144] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, la unidad A^L del enlazador (L) comprende una estructura que se selecciona del grupo que consiste en:

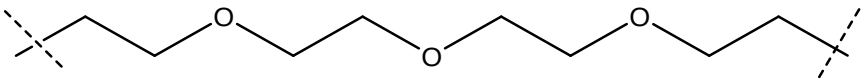


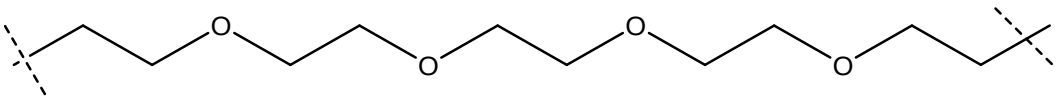
,

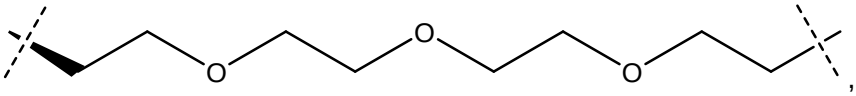


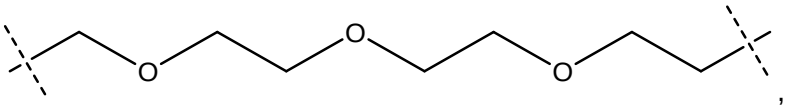
,


,

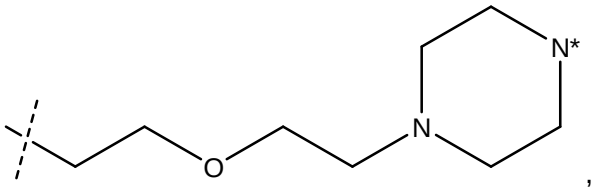

,

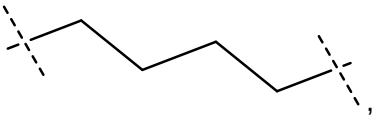

,

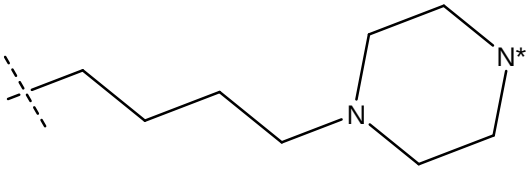

,

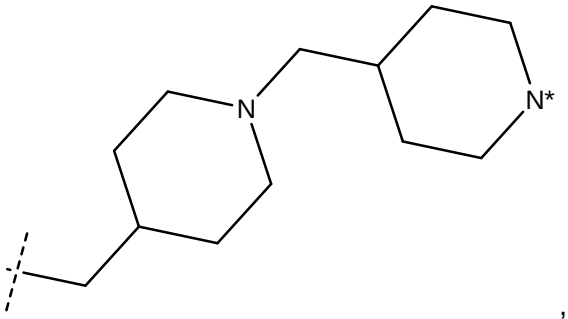

,

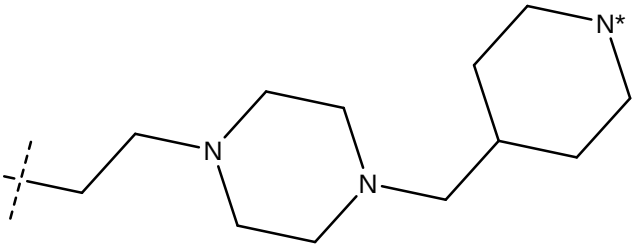
5

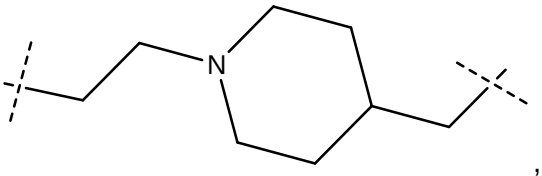

,

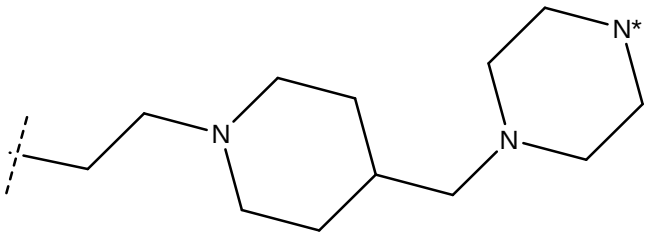

,

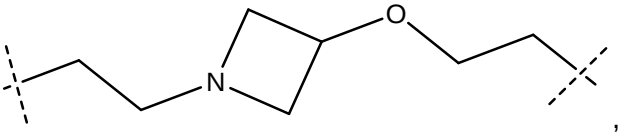

,

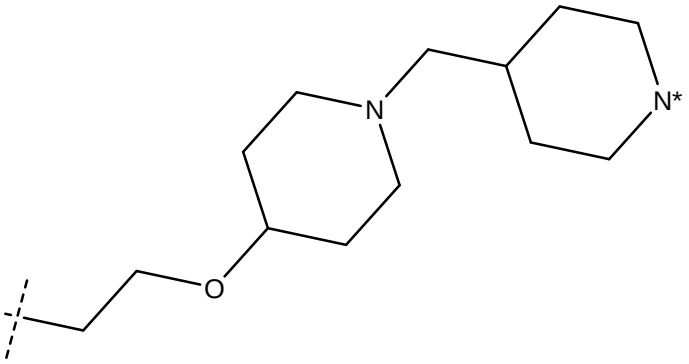

,


,

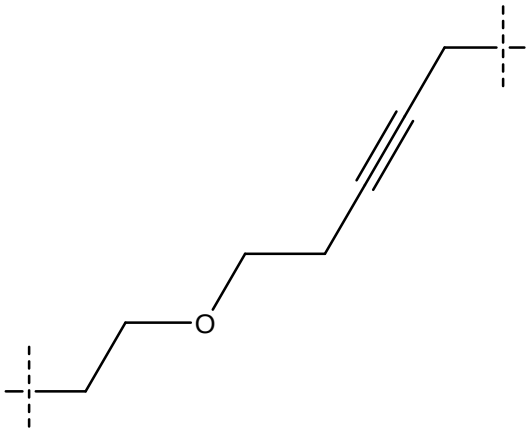

,


,

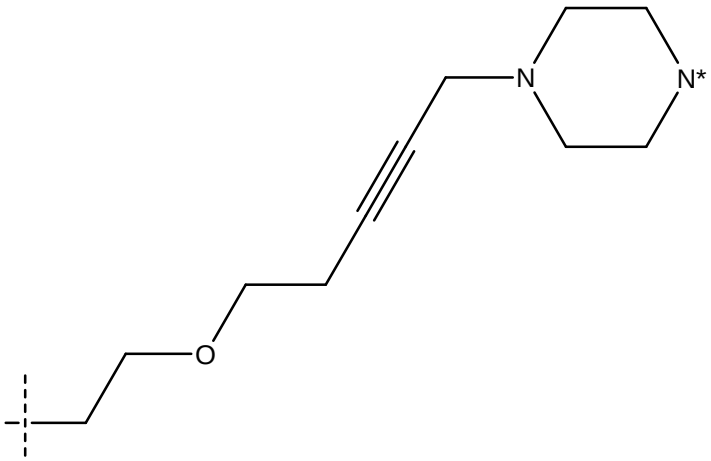

,


N
N*
O

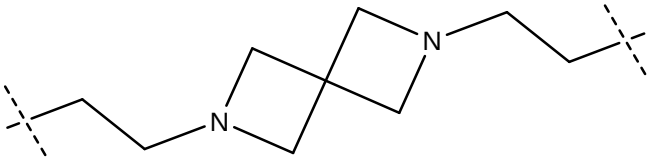
,


O

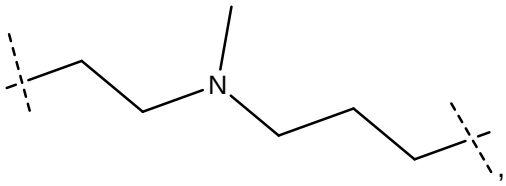
,


N
N*
O

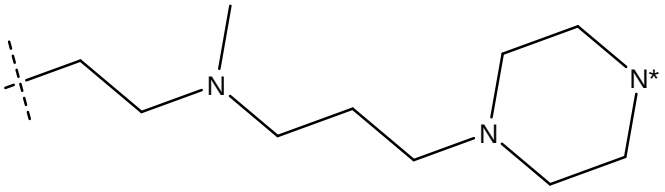
,


N
N

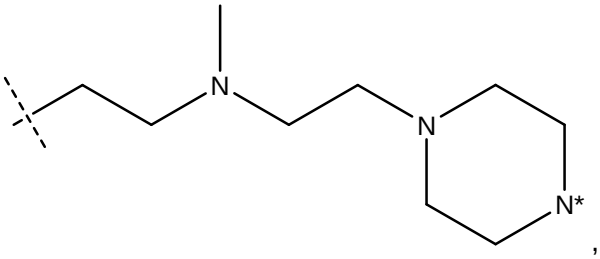
,


N

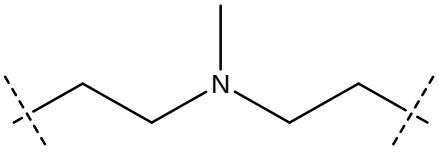
,


N
N
N
N*

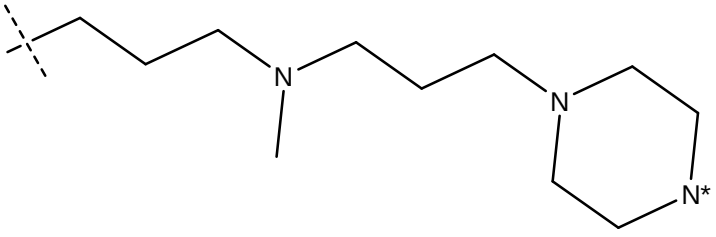
,


N
N
N*

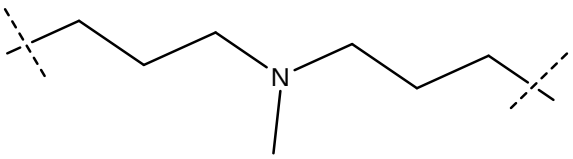
,


N

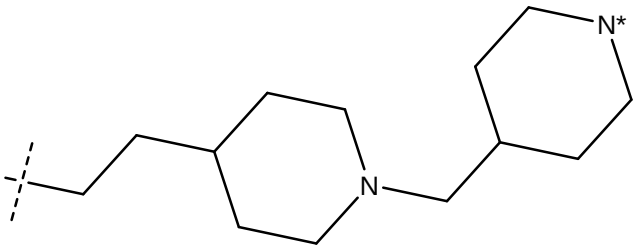
,


N
N
N*

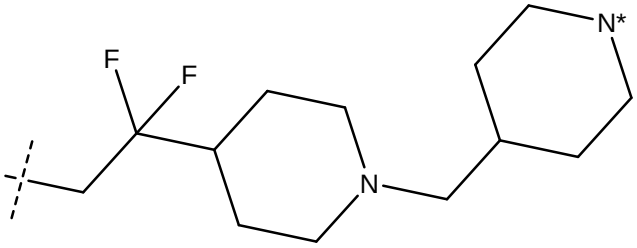
,


N

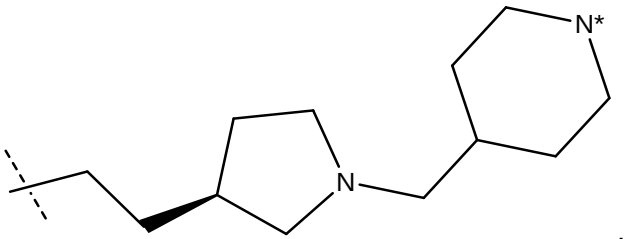
,


N*
N

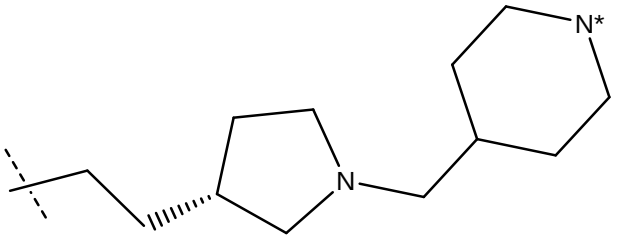
,


F
F
N*
N

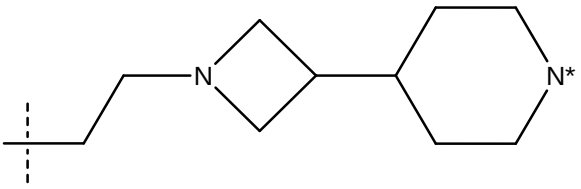
,


N*
N

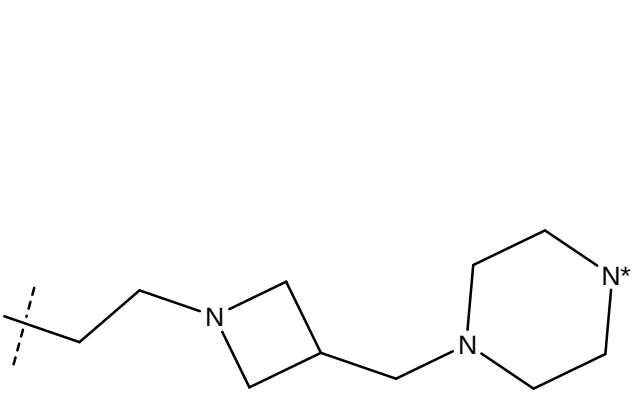
,


N*
N

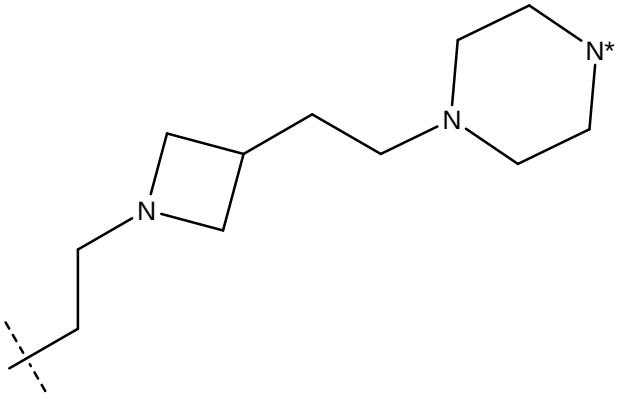
,


N
N*

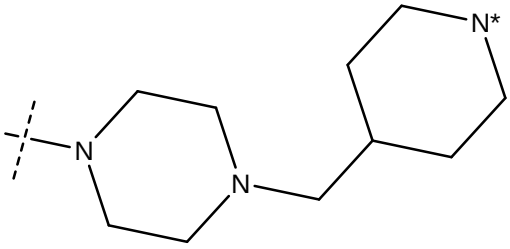
,


N*
N
N*
N

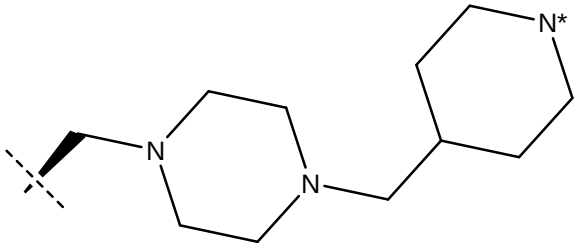
,


N*
N
N

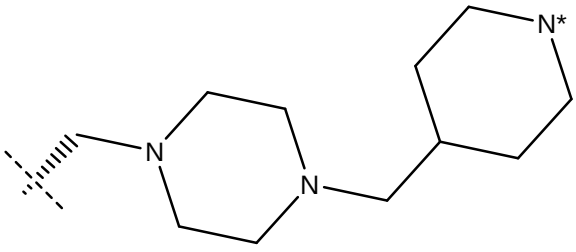
,


N*
N
N

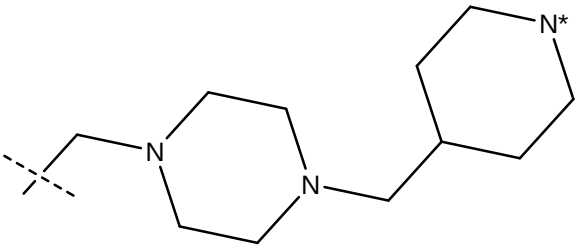
,


N*
N
N

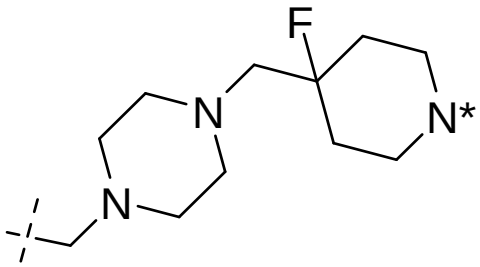
,


N*
N
N

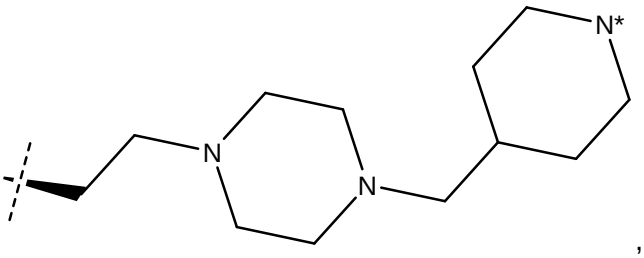
,


N*
N
N

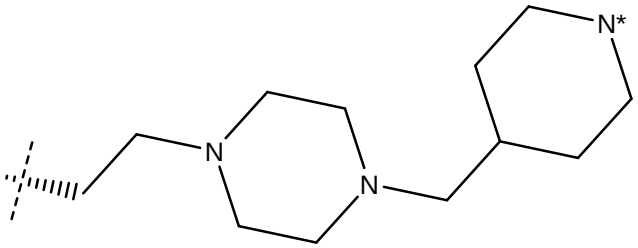
,


F
N
N*
N

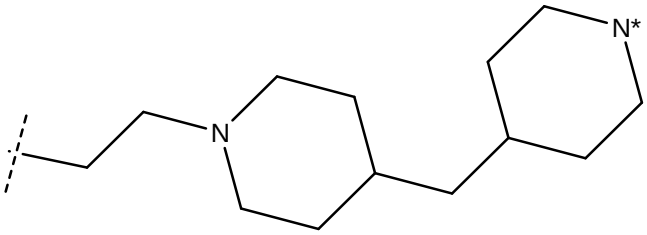
,


N*
N
N

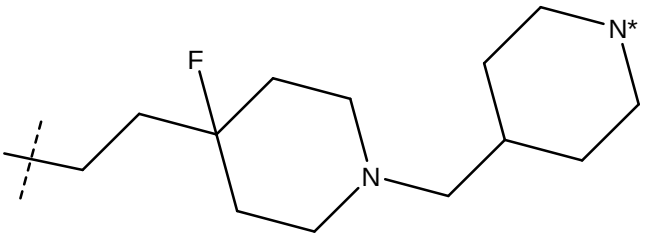
,


N*
N
N

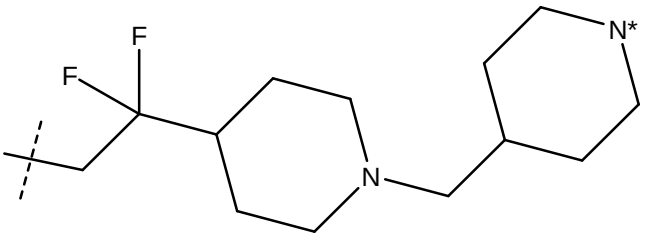
,


N*
N

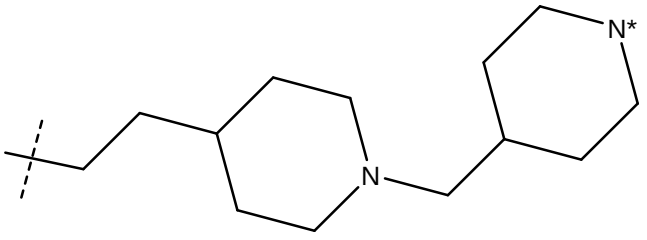
,


N*
F
N

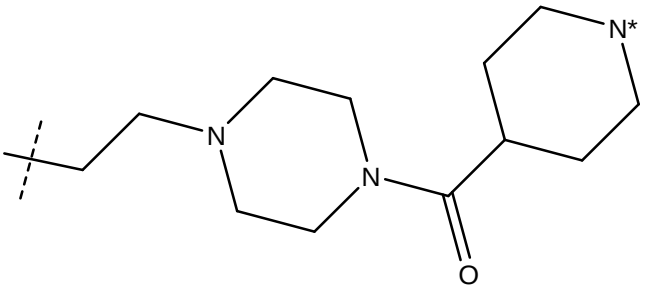
,

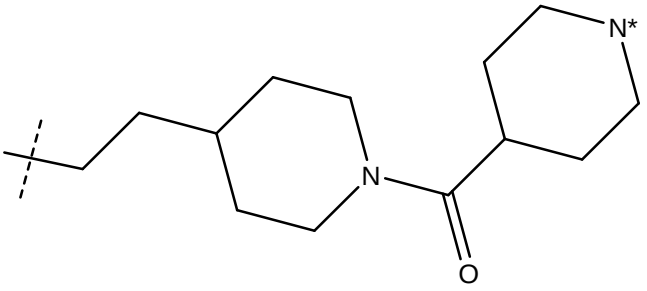

N*
F
F
N

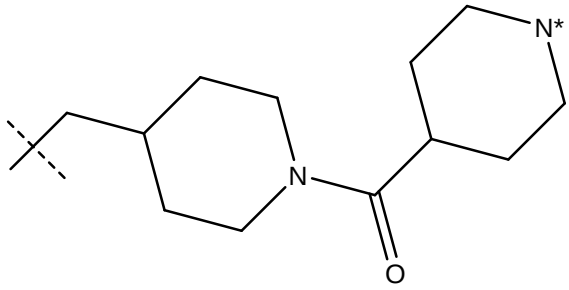
,

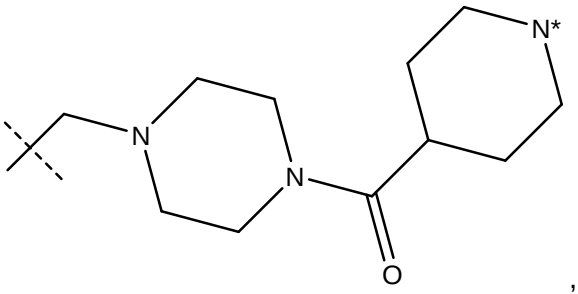

N*
N

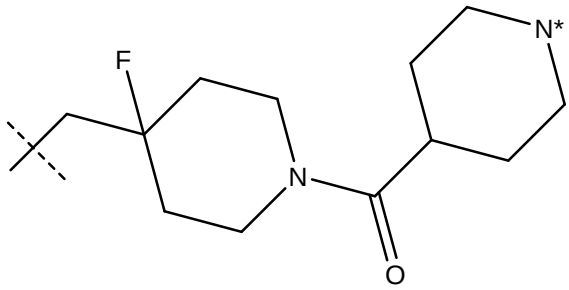
,

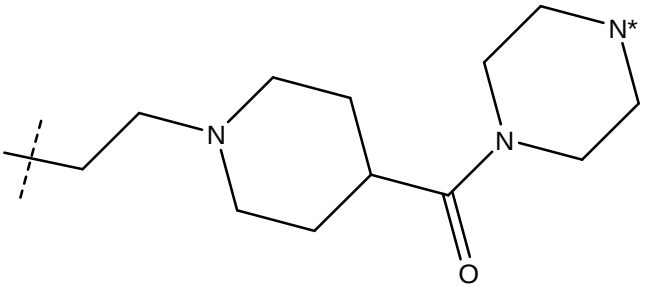

N*
N
N
O
,

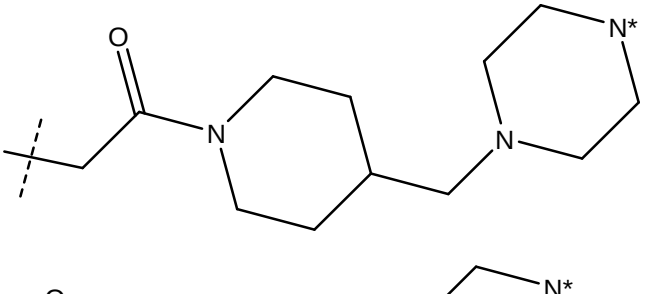

N*
N
O
,

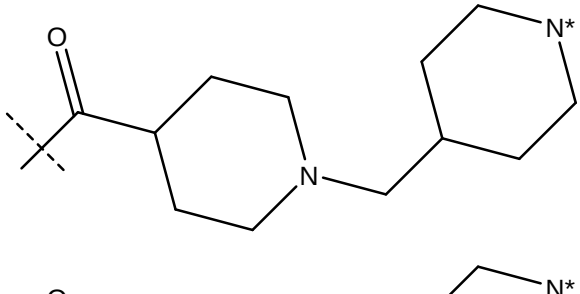

N*
N
O
,

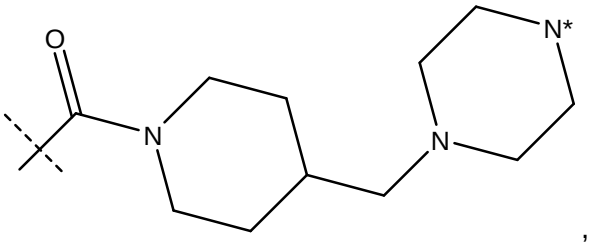

N*
N
N
O
,

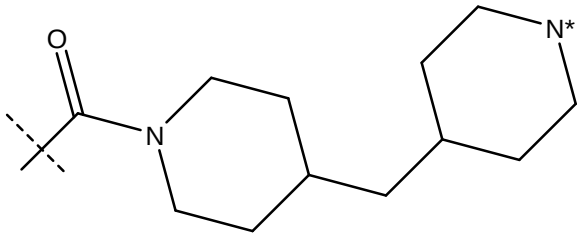

N*
F
N
O
,

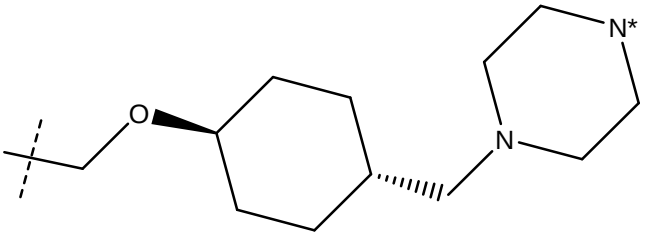
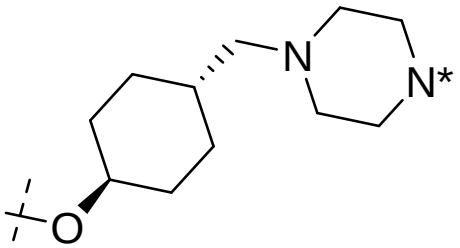
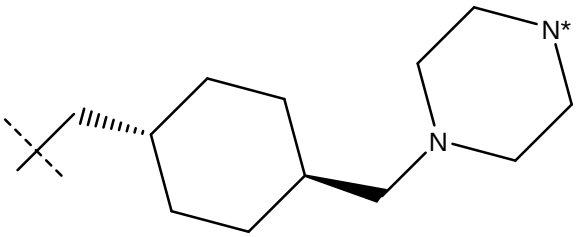
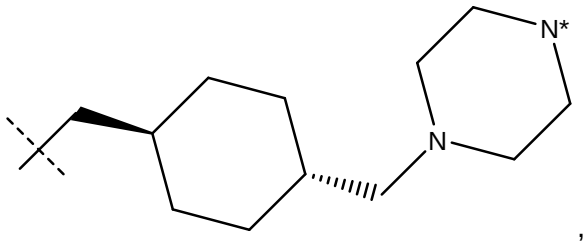
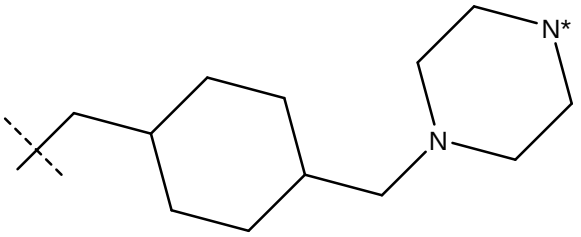
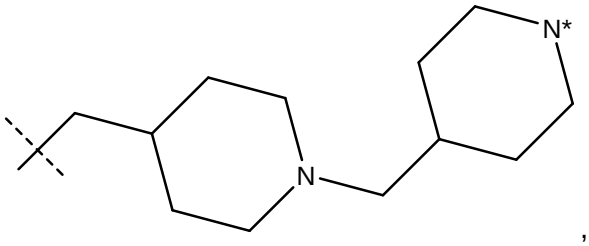
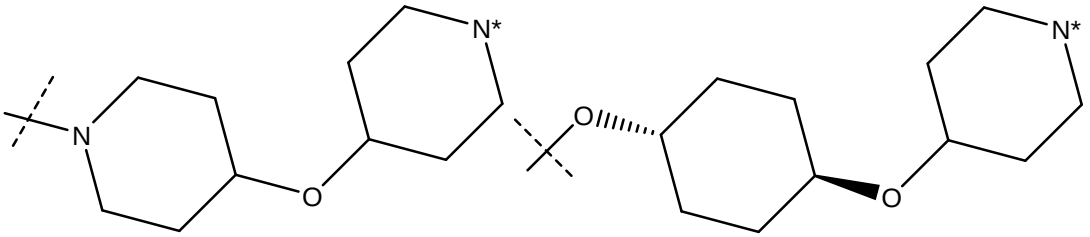
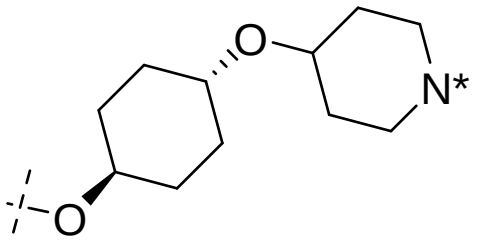
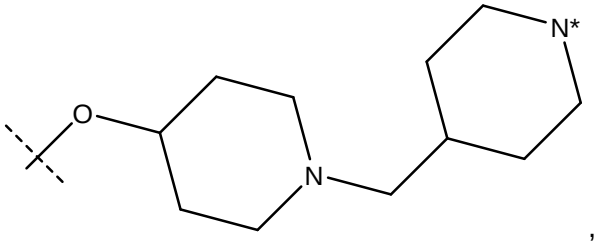
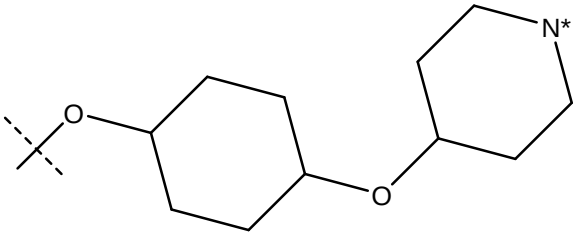
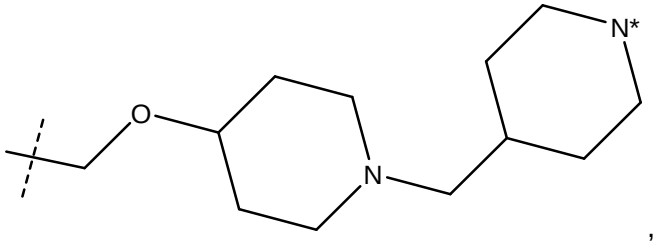

N*
N
N
O
,

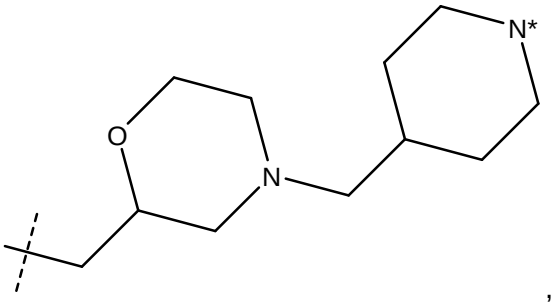
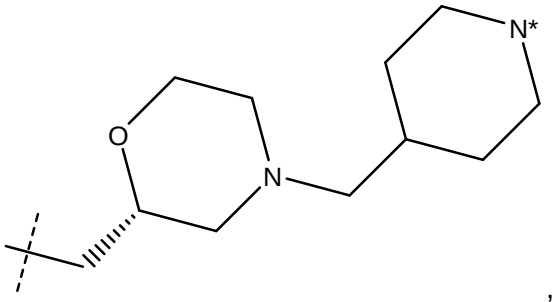
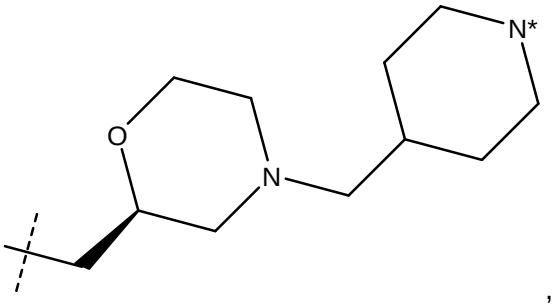
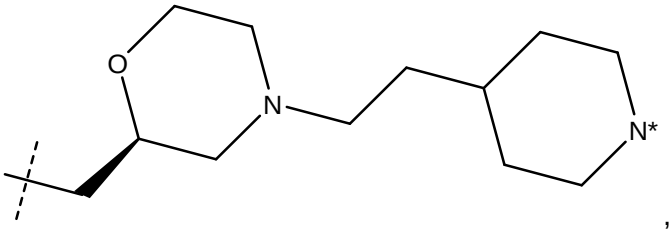
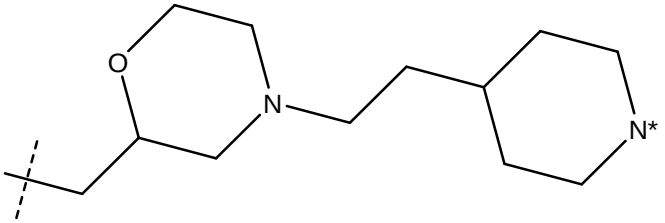
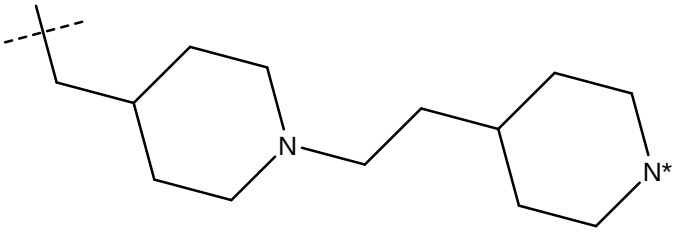
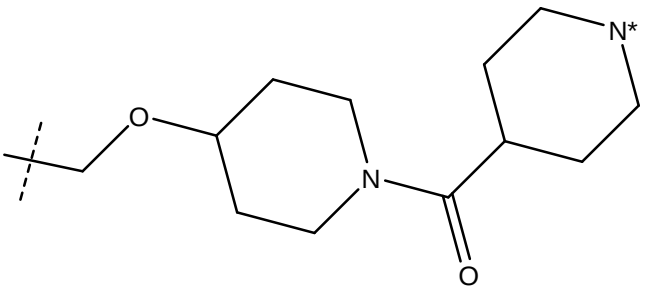
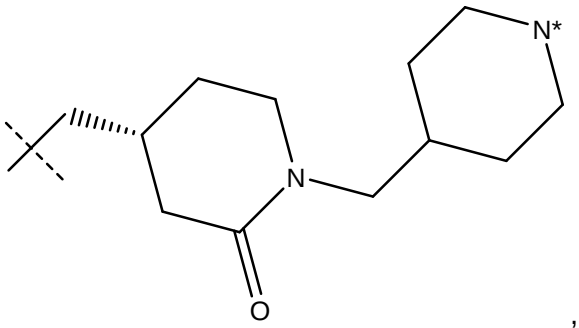

O
N*
N
N
,

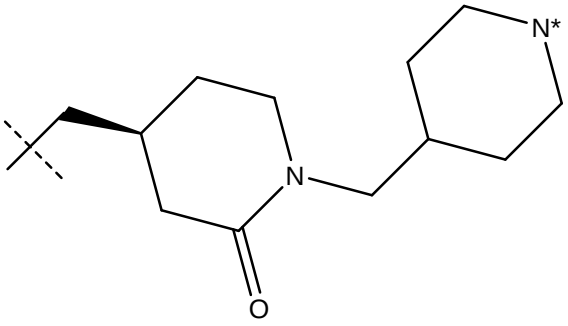
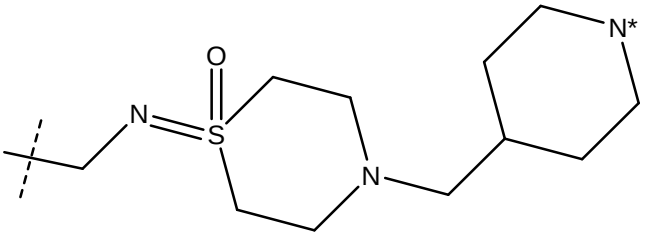
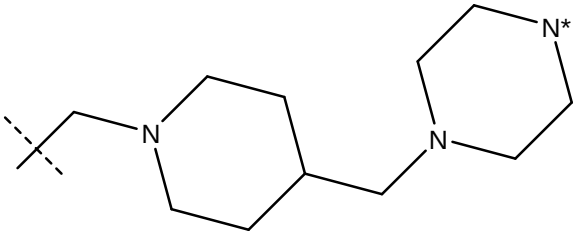
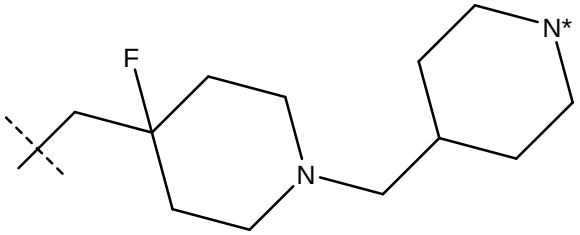
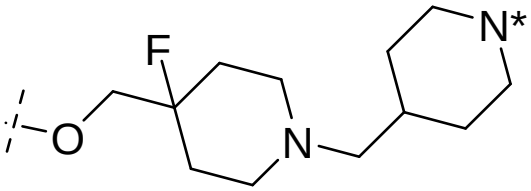
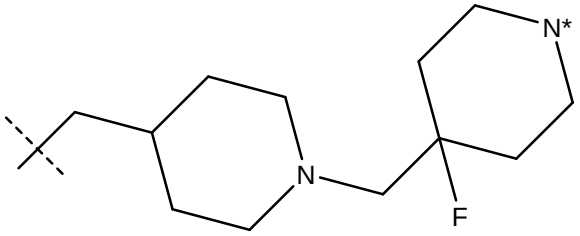
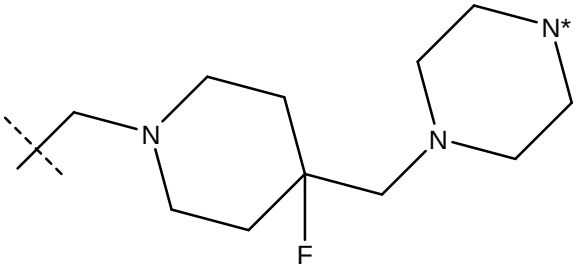
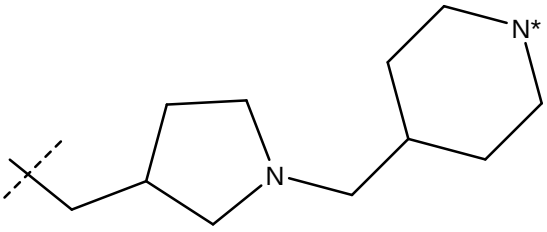
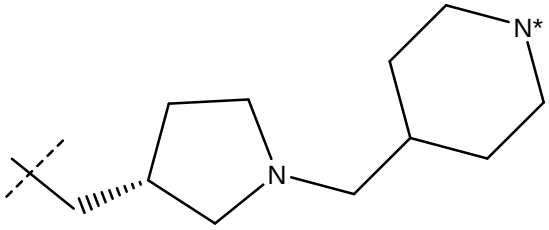
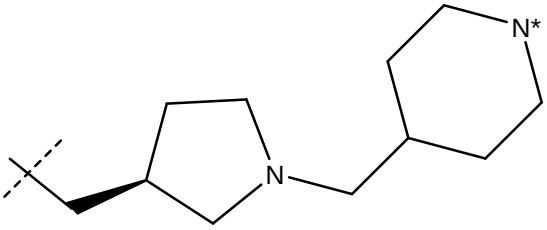
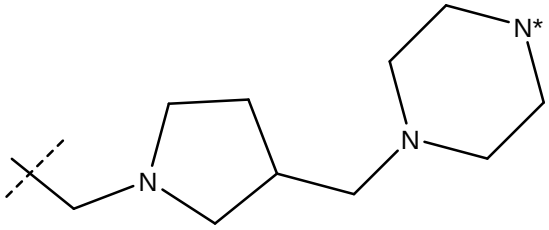
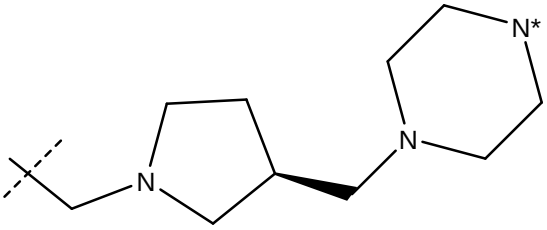

O
N*
N
,


O
N*
N
N
,


O
N*
N
,

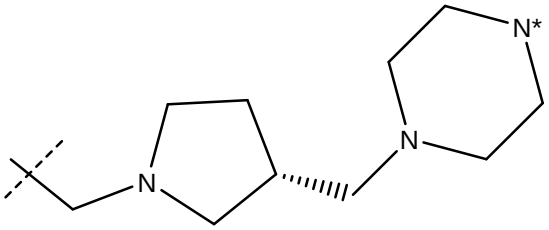
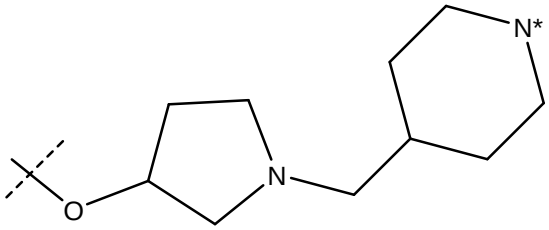
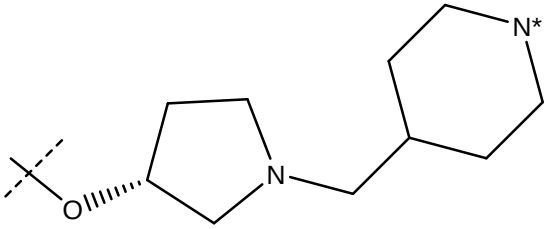
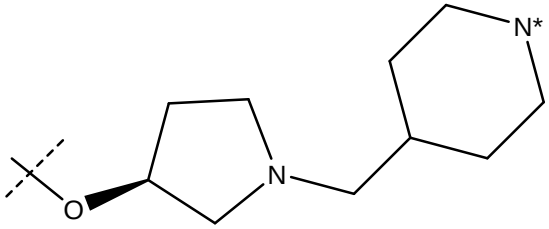
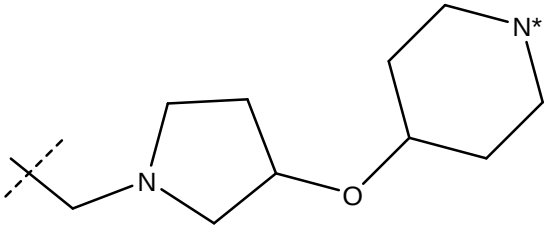
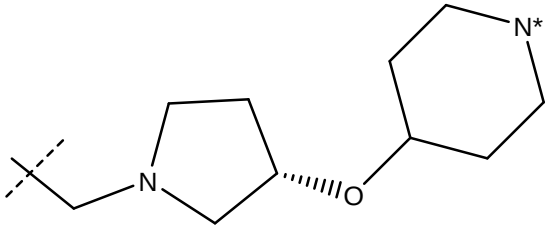
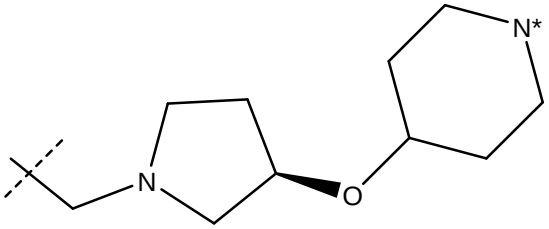
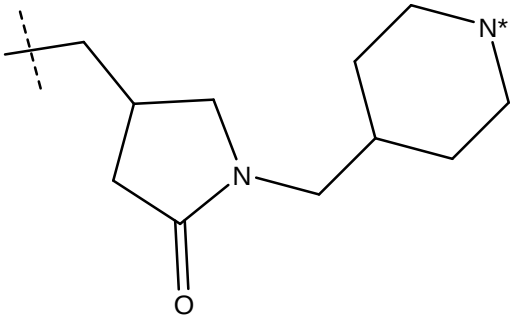
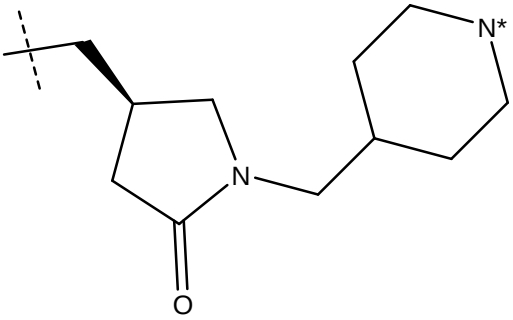
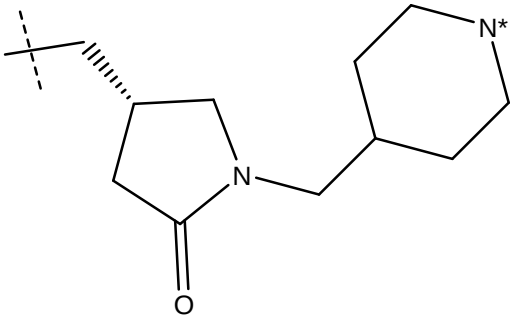
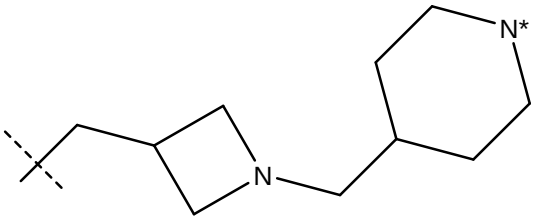
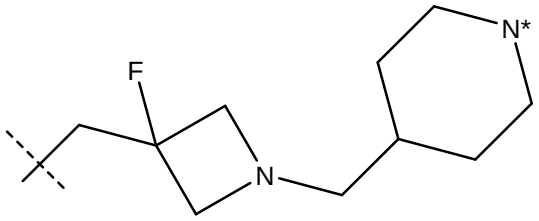

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

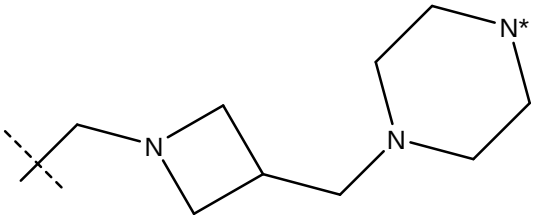
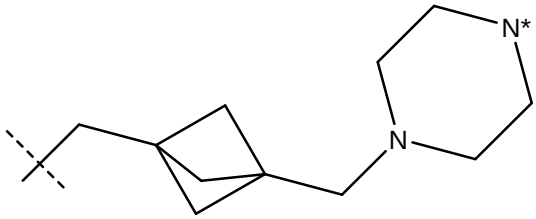
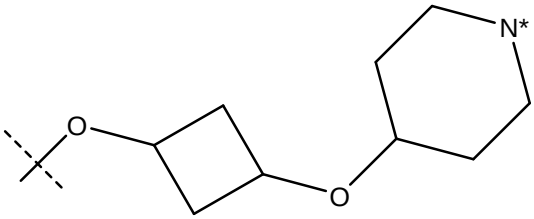
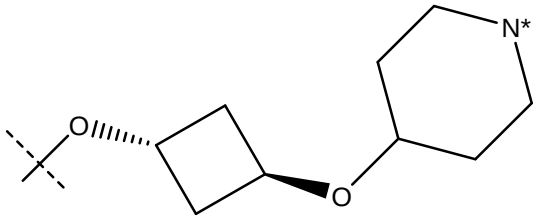
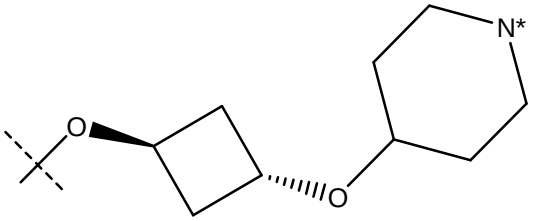
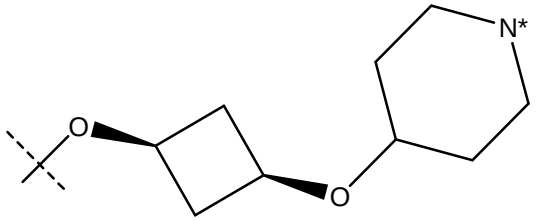
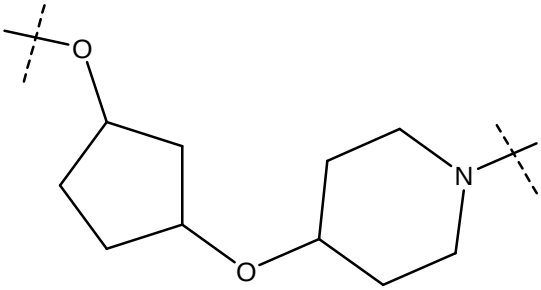
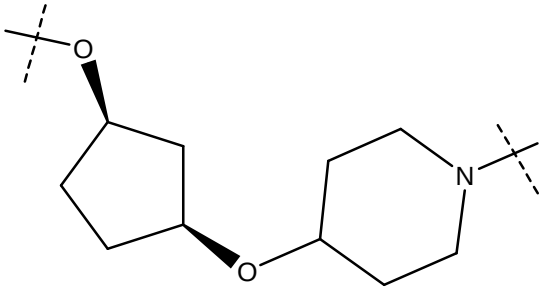
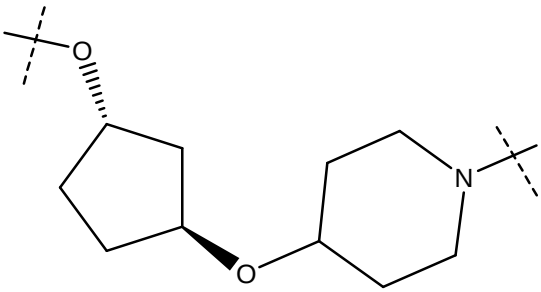
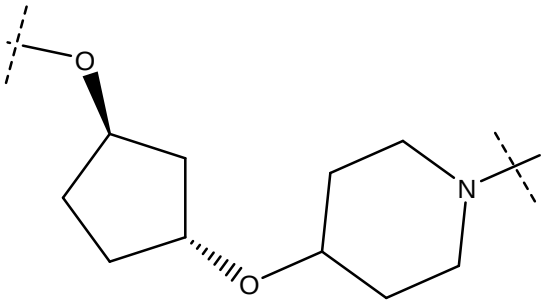
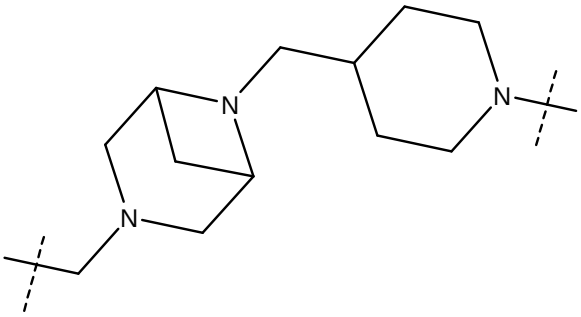
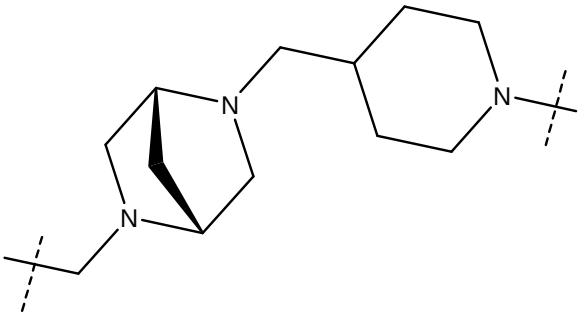

N*
O
N
,

N*
O
N
,

N*
O
N
,

O
N
N*
,

O
N
N*
,

N
N*
,

N*
O
N
O
,

N*
N
O
,

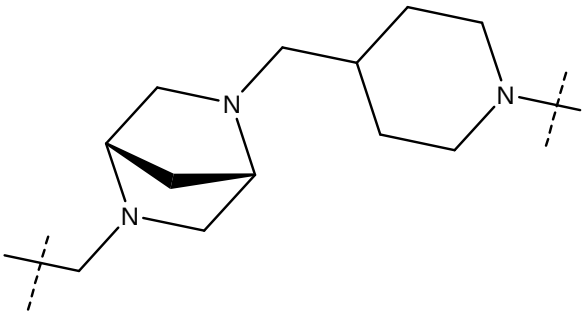
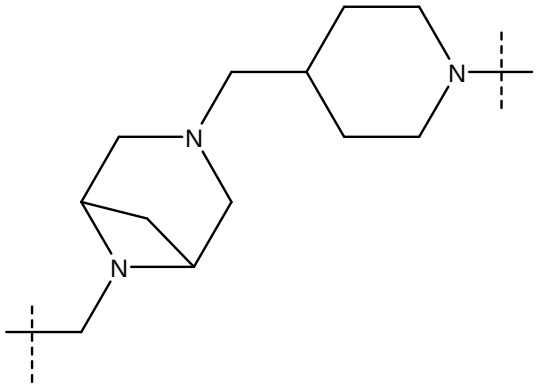
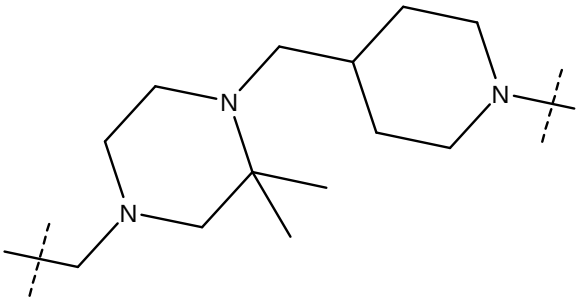
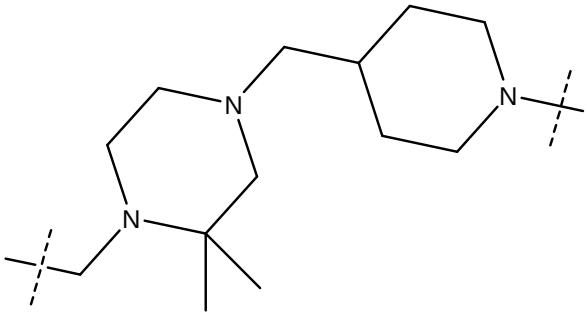
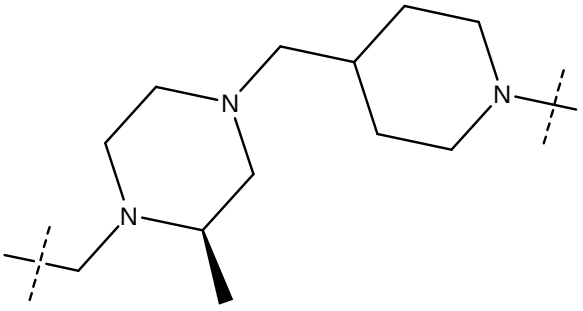
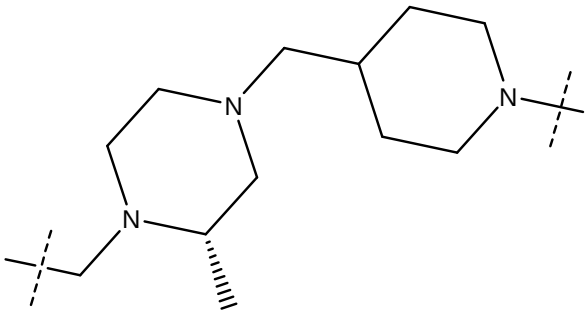
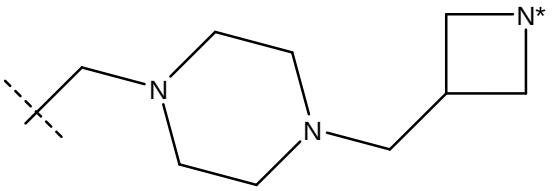
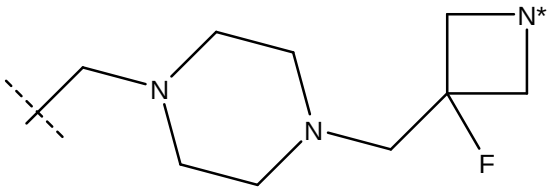
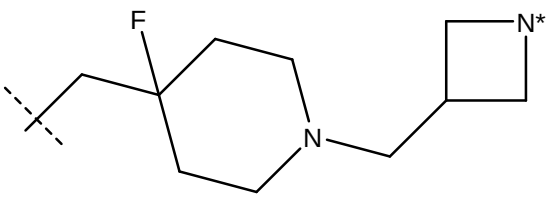
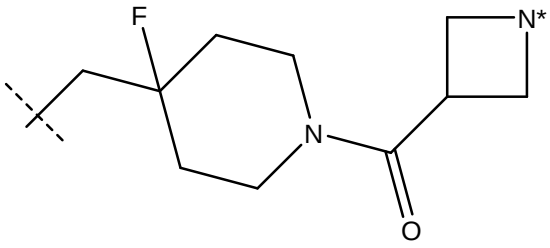
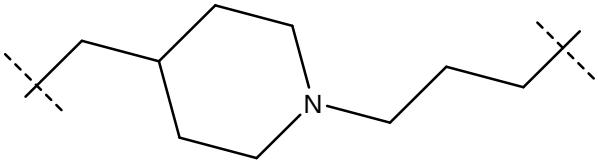
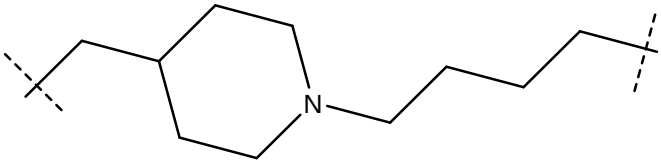

N*
N
O
,

N*
O
N
S
N
,

N*
N
N
,

N*
F
N
,

N*
F
O
N
,

N*
N
F
,

N*
N
N
F
,

N*
N
,

N*
N
,

N*
N
,

N*
N
,

N*
N
,

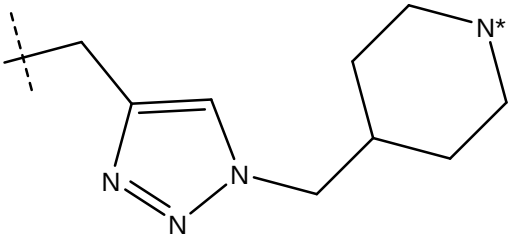
N*
N
N
,

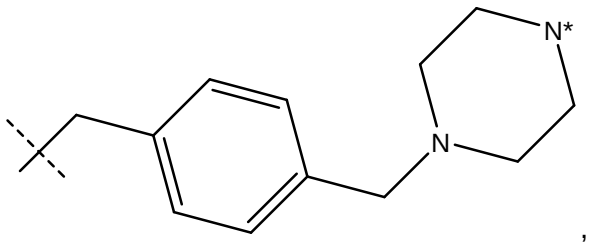
N*
N
N
,

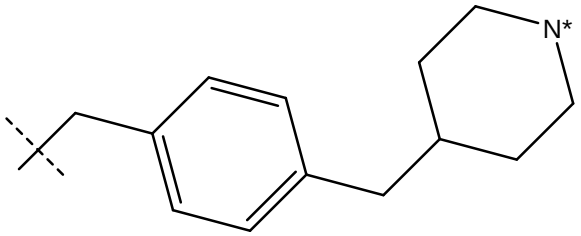

N*
N
N
,

N*
N
O
,

N*
N
O
,

N*
N
O
,

N*
N
O
,

N*
N
O
,

N*
N
O
,

N*
N
O
,

N*
N
O
,

N*
N
O
,

N*
N
,

N*
F
N
,

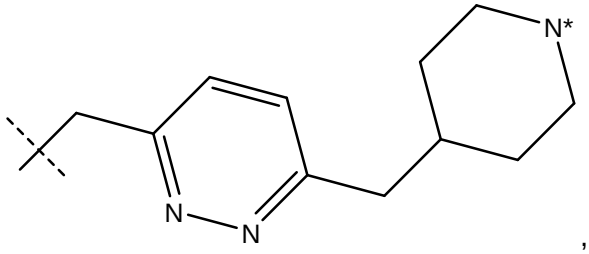

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

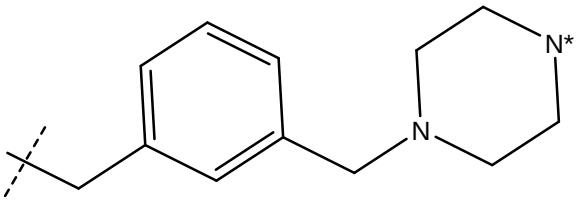

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

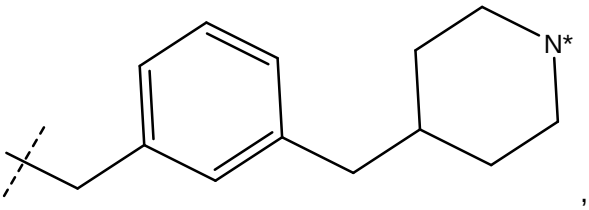


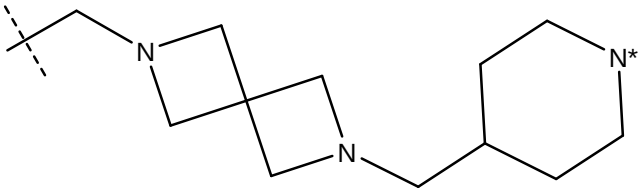
,


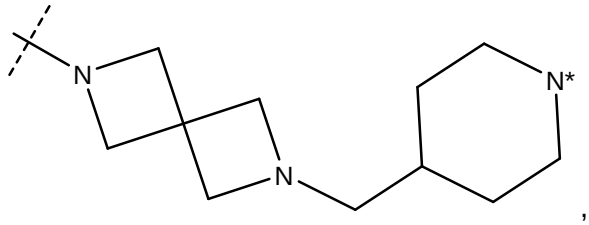
,


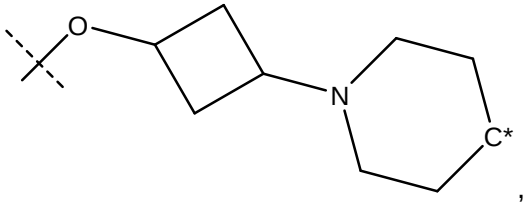
,


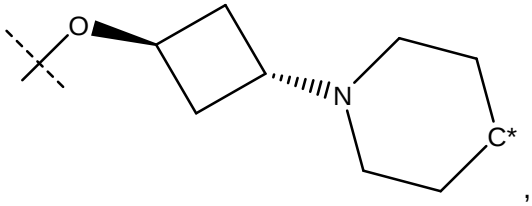
,


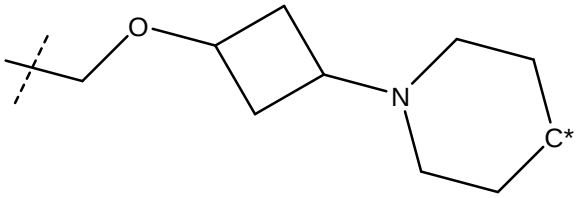
,


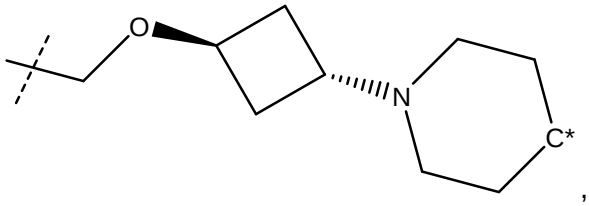
,


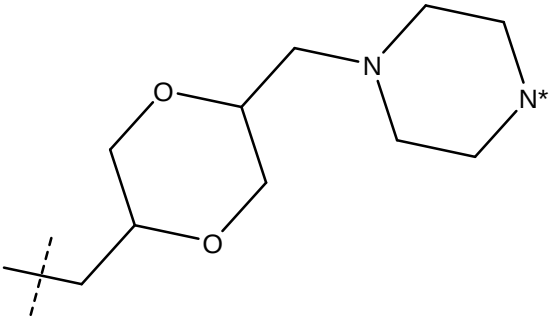
o


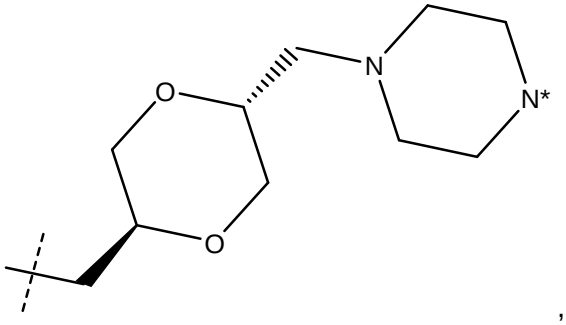
,
5


,


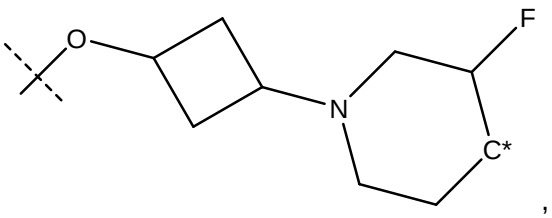
,


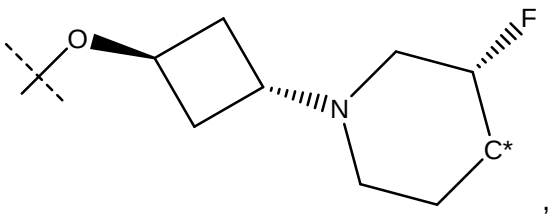
,


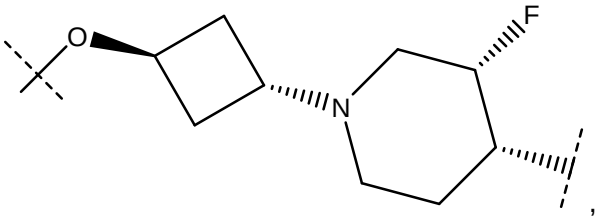
,


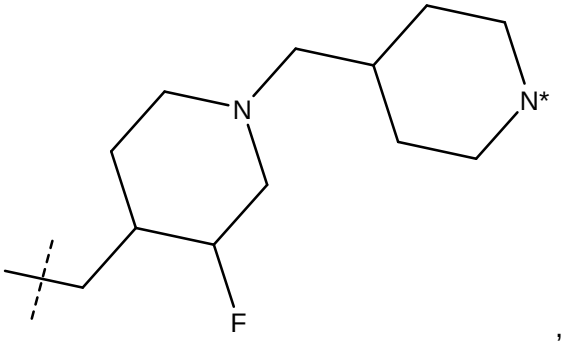
,


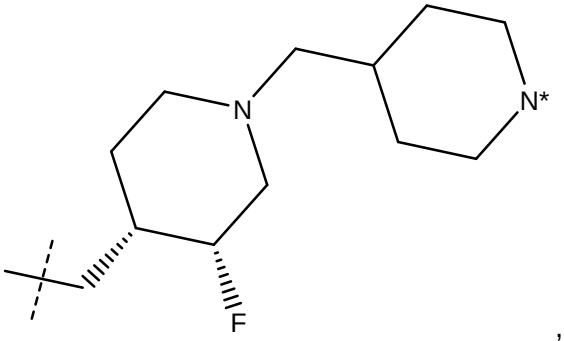
,

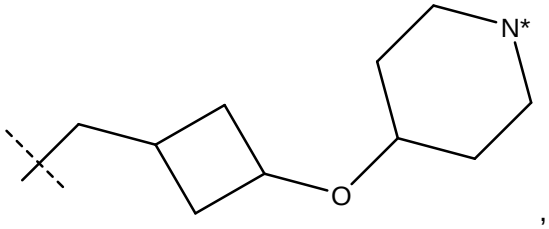

O
N
F
C*
,

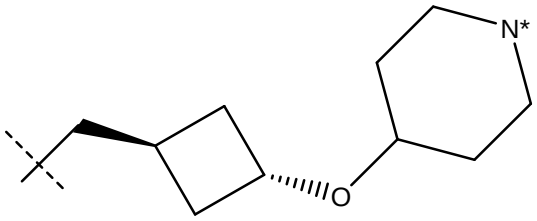

O
N
F
C*
,

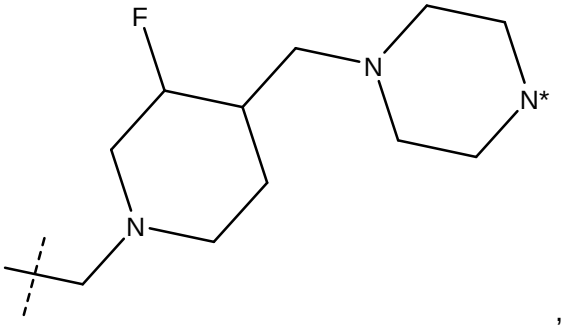

O
N
F
,

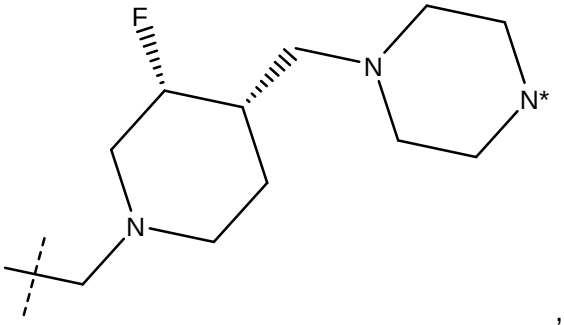

N
N*
F
,

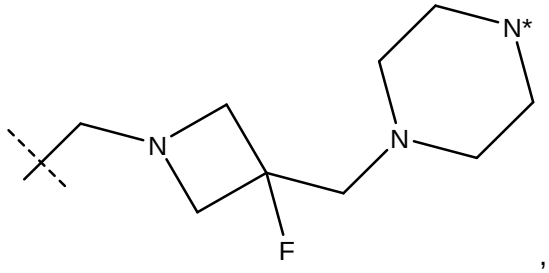

N
N*
F
,

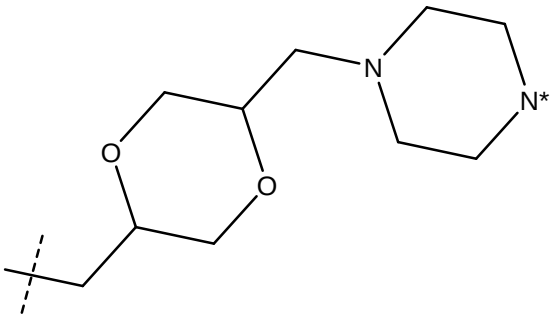
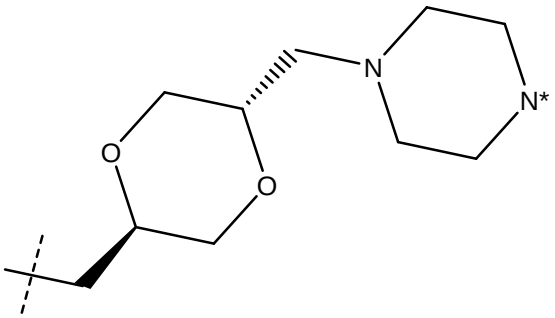
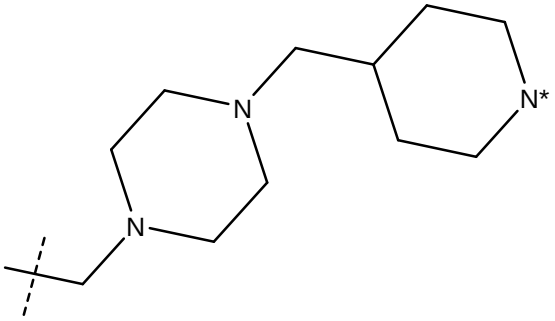
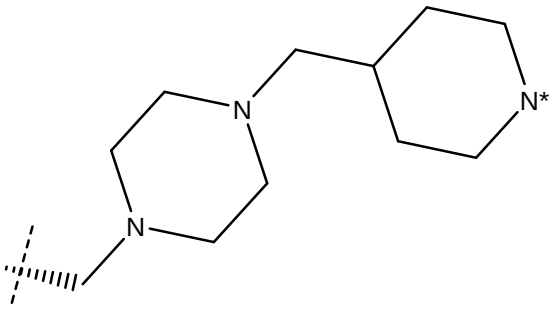
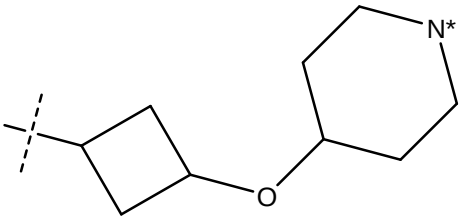
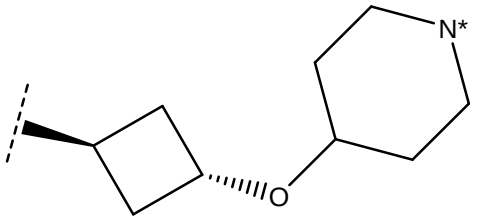
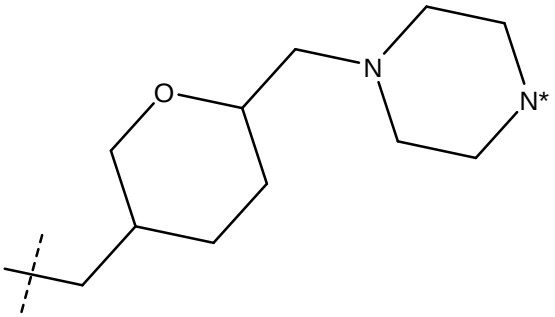
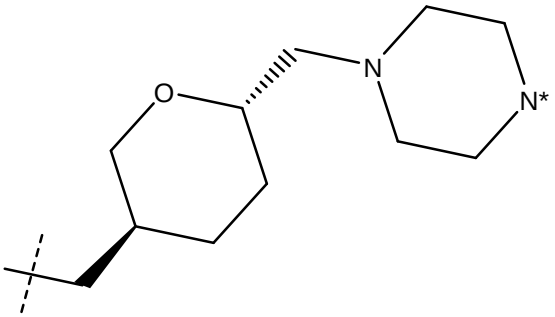
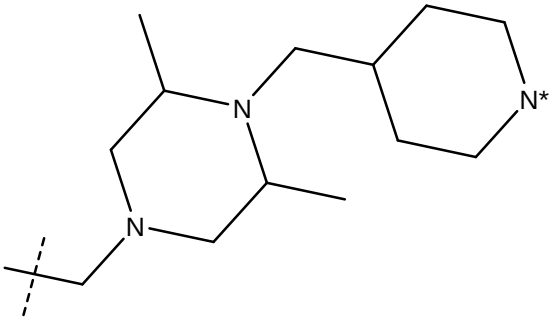
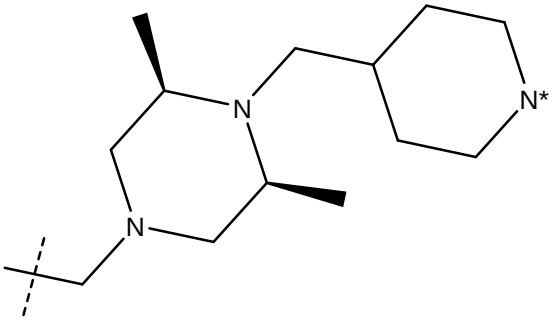

N*
O
,

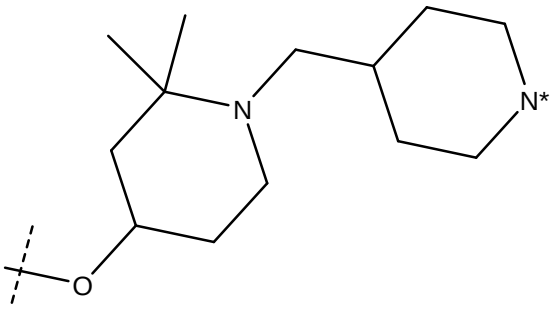

N*
O
,

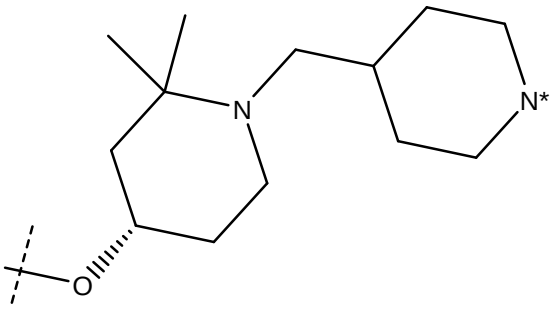

F
N
N*
N
,

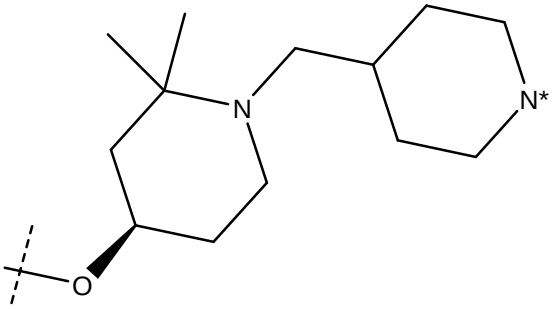

F
N
N*
N
,

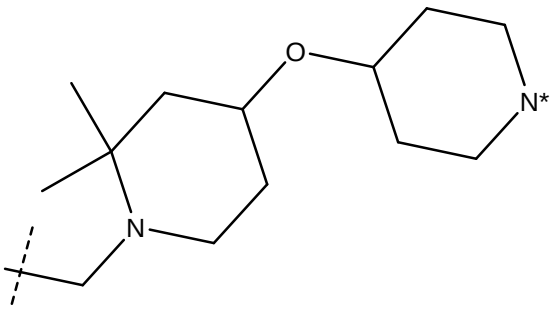

N*
N
N
F
,

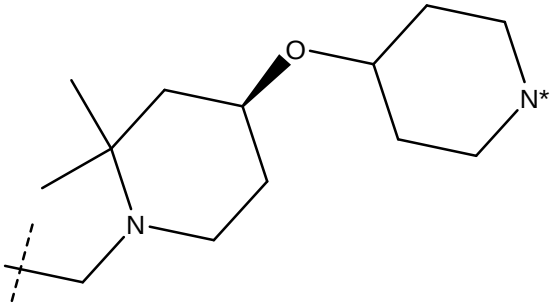

N
N*
O
O
,

N
N*
O
O
,

N
N*
N
,

N
N*
N
,

N*
O
,

N*
O
,

N
N*
O
,

N
N*
O
,

N
N*
N
,

N
N*
N
,

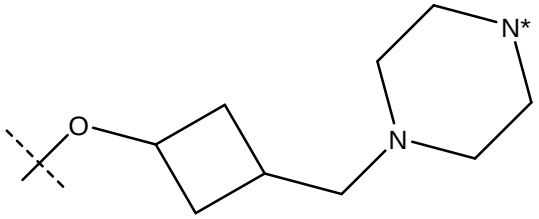

N
N*
O
,

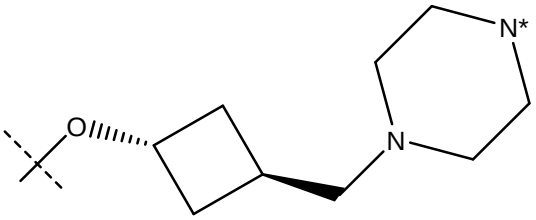

N
N*
O
,

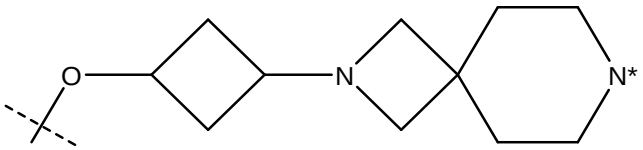

N
N*
O
,

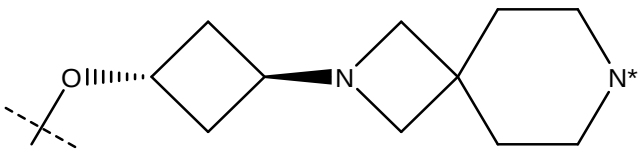

O
N*
N
,

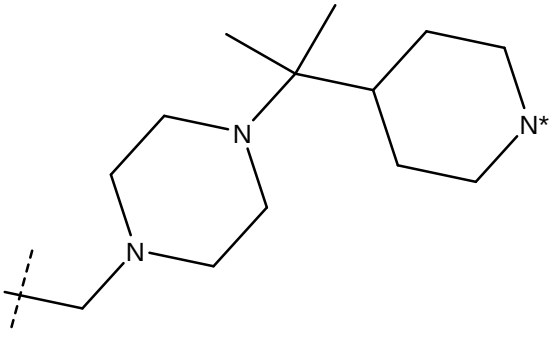

O
N*
N
,

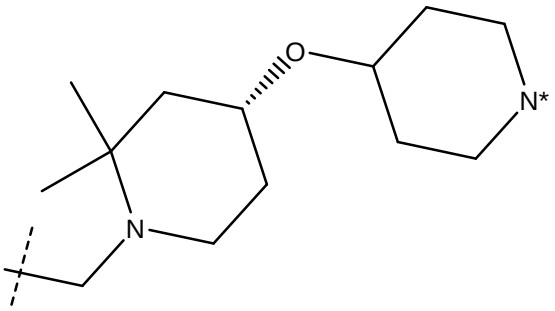

N*
O
N
,

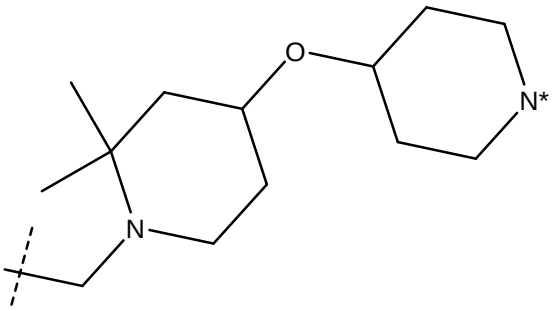

N*
O
N
,

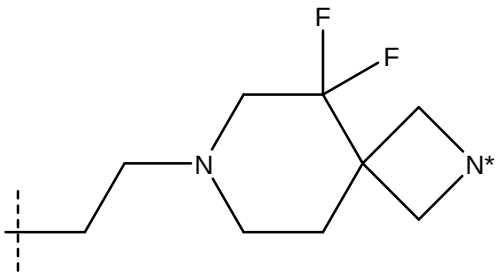

O
N
N*
,

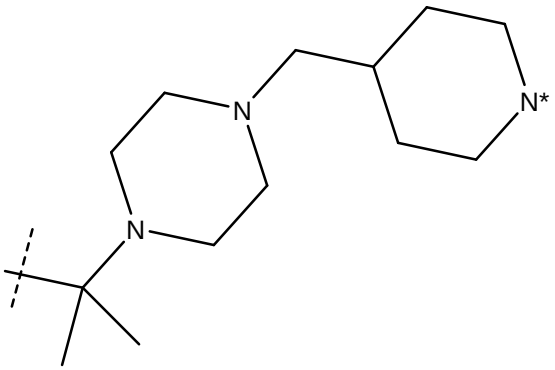

O
N
N*
,

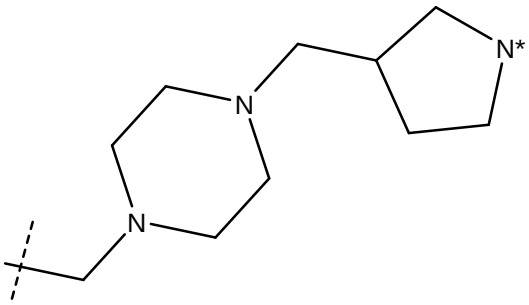

N
N*
N
,

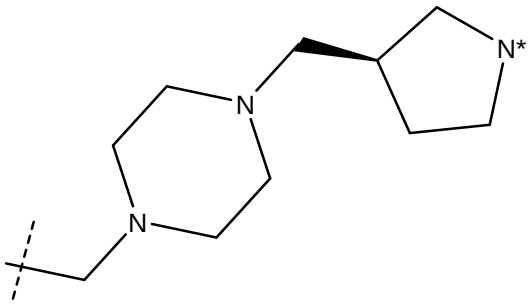

O
N*
N
,

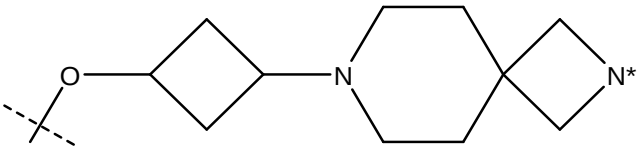

O
N*
N
,

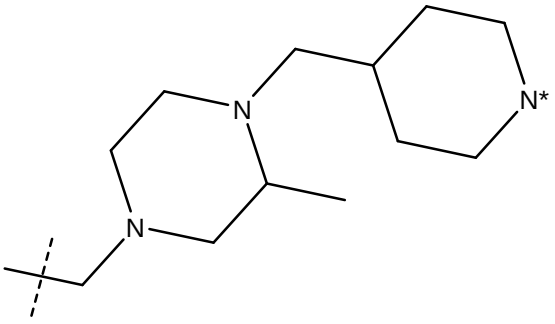

F
F
N
N*
,

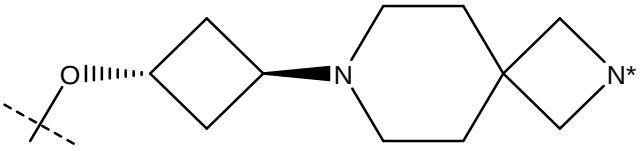

N
N*
N
,

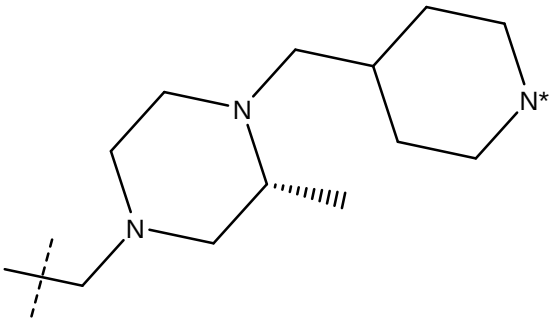
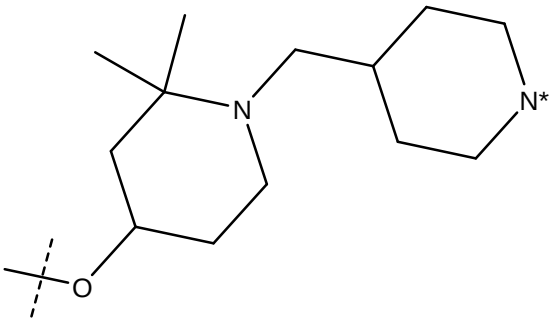
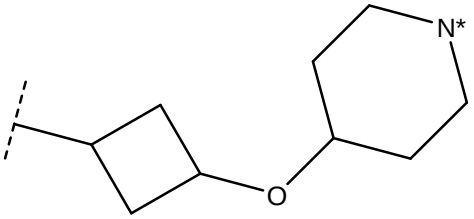
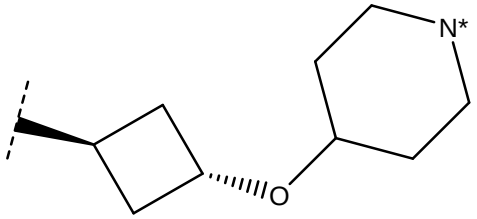
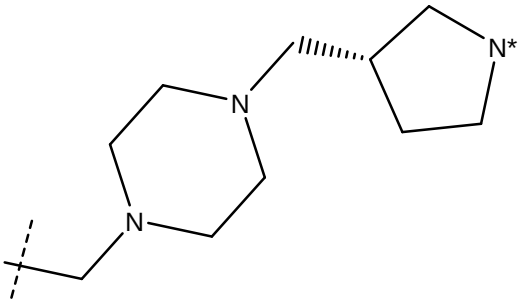
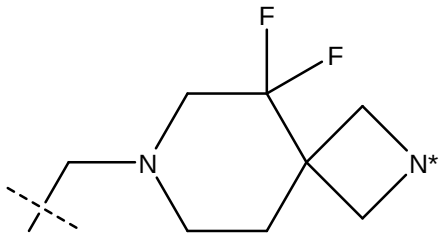
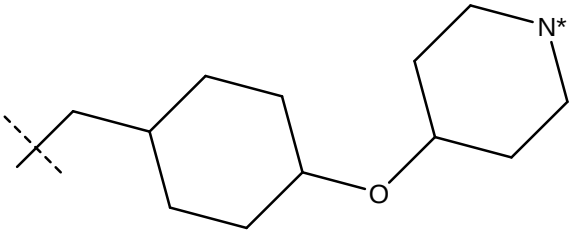
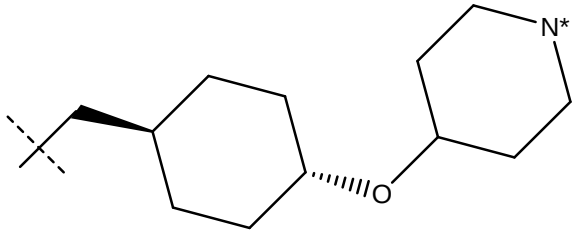
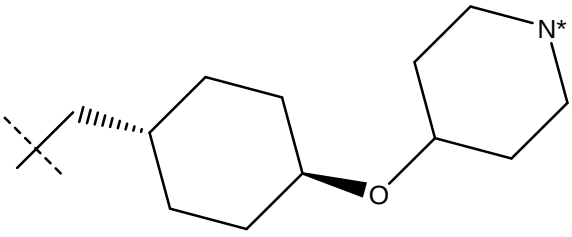
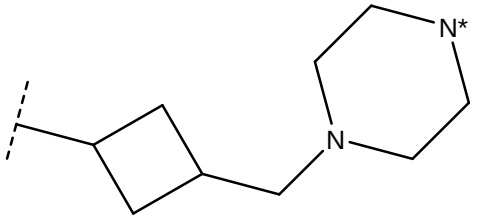
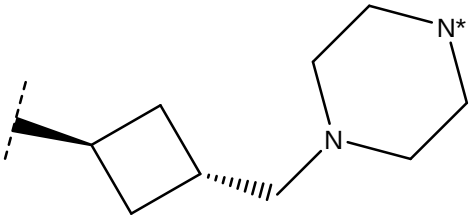
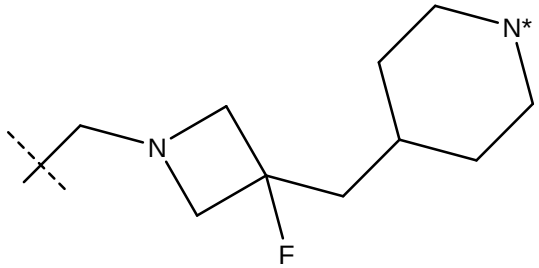

N*
N
N
,

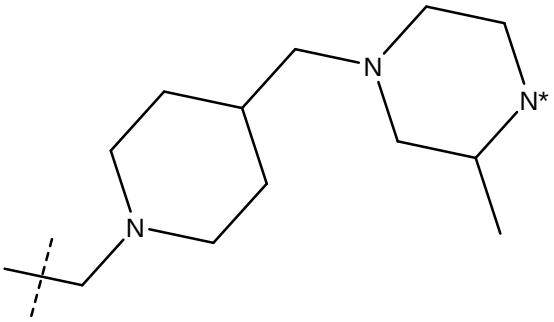

N*
N
N
,

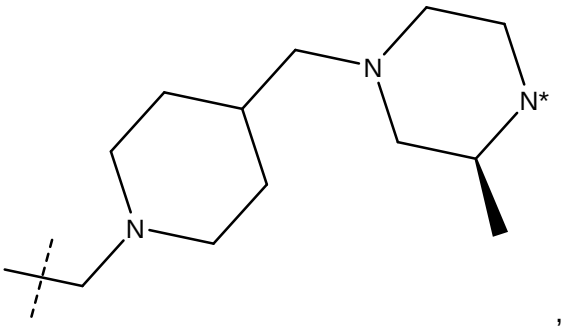

O
N
N*
,

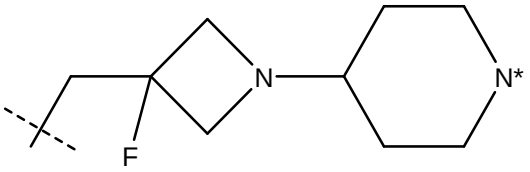

N
N*
N
,

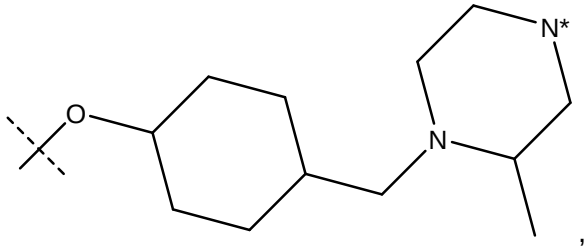

O
N
N*
,

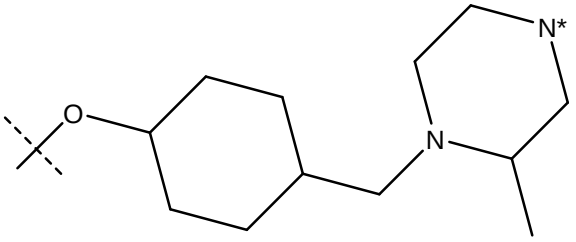

N
N*
N
,

N
N*
O
,

N*
O
,

N*
O
,

N*
N
N
,

F
F
N
N*
,

N*
O
,

N*
O
,

N*
O
,

N*
N
,

N*
N
,

N*
N
F
,

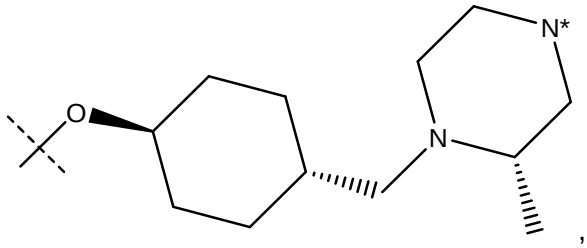

N
N*
N
,

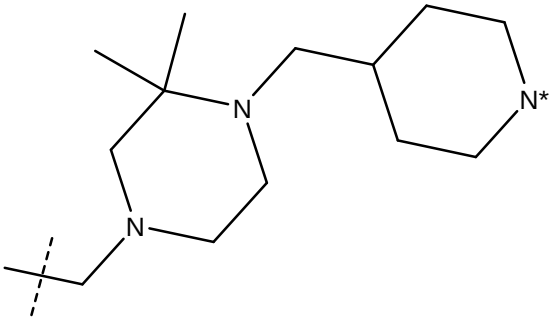

N
N*
N
,

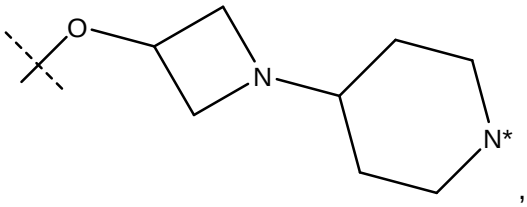

N
N*
F
,

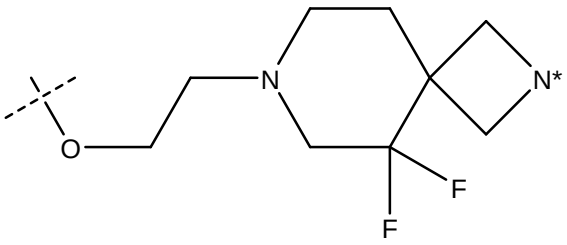

N*
O
N
,

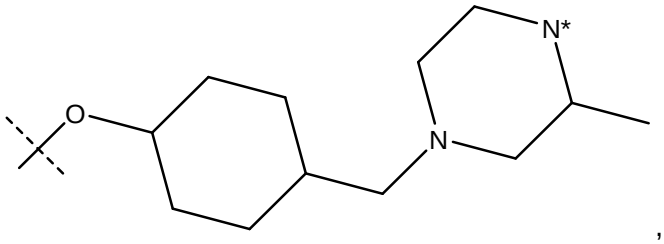

N*
O
N
,

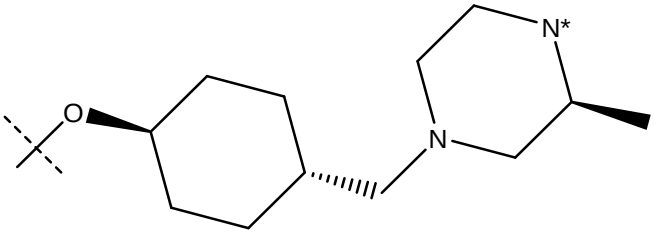

N*
O
N
,

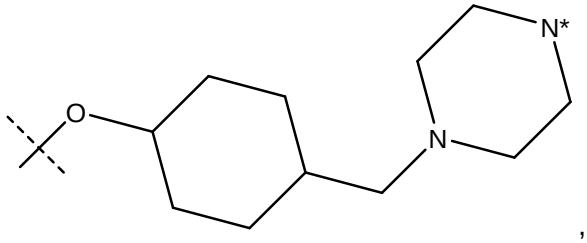

N
N*
N
,

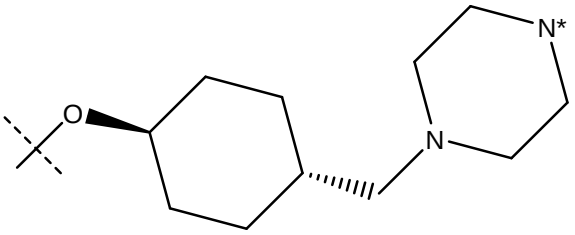
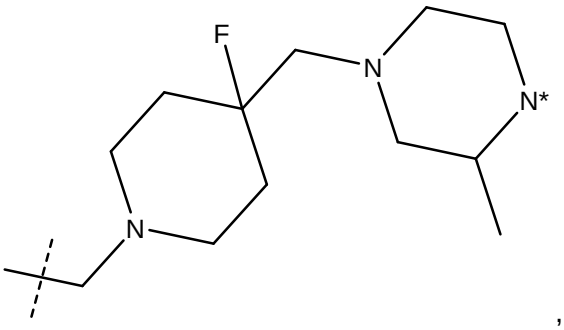
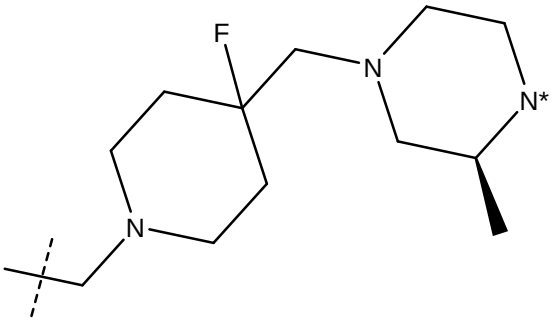
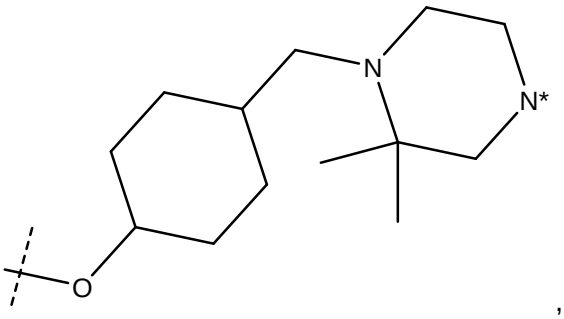
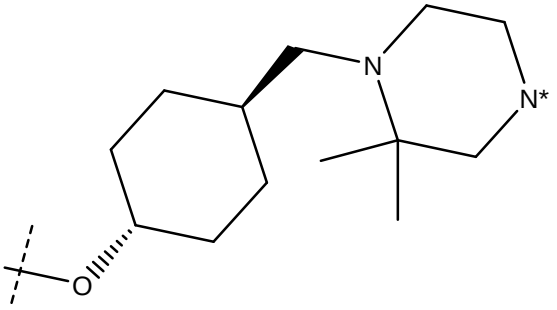
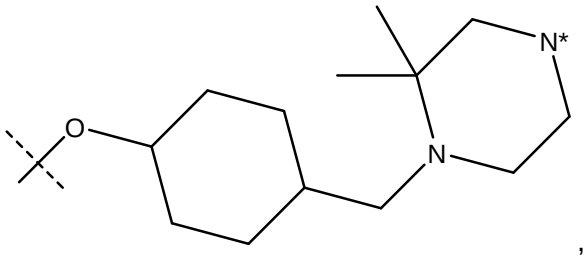
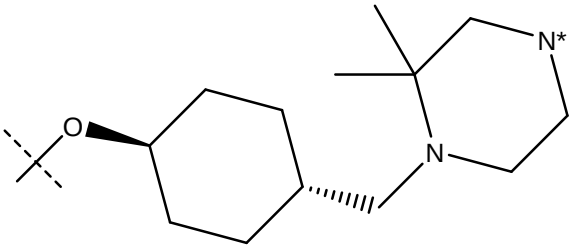
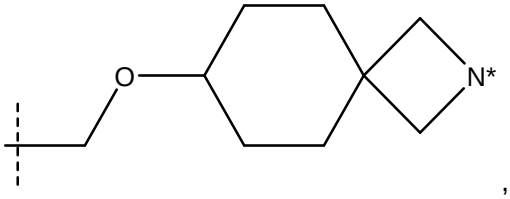
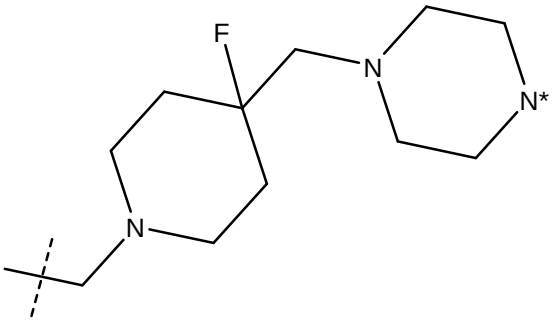
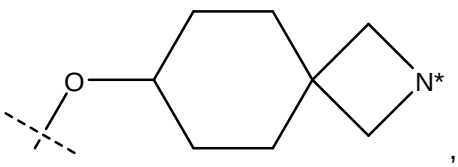

O
N
N*
,

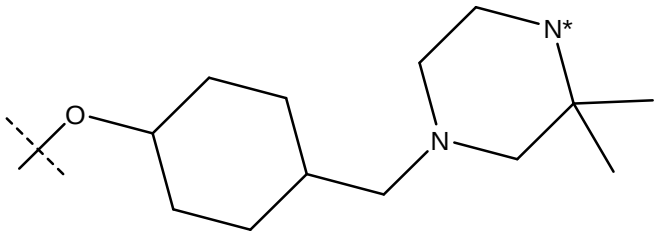

N
N*
O
F
F
,


N*
O
N
,

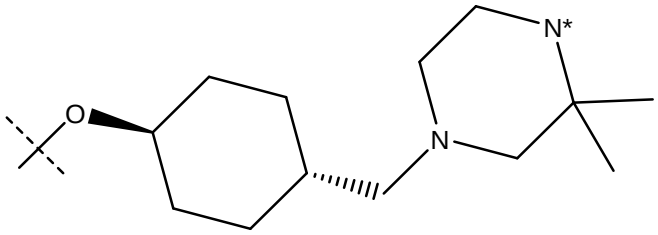

N*
O
N
,


N*
O
N
,


O
N
N*
,

F
N
N
N*
,

F
N
N
N*
,

O
N
N*
,

O
N
N*
,

O
N
N*
,

O
N
N*
,

O
N*
,

F
N
N
N*
,

O
N*
,

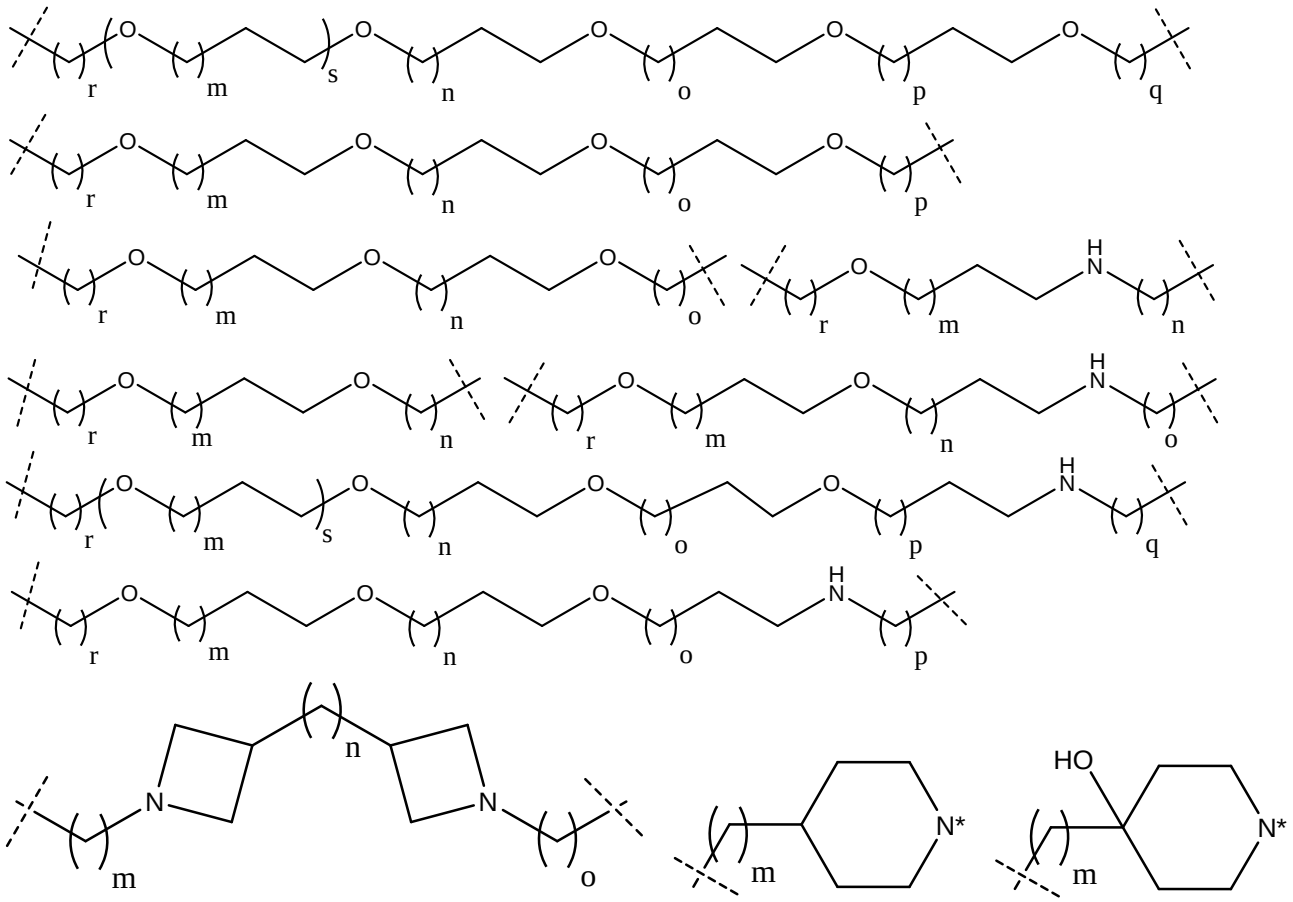


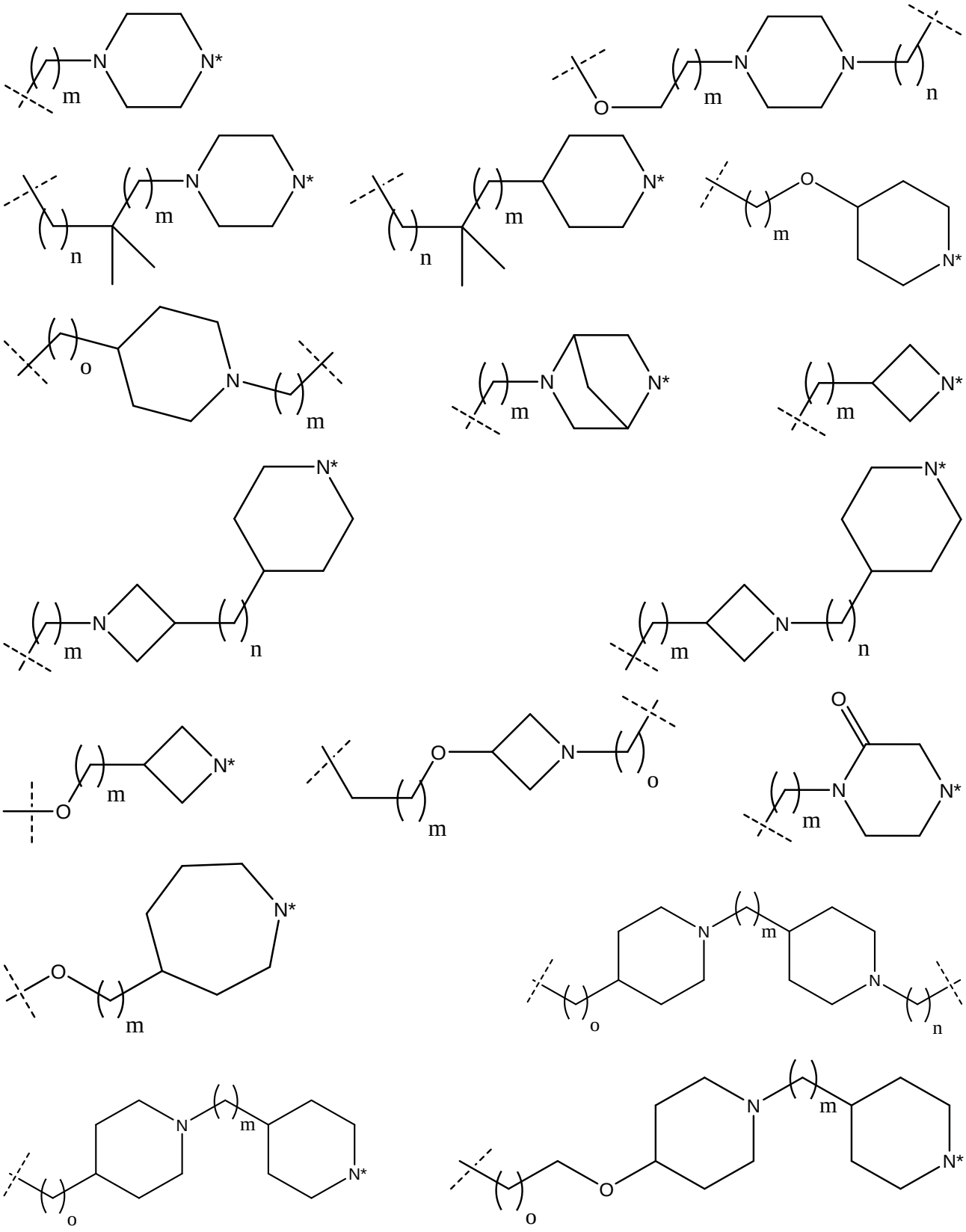
o

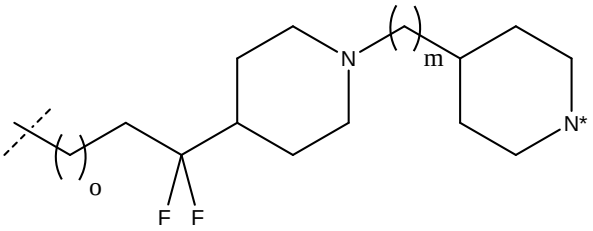


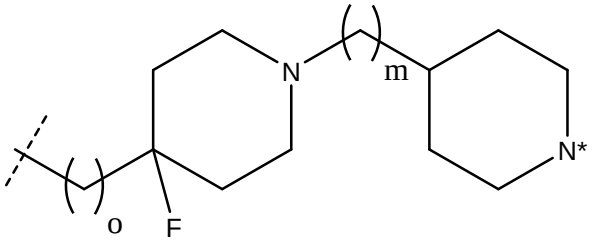
, en donde N* es un átomo de nitrógeno que está unido covalentemente o compartido con el ULM o el PTM, C* es un átomo de carbono que está unido covalentemente o compartido con el ULM o el PTM, y  representó el punto de unión al CLM o al PTM.

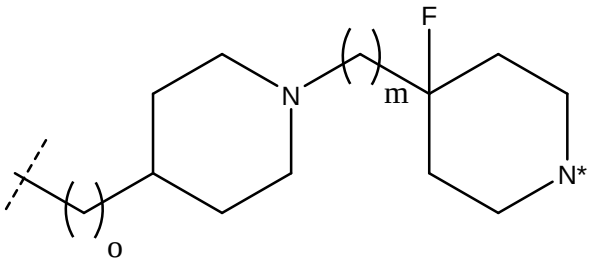
[0145] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, la unidad A^L del enlazador (L) comprende una estructura que se selecciona del grupo que consiste en:

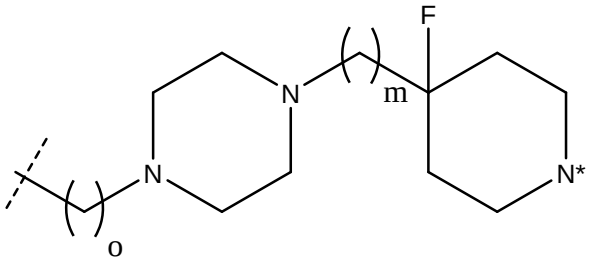


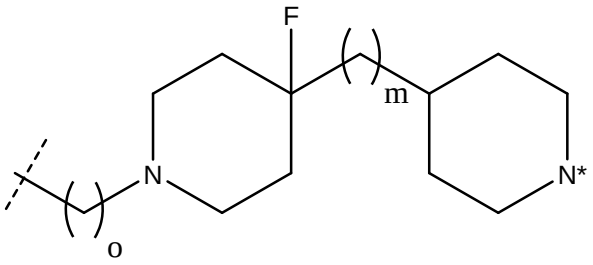


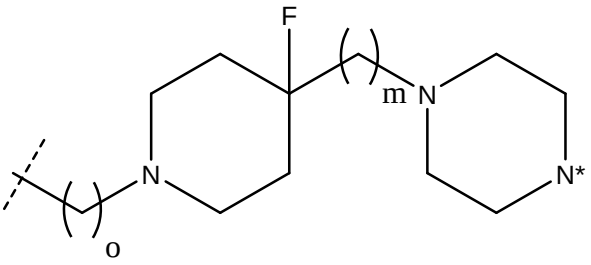


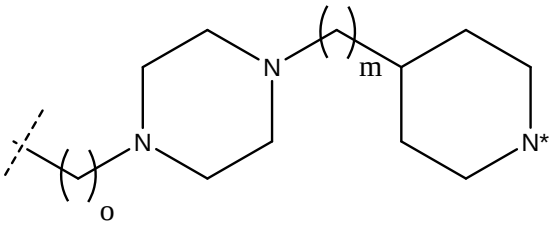


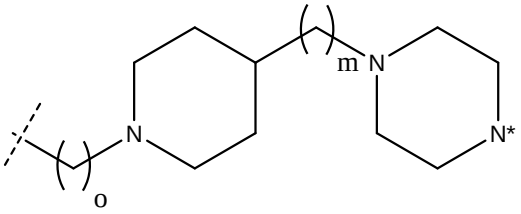


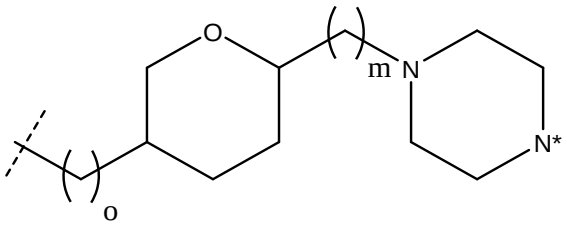


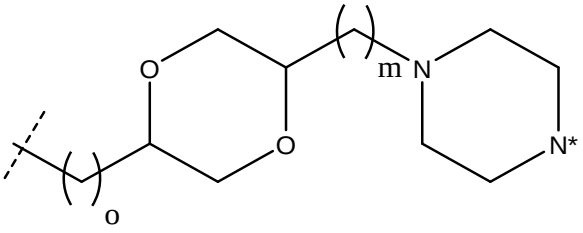




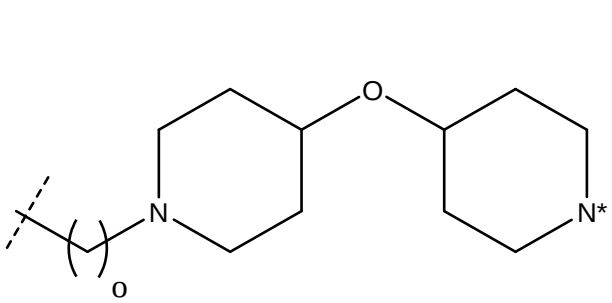


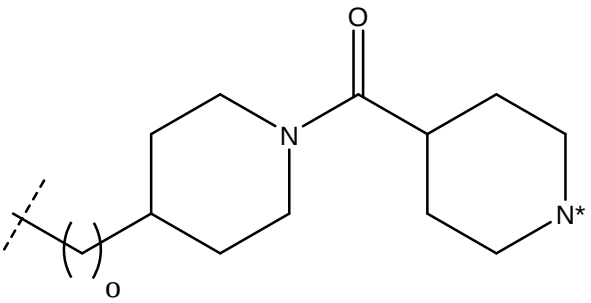


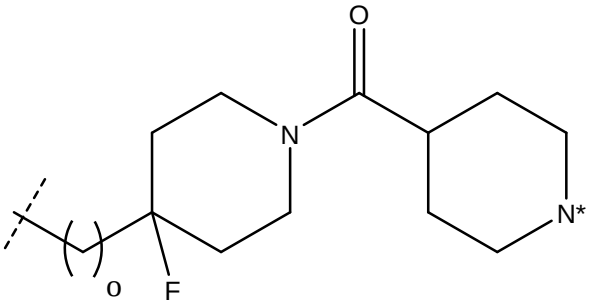


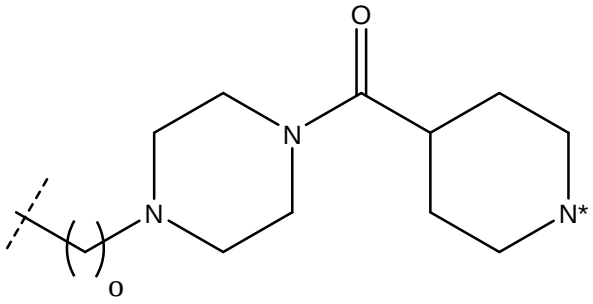


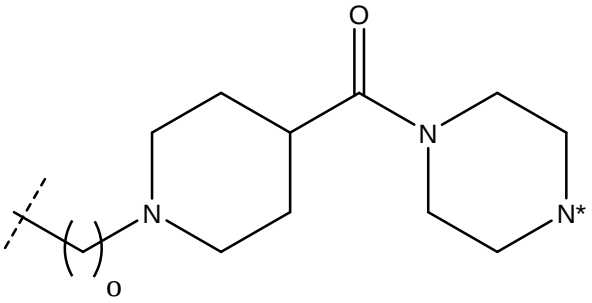
5

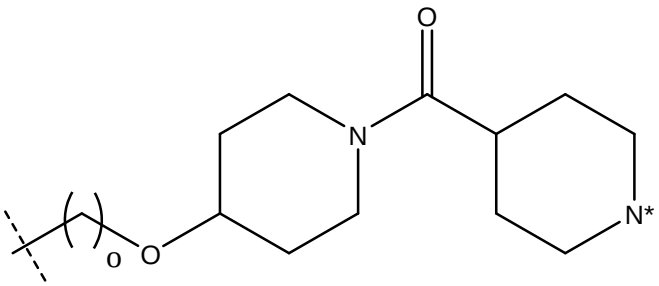


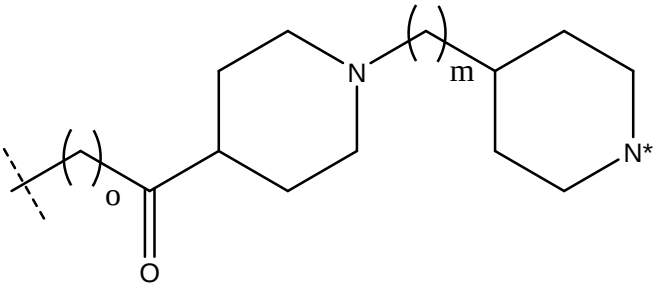


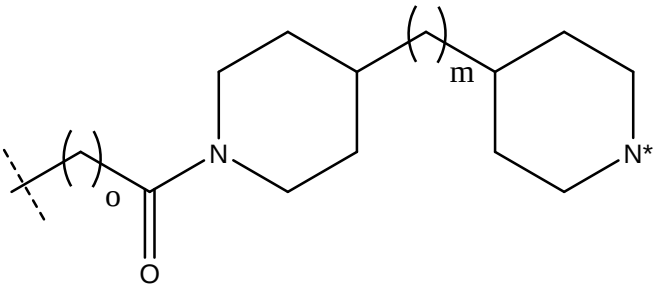

O
N
N*
o
F

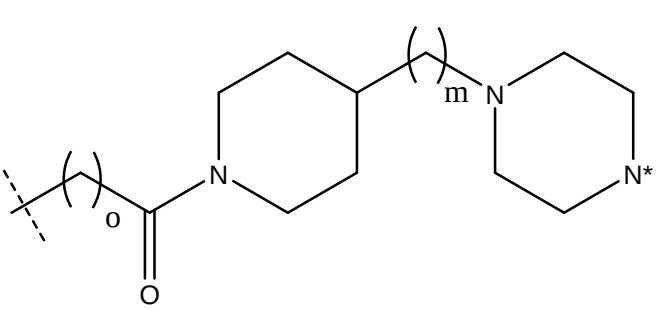

O
N
N*
N
o

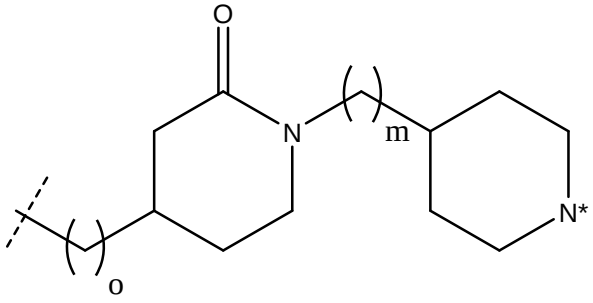

O
N
N*
N
o

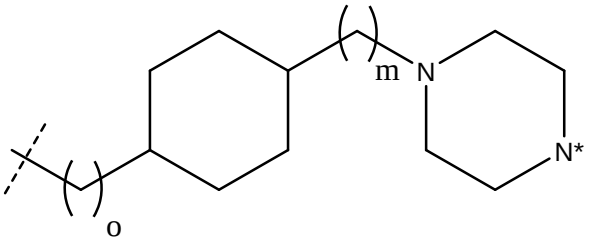

O
N
N*
o
O

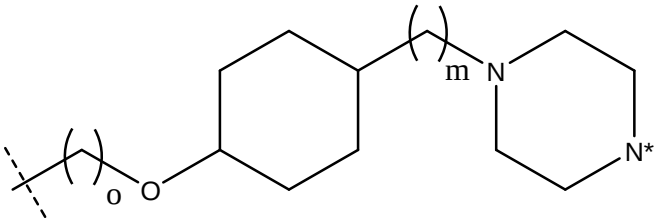

N
m
N*
o
O

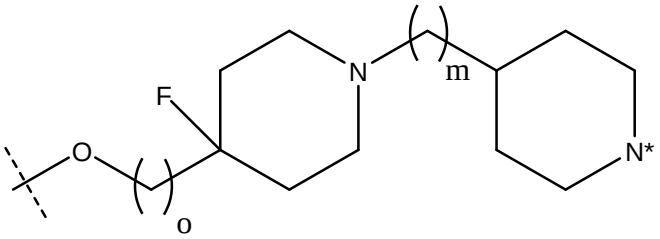

m
N
N*
o
O

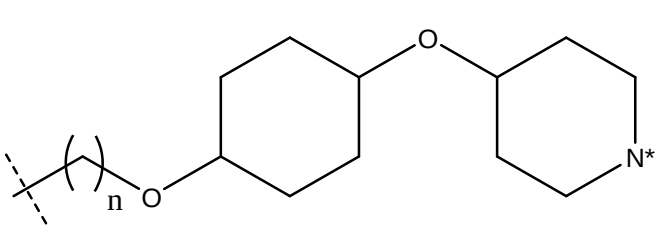

m
N
N
N*
o
O

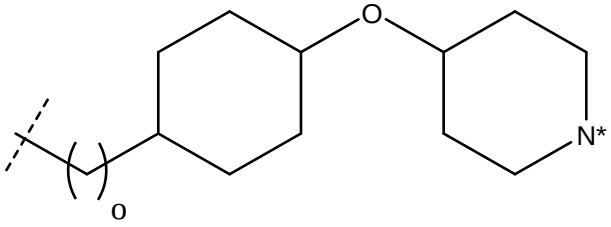

O
N
m
N*
o

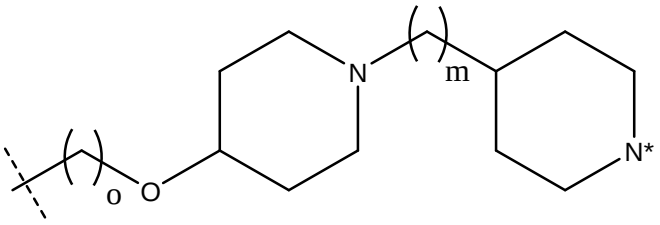


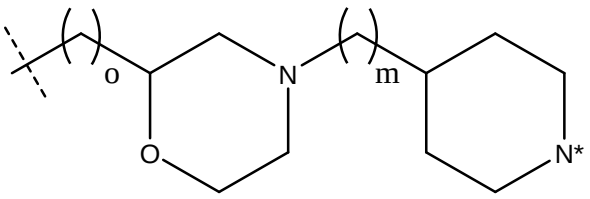


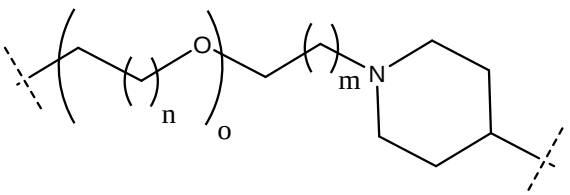


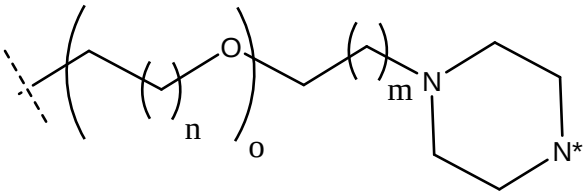




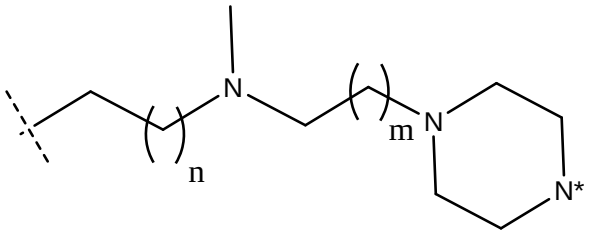


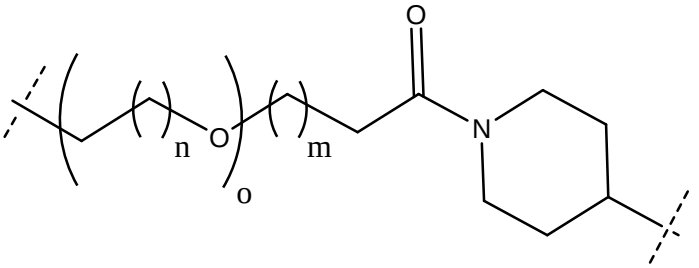


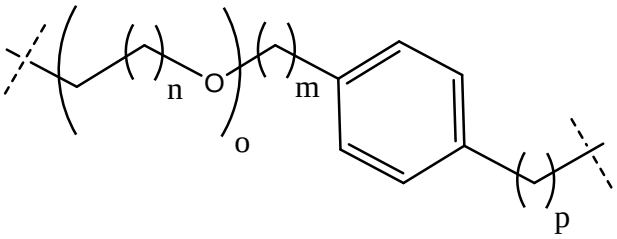


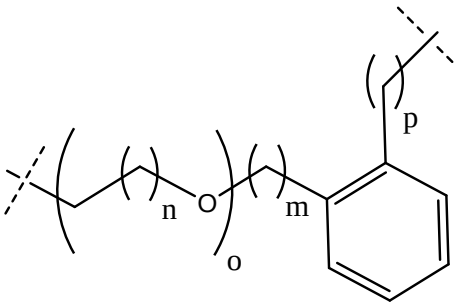


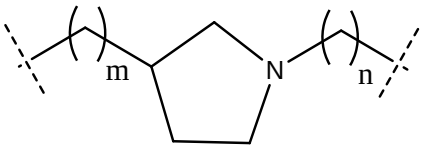
5

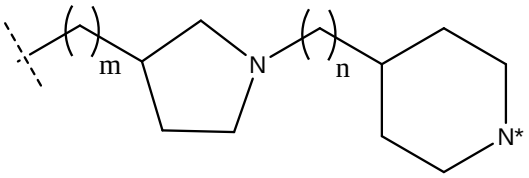


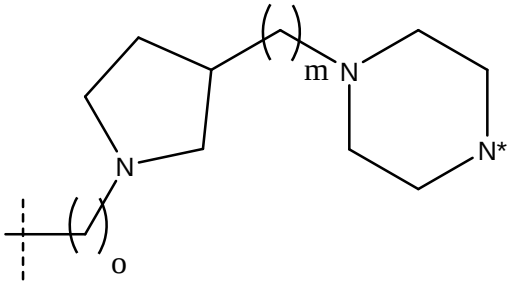


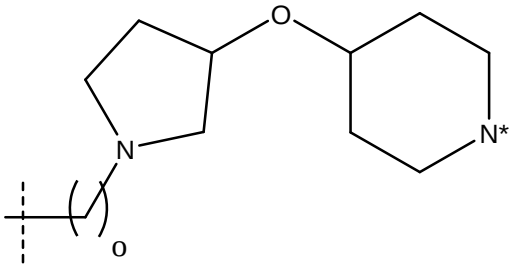


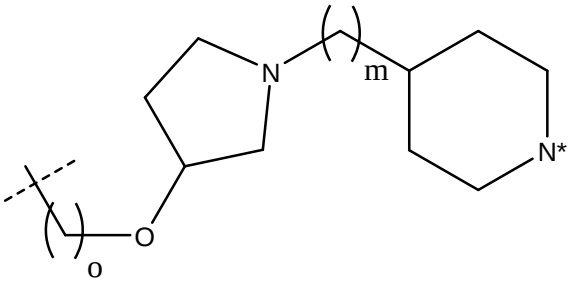


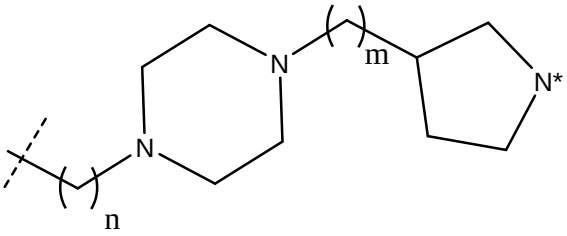


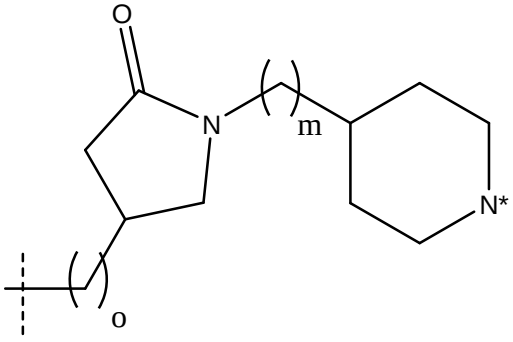


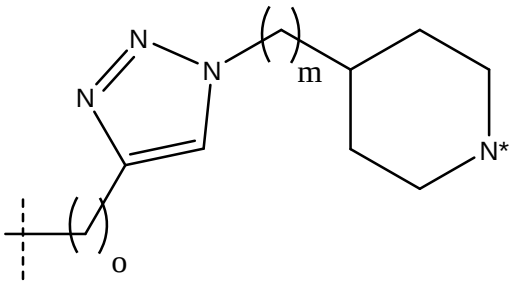


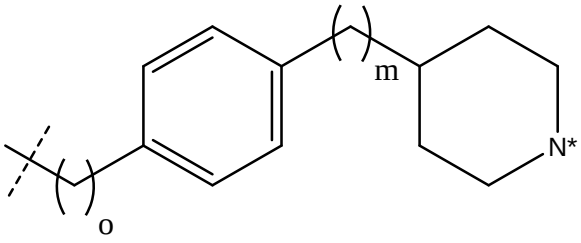


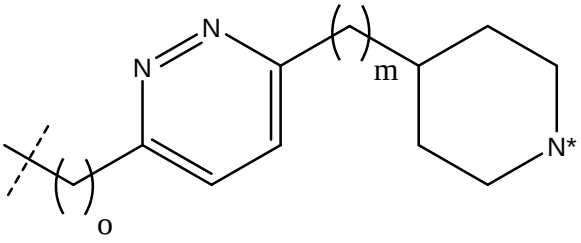


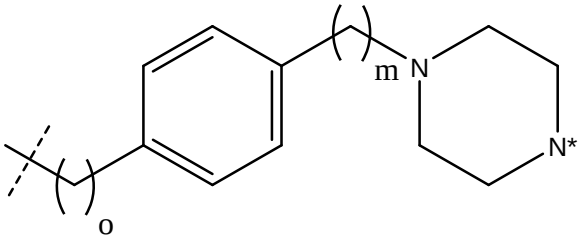


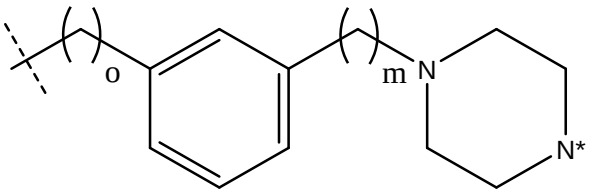


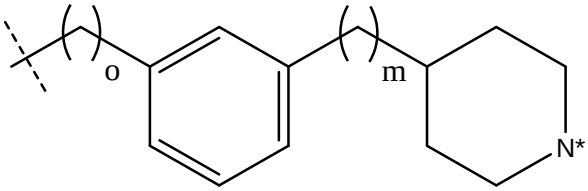


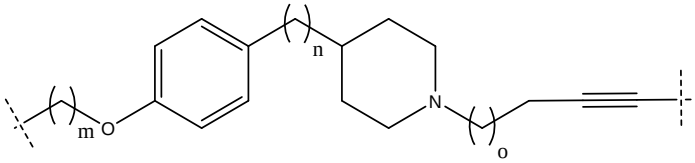


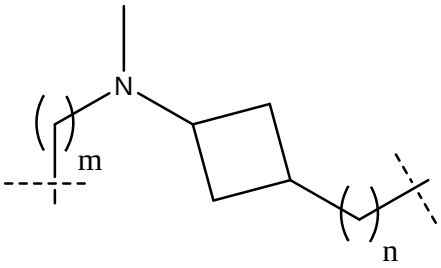


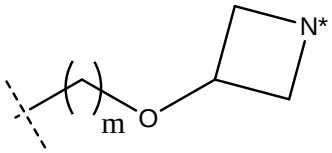


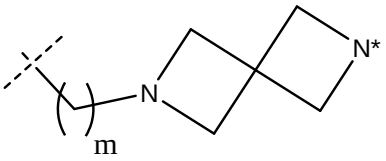


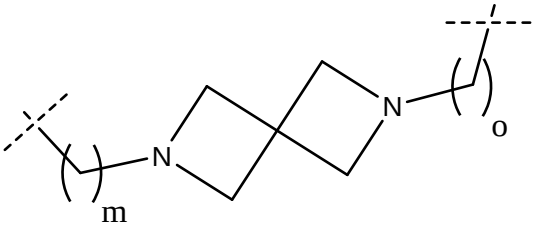


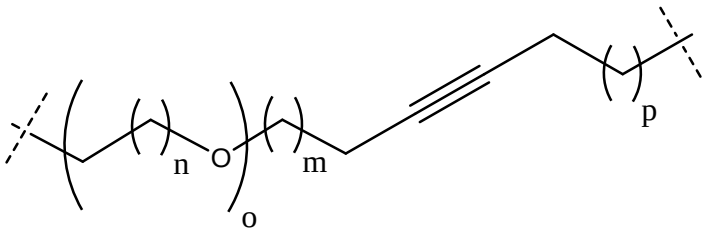




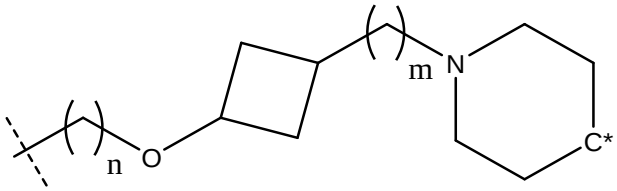


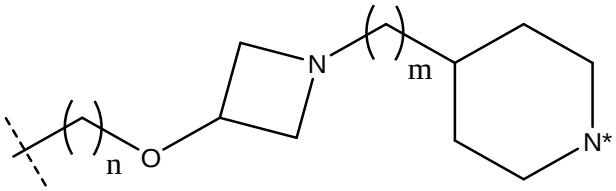


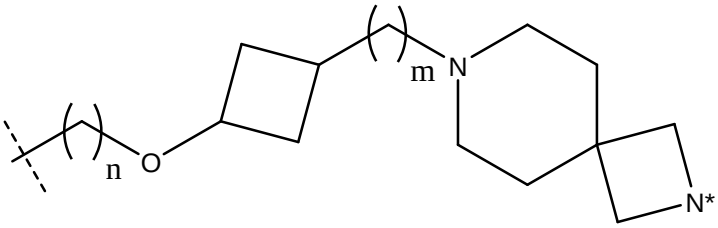


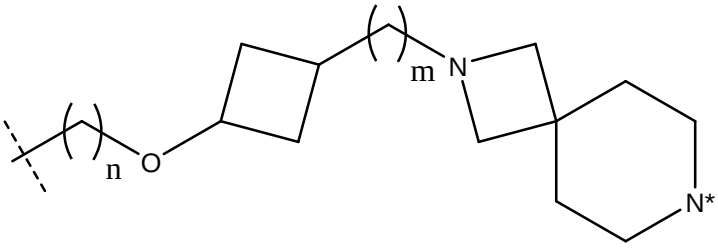


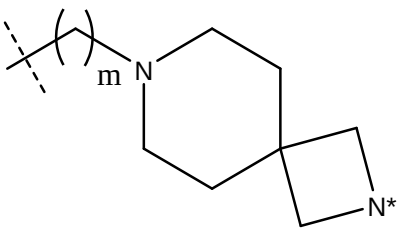
5

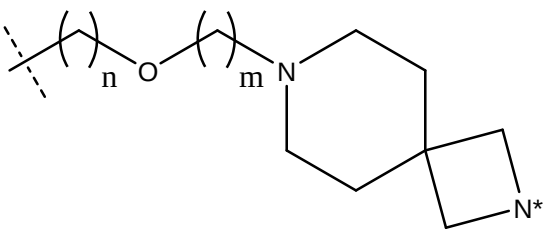


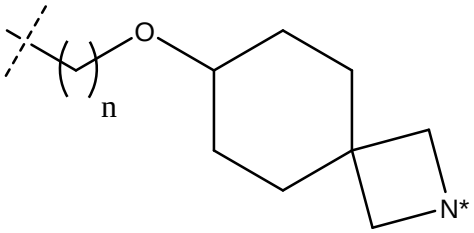


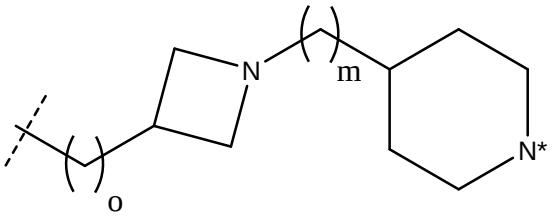


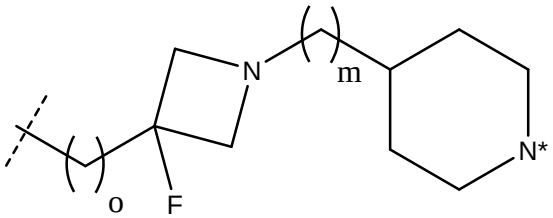


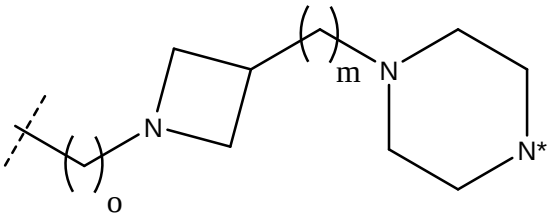


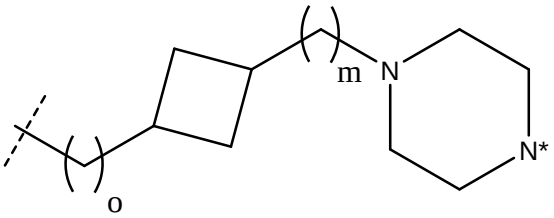


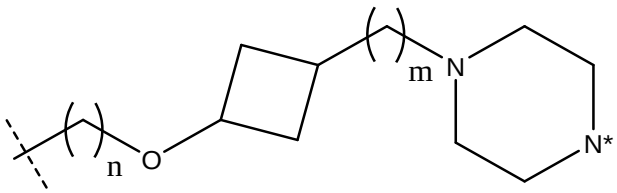


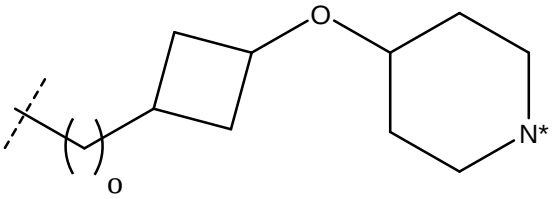


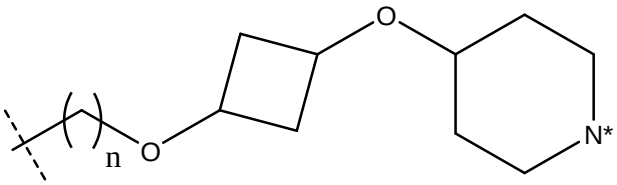


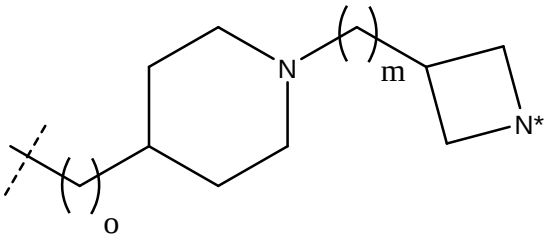


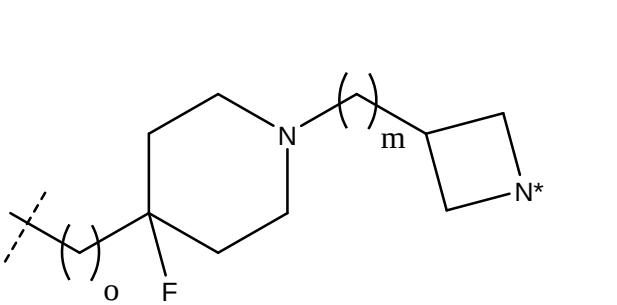


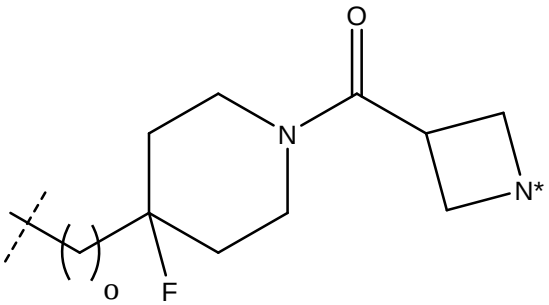


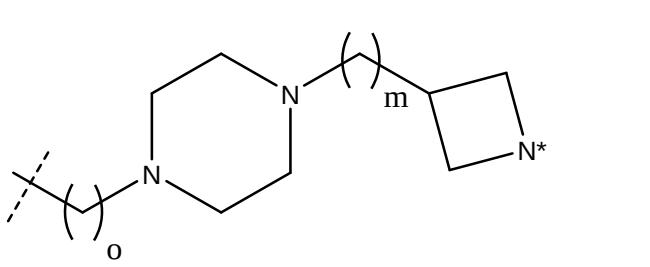


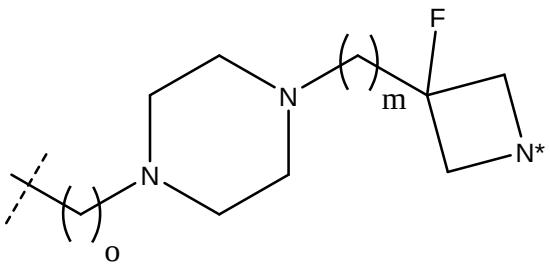


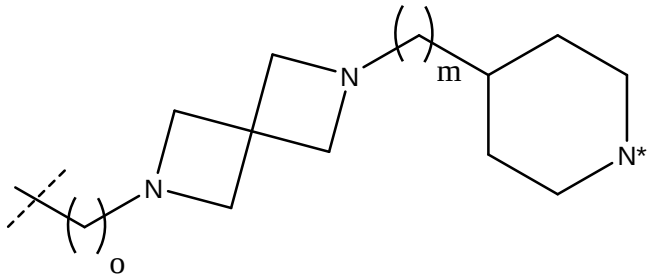












,

en donde:

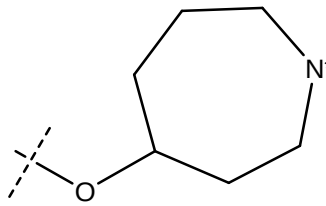
el enlazador está opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno y metilo (preferentemente halógenos que se seleccionan independientemente);

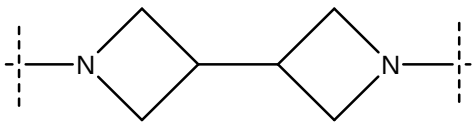
C* es un átomo de carbono que está unido covalentemente o compartido con el CLM o el PTM;

N* es un átomo de nitrógeno que está unido covalentemente o compartido con el ULM o el PTM; y

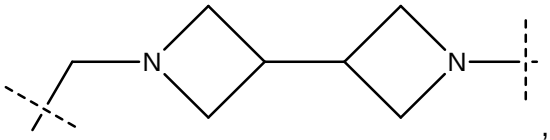
cada m, n, o, p, q y r es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 (preferentemente, independientemente 0, 1, 2 o 3).

[0146] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, la unidad A^L del enlazador (L) se selecciona de:

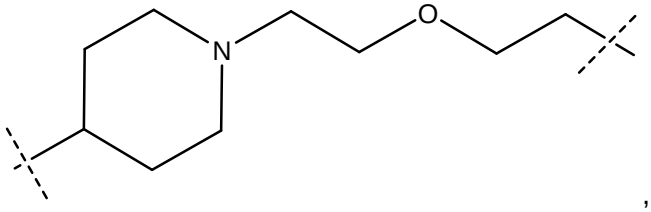




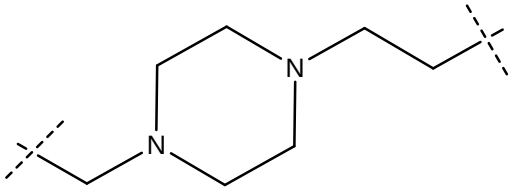
,



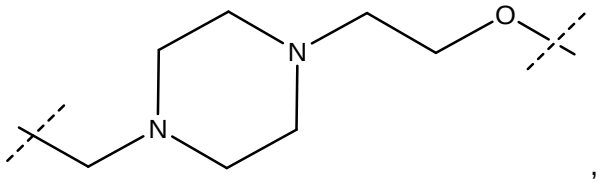
,



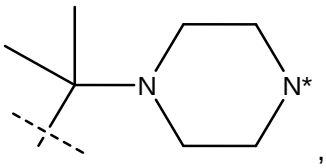
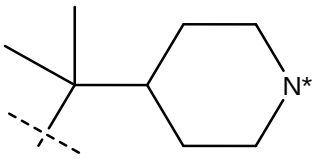
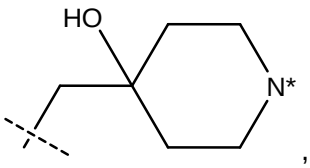
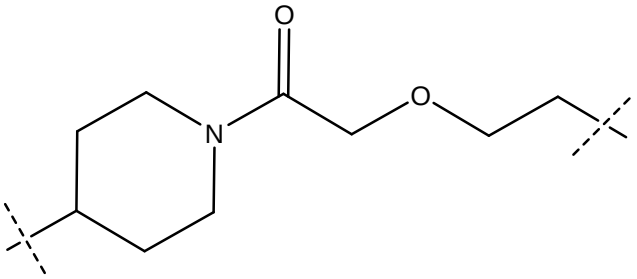
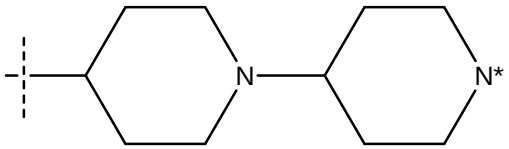
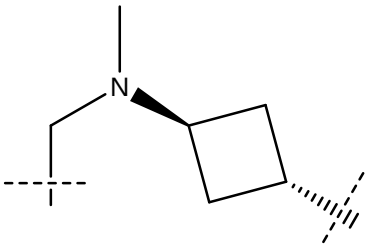
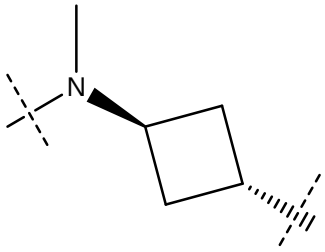
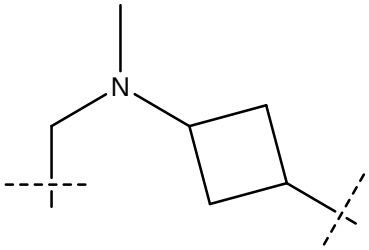
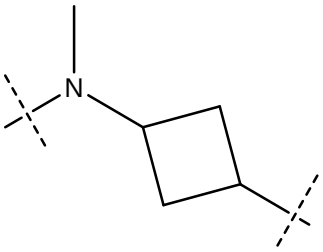
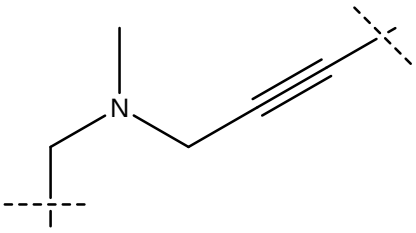
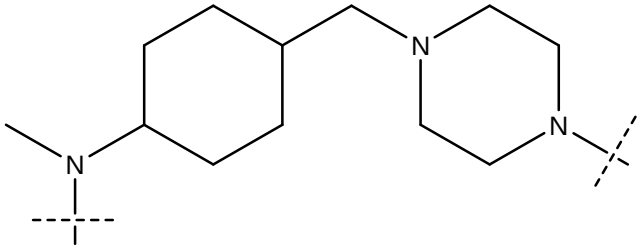
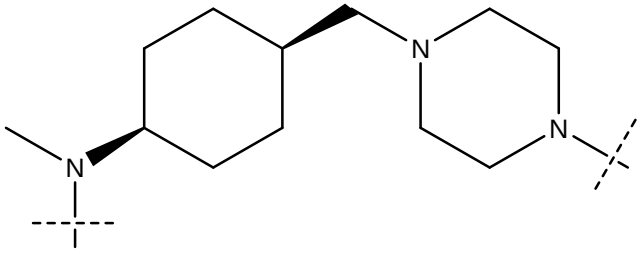
,

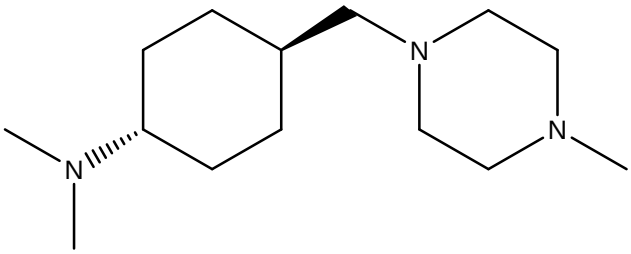
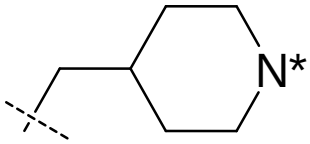
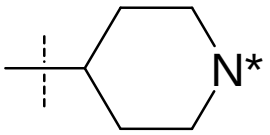
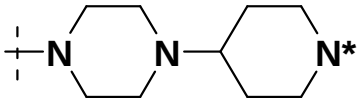
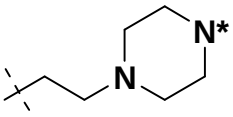
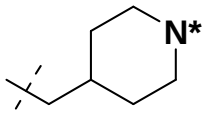
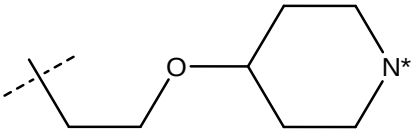
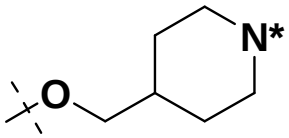
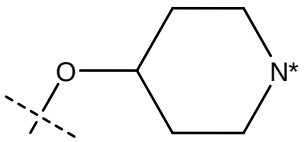
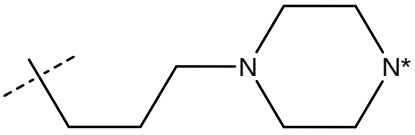
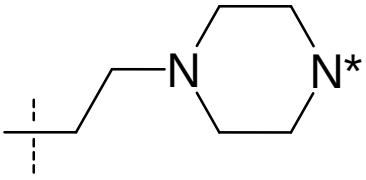
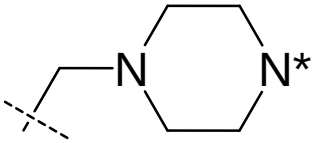
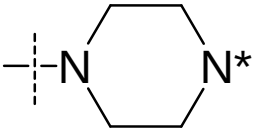
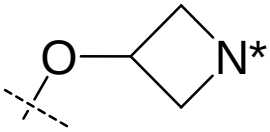
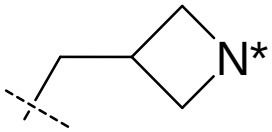
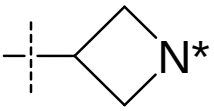
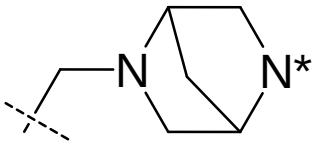


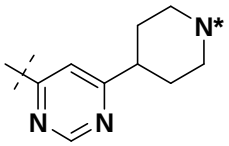
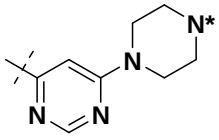
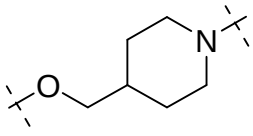
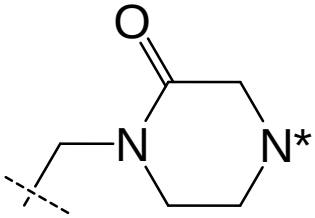
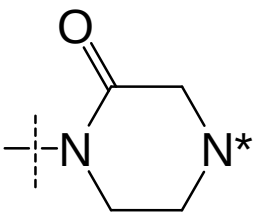
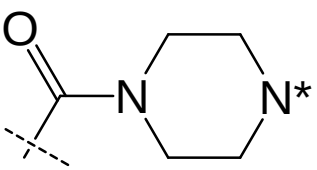
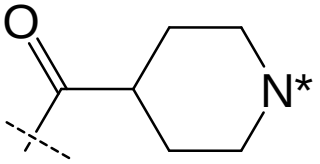
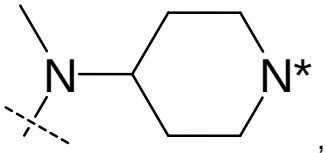
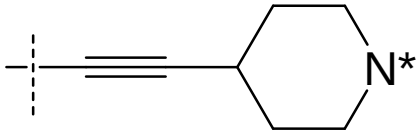
,



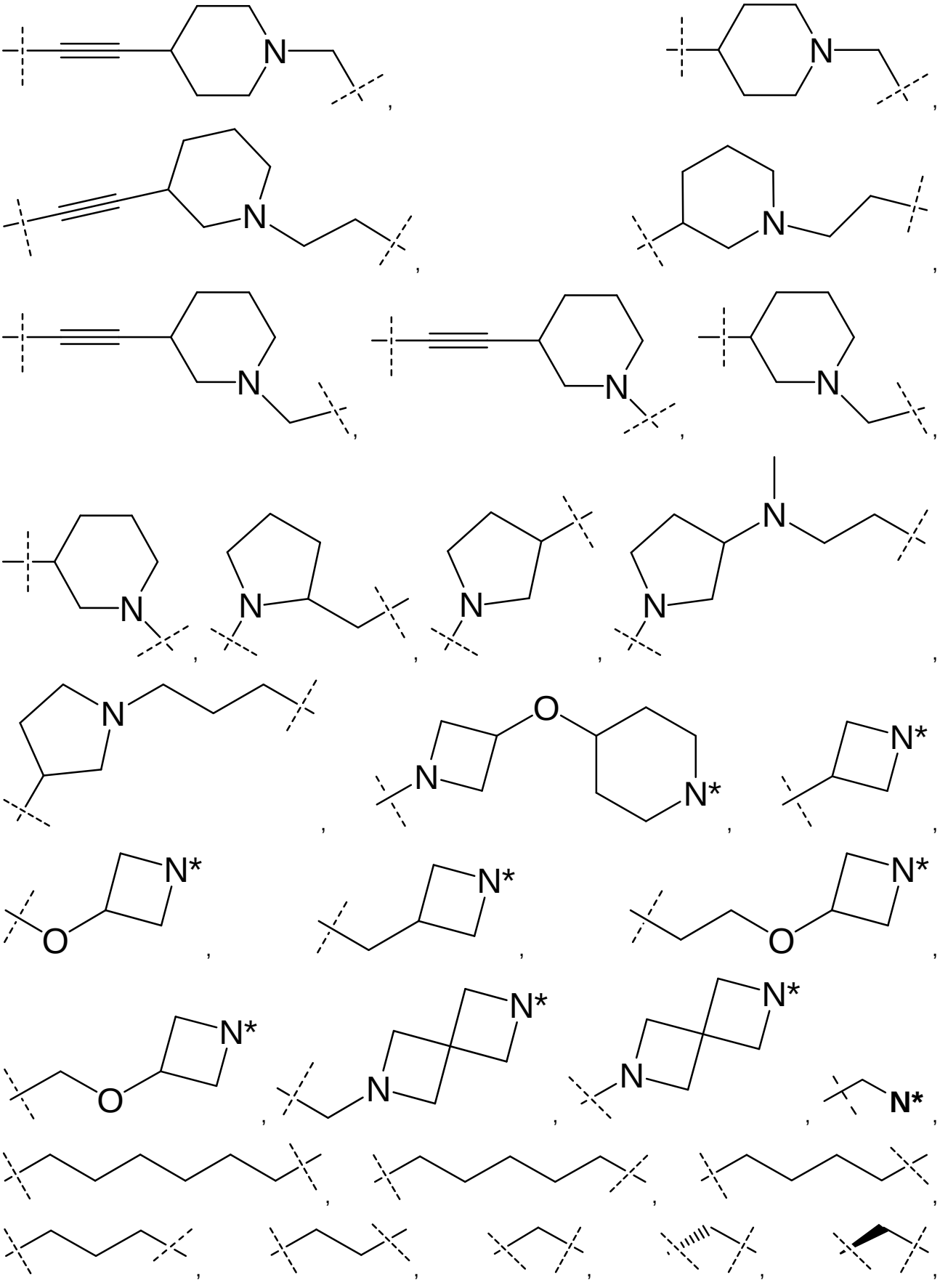
,

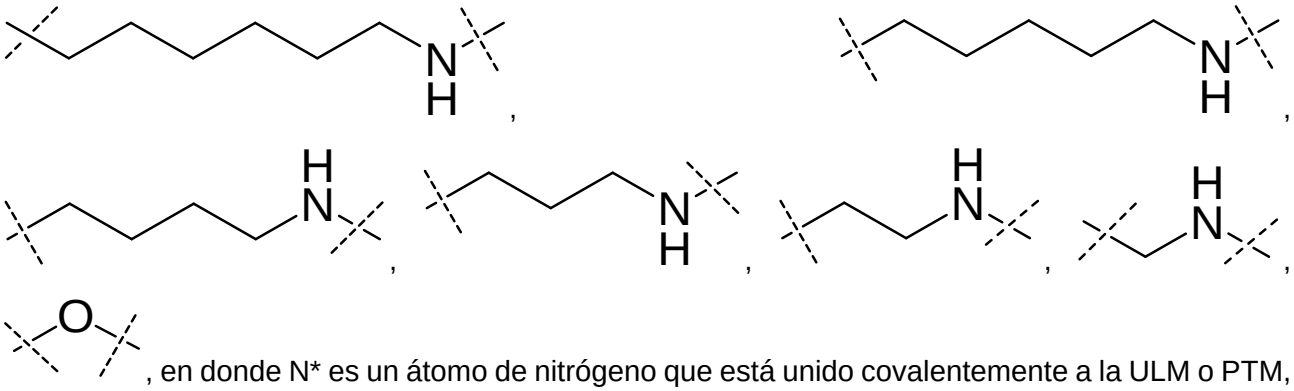

N
N*
,

N*
,

HO
N*
,

O
O
N
,

N
N*
, ,

N
,

N
,

N
,

N
,

N
,

N
N
N
,

N
N
N
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

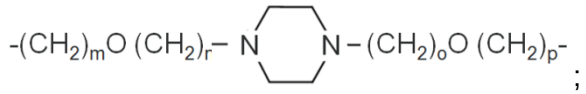
5

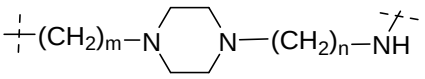


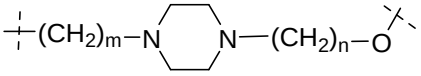


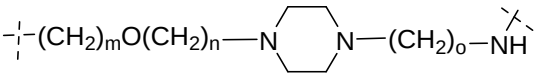
, en donde N* es un átomo de nitrógeno que está unido covalentemente a la ULM o PTM, o que se comparte con ULM o PTM.

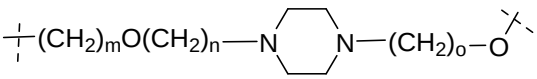
[0147] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, la unidad A^L del enlazador (L) comprende un grupo representado por una estructura general que se selecciona del grupo que consta de:

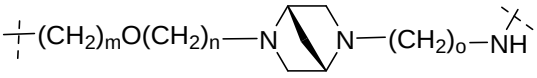

;

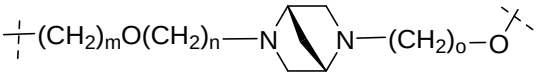

;

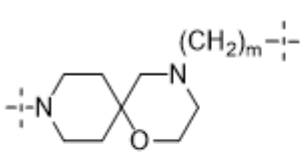

;

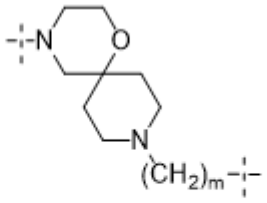

;

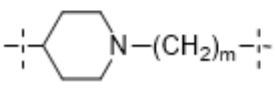

;

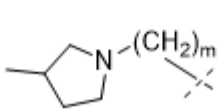

;

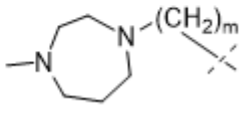


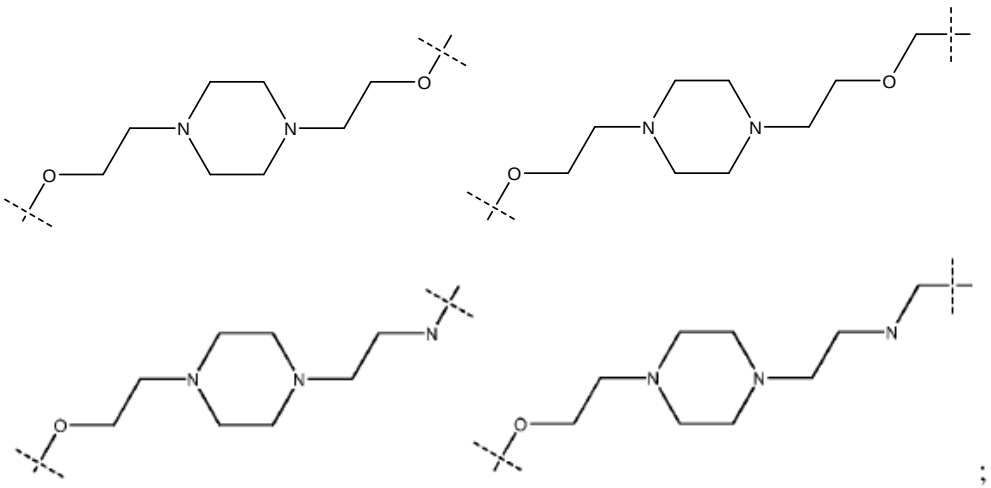

;

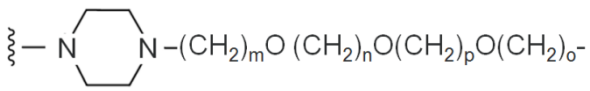

;


;


;







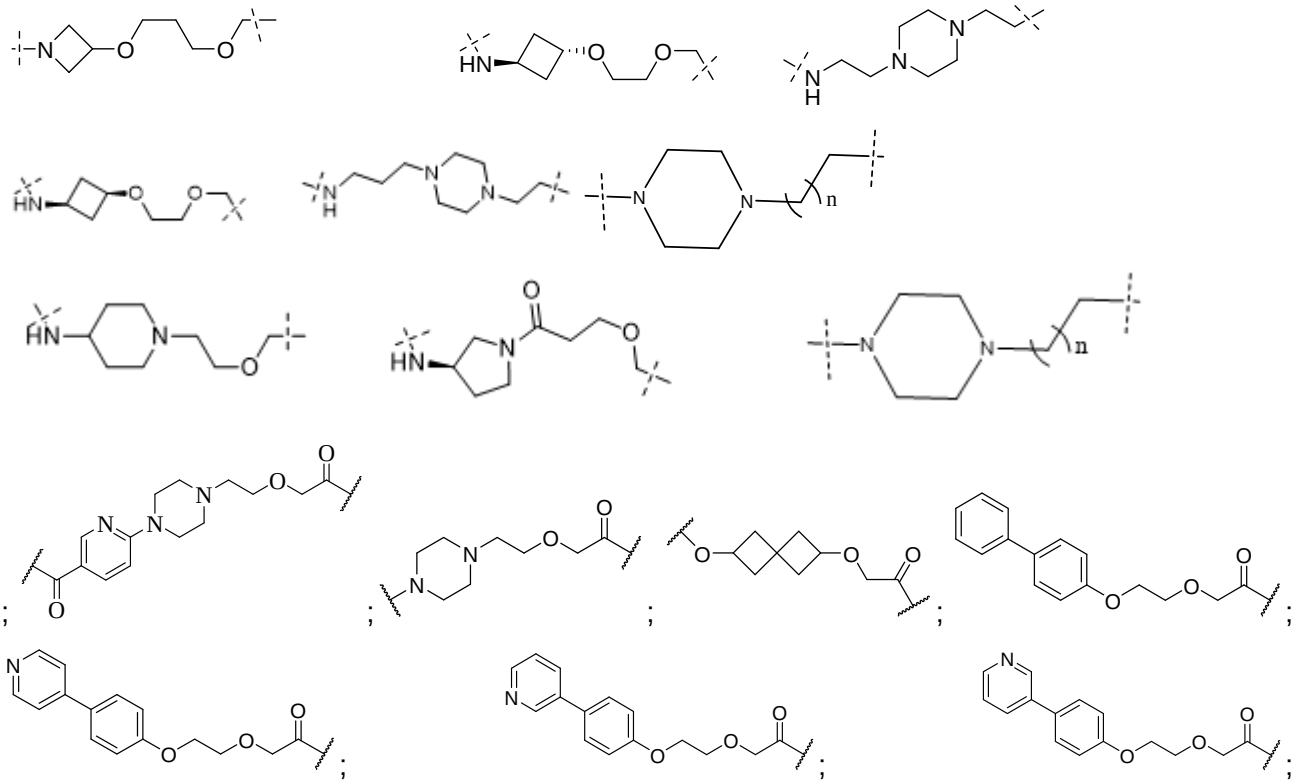
; y

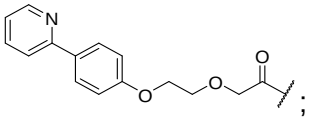
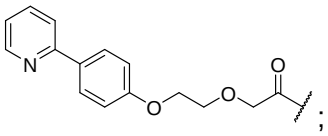
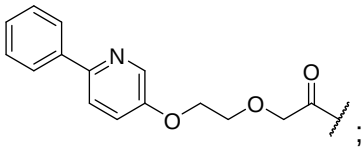
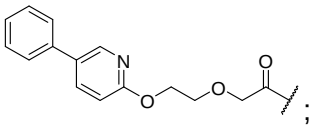
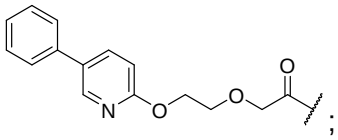
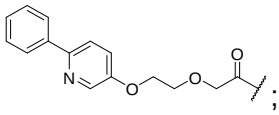
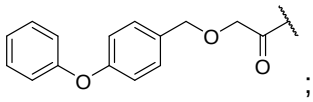
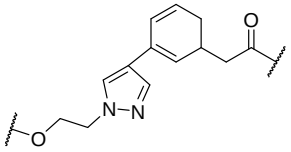
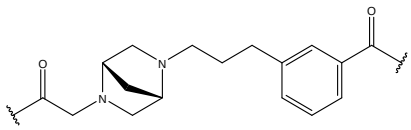
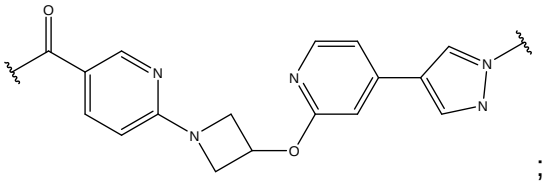
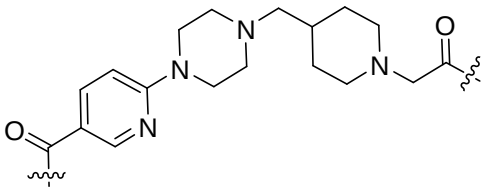
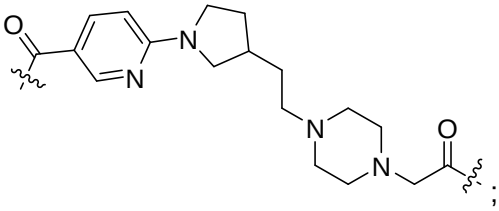
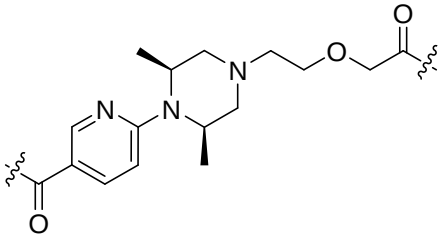
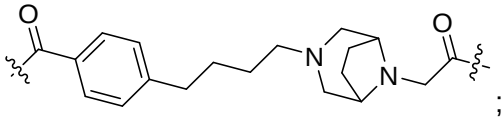
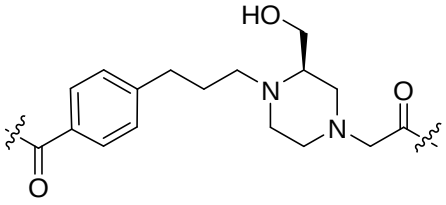
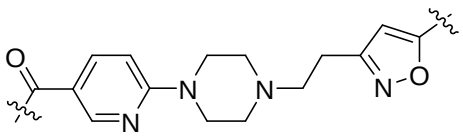
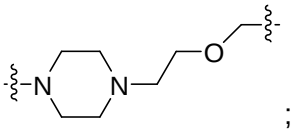
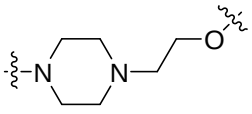
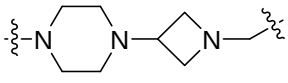
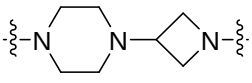
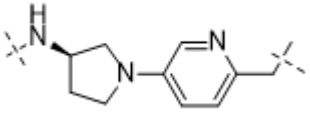
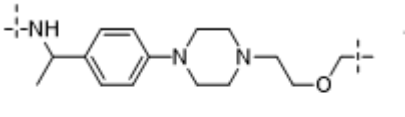
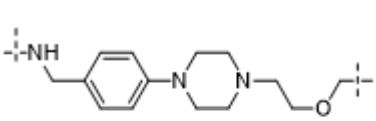
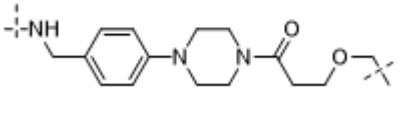
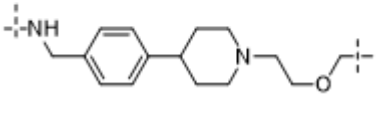
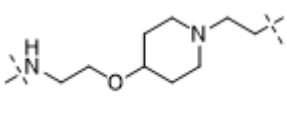
en donde

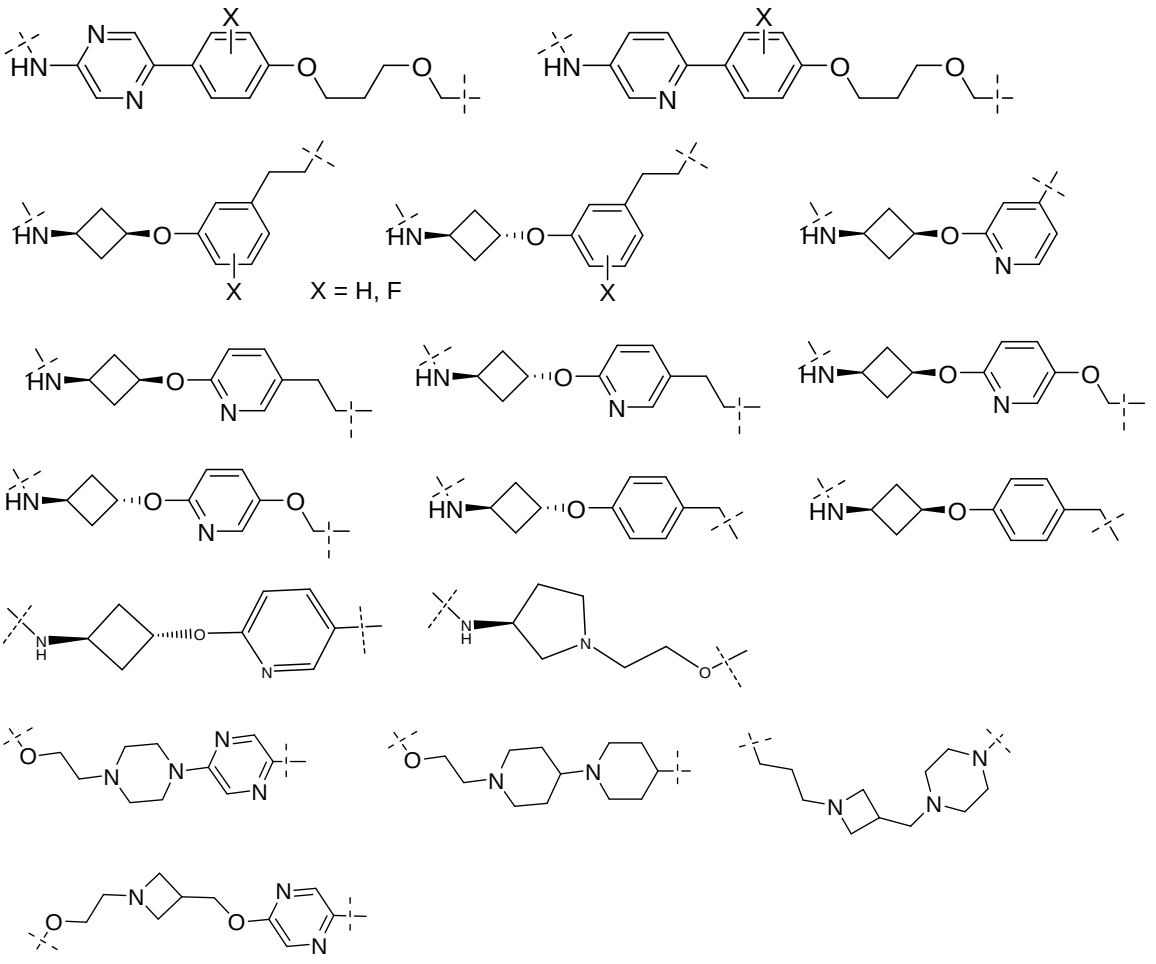
m, n, o, p, q y r del enlazador son independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20;

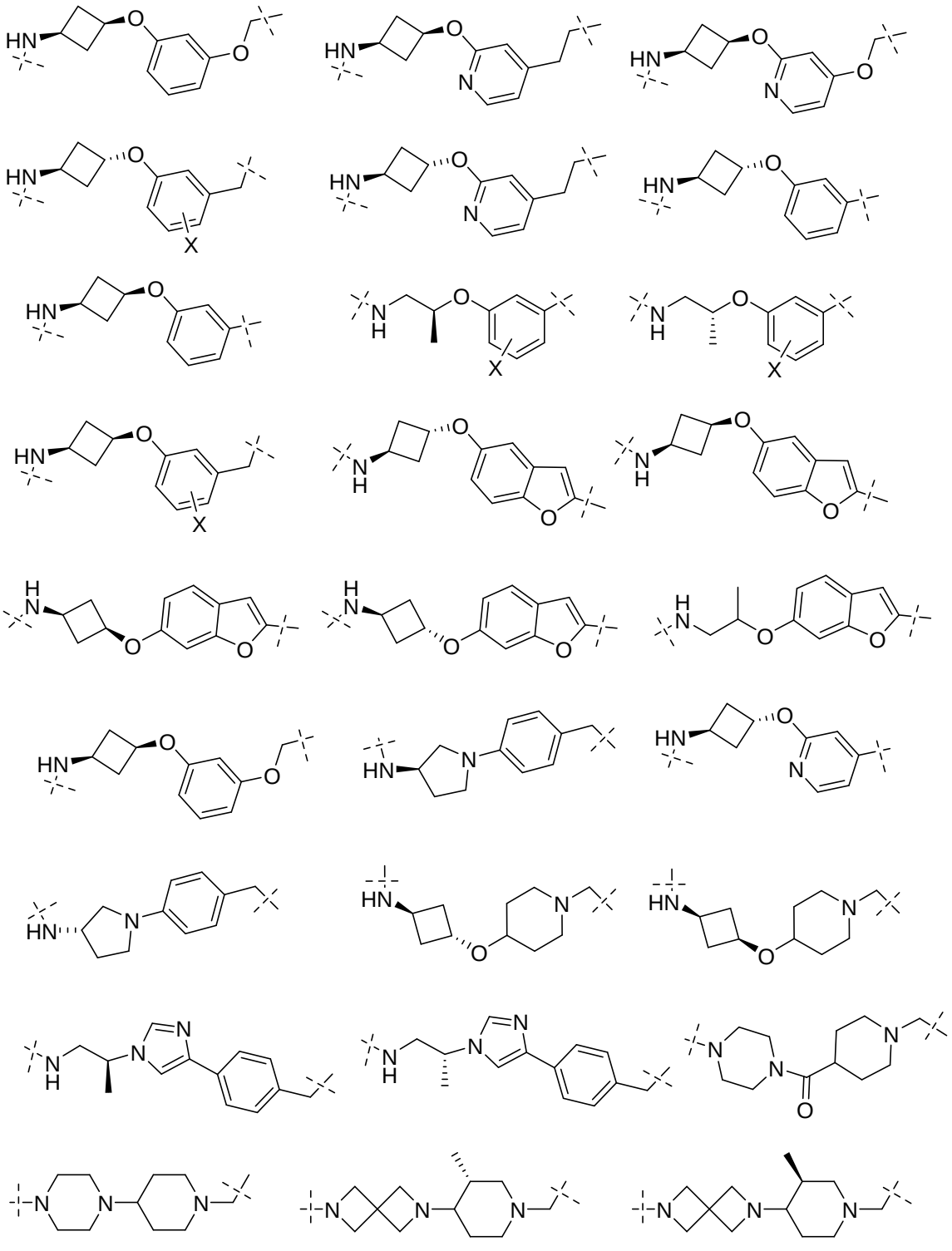
cuando m, n, o, p, q y r son cero, el enlace N-O u O-O está ausente,

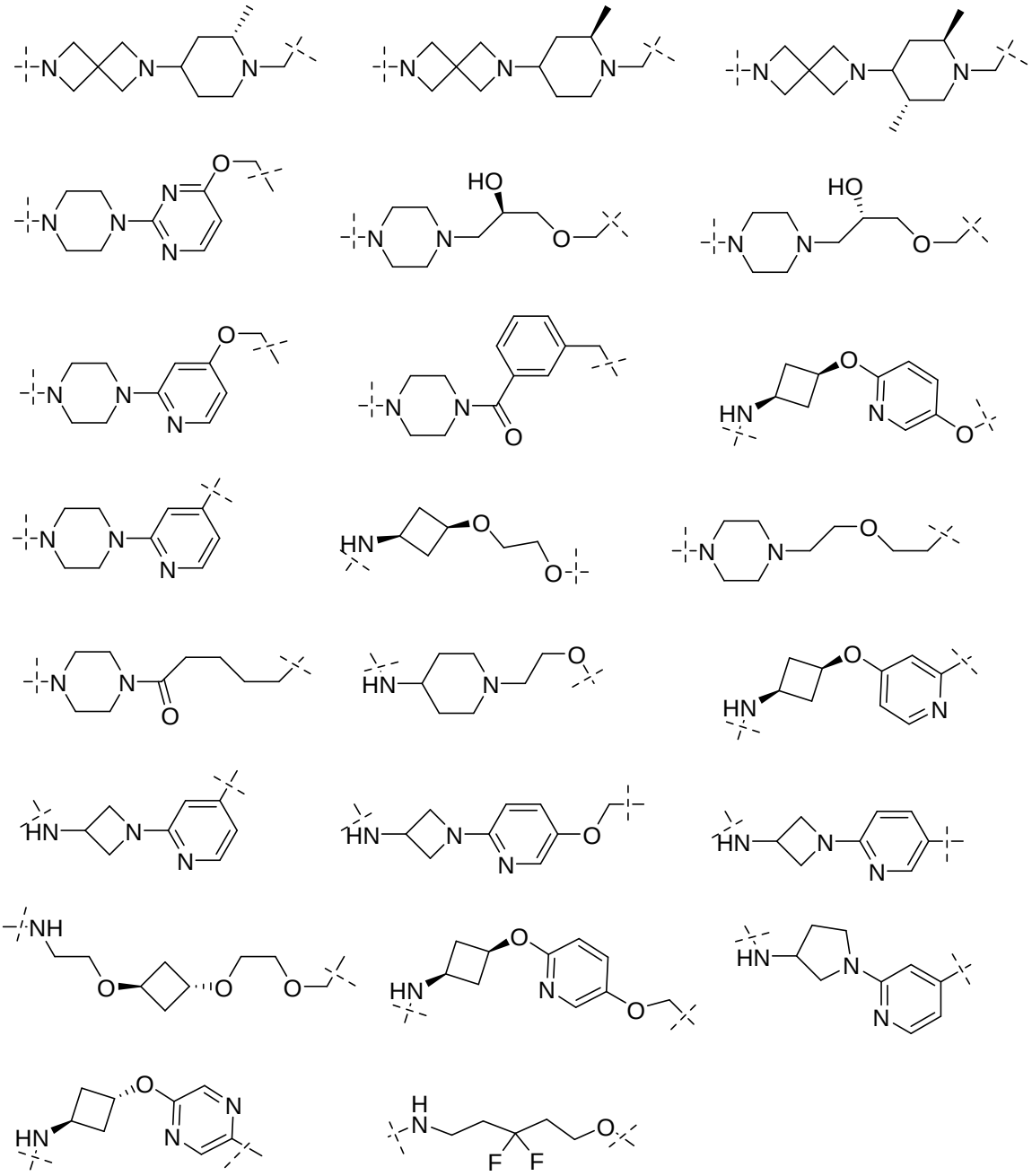
X del enlazador es H o F;




;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;



;

;

;

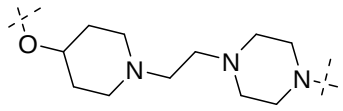
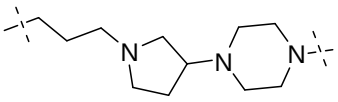
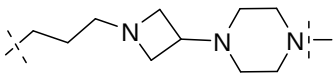
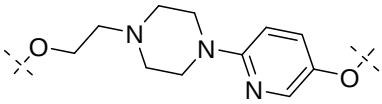
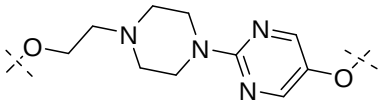
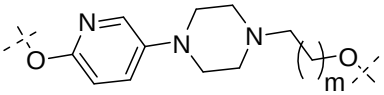
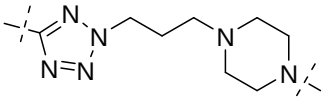
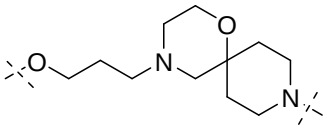
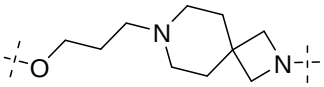
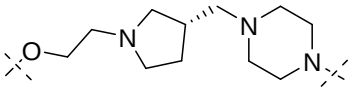
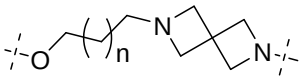
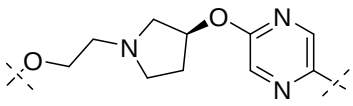
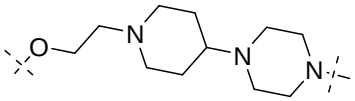
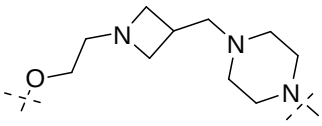
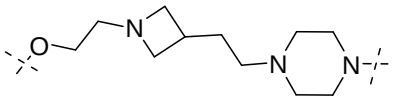
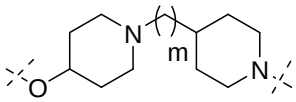
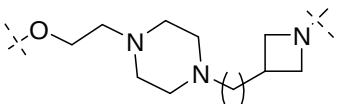
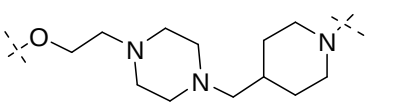
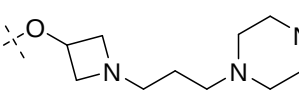
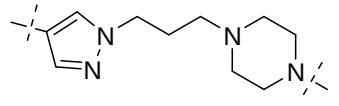
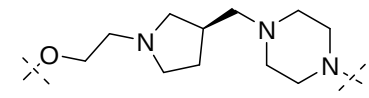
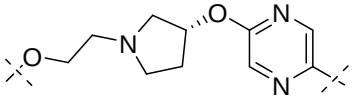
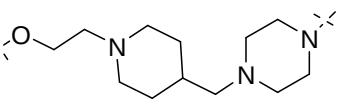
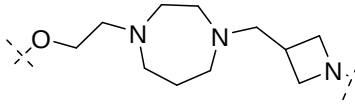
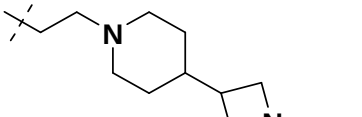
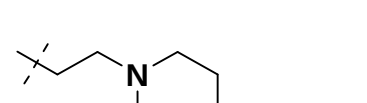

X = H, F

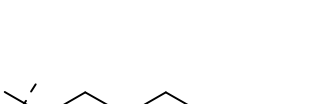


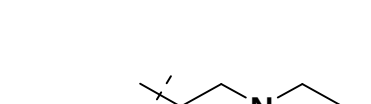
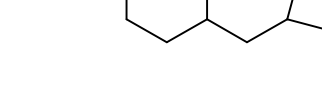


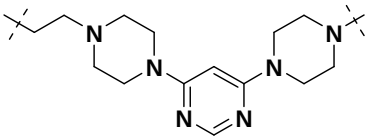
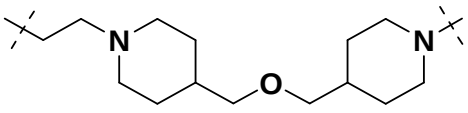
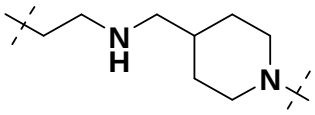
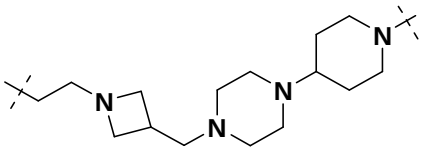
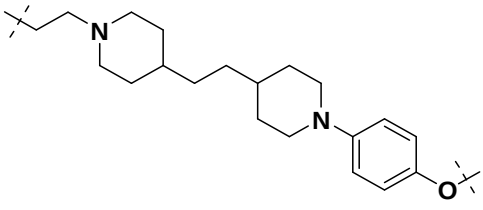
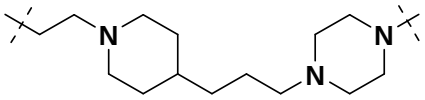
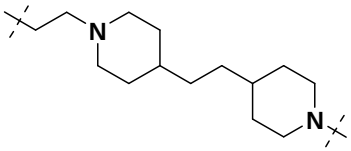
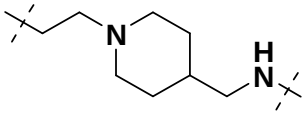
en donde cada n y m del enlazador puede ser independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

[0148] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, la unidad A^L del enlazador (L) se selecciona del grupo que consta de:

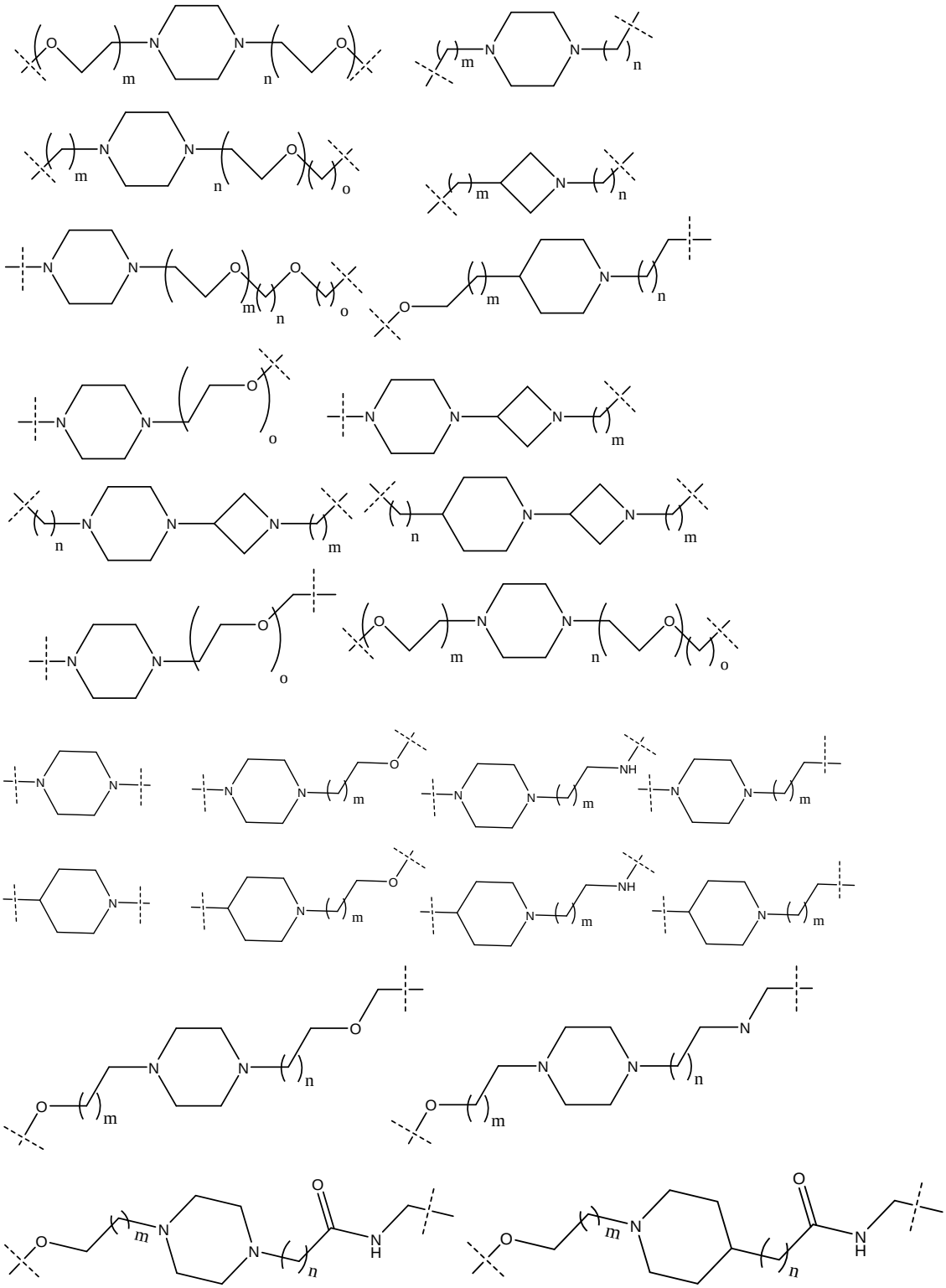


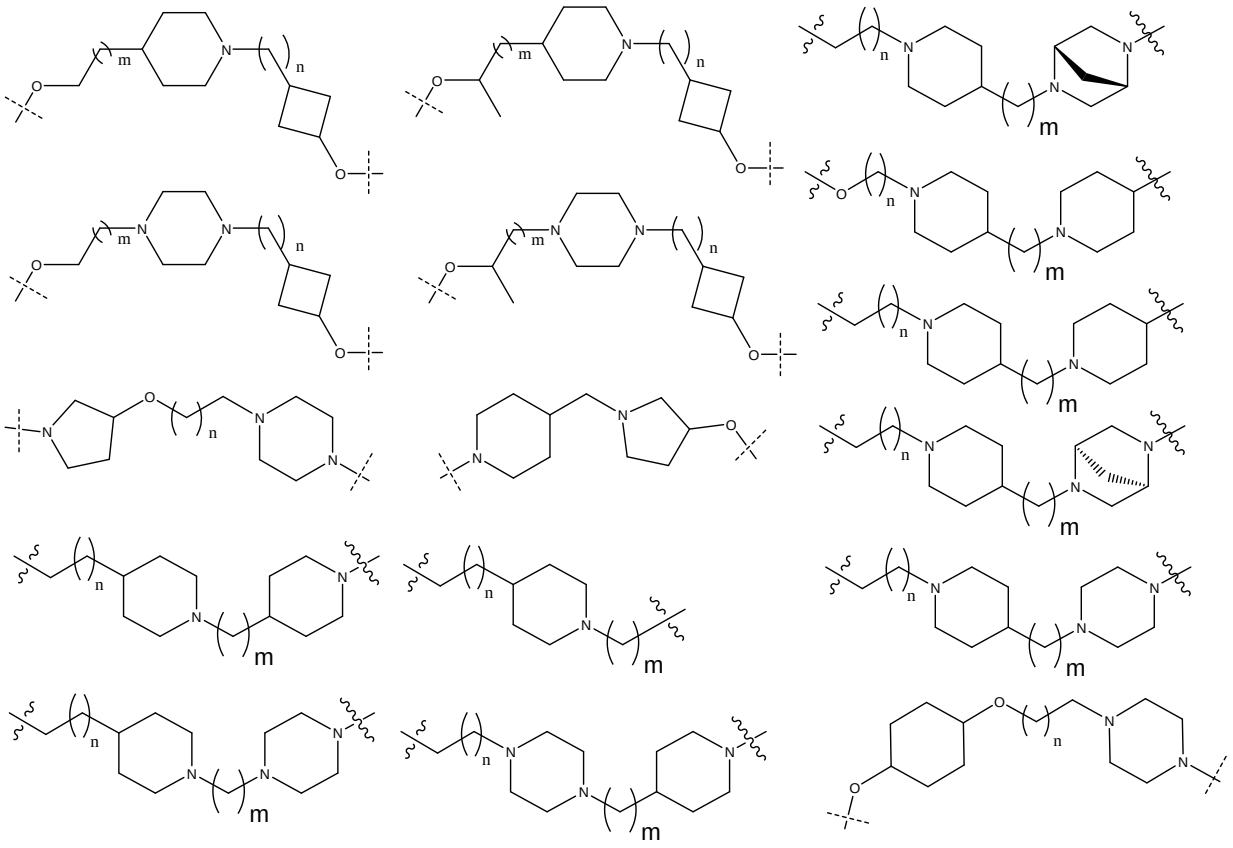


,
,


,
,


,
,


y
,

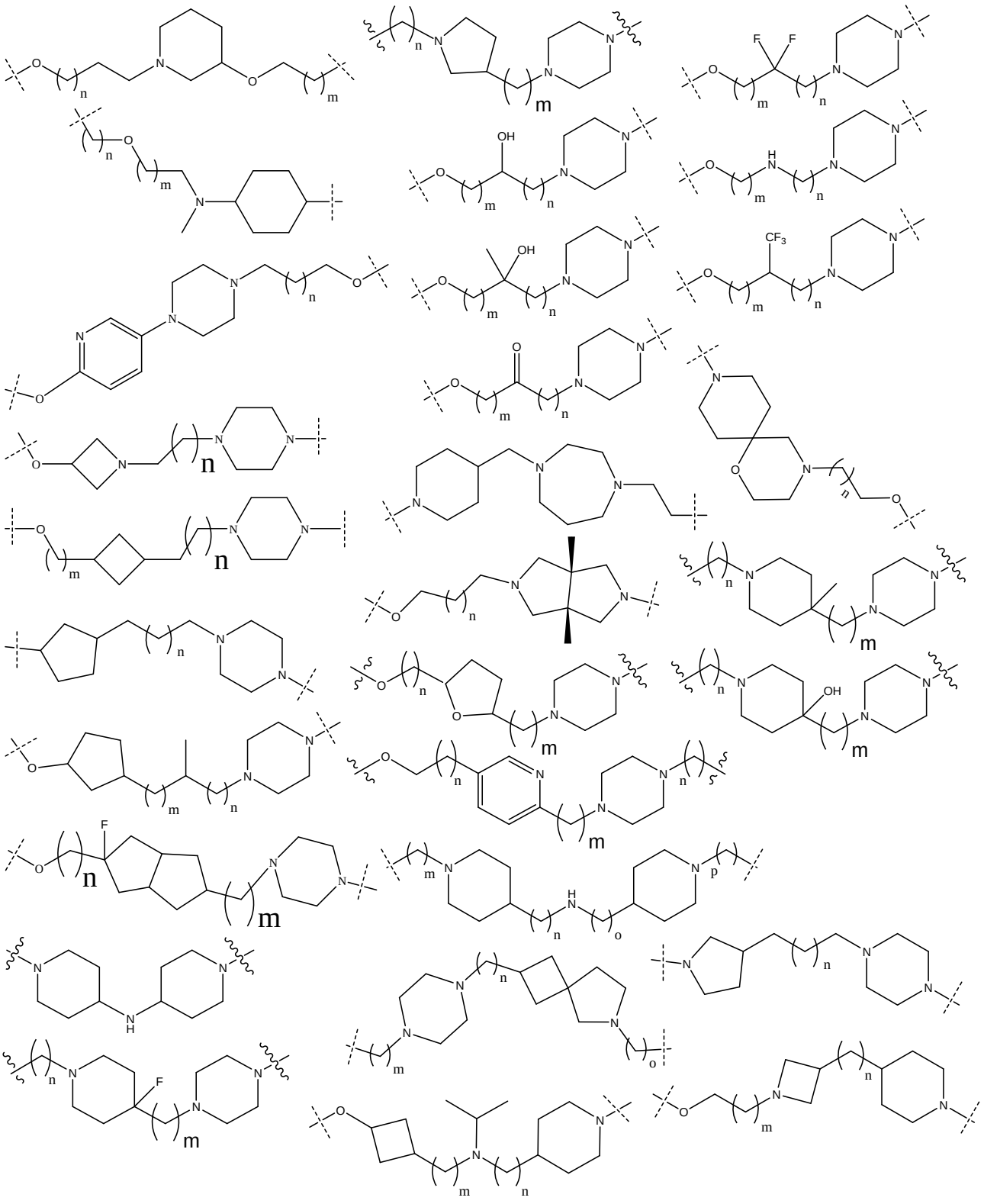
en donde cada m y n se selecciona independientemente de 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

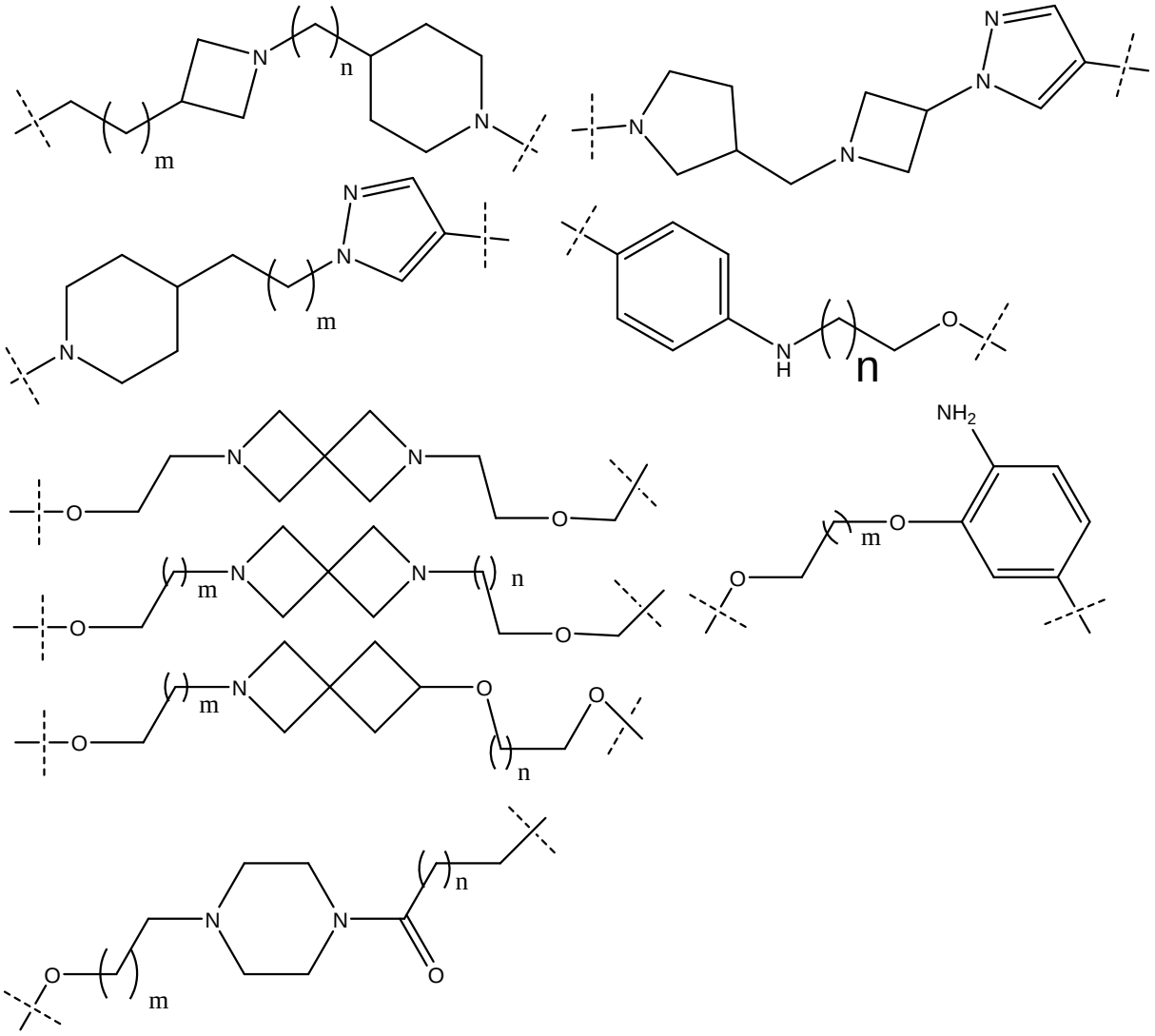
[0149] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, la unidad A^L del enlazador (L) se selecciona del grupo que consta de:

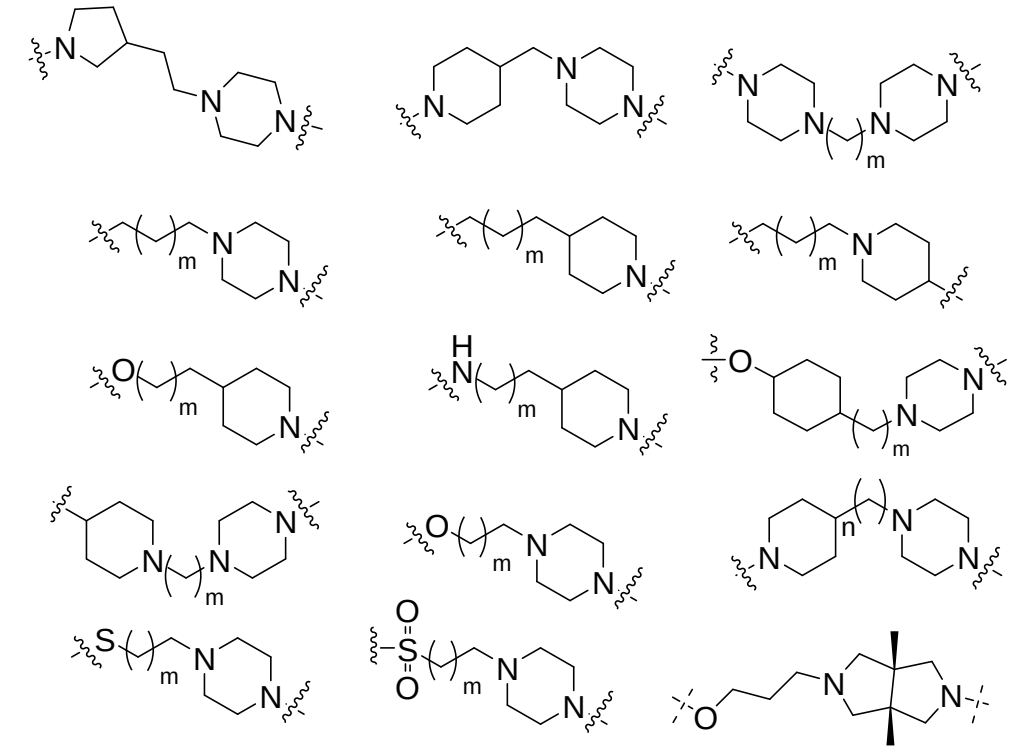


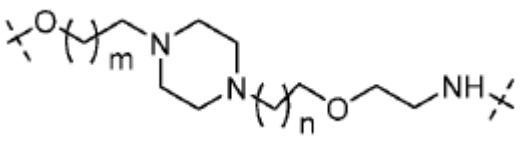
5

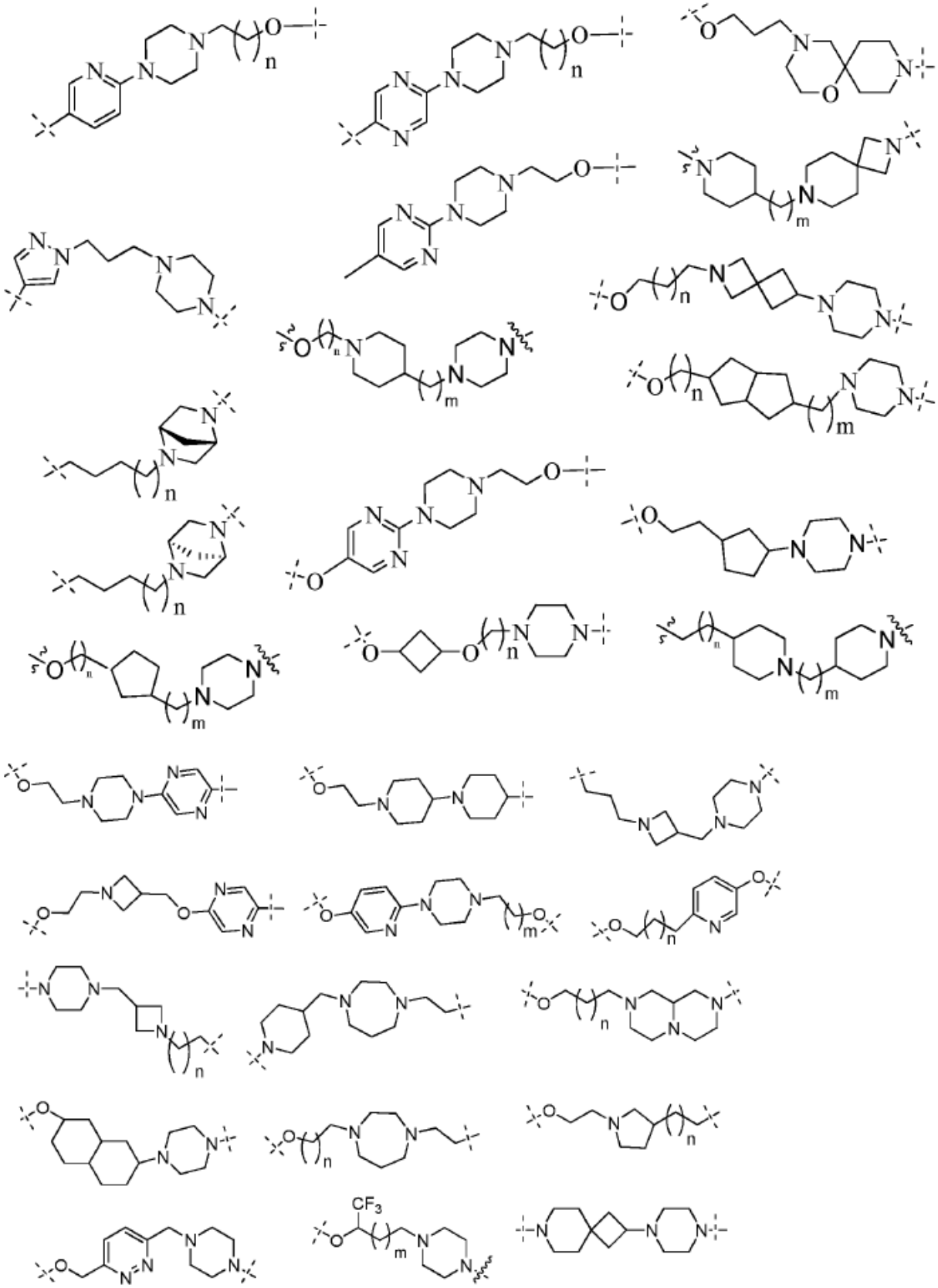


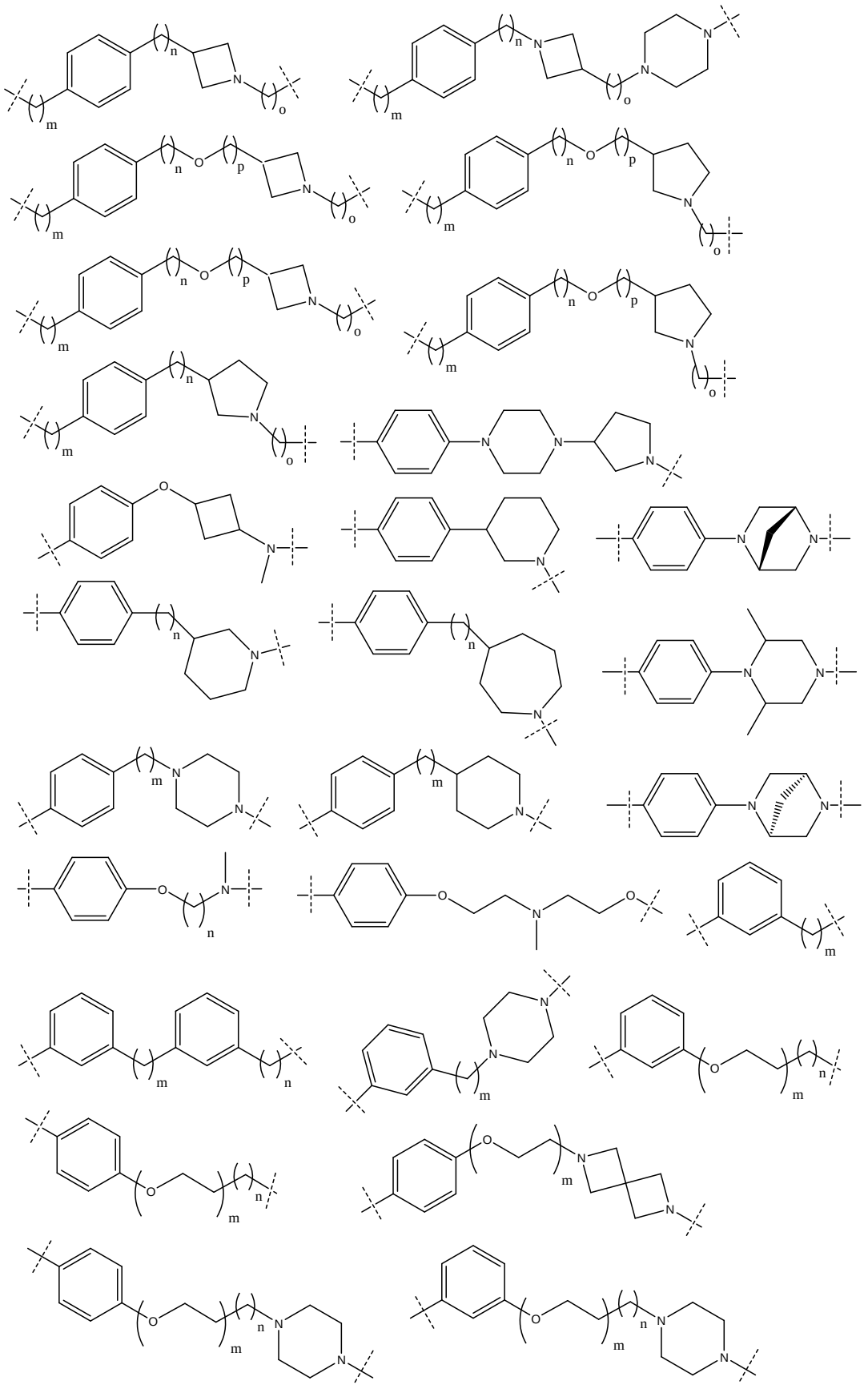


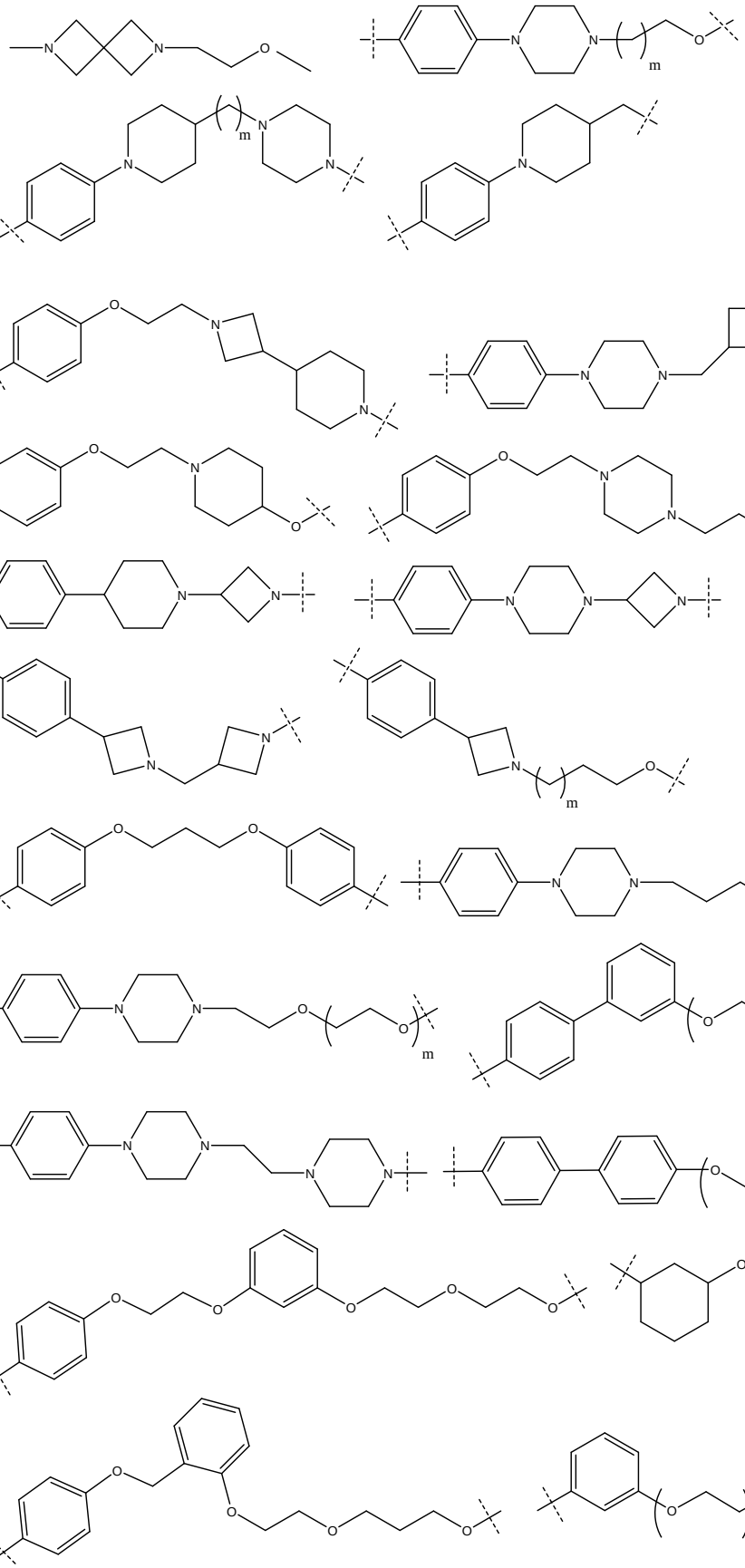


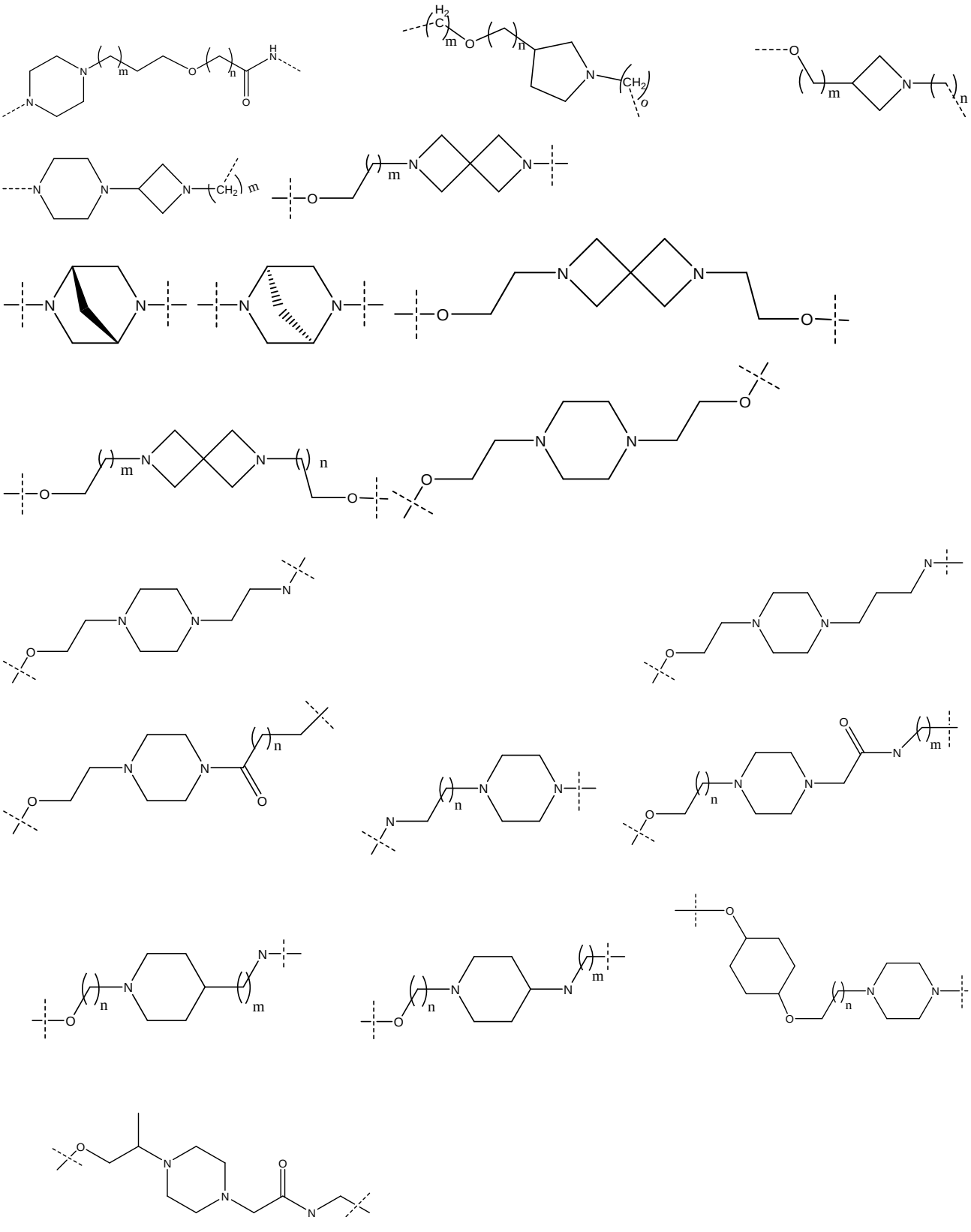


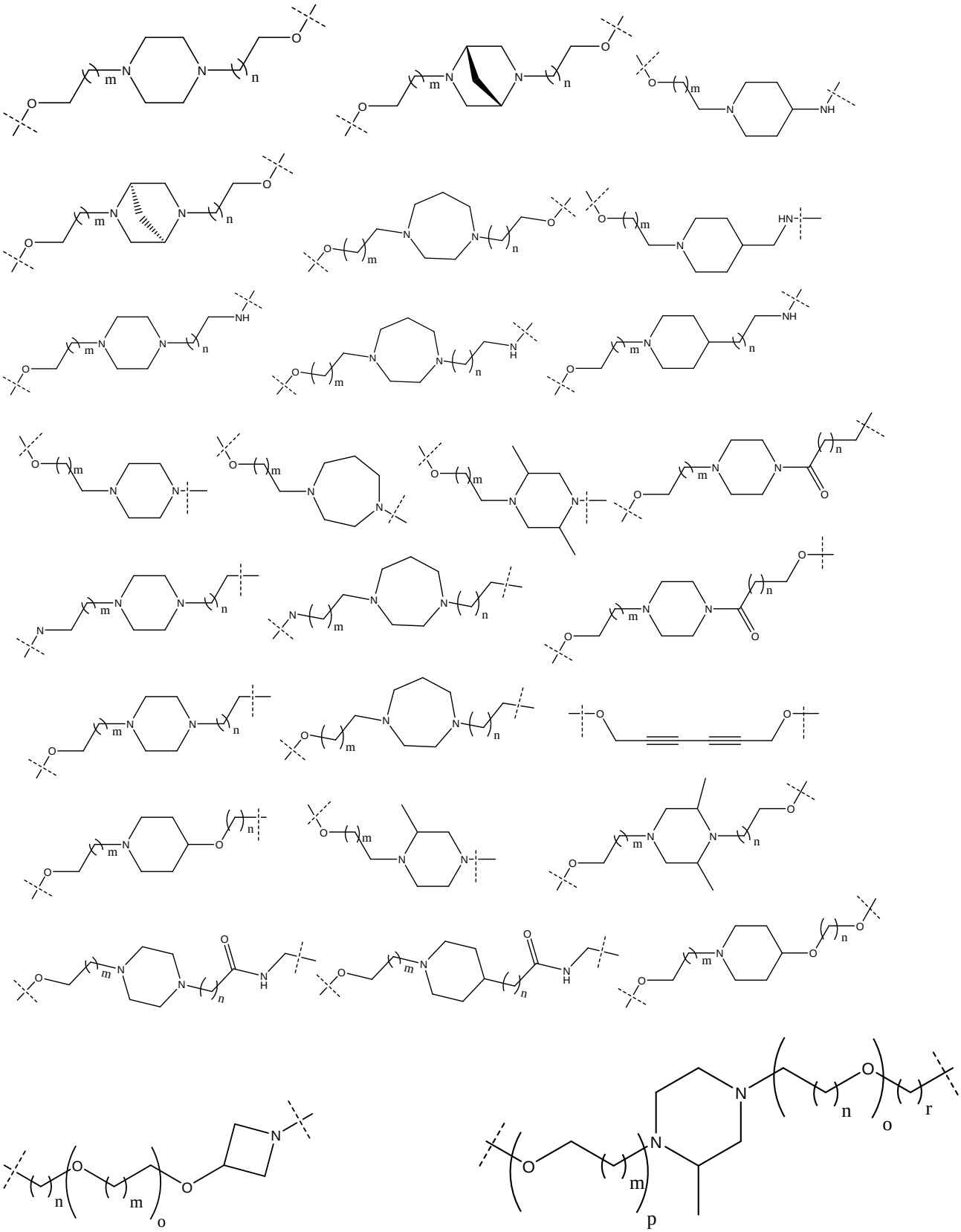


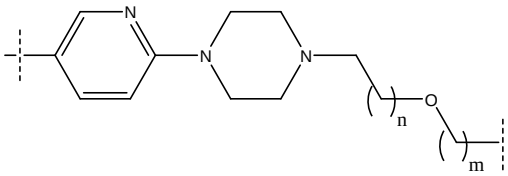


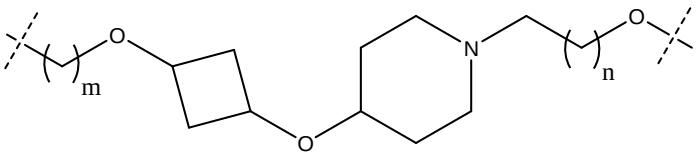


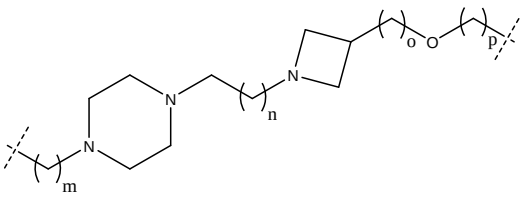


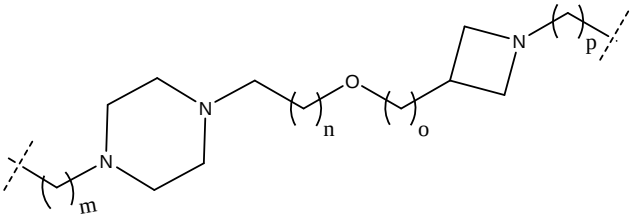


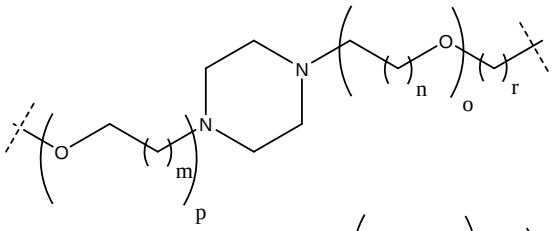


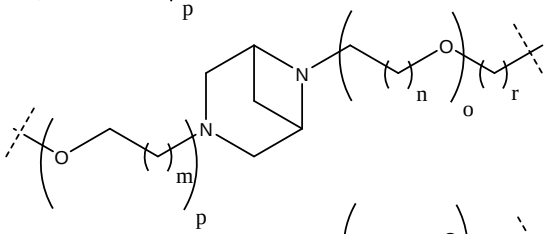


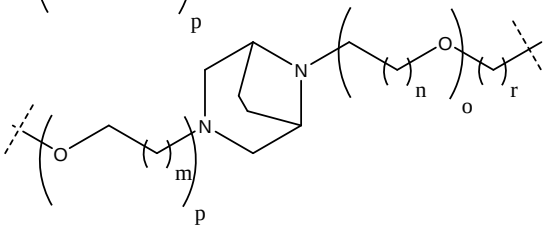


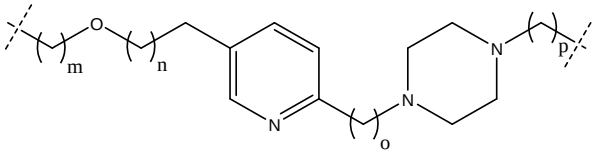


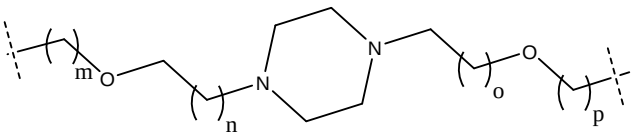


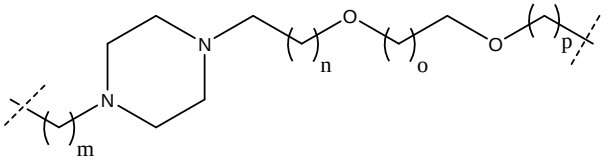


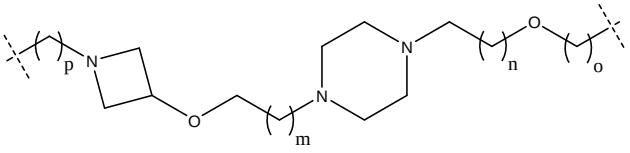


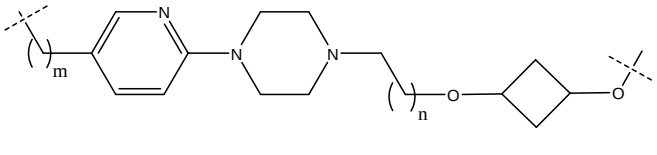


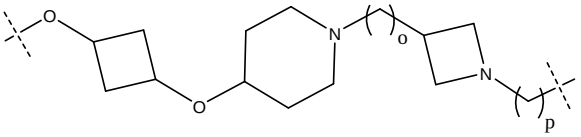


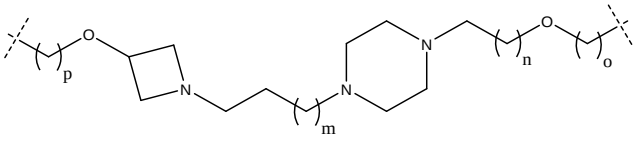


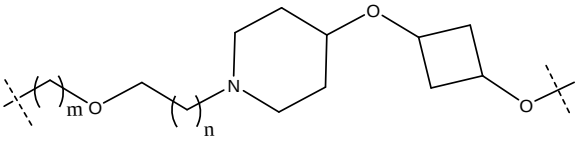


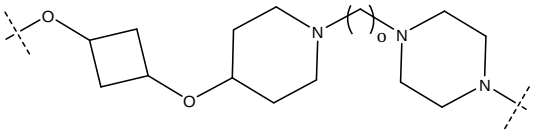


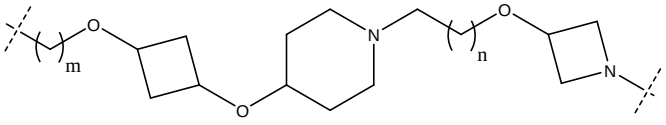


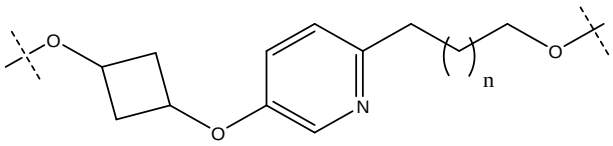


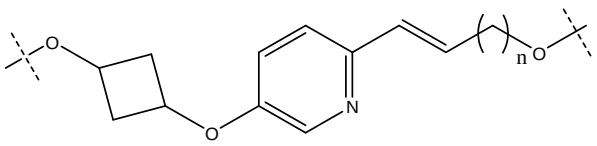


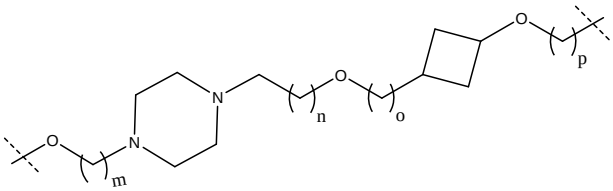


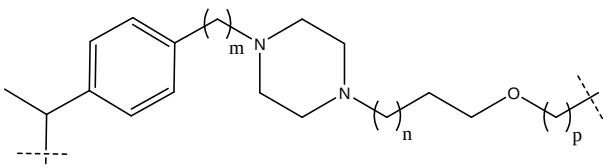


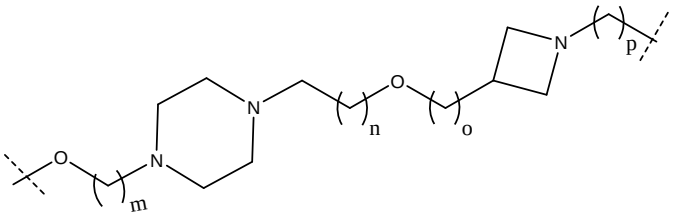


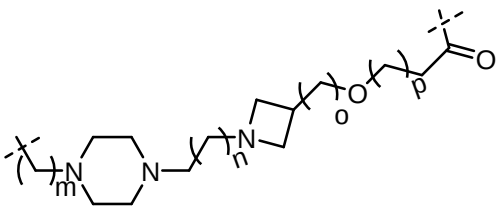


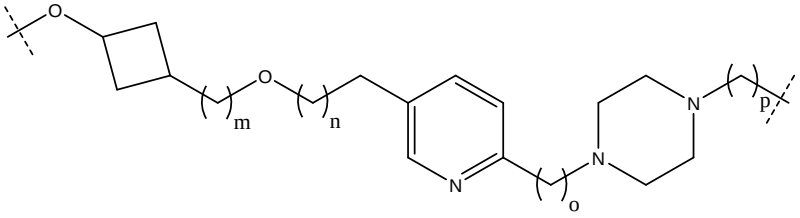




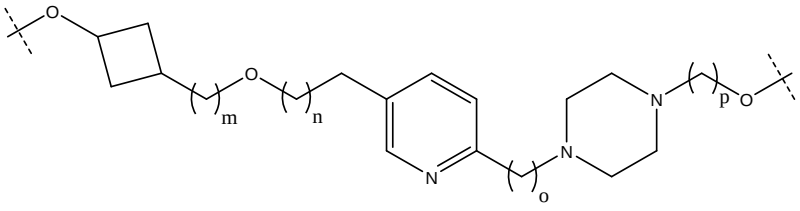


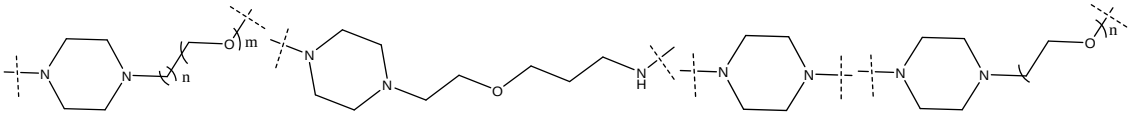


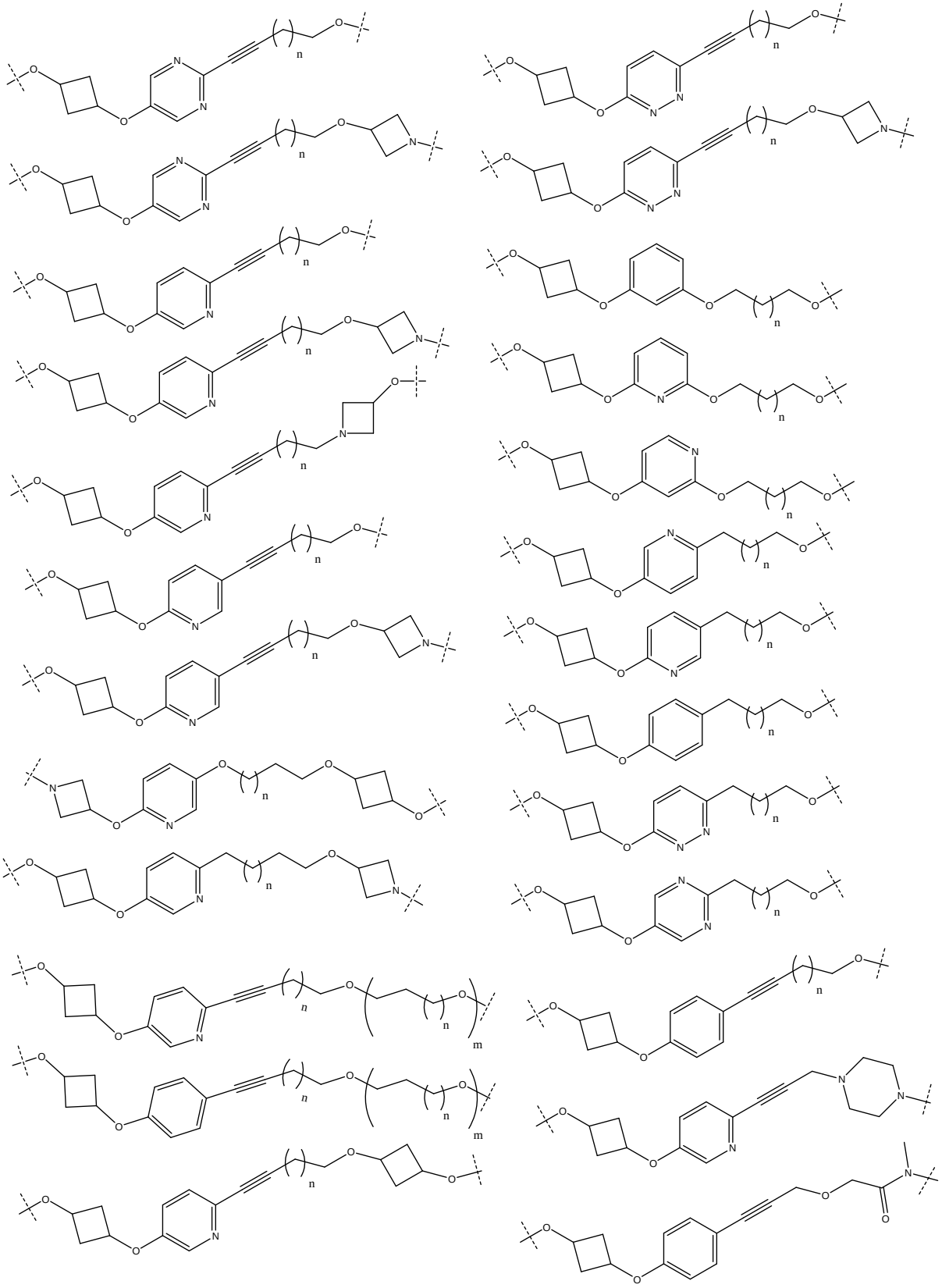


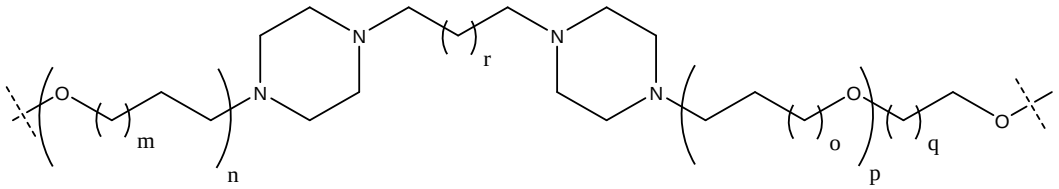


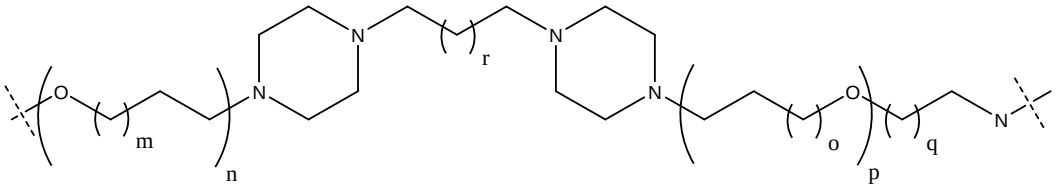
5

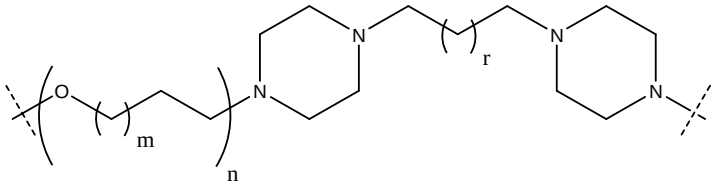


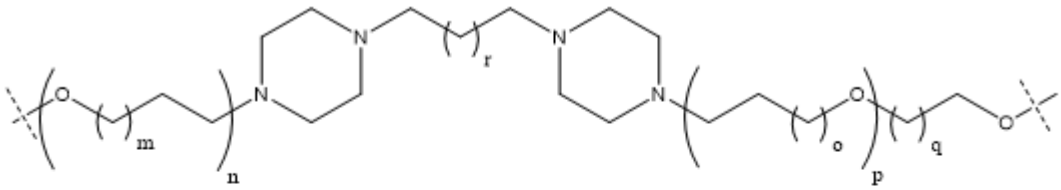


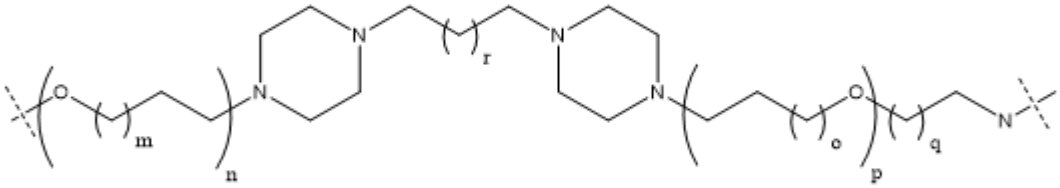


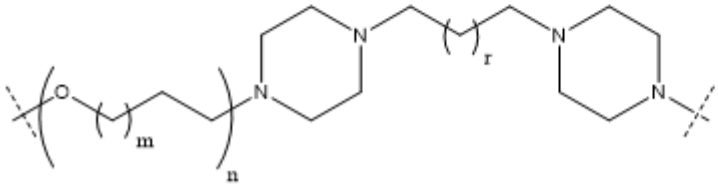


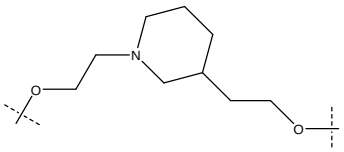


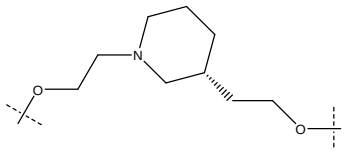




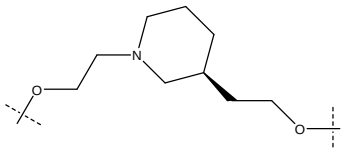


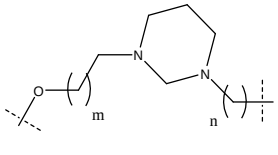


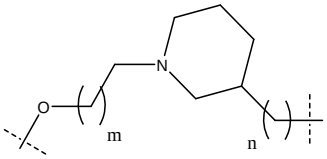


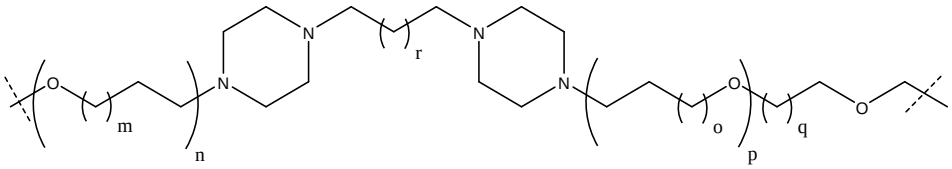


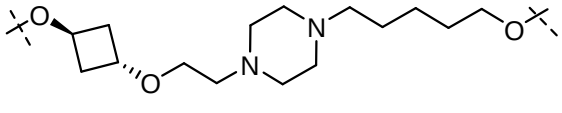
;







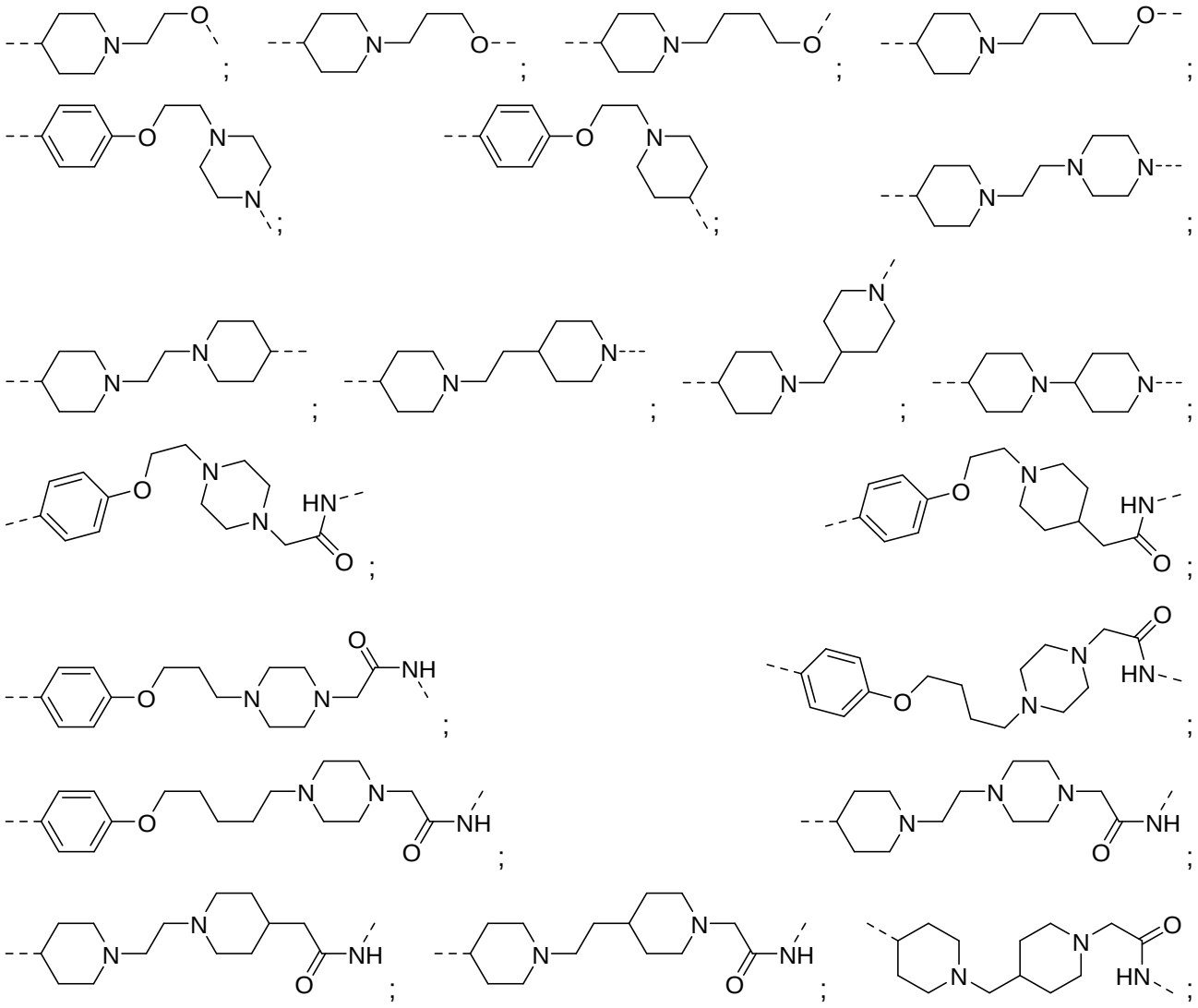


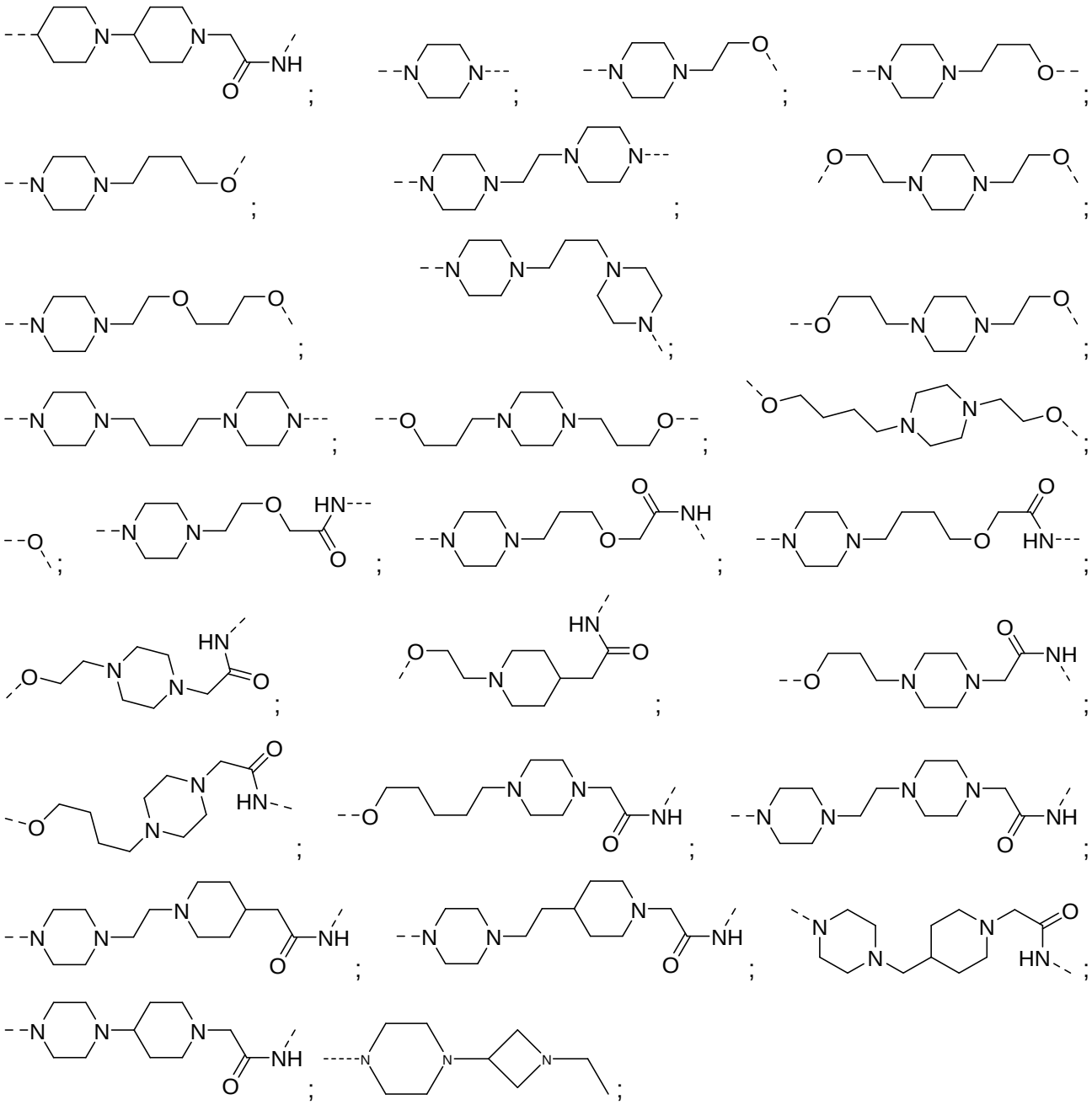


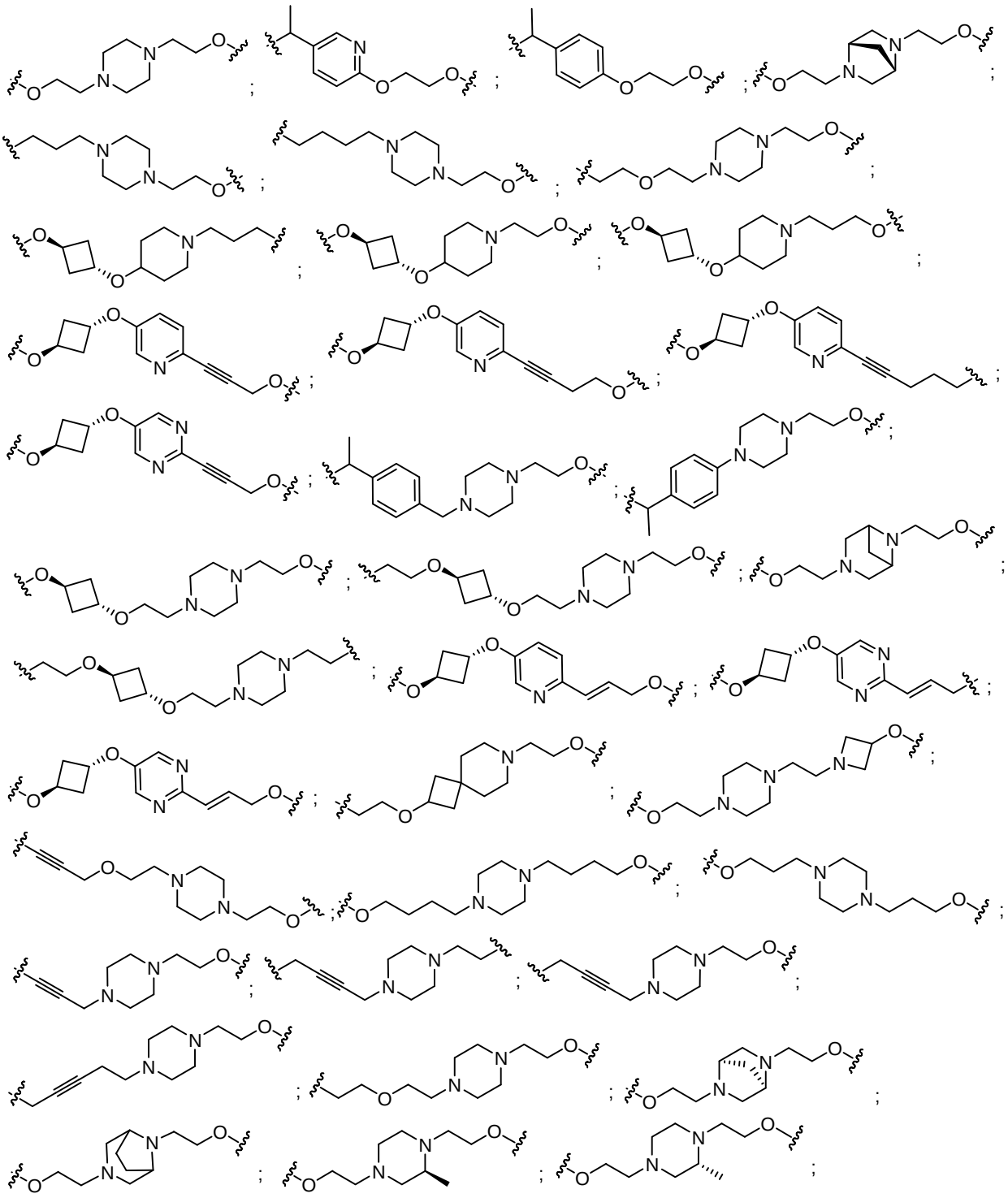
,

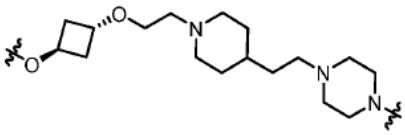
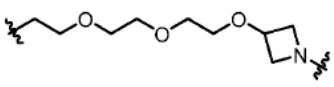
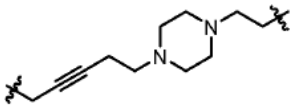
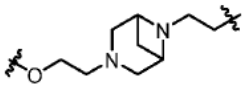
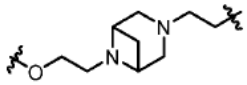
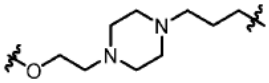
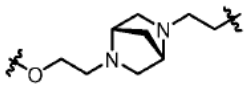
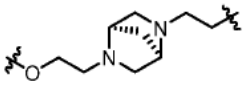
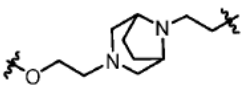
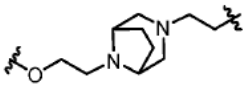
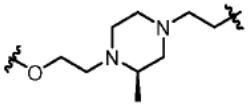
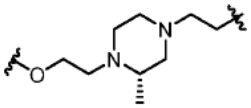
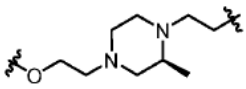
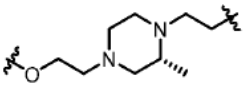
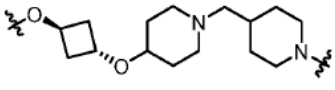
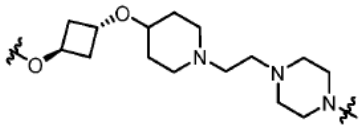
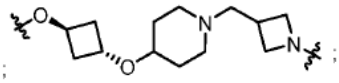
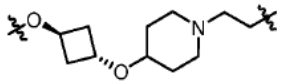
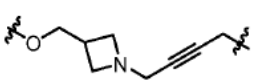
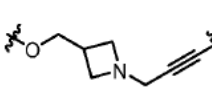
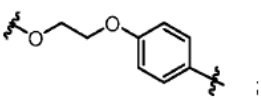
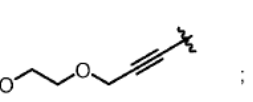
en donde cada m, n, o, p, q, r y s es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20.

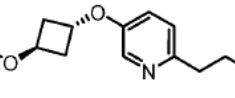
[0150] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, la unidad A^L del enlazador (L) se selecciona del grupo que consta de:



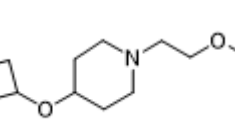




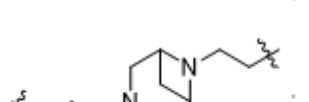

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

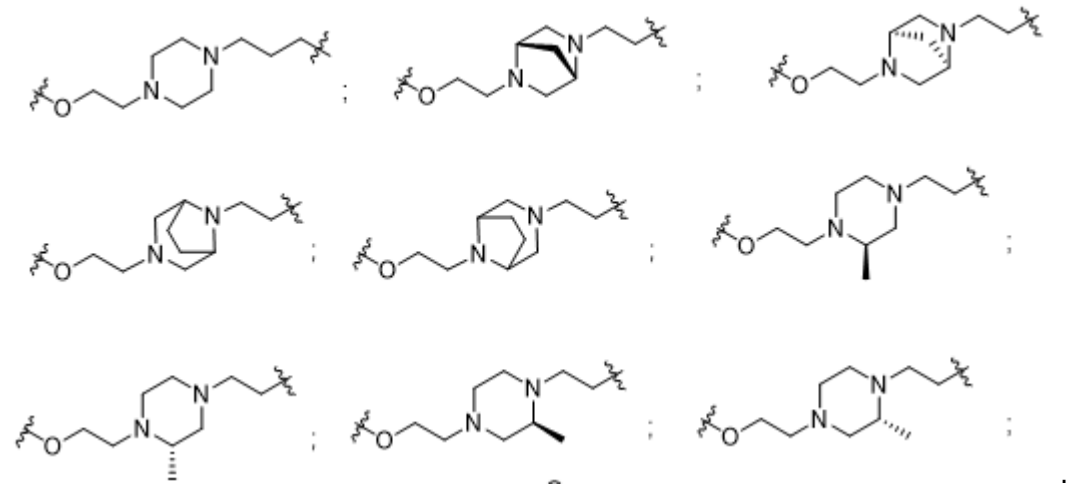
; y

.

;

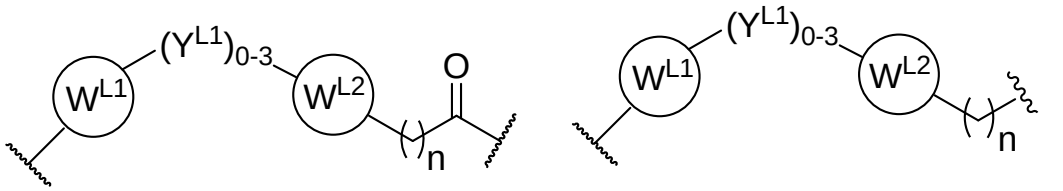
;

;

;



[0151] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, el enlazador (L) comprende una estructura que se selecciona de la estructura que se muestra a continuación:



o

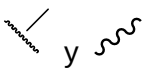
en donde:

W^{L1} y W^{L2} están cada uno independientemente ausentes, un anillo de 4-8 miembros con 0-4 heteroátomos, opcionalmente sustituido con R^Q, cada R^Q es independientemente un H, halo, OH, CN, CF_3, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado opcionalmente sustituido, o 2 grupos R^Q tomados junto con el átomo al que están unidos forman un sistema de anillo de 4-8 miembros que contiene 0-4 heteroátomos;

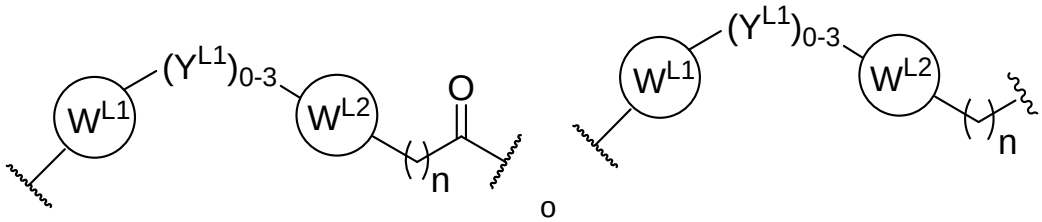
cada Y^{L1} es independientemente un enlace, alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o más átomos de C opcionalmente reemplazados con O o NR^{YL1}, alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de C opcionalmente reemplazados con O, o alquino C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de C opcionalmente reemplazados con O;

cada R^{YL1} es H o alquilo C_{1-6} lineal o ramificado opcionalmente sustituido;

n es un número entero de 0 a 10; y

 y indica el punto de unión al PTM o al ULM.

[0152] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, el enlazador (L) comprende una estructura que se selecciona de la estructura que se muestra a continuación:



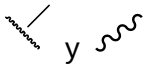
en donde:

W^{L1} y W^{L2} están cada uno independientemente ausentes, piperazina, piperidina, morfolina, opcionalmente sustituidos con R^Q, cada R^Q es independientemente un H, -Cl-, -F-, OH, CN, CF_3, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo), alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado opcionalmente sustituido (por ejemplo, metoxi, etoxi);

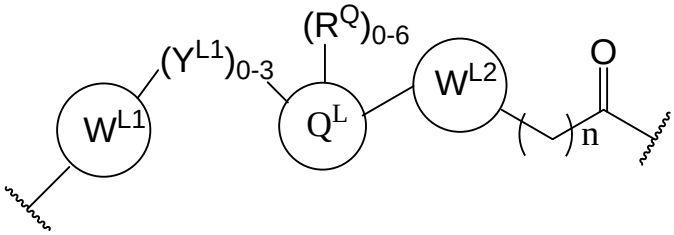
cada Y^{L1} es independientemente un enlace, alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o más átomos de C opcionalmente reemplazados con O o NR^{YL1}, alqueno C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de C opcionalmente reemplazados con O, alquino C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más átomos de C opcionalmente reemplazados con O;

cada R^{YL1} es H o alquilo C_{1-6} lineal o ramificado opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo);

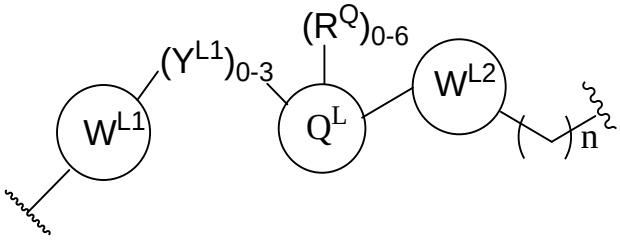
n es un número entero de 0 a 10; y

 indica el punto de unión al PTM o al ULM.

[0153] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, el enlazador (L) comprende una estructura que se selecciona de la estructura que se muestra a continuación:



o



,

en donde:

W^{L1} y W^{L2} son cada uno independientemente ausentes, arilo, heteroarilo, cíclico, heterocíclico, alquilo C_{1-6} con uno o más átomos de C opcionalmente reemplazados con O o NR^{YL1}, alqueno C_{2-6}

con uno o más átomos de C opcionalmente reemplazados con O, alquino C_{2-6} con uno o más átomos de C opcionalmente reemplazados con O, bicíclico, biarilo, biheteroarilo o biheterocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con RQ, cada RQ es independientemente un H, halógeno, OH, CN, CF_3, hidroxilo, nitro, C≡CH, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alcoxi C_1-$_6$ lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alquilo OC_{1-3} opcionalmente sustituido (por ejemplo, opcionalmente sustituido por 1 o más –F), OH, NH_2, $NR^{Y1}R^{Y2}$, CN o 2 grupos RQ tomados junto con el átomo al que están unidos forman un sistema de anillo de 4-8 miembros que contiene 0-4 heteroátomos;

cada Y^{L1} es independientemente un enlace, NR^{YL1}, O, S, NR^{YL2}, $CR^{YL1}R^{YL2}$, C=O, C=S, SO, SO_2, alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, o alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o más átomos de C opcionalmente reemplazados con O;;

Q^L es un anillo alicíclico, bicíclico o aromático de 3-6 miembros con 0-4 heteroátomos, opcionalmente puenteados, opcionalmente sustituidos con 0-6 R^Q, cada R^Q es independientemente H, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado opcionalmente sustituido (por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más halógeno o alcoxilo C_{1-6}), o 2 grupos R^Q tomados junto con el átomo al que están unidos forman un sistema de anillos de 3-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos;

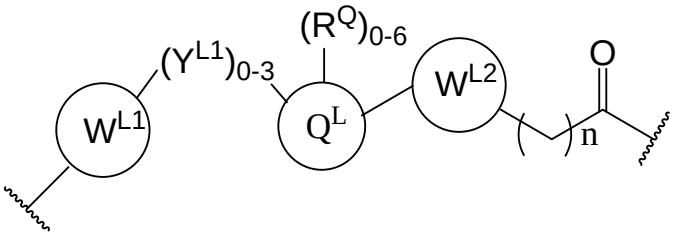
cada R^{YL1} y R^{YL2} es independientemente H, OH, alquilo C_{1-6} lineal o ramificado opcionalmente sustituido (por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más halógenos o alcoxilo C_{1-6}), o R^{YL1} y R^{YL2} junto con el átomo al que están unidos forman un sistema de anillos de 3-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos;

n es un número entero de 0 a 10; y

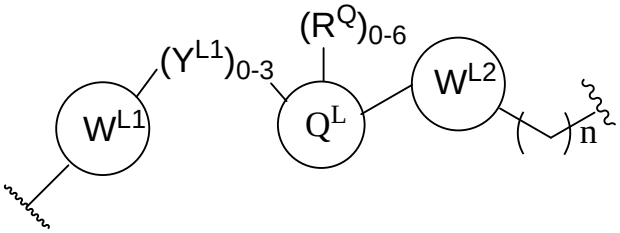
 y  indica el punto de unión al PTM o al ULM.

[0154] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, la PTM, ULM o L es un resto químico como se describe o ejemplifica en la presente. Es decir, cualquiera de las PTM, ULM o L descritas se puede combinar en cualquier combinación con cualquier otra PTM, ULM o L como se describe en la presente.

[0155] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, el enlazador (L) comprende una estructura que se selecciona de la estructura que se muestra a continuación:



o



,

en donde:

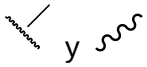
W^{L1} y W^{L2} están cada uno independientemente ausentes, ciclohexano, ciclopentano, , piperazina, piperidina, morfolina, alquilo C_{1-6} con uno o más átomos de C opcionalmente reemplazados con O o NR^{YL1}, alqueno C_{2-6} con uno o más átomos de C opcionalmente reemplazados con O, alqueno C_{2-6} con uno o más átomos de C opcionalmente reemplazados con O, o alquino C_{2-6} con uno o más átomos de C opcionalmente reemplazados con O, cada uno opcionalmente sustituido con RQ, cada RQ es independientemente un H, -Cl, -F, OH, CN, CF_3, hidroxilo, alquilo C_1-$_6$ lineal o ramificado opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo), o alcoxi C_1-$_6$ lineal o ramificado opcionalmente sustituido;

cada Y^{L1} es independientemente un enlace, NR^{YL1}, O, $CR^{YL1}R^{YL2}$, C=O, alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido, o alquilo C_1-$_6$ lineal o ramificado opcionalmente sustituido con uno o más átomos de C opcionalmente reemplazados con O o NR^{YL1}, alqueno C_{2-6} con uno o más átomos de C opcionalmente reemplazados con O, alquino C_{2-6} con uno o más átomos de C opcionalmente reemplazados con O;

Q^L es un anillo heterocíclico, heterobicíclico o heteroarilo de 3-6 miembros, opcionalmente sustituido con 0-6 R^Q, cada R^Q es independientemente H o alquilo C_{1-6} lineal o ramificado opcionalmente sustituido (por ejemplo, opcionalmente sustituido con 1 o más halo, alcoxilo C_{1-6});

cada R^{YL1} y R^{YL2} es independientemente H o alquilo C_{1-6} lineal o ramificado opcionalmente sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, opcionalmente sustituido por 1 o más halógenos o alcoxilo C_{1-6});

n es un número entero de 0 a 10; y

 y indica el punto de unión al PTM o al ULM.

[0156] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, la L comprende una unidad estructural química representada por la fórmula: $-(A^L)_q-$,

en donde:

$-(A^L)_q-$ es un grupo que está conectado al CLM y al PTM;

q es un número entero igual o superior a 1;

cada A^L se selecciona independientemente de $CR^{L1}R^{L2}$, O, S, SO, SO_2, NR^{L3}, SO_2NR^{L3}, $SONR^{L3}$, $CONR^{L3}$, $NR^{L3}CONR^{L4}$, $NR^{L3}SO_2NR^{L4}$, CO, CR^{L1}=CR^{L2}, C≡C, cicloalquilo C_{3-11} opcionalmente

sustituido con 1-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, espirocicloalquilo C_{5-13} opcionalmente sustituido con 1-9 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, heteociclilo C_{3-11} opcionalmente sustituido con 1-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, espiroheterociclilo C_{5-13} opcionalmente sustituido con 1-8 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, arilo opcionalmente sustituido con 0-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, y heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}; y

R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4} y R^{L5} son, cada uno independientemente, H, halógeno, C_{1-8}alquilo, OC_{1-8}alquilo, SC_{1-8}alquilo, NHC_{1-8}alquilo, $N(C_{1-8}alquilo)_2$, C_{3-11}cicloalquilo, arilo, heteroarilo, C_{3-11}heterociclilo, OC_{3-8}cicloalquilo, SC_{3-8}cicloalquilo, NHC_{3-8}cicloalquilo, $N(C_{3-8}cicloalquilo)_2$, $N(C_{3-8}cicloalquilo)(C_{1-8}alquilo)$, OH, NH_2, SH, SO_2C_{1-8}alquilo, $P(O)(OC_{1-8}alquilo)(C_{1-8}alquilo)$, $P(O)(OC_{1-8}alquilo)_2$, CC-C_{1-8}alquilo, CCH, CH=CH(C_{1-8}alquilo), $C(C_{1-8}alquilo)=CH(C_{1-8}alquilo)$, $C(C_{1-8}alquilo)=C(C_{1-8}alquilo)_2$, $Si(OH)_3$, $Si(C_{1-8}alquilo)_3$, $Si(OH)(C_{1-8}alquilo)_2$, COC_{1-8}alquilo, CO_2H, CN, CF_3, CHF_2, CH_2F, NO_2, SF_5, SO_2NHC_{1-8}alquilo, $SO_2N(C_{1-8}alquilo)_2$, $SONHC_{1-8}$alquilo, $SON(C_{1-8}alquilo)_2$, $CONHC_{1-8}$alquilo, $CON(C_{1-8}alquilo)_2$, $N(C_{1-8}alquilo)CONH(C_{1-8}alquilo)$, $N(C_{1-8}alquilo)CON(C_{1-8}alquilo)_2$, $NHCONH(C_{1-8}alquilo)$, $NHCON(C_{1-8}alquilo)_2$, $NHCONH_2$, $N(C_{1-8}alquilo)SO_2NH(C_{1-8}alquilo)$, $N(C_{1-8}alquilo)SO_2N(C_{1-8}alquilo)_2$, NH $SO_2NH(C_{1-8}alquilo)$, NH $SO_2N(C_{1-8}alquilo)_2$ o NH SO_2NH_2.

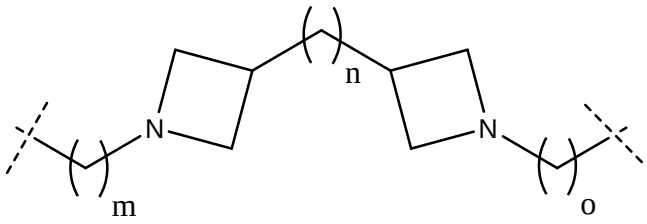
[0157] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, la L incluye un alquilo C_1-C_{50} opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}, C_{20}, C_{21}, C_{22}, C_{23}, C_{24}, C_{25}, C_{26}, C_{27}, C_{28}, C_{29}, C_{30}, C_{31}, C_{32}, C_{33}, C_{34}, C_{35}, C_{36}, C_{37}, C_{38}, C_{39}, C_{40}, C_{41}, C_{42}, C_{43}, C_{44}, C_{45}, C_{46}, C_{47}, C_{48}, C_{49}, or C_{50}), en donde:

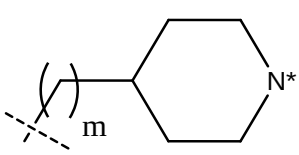
cada carbono se reemplaza opcionalmente con $CR^{L1}R^{L2}$, O, S, SO, SO_2, NR^{L3}, SO_2NR^{L3}, $SONR^{L3}$, $CONR^{L3}$, $NR^{L3}CONR^{L4}$, $NR^{L3}SO_2NR^{L4}$, CO, $CR^{L1}=CR^{L2}$, C≡C, cicloalquilo C_{3-11} opcionalmente sustituido con 1-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, espirocicloalquilo C_{5-13} opcionalmente sustituido con 1-9 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, heteociclilo C_{3-11} opcionalmente sustituido con 1-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, espiroheterociclilo C_{5-13} opcionalmente sustituido con 1-8 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, arilo opcionalmente sustituido con 1-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}; y

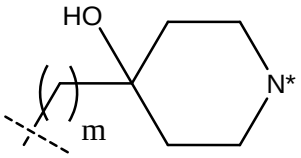
R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4} y R^{L5} son, cada uno independientemente, H, halógeno, C_{1-8}alquilo, OC_{1-8}alquilo, SC_{1-8}alquilo, NHC_{1-8}alquilo, $N(C_{1-8}alquilo)_2$, C_{3-11}cicloalquilo, arilo, heteroarilo, C_{3-11}heterociclilo, OC_{3-8}cicloalquilo, SC_{3-8}cicloalquilo, NHC_{3-8}cicloalquilo, $N(C_{3-8}cicloalquilo)_2$, $N(C_{3-8}cicloalquilo)(C_{1-8}alquilo)$, OH, NH_2, SH, SO_2C_{1-8}alquilo, $P(O)(OC_{1-8}alquilo)(C_{1-8}alquilo)$, $P(O)(OC_{1-8}alquilo)_2$, CC-C_{1-8}alquilo, CCH, CH=CH(C_{1-8}alquilo), $C(C_{1-8}alquilo)=CH(C_{1-8}alquilo)$, $C(C_{1-8}alquilo)=C(C_{1-8}alquilo)_2$, $Si(OH)_3$, $Si(C_{1-8}alquilo)_3$, $Si(OH)(C_{1-8}alquilo)_2$, COC_{1-8}alquilo, CO_2H, CN, CF_3, CHF_2, CH_2F, NO_2, SF_5, SO_2NHC_{1-8}alquilo, $SO_2N(C_{1-8}alquilo)_2$, $SONHC_{1-8}$alquilo, $SON(C_{1-8}alquilo)_2$, $CONHC_{1-8}$alquilo, $CON(C_{1-8}alquilo)_2$, $N(C_{1-8}alquilo)CONH(C_{1-8}alquilo)$, $N(C_{1-8}alquilo)CON(C_{1-8}alquilo)_2$, $NHCONH(C_{1-8}alquilo)$, $NHCON(C_{1-8}alquilo)_2$, $NHCONH_2$, $N(C_{1-8}alquilo)SO_2NH(C_{1-8}alquilo)$, $N(C_{1-8}alquilo)SO_2N(C_{1-8}alquilo)_2$, NH $SO_2NH(C_{1-8}alquilo)$, NH $SO_2N(C_{1-8}alquilo)_2$ o NH SO_2NH_2.

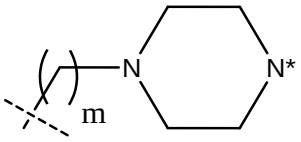
[0158] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, L se selecciona del grupo que

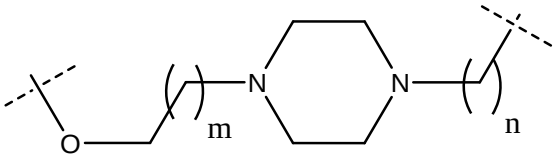
consta de:

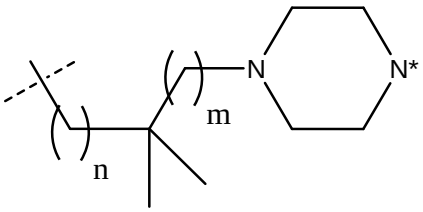


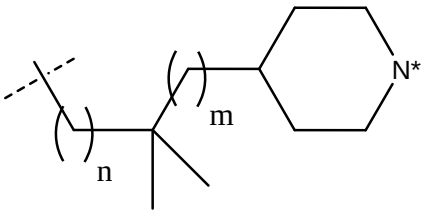


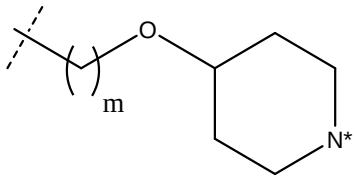


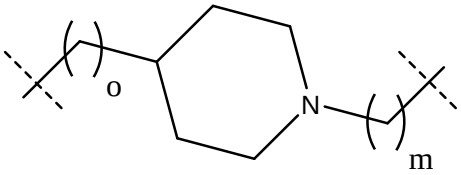


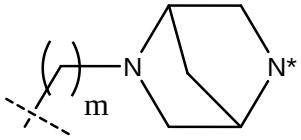


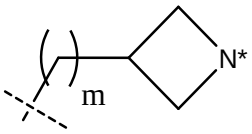




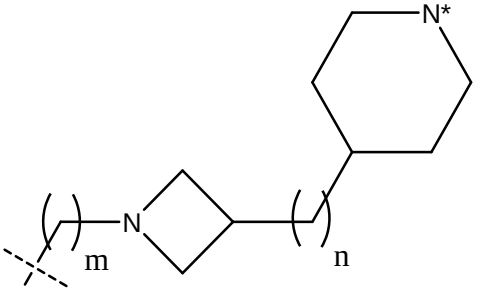


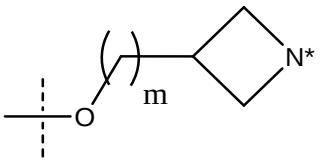


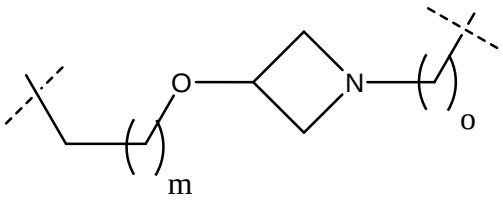


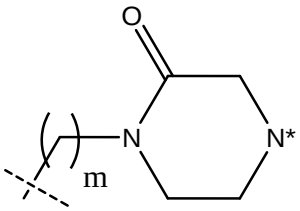


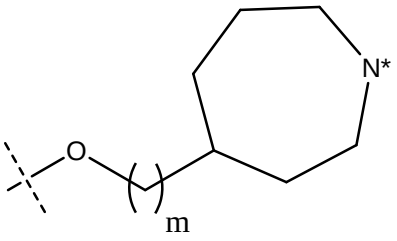
5

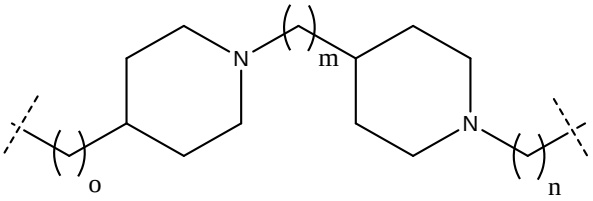


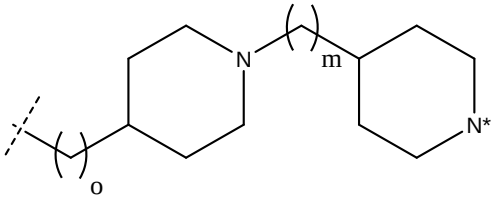


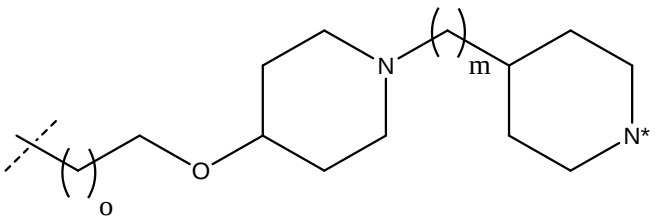


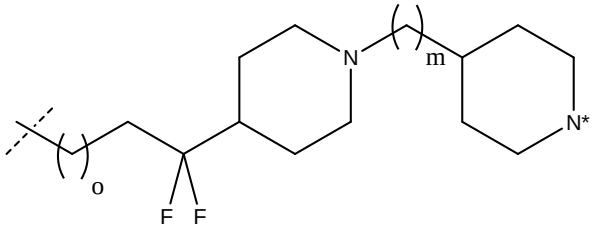


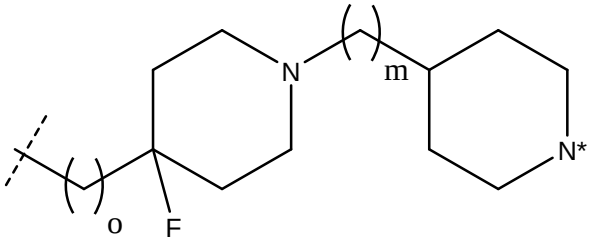


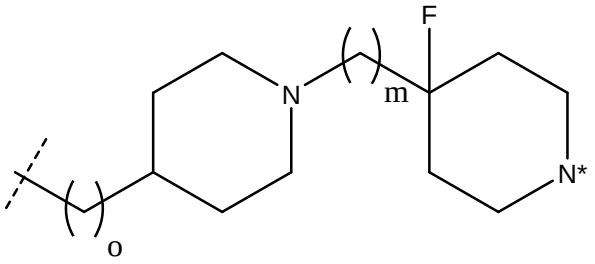


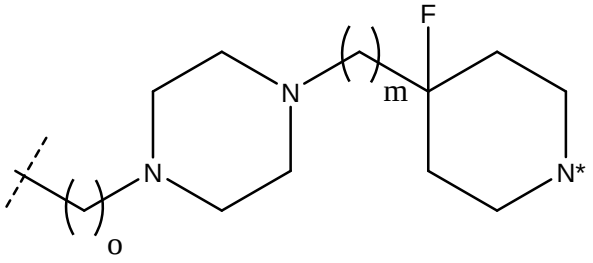


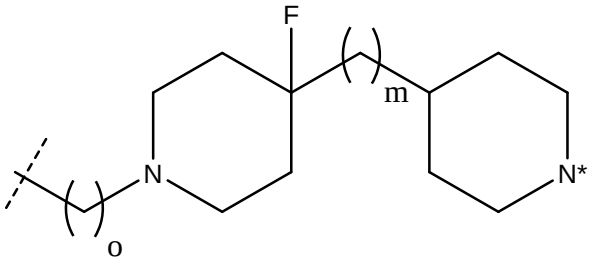


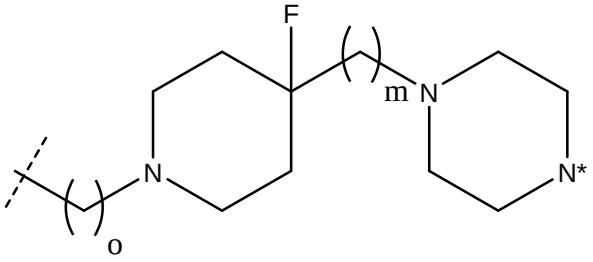


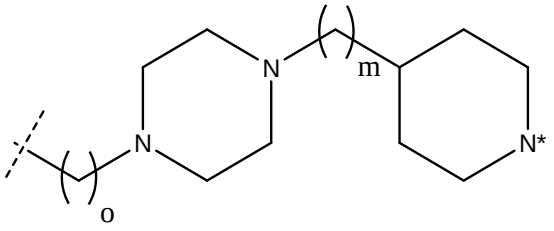


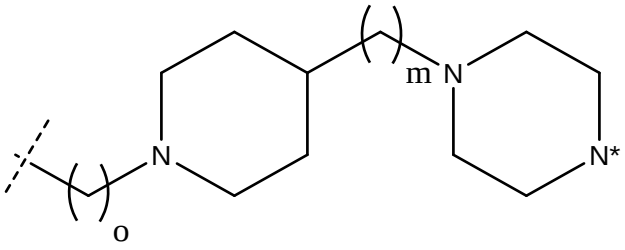


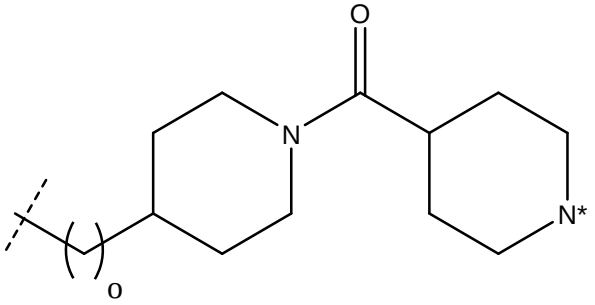


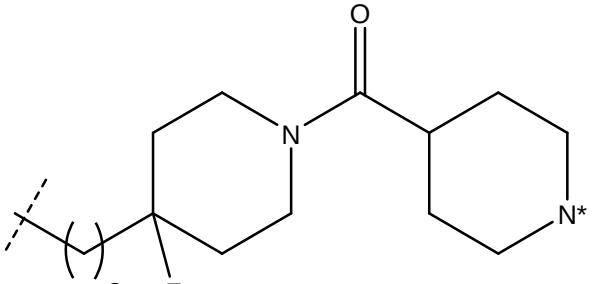


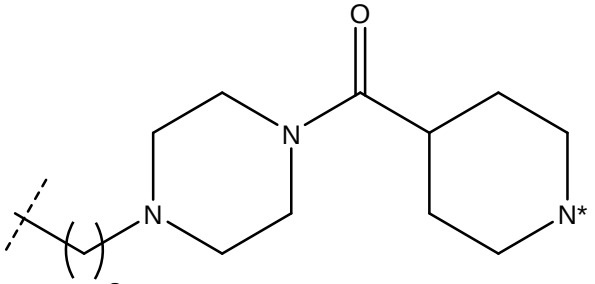




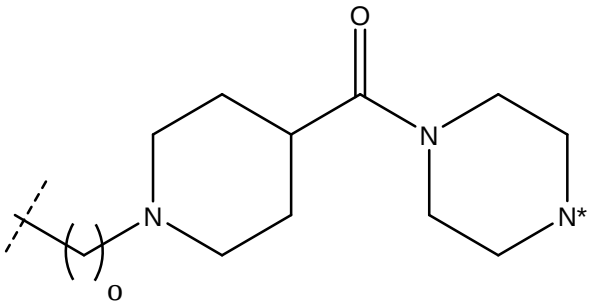


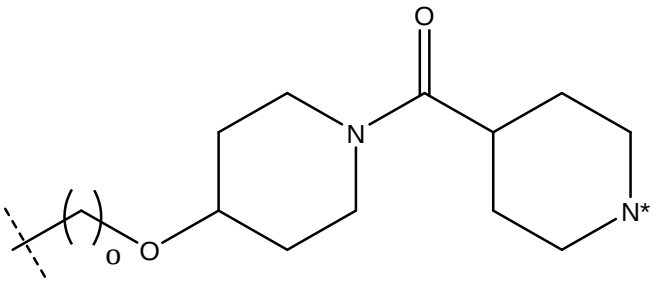


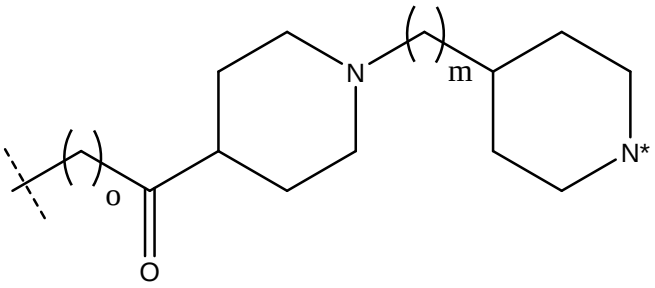


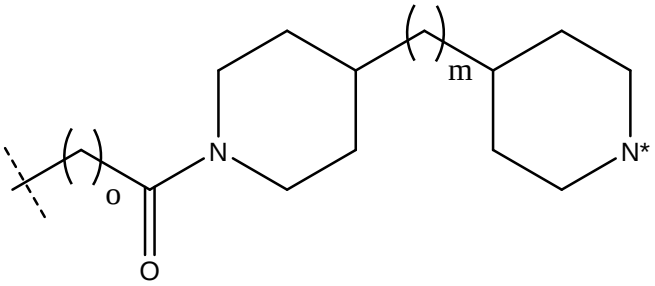


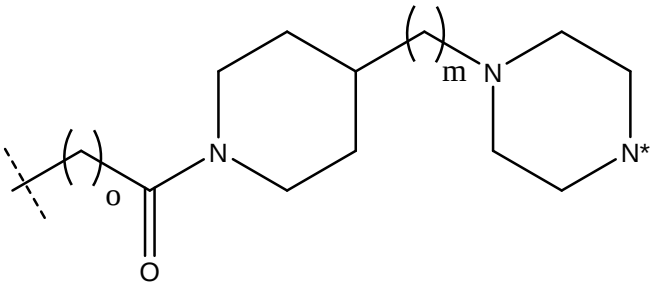
5

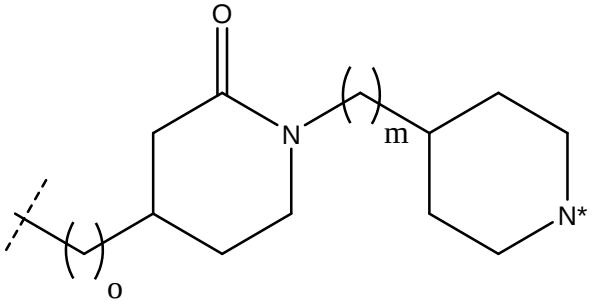


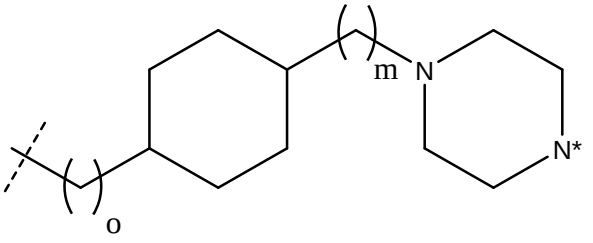


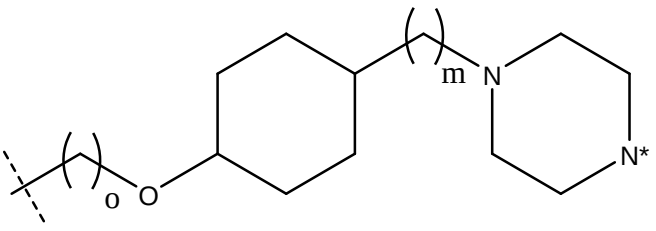


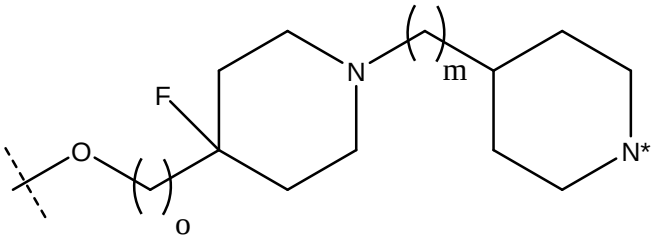


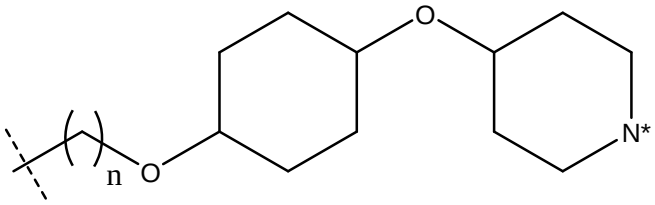


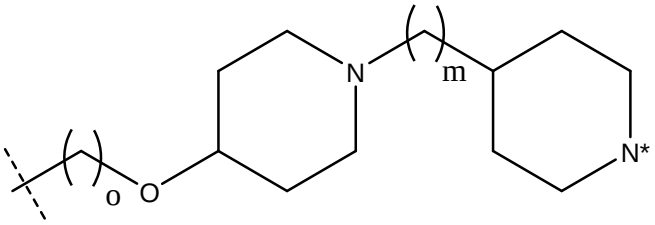


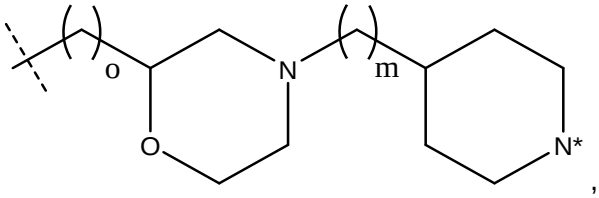




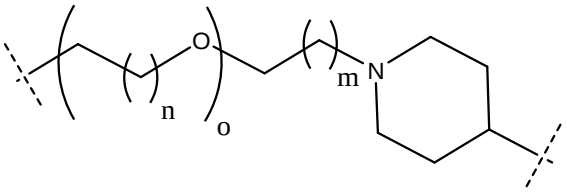


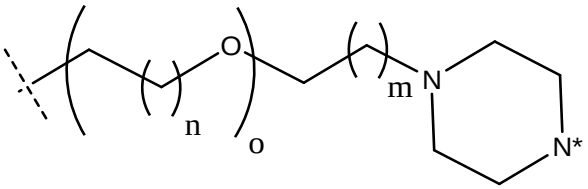


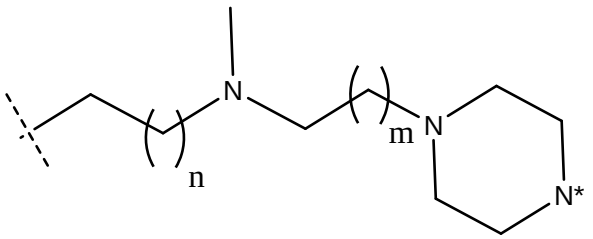


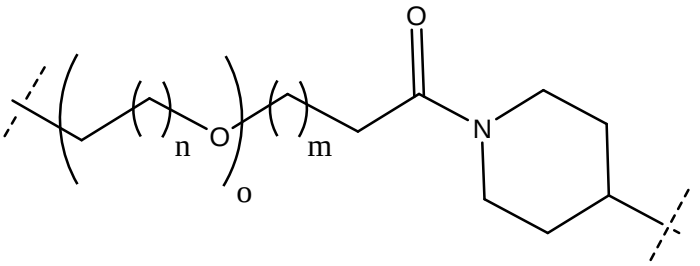


,

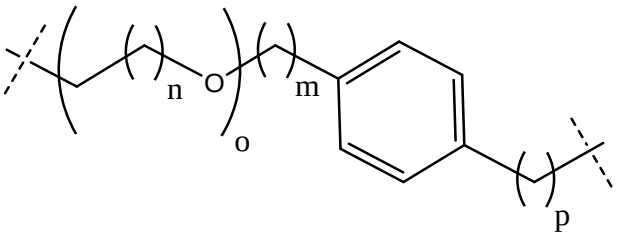


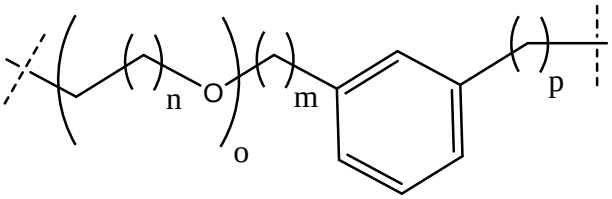


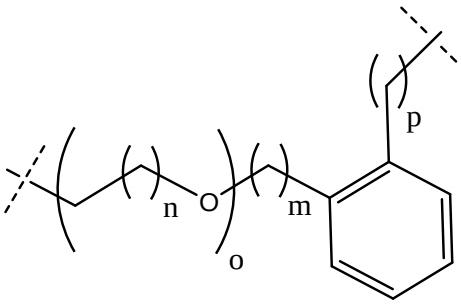


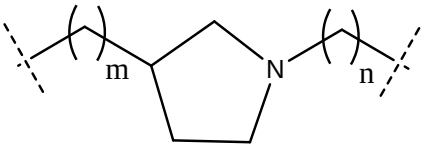


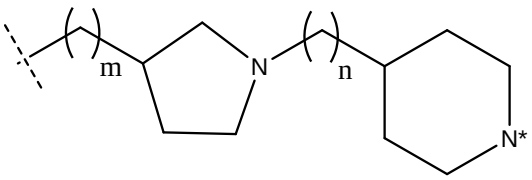
5

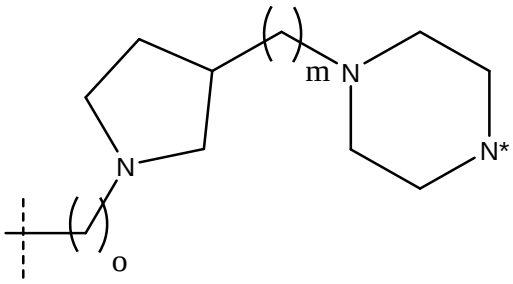


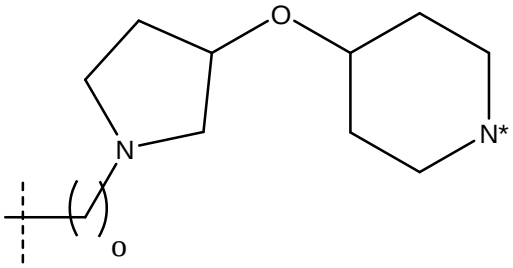


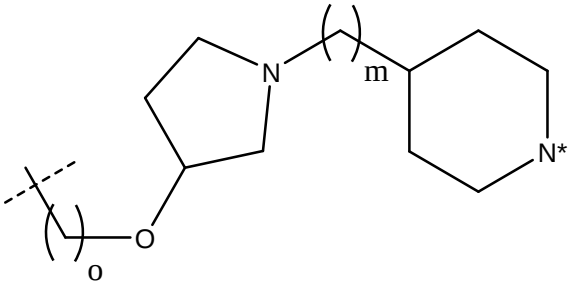

p
n
O
m
o

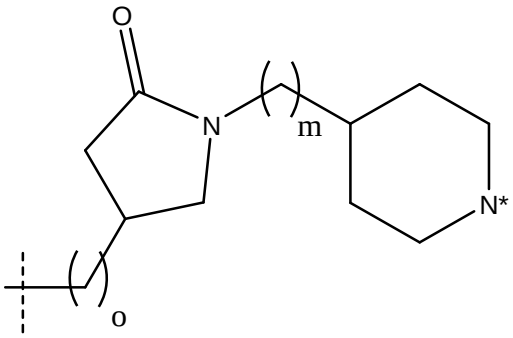

m
N
n

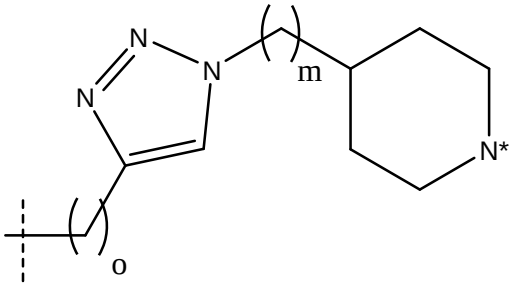

m
N
n
N*

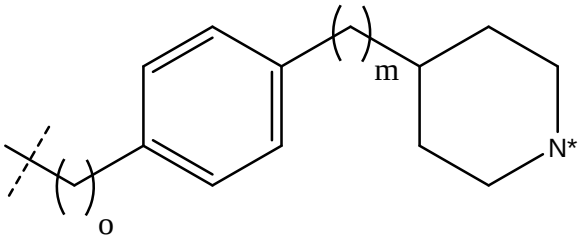

m
N
N
N*
o

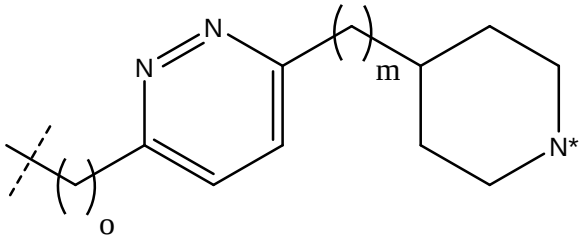

O
N
N*
o

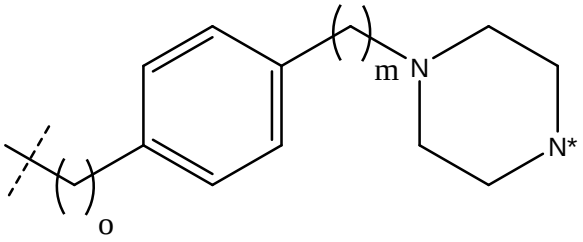

N
m
N*
O
o

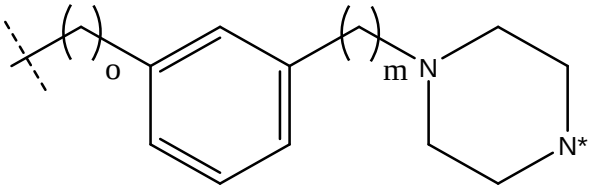

O
N
m
N*
o

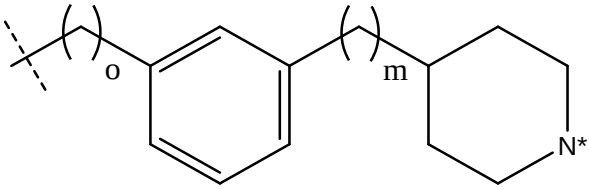

N
N
N
m
N*
o

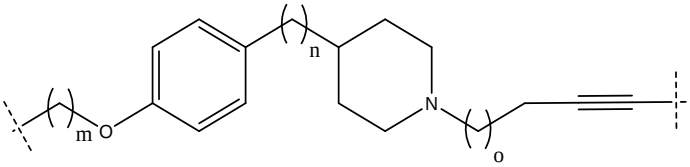

m
N*
o

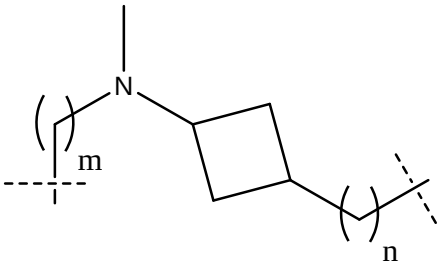

N
N
m
N*
o

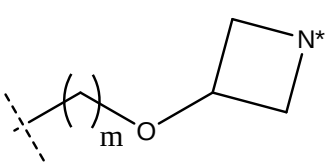

m
N
N*
o

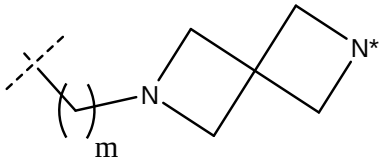

o
m
N
N*

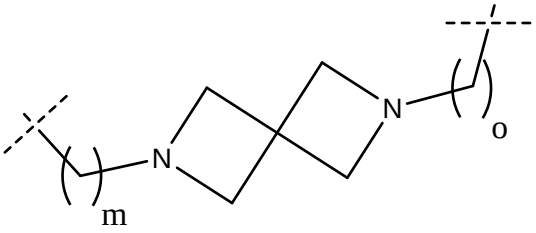

o
m
N*

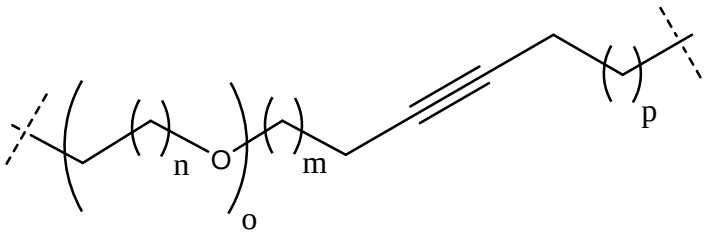

n
m
O
N
o

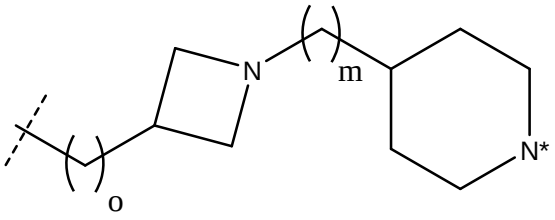

N
m
n

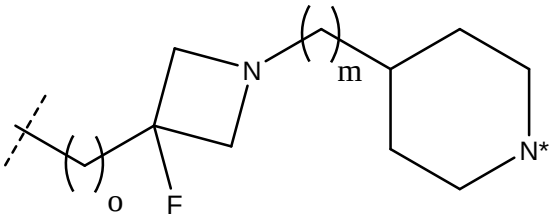

N*
m
O


N*
N
m

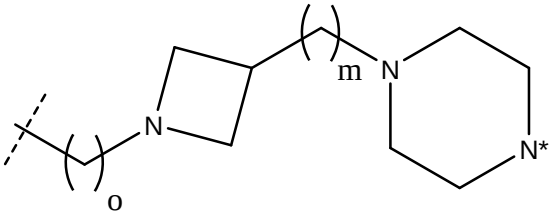

N
o
N
m

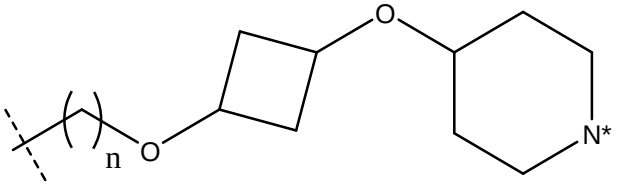

p
n
O
m
o

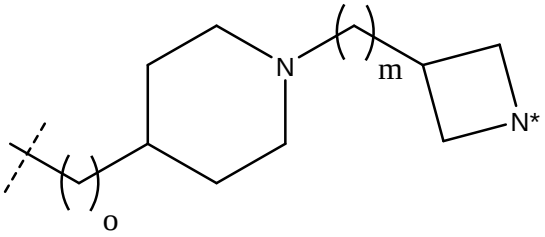

N
m
N*
o

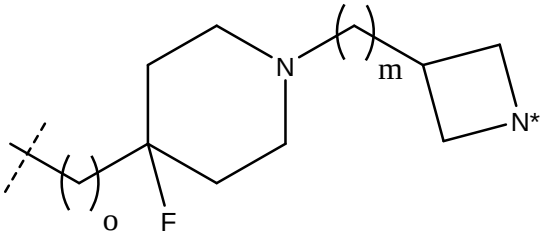

N
m
N*
o
F

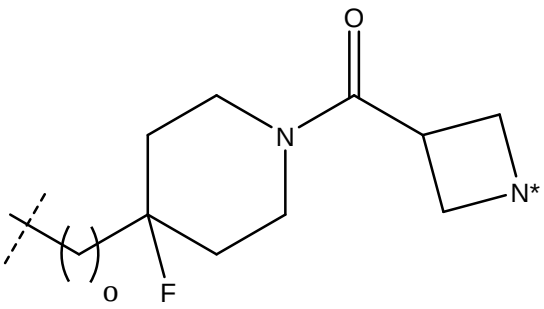
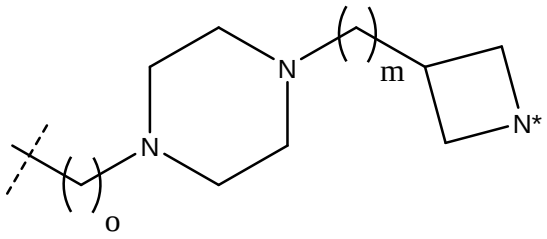
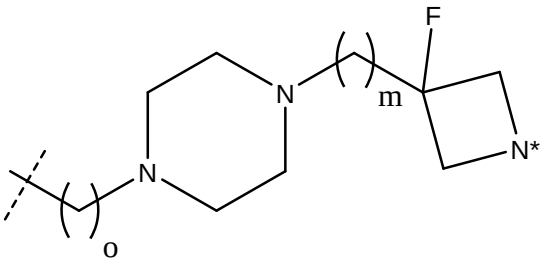
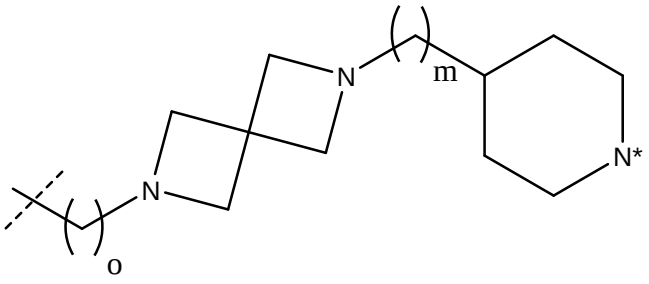
5


m
N
N
N*
o


O
n
O
N*


N
m
N*
o


N
m
N*
o
F

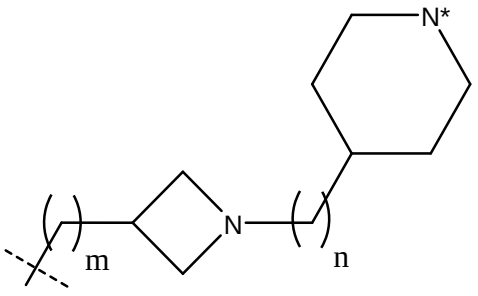
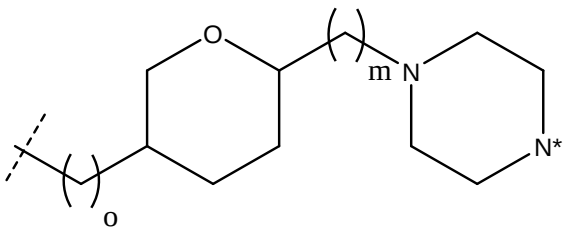
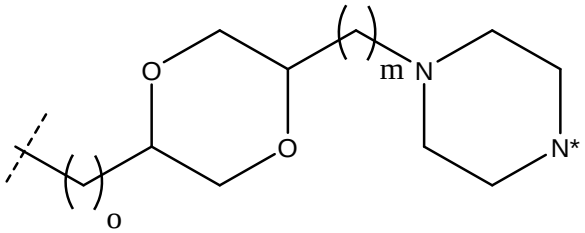
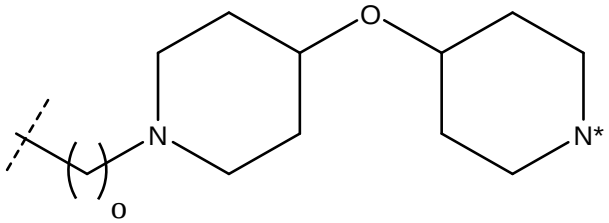
, en

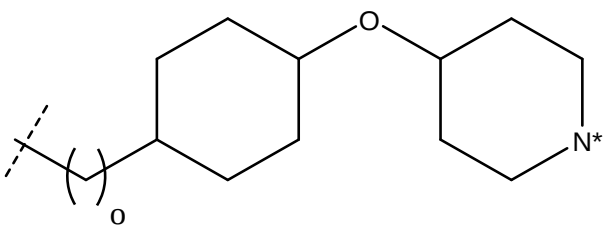
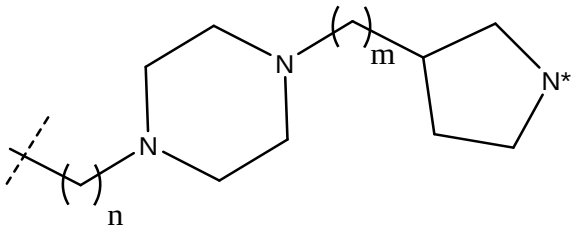
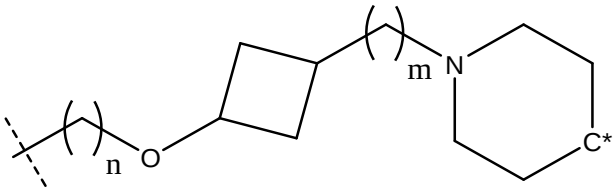
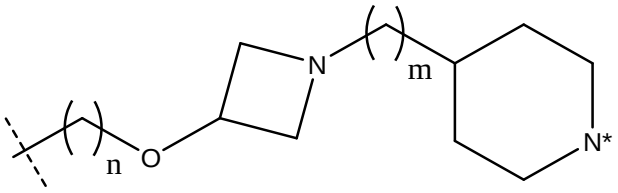
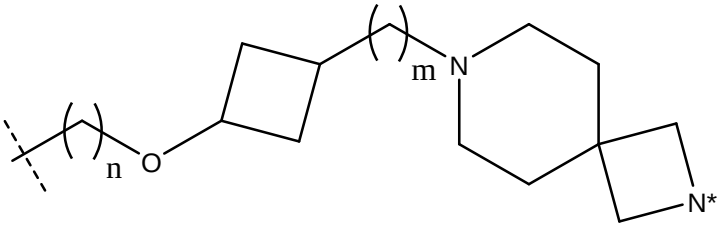
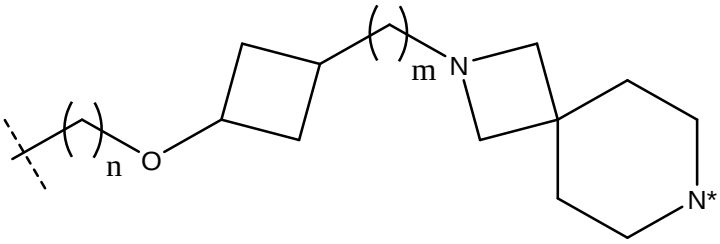
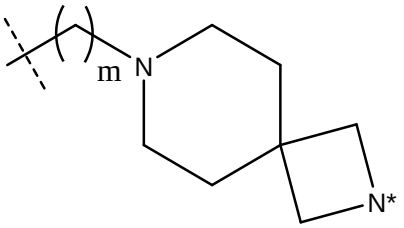
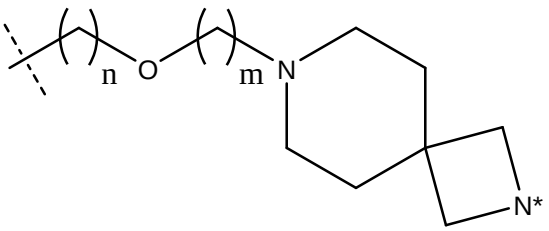
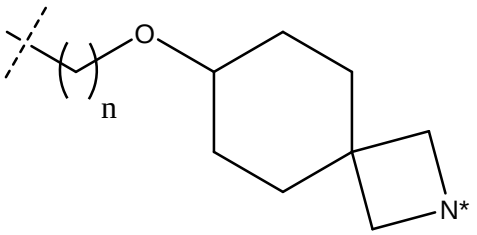
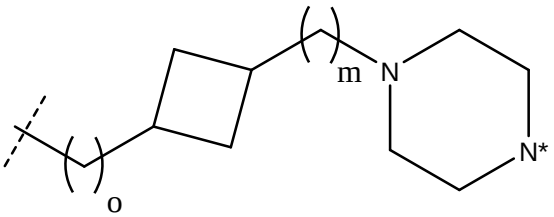
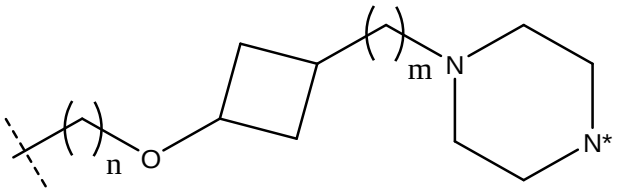
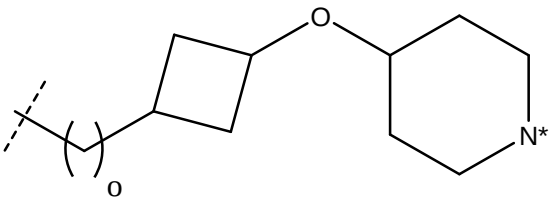
donde:

el grupo enlazador químico se sustituye opcionalmente con un halógeno;

N* es un átomo de nitrógeno que está unido covalentemente o compartido con el CLM o el PTM; y cada m, n, o, p, q y r de L es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, ,11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20.

[0159] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, L se selecciona del grupo que consta de:

, en donde:

el grupo enlazador químico está opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes que se

seleccionan independientemente de halógeno y metilo (preferentemente halógenos que se seleccionan independientemente);

C* es un átomo de carbono que está unido covalentemente o compartido con el CLM o el PTM;

N* es un átomo de nitrógeno que está unido covalentemente o compartido con el CLM o el PTM; y

cada m, n y o de L es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, ,11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20.

PTM ilustrativos

[0160] En un aspecto de la descripción, el grupo PTM (también denominado grupo LTM) se une a la proteína diana, LRRK2 o forma mutada de esta.

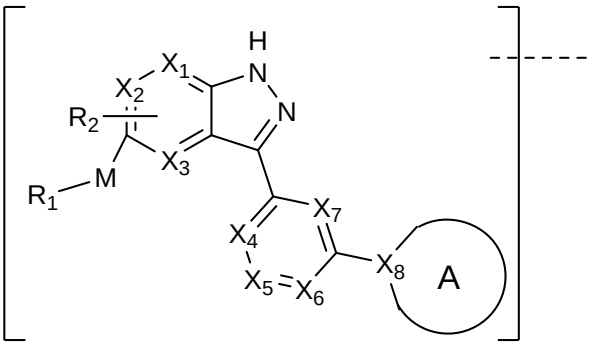
[0161] Las composiciones descritas a continuación ejemplifican miembros de restos de unión a LRRK2 que se pueden usar de acuerdo con la presente invención. Estos restos de unión se unen al resto de unión a ubiquitina ligasa (CLM) preferentemente a través de un grupo de unión química para presentar la proteína LRRK2 (a la que se une LTM) cerca de la ubiquitina ligasa para la ubiquitinación y la posterior degradación.

[0162] En determinados contextos, el término «proteína diana» se usa para referirse a la proteína LRRK2, un miembro de la familia de cinasas repetidas ricas en leucina, que es una proteína diana que se ubiquitinará y degradará. En otros contextos, el término «proteína diana» se utiliza para referirse a una forma mutada de la proteína LRRK2, tal como una proteína LRRK que tiene una mutación que se selecciona del grupo que consta de G2019S, I2020T, N1437H, R1441G/C/H e Y1699C.

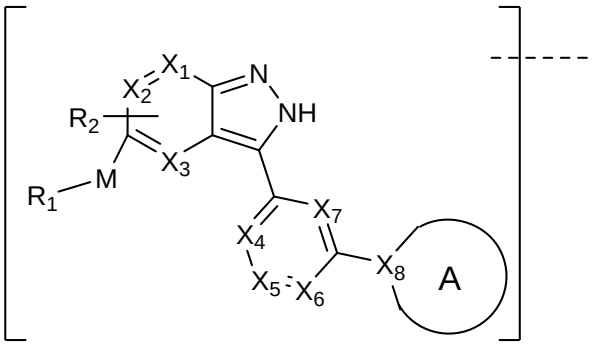
[0163] El término "resto diana de proteína" o PTM se usa para describir una micromolécula que se une a LRRK2 o forma mutada de esta, y se puede usar para dirigir la proteína a la ubiquitinación y degradación.

[0164] Las composiciones descritas en la presente ejemplifican el uso de algunas de estas PTM.

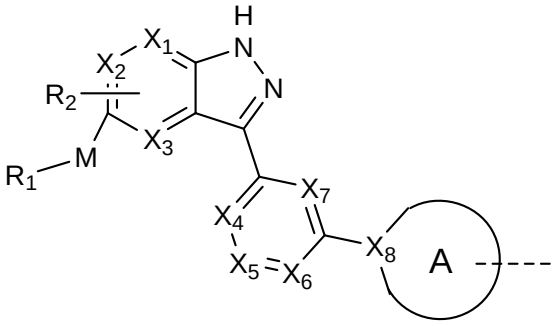
[0165] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, la PTM es una micromolécula que se une a LRRK2. Por ejemplo, en cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, la PTM está representada por la estructura química PTM-IA o PTM-IB:



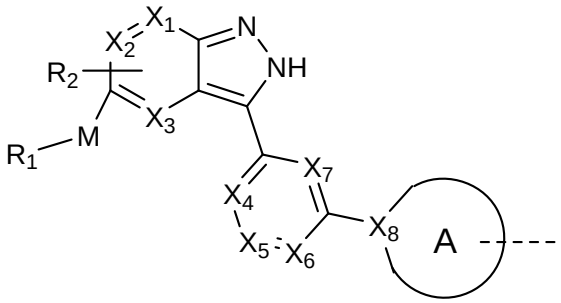
o



(PTM-IA) o

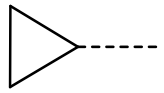
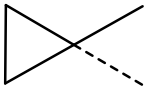


o



(PTM-IB),

en donde:

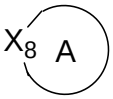
R_1 se selecciona de un alquilo C1-C6 lineal o ramificado (por ejemplo, isopropilo o terc-butilo), un cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido (por ejemplo, un cicloalquilo C3-C5 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C3-C5 metilado,  o  , en donde  es el punto de unión a la M de la PTM), haloalquilo C1-C6 lineal o ramificado (por ejemplo, haloalquilo C1-C4 lineal o ramificado), un halocicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido (por ejemplo, halocicloalquilo C3-C5), un alquilnitrilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un nitrilo de alquilo C1-C4), un ciclonitrilo C3-C6 opcionalmente sustituido (por ejemplo, un ciclonitrilo C3-C5);

R_2 se selecciona de hidrógeno, halógeno (por ejemplo, F, Cl o Br), alquilo C1-C3 o fluoroalquilo C1-C3;

X_1, X_2, X_3, X_4, X_5, X_6 y X_7 son cada uno independientemente C, CH o N, en donde X_1, X_2, X_3 y X_4 están cada uno opcionalmente sustituido con R_2 cuando CH, y X_5 está opcionalmente sustituido con un alquilo C1-C3 cuando CH;

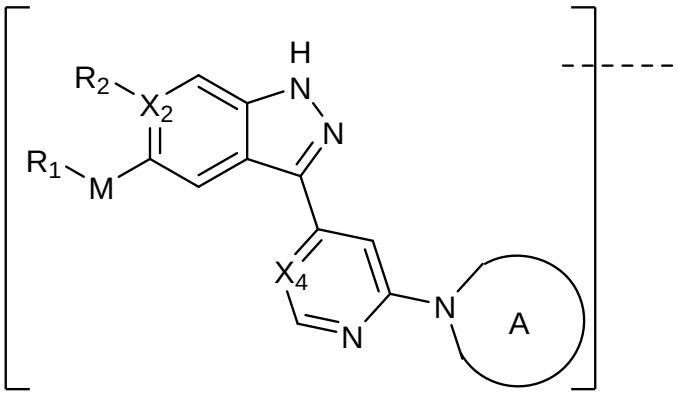
X_8 es CH, S o N;

M es un CH_2, NH u O;

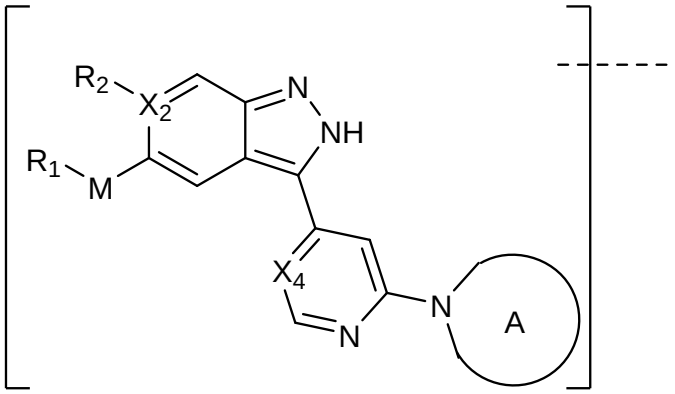
 es un cicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 4 (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos, bicicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, biheterocicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 4 (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos, espirocicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido o espiroheterocicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 4 (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos, en donde los heteroátomos se seleccionan independientemente de N, O y S (por ejemplo, cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4)sustituyentes), y

 del PTM indica el punto de unión con un enlazador (L) o un ULM.

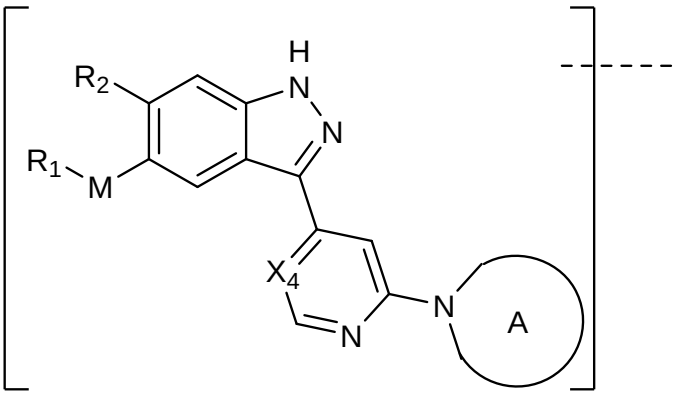
[0166] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, la PTM está representada por la estructura química PTM-IIA, PTM-IIB, PTM-IIIA, PTM-IIIB, PTM-IVA, PTM-IVB, PTM-VA y PTM-VB.



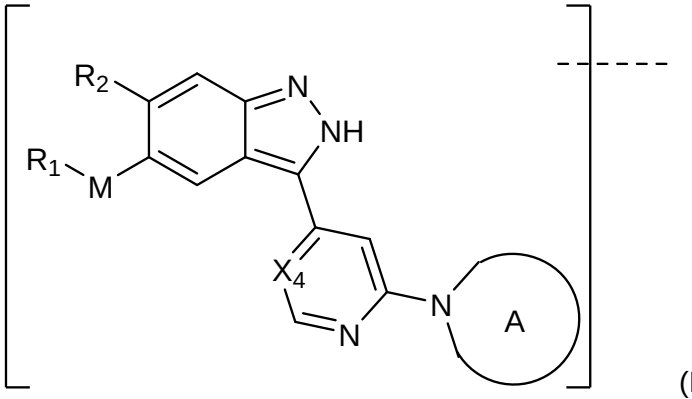
o



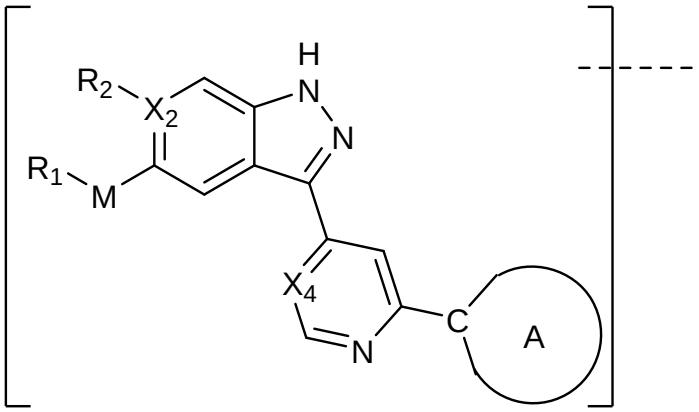
(PTM-IIA1) o



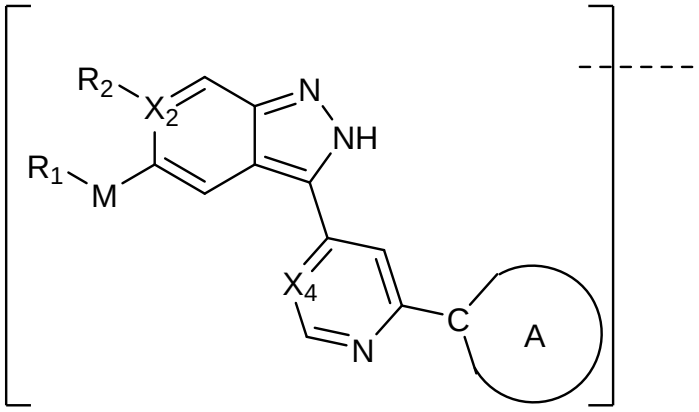
o



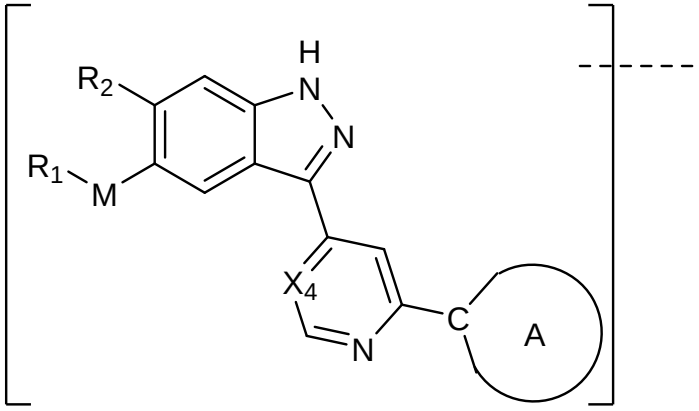
(PTM-IIA2) o



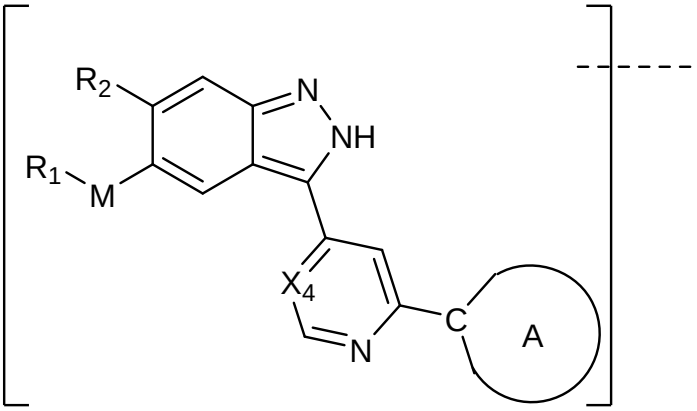
o



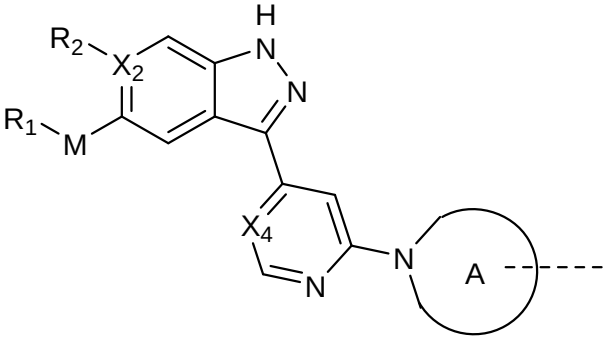
(PTM-IIA3) o

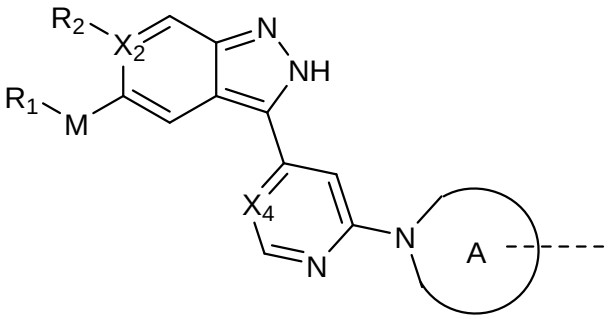


o



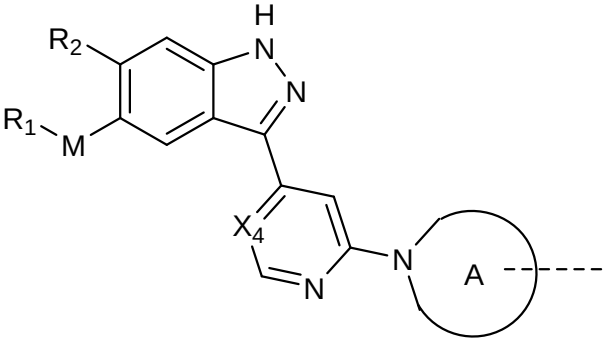
(PTM-IIA4) o

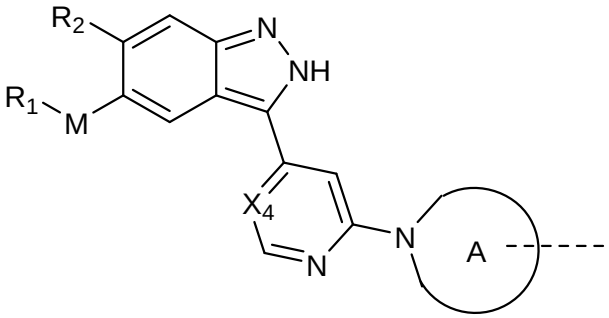




o

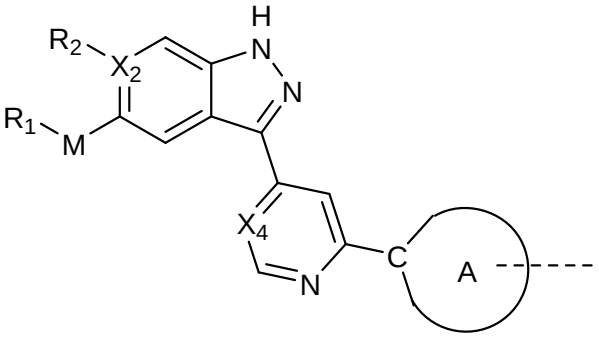
(PTM-IIB1) o

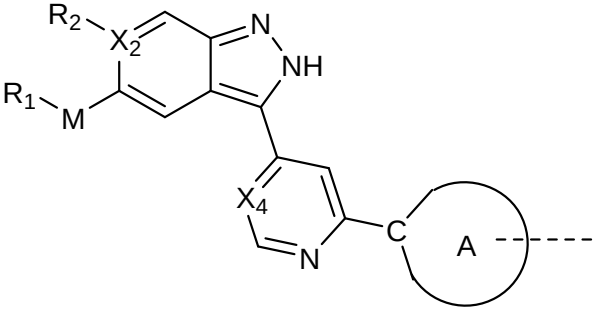




o

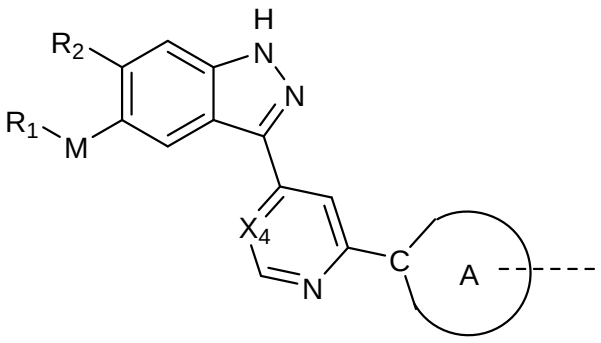
(PTM-IIB2) o

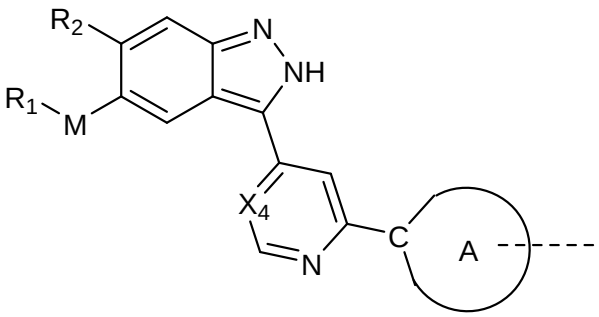




o

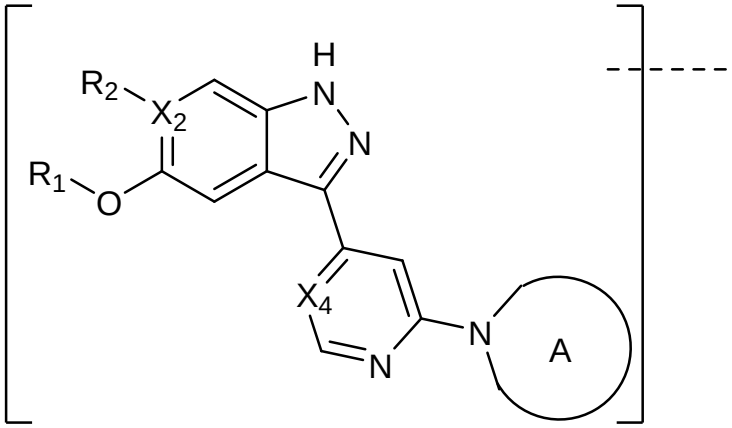
(PTM-IIB3) o



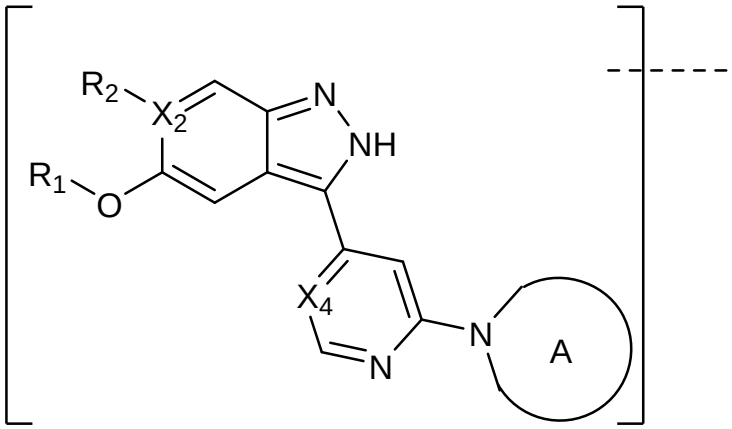


o

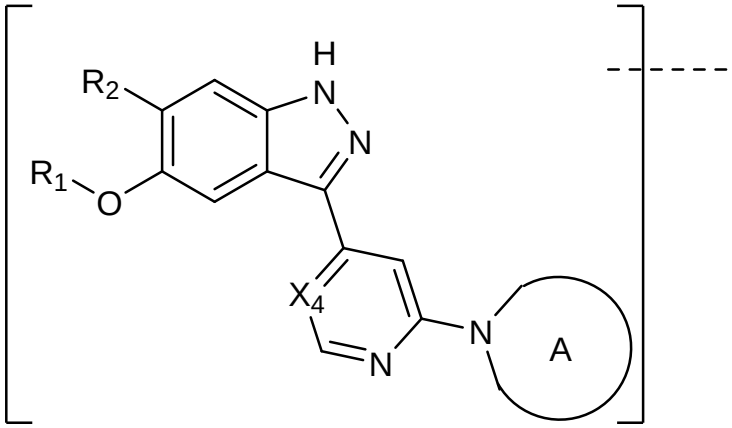
(PTM-IIB4) o



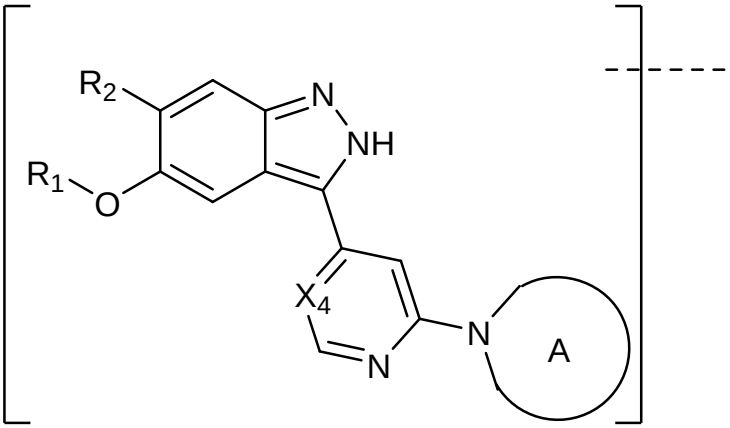
o



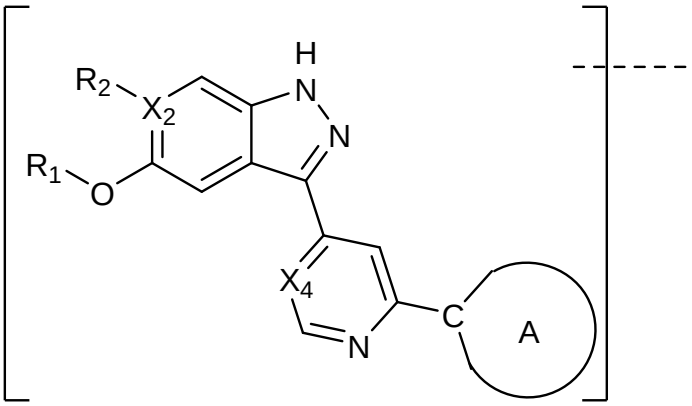
(PTM-IIIA1) o



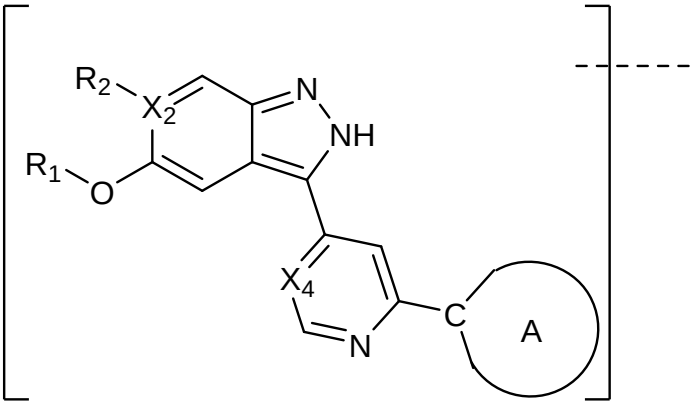
o



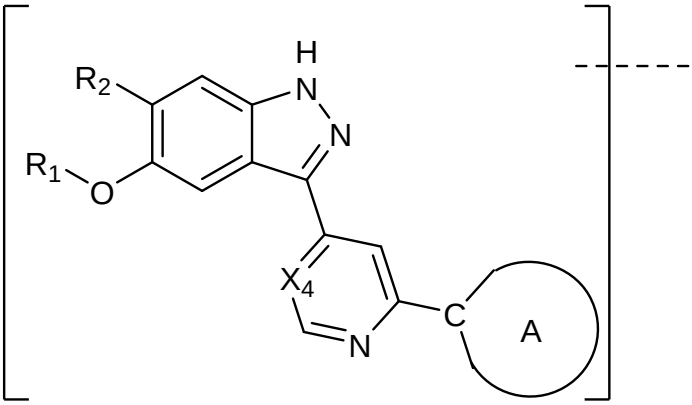
(PTM-IIIA2) o



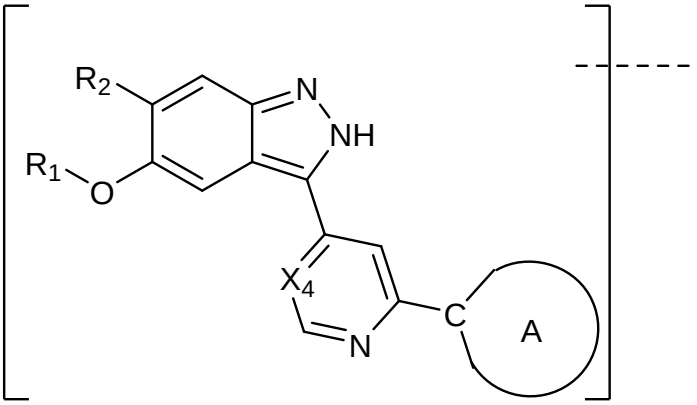
o



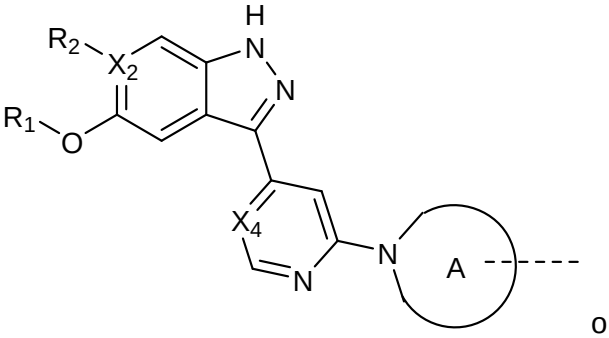
(PTM-IIIA3) o



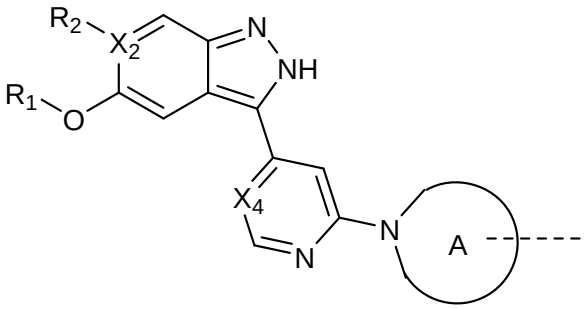
o



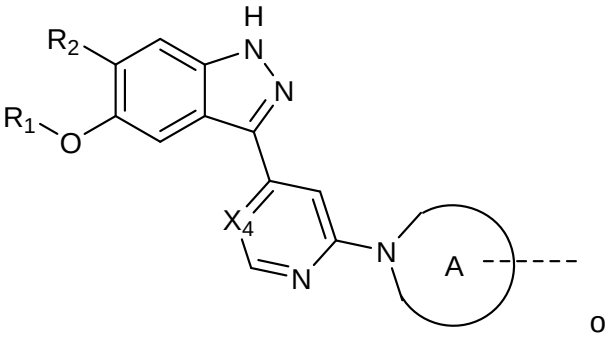
(PTM-IIIA4) o



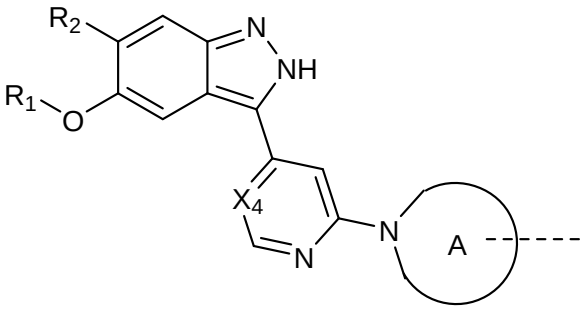
o



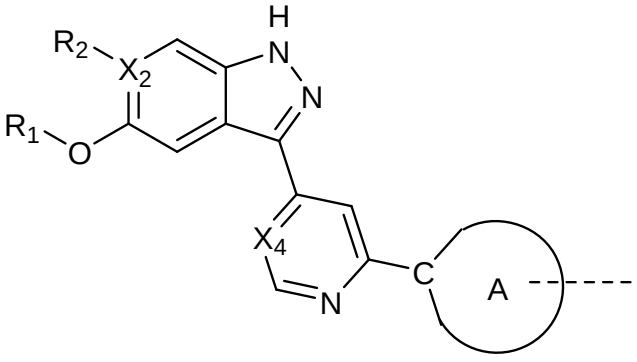
(PTM-IIIB1),



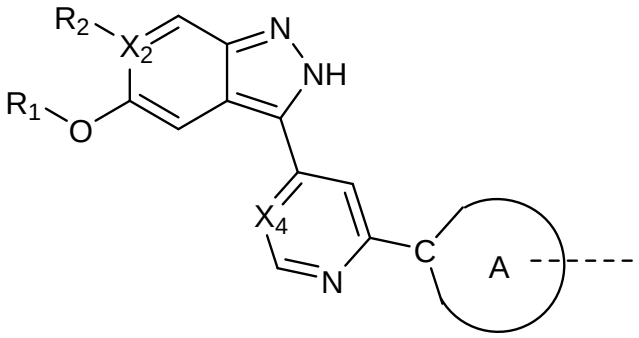
o



(PTM-IIIB2),

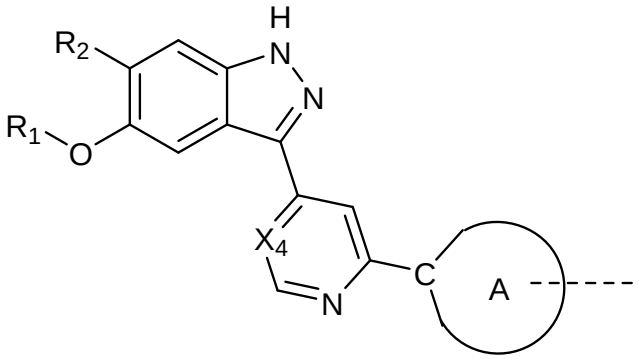


o

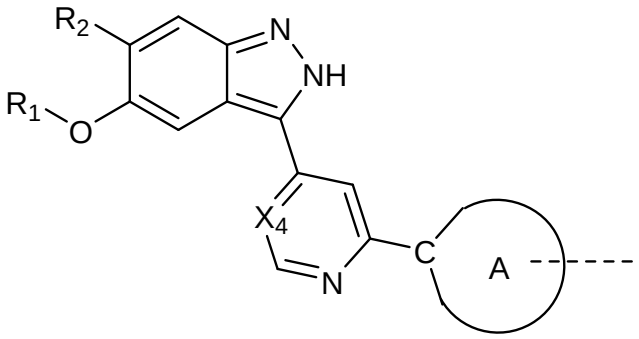


(PTM-IIIB3),

o

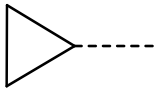
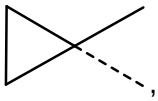


o



(PTM-IIIB4)

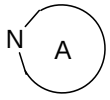
en donde:

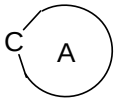
R_1 es un alquilo C1-C6 lineal o ramificado (por ejemplo, isopropilo o terc-butilo), un cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido (por ejemplo, un cicloalquilo C3-C5 opcionalmente sustituido, un cicloalquilo C3-C5 metilado,  o  , en donde  es el punto de unión al M de la PTM), haloalquilo C1-C6 lineal o ramificado (por ejemplo, haloalquilo C1-C4 lineal o ramificado), un halocicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido (por ejemplo, halocicloalquilo C3-C5), un alquilnitrilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, un nitrilo de alquilo C1-C4), un ciclonitrilo C3-C6 opcionalmente sustituido (por ejemplo, un ciclonitrilo C3-C5);

R_2 está ausente, hidrógeno, halógeno (por ejemplo, F, Cl o Br), OH, alquilo C1-C3 o fluoroalquilo C1-C3;

X_4 CH o N;

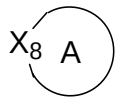
M es un CH_2, NH u O;

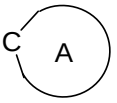


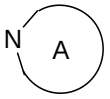
o


es cicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 4 (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos, bicicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, biheterocicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 4 (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos, espirocicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido o espiroheterocicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 4 (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos, en donde los heteroátomos se seleccionan independientemente de N, O y S (por ejemplo, cada uno está opcionalmente sustituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4)sustituyentes), y

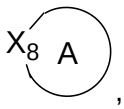

de la PTM indica el punto de unión con un grupo enlazador químico o una ULM.

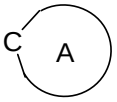
[0167] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, 

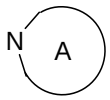
, 

o 

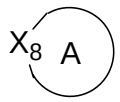
incluyen 1-4 sustituciones, cada una se selecciona independientemente de un halógeno, OH, NH_2, N(alquilo C1-C3)$_2$, alquilo C1-C4 lineal o ramificado (por ejemplo, metilo o etilo), hidroxialquilo C1-C4 lineal o ramificado, alcoxi C1-C4 lineal o ramificado y haloalquilo C1-C4 lineal o ramificado).

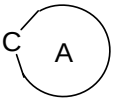
[0168] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, la PTM está unida covalentemente a L o ULM a través de un átomo del heterocicloalquilo de 

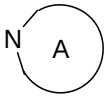
, 

o 

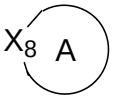
, o un sustituyente de este.

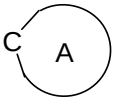
[0169] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, 

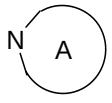
, 

o 

es un cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4-7 (por ejemplo, 4, 5, 6 o 7) miembros que contiene 1-4 (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos que se seleccionan de N, O y S, opcionalmente sustituido con una o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) sustituciones, cada una independientemente que se selecciona de un halógeno, OH, NH_2, N(alquilo C1-C3)$_2$, alquilo C1-C4 lineal o ramificado, hidroxialquilo C1-C4 lineal o ramificado, alcoxi C1-C4 lineal o ramificado y haloalquilo C1-C4 lineal o ramificado.

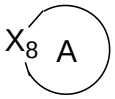
[0170] En cualquier aspecto que se describe en la presente, 

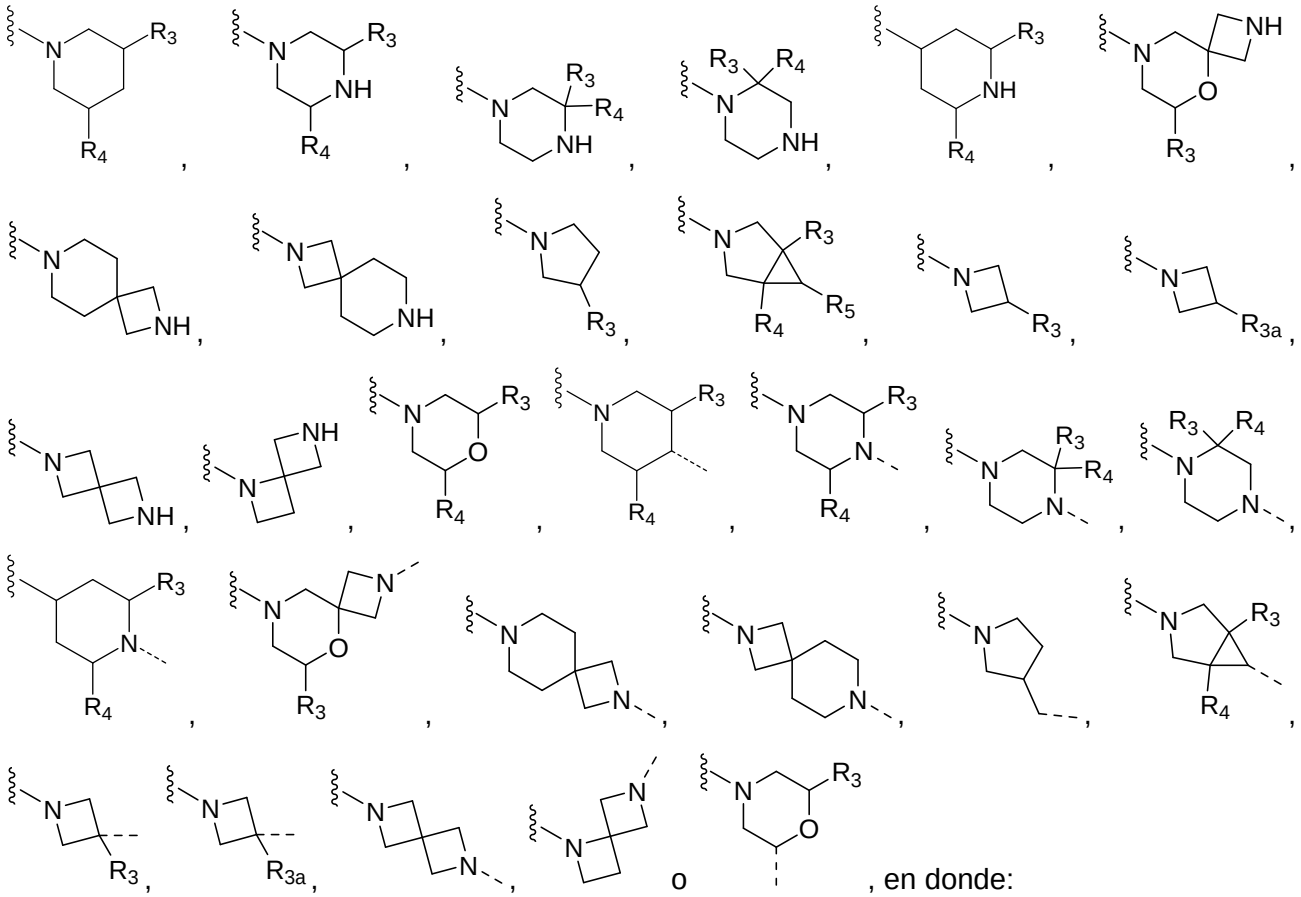
, 

o 

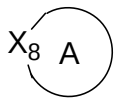
es

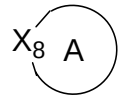
un cicloalquilo o heterocicloalquilo de 4-7 (por ejemplo, 5 o 6) miembros que contiene 1-4 (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos que se seleccionan de N, O y S, el anillo opcionalmente sustituido con una o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) sustituciones, cada una independientemente de alquilo C1-C3 lineal o ramificado (por ejemplo, metilo), alco C1-C3 lineal o ramificado (por ejemplo, metoxi) y haloalquilo C1-C3 lineal o ramificado.

[0171] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente,  es:

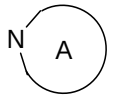


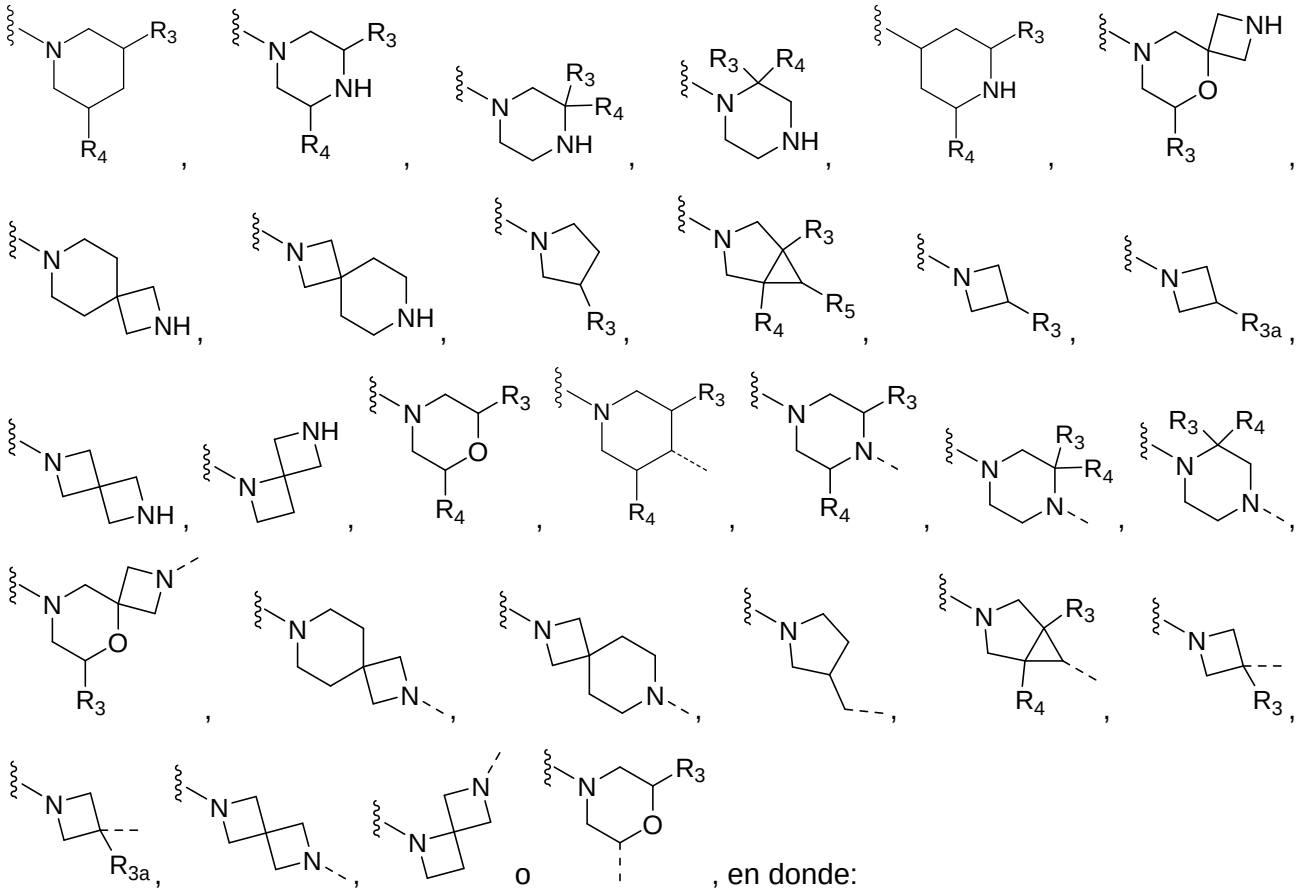
R_3, R_4 y R_5 se seleccionan cada uno independientemente de un H, halógeno, OH, NH_2, N(alquilo C1-C3)$_2$, alquilo C1-C4 lineal o ramificado, hidroxialquilo C1-C4 lineal o ramificado, alcoxi C1-C4 lineal o ramificado y haloalquilo C1-C4 lineal o ramificado;

 indica el punto de unión del  (es decir, el punto de unión con el heteroarilo de 6 miembros del PTM); y

 indica el punto de unión de la PTM con la L o ULM, y cuando no está presente,  puede unirse a la L o ULM a través de un átomo del grupo cíclico (por ejemplo, un carbono o nitrógeno),

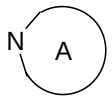
R_3, R_4 o R_5.

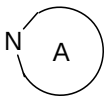
[0172] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente,  es:



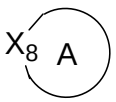
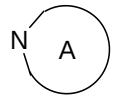
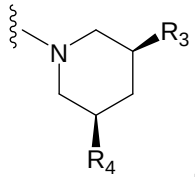
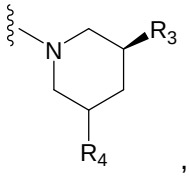
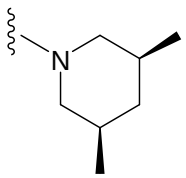
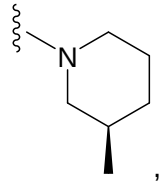
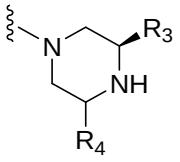
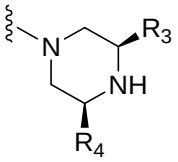
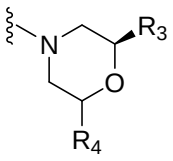
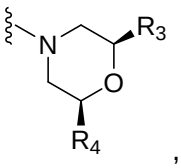
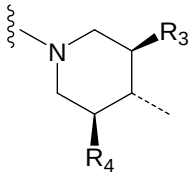
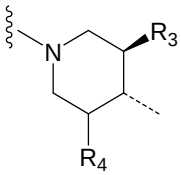
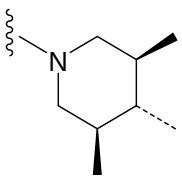
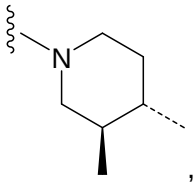
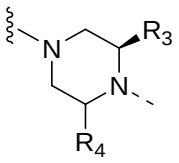
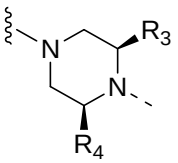
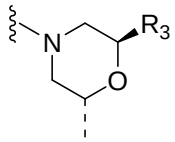
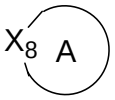
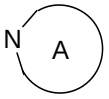
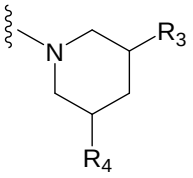
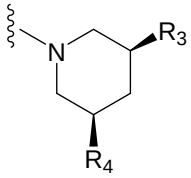
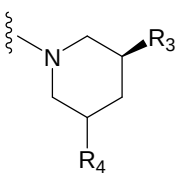
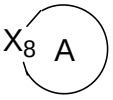
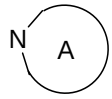
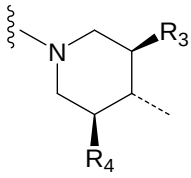
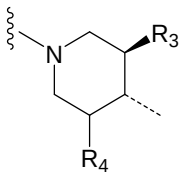
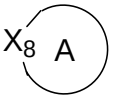
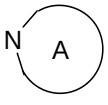
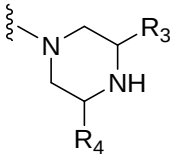
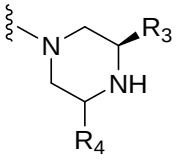
, en donde:

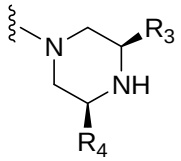
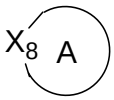
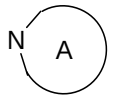
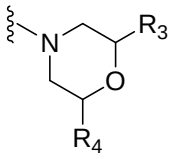
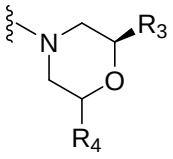
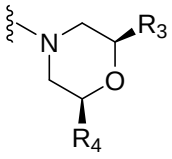
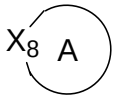
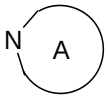
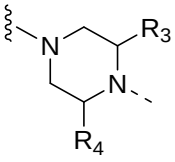
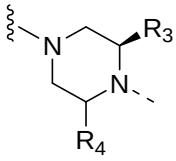
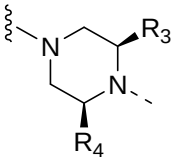
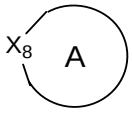
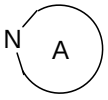
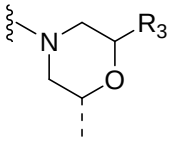
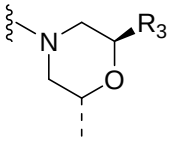
R_3, R_4 y R_5 se seleccionan cada uno independientemente de un H, halógeno, OH, NH_2, N(alquilo C1-C3)$_2$, alquilo C1-C4 lineal o ramificado, hidroxialquilo C1-C4 lineal o ramificado, alcoxi C1-C4 lineal o ramificado y haloalquilo C1-C4 lineal o ramificado;

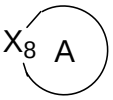
 indica el punto de unión del  (es decir, el punto de unión con el heteroarilo de 6 miembros del PTM); y

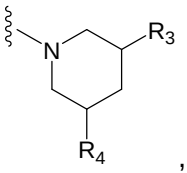
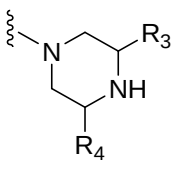
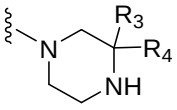
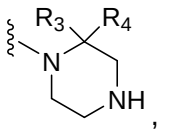
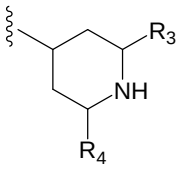
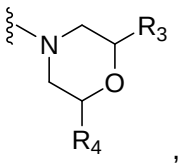
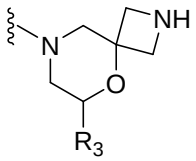
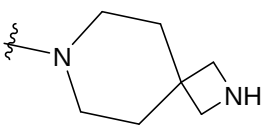
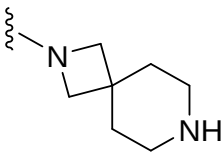
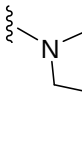
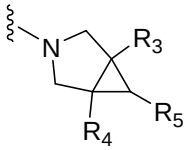
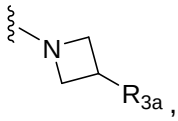
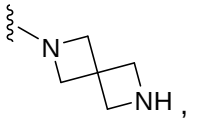
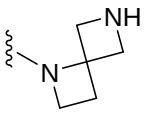
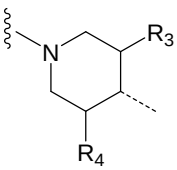
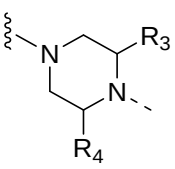
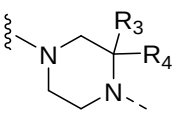
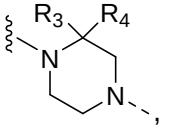
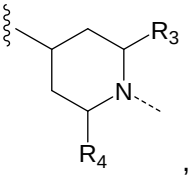
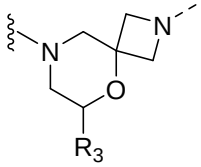
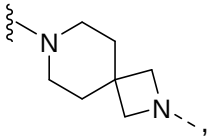
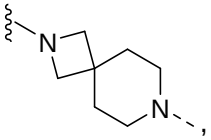
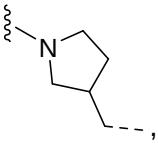
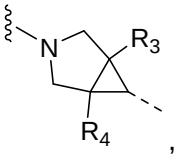
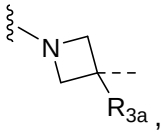
 indica el punto de unión de la PTM con la L o ULM, y cuando no está presente,  puede unirse a la L o ULM a través de un átomo del grupo cíclico (por ejemplo, un carbono o nitrógeno), R_3, R_4 o R_5.

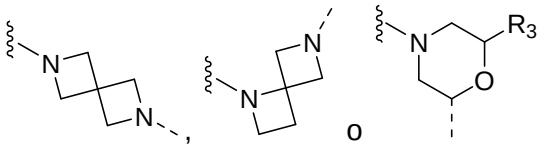
[0173] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, tal como, de modo no taxativo,

la del párrafo anterior o el párrafo siguiente,  o  es:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  o  . En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, tal como, de modo no taxativo, la del párrafo anterior o el párrafo siguiente,  o  o  es:  o  . En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, tal como, de modo no taxativo, la del párrafo anterior o el párrafo siguiente,  o  es:  o  . En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, tal como, de modo no taxativo, la del párrafo anterior,  o  o  es:  o


. En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, tal como, de modo no taxativo, la del párrafo anterior,  o  o  , es:  o  . En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, tal como, de modo no taxativo, la del párrafo anterior,  o  o  es:  o  . En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, tal como, de modo no taxativo, la del párrafo anterior,  o  o  es:  .

[0174] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente,  es:

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

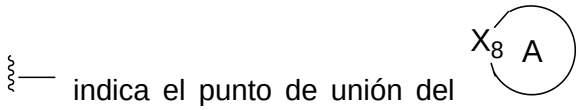

, o , en donde:

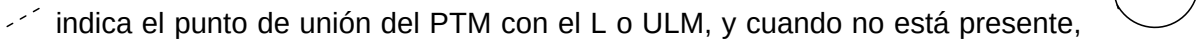
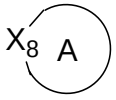
R_3 es H o alquilo C1-C3 lineal o ramificado (por ejemplo, metilo o etilo);

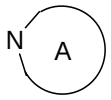
R_{3a} es H, halógeno o alquilo C1-C3 lineal o ramificado (por ejemplo, metilo);

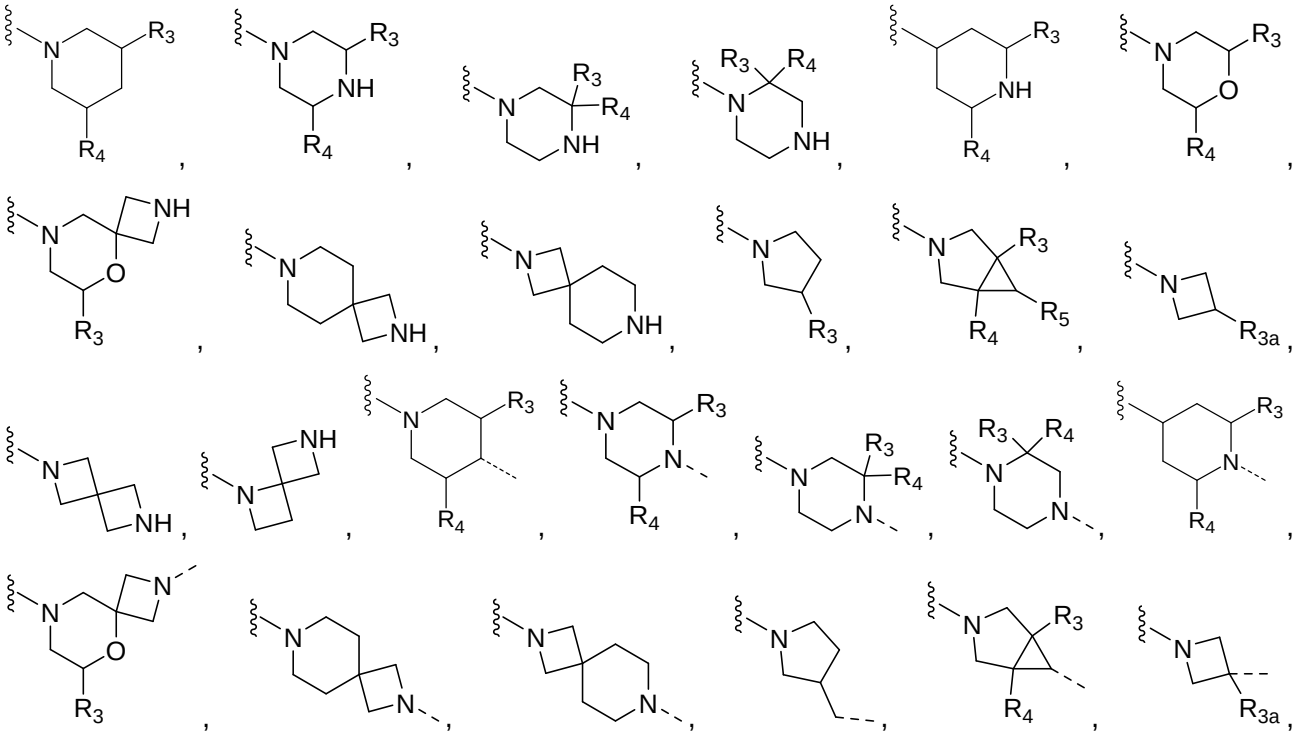
R_4 es H o alquilo C1-C3 lineal o ramificado (por ejemplo, metilo o etilo);

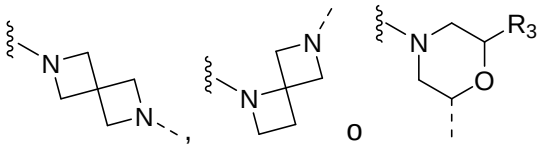
R_5 es H o alquilo C1-C3 lineal o ramificado (por ejemplo, metilo);

 indica el punto de unión del (es decir, el punto de unión con el heteroarilo de 6 miembros del PTM); y

 indica el punto de unión del PTM con el L o ULM, y cuando no está presente,  puede estar unido al L o ULM a través de un átomo del grupo cíclico (por ejemplo, un carbono o nitrógeno del heterocicloalquilo de 6 miembros), R_3, R_4 o R_5.

[0175] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente,  es:





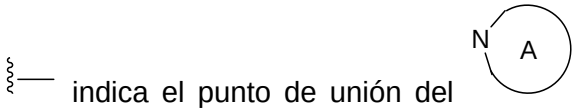
, o , en donde:

R_3 es H o alquilo C1-C3 lineal o ramificado (por ejemplo, metilo o etilo);

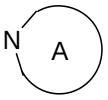
R_{3a} es H, halógeno o alquilo C1-C3 lineal o ramificado (por ejemplo, metilo);

R_4 es H o alquilo C1-C3 lineal o ramificado (por ejemplo, metilo o etilo);

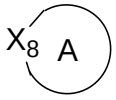
R_5 es H o alquilo C1-C3 lineal o ramificado (por ejemplo, metilo);



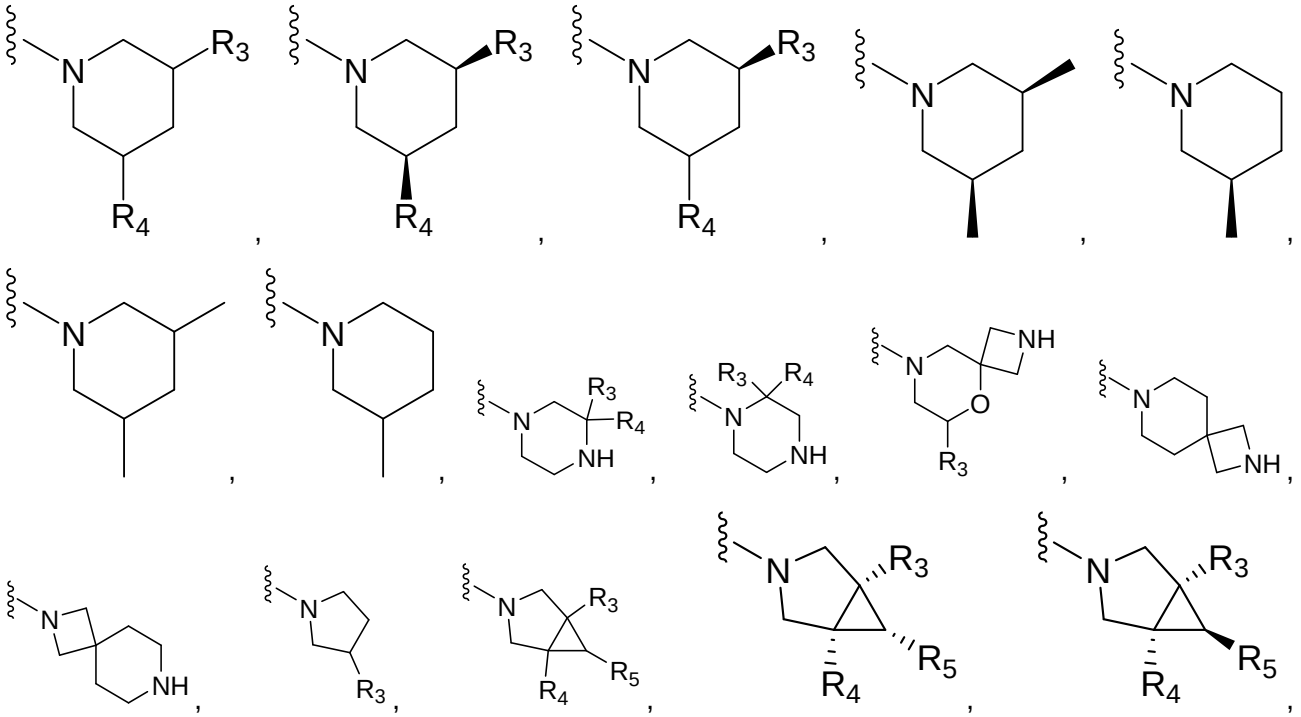
indica el punto de unión del (es decir, el punto de unión con el heteroarilo de 6 miembros del PTM); y

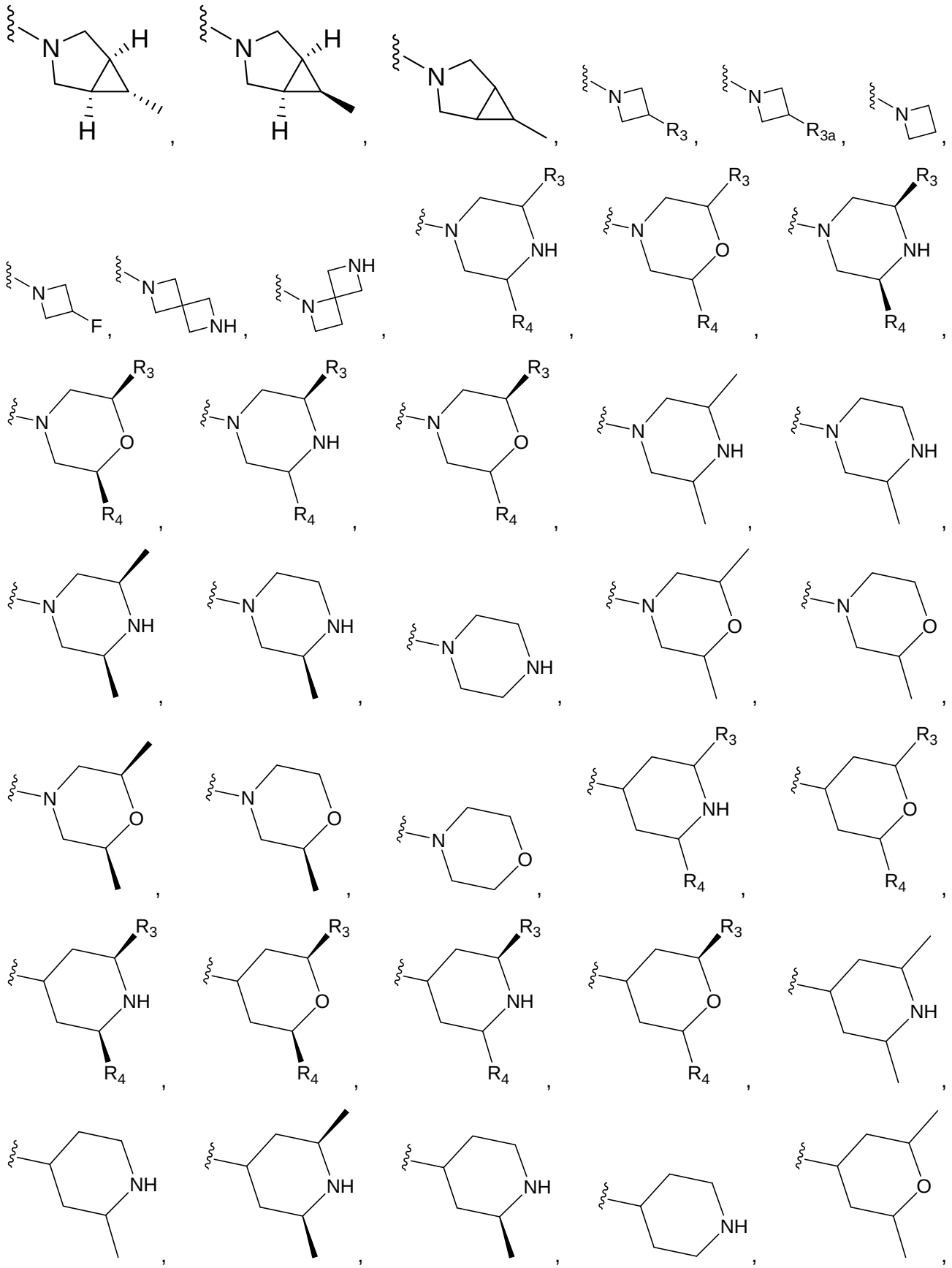


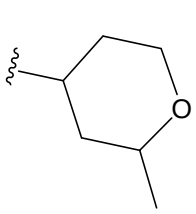
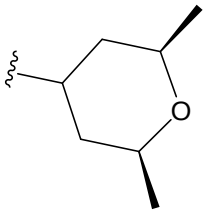
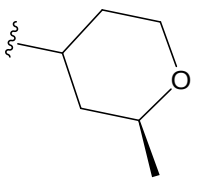
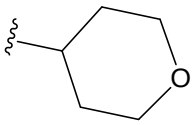
indica el punto de unión del PTM con el L o ULM, y cuando no está presente, puede estar unido al L o ULM a través de un átomo del grupo cíclico (por ejemplo, un carbono o nitrógeno del heterocicloalquilo de 6 miembros), R_3, R_4 o R_5.

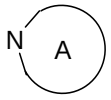
[0176] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, 

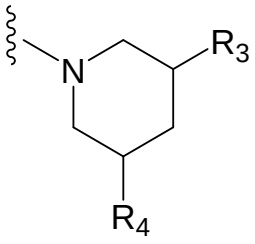
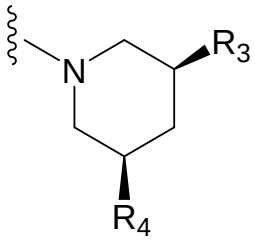
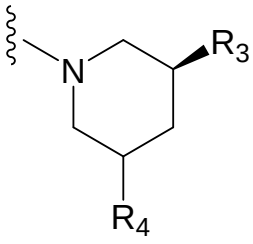
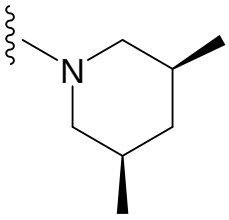
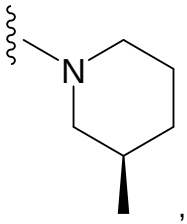
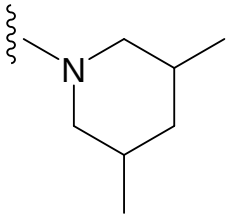
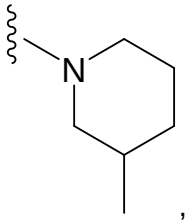
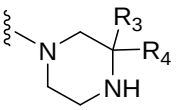
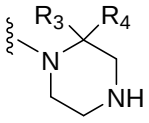
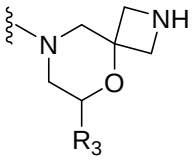
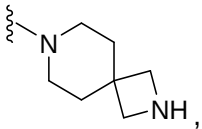
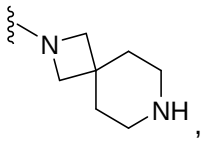
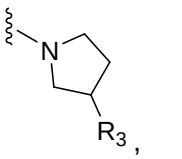
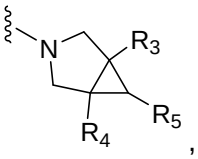
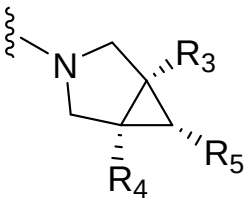
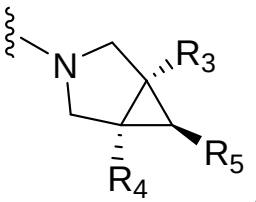
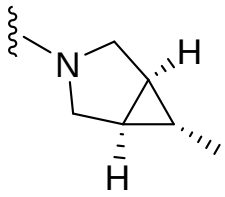
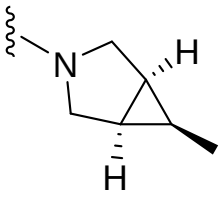
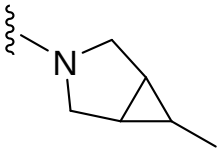
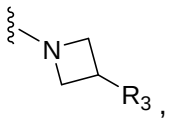
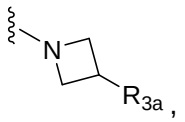
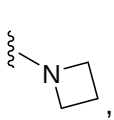
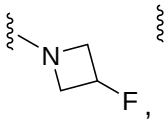
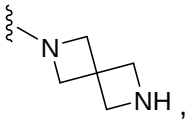
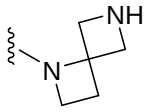
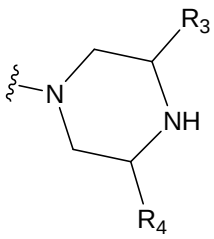
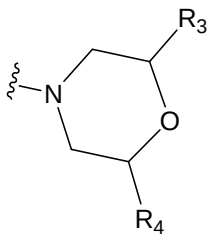
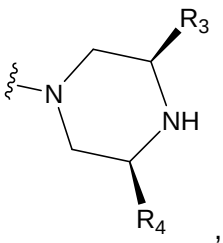
se selecciona de:

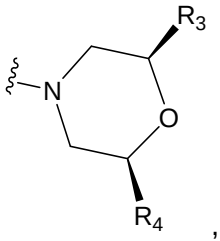
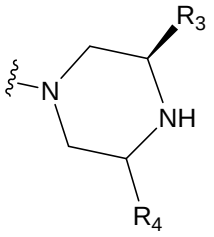
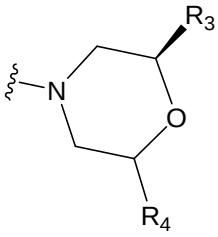
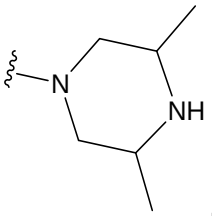
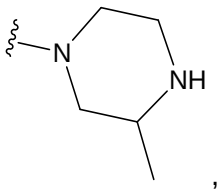
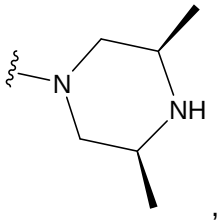
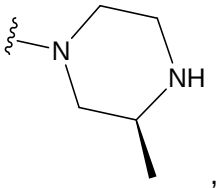
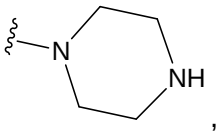
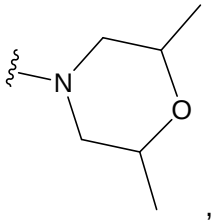
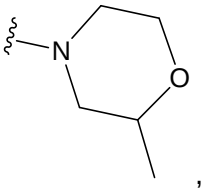
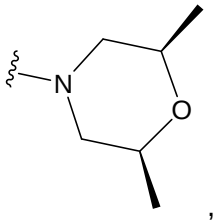
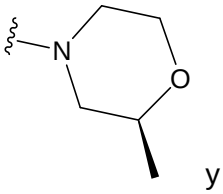
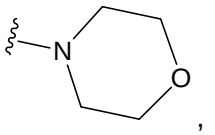




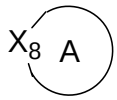



y  , en donde R_3 y R_4 se definen como se describe en cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente.

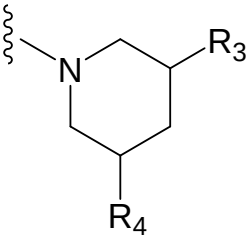
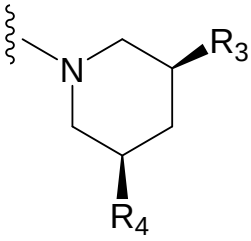
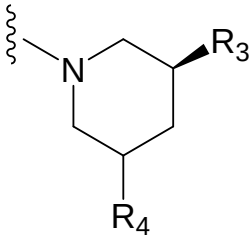
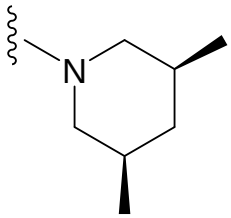
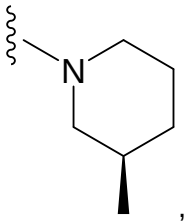
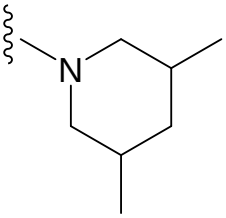
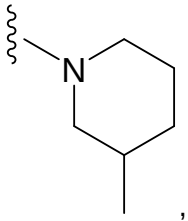
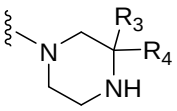
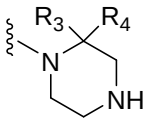
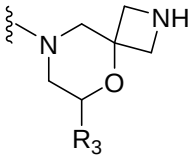
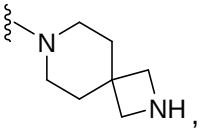
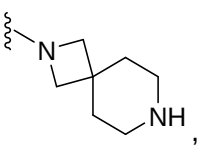
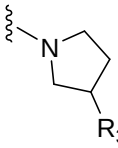
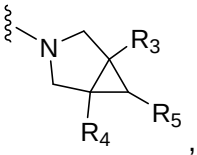
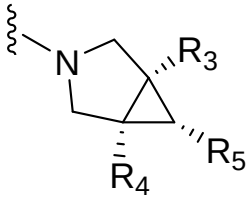
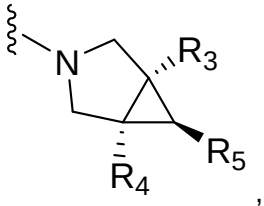
[0177] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente,  se selecciona de:

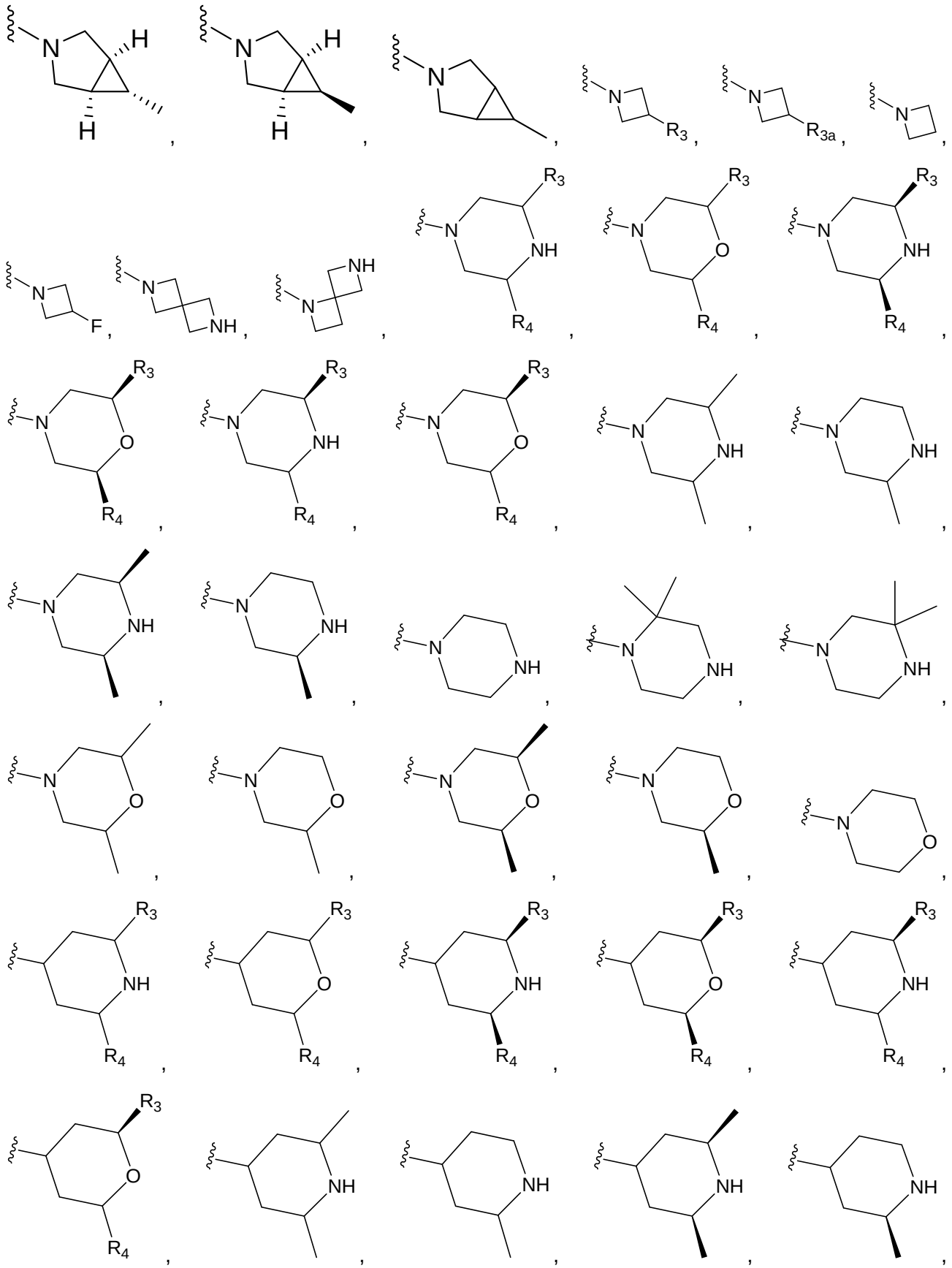





























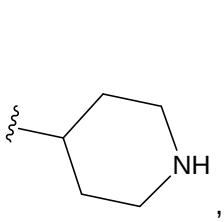
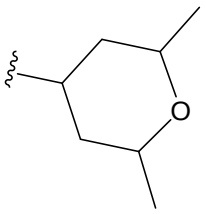
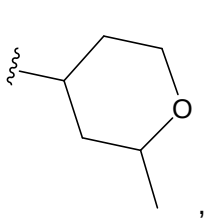
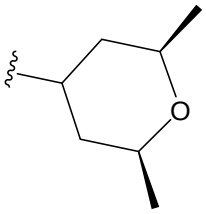
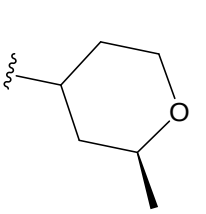
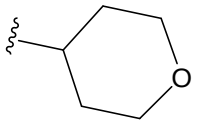













y

, en donde R_3 y R_4 se definen como se describe en cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente.

[0178] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente,  se selecciona de:

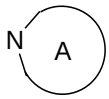

















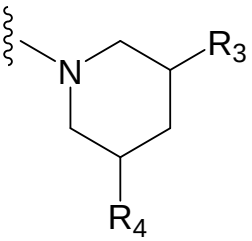
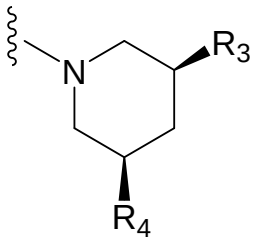
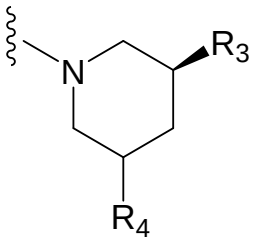
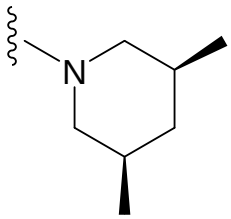
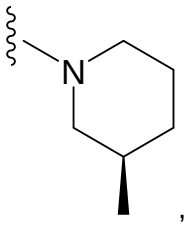
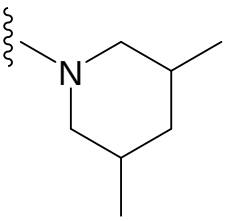
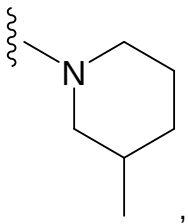
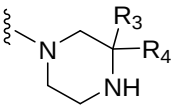
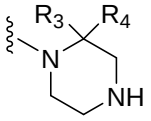
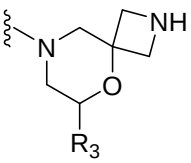
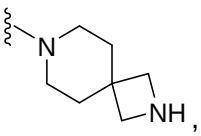
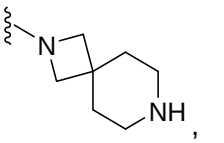
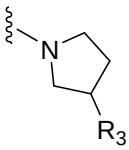
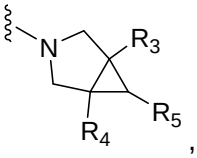
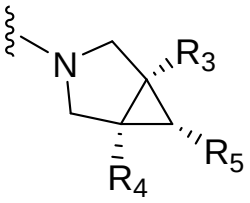
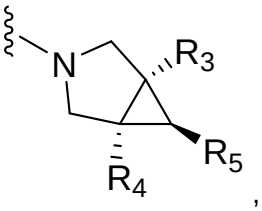
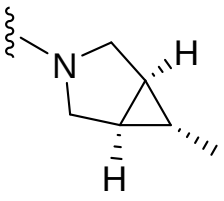
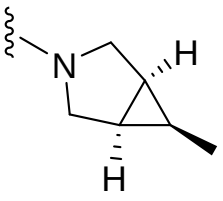
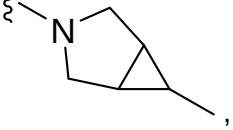
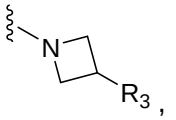
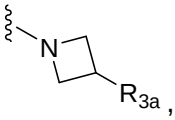
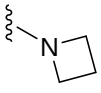







y

, en donde:

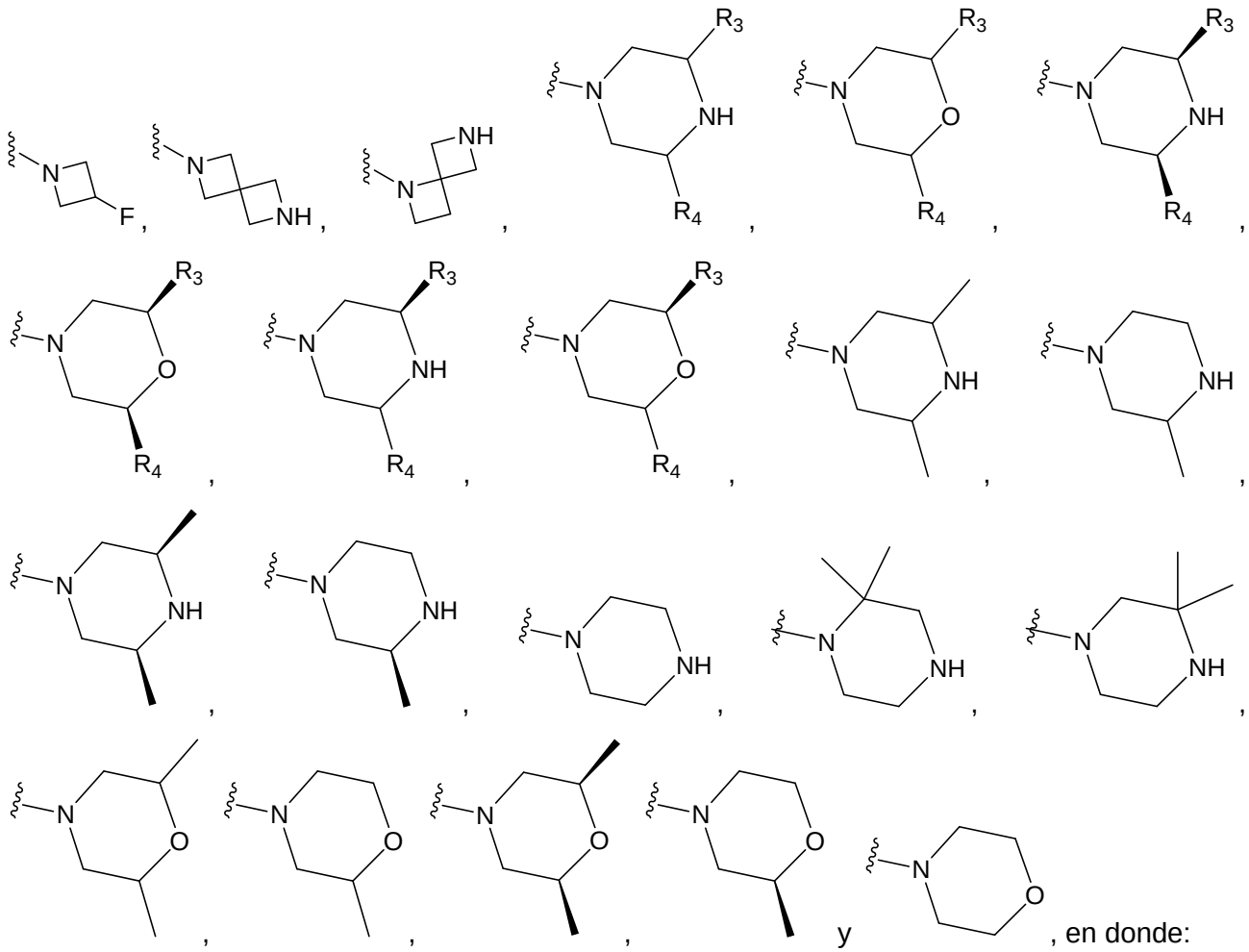
R_3, R_{3a}, R_4 y R_5 se definen como se describe en cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente; y

el heterocicloalquilo está unido a L o PTM a través de un átomo del heterocicloalquilo o un sustituyente del mismo (por ejemplo, R_3, R_{3a}, R_4, R_5 o un grupo metilo).

[0179] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente,  se selecciona de:

10

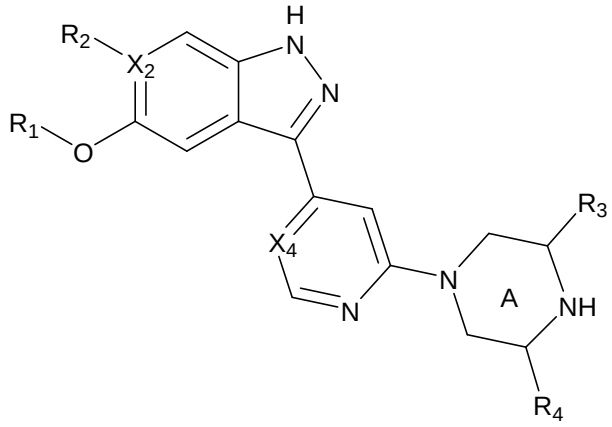


, en donde:

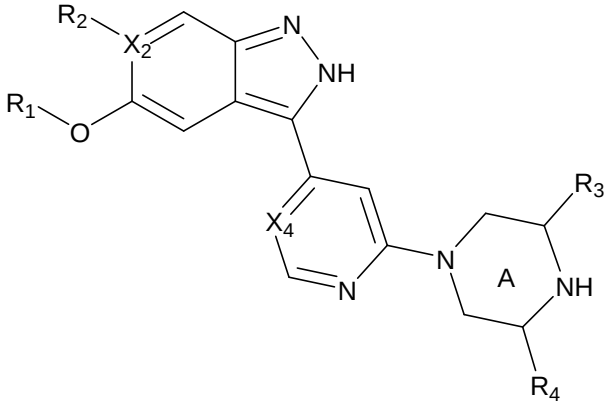
R_3, R_{3a}, R_4 y R_5 se definen como se describe en cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente; y

el heterocicloalquilo está unido a L o PTM a través de un átomo del heterocicloalquilo o un sustituyente del mismo (por ejemplo, R_3, R_{3a}, R_4, R_5 o un grupo metilo).

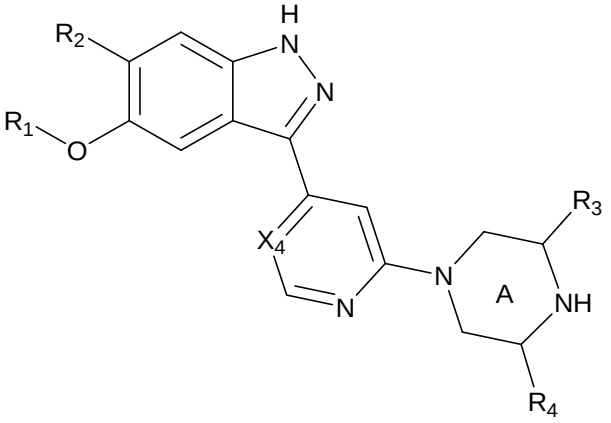
[0180] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, la PTM tiene la estructura química:



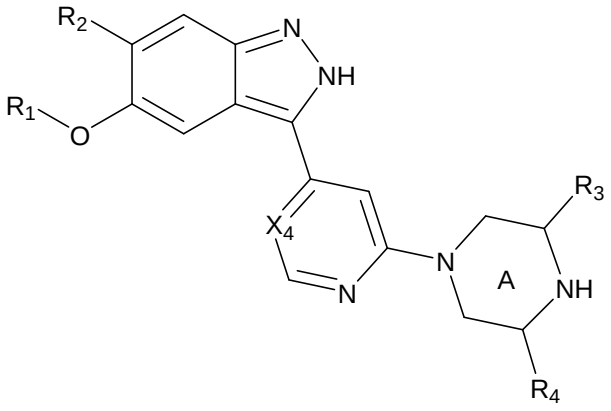
o



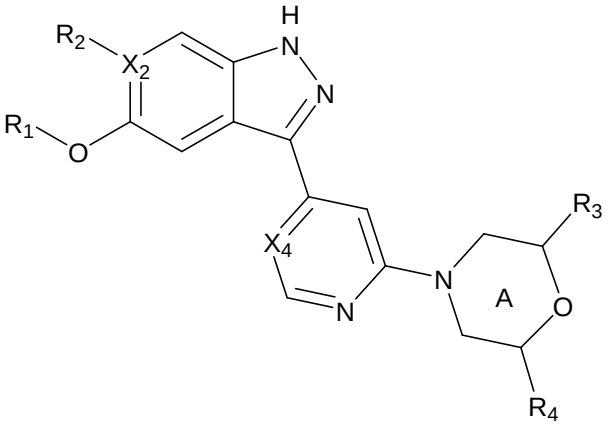
(PTM-IIIA),



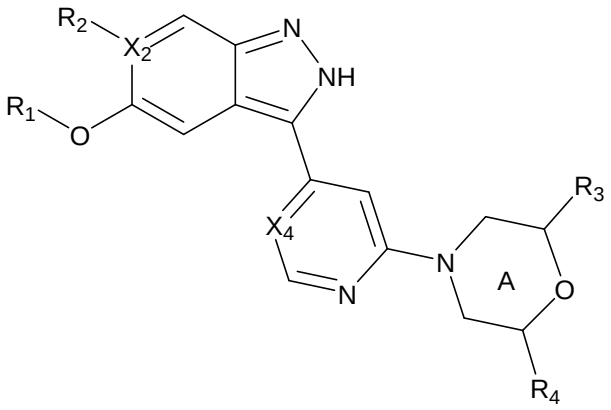
or



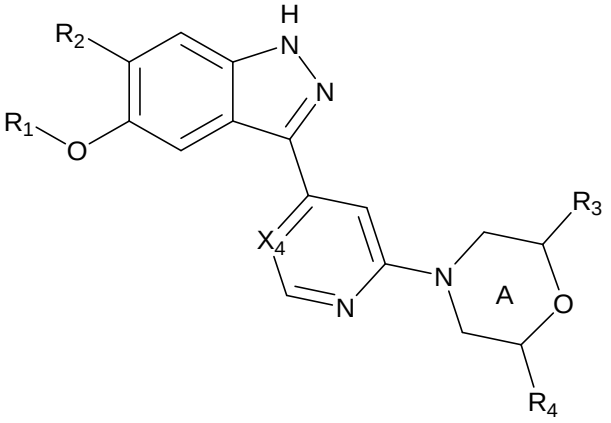
(PTM-IIIB),



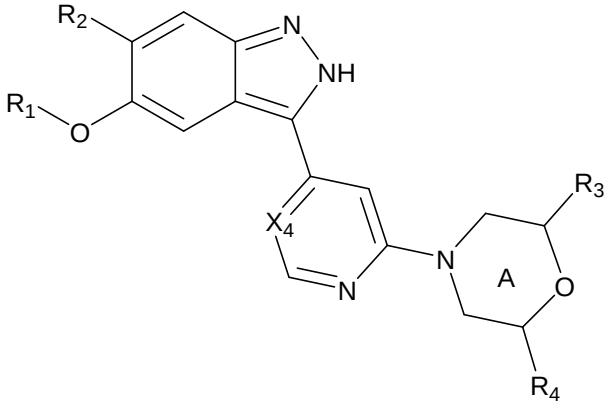
or



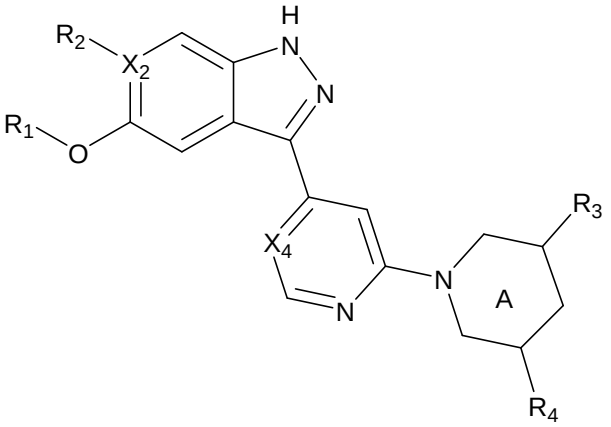
(PTM-IVA),



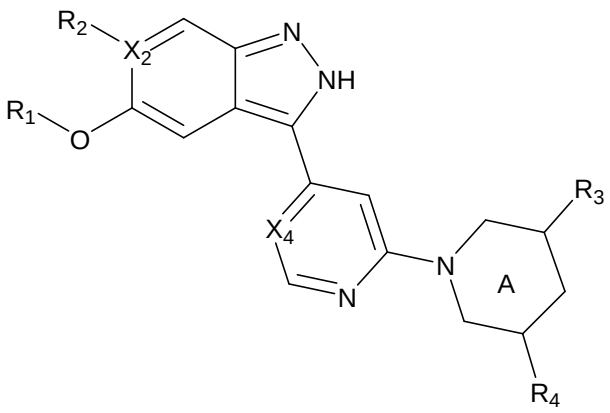
or



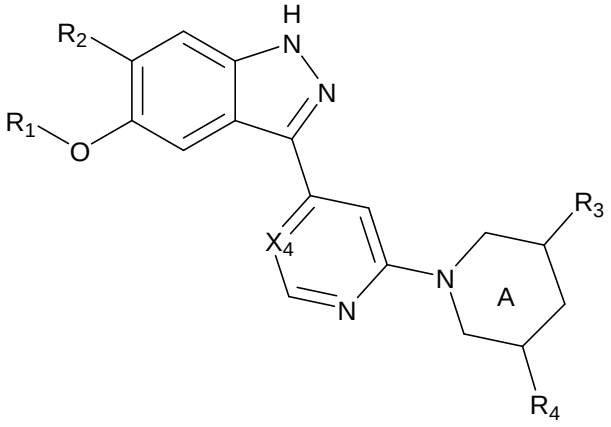
(PTM-IVB),



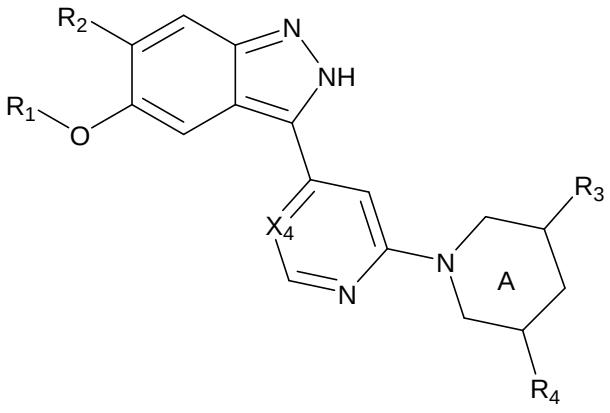
o



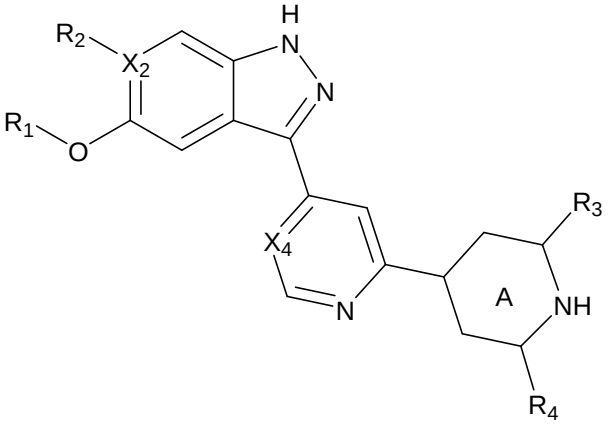
(PTM-VA),



o

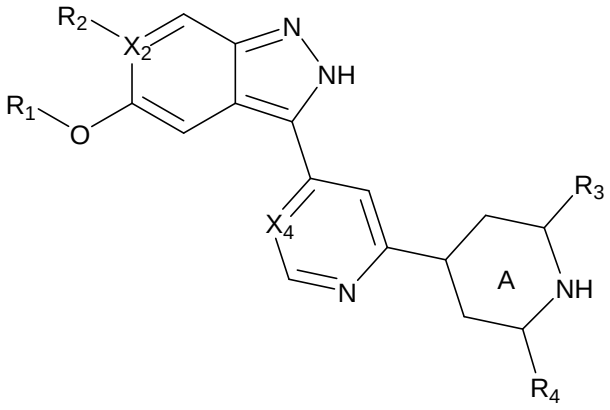


(PTM-VB),

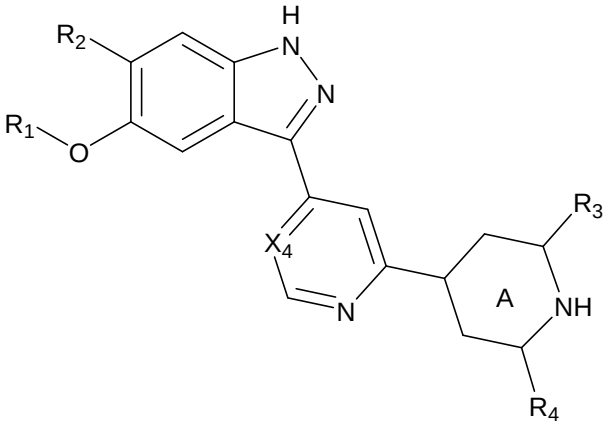


5

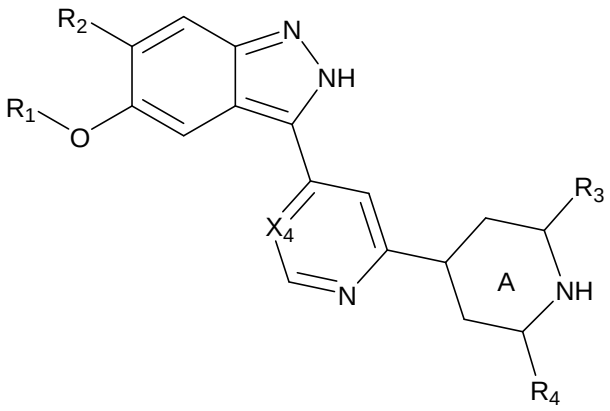
o



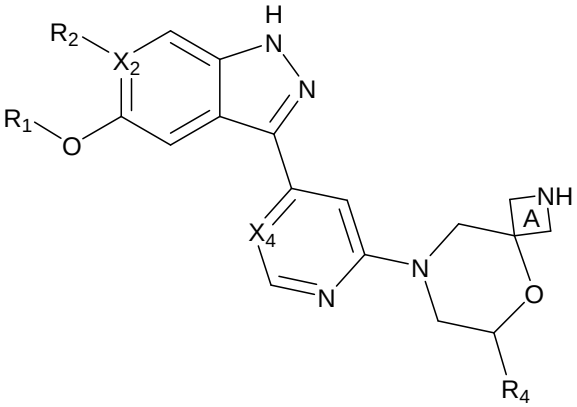
(PTM-VIA),



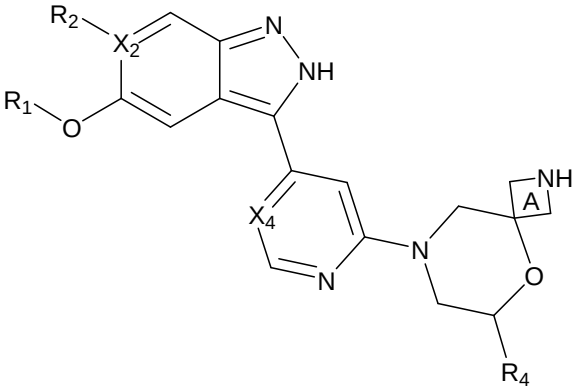
o



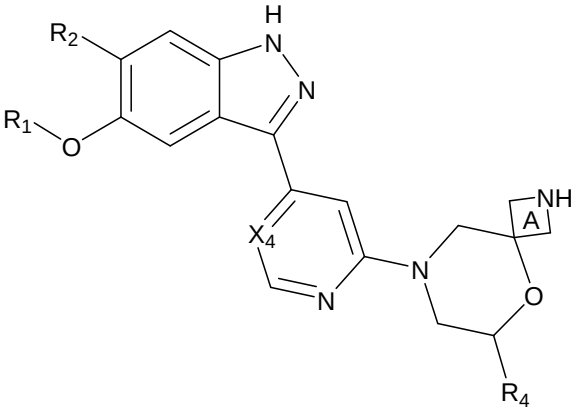
(PTM-VIB),



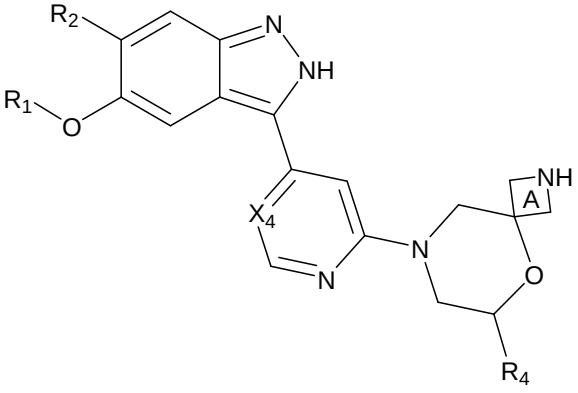
o



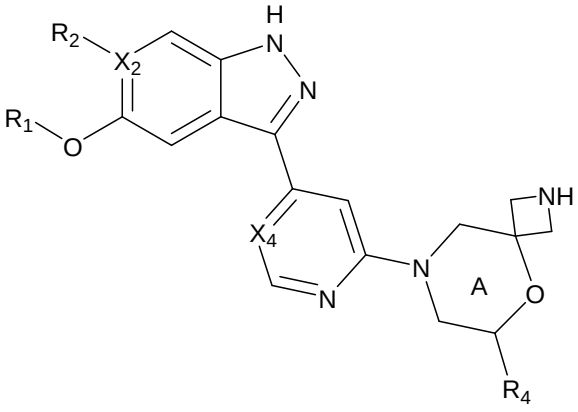
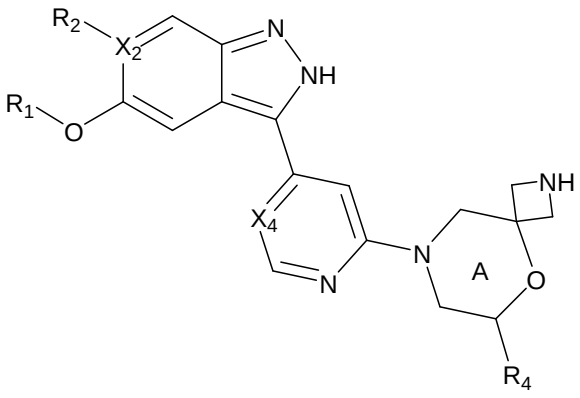
(PTM-VIIA),



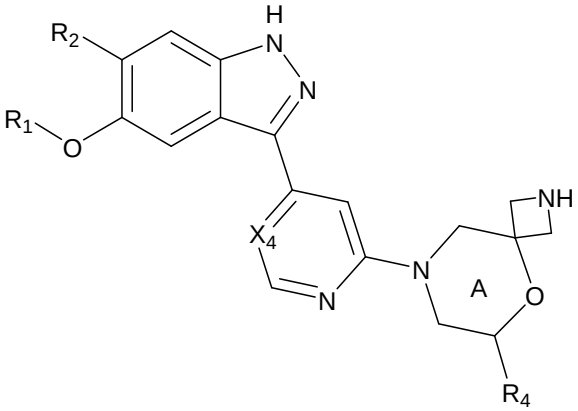
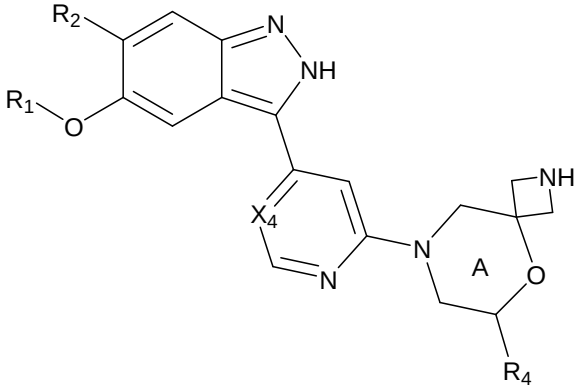
o



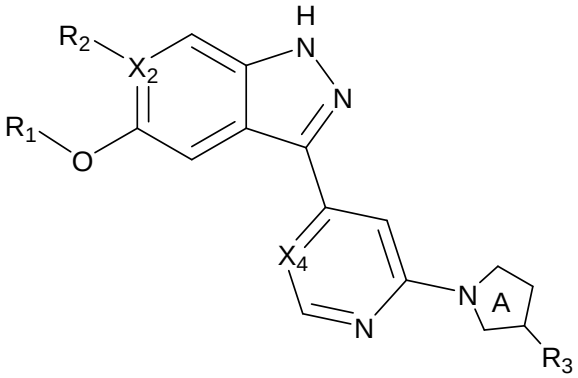
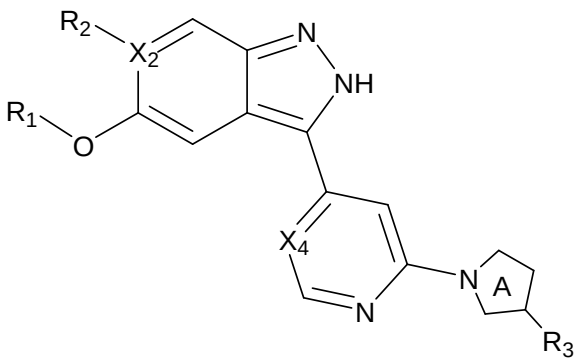
(PTM-VIIB),

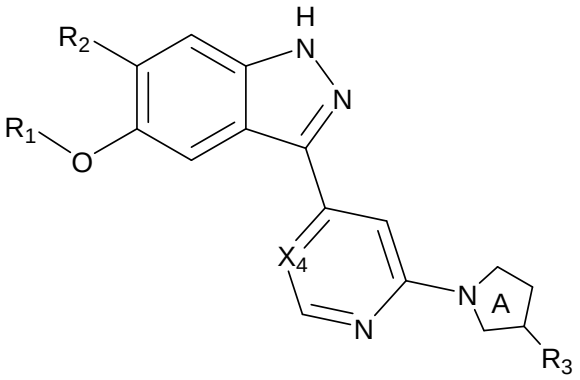
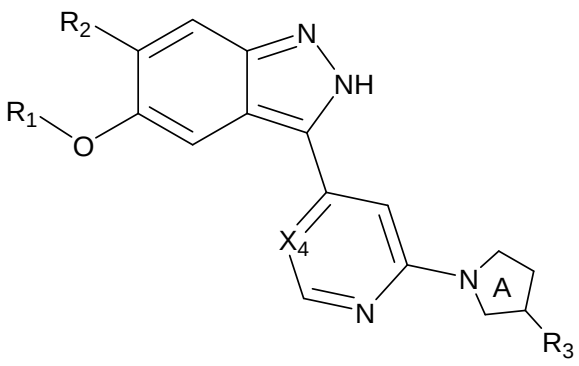
o (PTM-VIIIA),

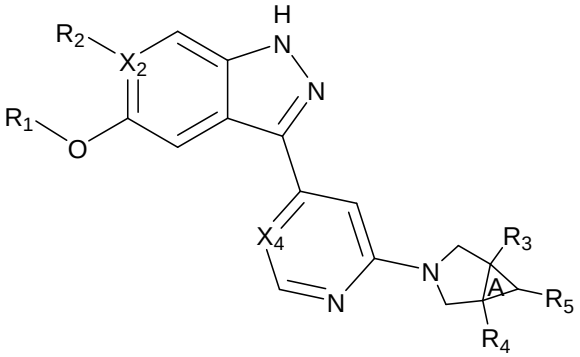
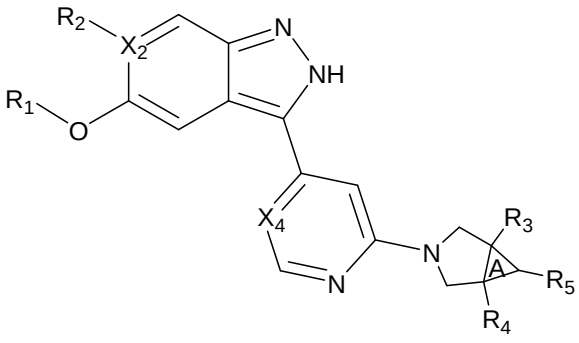
o (PTM-VIIIB),

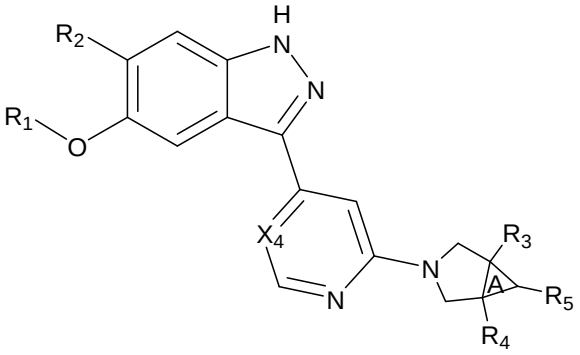
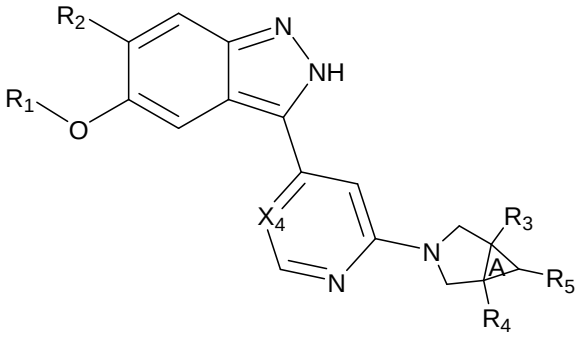
o (PTM-IXA),

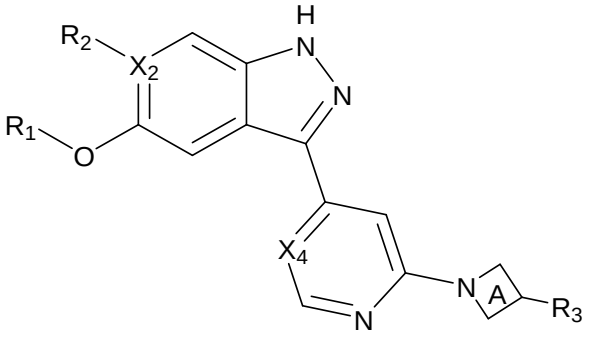
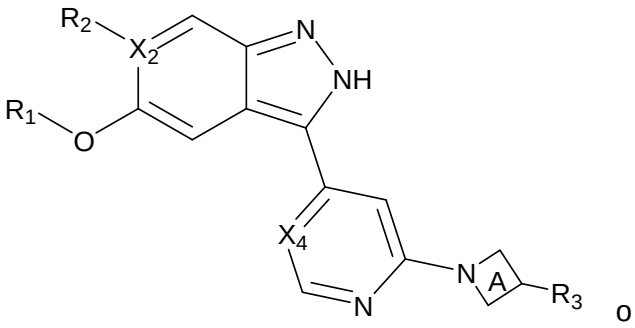
(PTM-IXB),

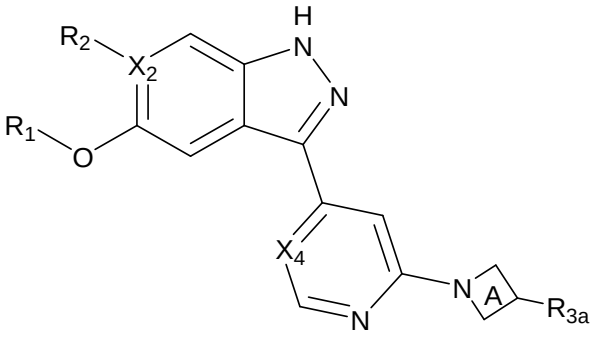
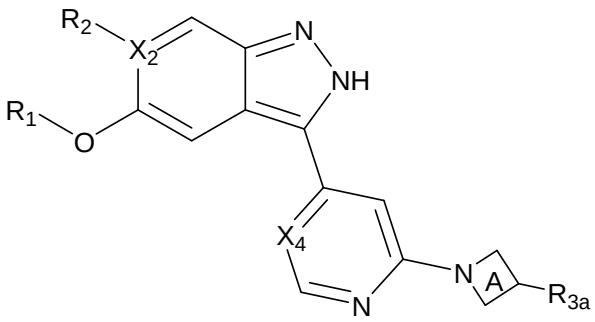



(PTM-XA),

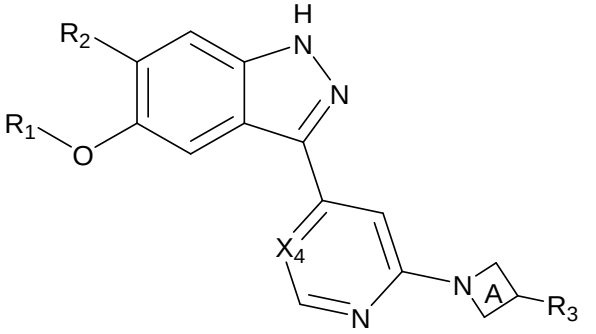
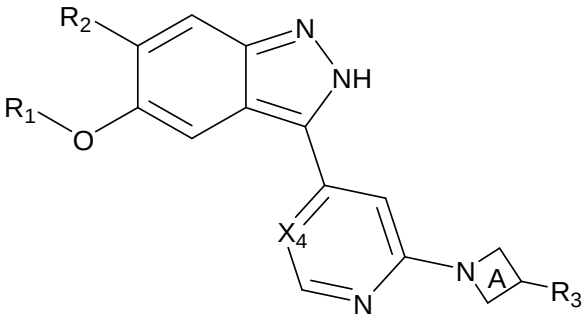
(PTM-XB),

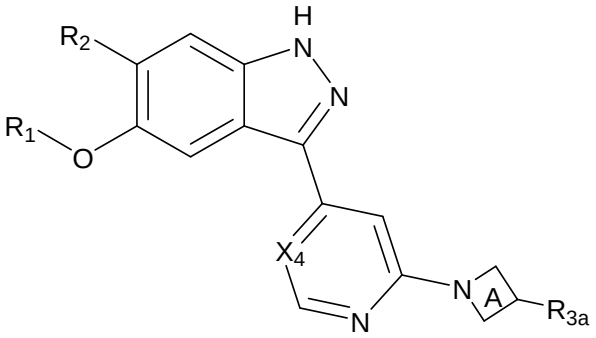
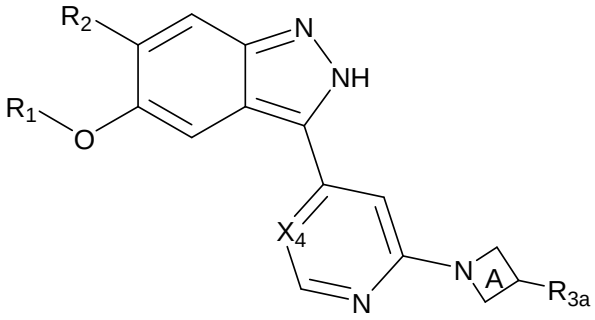



o

(PTM-XIA),

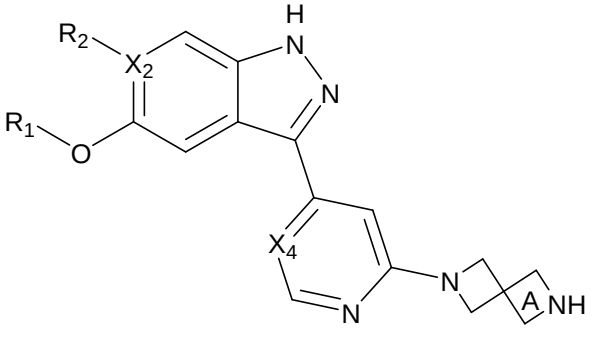
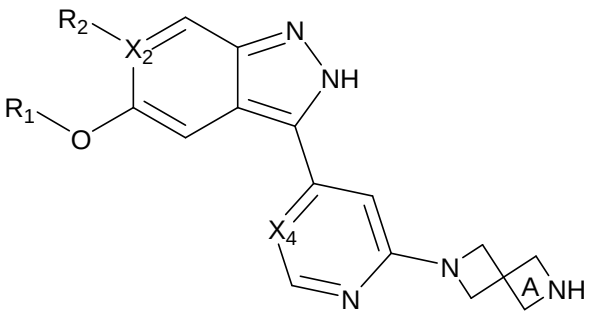



o o

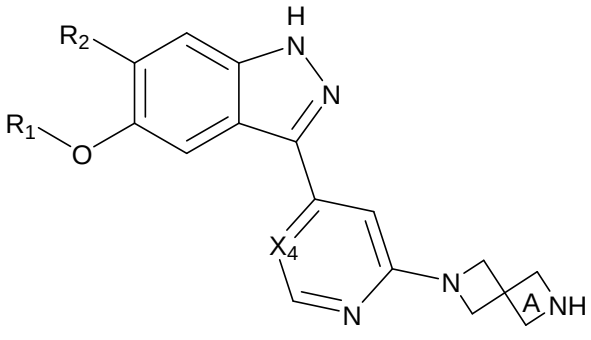



o

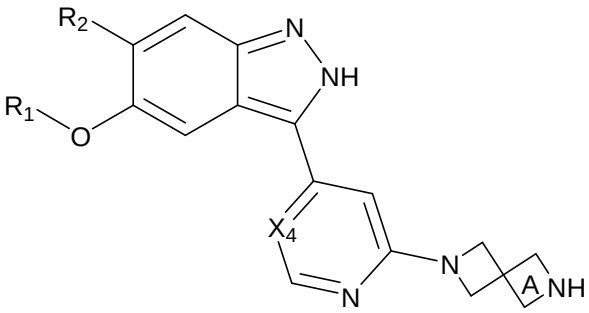
(PTM-XIB),

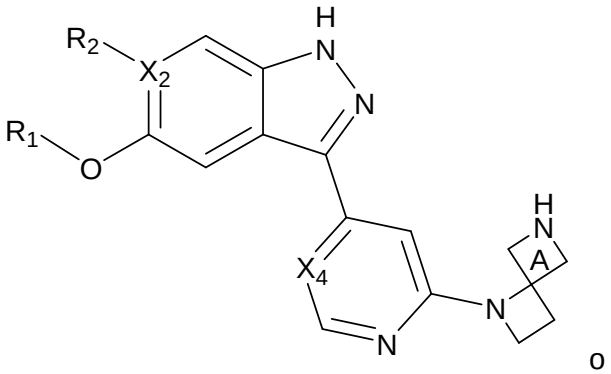
o



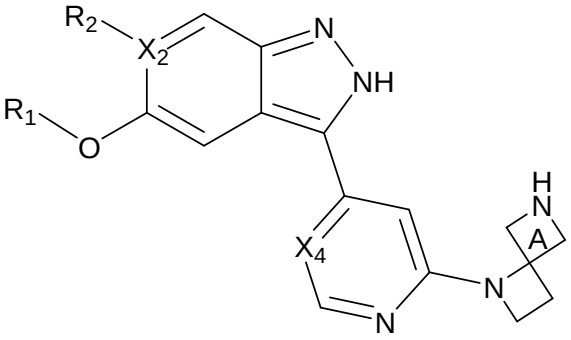
(PTM-XIIA), o



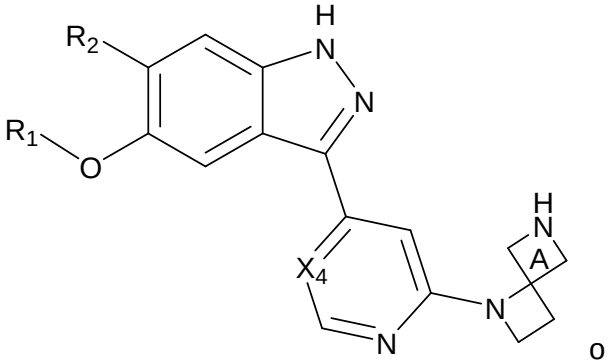
(PTM-XIIB),



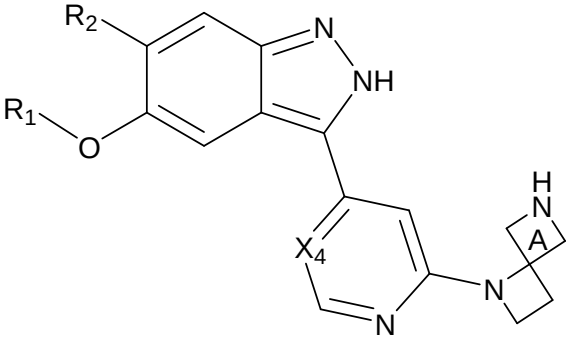
o



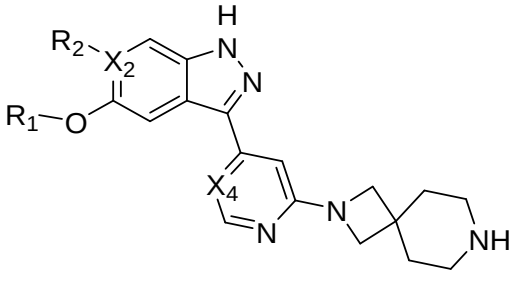
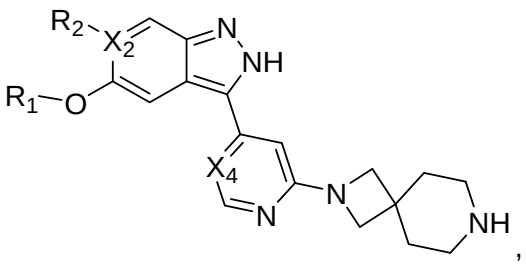
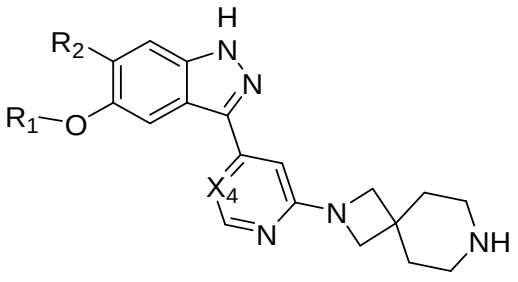
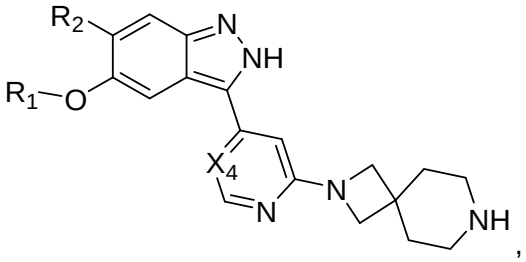
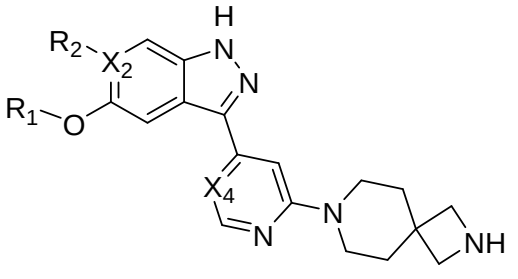
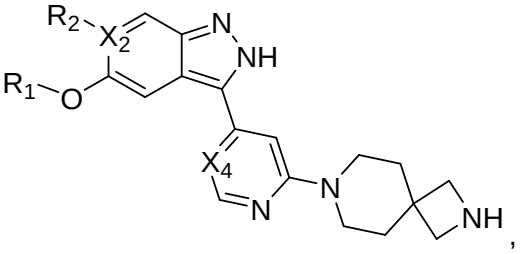
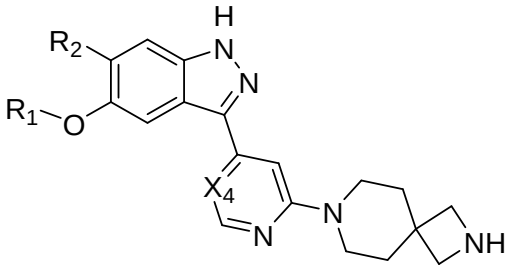
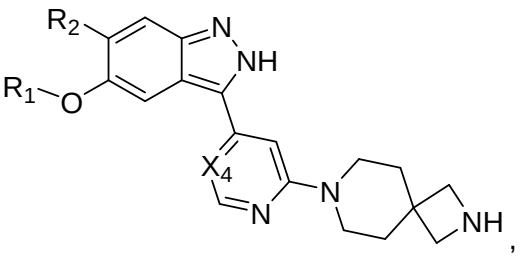
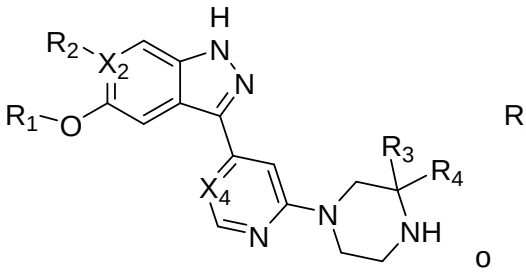
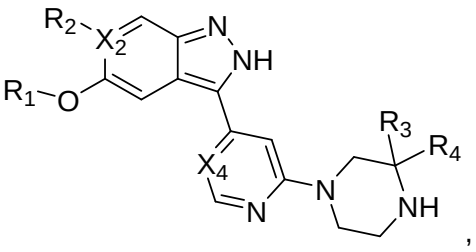
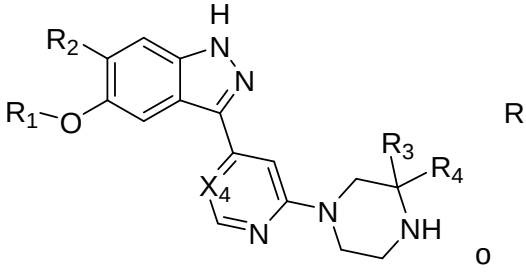
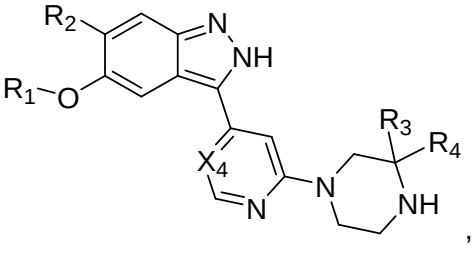
(PTM-XIIIA),

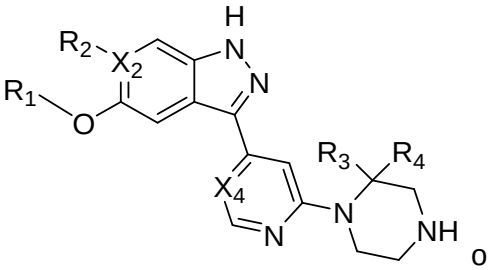
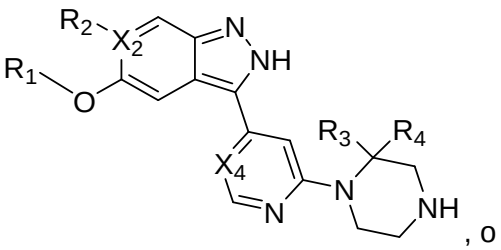
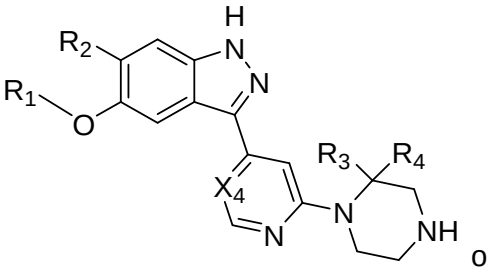
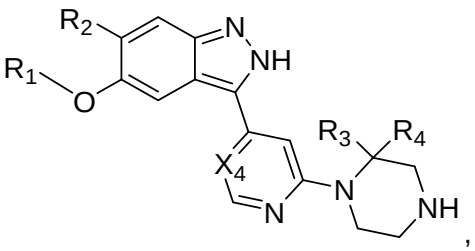


o



(PTM-XIIIB),

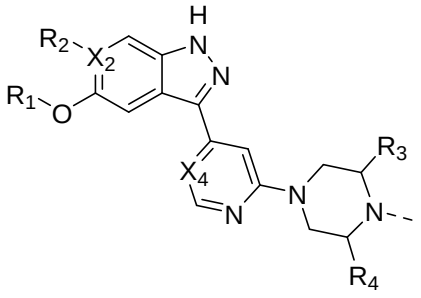
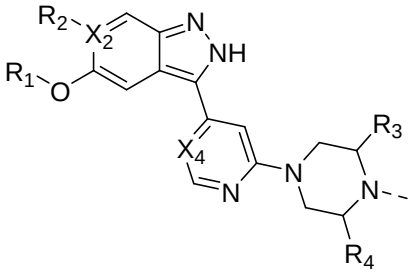

o

, o

o

,

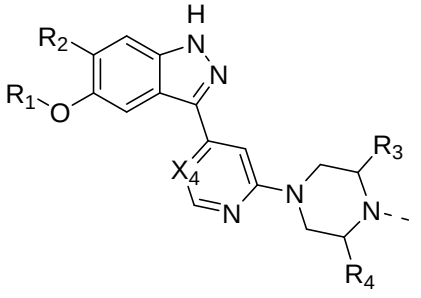
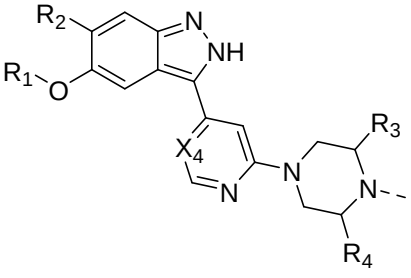
en donde:

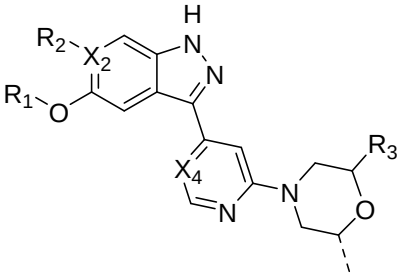
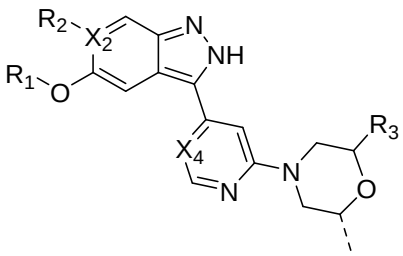
X_2, X_4, R_1, R_2, R_3, R_{3a}, R_4 y R_5 se definen como se describe en cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente; y

la PTM está unida a la L o ULM a través de un átomo de heterocicloalquilo A (por ejemplo, un carbono o nitrógeno del heterocicloalquilo), R_3, R_4 o R_5.

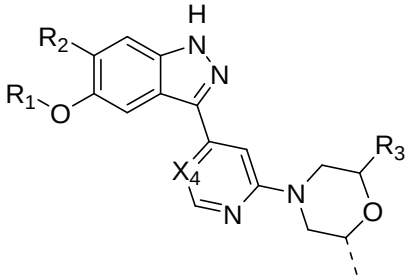
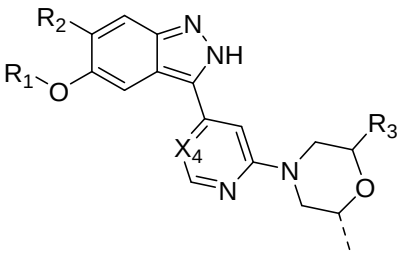
[0181] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, la PTM tiene la estructura química:


o

(PTM-XIVA),

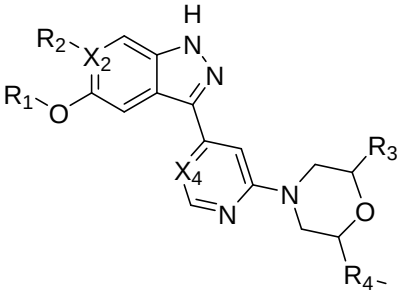
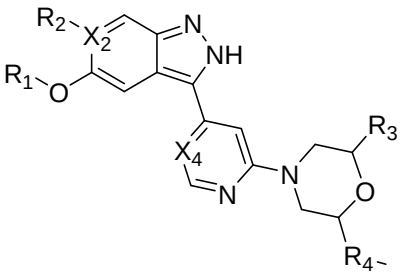

o

(PTM-XIVB),

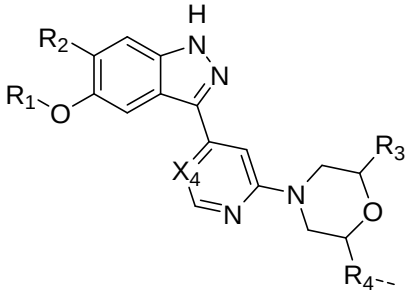
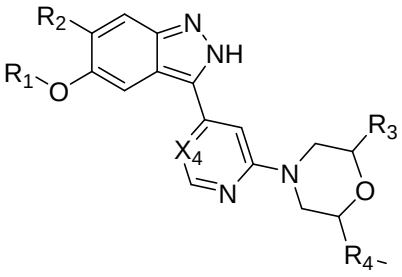
o (PTM-XVA),

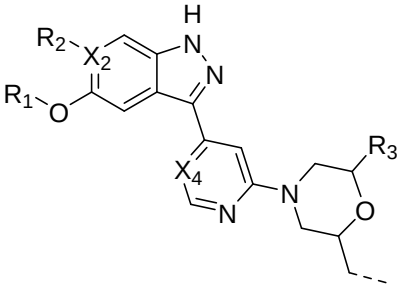
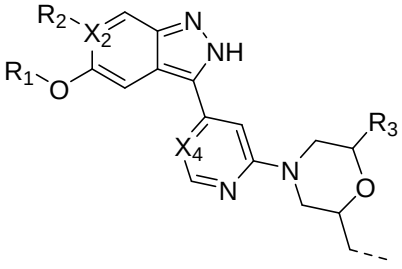
o (PTM-XVB),

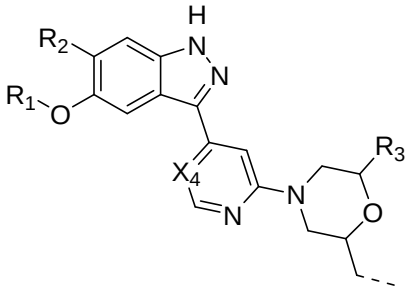
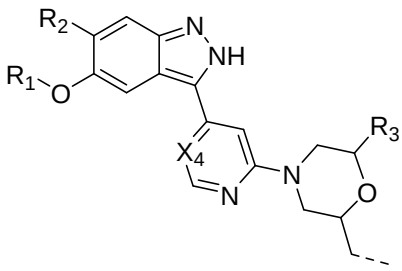
o (PTM-XVIA),

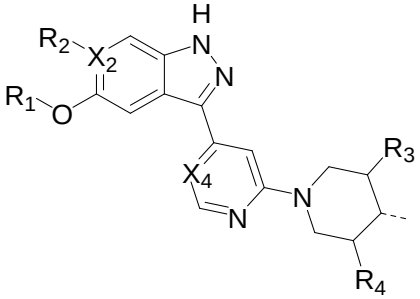
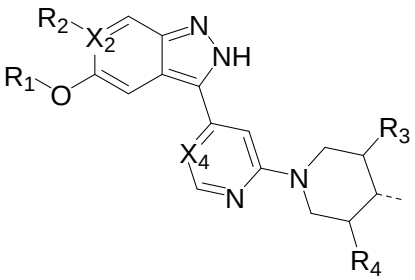
o (PTM-XVIB),

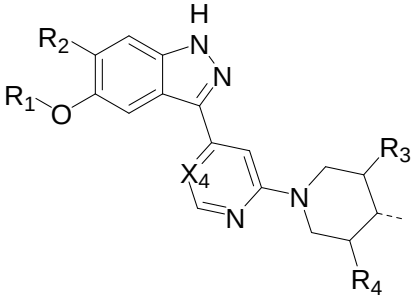
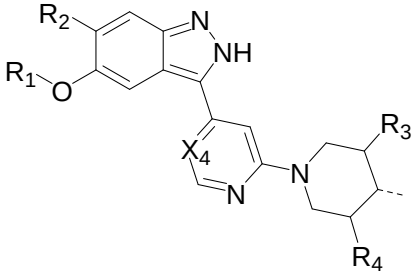
o (PTM-XVIIA),

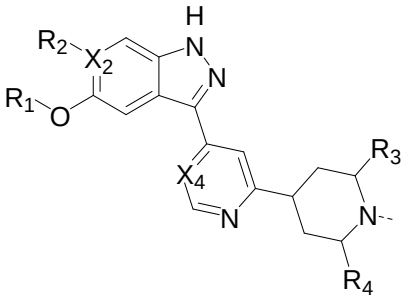
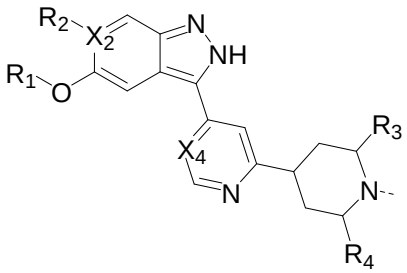
o (PTM-XVIIB),

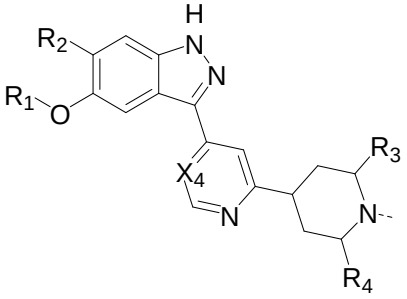
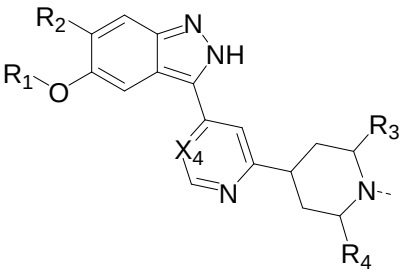
o (PTM-XVIIIA),

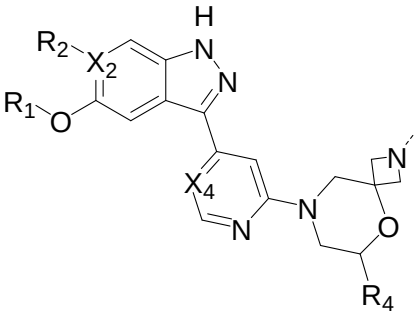
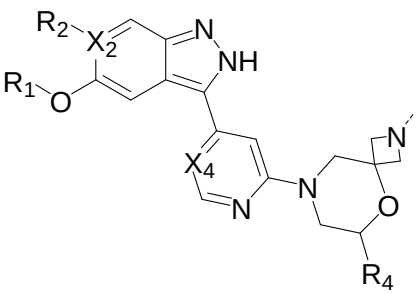
o (PTM-XVIIIB),

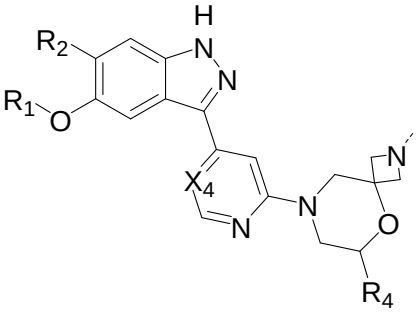
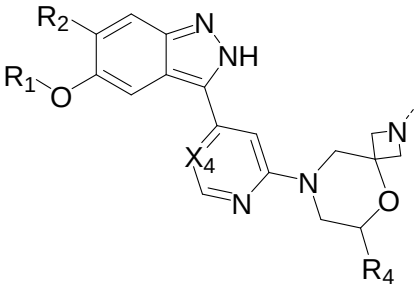
o (PTM-XIXA),

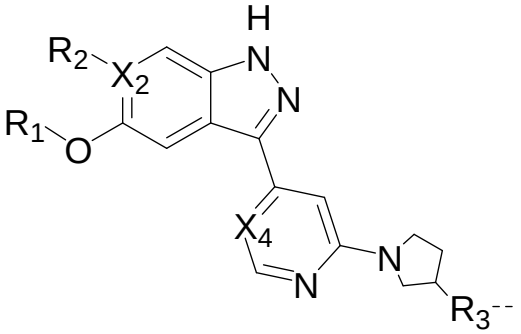
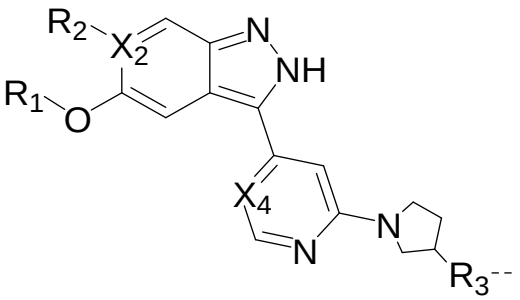
o (PTM-XIXB),

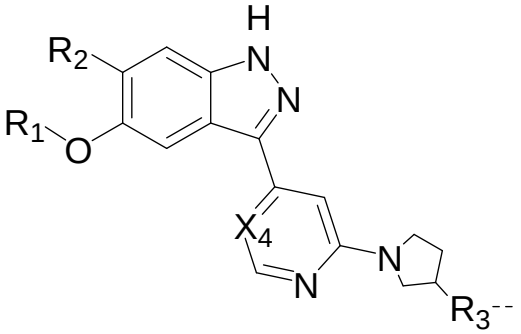
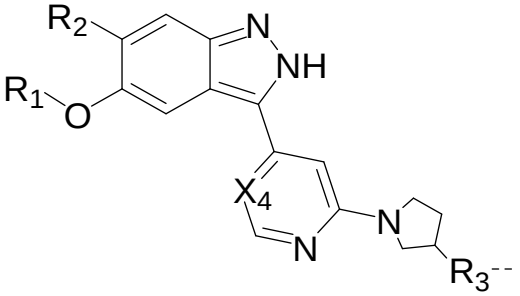
o (PTM-XXA),

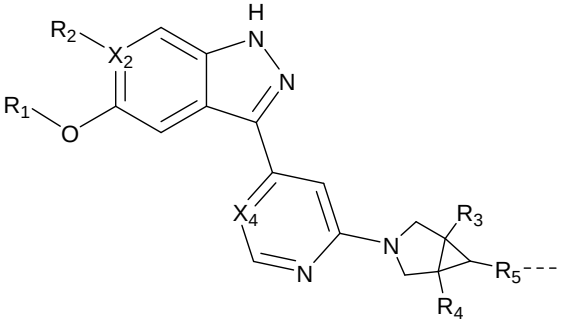
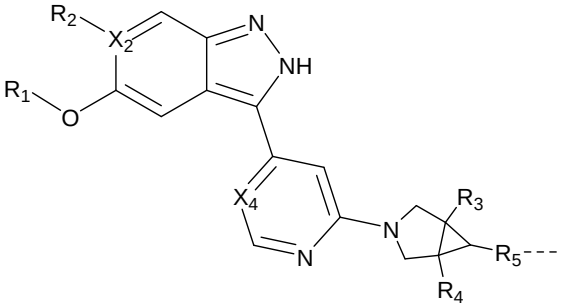
o (PTM-XXB),

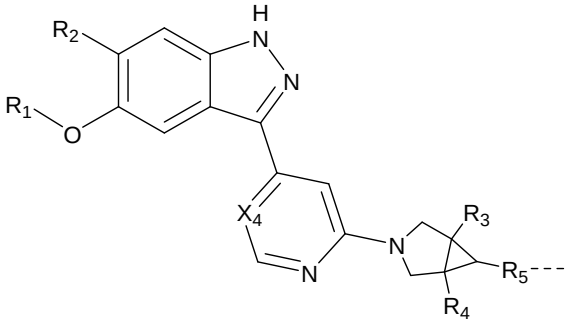
o (PTM-XXIA),

o (PTM-XXIB),

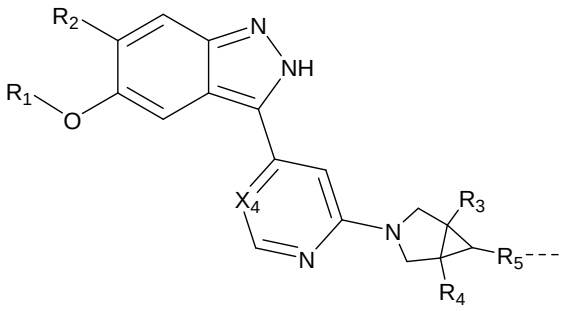



o (PTM-

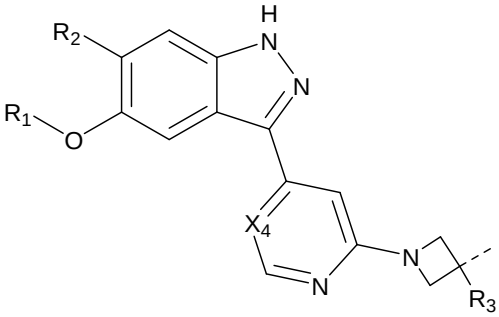


XXIIA),

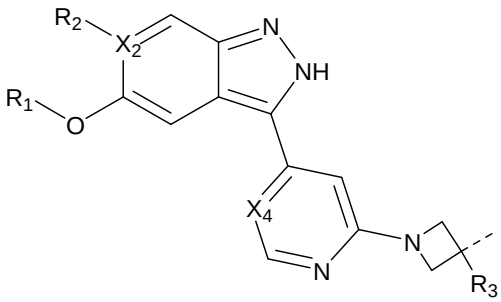
o



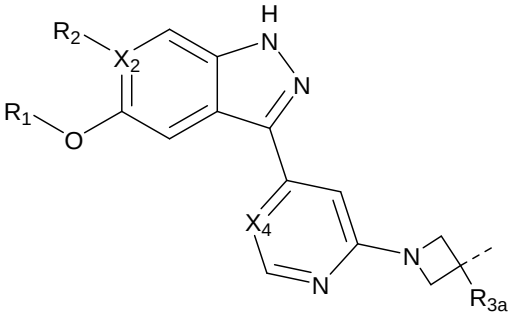
(PTM-XXIIB),



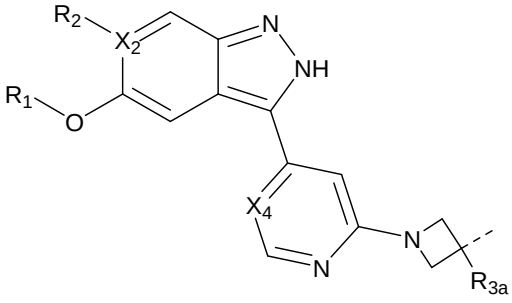
o



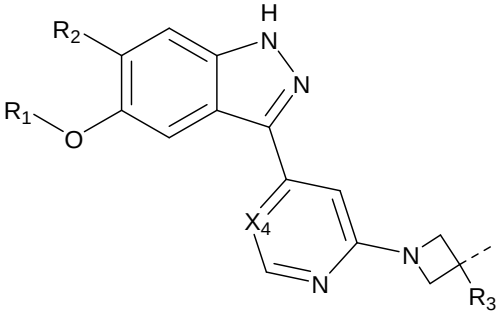
o



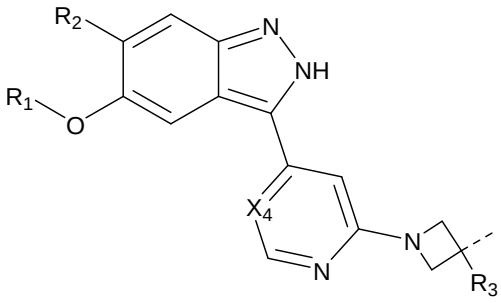
o



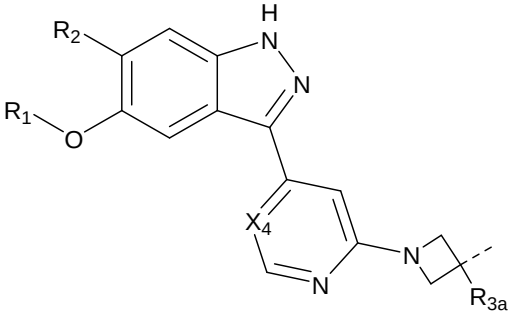
(PTM-XXIIIA),



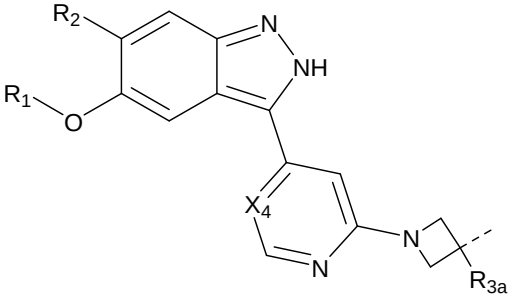
o



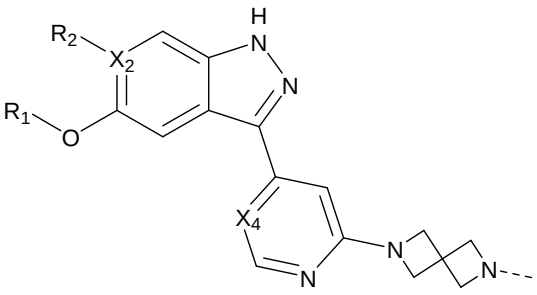
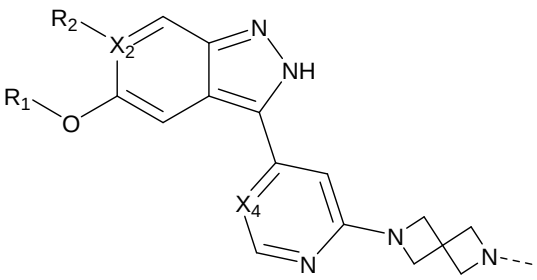
o

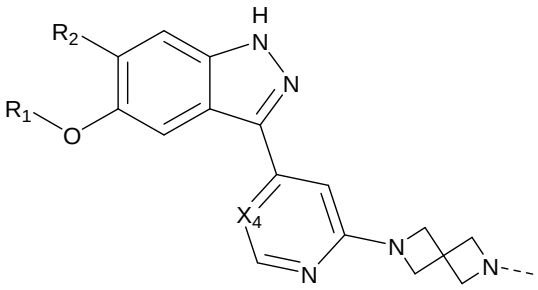
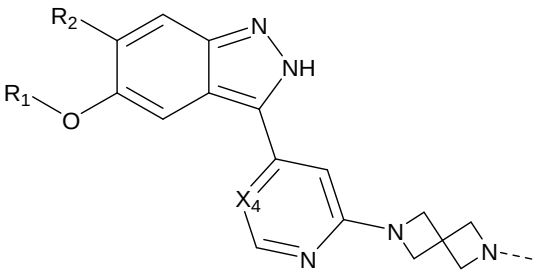


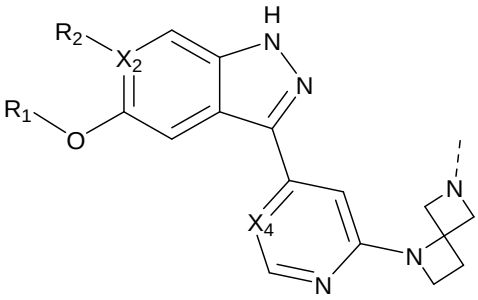
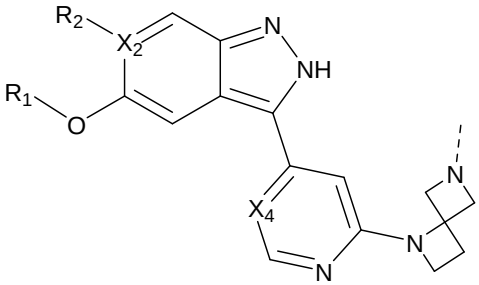
o

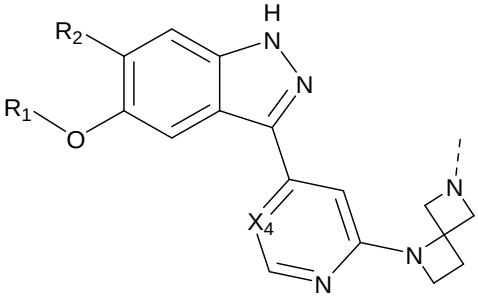
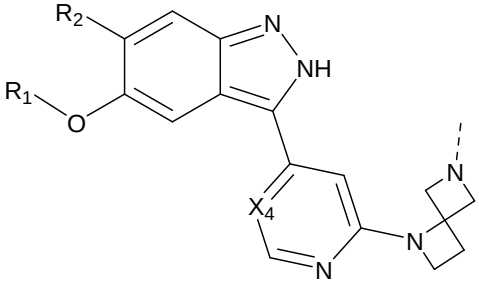


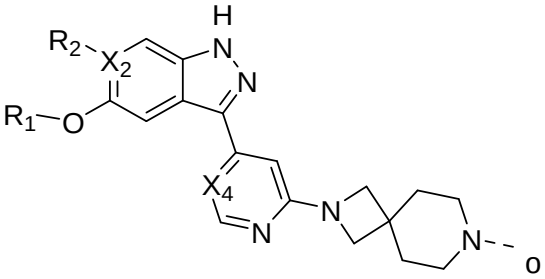
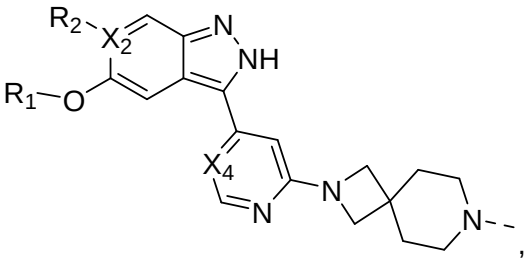
(PTM-XXIIIB),

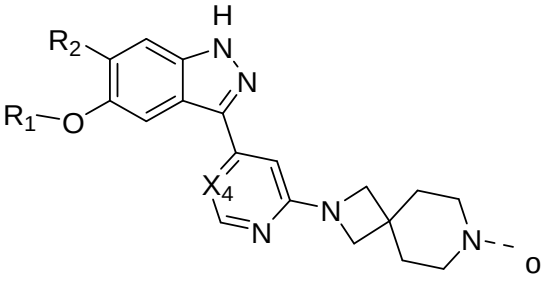
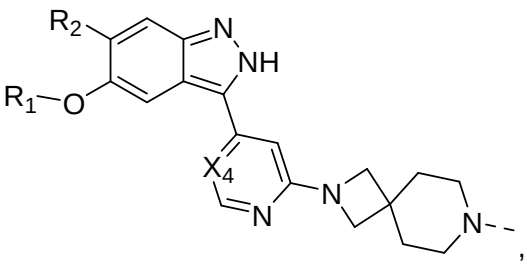
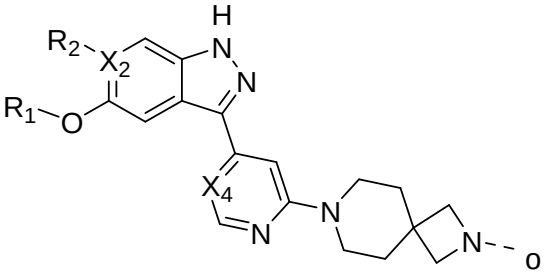
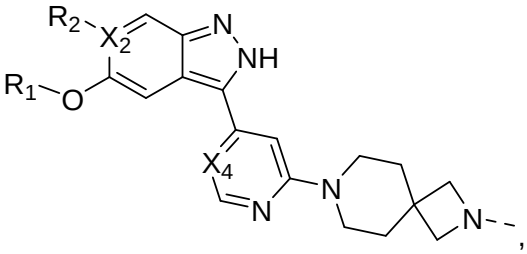
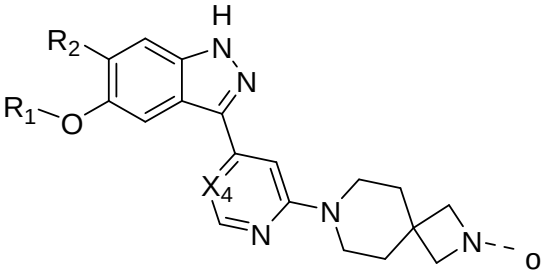
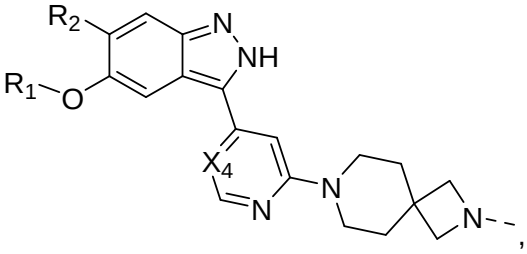
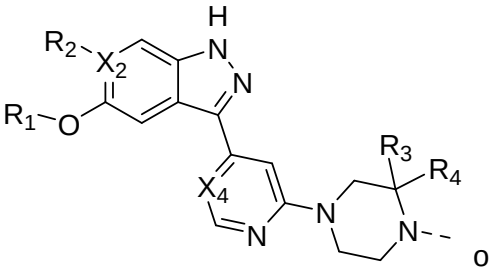
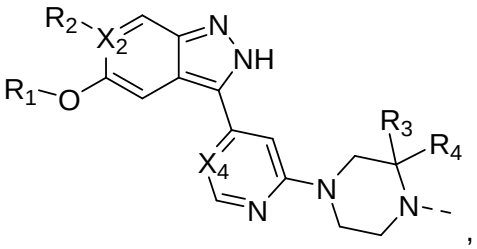
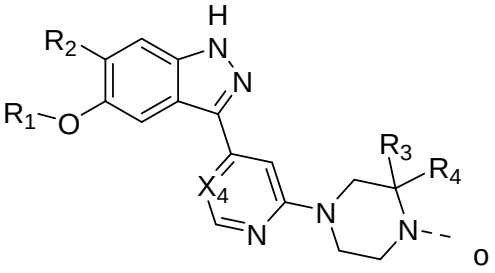
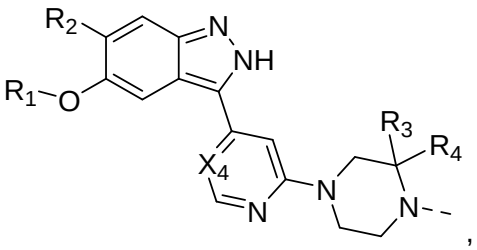
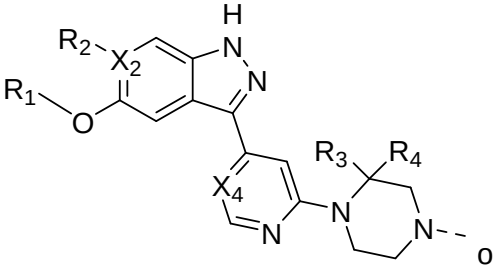
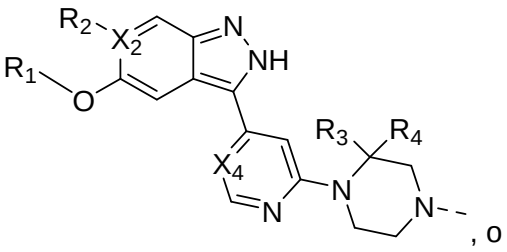


(PTM-XXIVA),

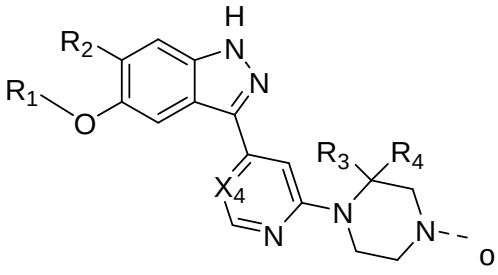
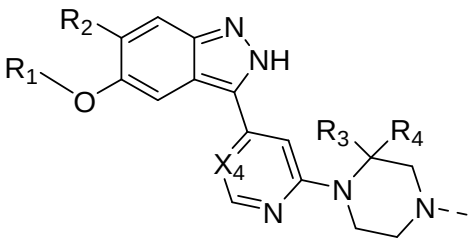


(PTM-XXIVB),



(PTM-XXVA),



(PTM-XXVB),



,

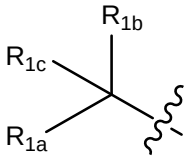













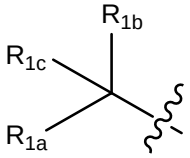

o

, en donde:

X_2, X_4, R_1, R_2, R_{3a}, R_4 y R_5 se definen como se describe en cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente; y

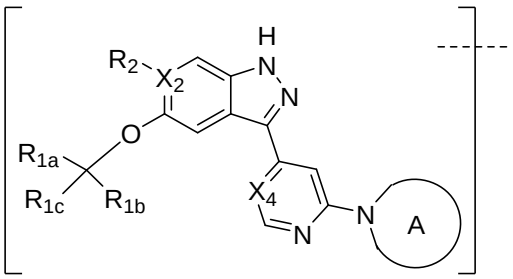
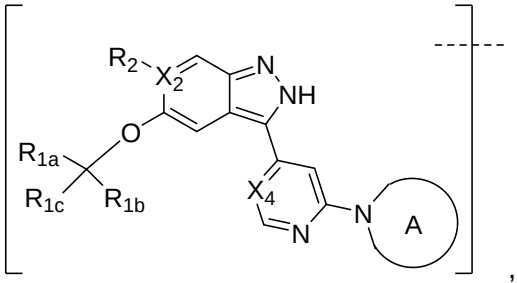
del PTM indica el punto de unión con la L o la ULM.

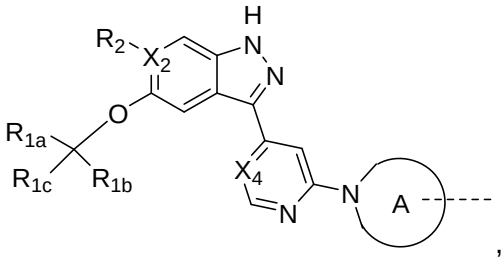
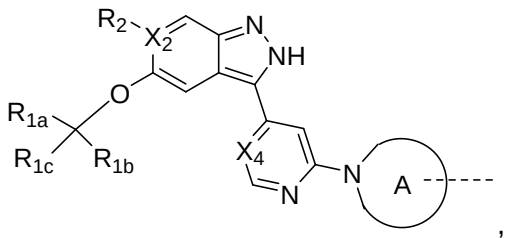
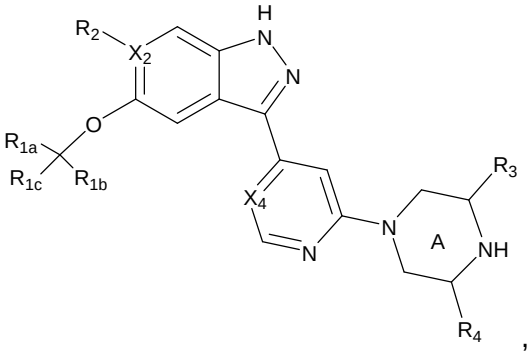
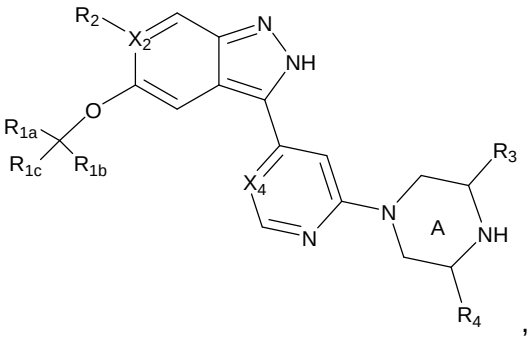
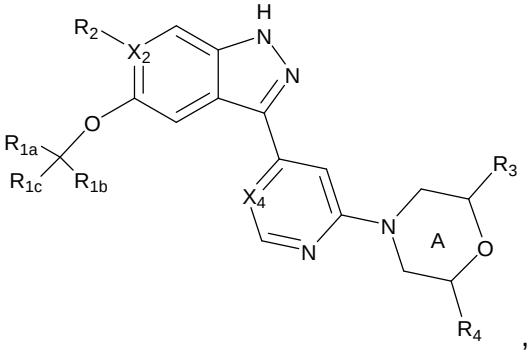
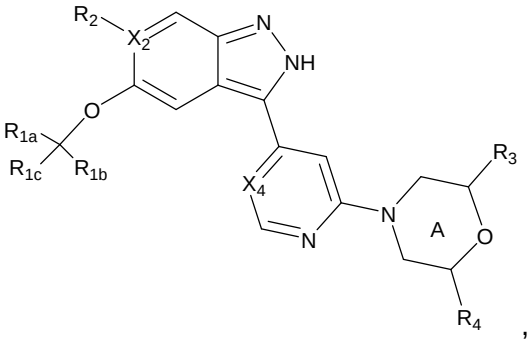
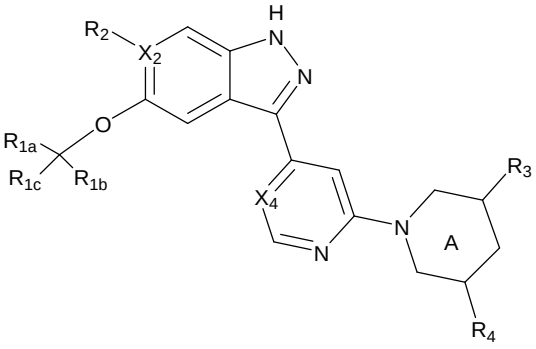
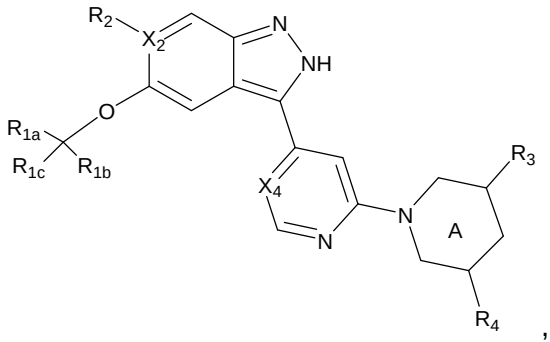
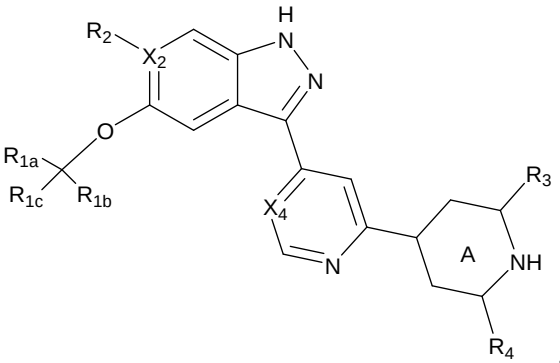
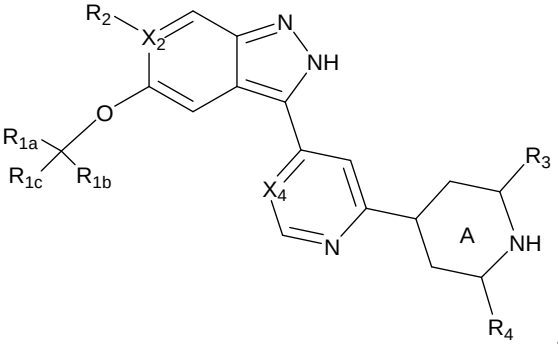
[0182] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, R_1 se selecciona de un cicloalquilo C3-C5 opcionalmente sustituido y un revestimiento o alquilo C1-C4 ramificado.

[0183] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, R_1 es  , en donde: R_{1a}, R_{1b} y R_{1C} son cada uno independientemente un H o un alquilo C1-C2 lineal o ramificado, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más grupos halógeno o nitrilo; o R_{1a} o R_{1b} junto con el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C3-C6 que está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C1-C3, nitrilo o halógeno.

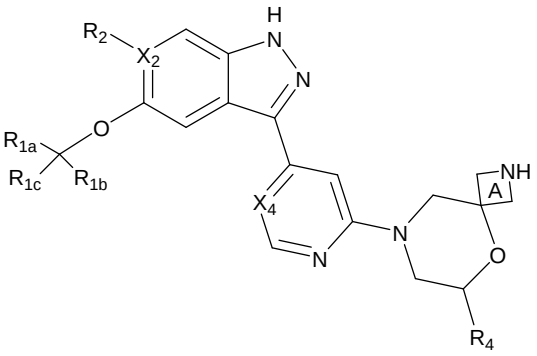
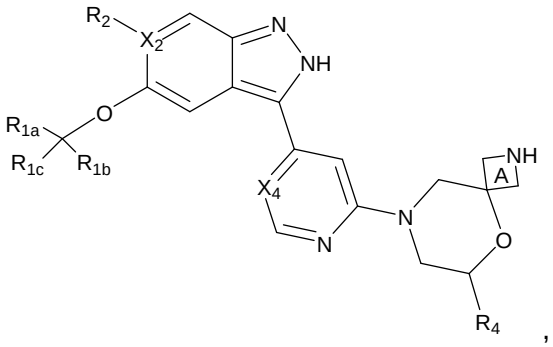
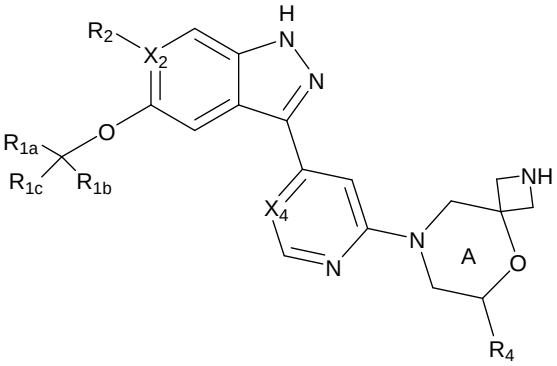
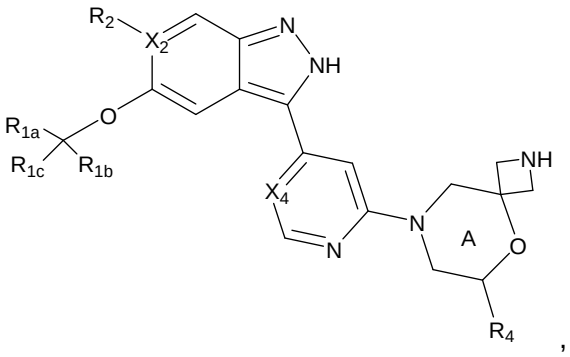
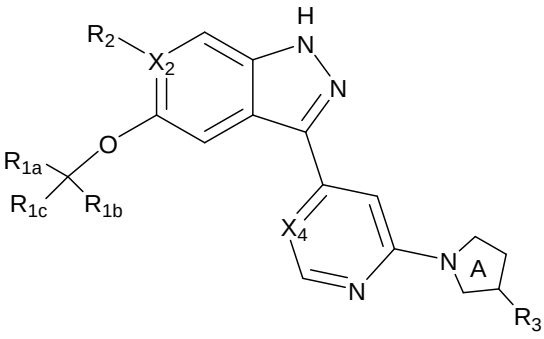
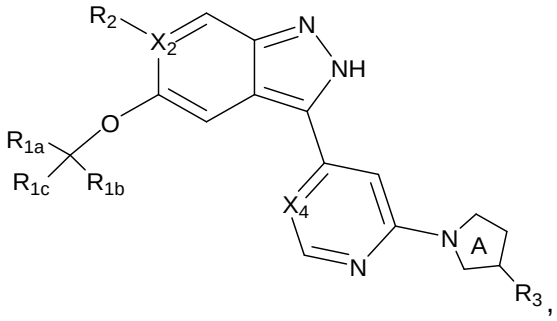
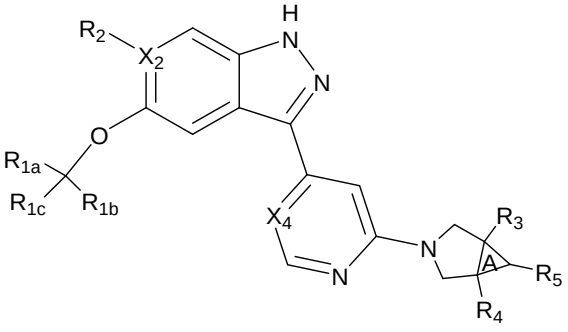
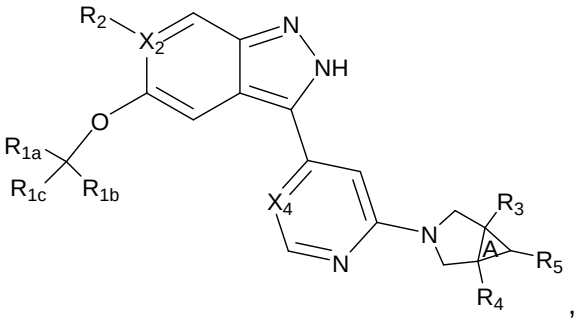
[0184] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, R_1 es  , en donde: R_{1a}, R_{1b} y R_{1C} son cada uno independientemente un H, o un alquilo C1-C2 lineal o ramificado; o R_{1a} o R_{1b} junto con el carbono al que están unidos forman un cicloalquilo C3-C6.

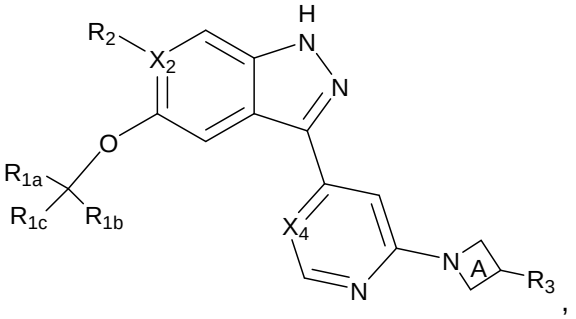
[0185] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, el PTM se selecciona de:

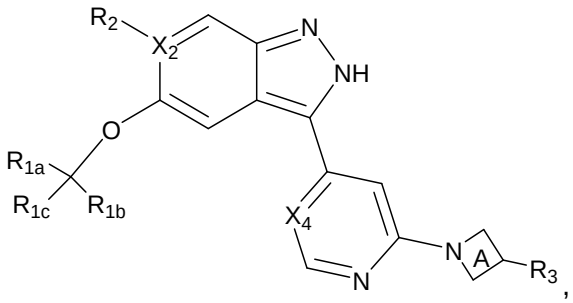

,

,

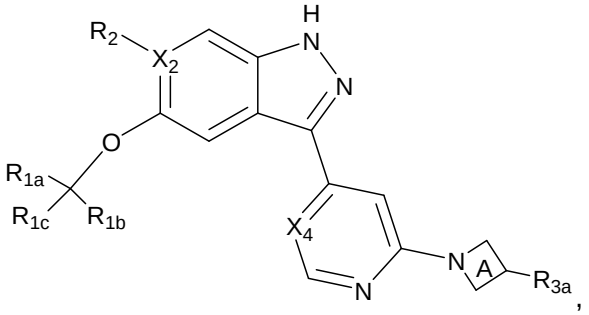

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

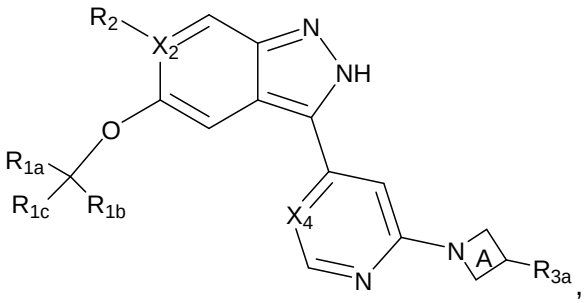
5

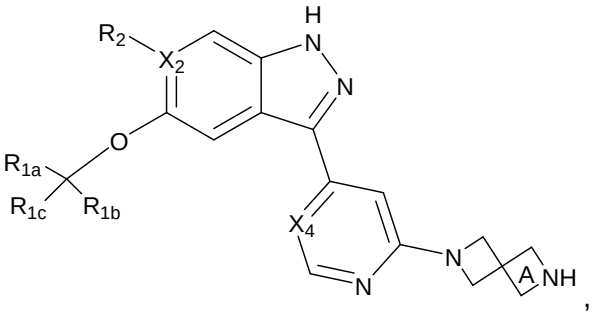

,

,

,

,

,

,

,

,

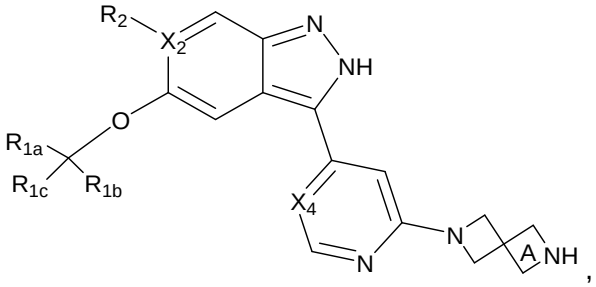

,

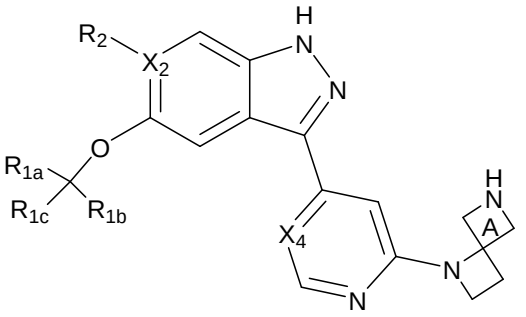

,

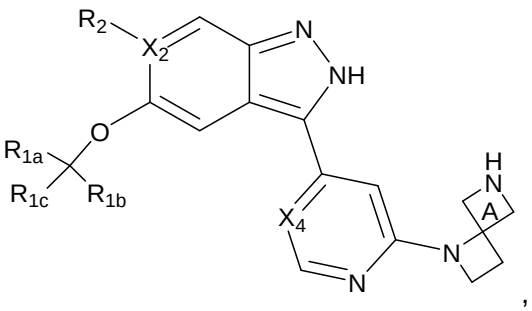

,

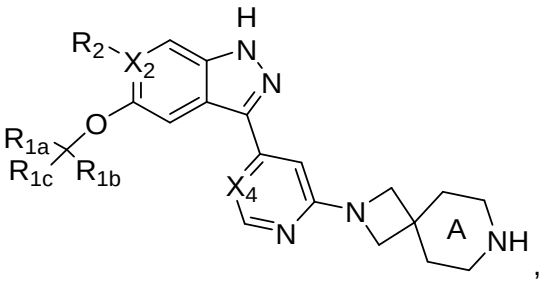

,

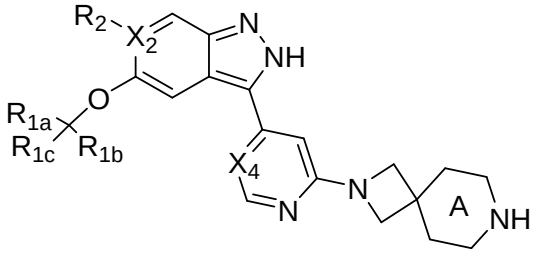

,

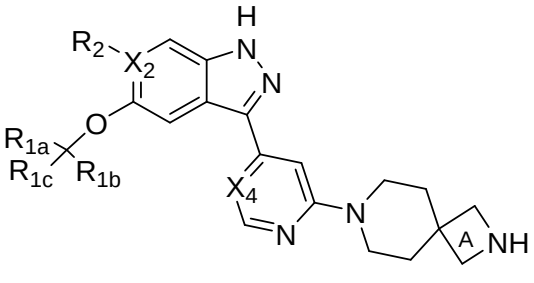

,

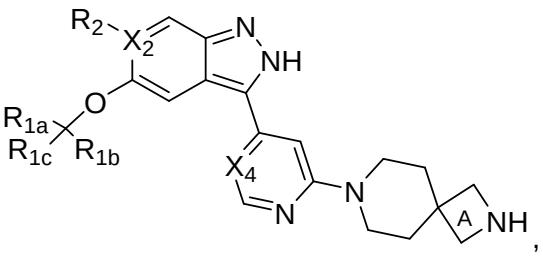

,

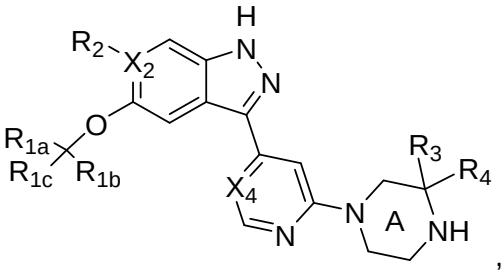

,

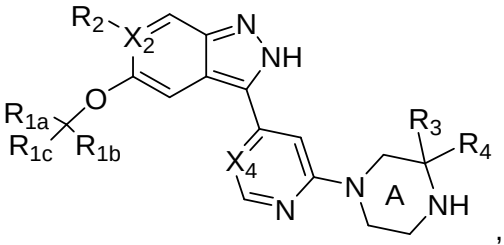

,

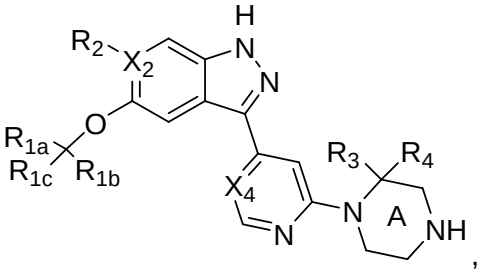

,

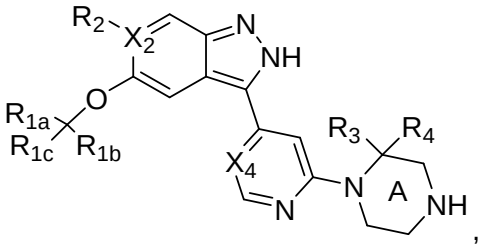

,

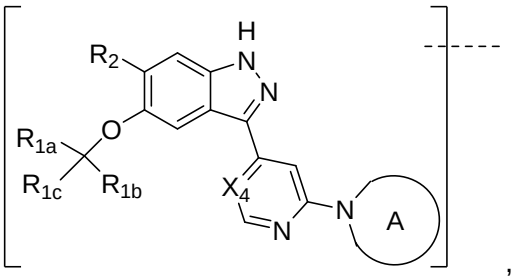

,

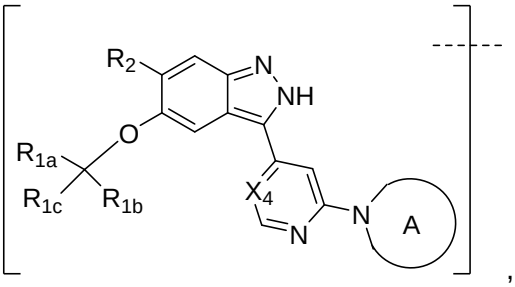

,

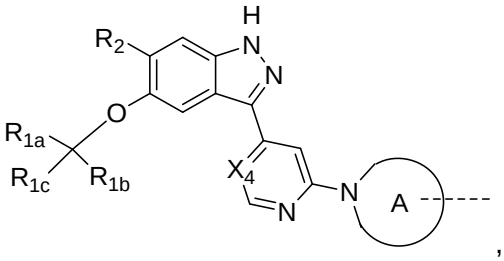

,

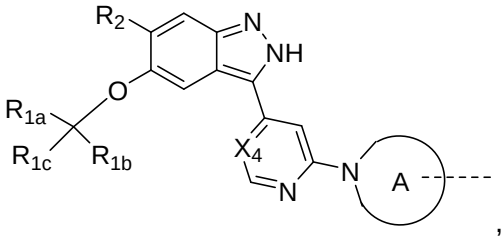

,

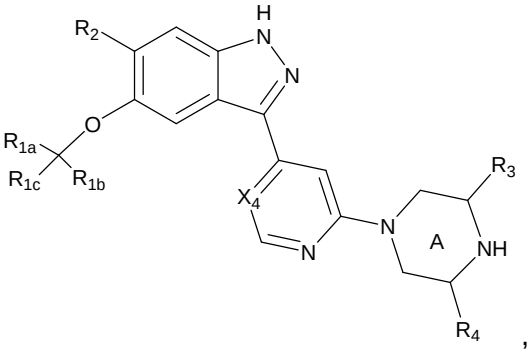
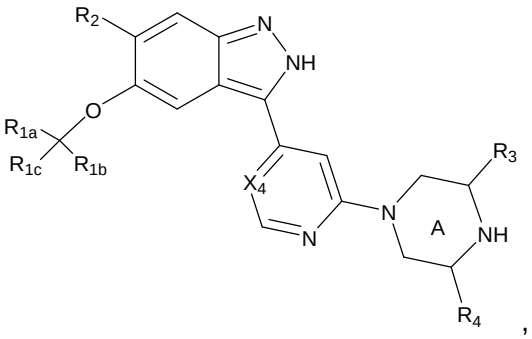
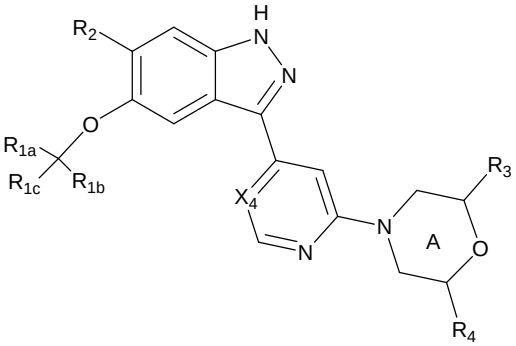
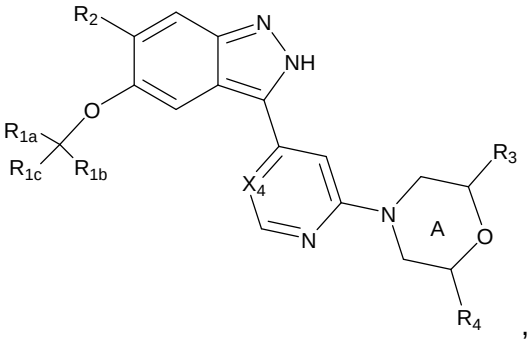
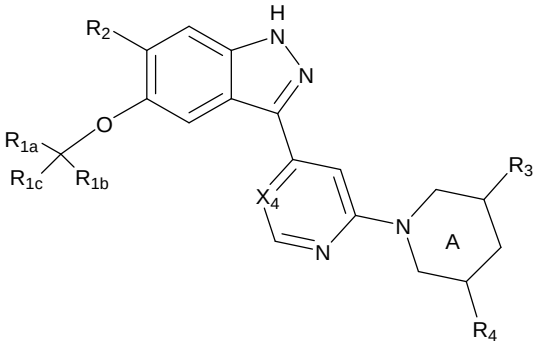
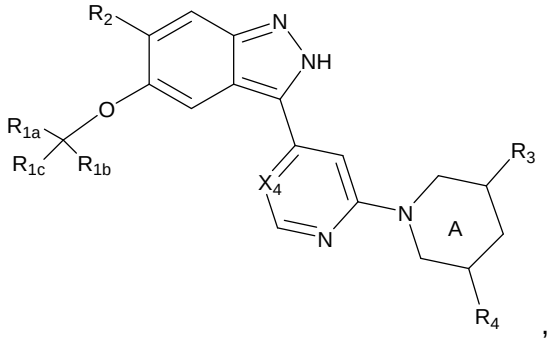
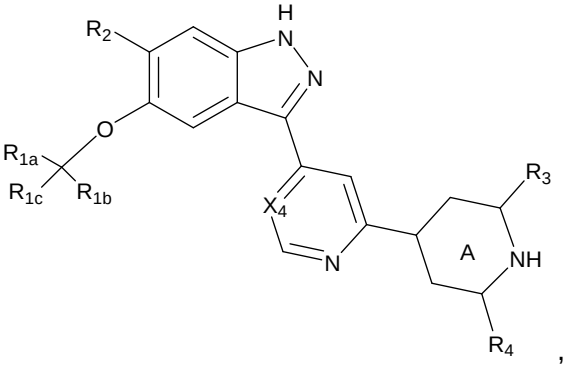
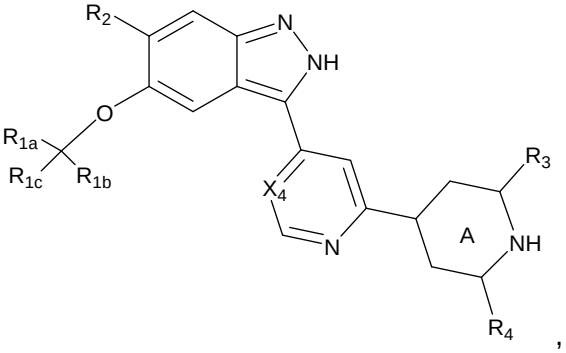

,

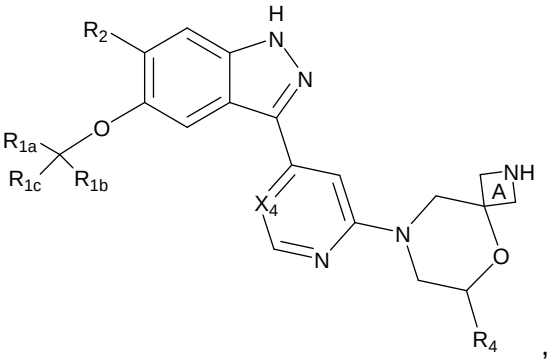
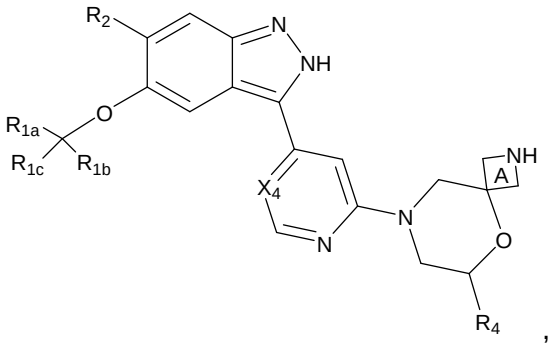
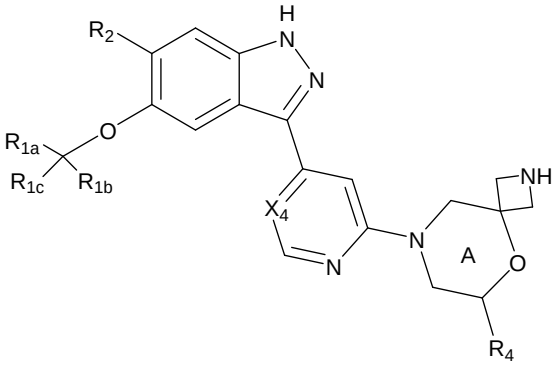
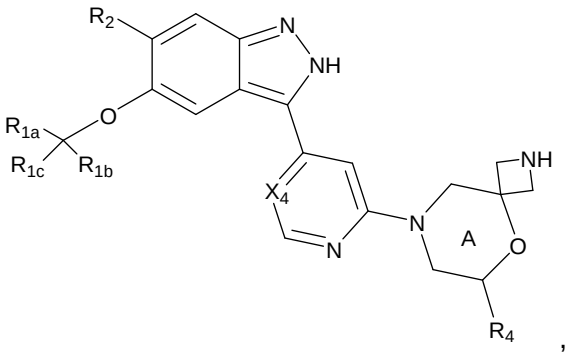
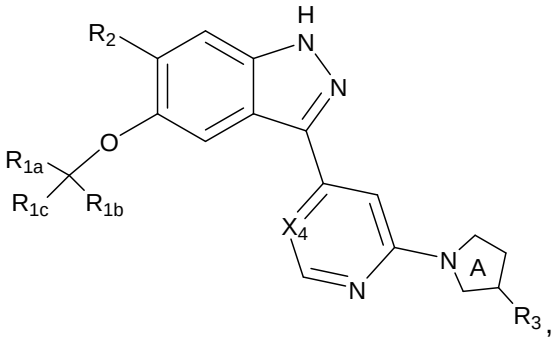
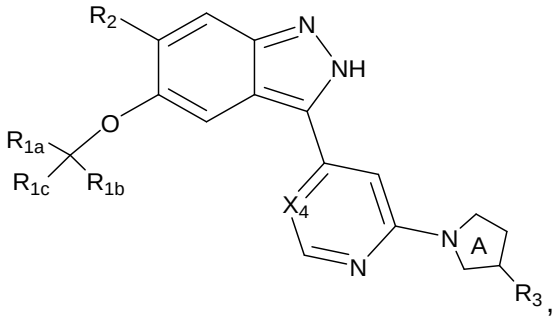
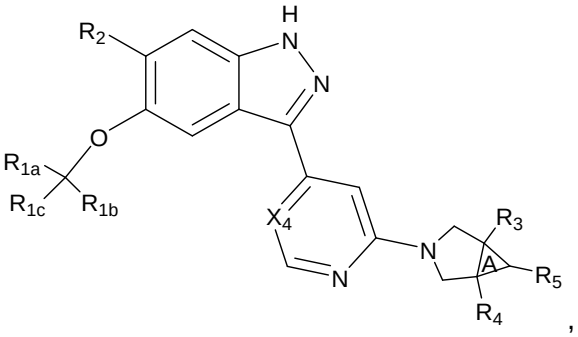
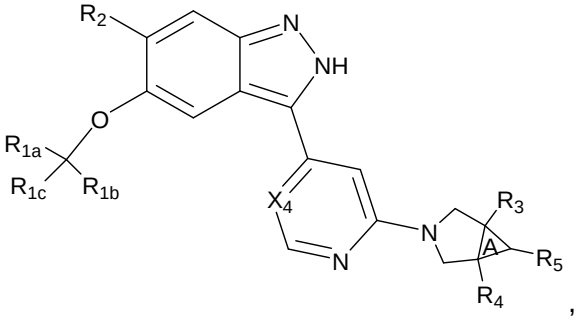

,

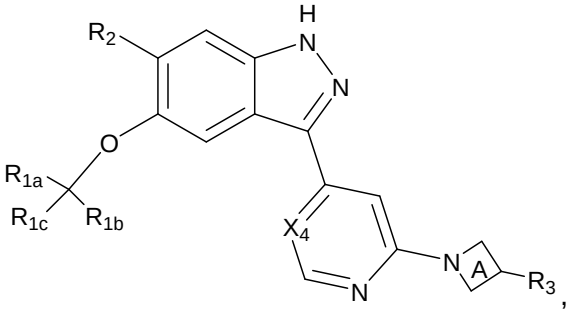
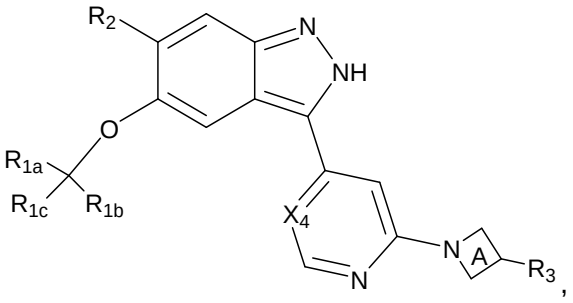
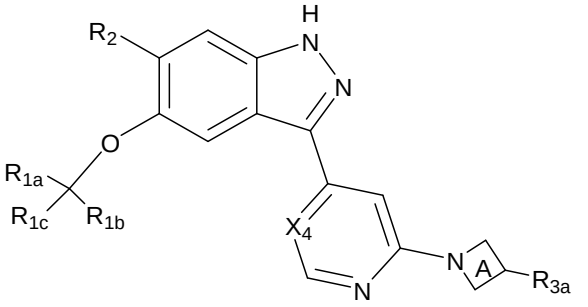
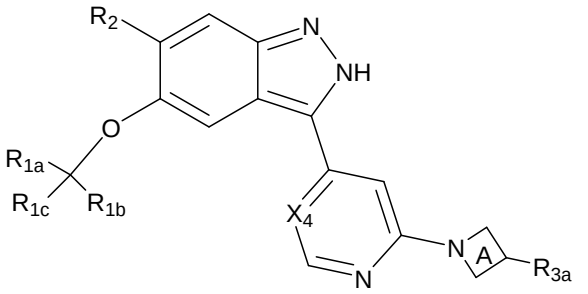
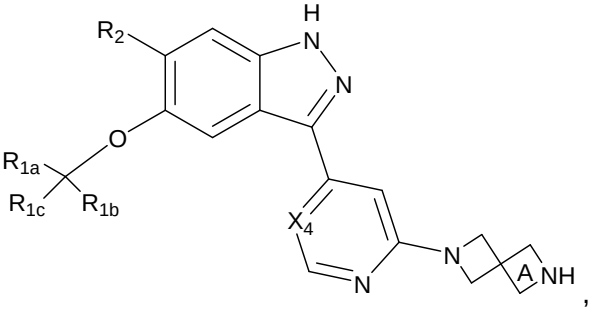
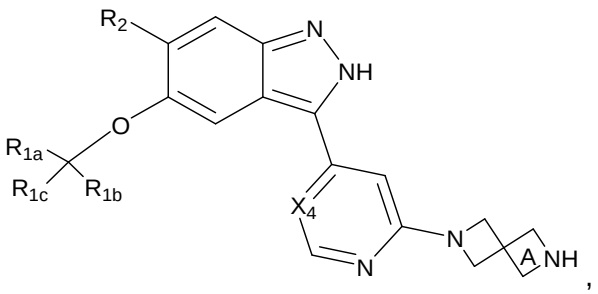
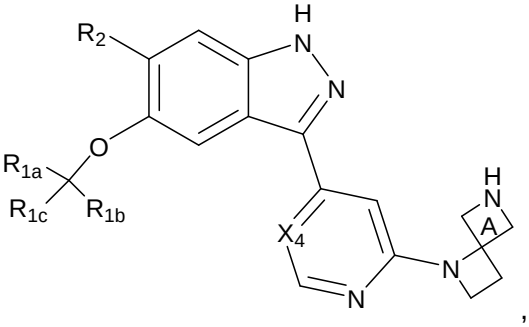
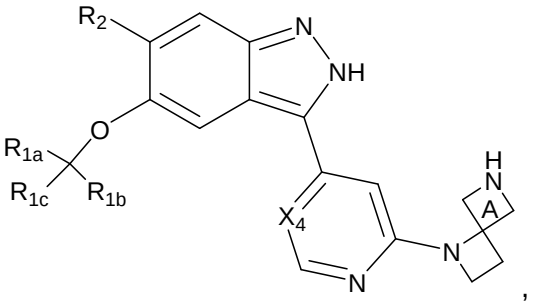
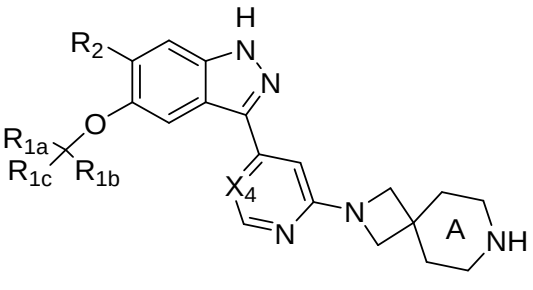
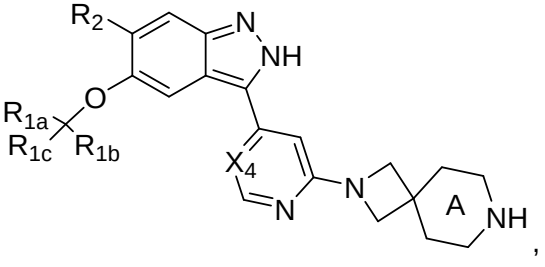

,

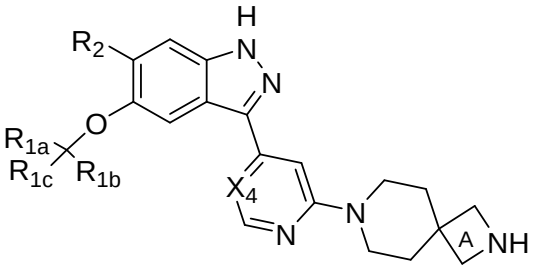
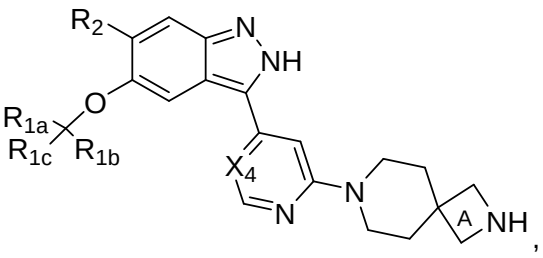
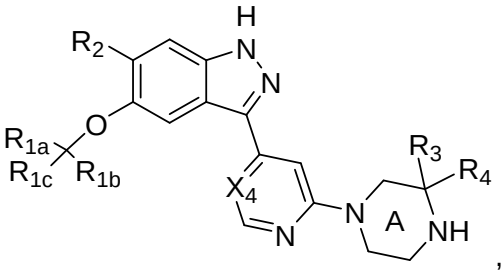
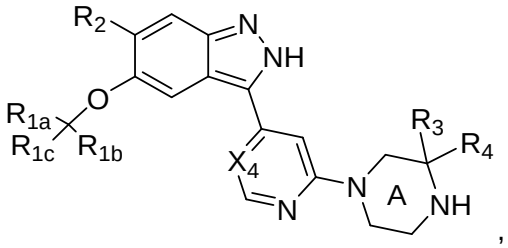
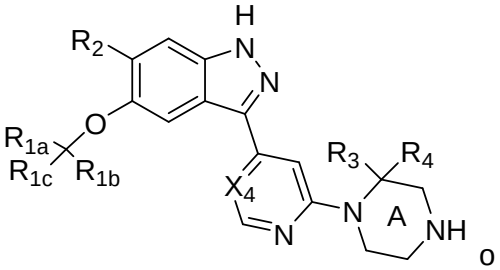
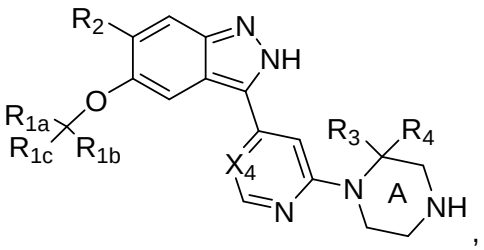

,


,

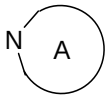

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
5

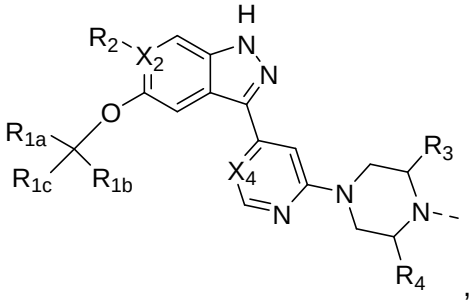
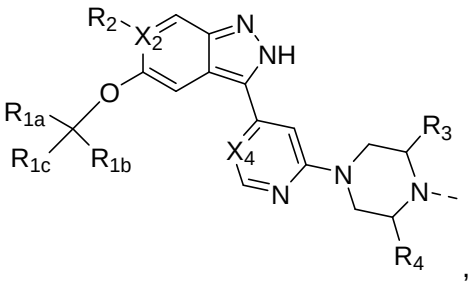

,

,

,

,

o

,

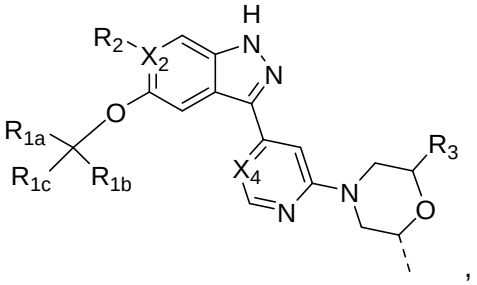
en donde:

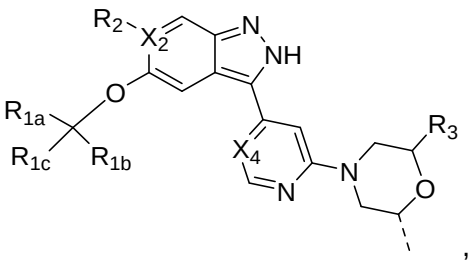
cada uno de X_2, X_4, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_3, R_{3a}, R_4, R_5, y  se definen como se describe en cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente; y

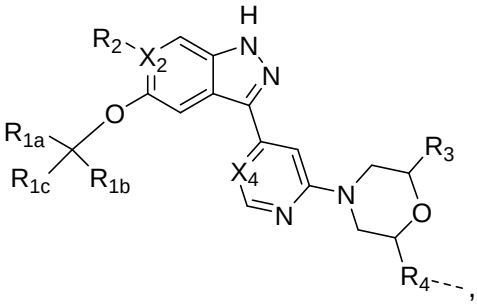
el L o ULM se une a través de un átomo del heterocicloalquilo A (por ejemplo, un carbono o nitrógeno del heterocicloalquilo), R_3 o R_4.

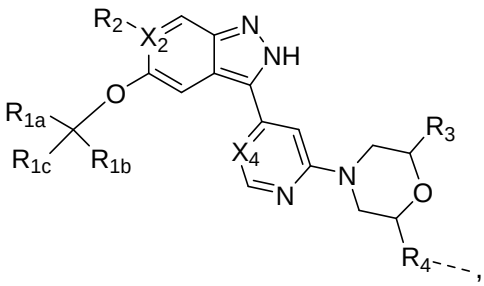
[0186] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, el PTM se selecciona de:

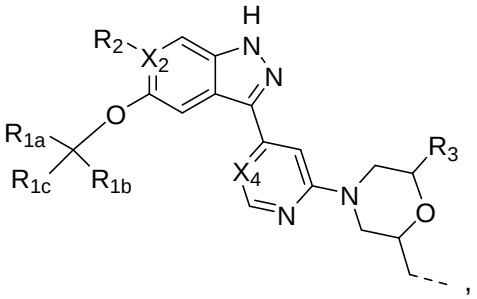

,

,

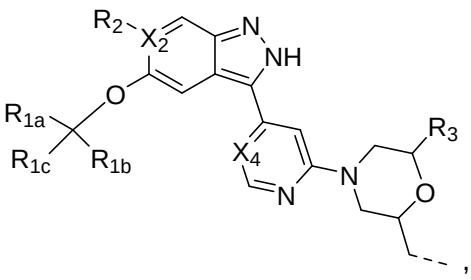

,

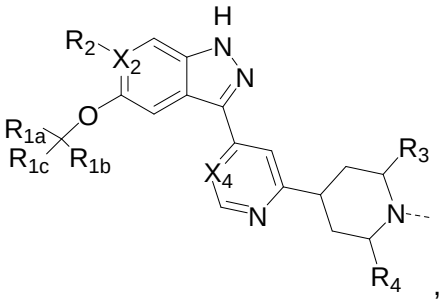

,

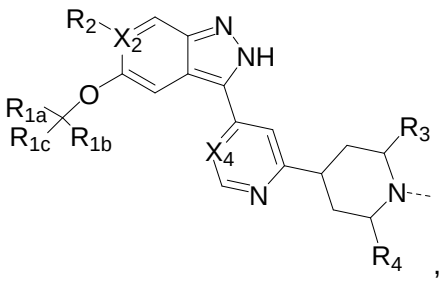

,

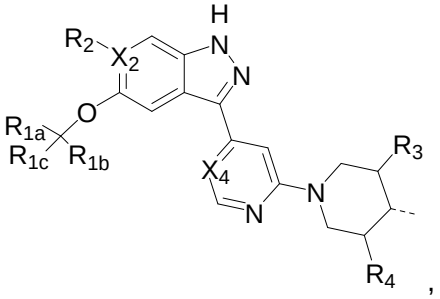

,

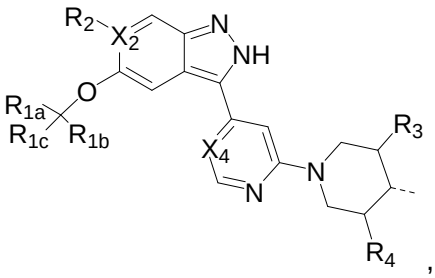

,

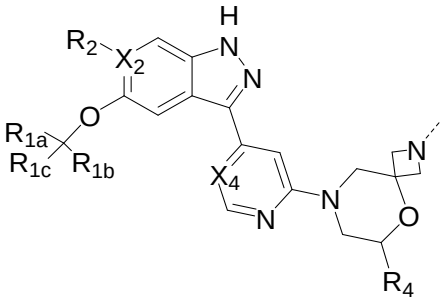

,


,

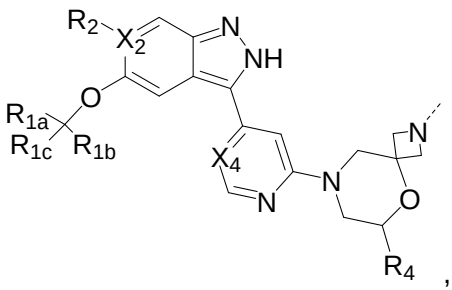

,


,

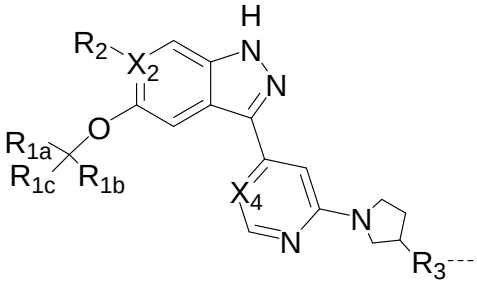

,



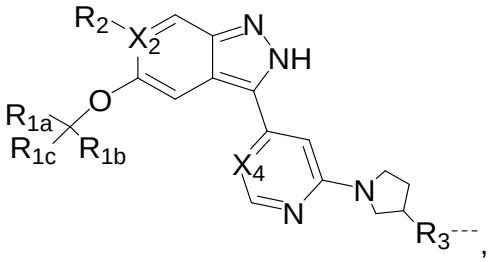
,



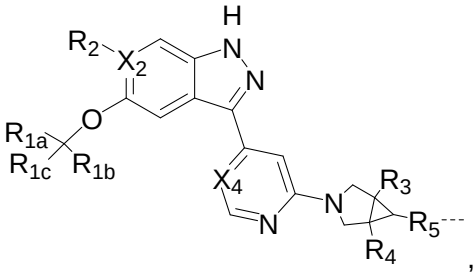
,



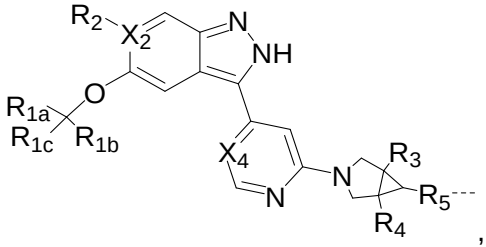
,



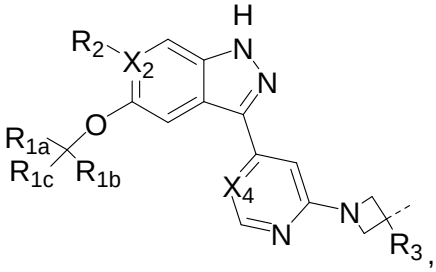
,



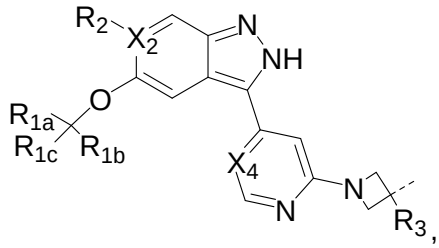
,



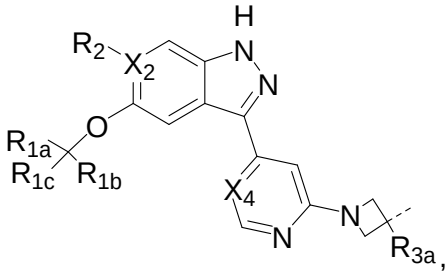
,



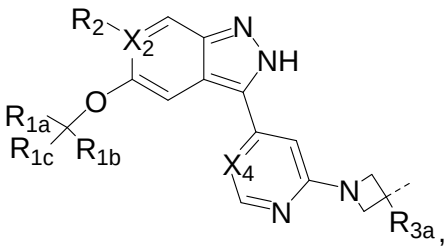
,



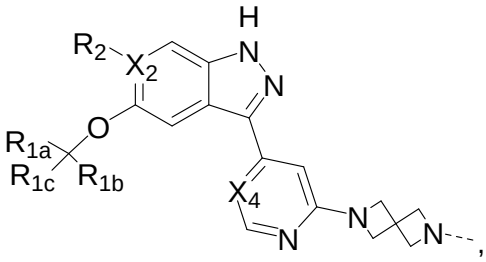
,

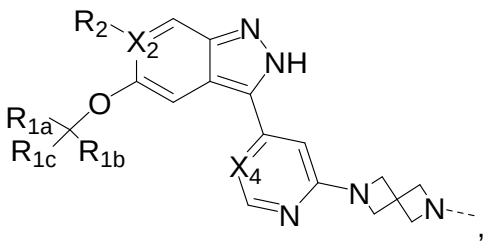


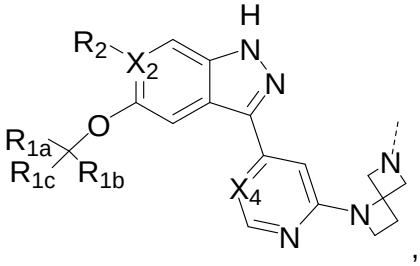
,

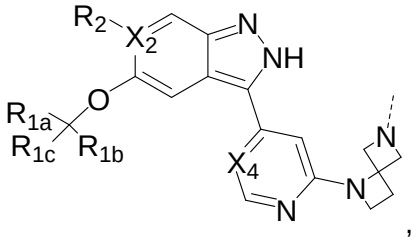


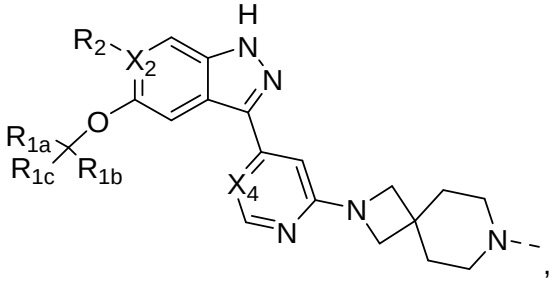
,

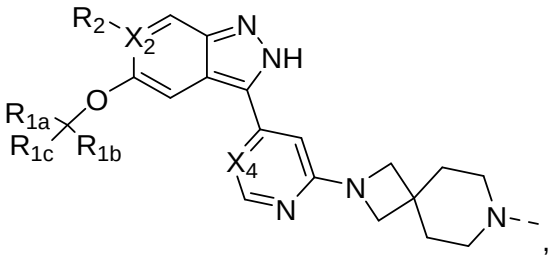


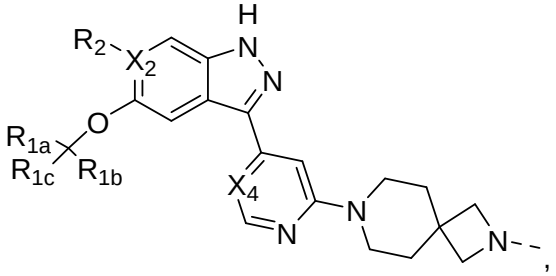


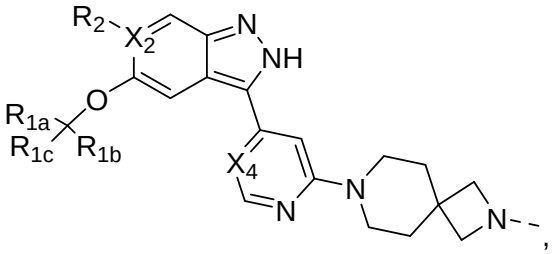


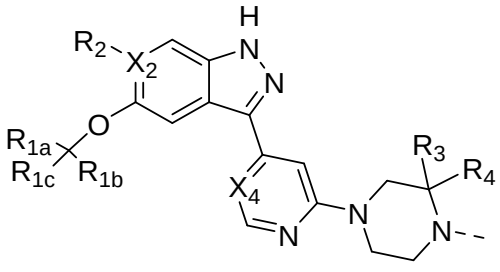


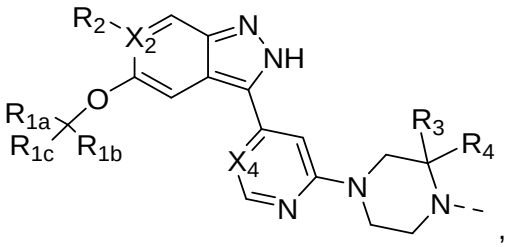


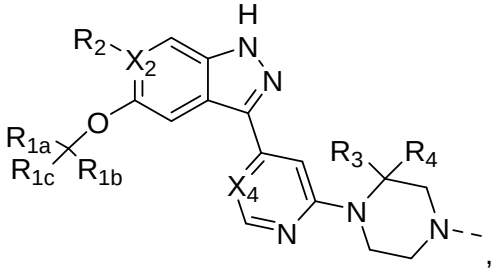


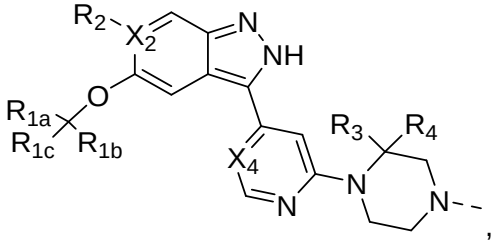


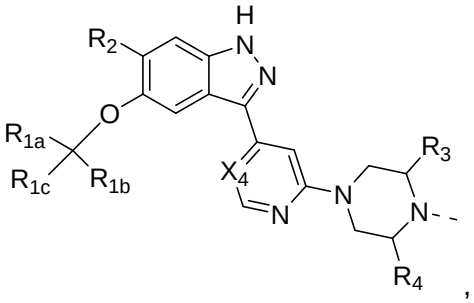


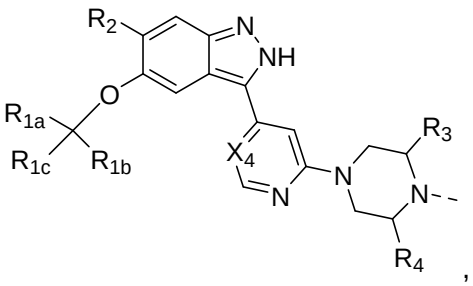


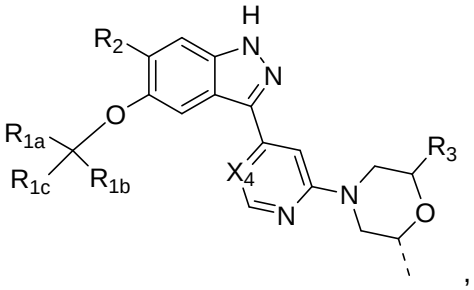


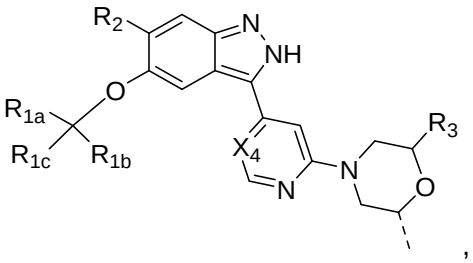


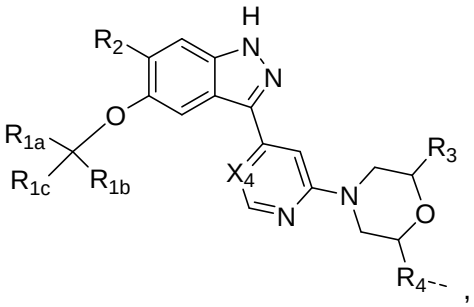


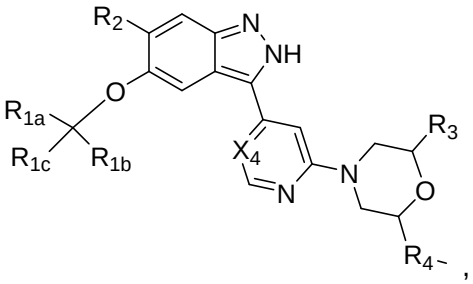

,

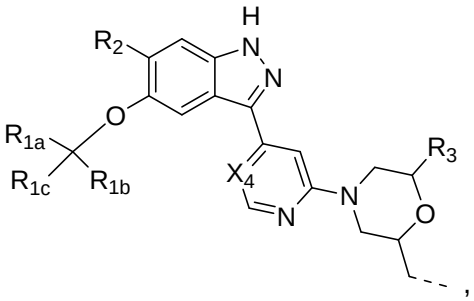

,

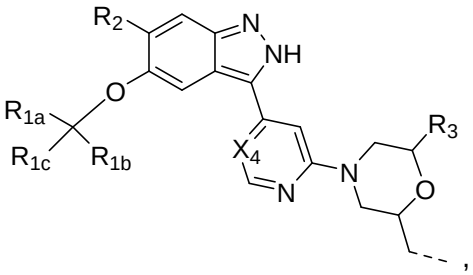

,

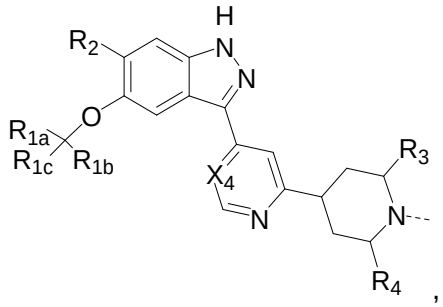

,

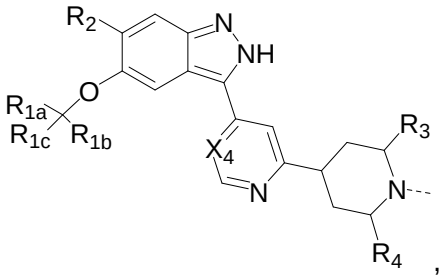

,

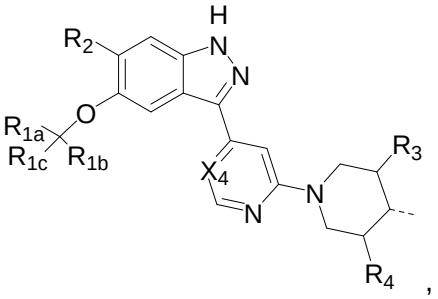

,

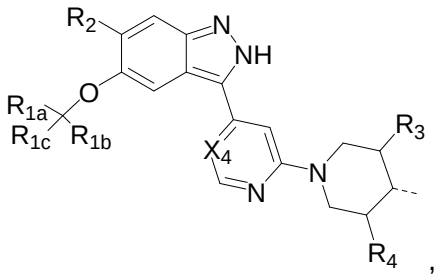

,

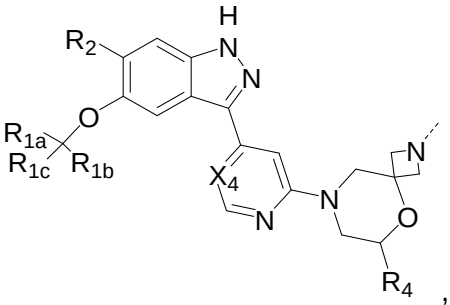

,

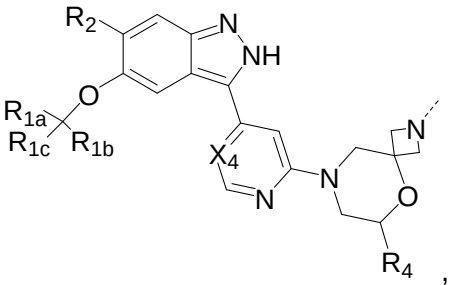

,

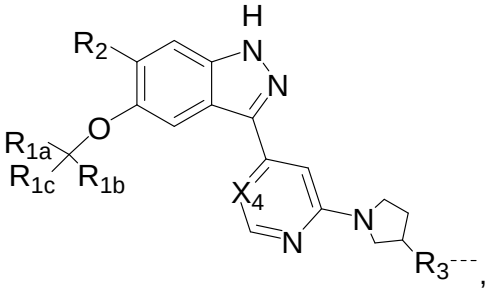

,

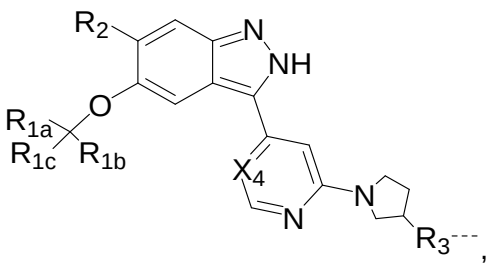

,

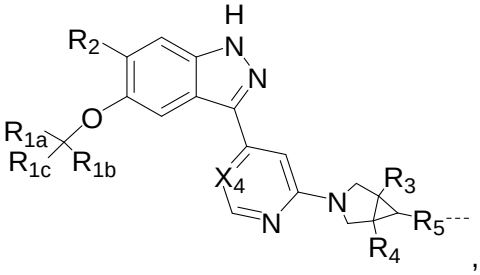

,

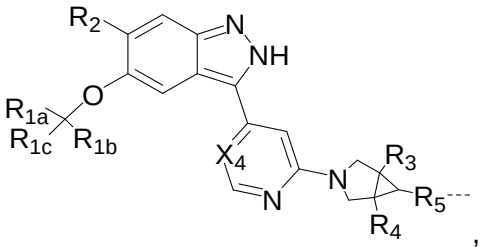

,

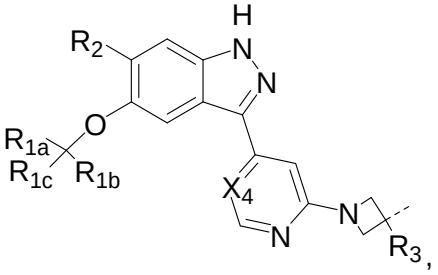

,

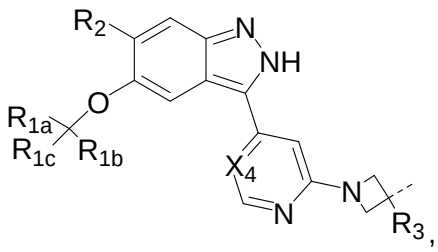

,

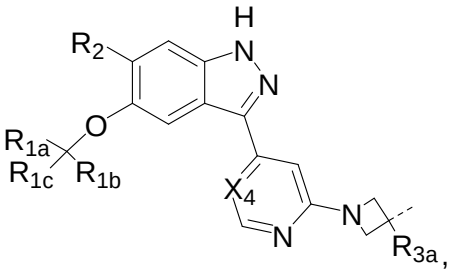

,

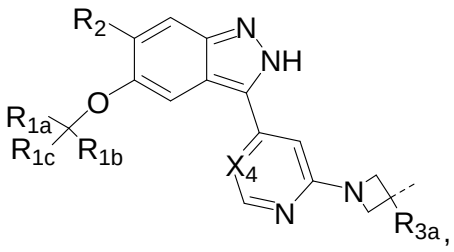

,

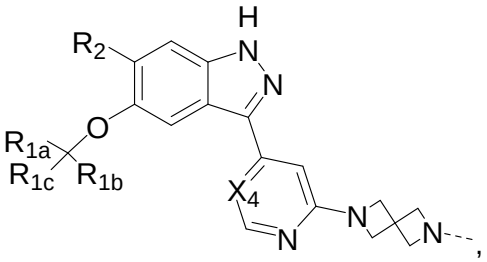

,

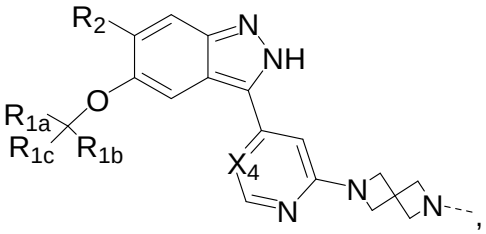

,

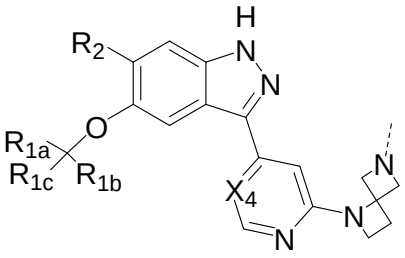

,

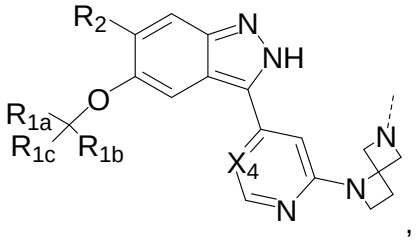


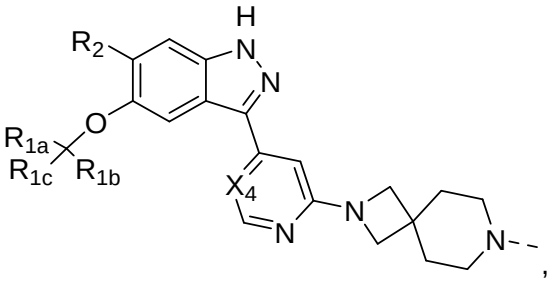


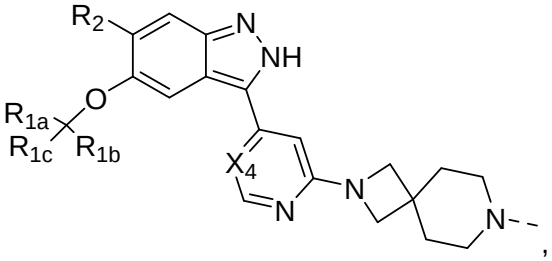


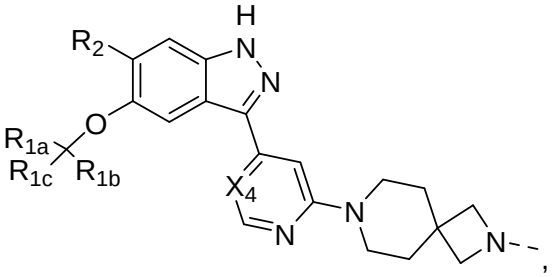


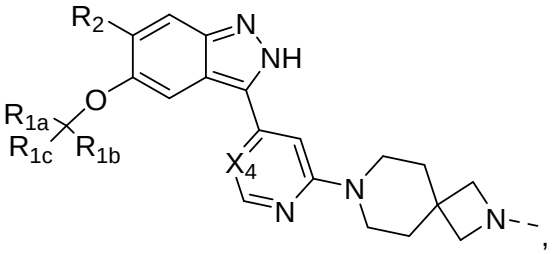


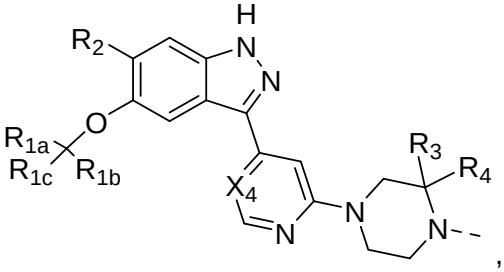


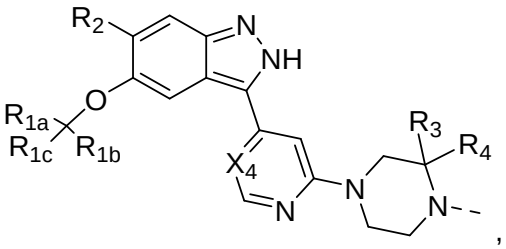


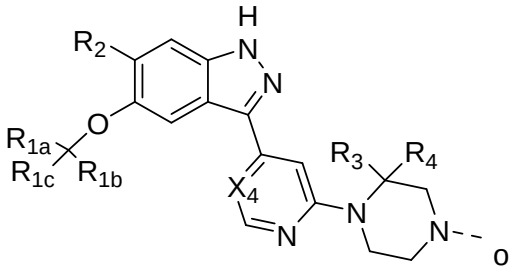
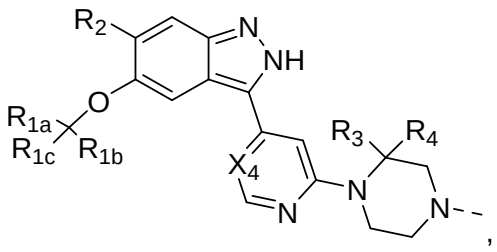








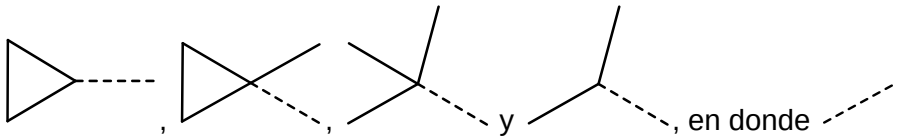


en donde:

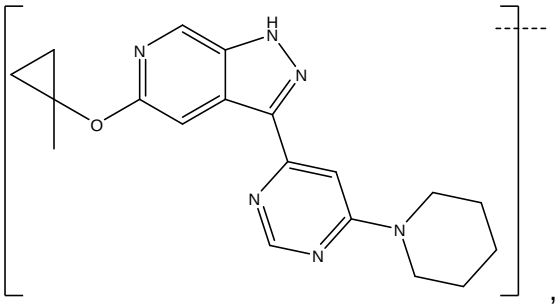
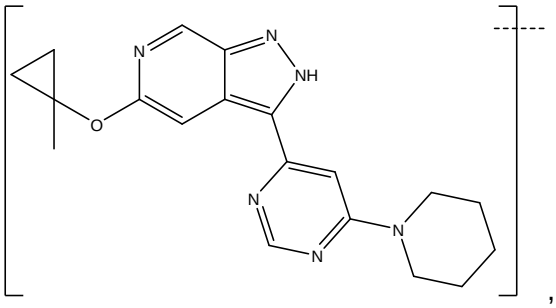
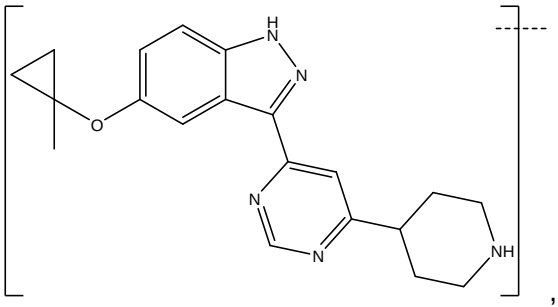
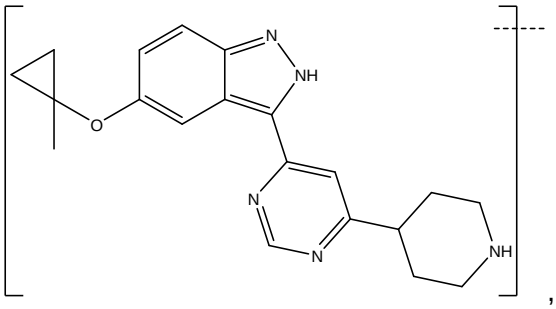
cada uno de X_2, X_4, R_{1a}, R_{1b}, R_{1c}, R_3, R_{3a}, R_4 y R_5 se definen como se describe en cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente; y

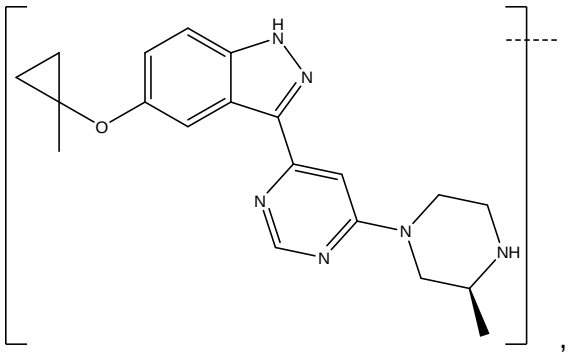
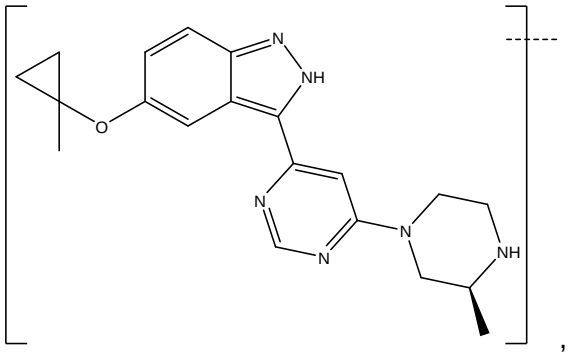
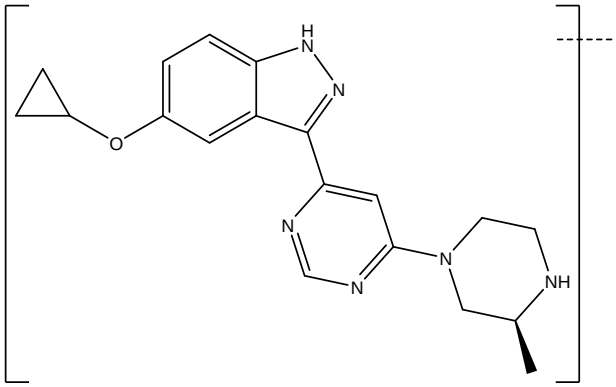
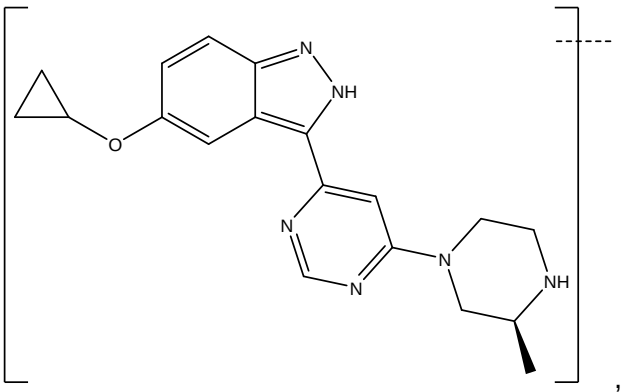
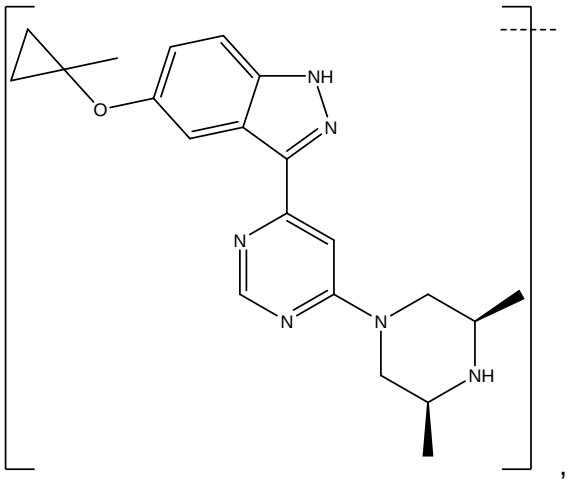
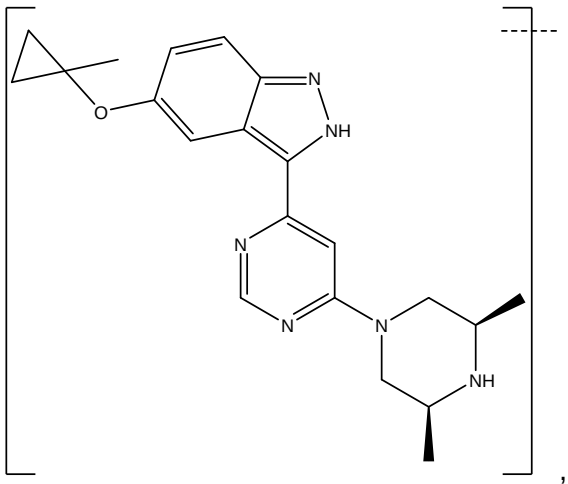
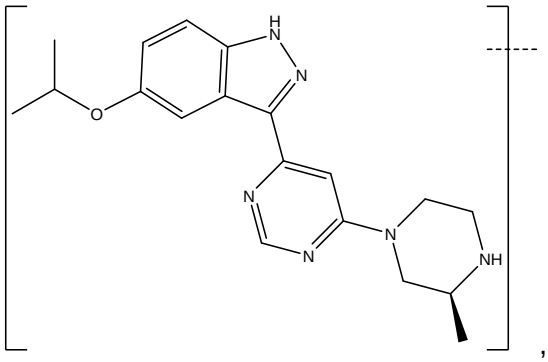
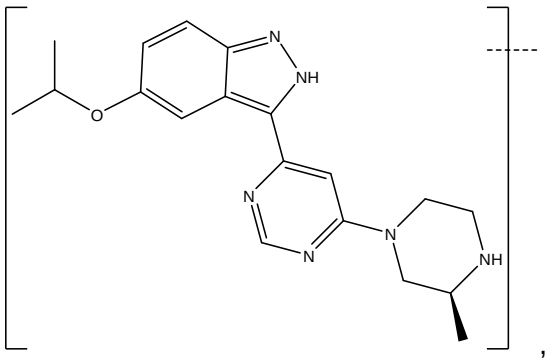
del PTM indica el punto de unión con la L o ULM, y donde no está presente.

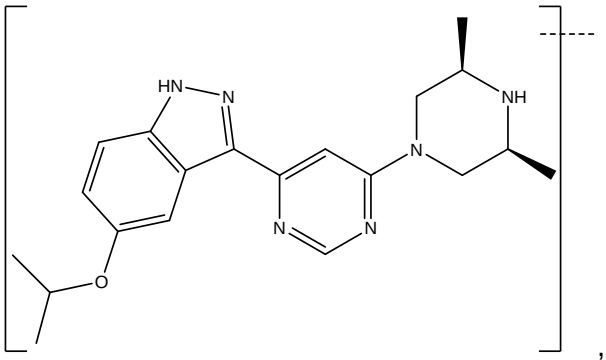
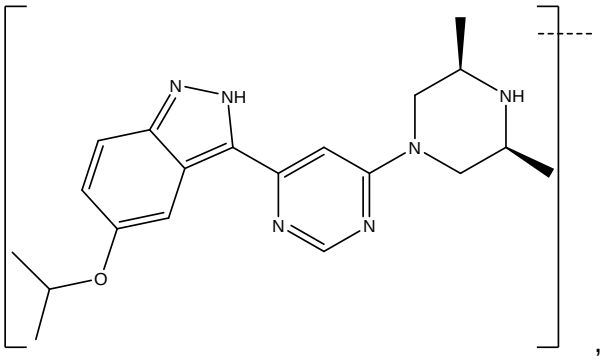
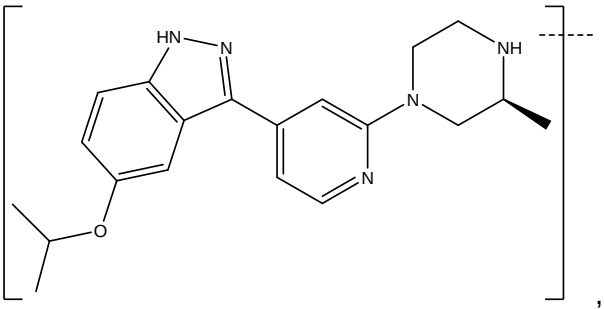
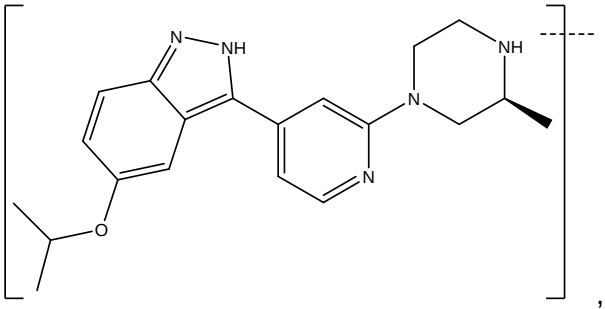
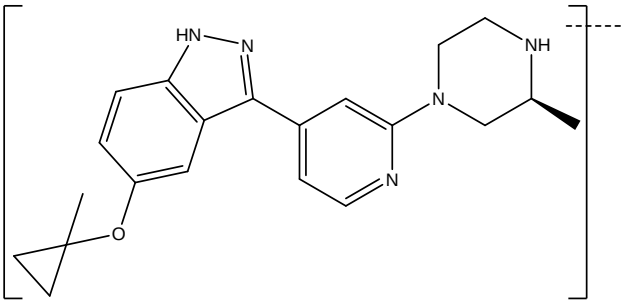
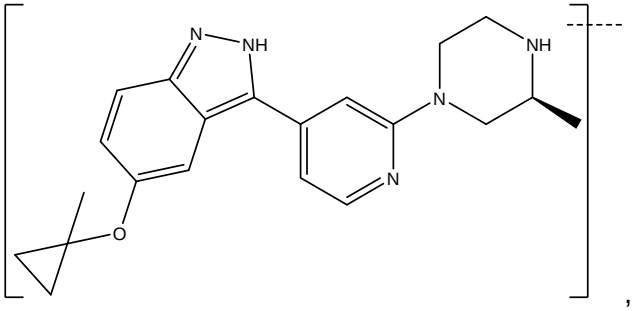
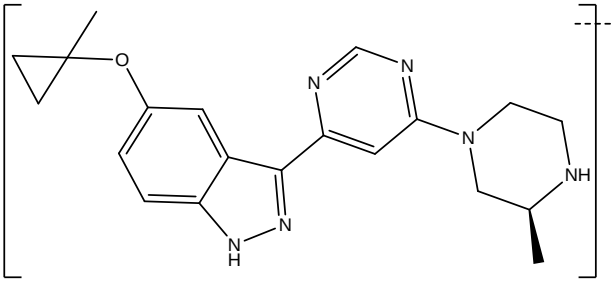
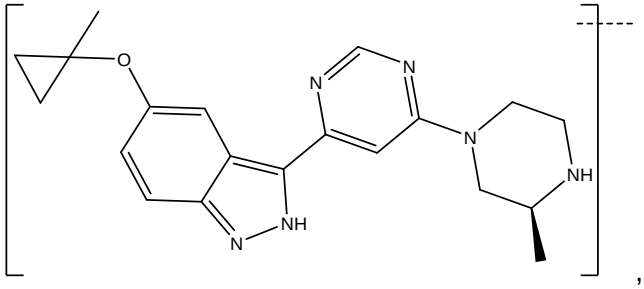
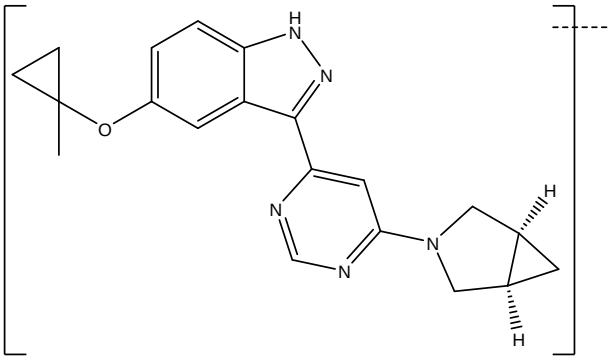
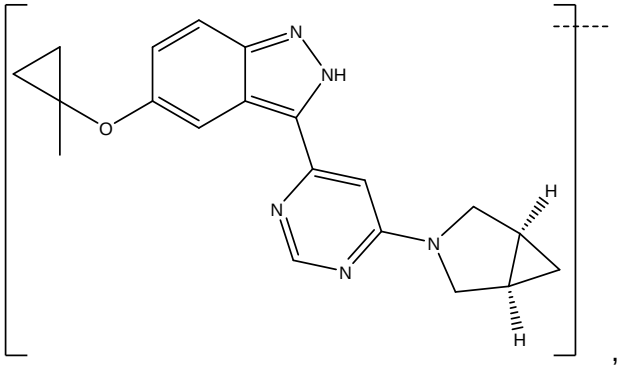
[0187] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, el R_1 se selecciona de  es el punto de unión al M (por ejemplo, átomo de oxígeno) de la PTM.

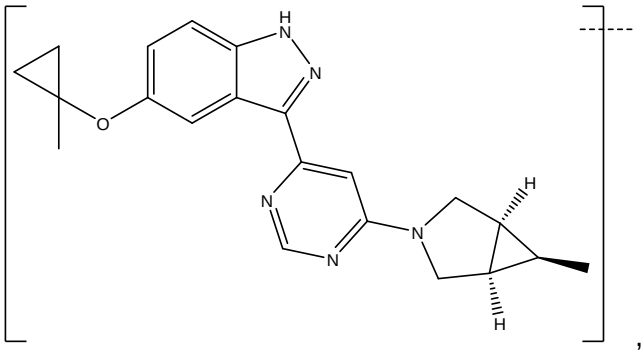
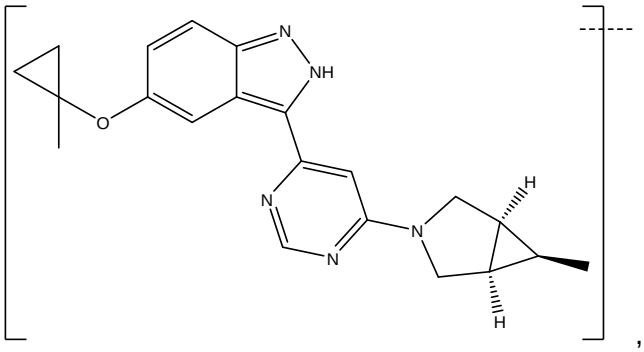
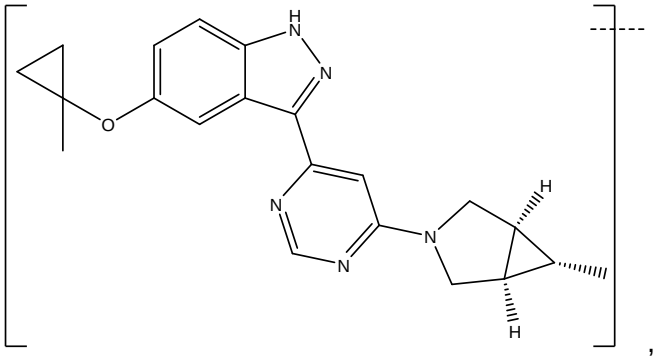
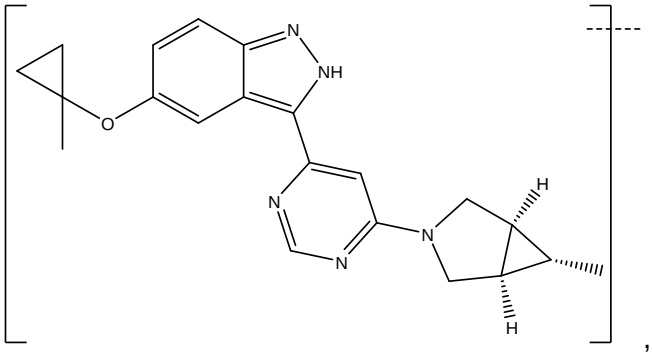
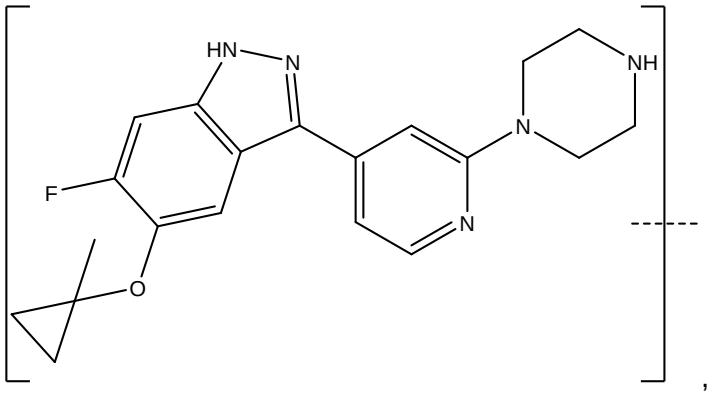
[0188] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, el R_2 es H o F.

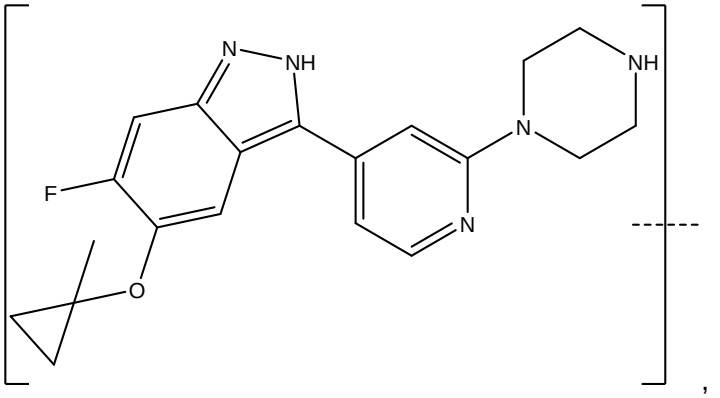
[0189] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, la PTM tiene la estructura química:

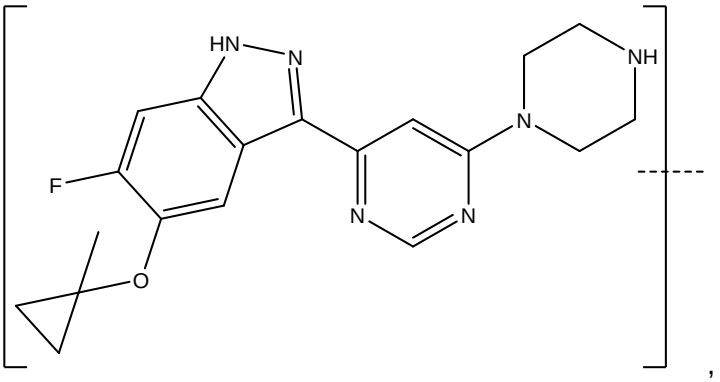

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

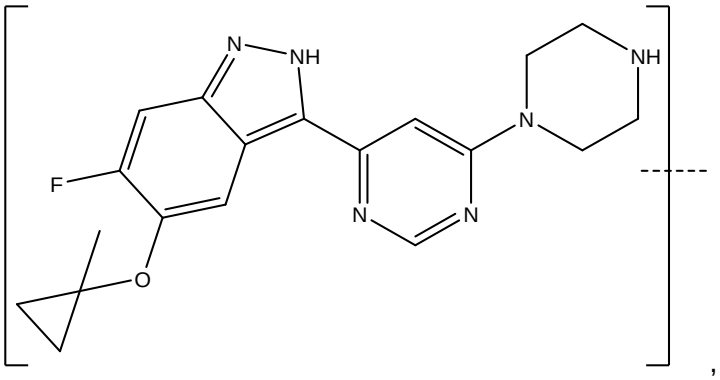

,

,

,

,

,


N
NH
NH
N
F
N
O

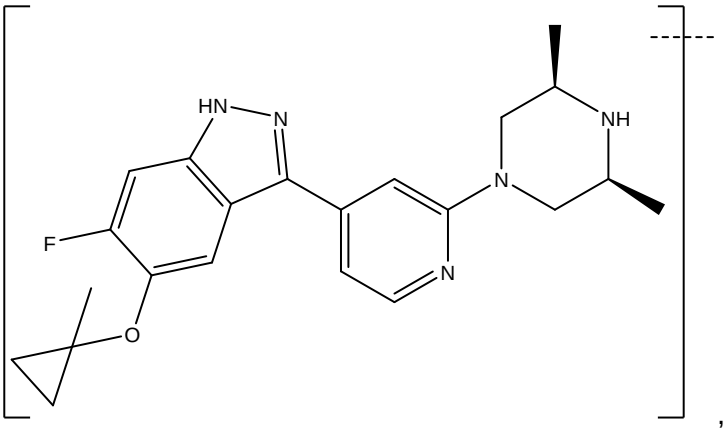
,


HN
N
NH
N
F
N
N
O

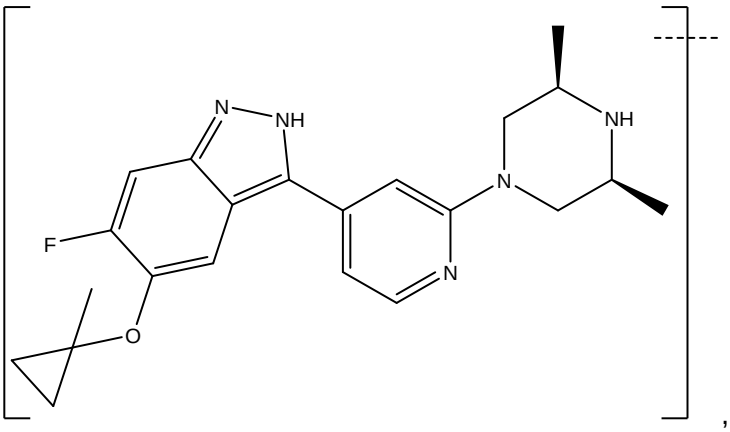
,


N
NH
NH
N
F
N
N
O

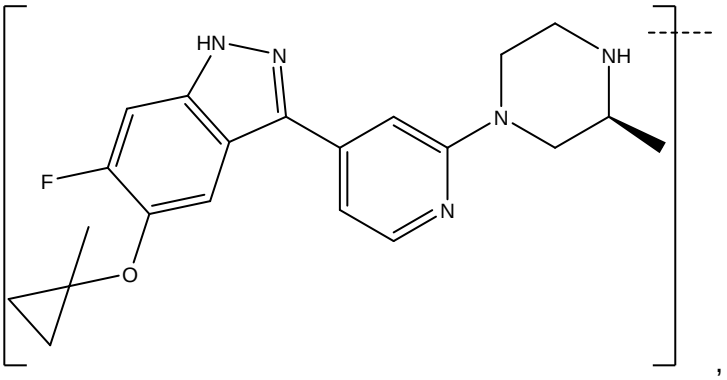
,


HN
N
NH
N
F
N
O

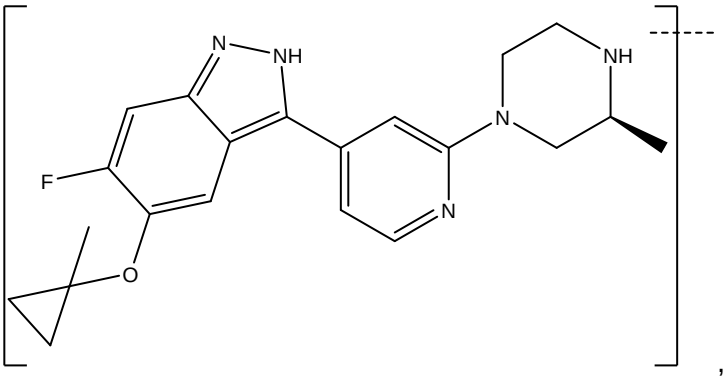
,


N
NH
NH
N
F
N
O

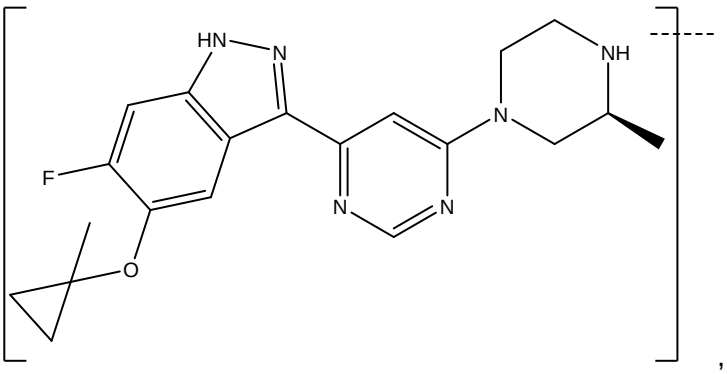
,


HN
N
NH
N
F
N
O

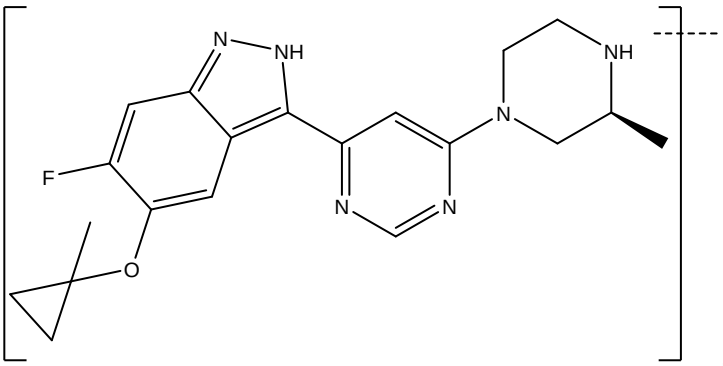
,

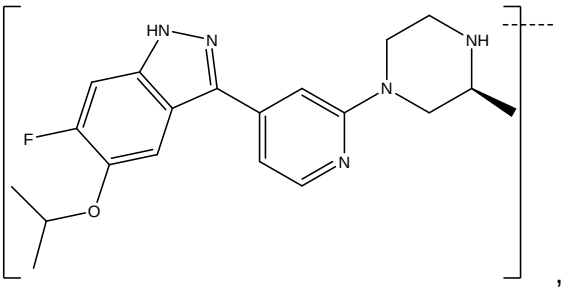

N
NH
NH
N
F
N
O

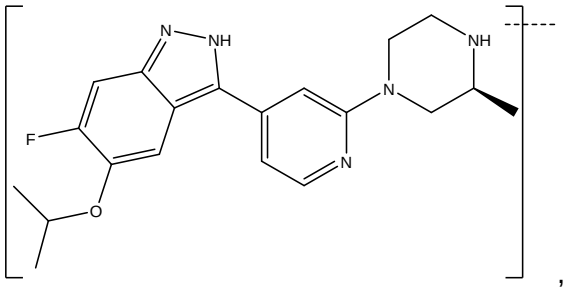
,

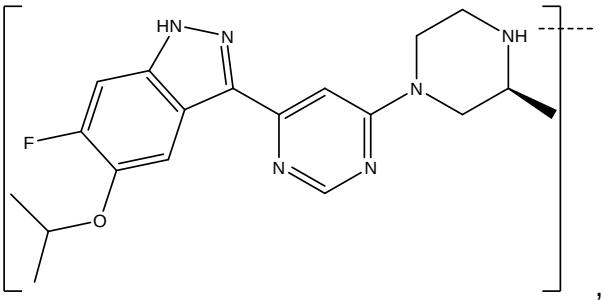

HN
N
NH
N
F
N
N
O

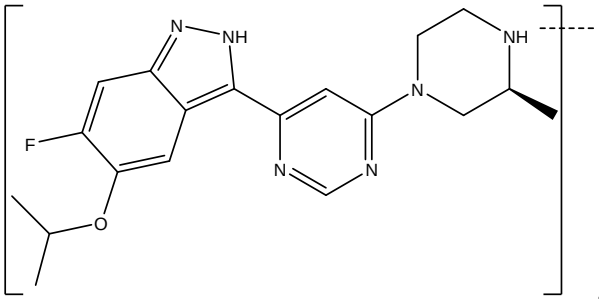
,

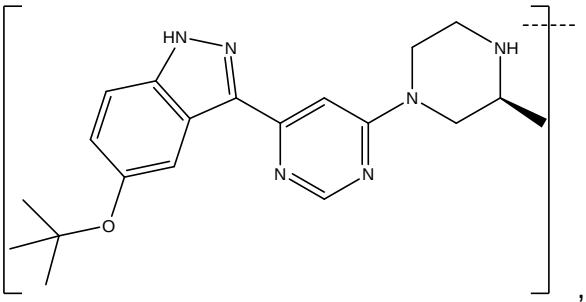

,

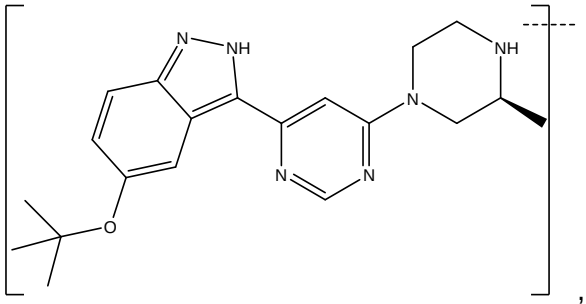

,

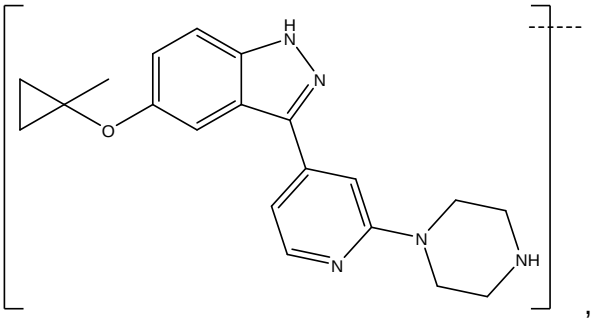

,

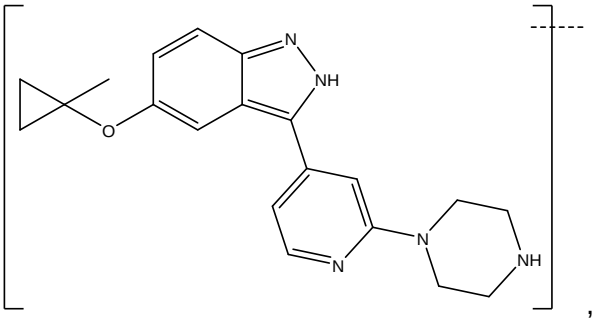

,

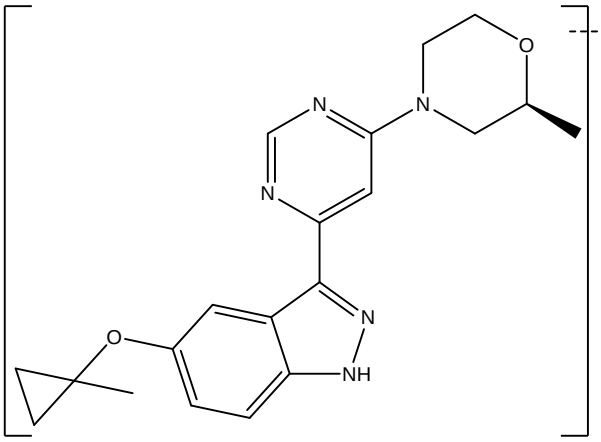
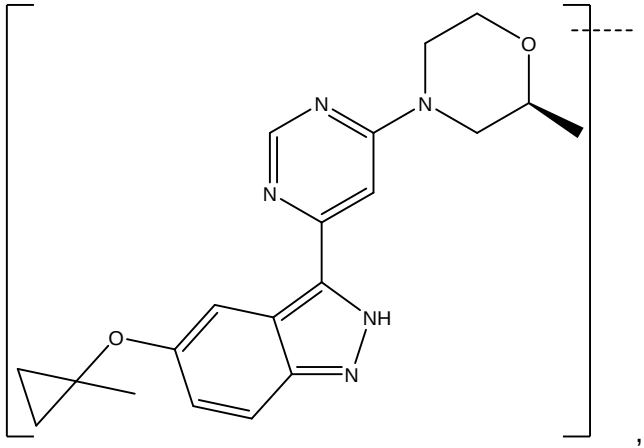
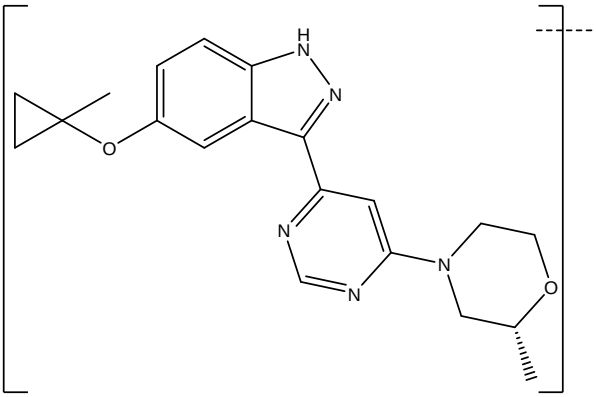
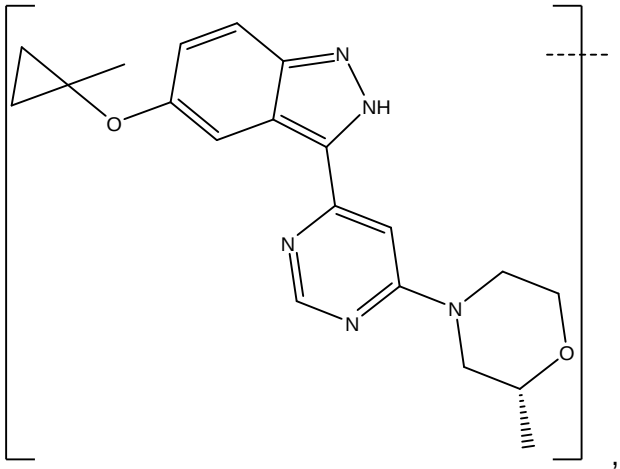
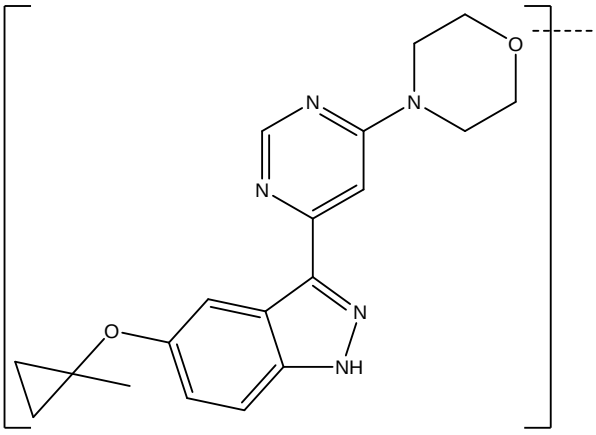
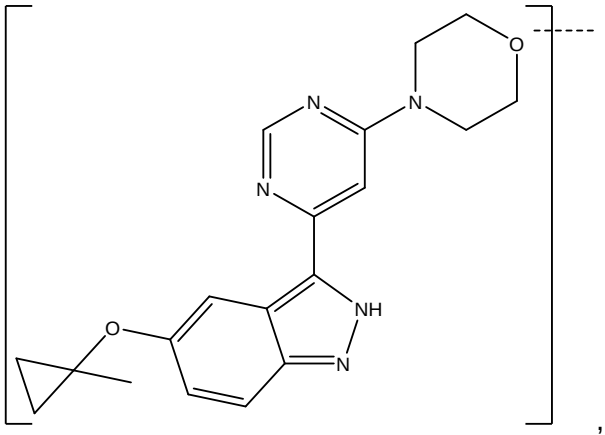
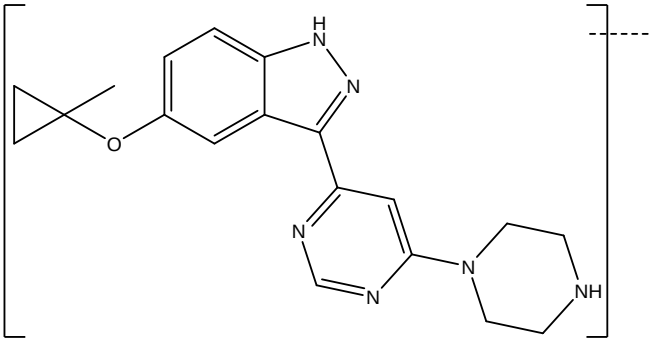

,

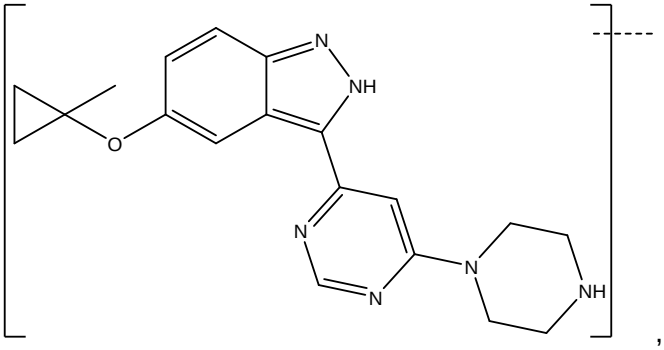

,


,

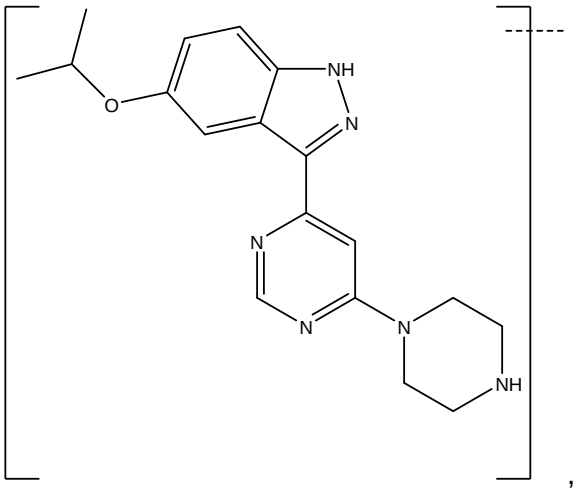

,


,

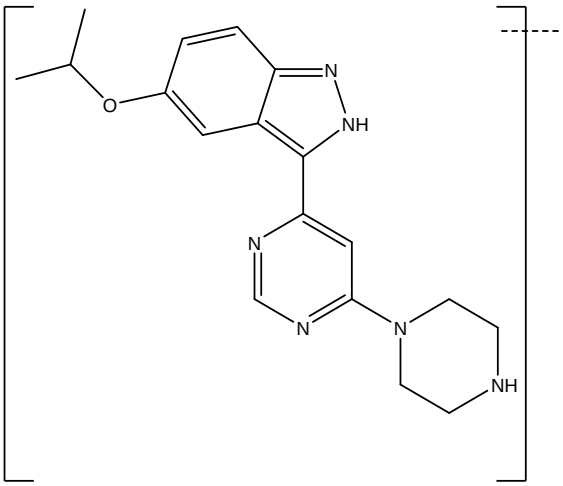

,

,

,

,

,

,

,



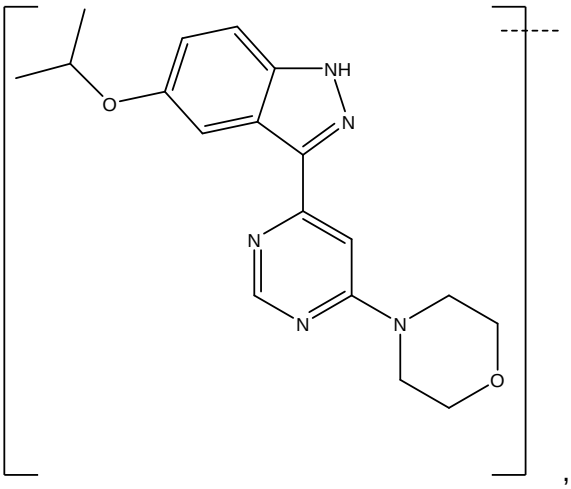
,



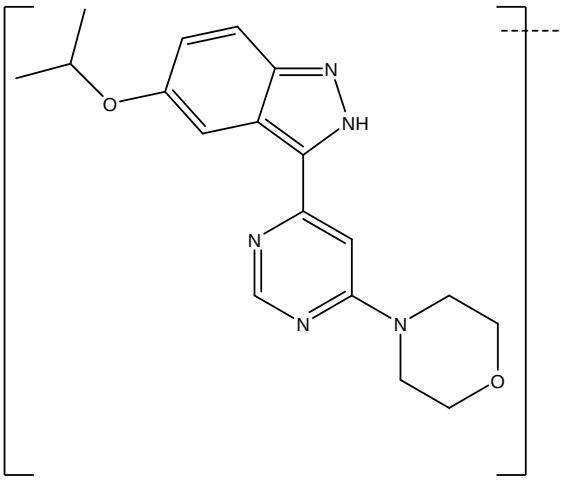
,



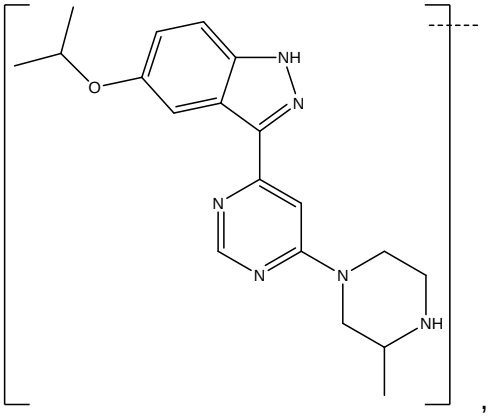
,



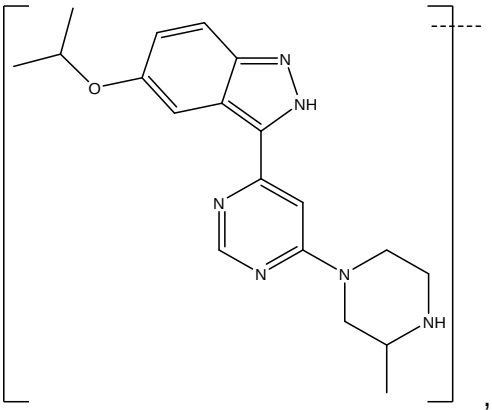
,

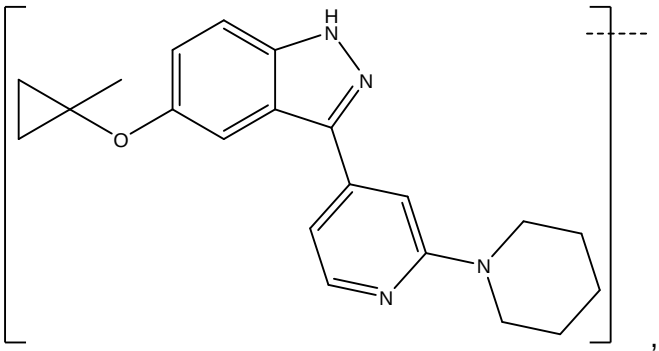


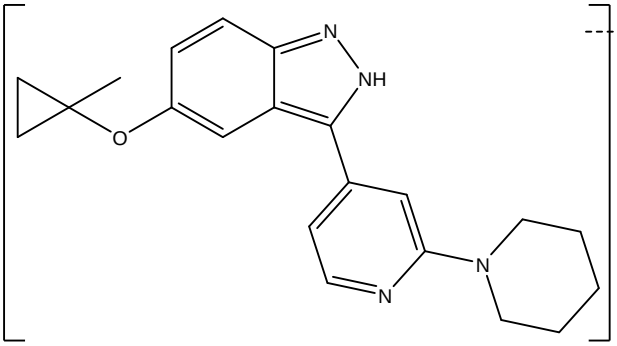
,

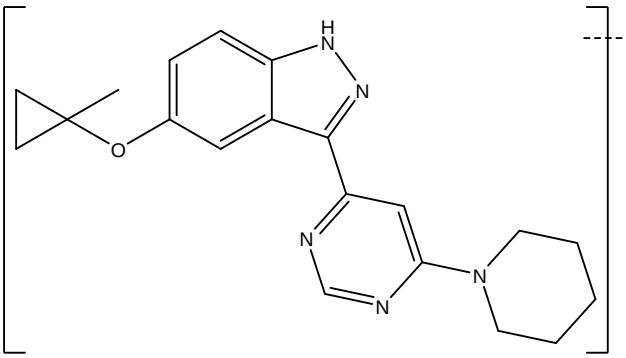


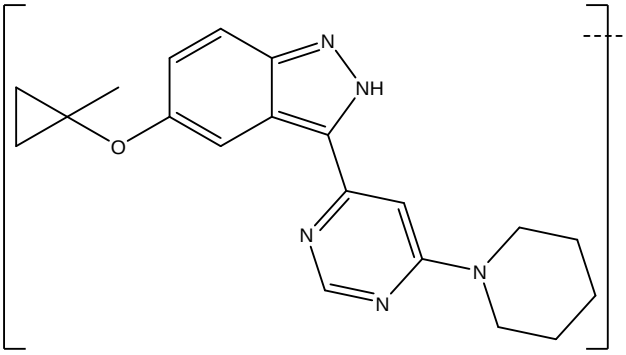
,

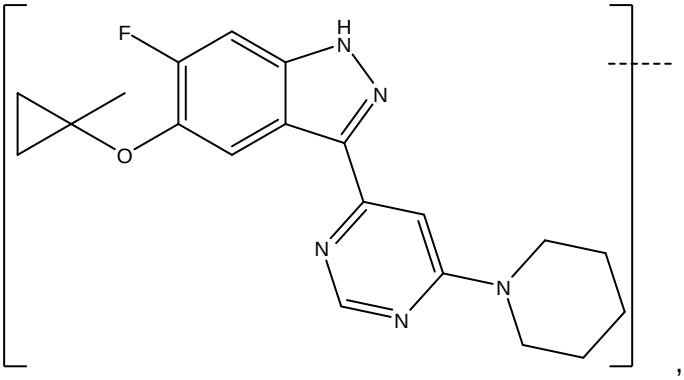

,

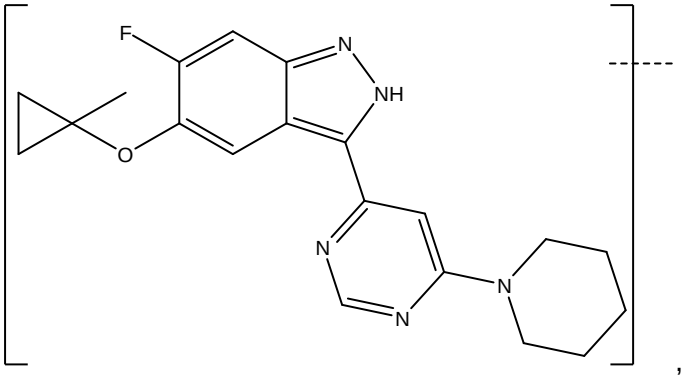

,

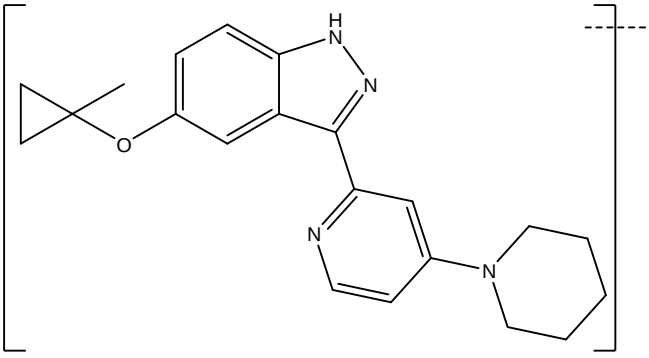

,

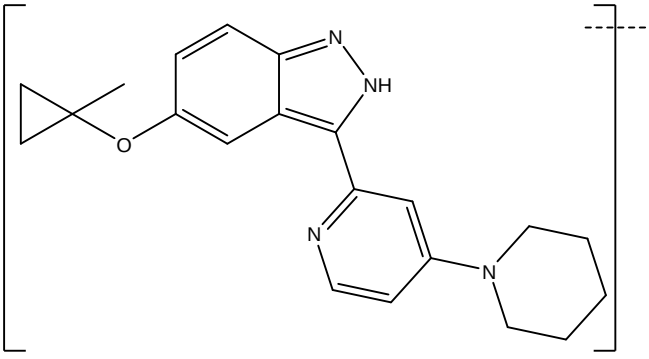

,

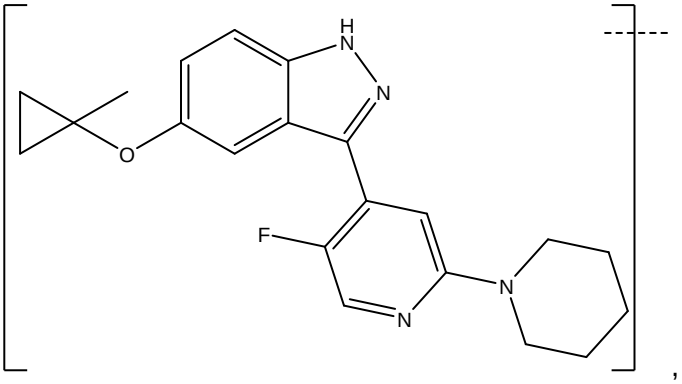

,

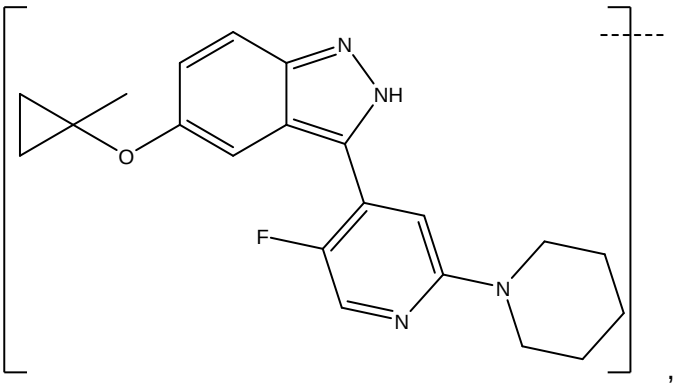

,

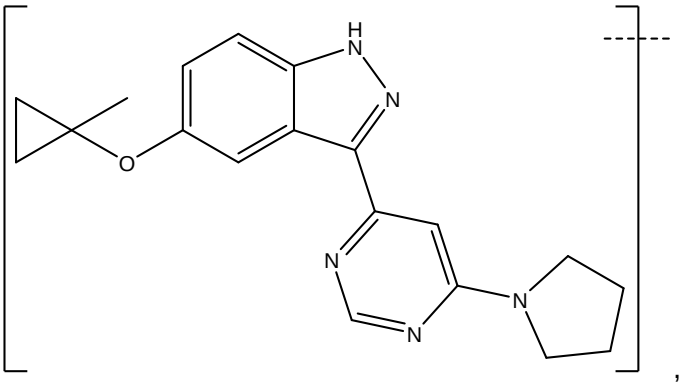

,

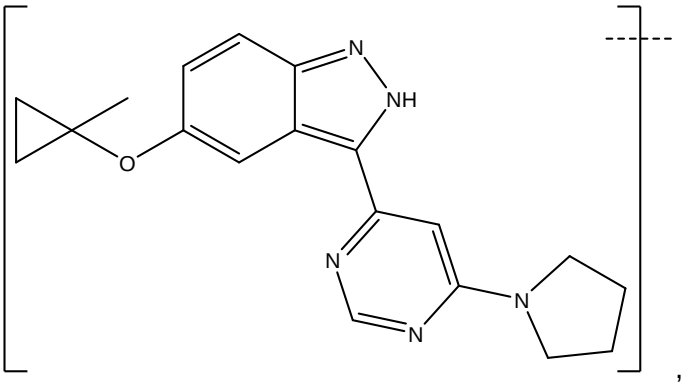

,

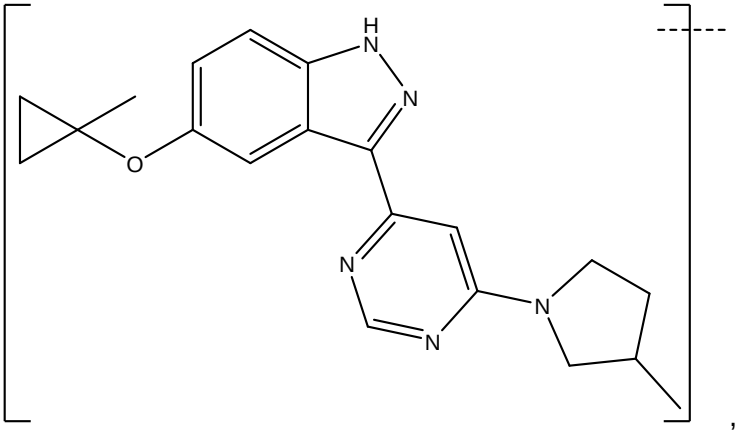

,


,

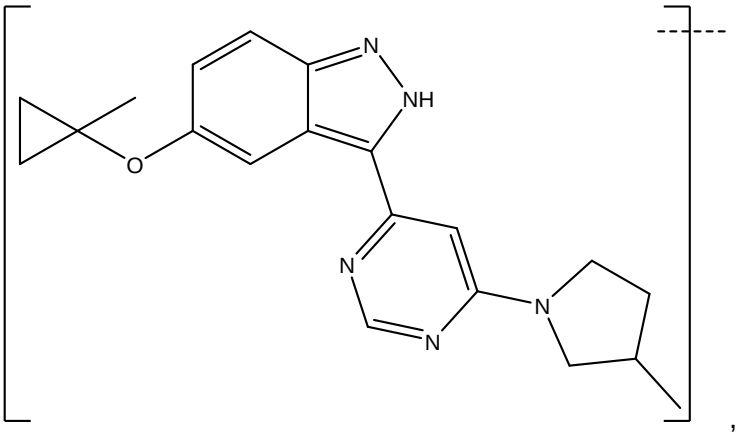

,


,

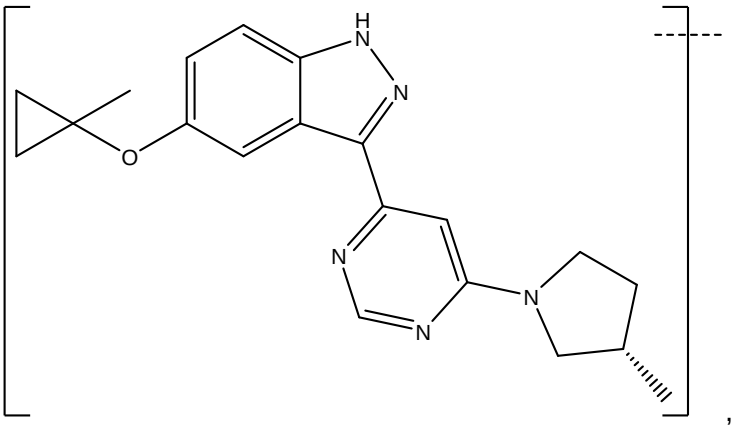

,


H
N
N
O
N
N
N

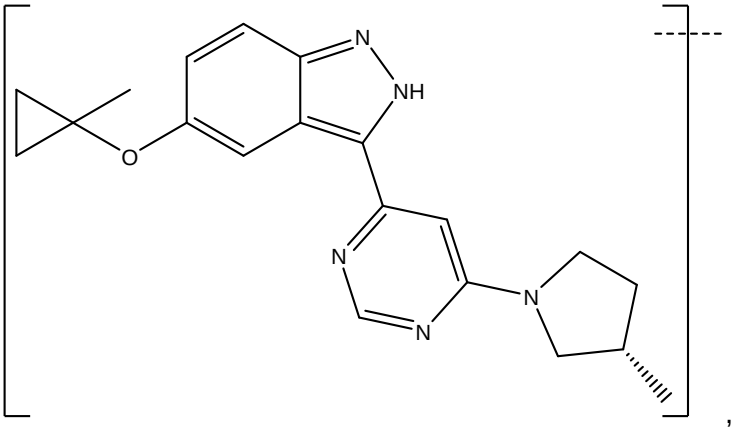
,


N
NH
O
N
N
N

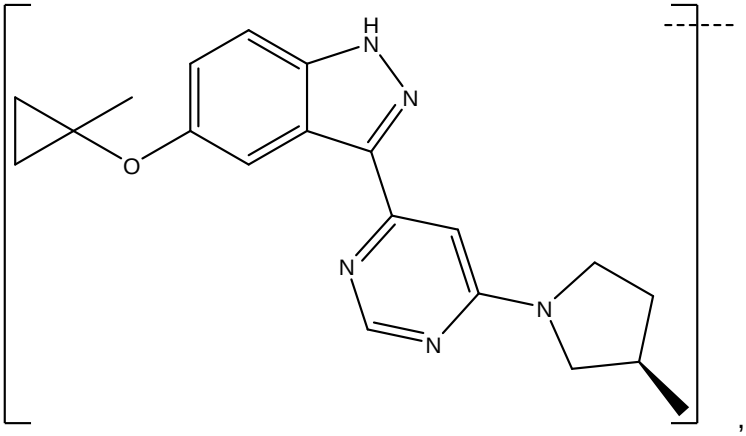
,


H
N
N
O
N
N
N

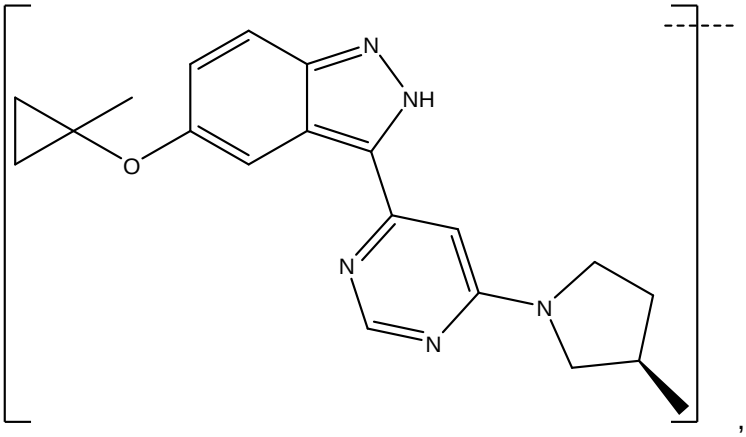
,


N
NH
O
N
N
N

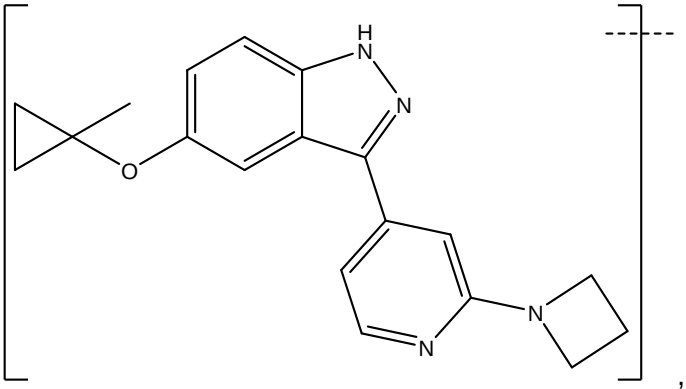
,


H
N
N
O
N
N
N

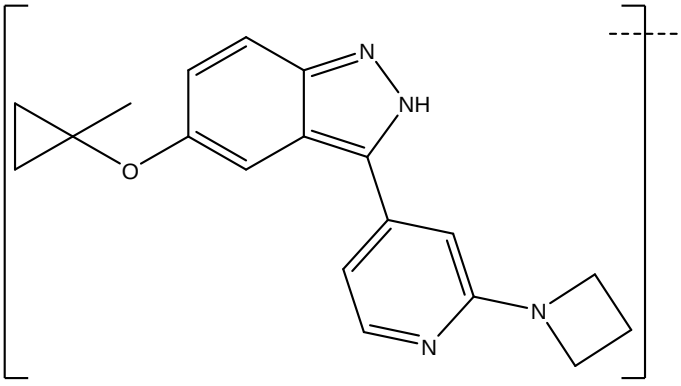
,


N
NH
O
N
N
N

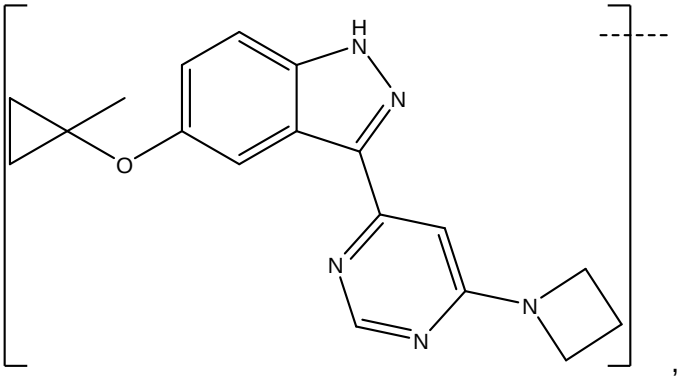
,


H
N
N
O
N
N

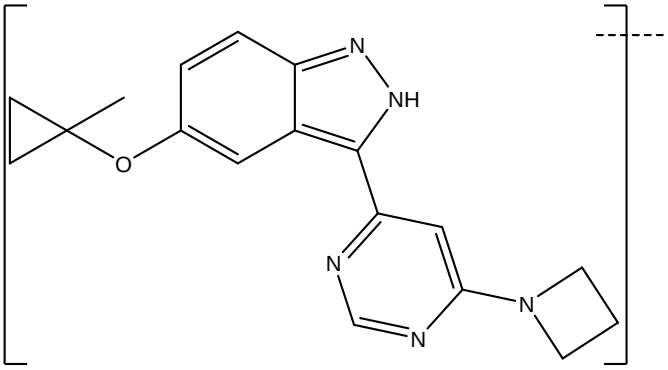
,


N
NH
O
N
N

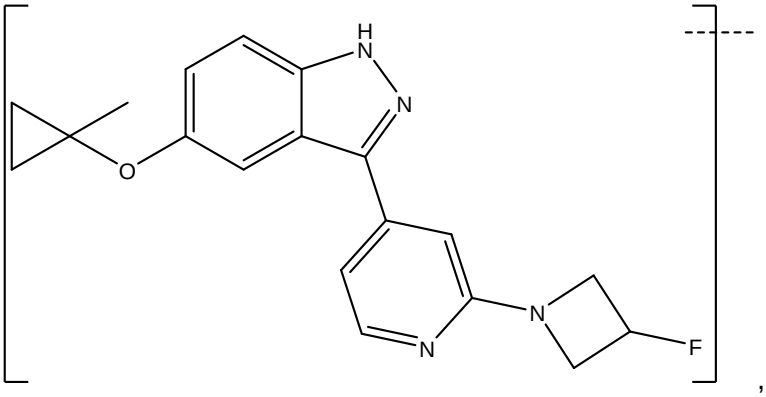
,



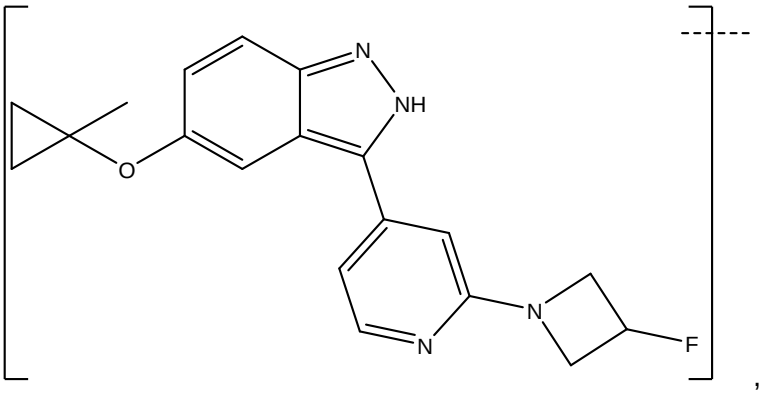
,



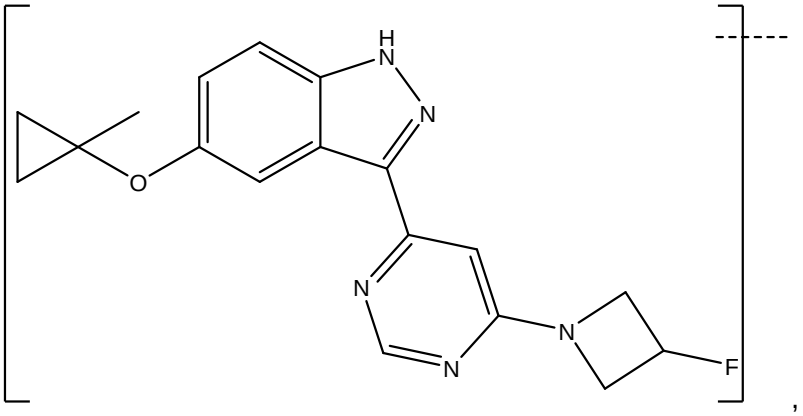
,



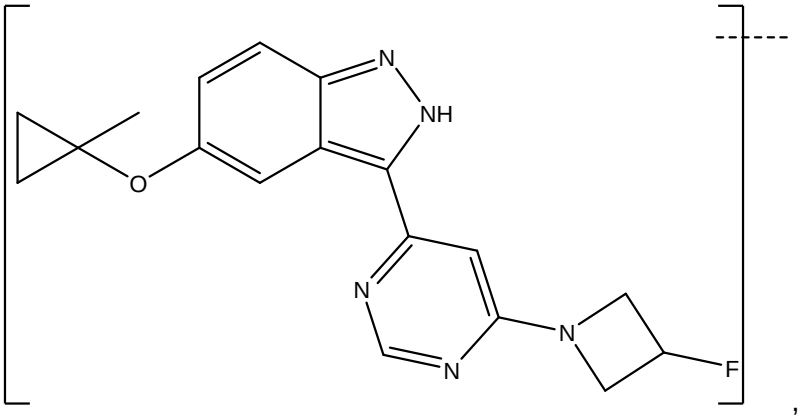
,



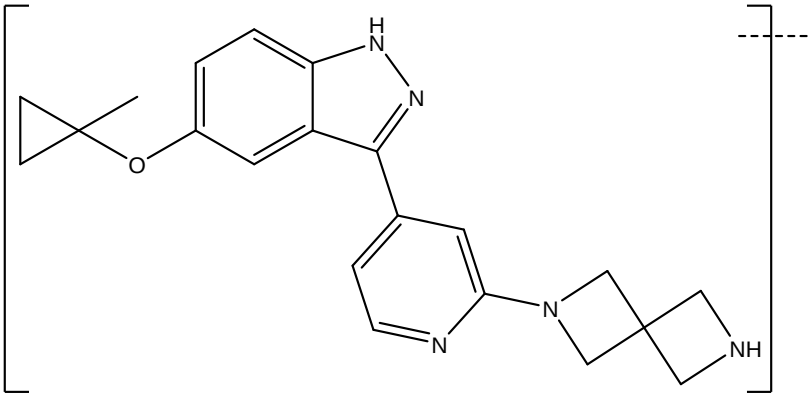
,



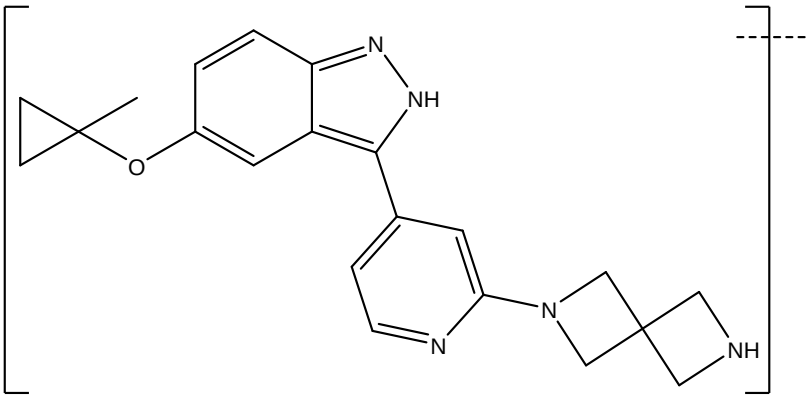
,



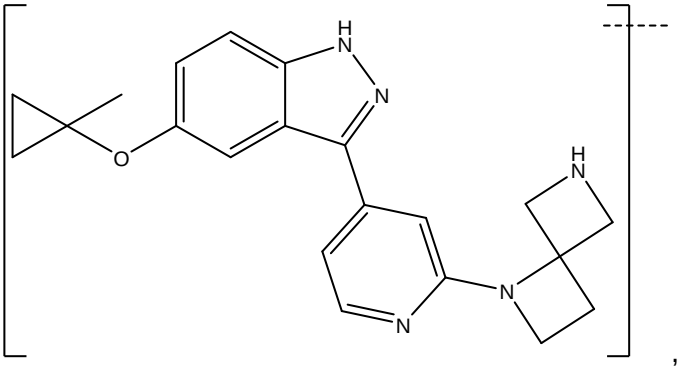
,



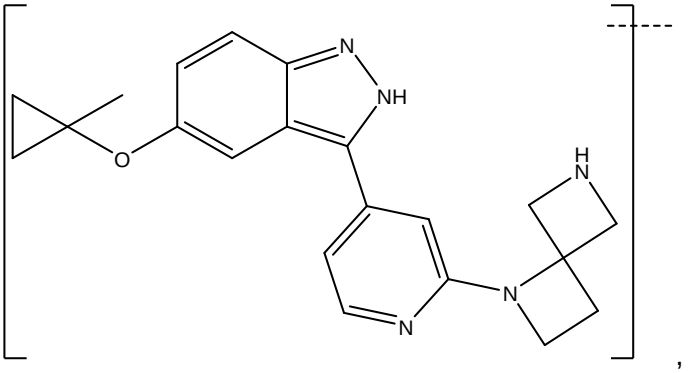
,



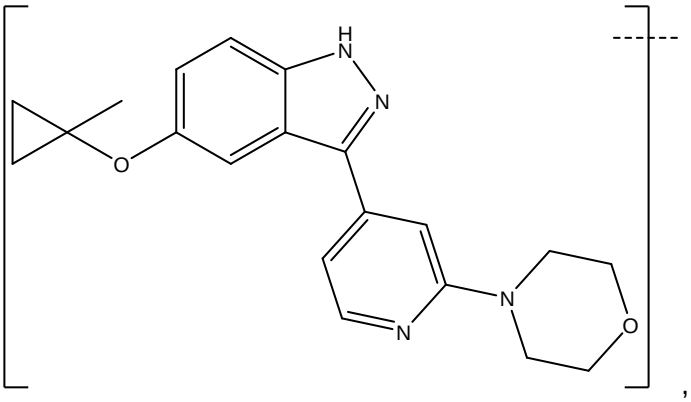
,


H
N
N
O
H
N
N
N

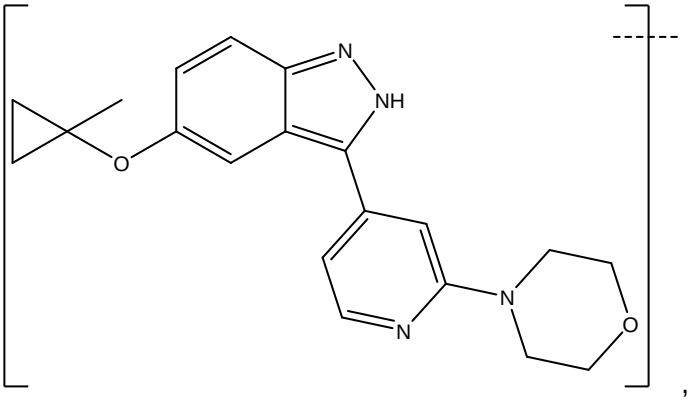
,


N
NH
O
H
N
N
N

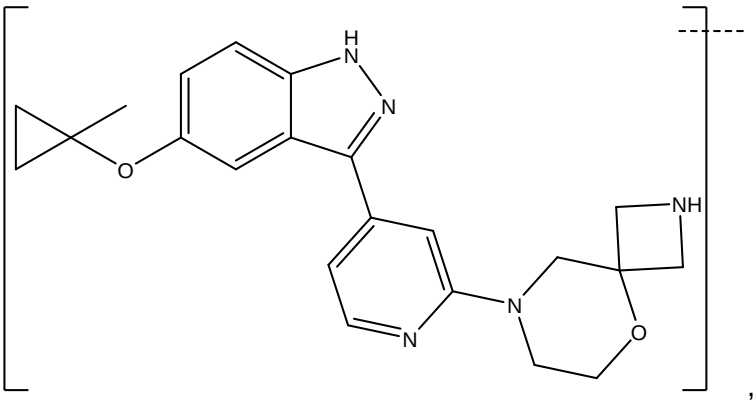
,


H
N
N
O
N
N
O

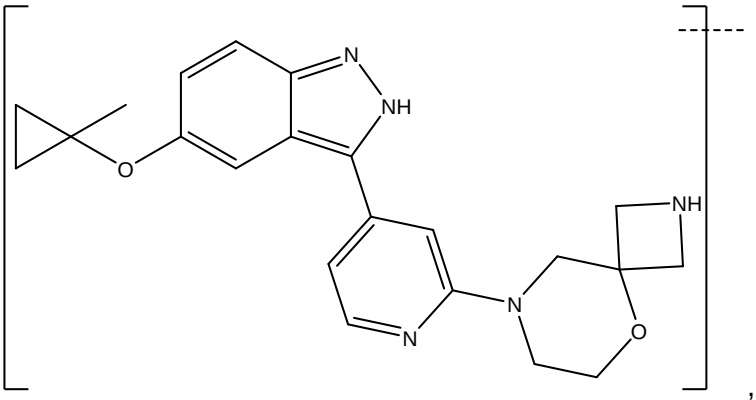
,


N
NH
O
N
N
O

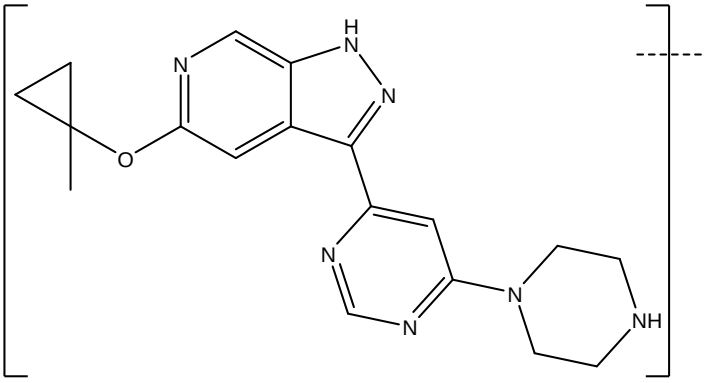
,



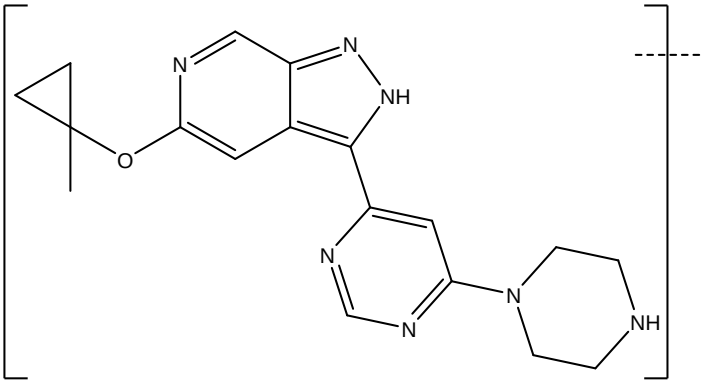
,



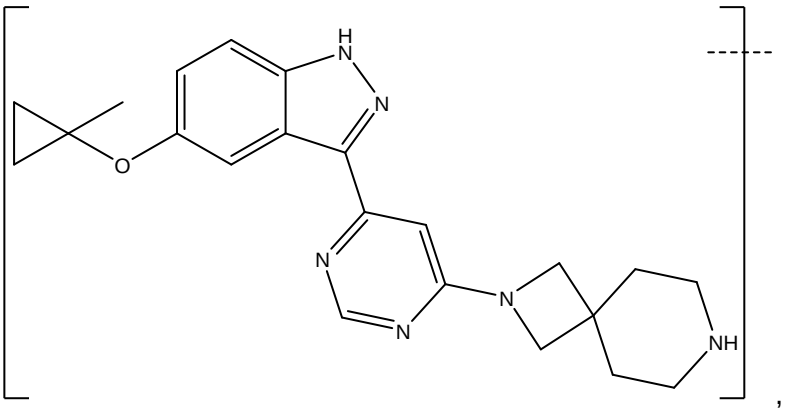
,



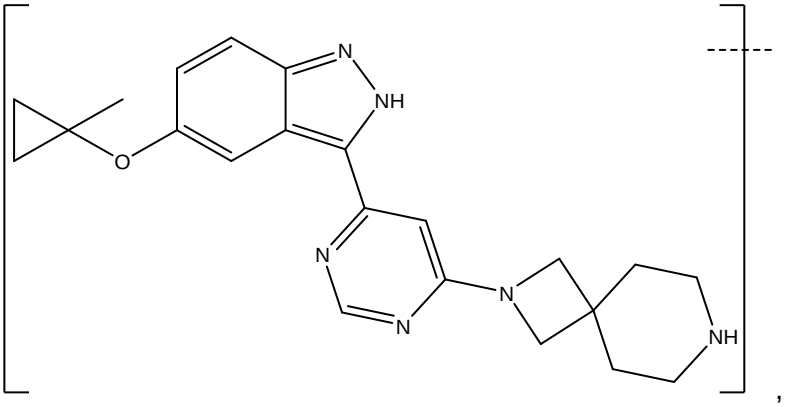
,



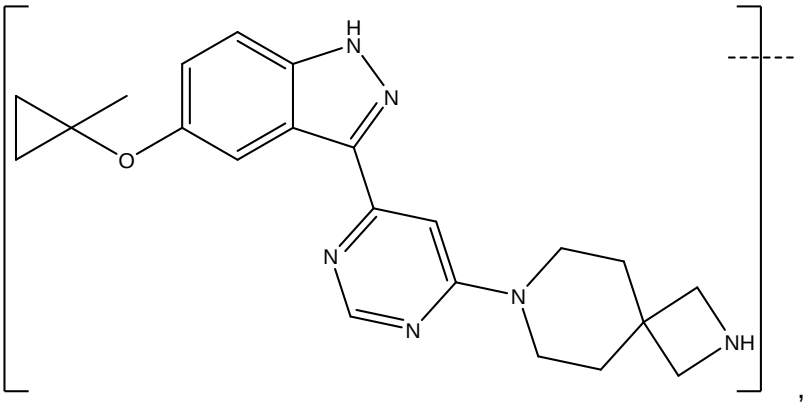
,



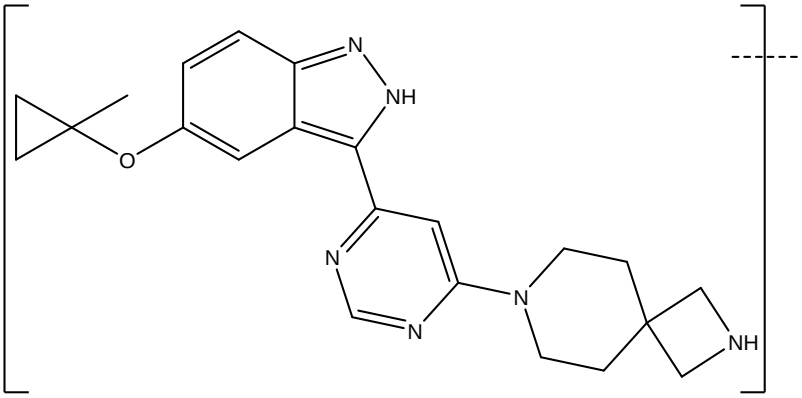
,



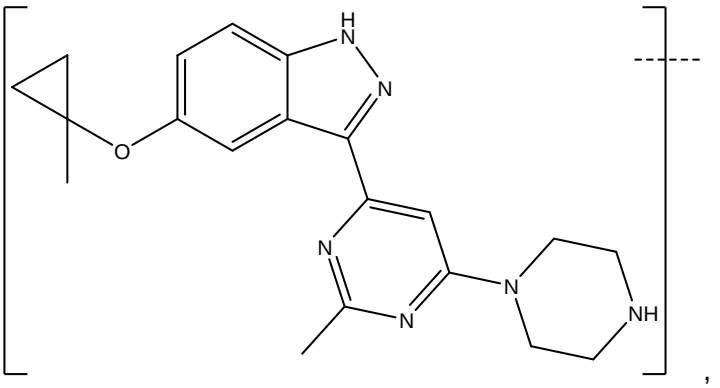
,



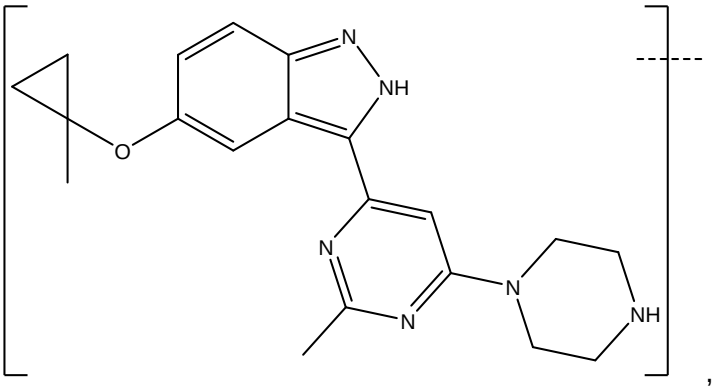
,



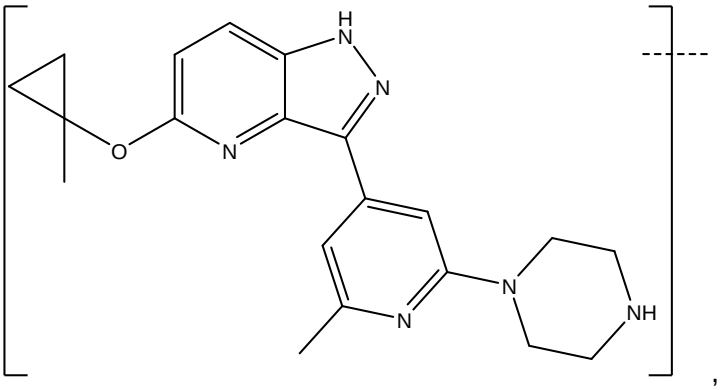
,


H
N
N
O
N
N
N
NH

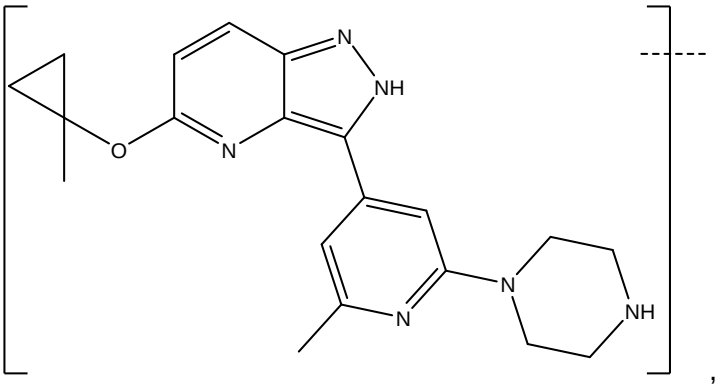
,


N
NH
O
N
N
N
NH

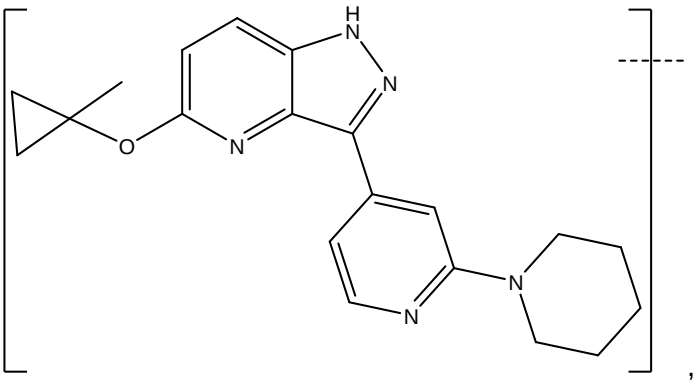
,


H
N
N
O
N
N
N
NH

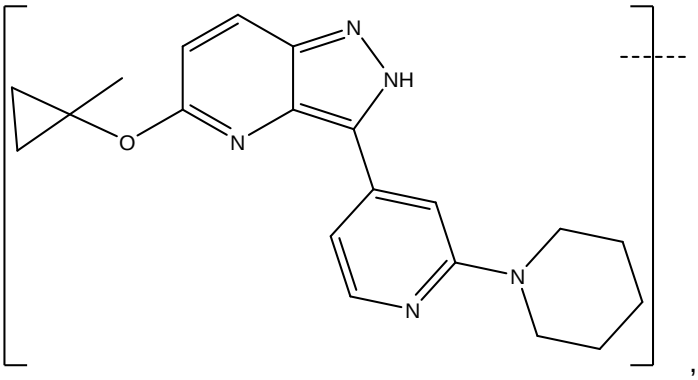
,


N
NH
O
N
N
N
NH

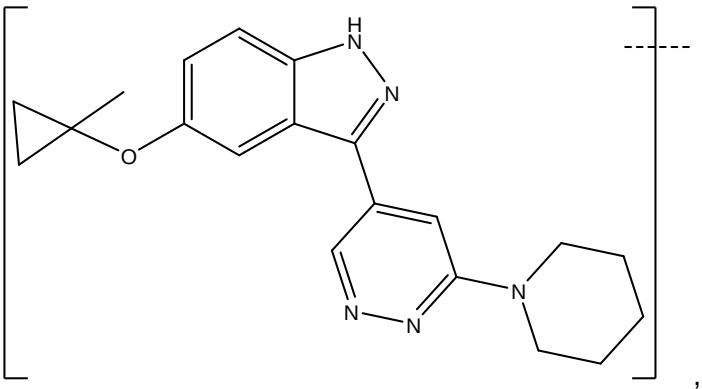
,


H
N
N
O
N
N
N

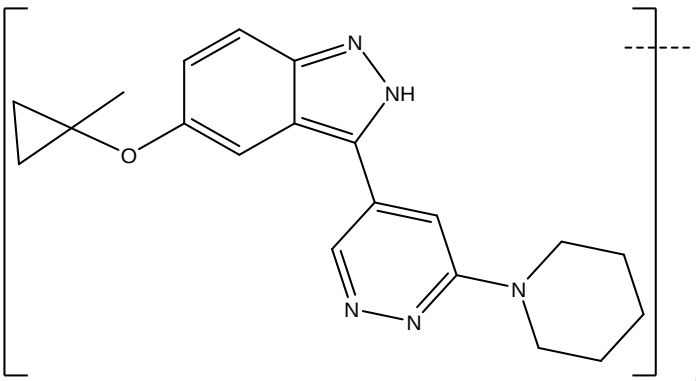
,


N
NH
O
N
N
N

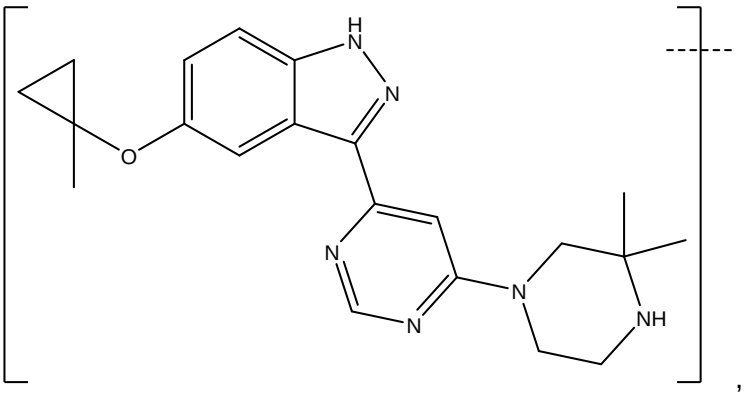
,


H
N
N
O
N
N
N

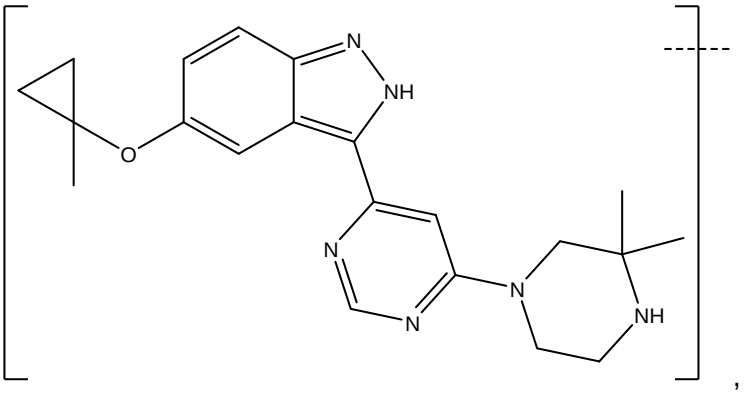
,


N
NH
O
N
N
N

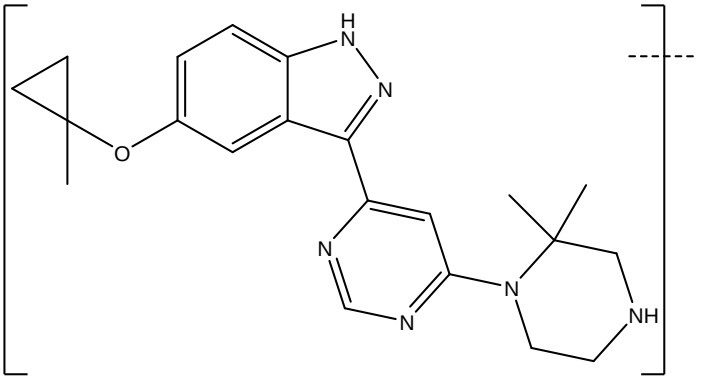
,



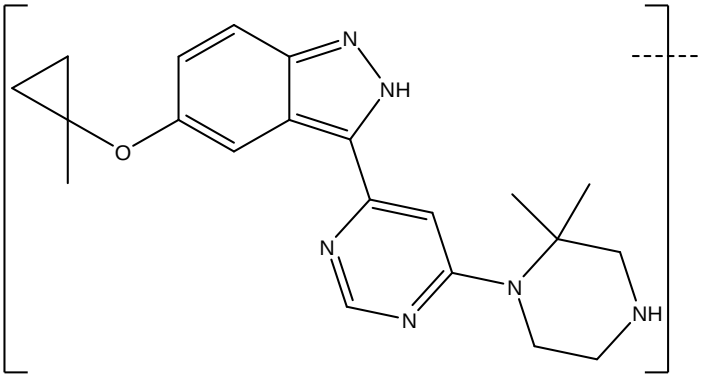
,



,



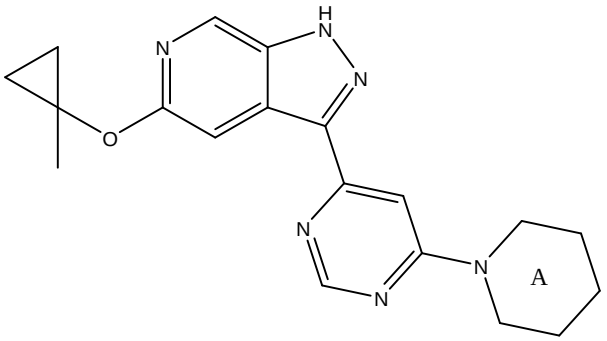
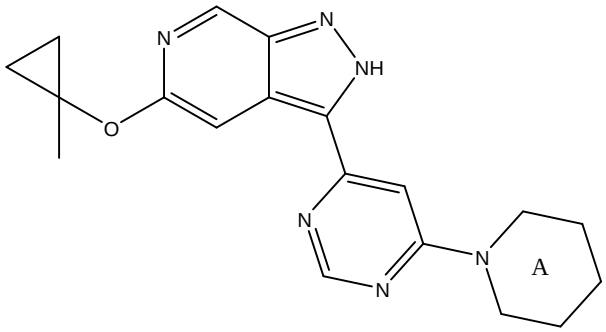
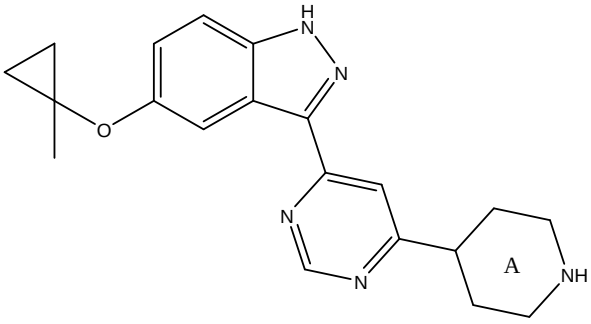
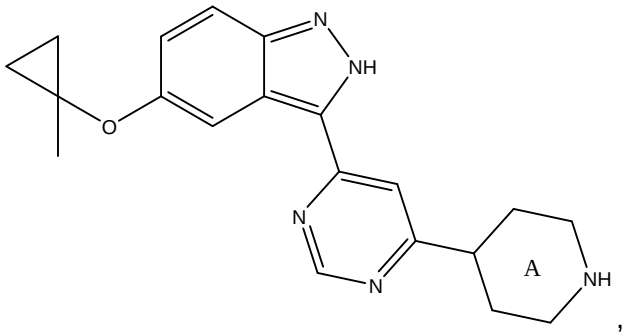
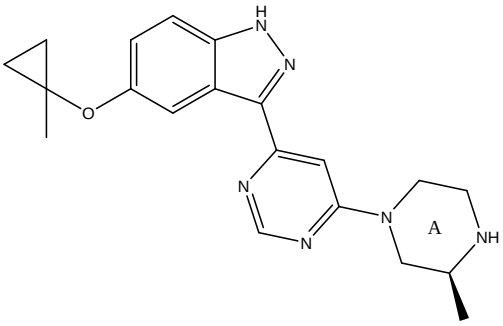
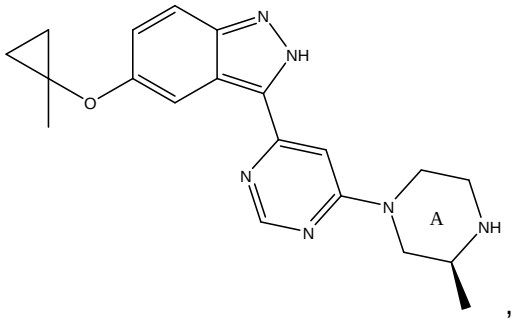
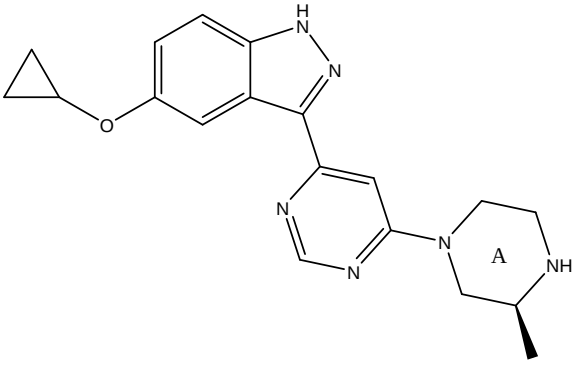
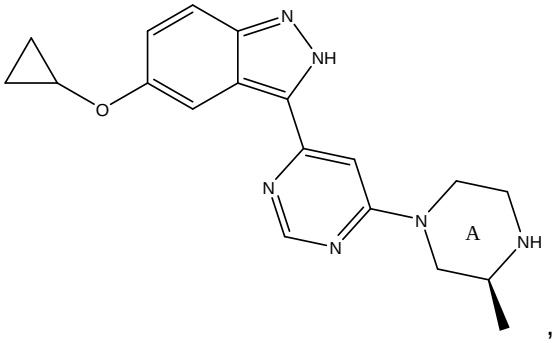
y

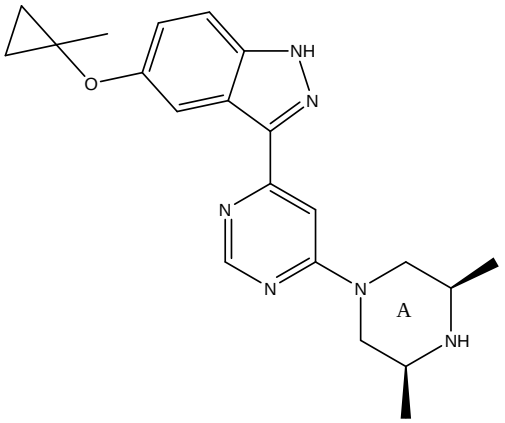


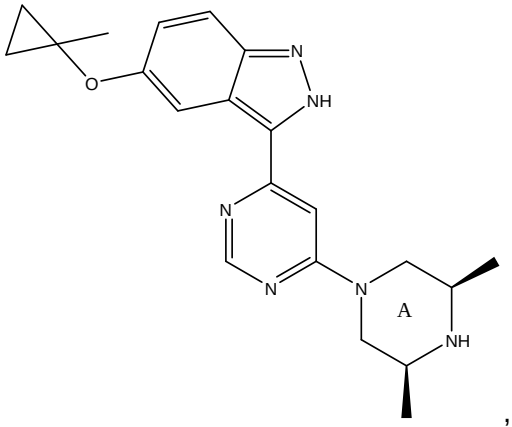
,

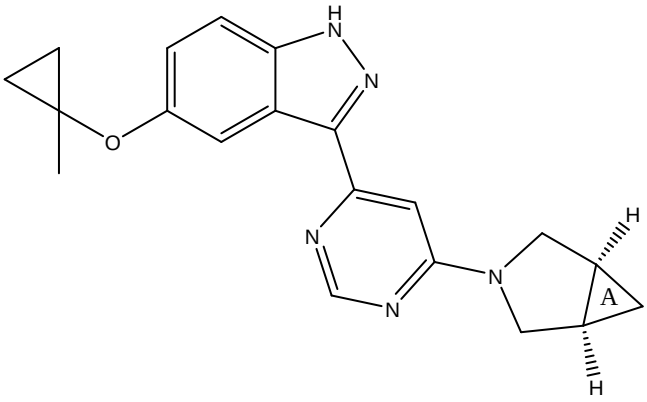
en donde ⁻⁻⁻ de la PTM indica el punto de unión con un grupo enlazador químico o una ULM.

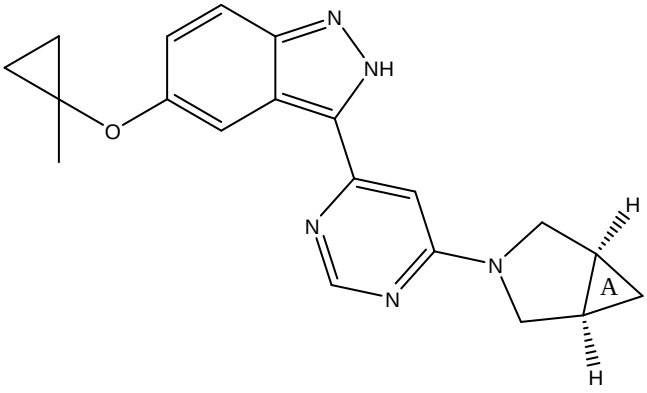
[0190] En cualquier modalidad de aspecto descrita en la presente, la PTM tiene la estructura química:

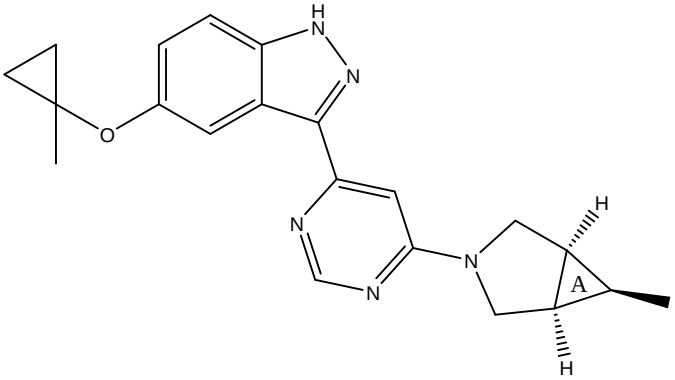

,

,

,

,

,

,

,

,

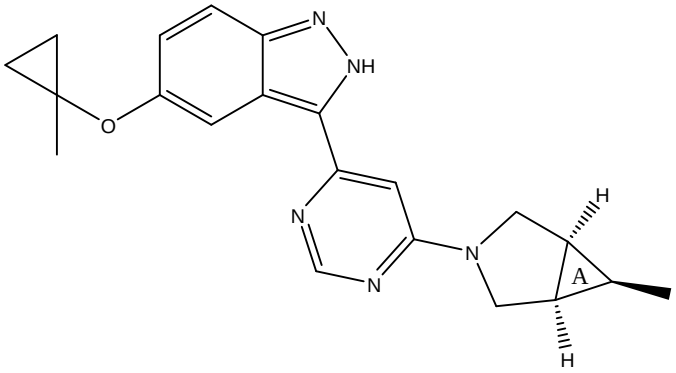

,


,

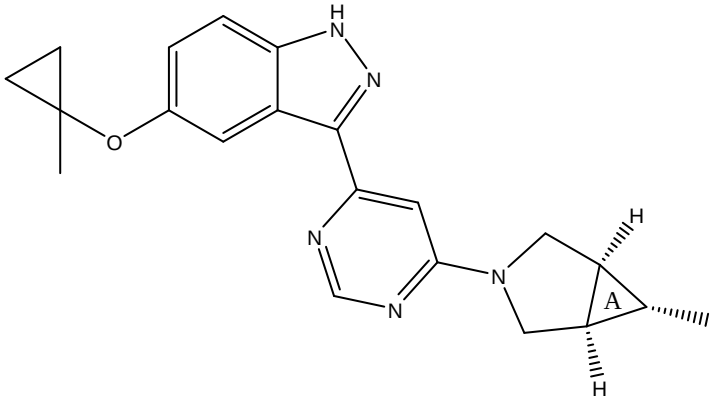

,


,

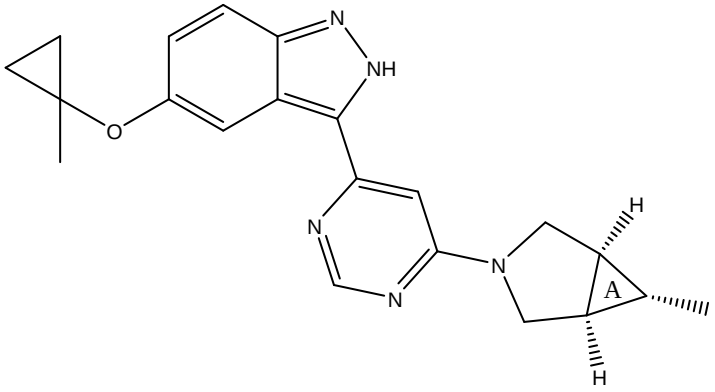

,


N
NH
O
N
N
N
H
A
H

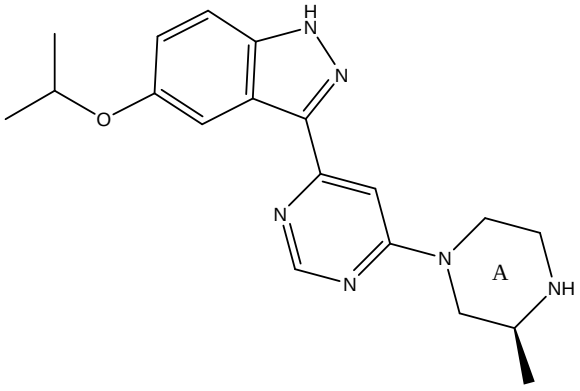
,


H
N
N
O
N
N
N
H
A
H

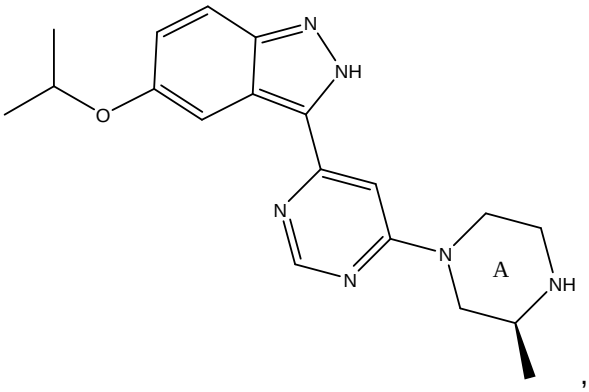
,


N
NH
O
N
N
N
H
A
H

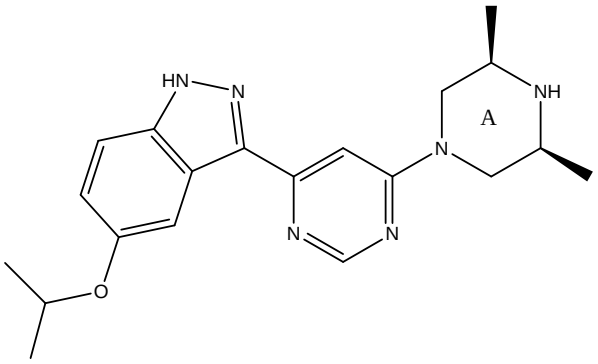
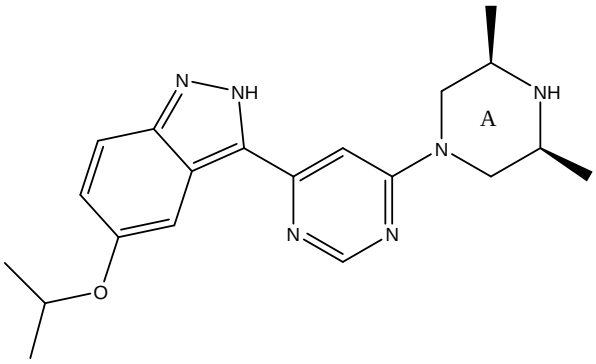
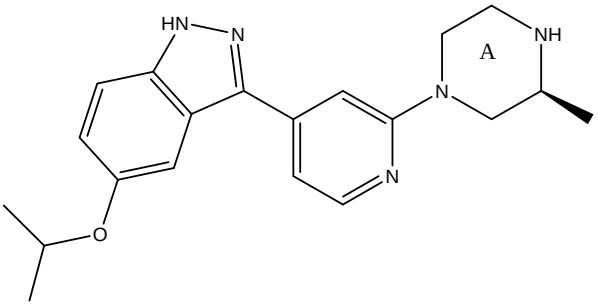
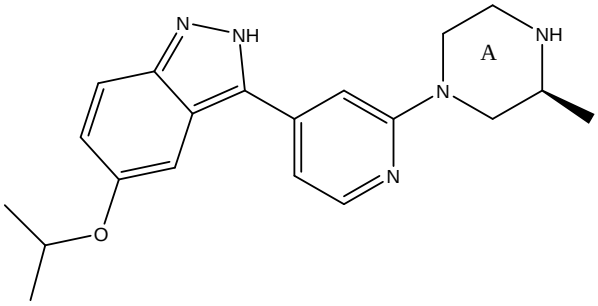
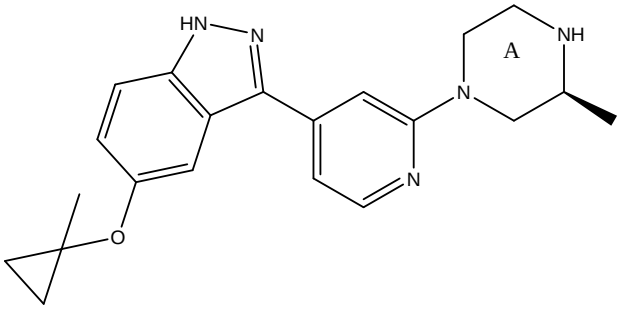
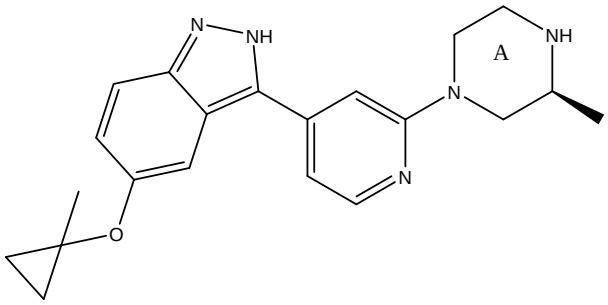
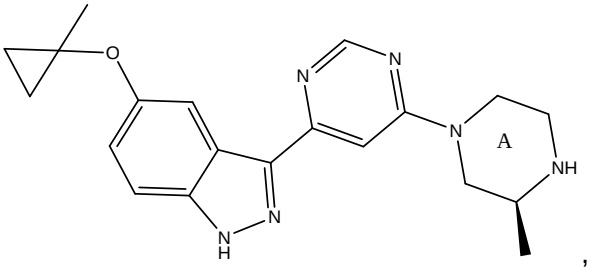
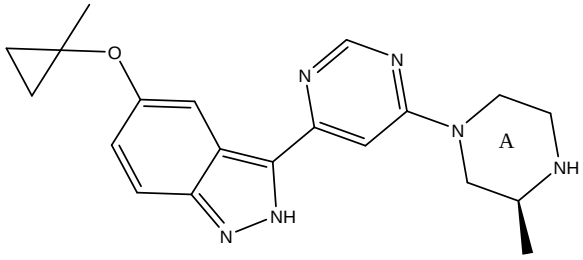
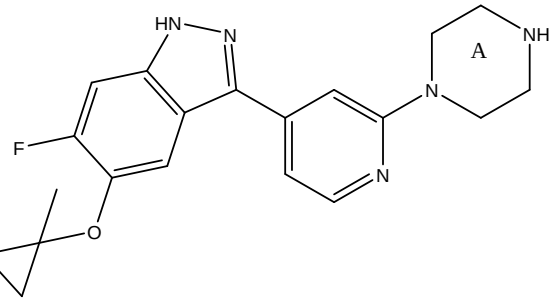
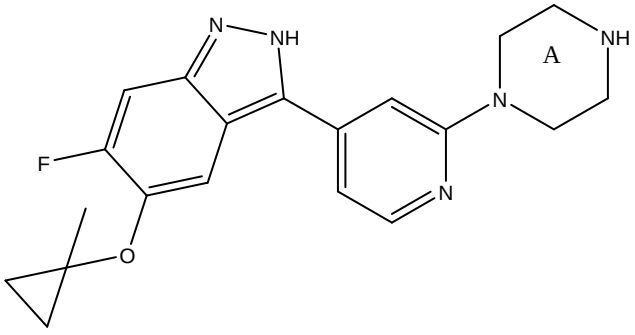
,

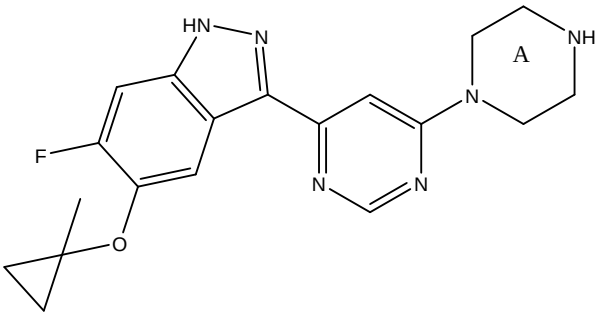

H
N
N
O
N
N
N
A
NH

,

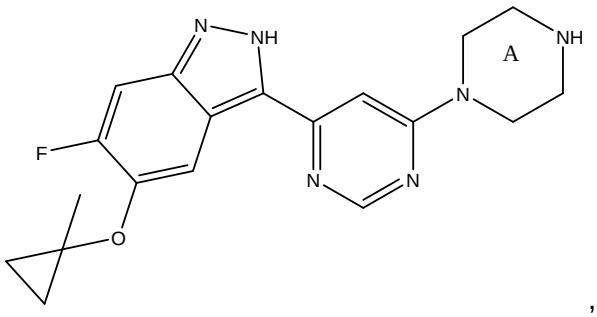

N
NH
O
N
N
N
A
NH

,

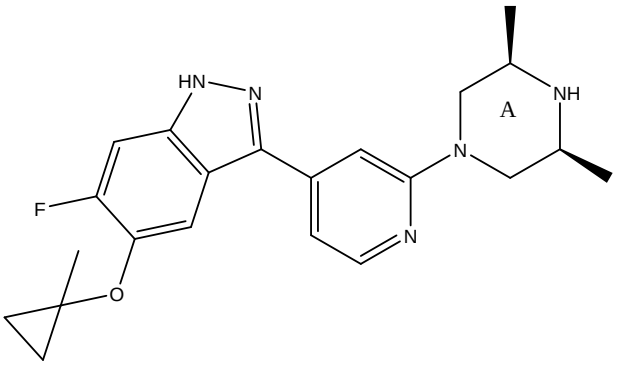

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


HN
N
A
NH
N
F
N
N
O

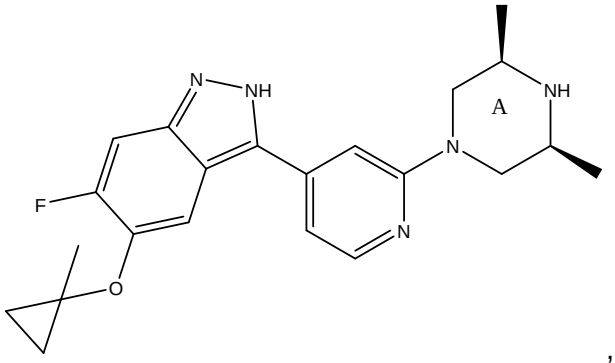
,


N
NH
A
NH
N
F
N
N
O

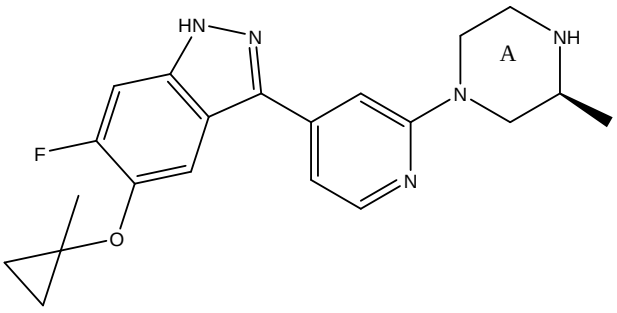
,


HN
N
A
NH
N
F
N
O

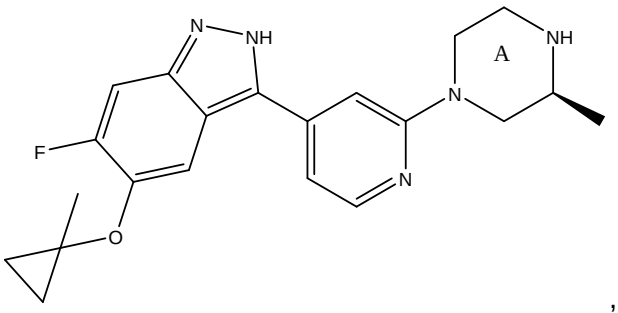
,


N
NH
A
NH
N
F
N
O

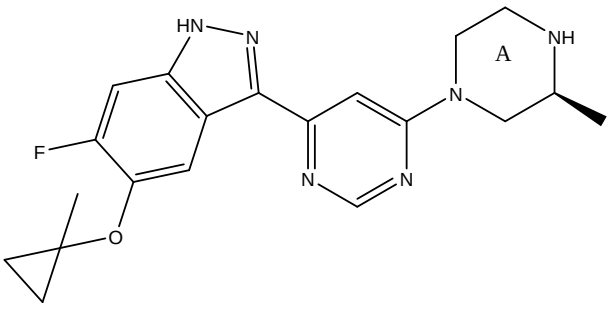
,


HN
N
A
NH
N
F
N
O

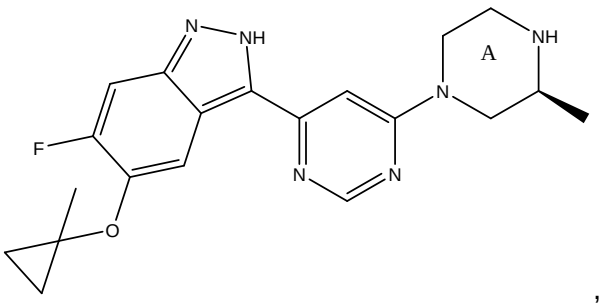
,


N
NH
A
NH
N
F
N
O

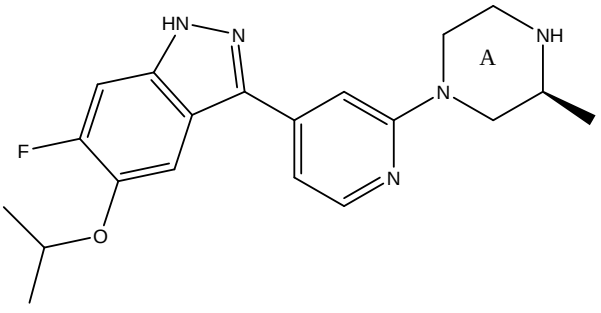
,


HN
N
A
NH
N
F
N
N
O

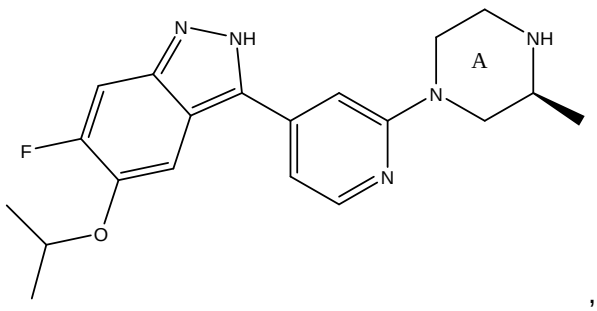
,


N
NH
A
NH
N
F
N
N
O

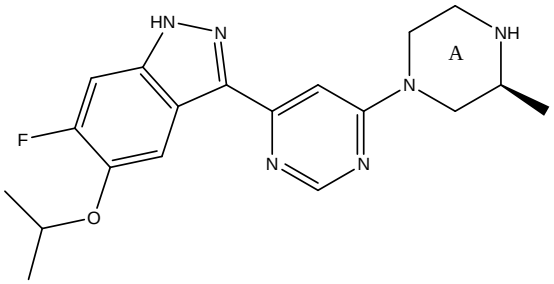
,


HN
N
A
NH
N
F
N
O

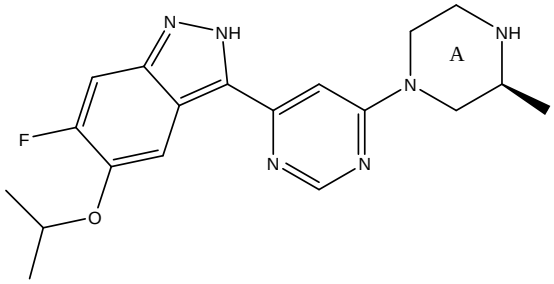
,


N
NH
A
NH
N
F
N
O

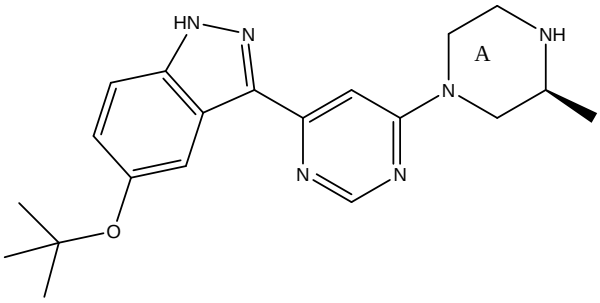
,


HN
N
A
NH
N
F
N
N
O

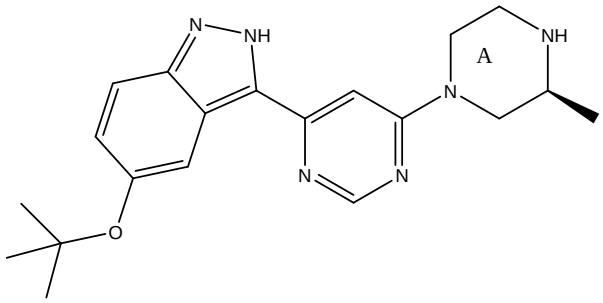
,


N
NH
A
NH
N
F
N
N
O

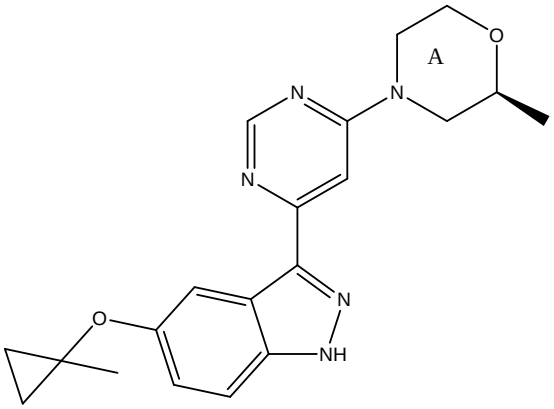
,


HN
N
A
NH
N
N
N
O

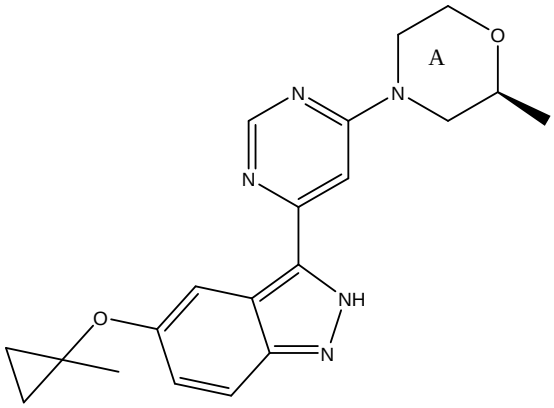
,


N
NH
A
NH
N
N
N
O

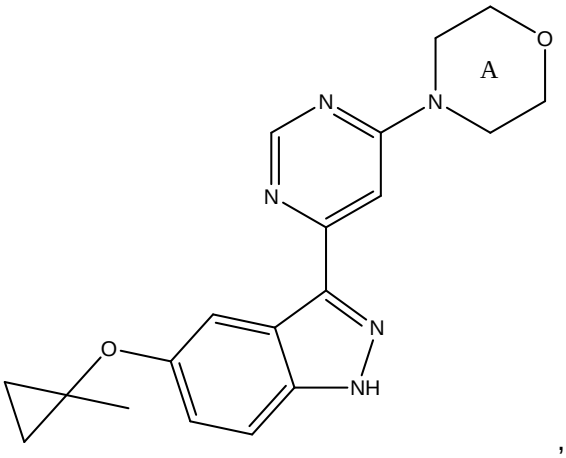
,


A
O
N
N
N
N
O
N
NH

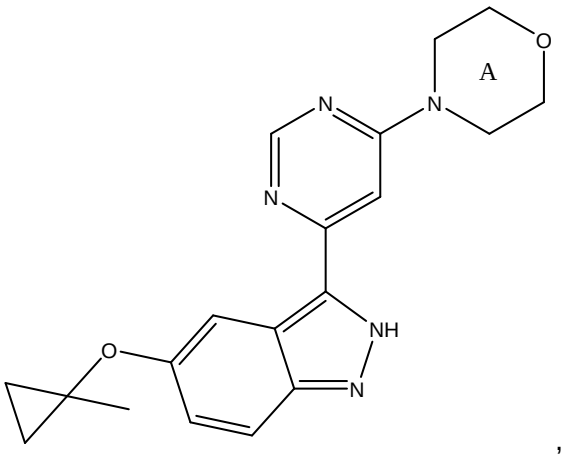
,


A
O
N
N
N
N
O
NH
N

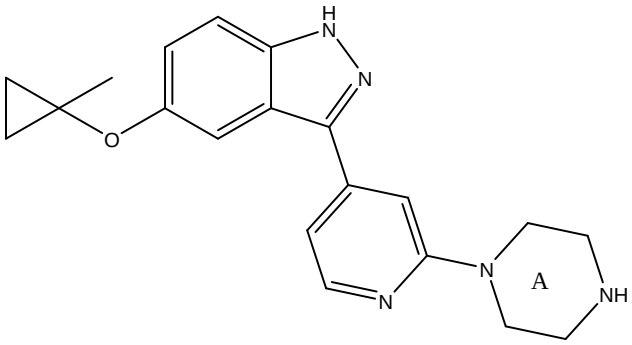
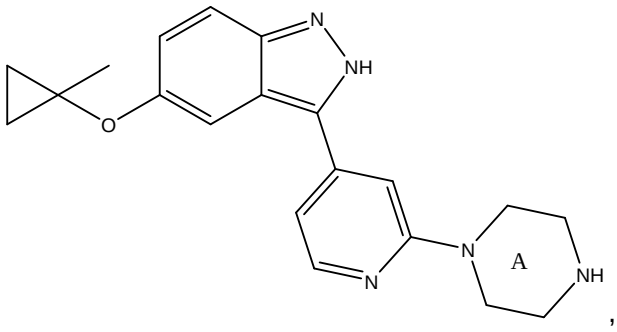
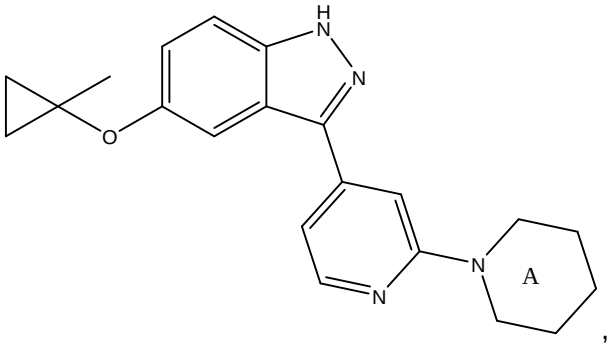
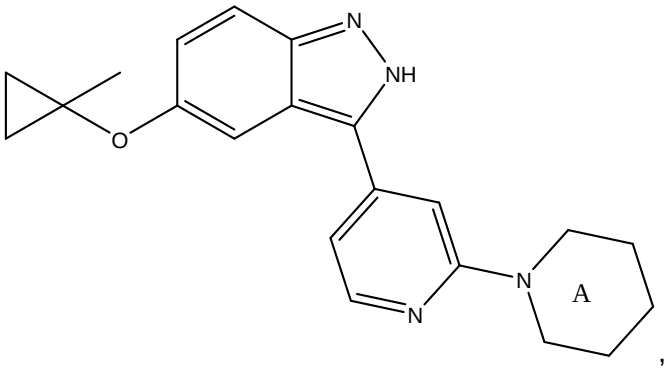
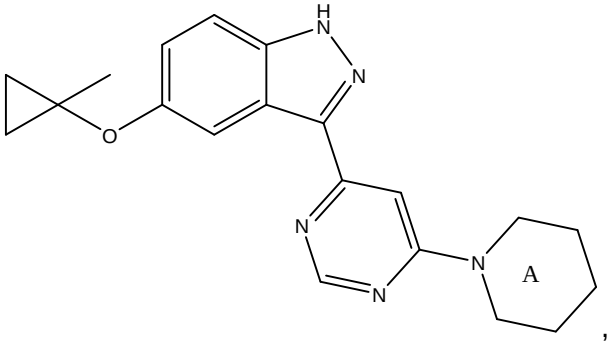
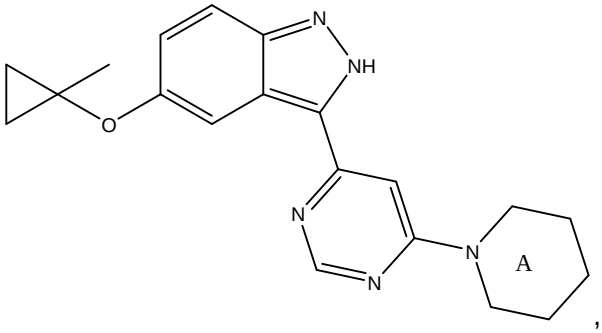
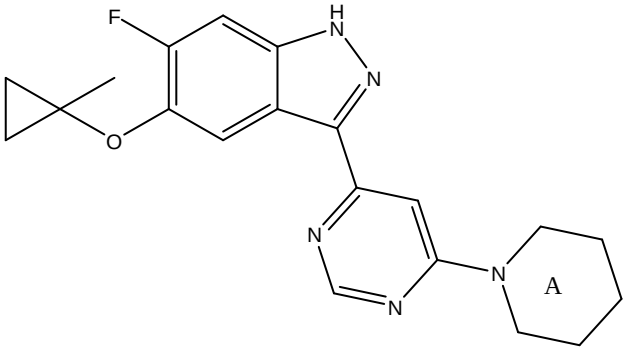
,

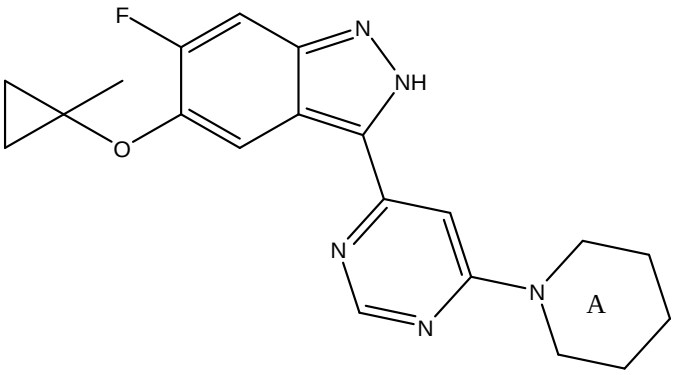

A
O
N
N
N
N
O
N
NH

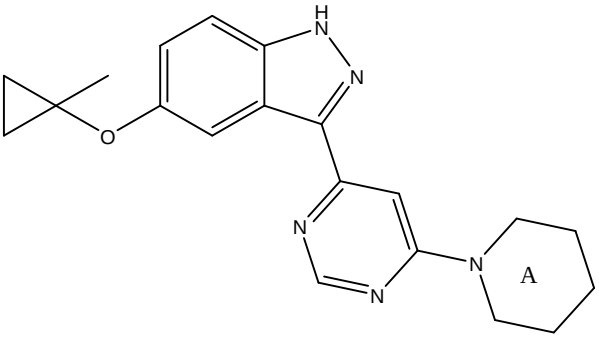
,

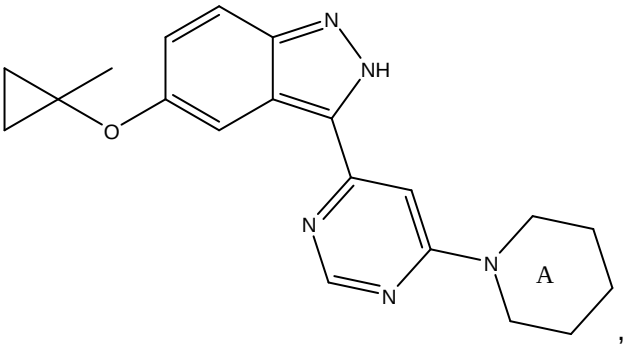

A
O
N
N
N
N
O
NH
N

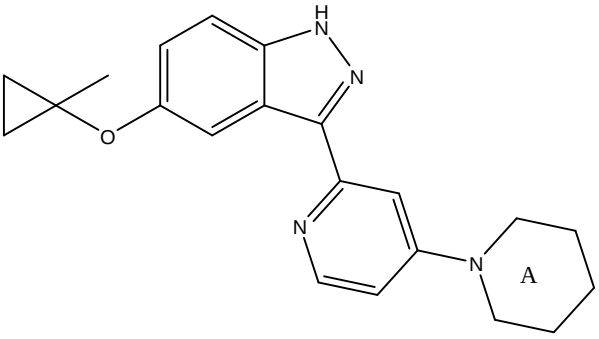
,

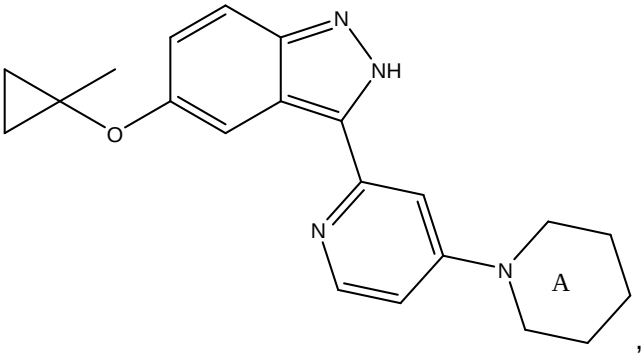

,

,

,

,

,

,

,

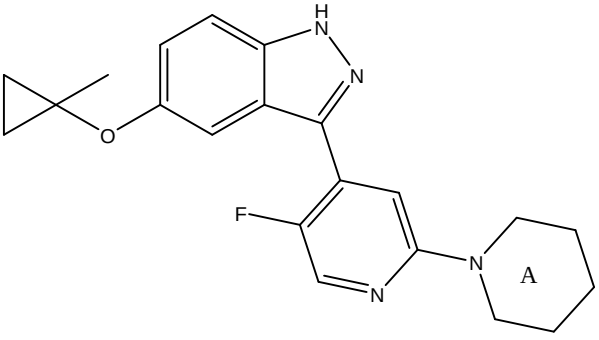

F
N
NH
O
N
N
N
A
,

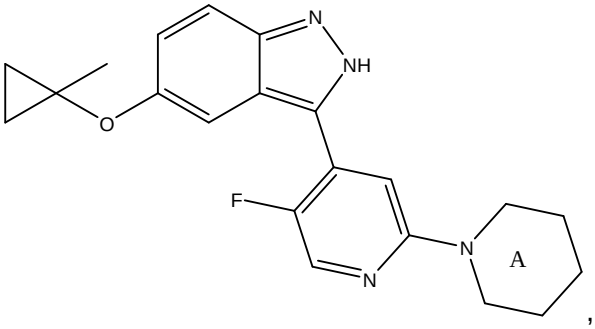

H
N
N
O
N
N
N
A
,

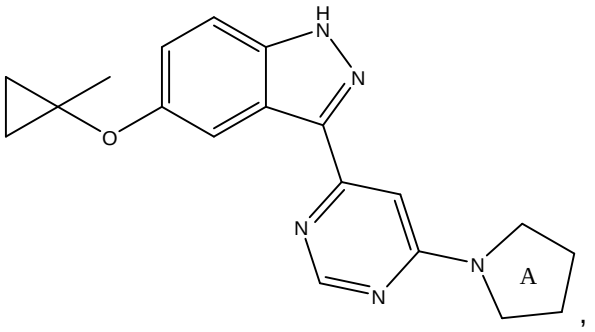

N
NH
O
N
N
N
A
,

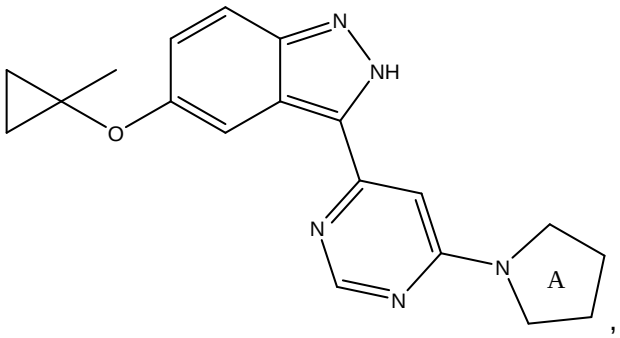

H
N
N
O
N
N
A
,

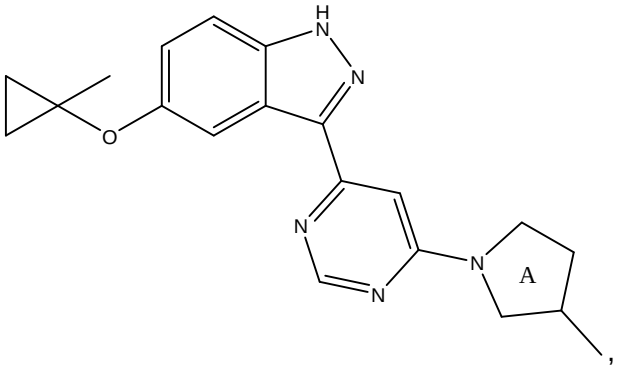

N
NH
O
N
N
A
,

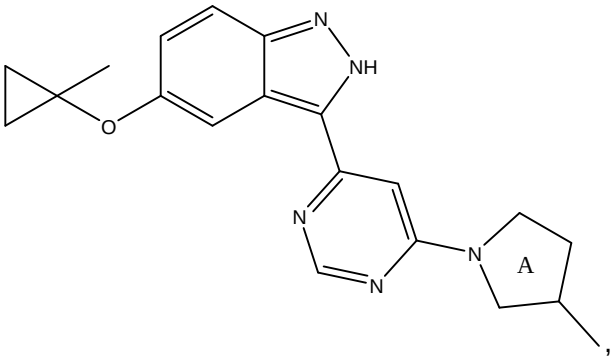

H
N
N
O
F
N
N
A
,

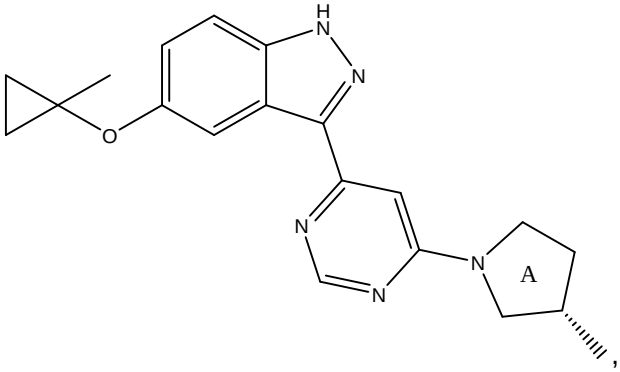

N
NH
O
F
N
N
A
,

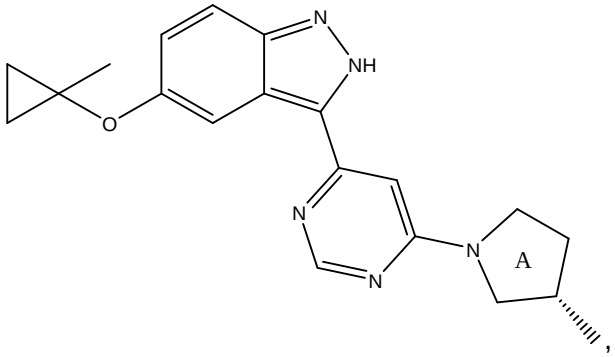

H
N
N
O
N
N
N
A
,

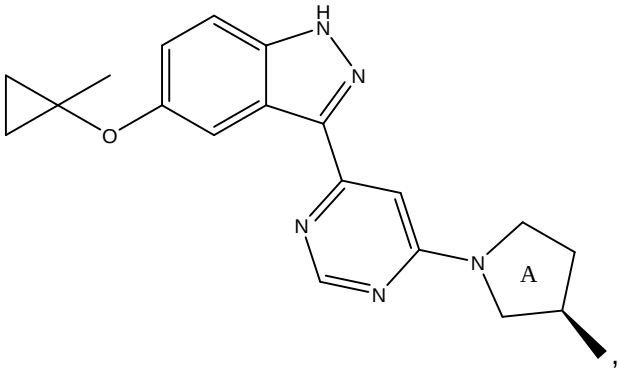

N
NH
O
N
N
N
A
,

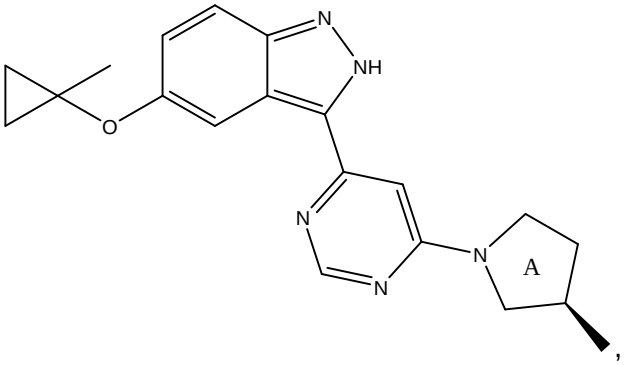

H
N
N
O
N
N
N
A
,

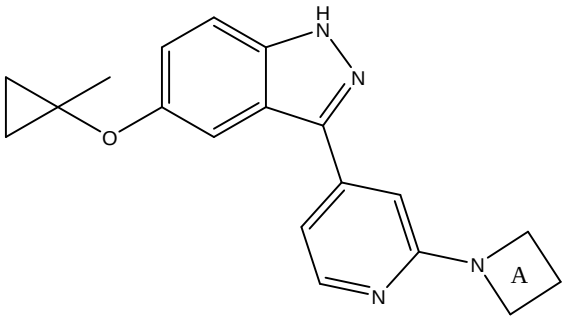
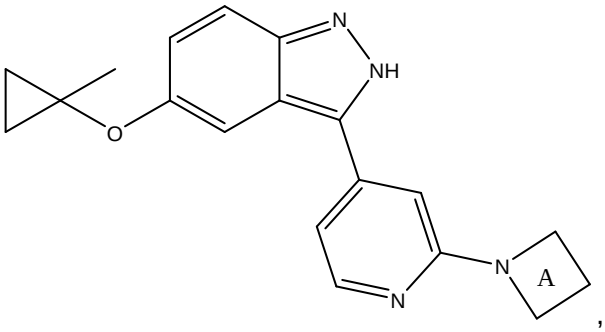
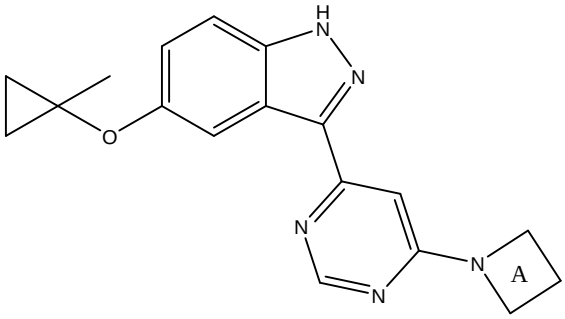
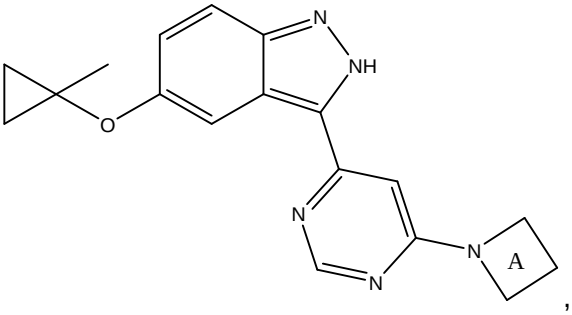
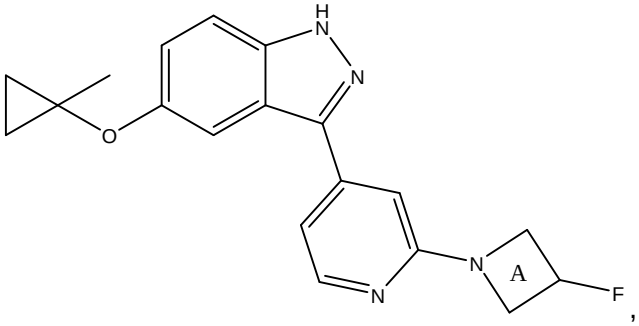
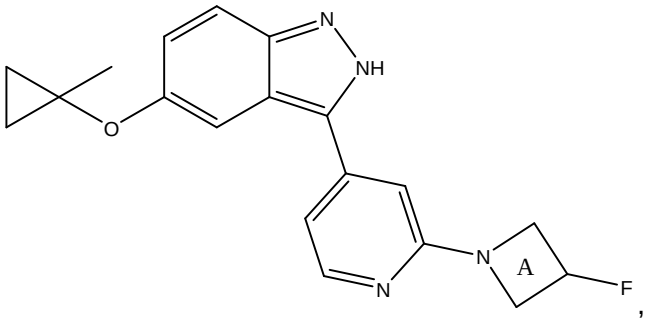
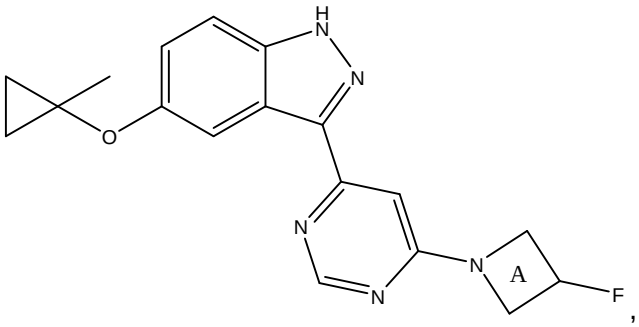
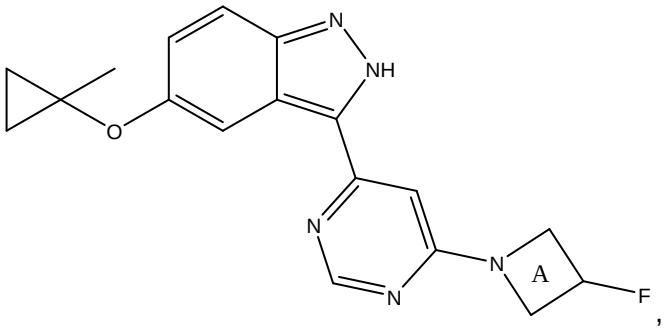

N
NH
O
N
N
N
A
,


H
N
N
O
N
N
N
A
,

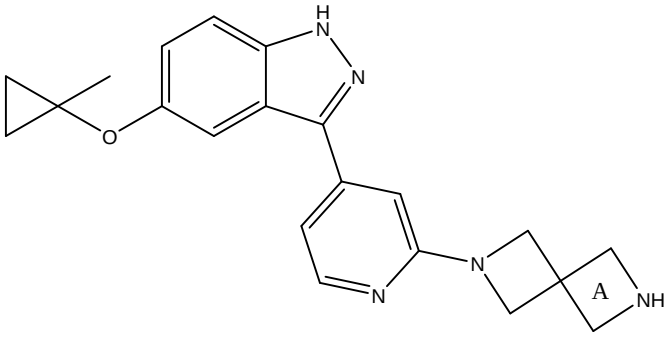

N
NH
O
N
N
N
A
,

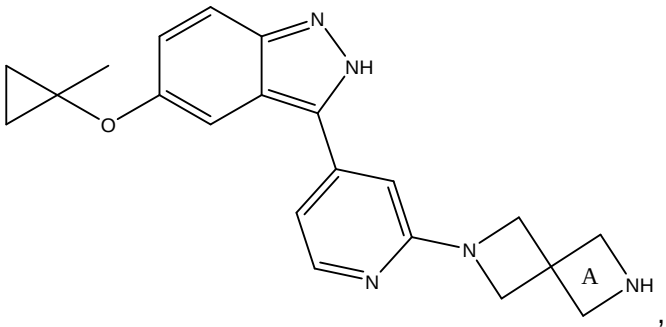

H
N
N
O
N
N
N
A
,

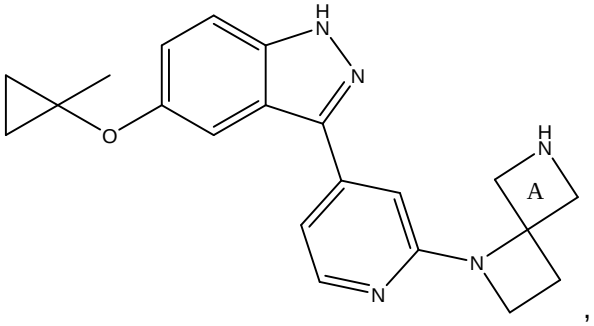

N
NH
O
N
N
N
A
,

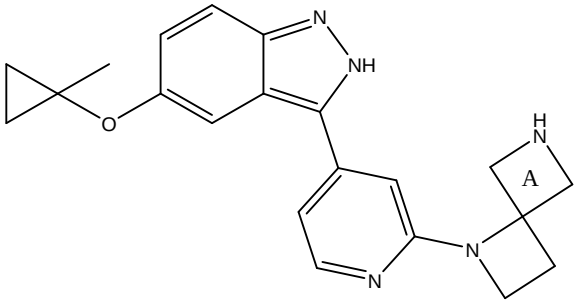

,

,

,

,

,

,

,

,

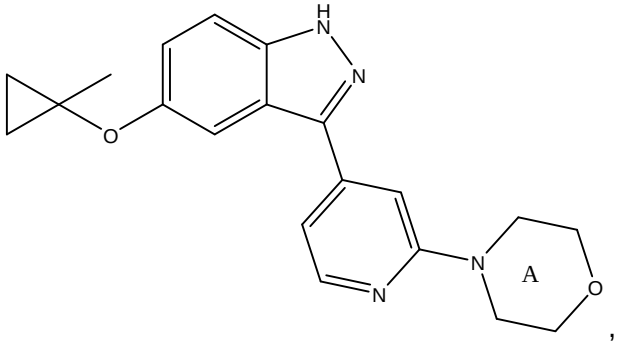
5

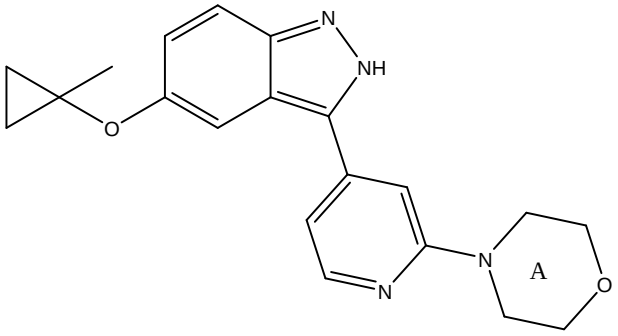

,

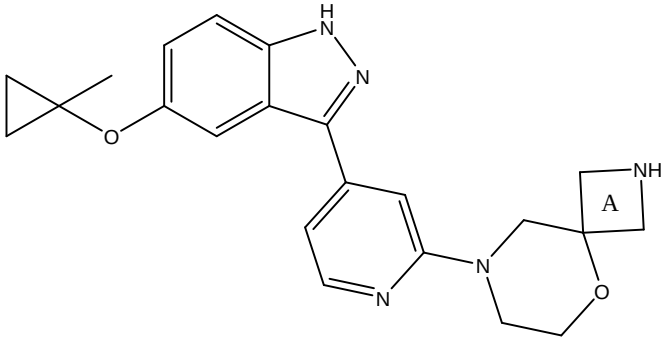

,

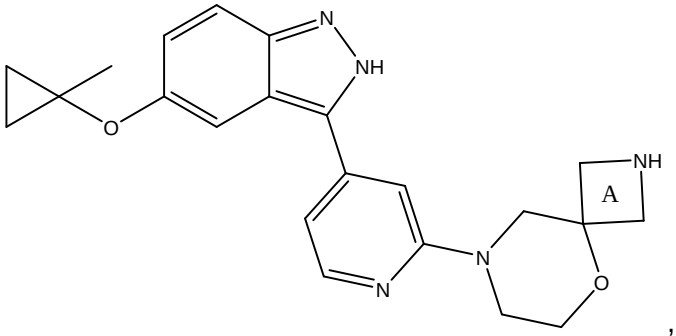

,


,

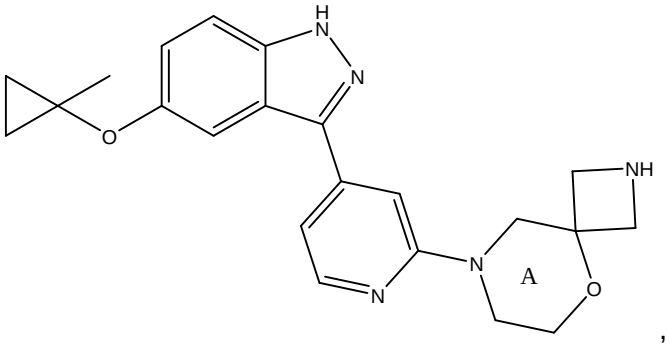

,


,

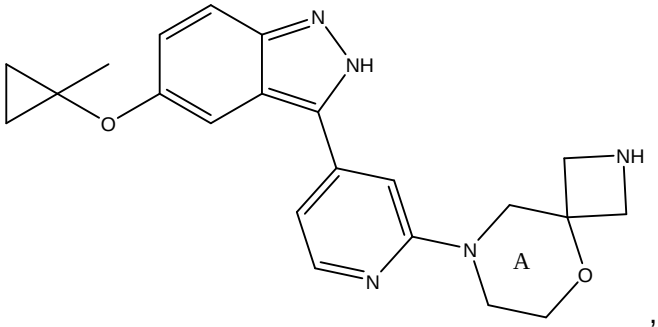

,


N
NH
O
NH
A
N
N
O

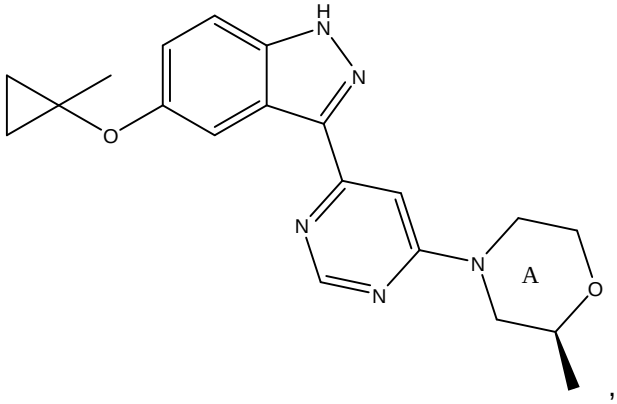
,


H
N
N
O
NH
N
A
N
O

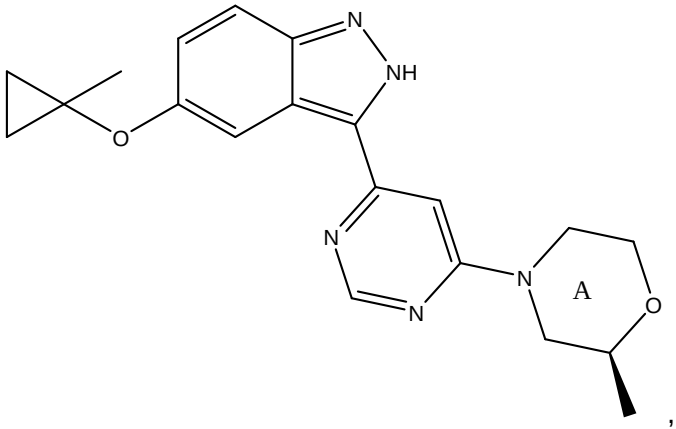
,


N
NH
O
NH
N
A
N
O

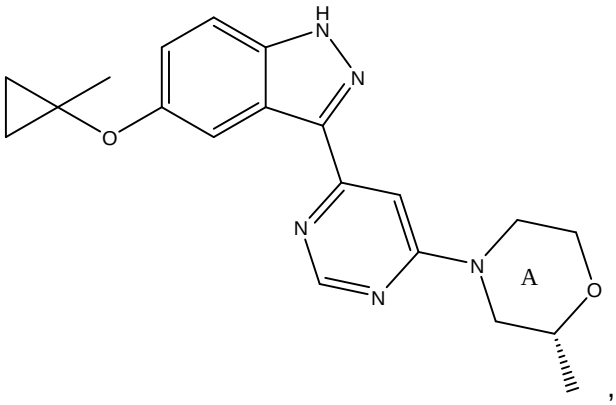
,

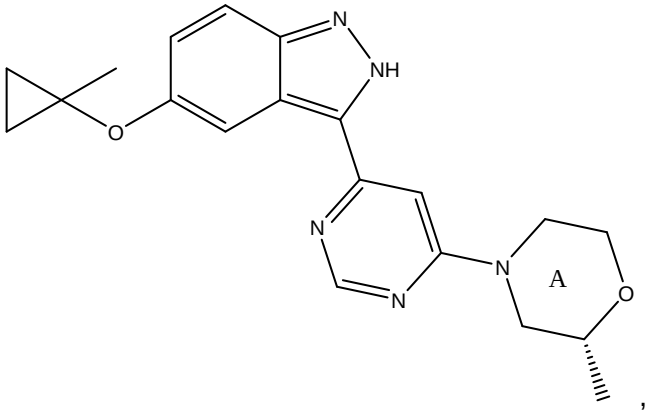

H
N
N
O
N
N
A
N
O

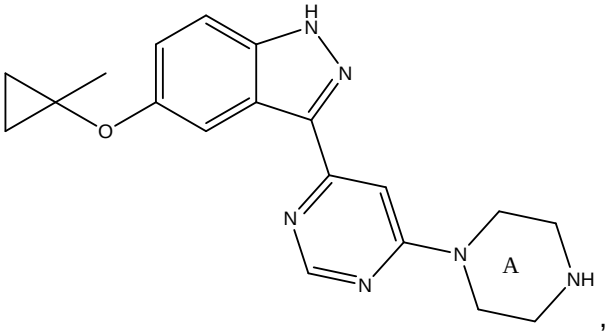
,

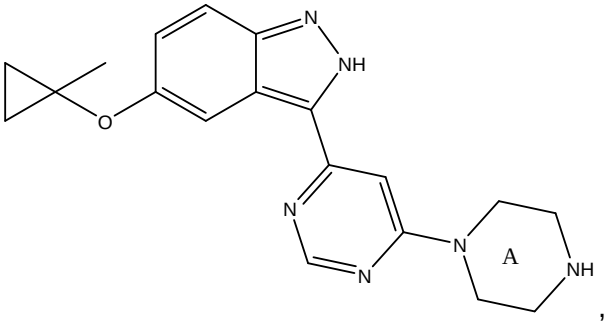

N
NH
O
N
N
A
N
O

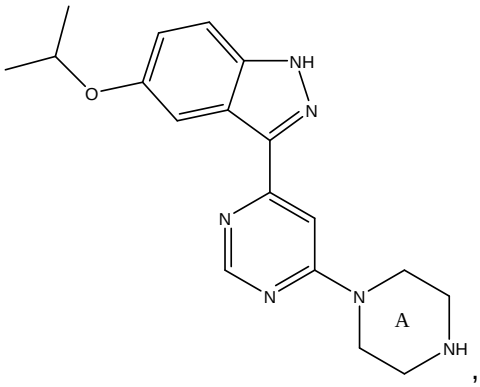
,

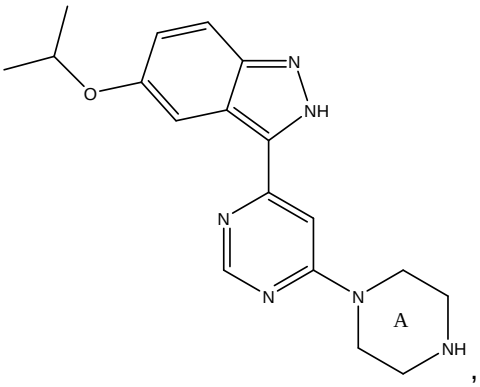

,

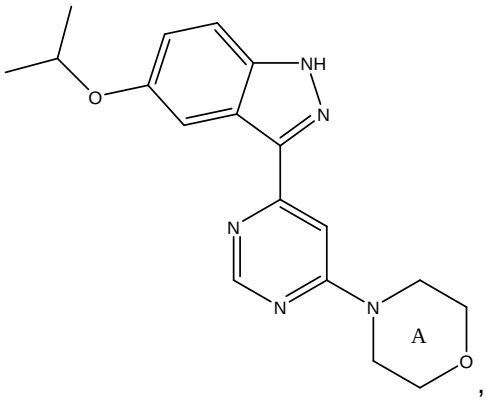

,

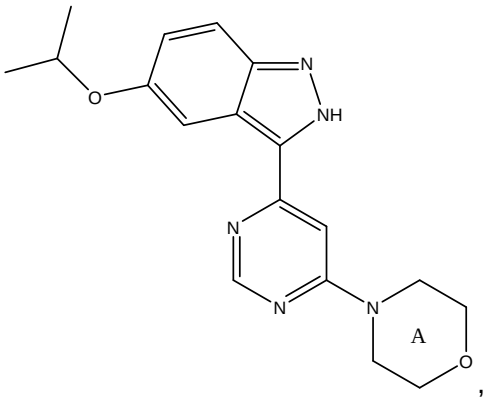

,

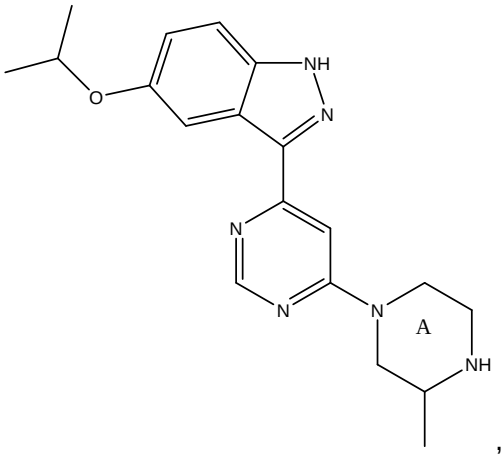

,

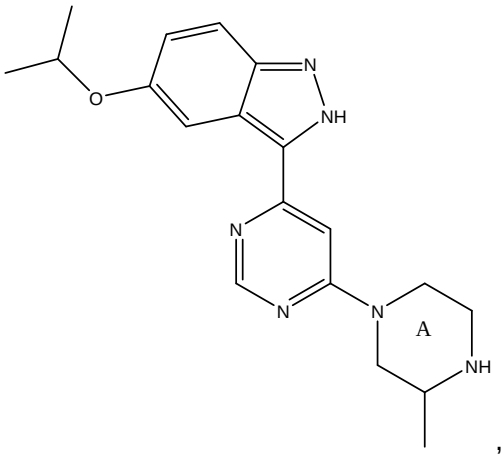

,

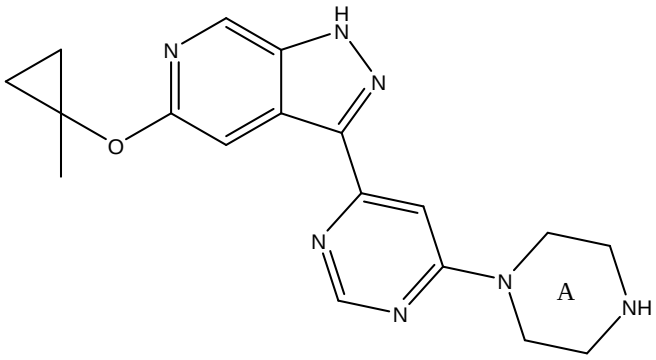

,

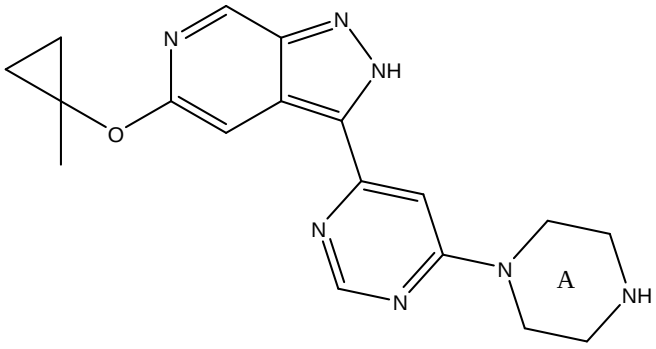

,

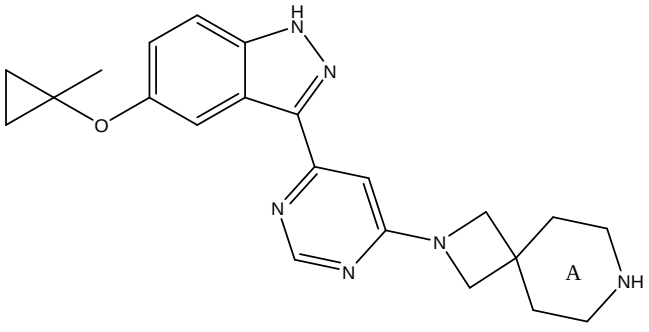

,

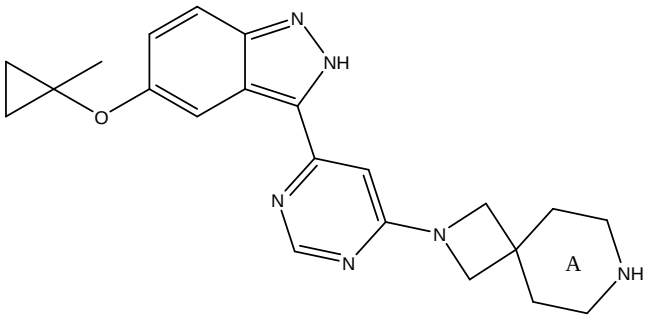

NH
N
O
N
N
N
A
NH
,

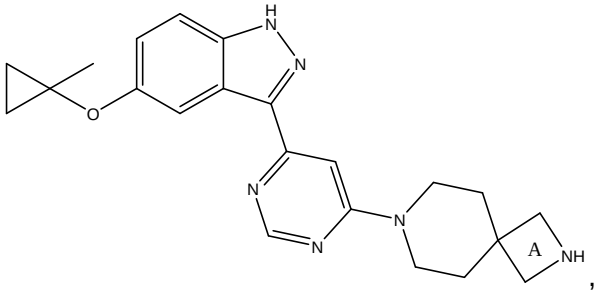

N
NH
O
N
N
N
A
NH
,

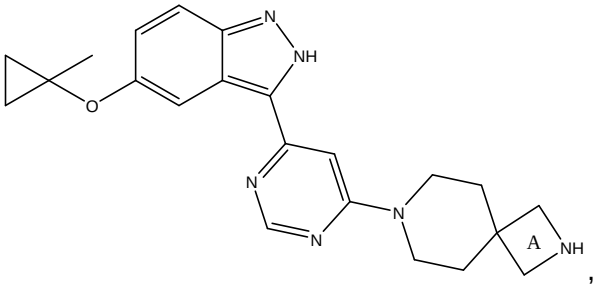

H
N
N
N
O
N
N
A
NH
,

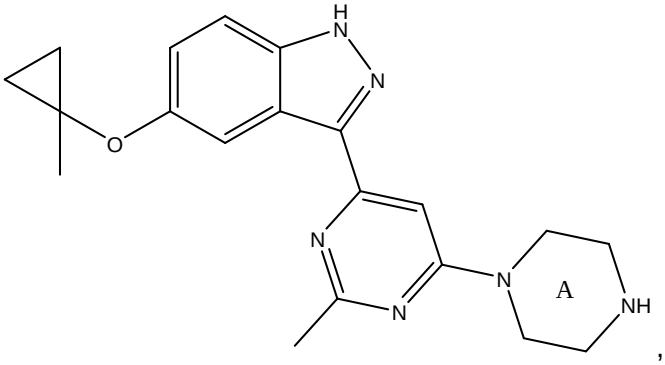

N
NH
N
O
N
N
A
NH
,

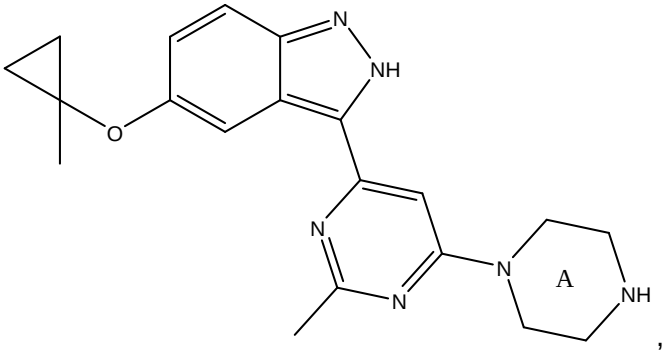

H
N
N
O
N
N
A
NH
,

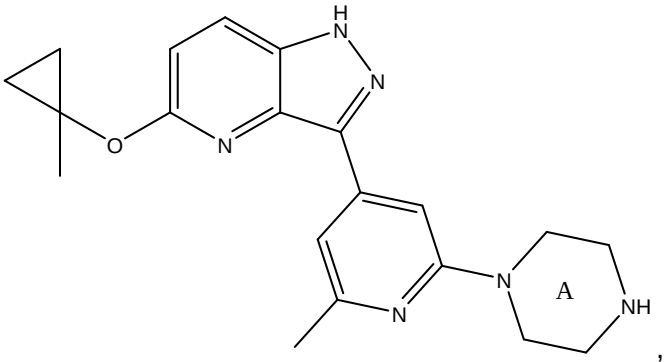

N
NH
O
N
N
N
A
NH
,

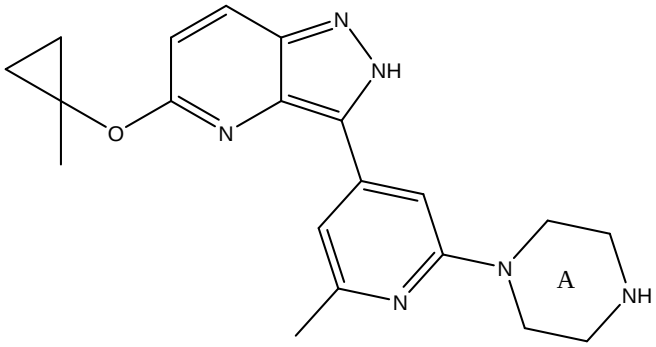

H
N
N
O
N
N
N
A
NH
,

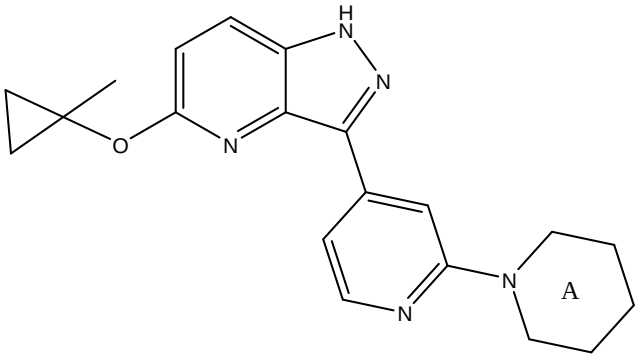

N
NH
O
N
N
N
A
NH
,

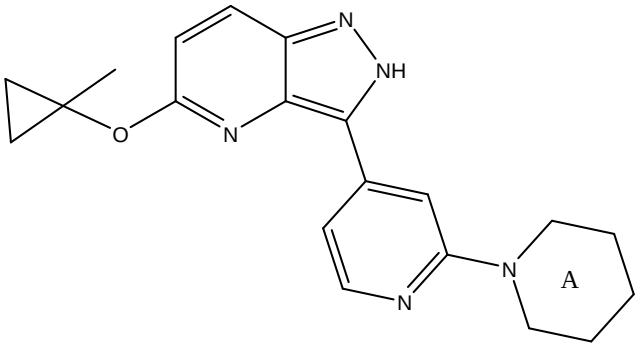

H
N
N
O
N
N
N
A
NH
,

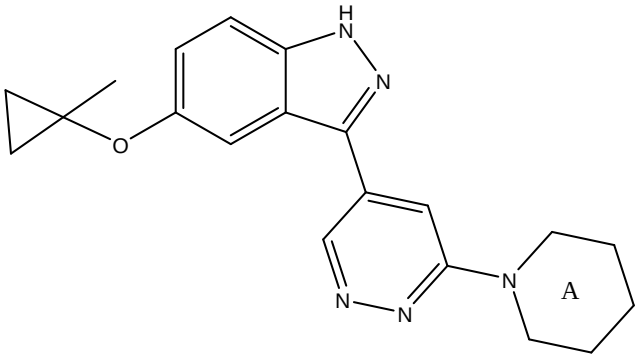

N
NH
O
N
N
N
A
NH
,

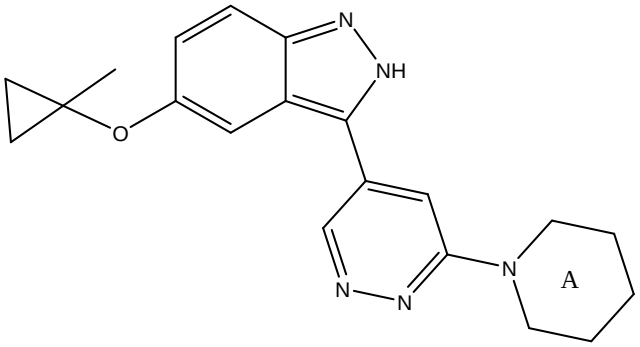

H
N
N
O
N
N
N
A
NH
,


N
NH
O
N
N
N
A
NH
,

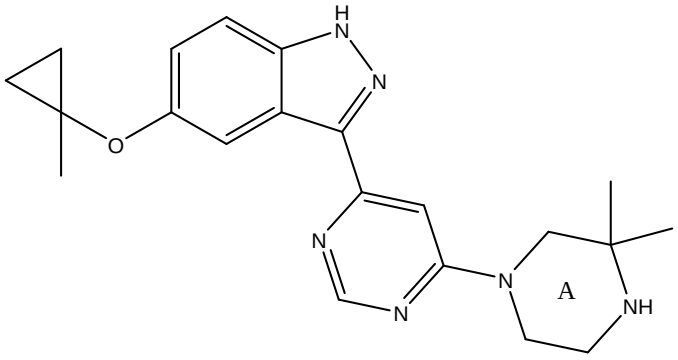

H
N
N
O
N
N
N
A
,


N
NH
O
N
N
N
A
,

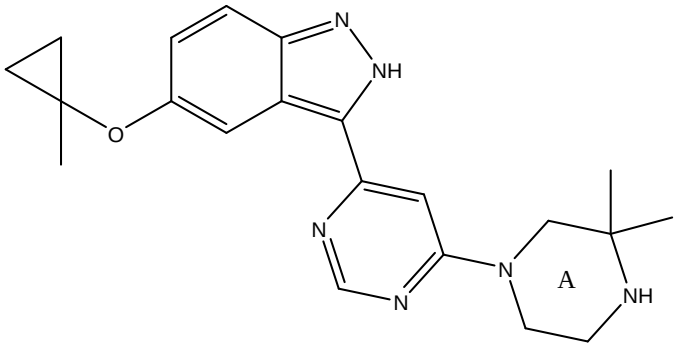

H
N
N
O
N
N
N
A
,



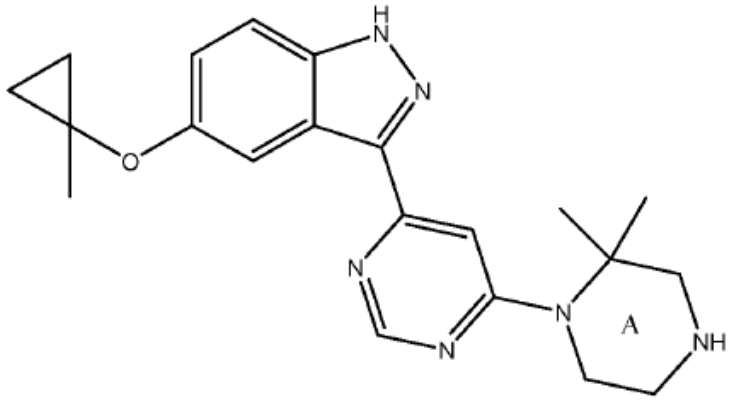
,



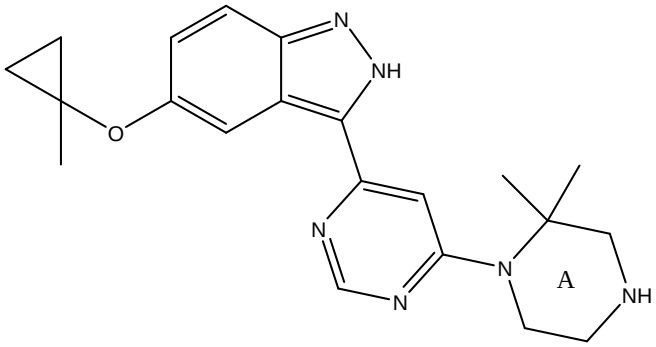
,



,

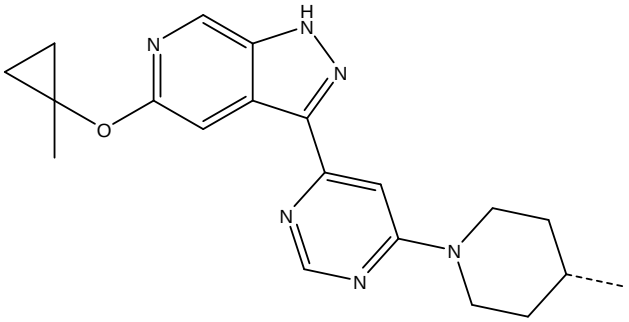


, y

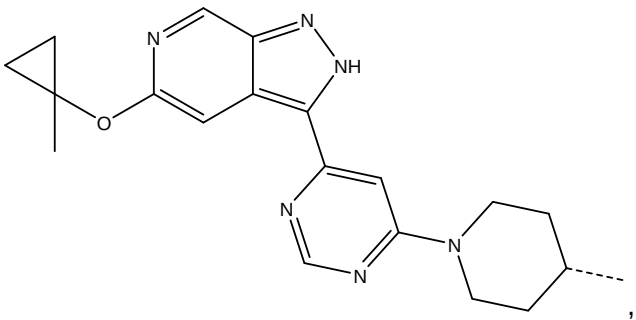


, en donde la PTM está unida covalentemente a L o ULM a través de un átomo del heterocicloalquilo A o un sustituyente de este.

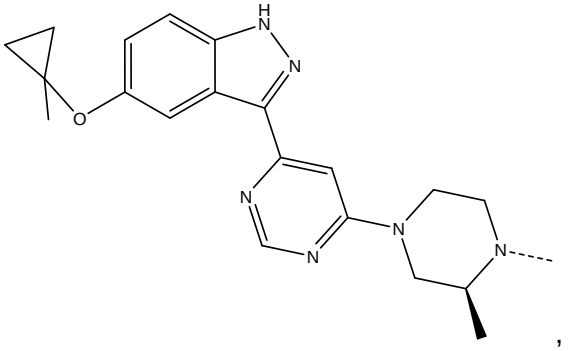
[0191] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, la PTM tiene la estructura química:



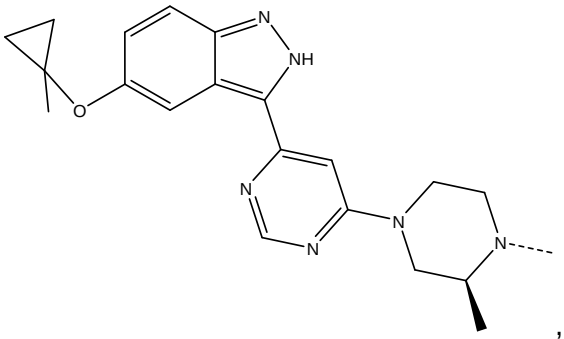
,



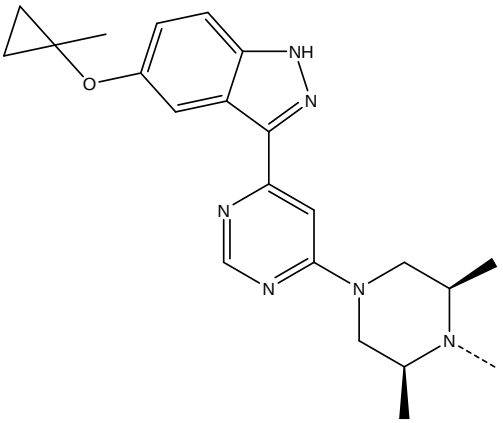
,



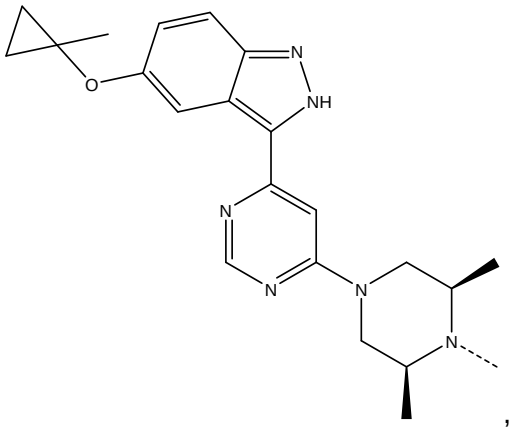
,



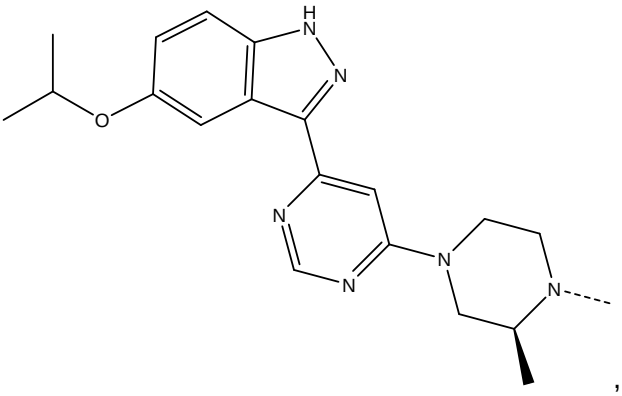
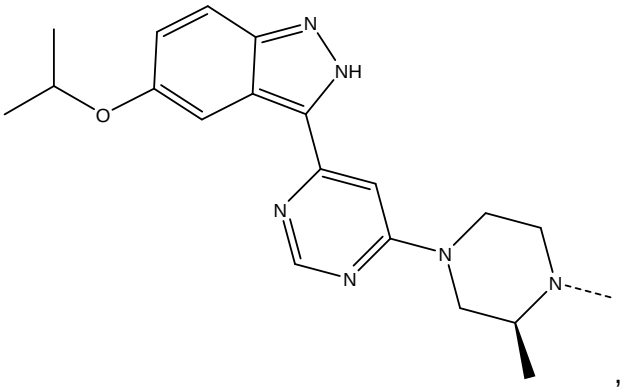
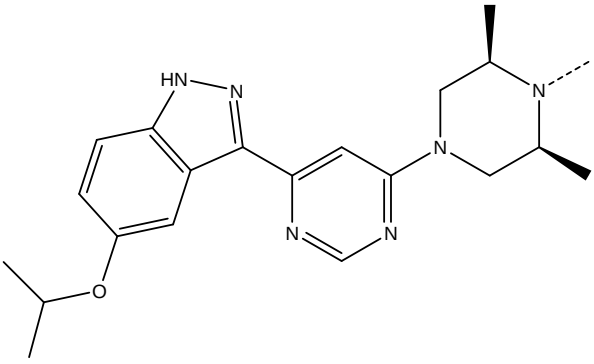
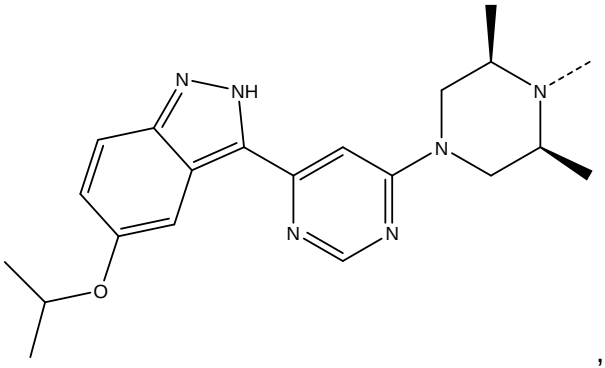
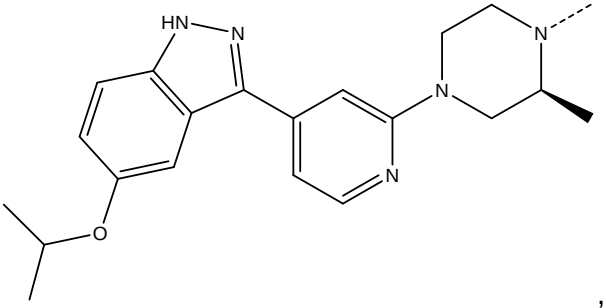
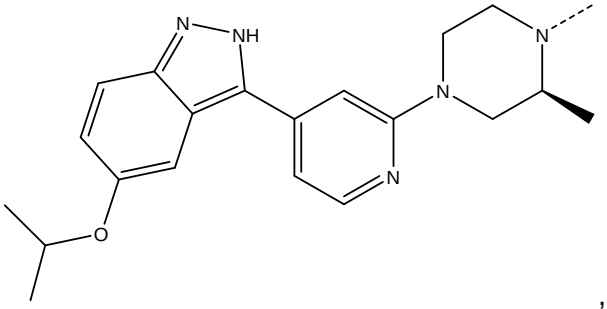
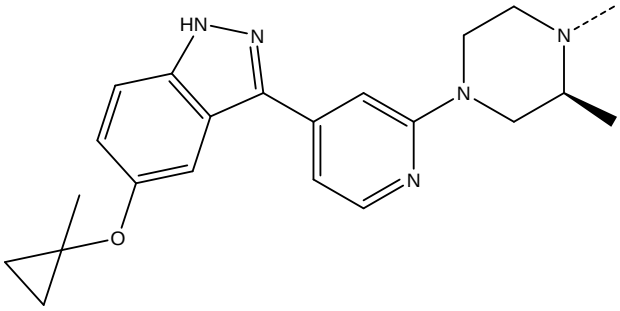
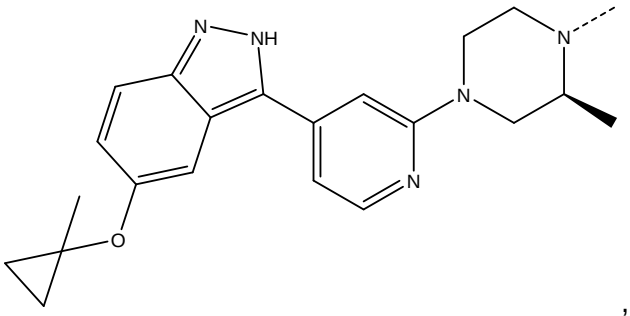
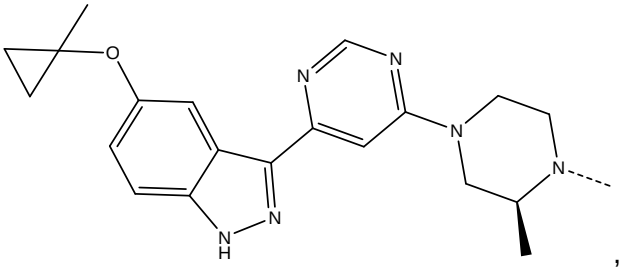
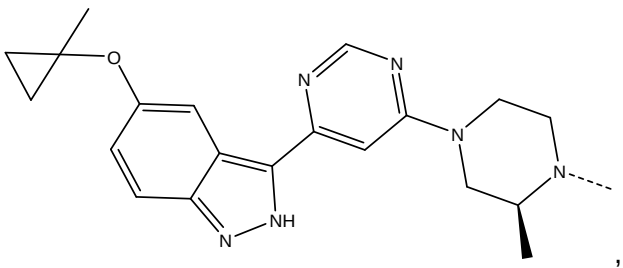
,

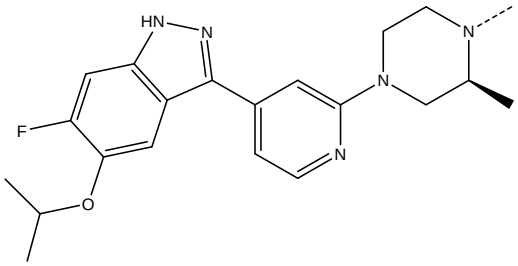


,

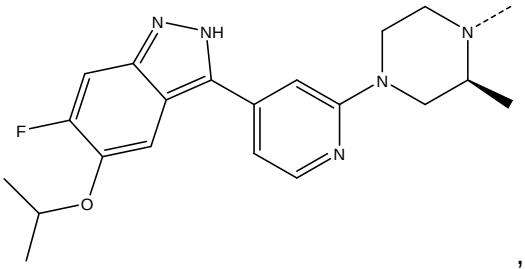


,

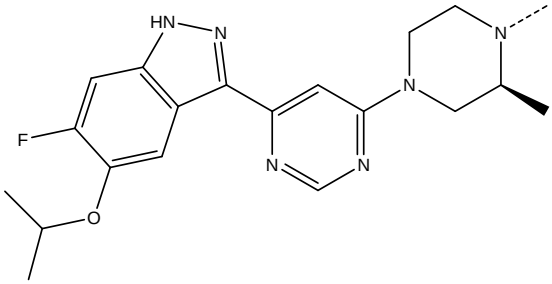

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


HN
N
F
O
N
N
N

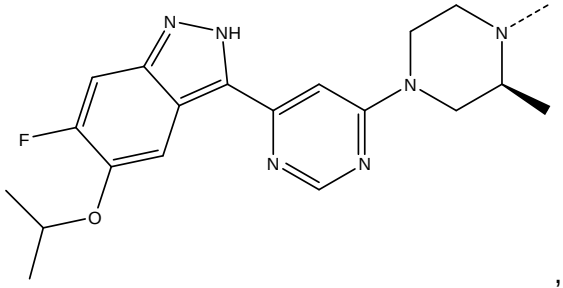
,


N
NH
F
O
N
N
N

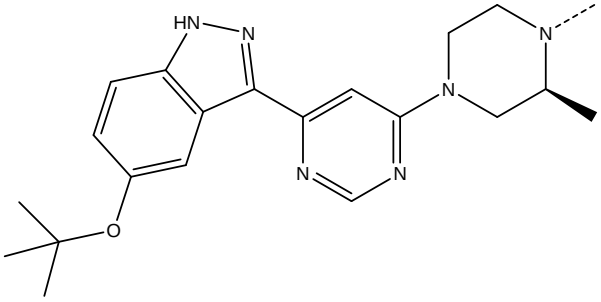
,


HN
N
F
O
N
N
N
N

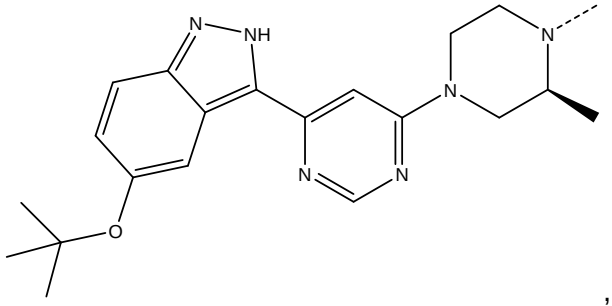
,


N
NH
F
O
N
N
N
N

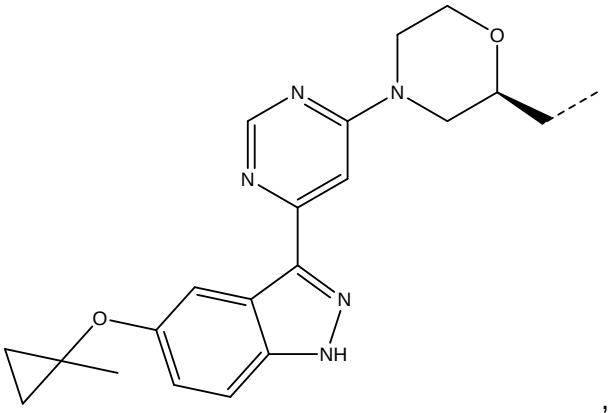
,


HN
N
O
N
N
N
N

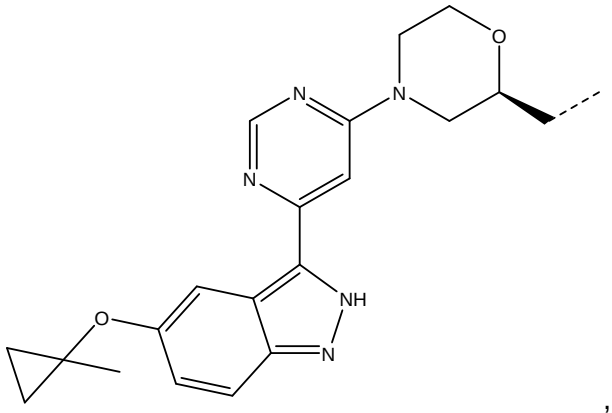
,


N
NH
O
N
N
N
N

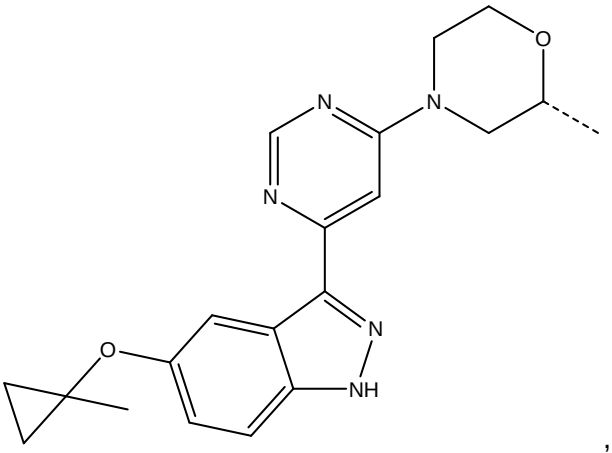
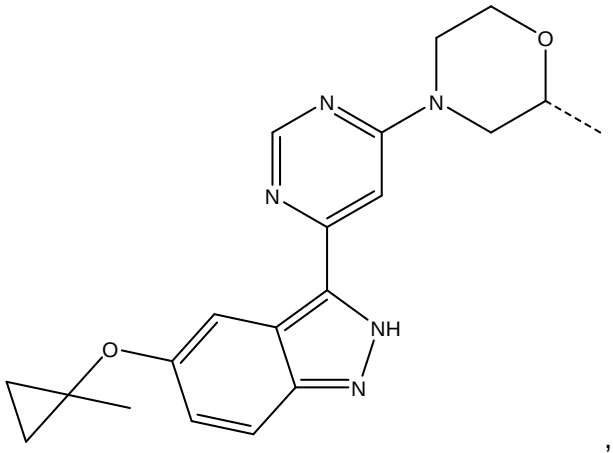
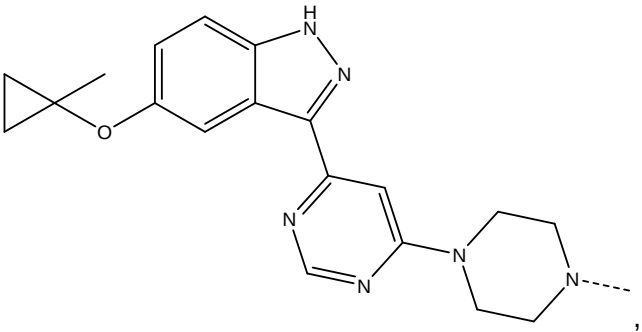
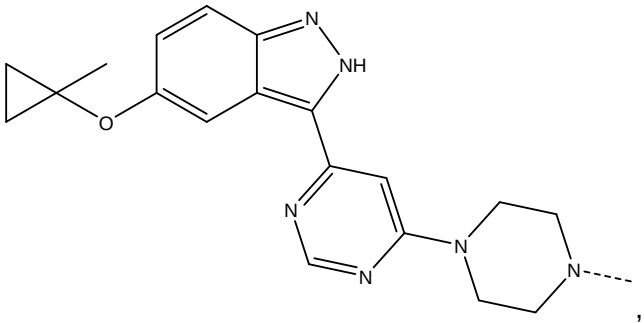
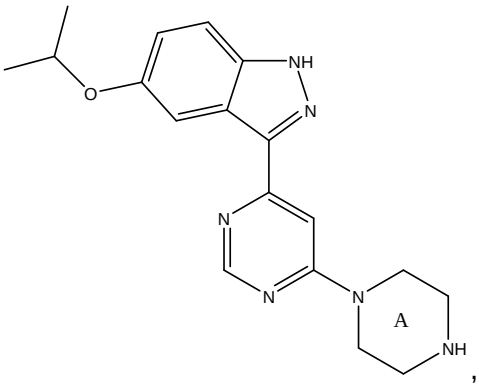
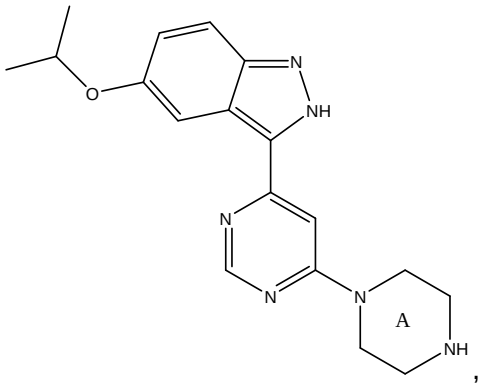
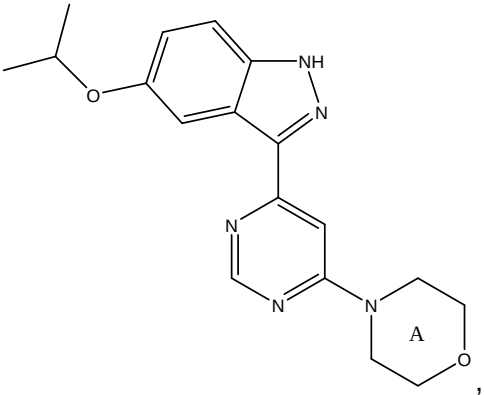
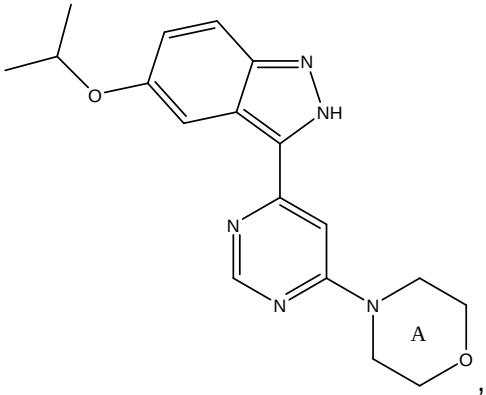
,

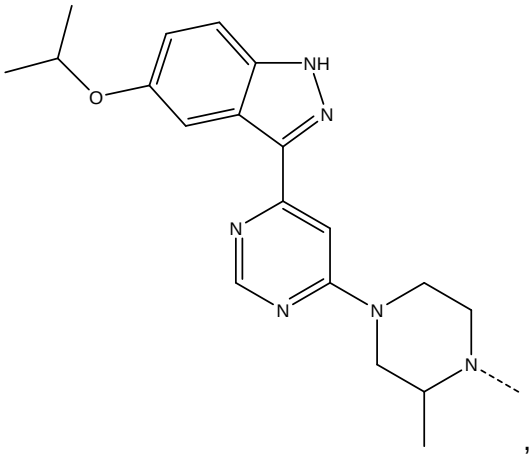
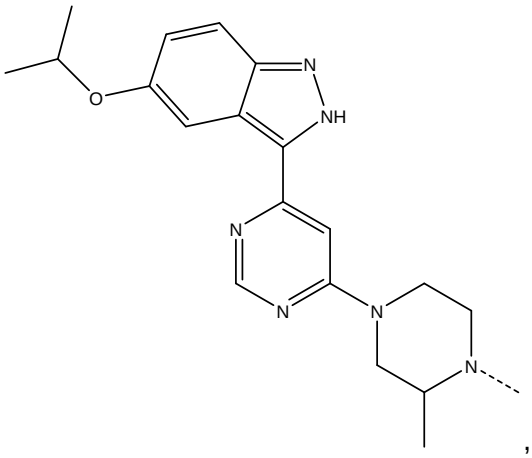
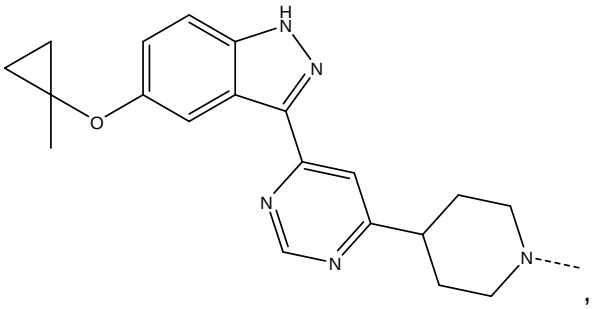
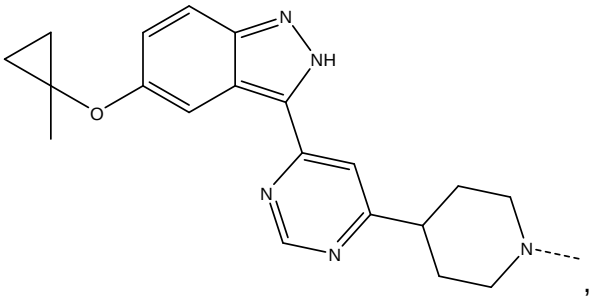
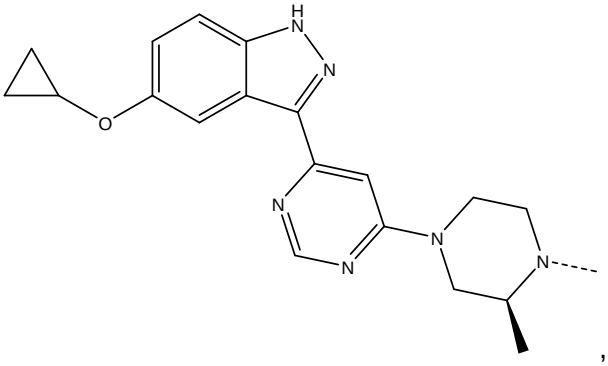
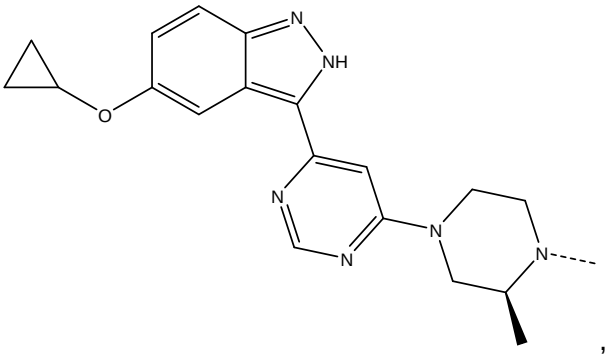
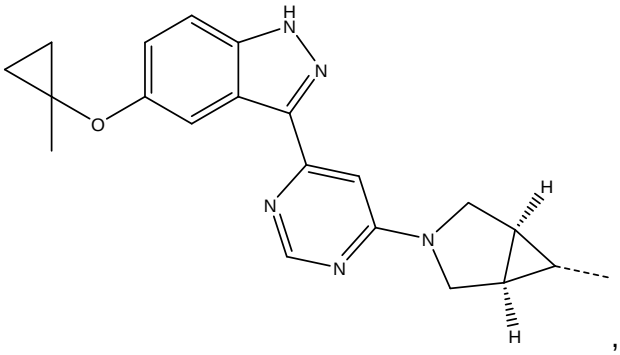
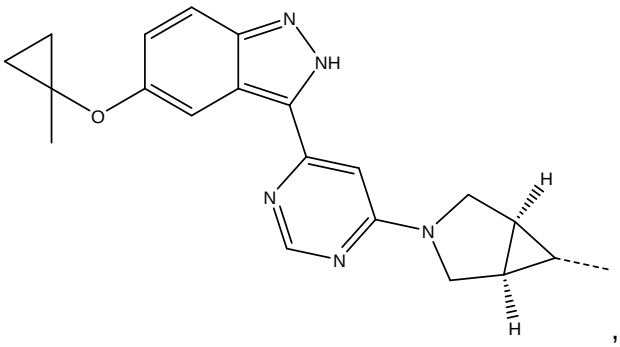

O
N
N
N
N
O
N
NH

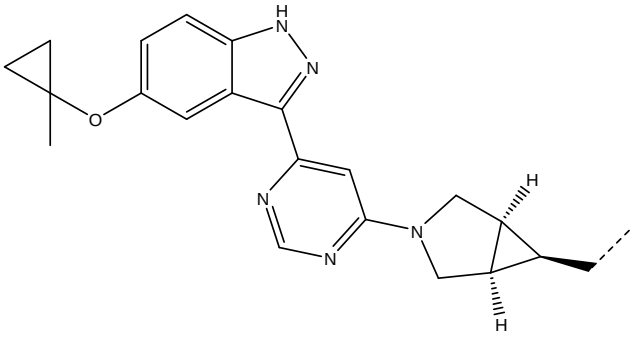
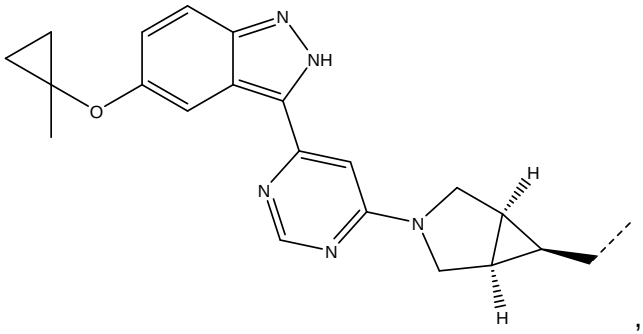
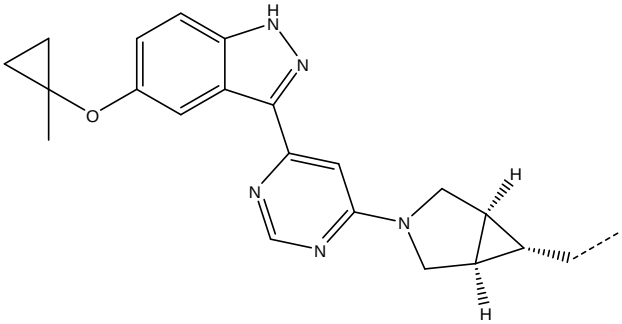
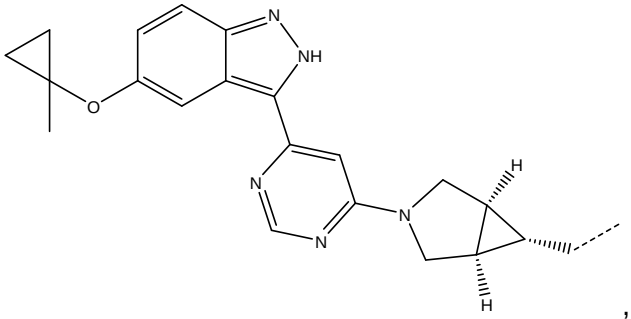
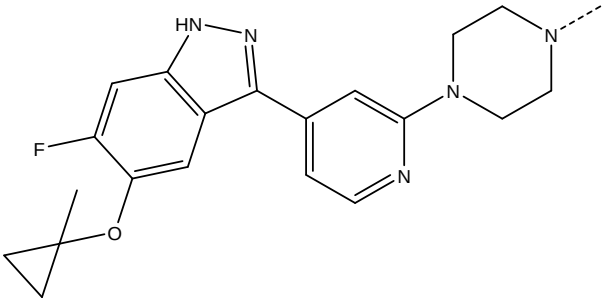
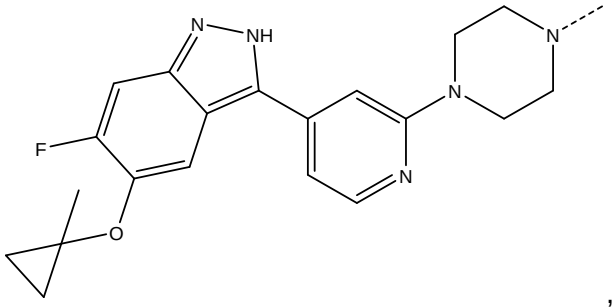
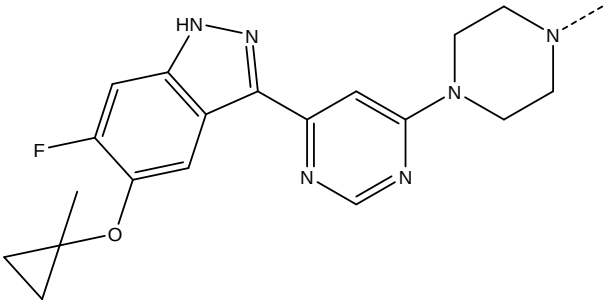
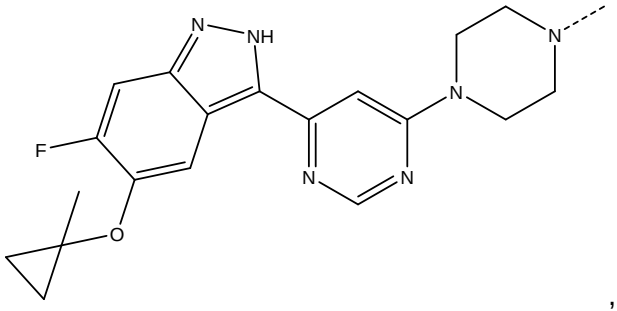
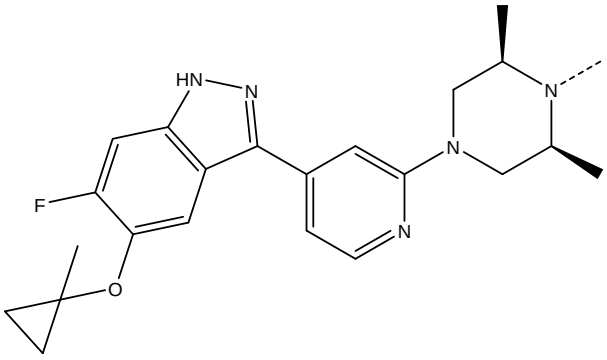
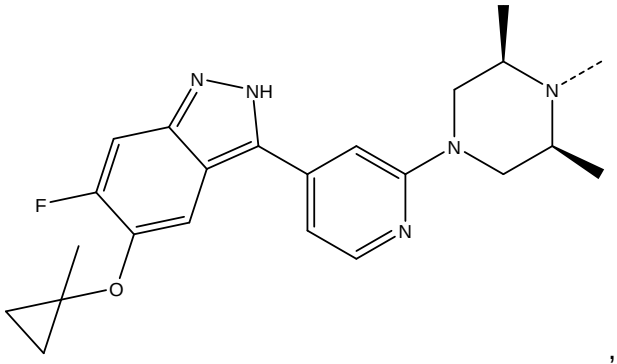
,

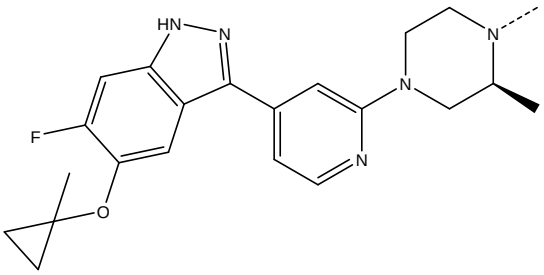
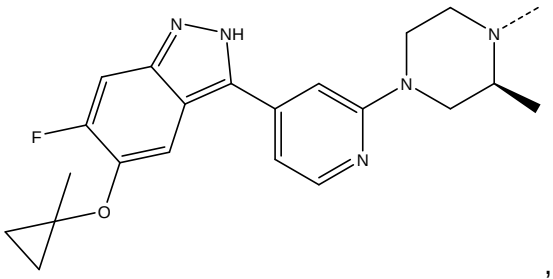
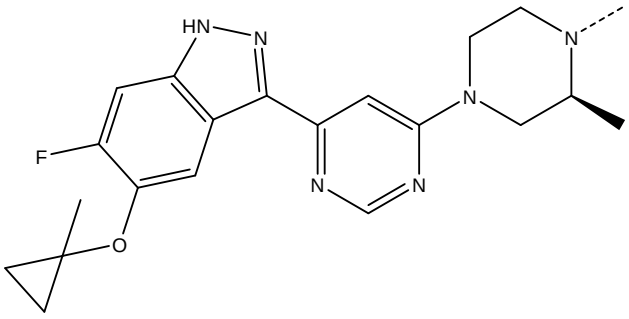
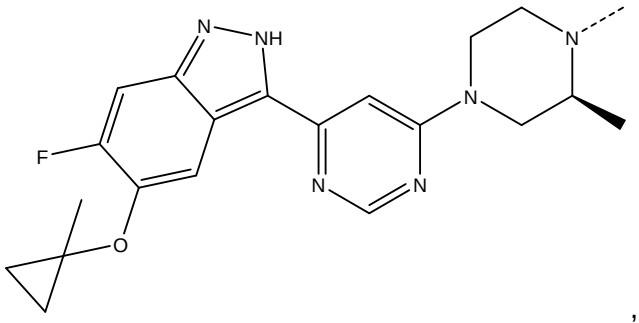
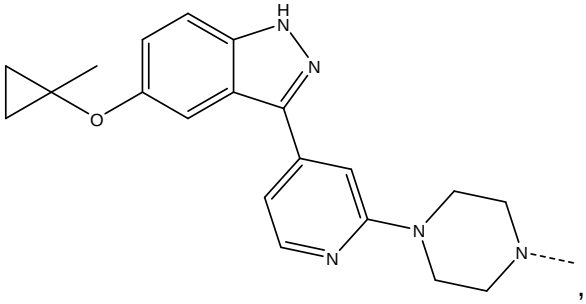
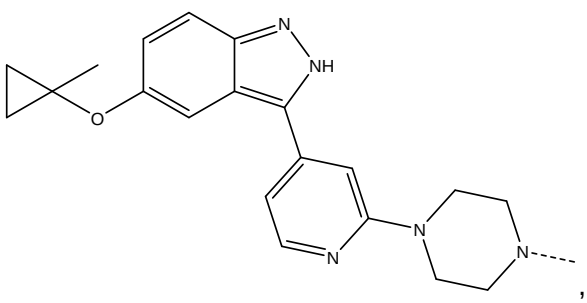
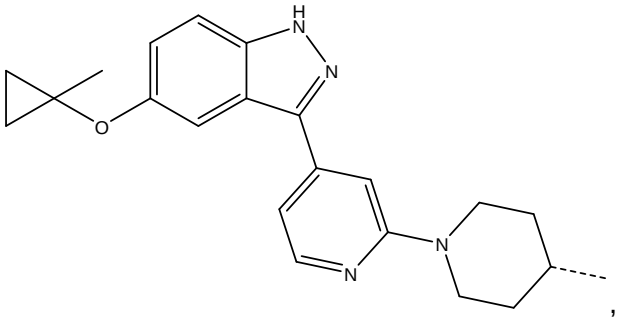
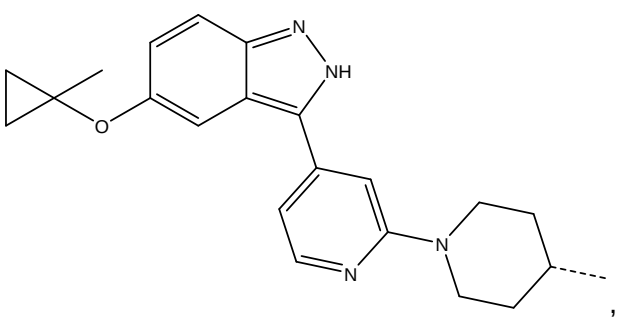
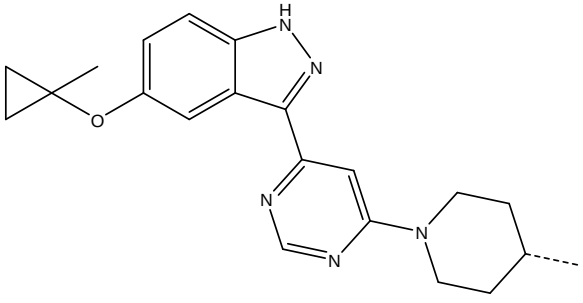
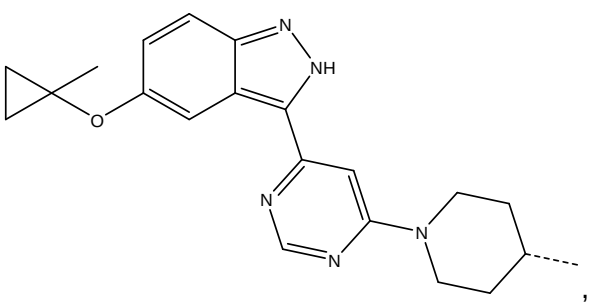

O
N
N
N
NH
O
N

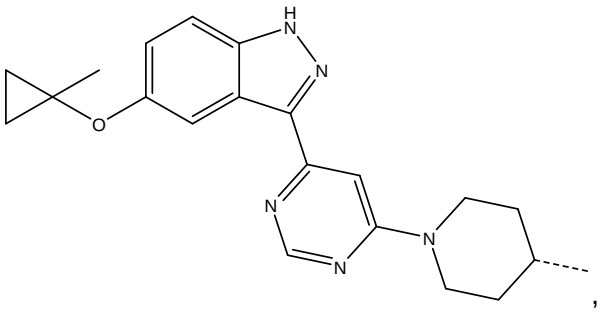
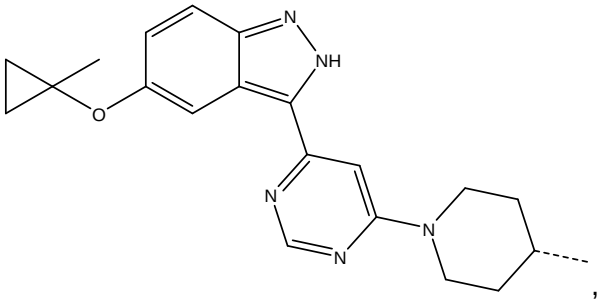
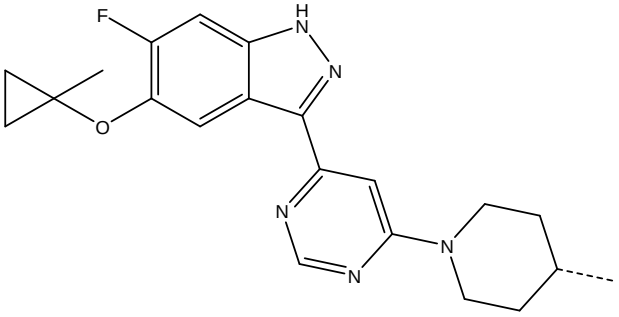
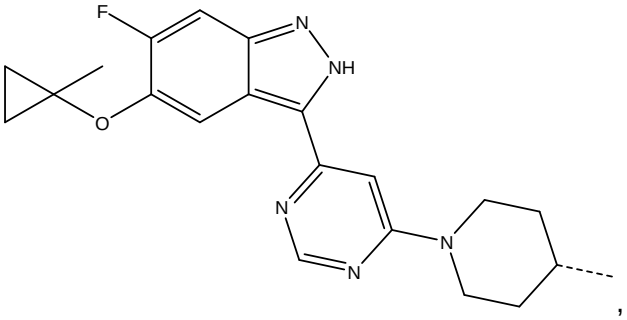
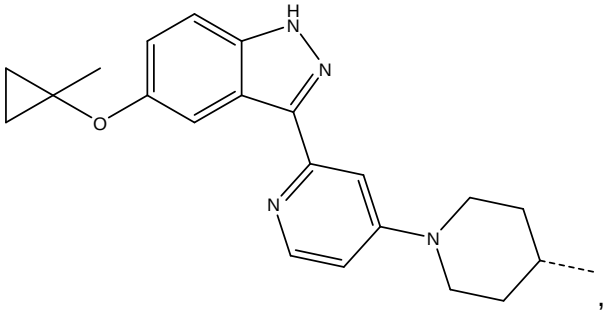
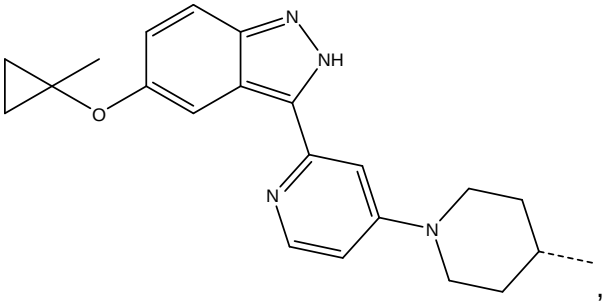
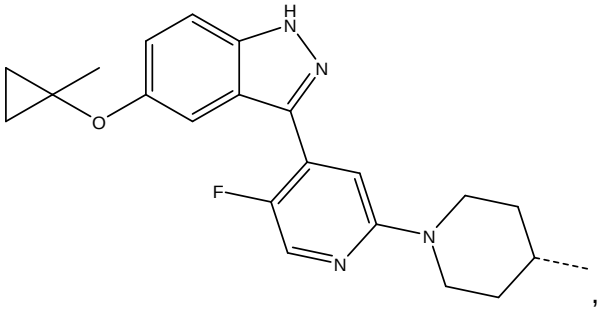
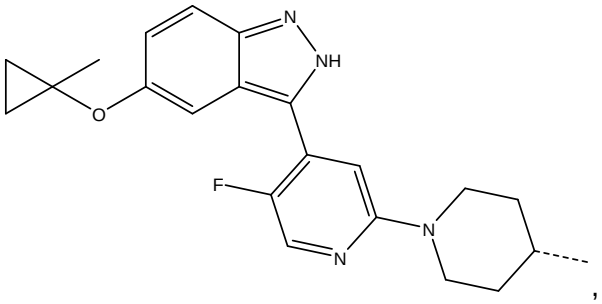
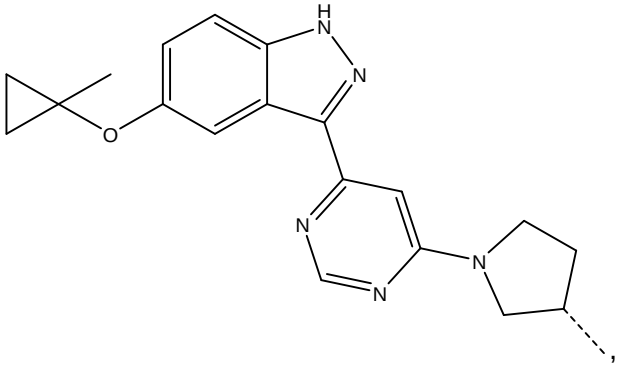
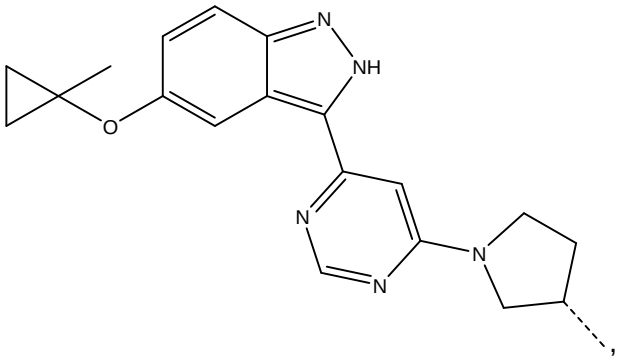
,

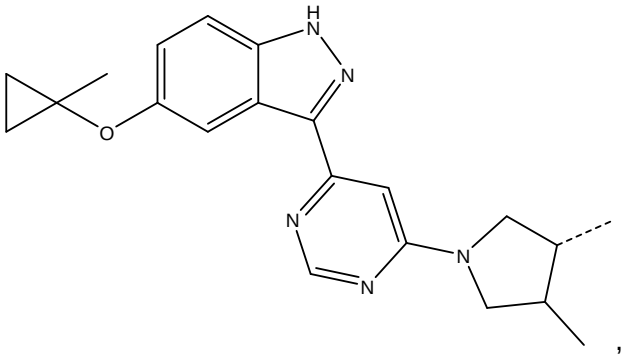
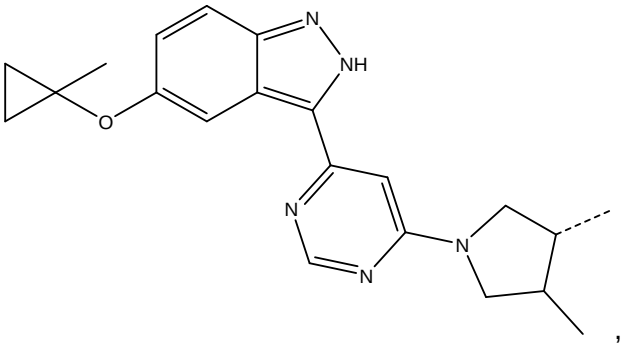
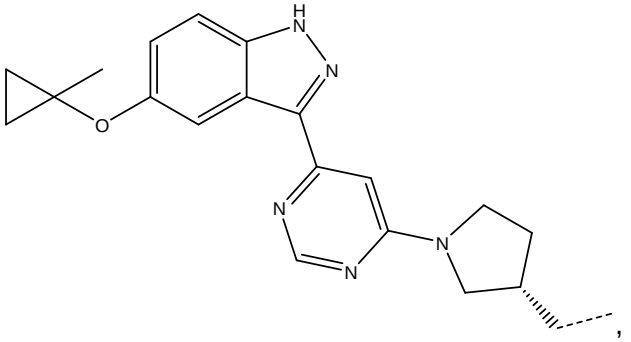
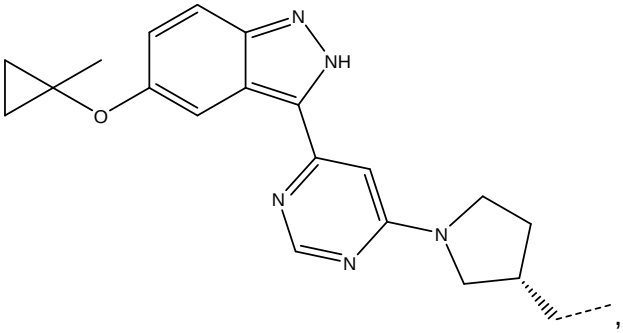
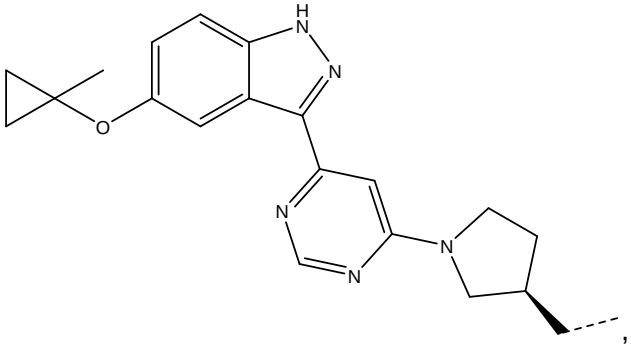
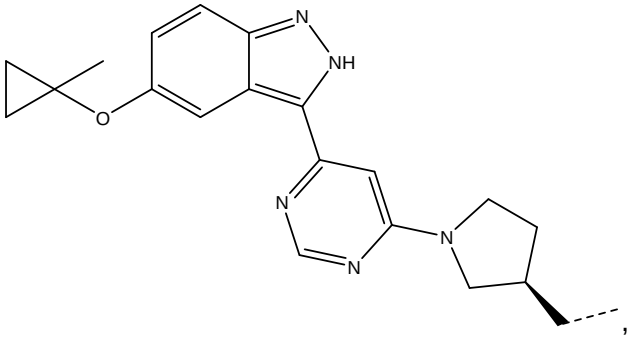
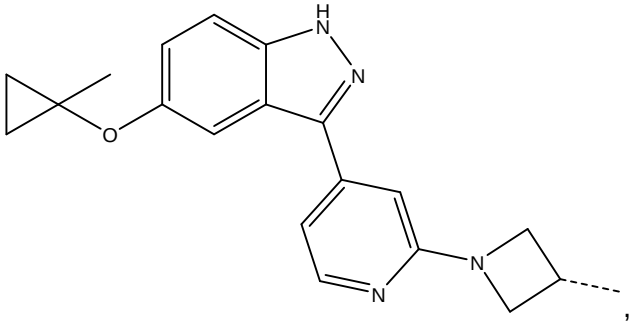
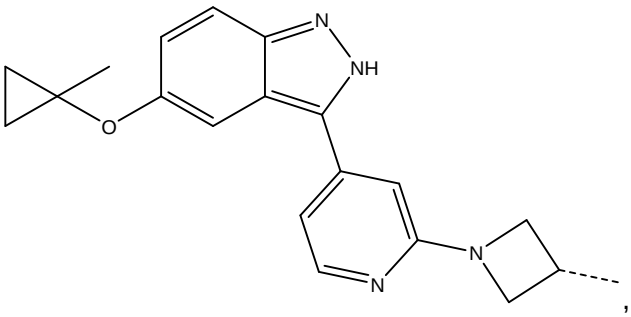
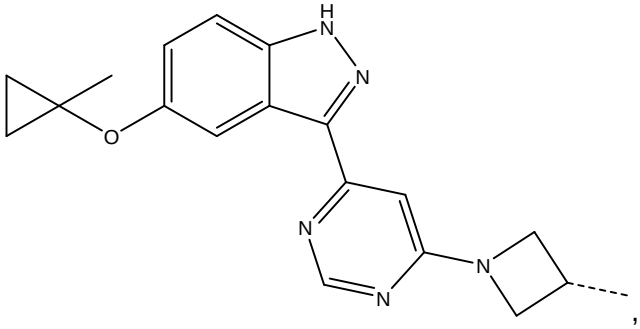
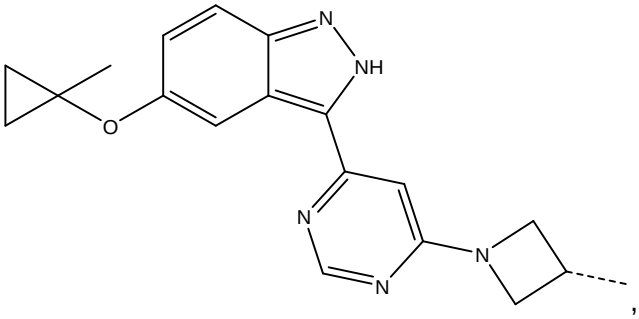

,

,

,

,

,

,

,

,

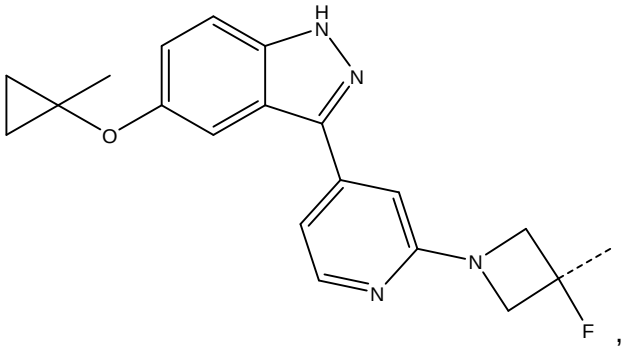

,

,

,

,

,

,

,

,

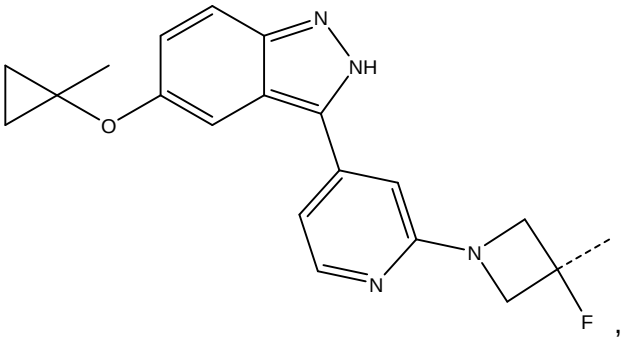

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

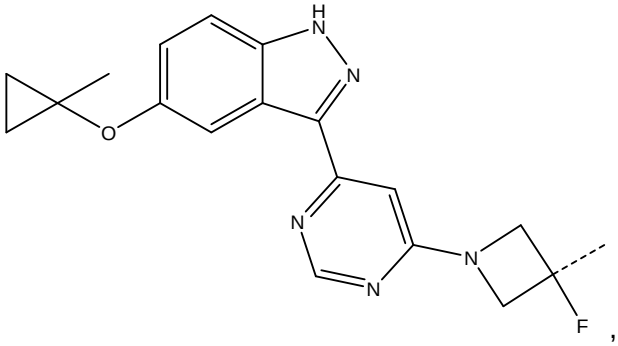

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

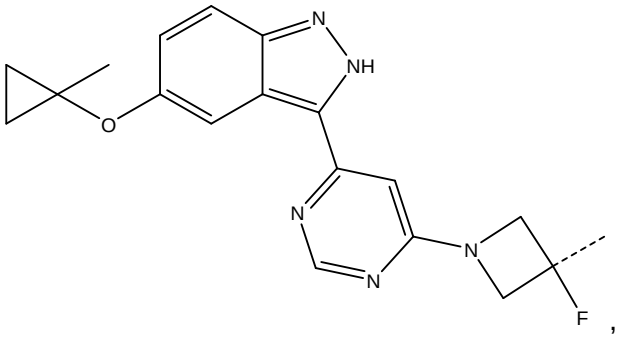

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,
5

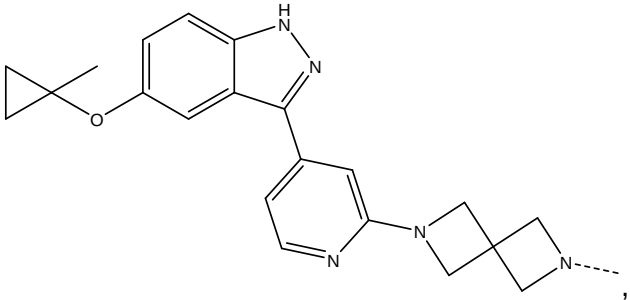

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

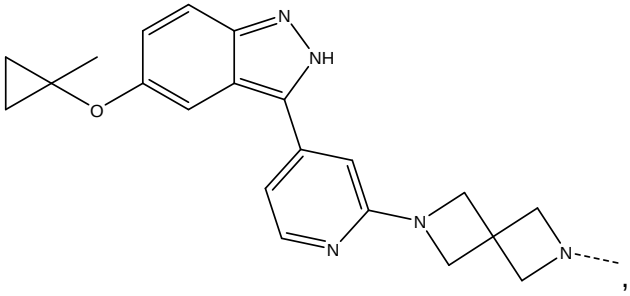

,

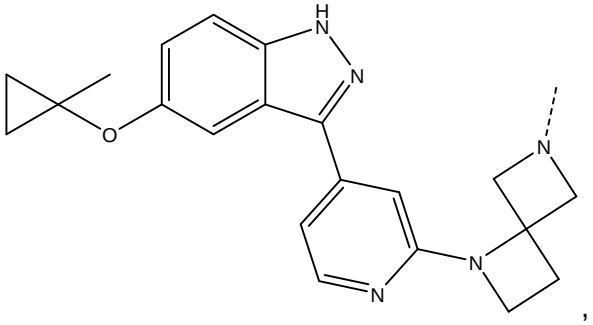

,

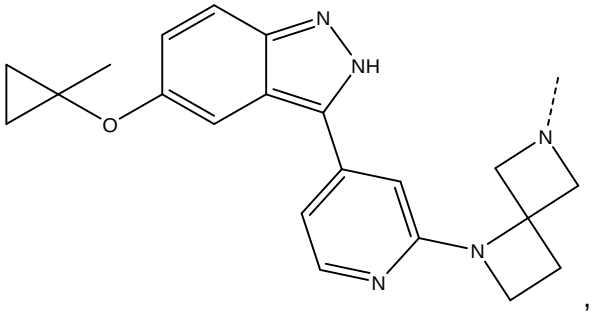

,

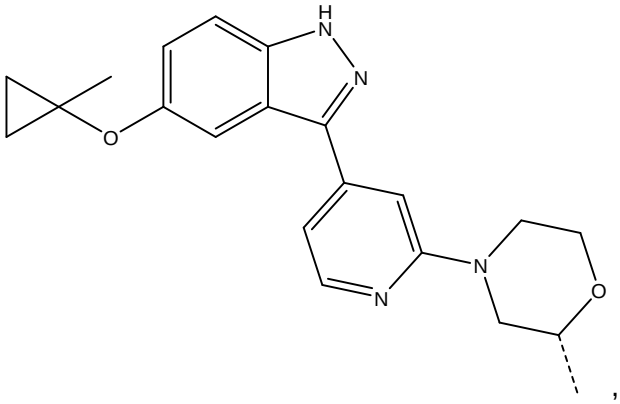
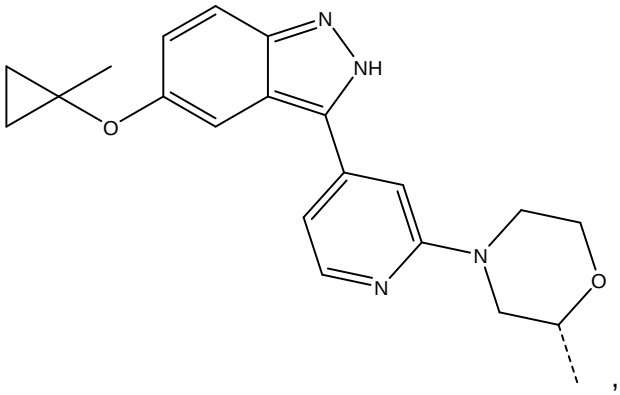
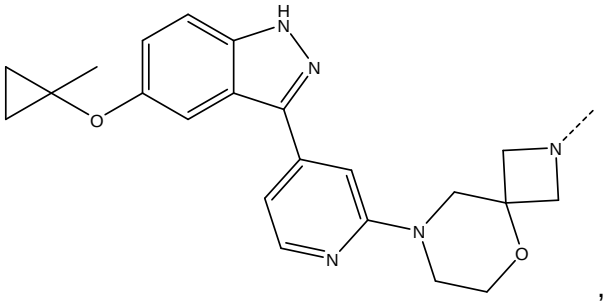
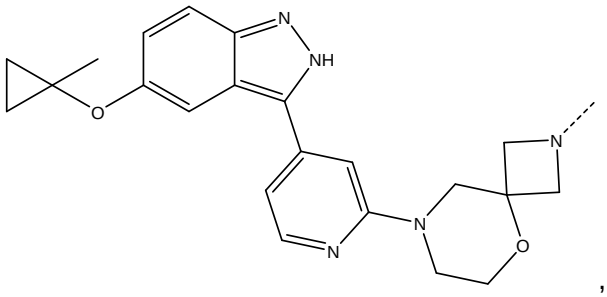
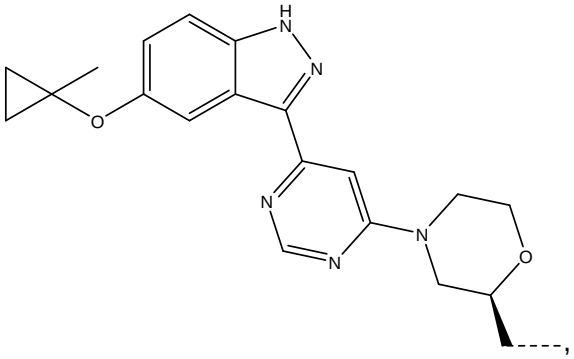
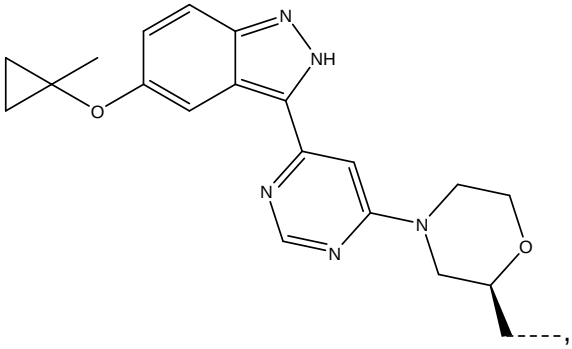
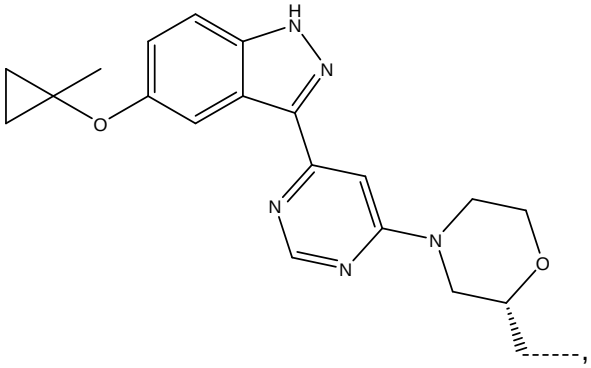
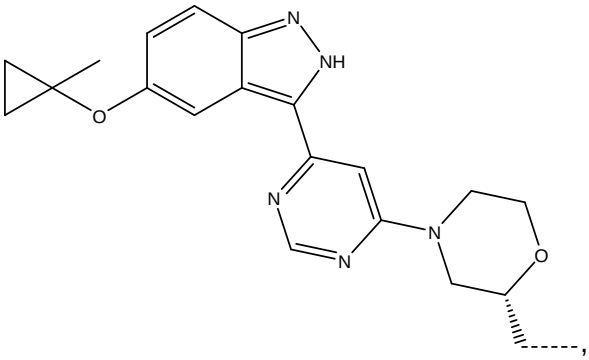

,

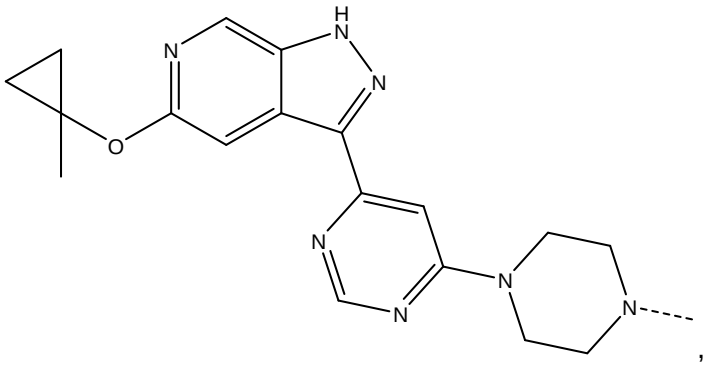

,

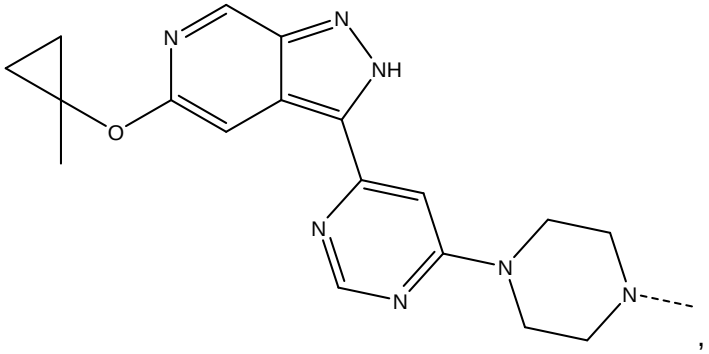

,

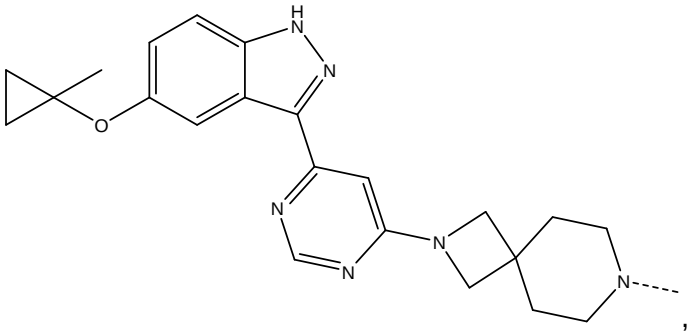

,

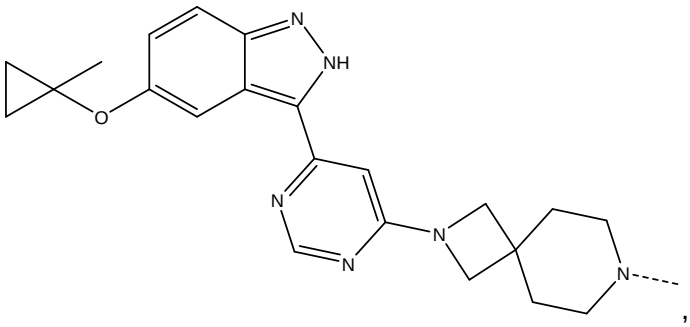

,

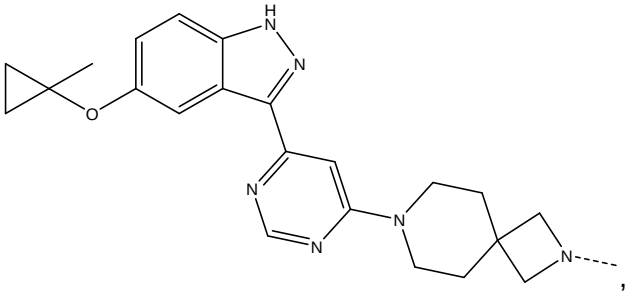

,

,

,

,

,

,

,

,

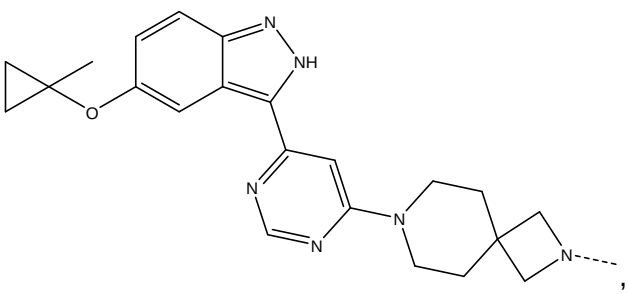

,

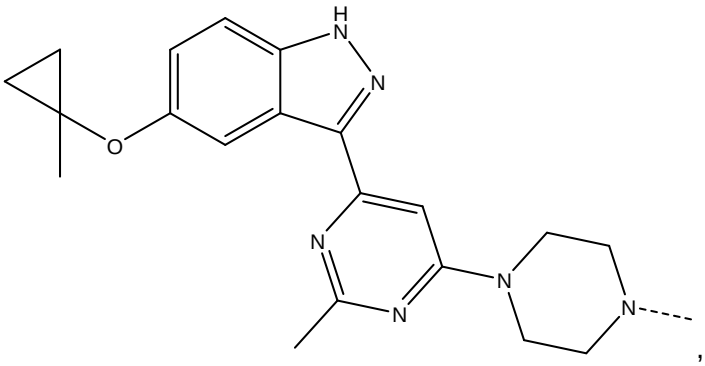

,


,

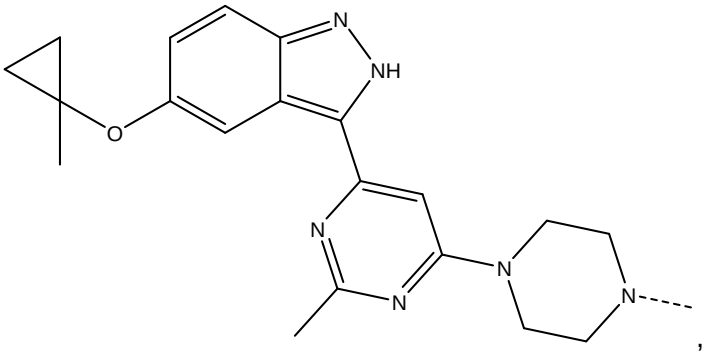

,


,

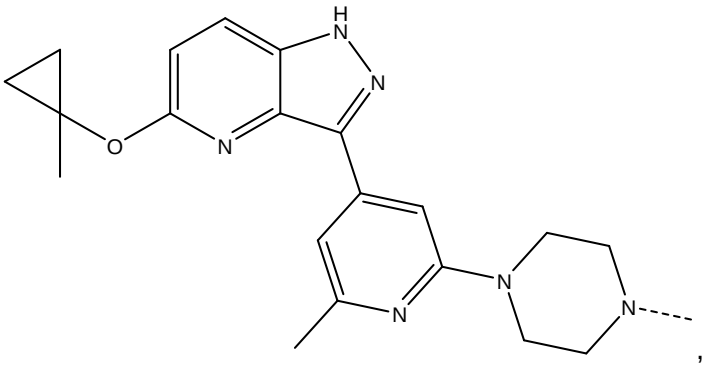

,



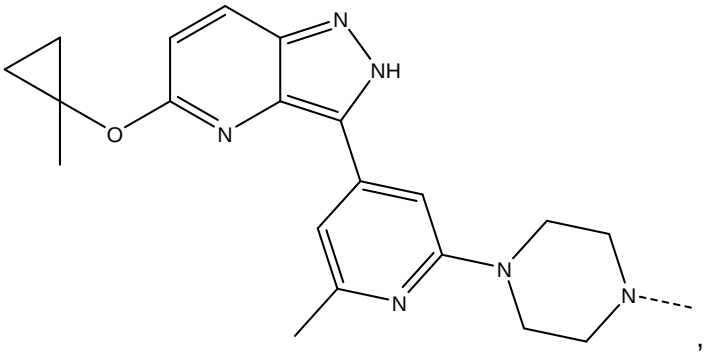
,



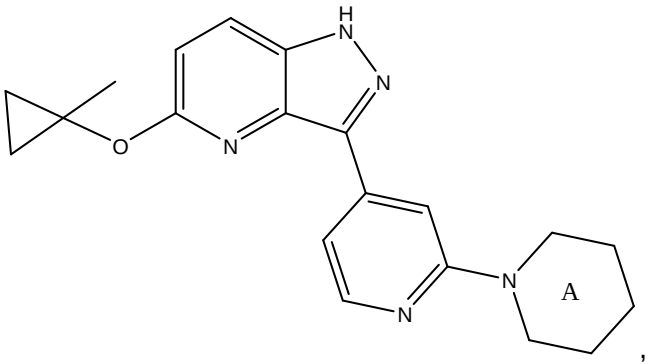
,



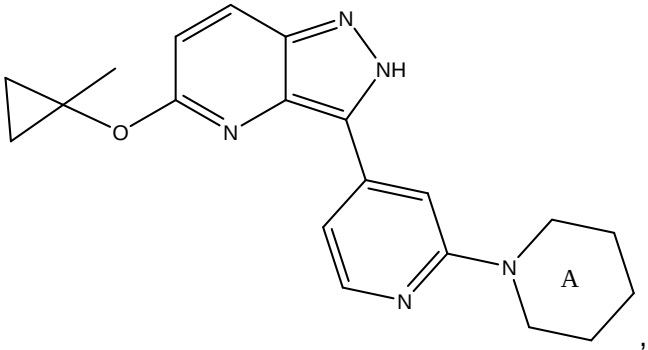
,



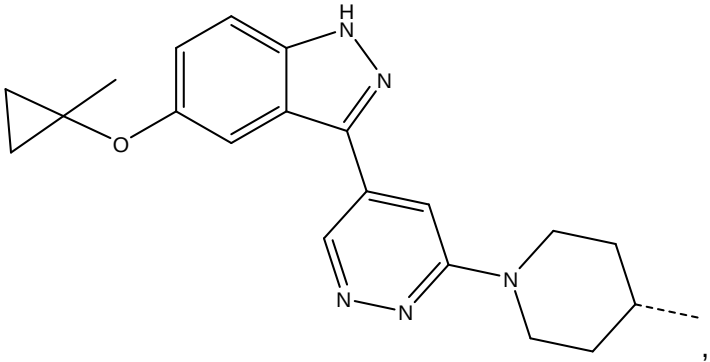
,


H
N
N
O
N
N
N
A

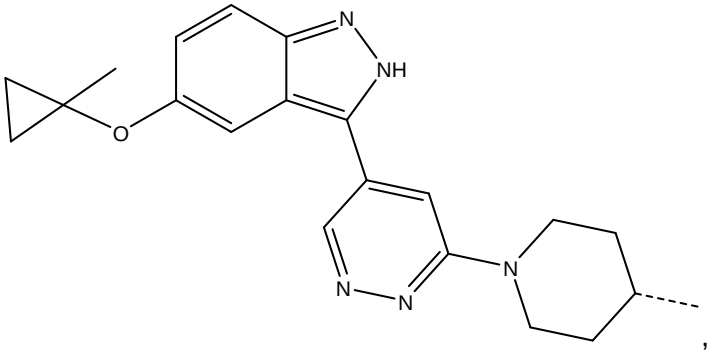
,


N
NH
O
N
N
N
A

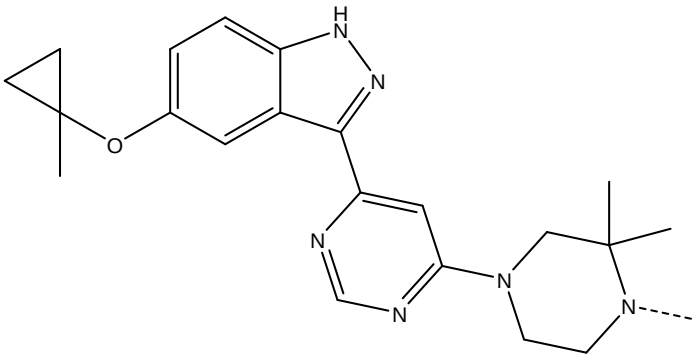
,

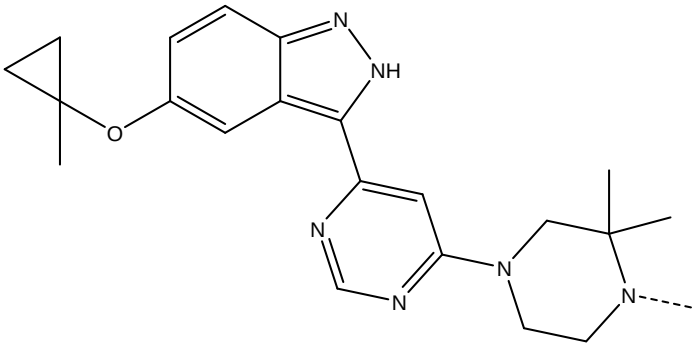

H
N
N
O
N
N
N

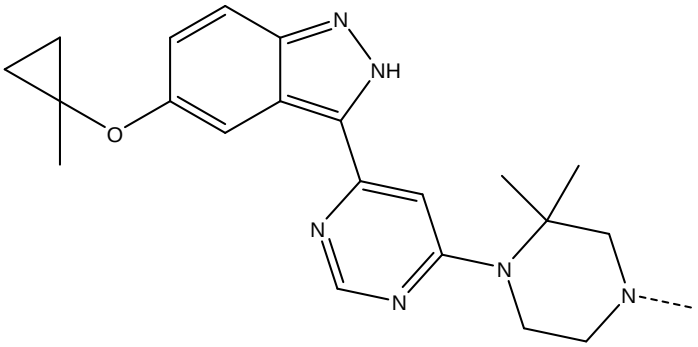
,

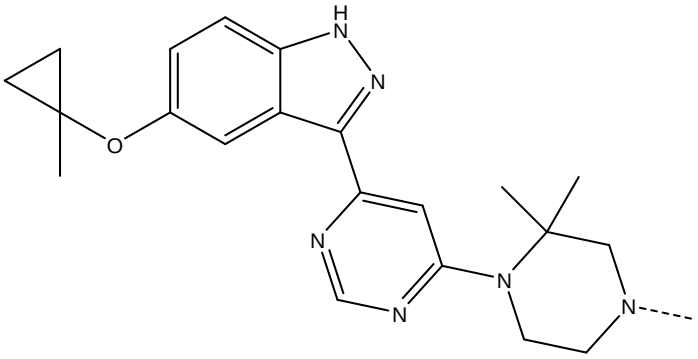

N
NH
O
N
N
N

,

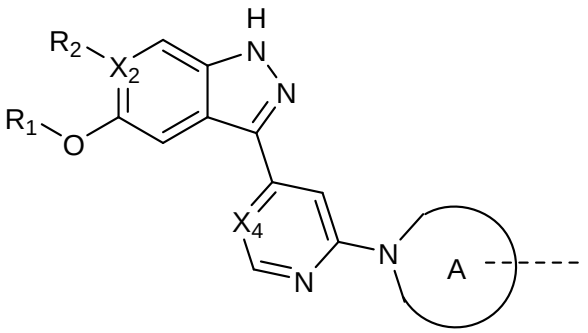

,


,

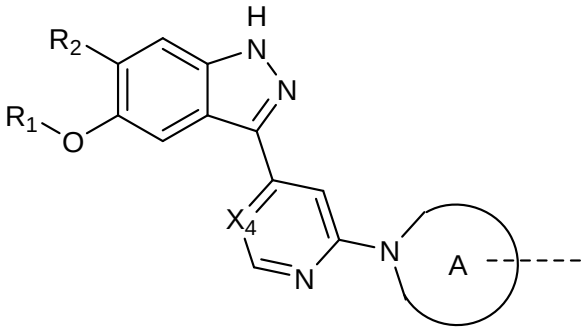

o


, en donde ⁻·⁻ indica el punto de unión con una L o una ULM.

[0192] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, la PTM está representada por:



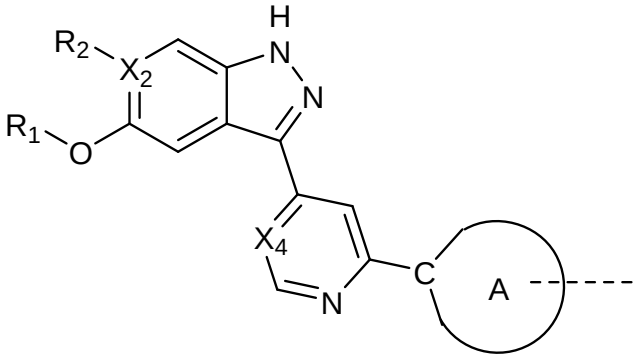
(PTM-IIIB1) o



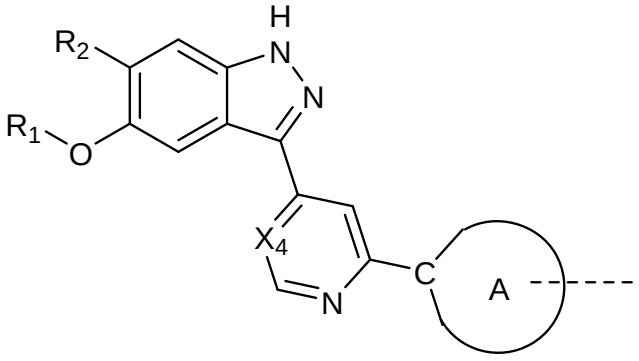
(PTM-IIIB2),

en donde el PTM indica el punto de unión con la L.

[0193] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, la PTM está representada por:



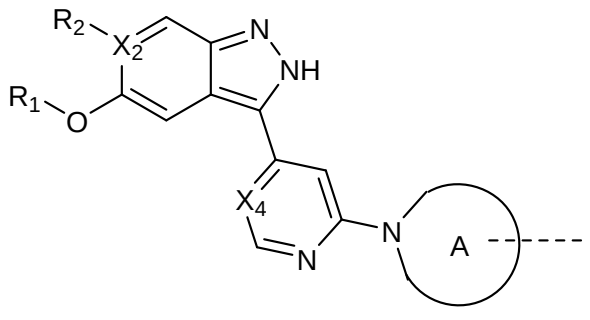
(PTM-IIIB3) o



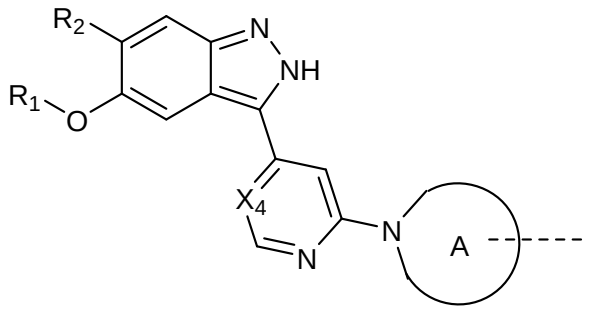
(PTM-IIIB4),

en donde el PTM indica el punto de unión con la L.

[0194] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, la PTM está representada por:



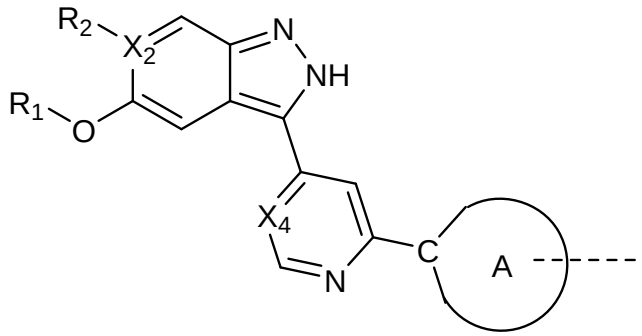
(PTM-IIIB1) o



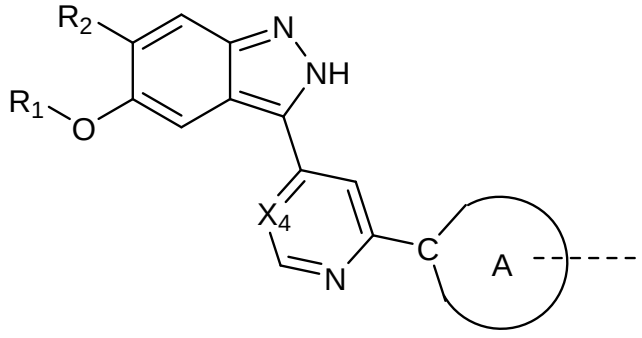
(PTM-IIIB2),

en donde el PTM indica el punto de unión con la L.

[0195] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, la PTM está representada por:



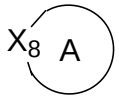
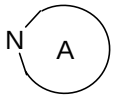
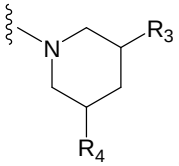
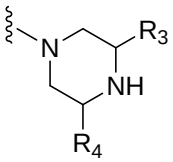
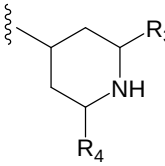
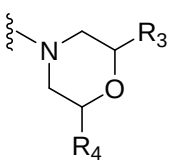
(PTM-IIIB3) o

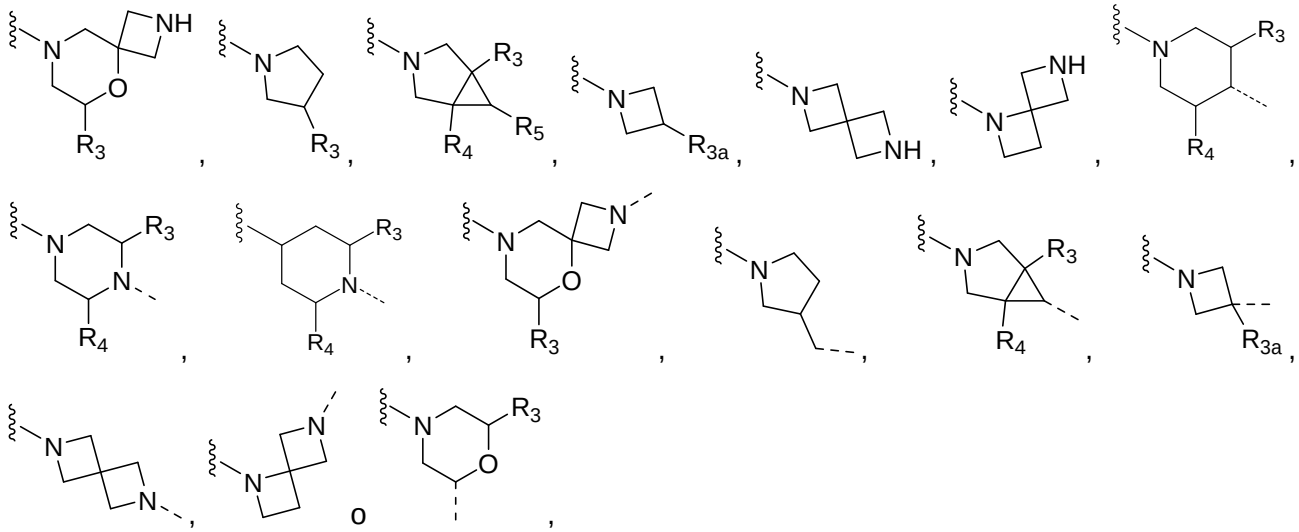


(PTM-IIIB4),

en donde el PTM indica el punto de unión con la L.

[0196] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, uno o más de:

(a)  o  es  ,  ,  ,  ,



en donde:

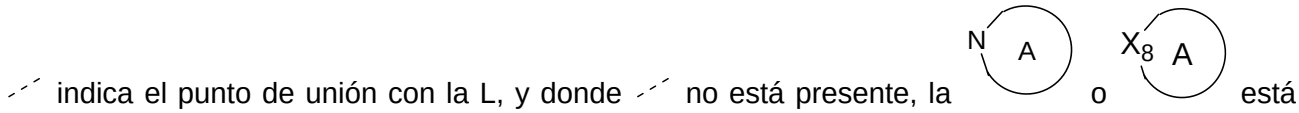
R_3 es H o metilo;

R_{3a} es H, halógeno o metilo;

R_4 es H o metilo;

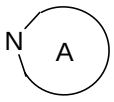
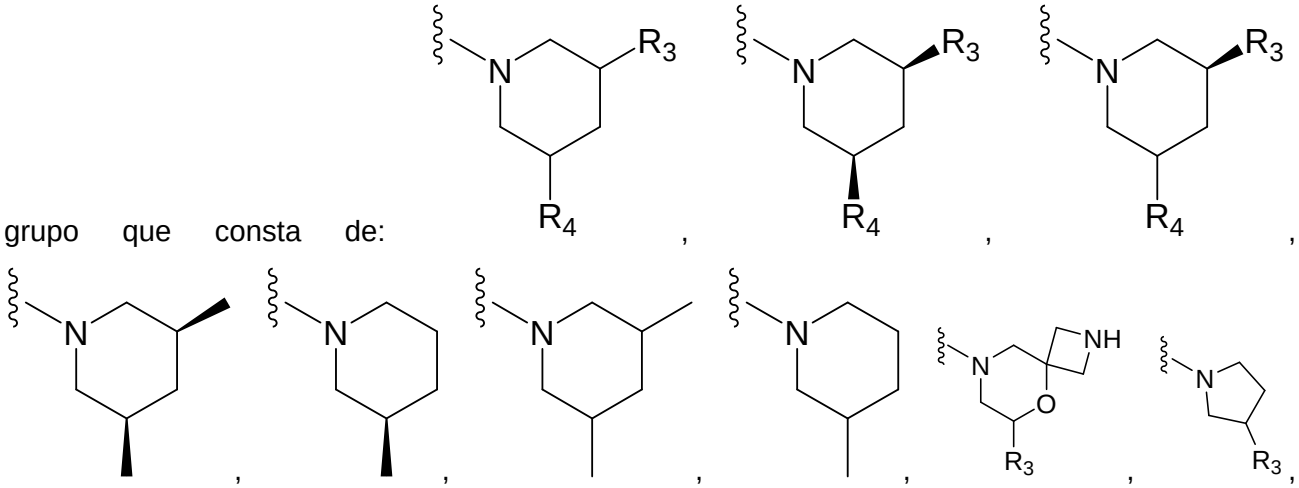
R_5 es H o metilo;

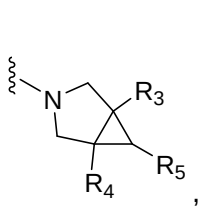
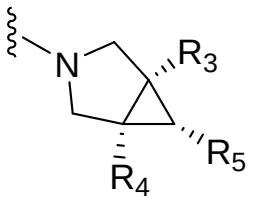
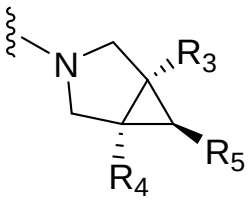
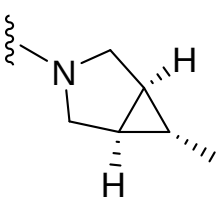
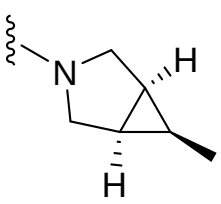
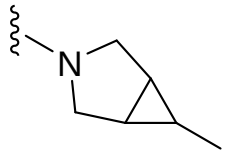
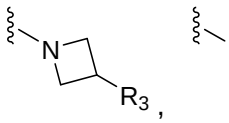
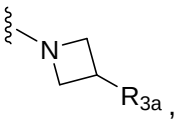
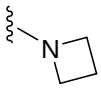
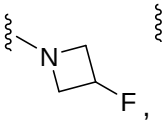
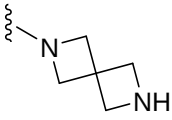
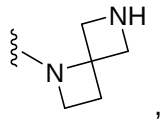
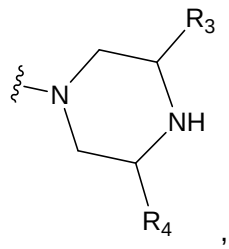
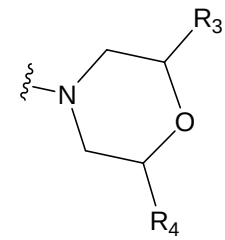
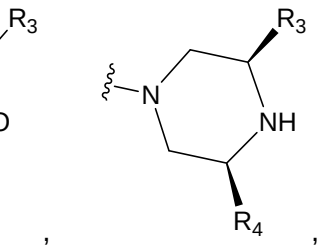
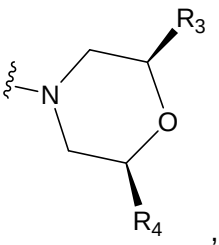
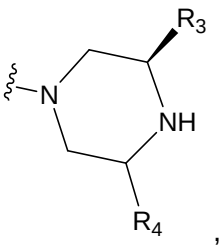
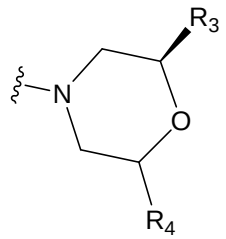
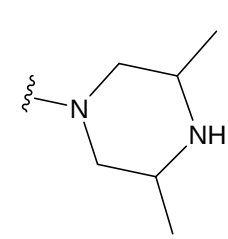
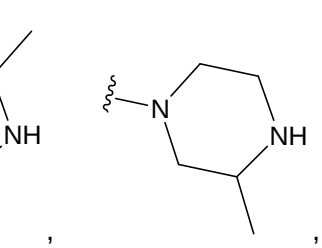
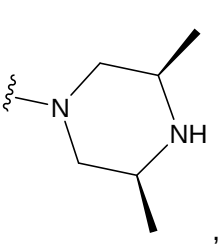
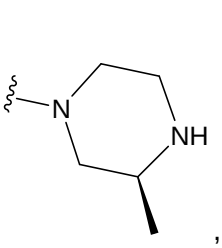
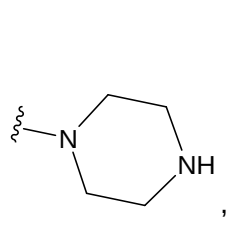
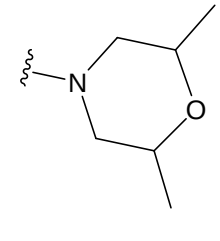
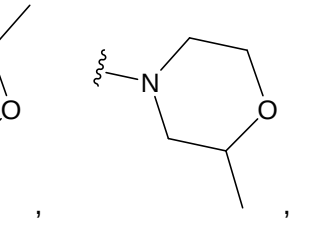
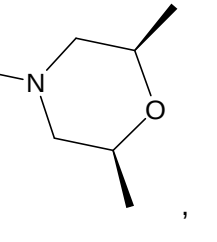
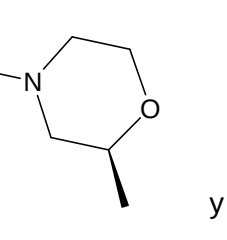
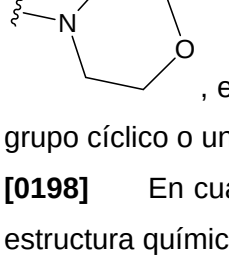
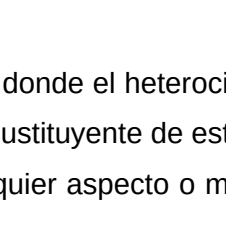
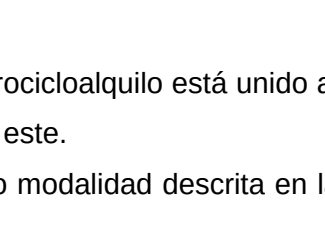
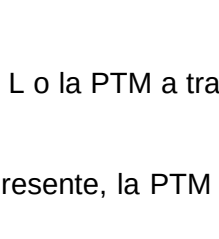
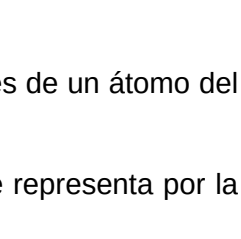
 indica el punto de unión al PTM; y

 indica el punto de unión con la L, y donde no está presente, la o está unida a la L a través de un átomo de un N o CH del grupo cíclico, R_3, R_4 o R_5;

(b) R_2 es H o F; o

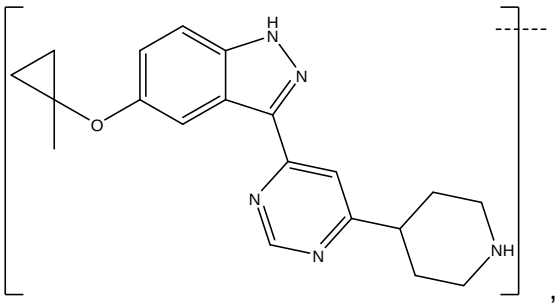
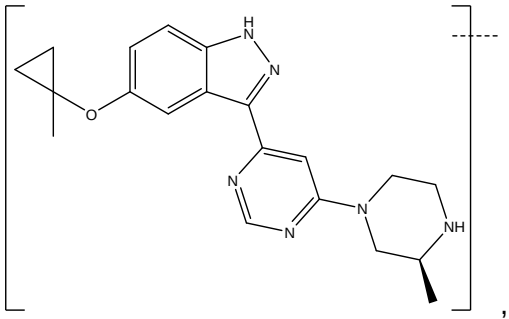
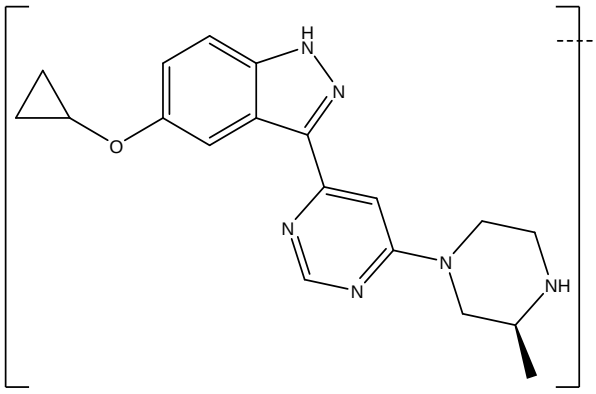
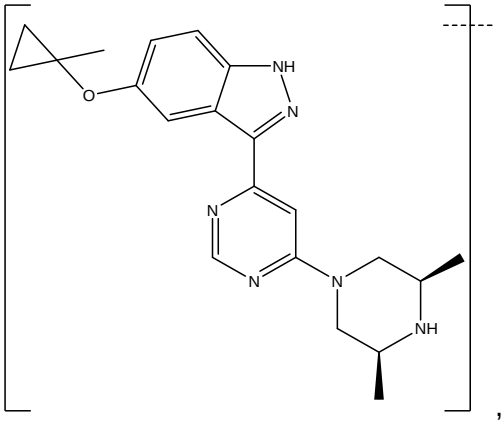
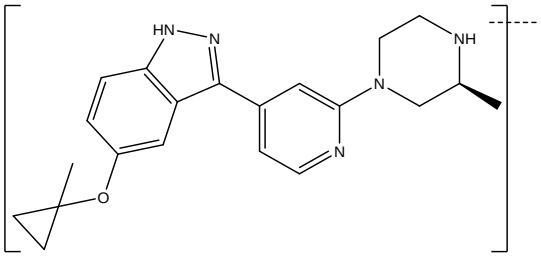
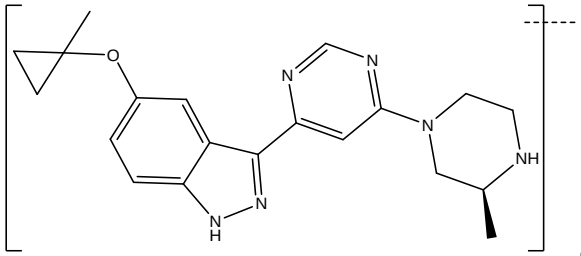
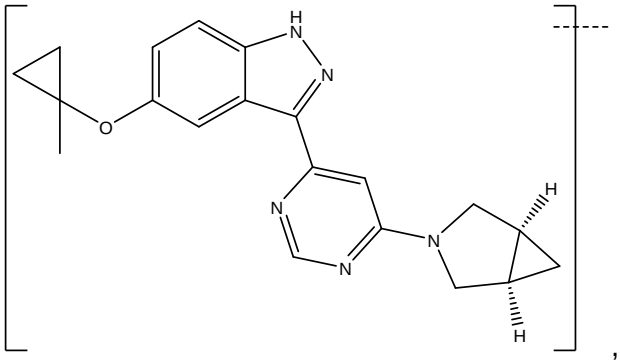
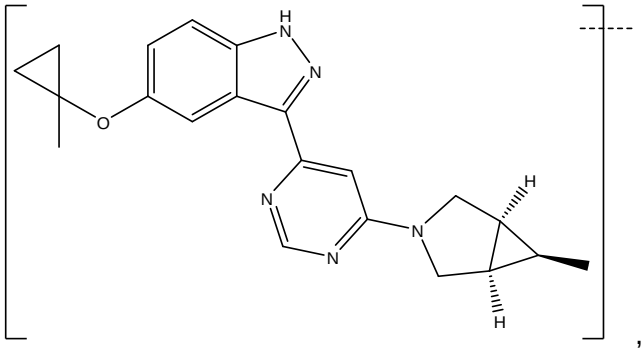
(c) una combinación de estos.

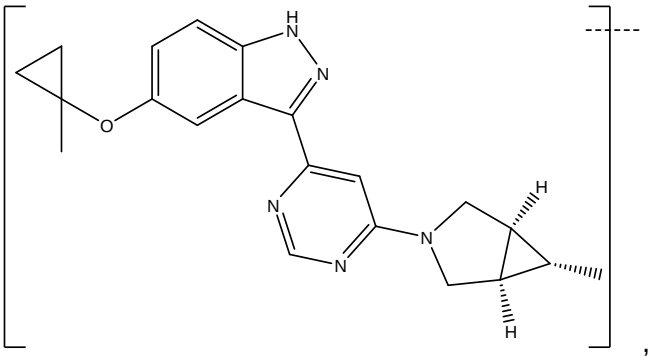
[0197] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente,  se selecciona del grupo que consta de: 

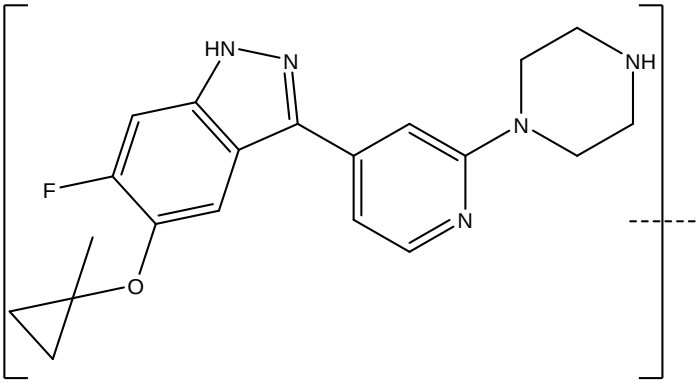
y , en donde el heterocicloalquilo está unido a la L o la PTM a través de un átomo del grupo cíclico o un sustituyente de este.

[0198] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, la PTM se representa por la estructura química:

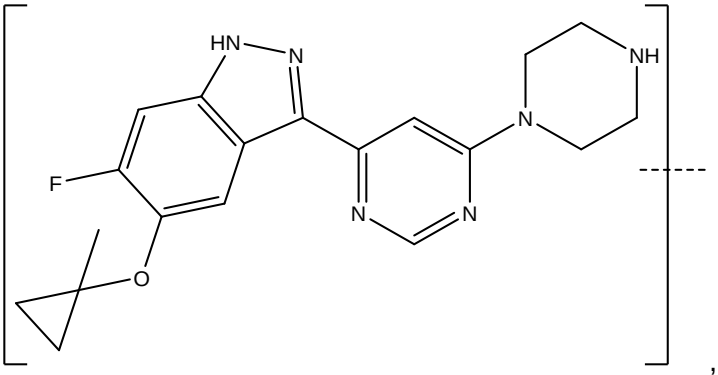

,

,


,

,

,

,

,


H
N
N
O
N
N
N
H
H

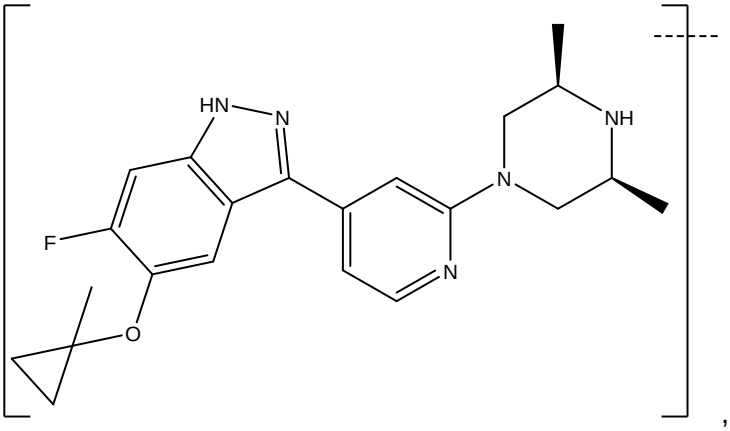
,


HN
N
NH
N
F
N
O

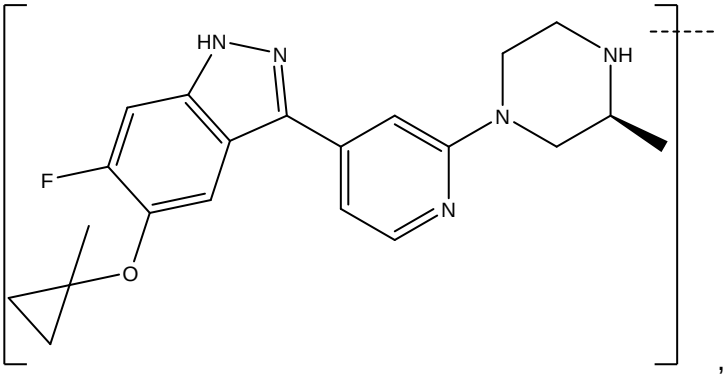
,


HN
N
NH
N
F
N
N
O

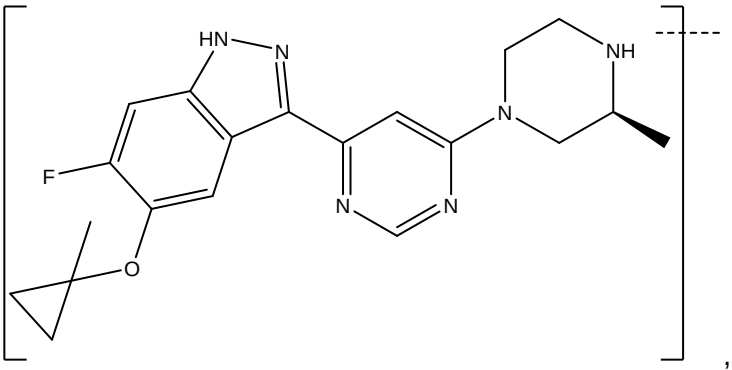
,


HN
N
NH
N
F
N
O

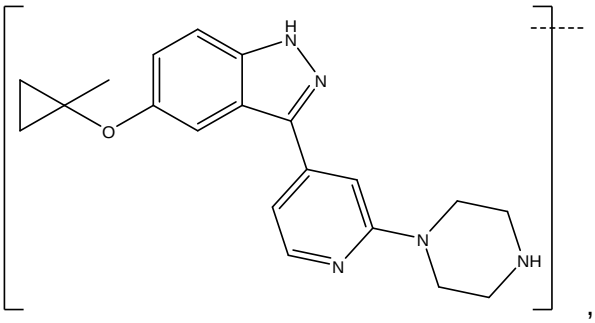
,


HN
N
NH
N
F
N
O

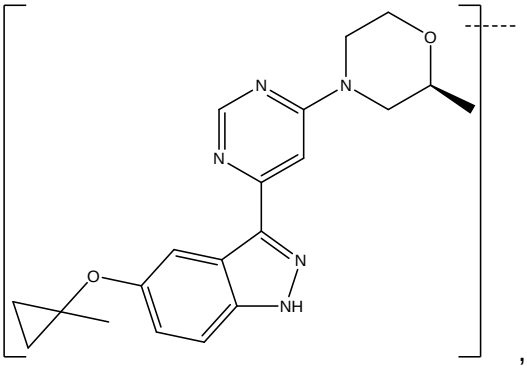
,


HN
N
NH
N
F
N
N
O

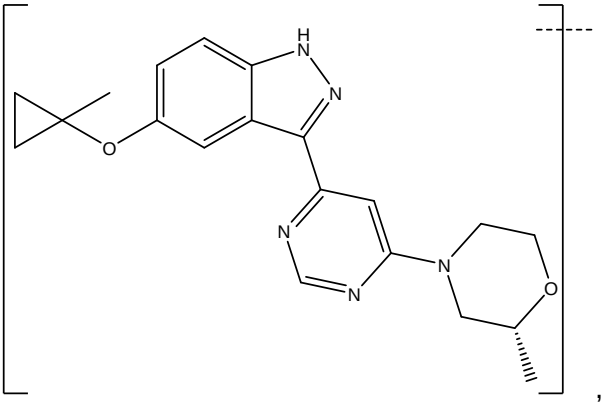
,


H
N
N
O
N
N
NH

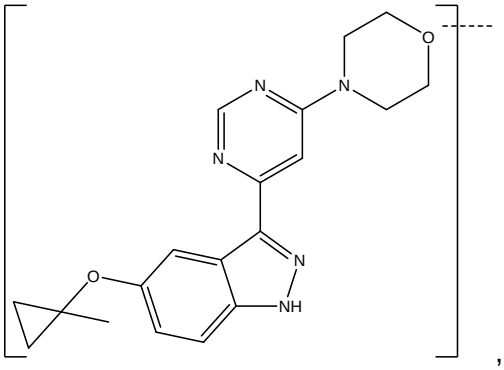
,


O
N
N
N
O
N
NH

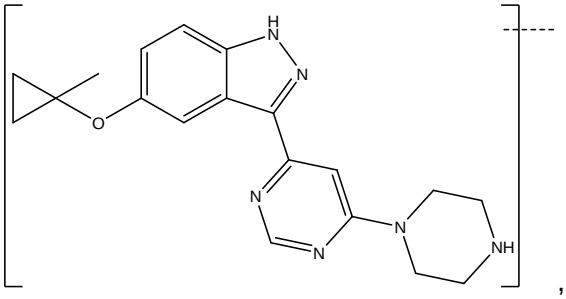
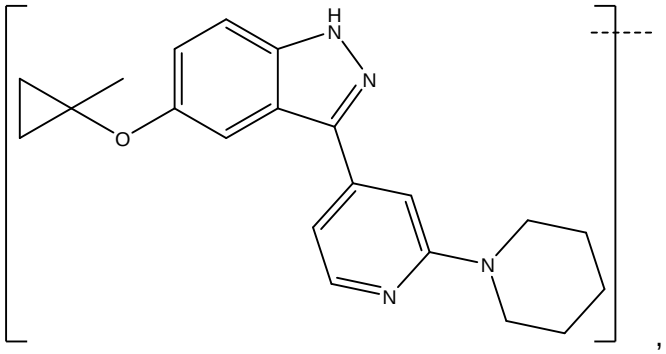
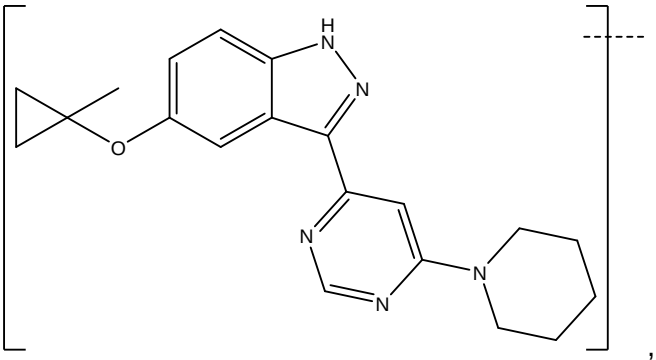
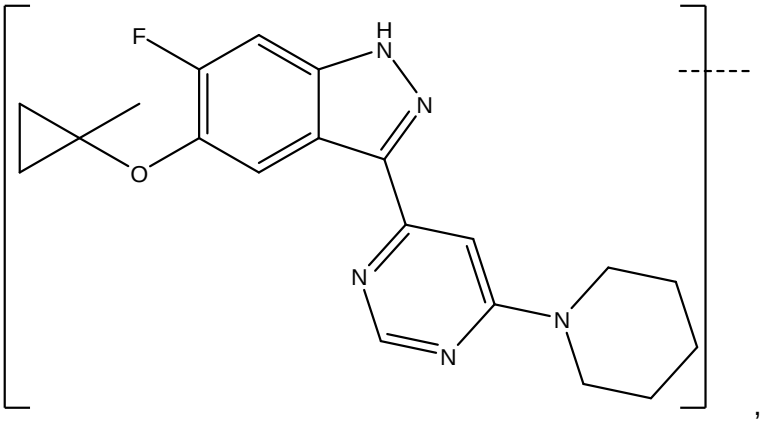
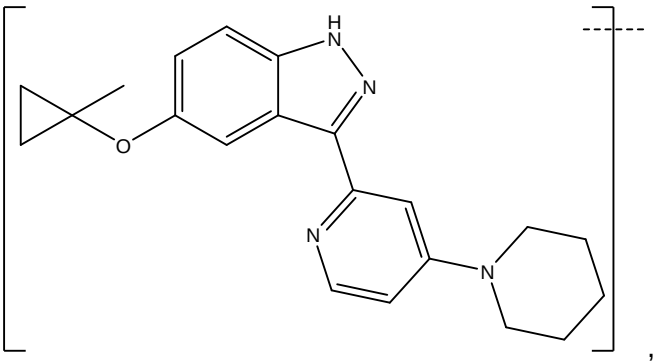
,

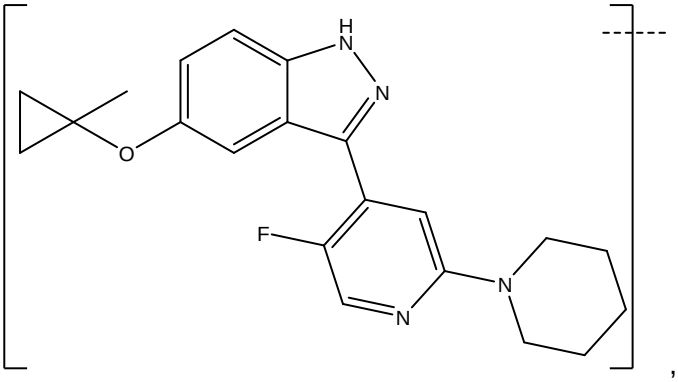

H
N
N
O
N
N
N
O

,

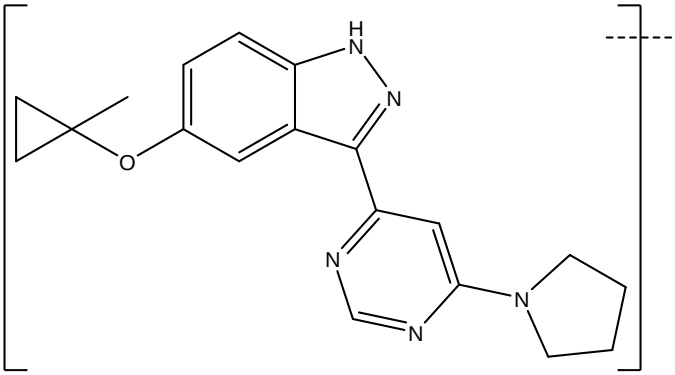

O
N
N
N
O
N
NH

,

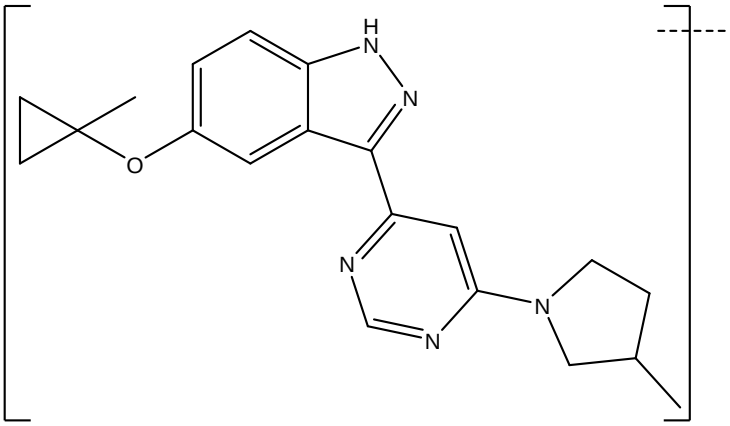

,

,

,

,

,


H
N
N
O
F
N
N

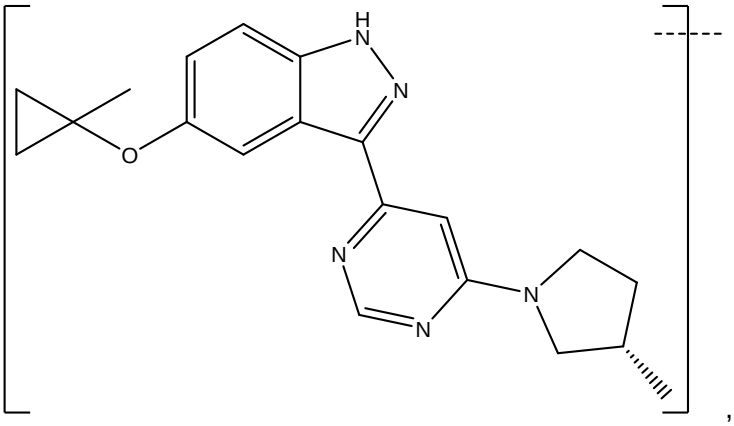
,


H
N
N
O
N
N
N

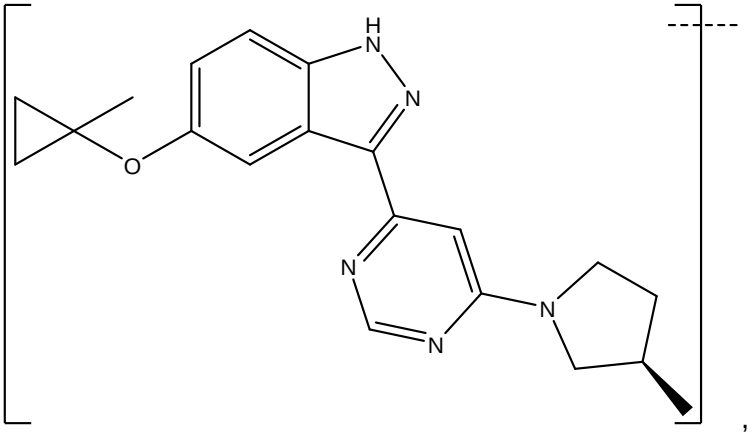
,


H
N
N
O
N
N
N

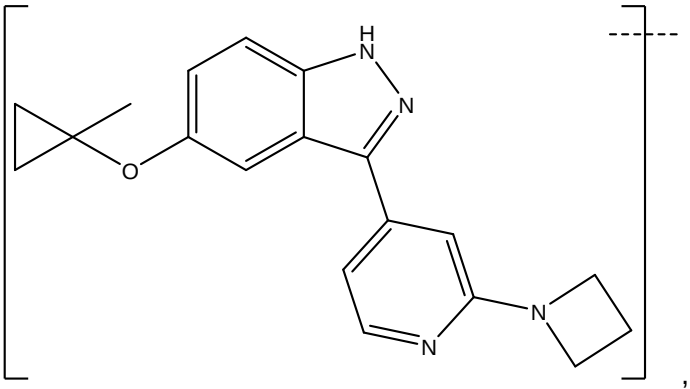
,


H
N
N
O
N
N
N

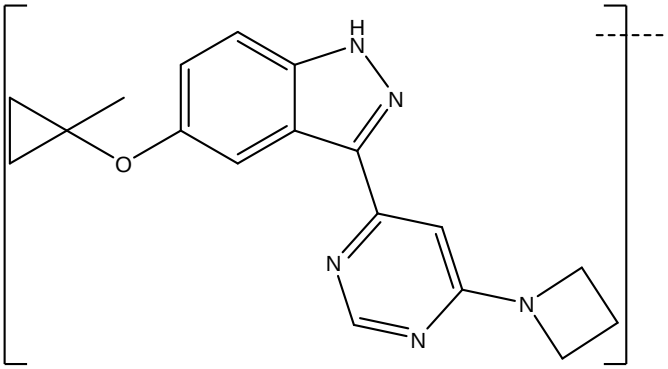
,



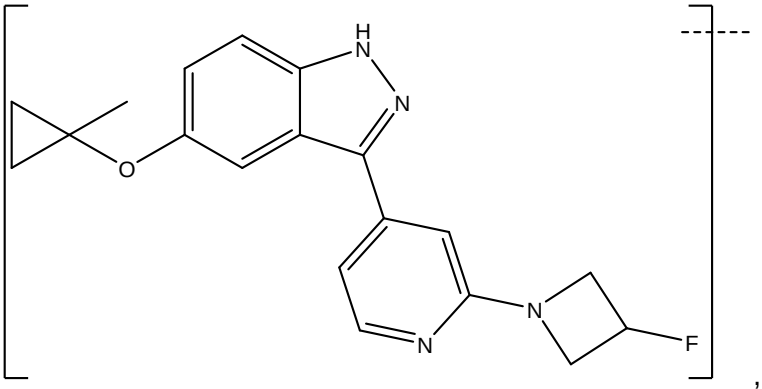
,



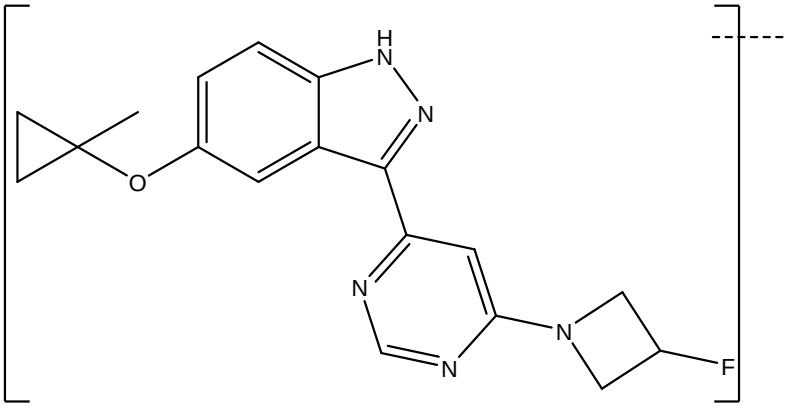
,



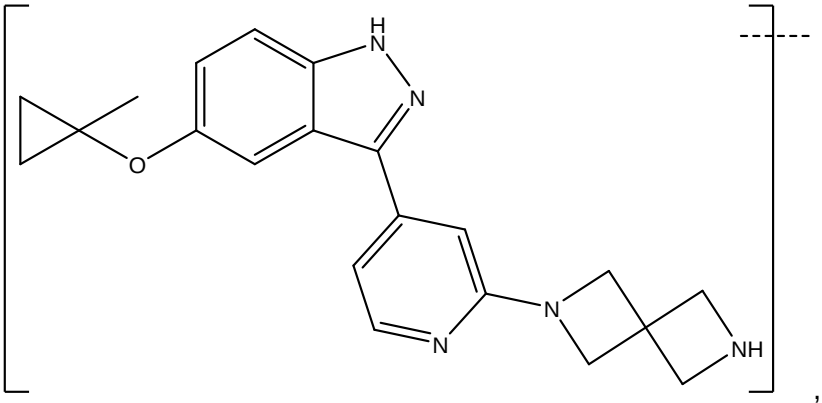
,



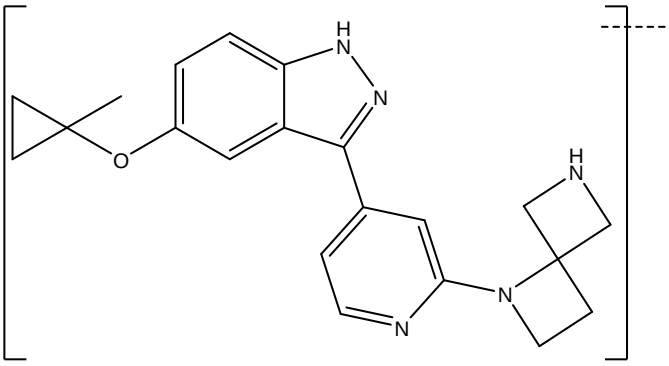
,


H
N
N
O
N
N
N
F

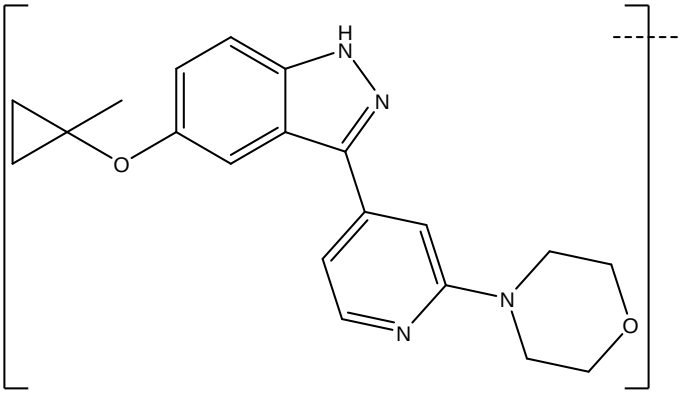
,


H
N
N
O
N
N
NH

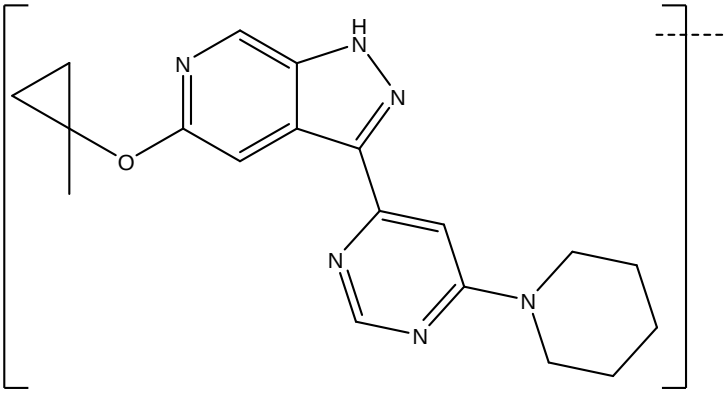
,


H
N
N
O
H
N
N
N

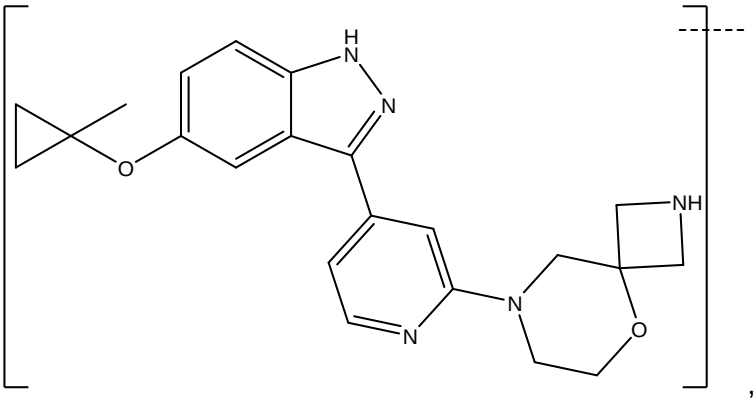
,


H
N
N
O
N
N
O

,



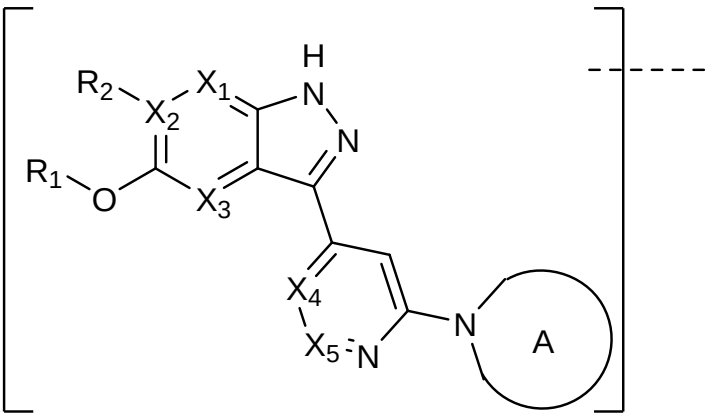
o



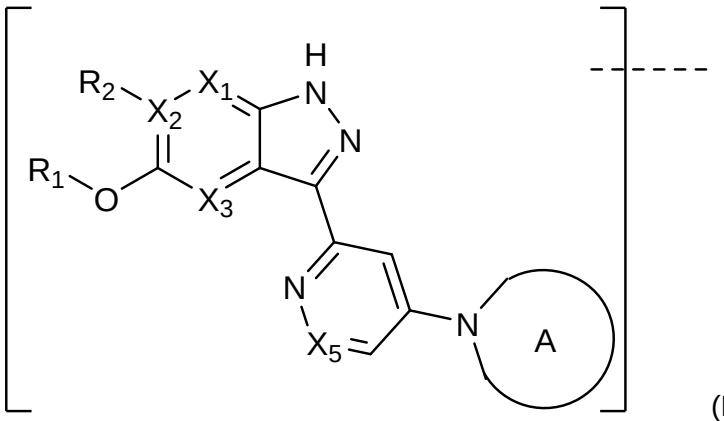
,

en donde ------ indica un sitio de unión de la L o la CLM.

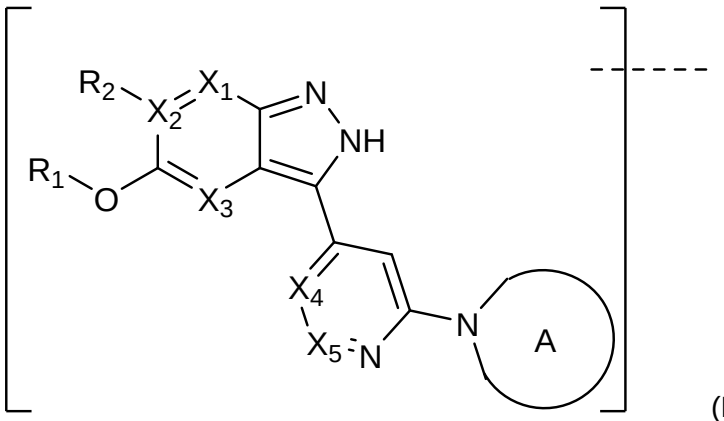
[0199] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, la PTM tiene la estructura química:



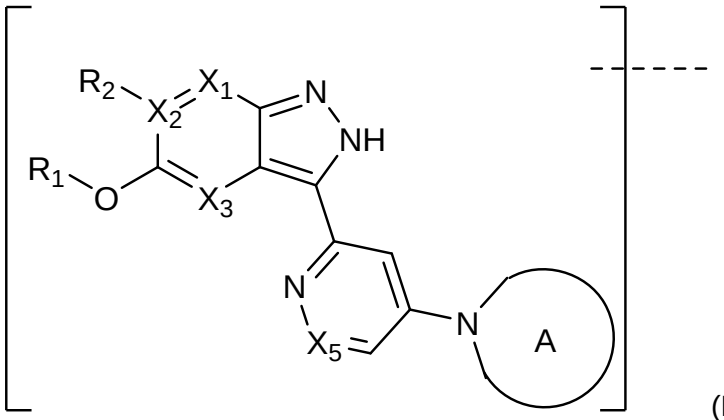
(PTM-IA1),



(PTM-IA2),

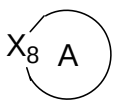
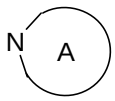
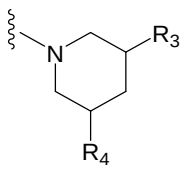
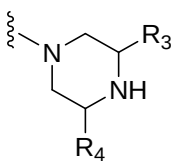
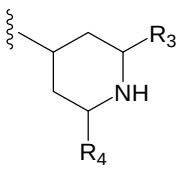
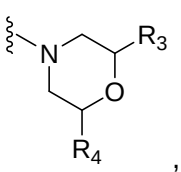
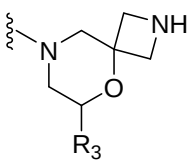
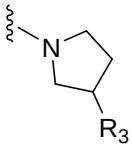
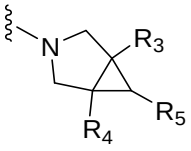
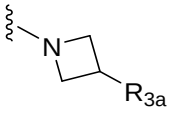
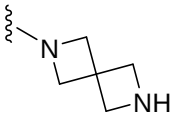
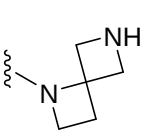
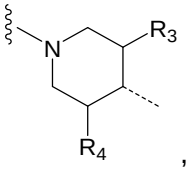


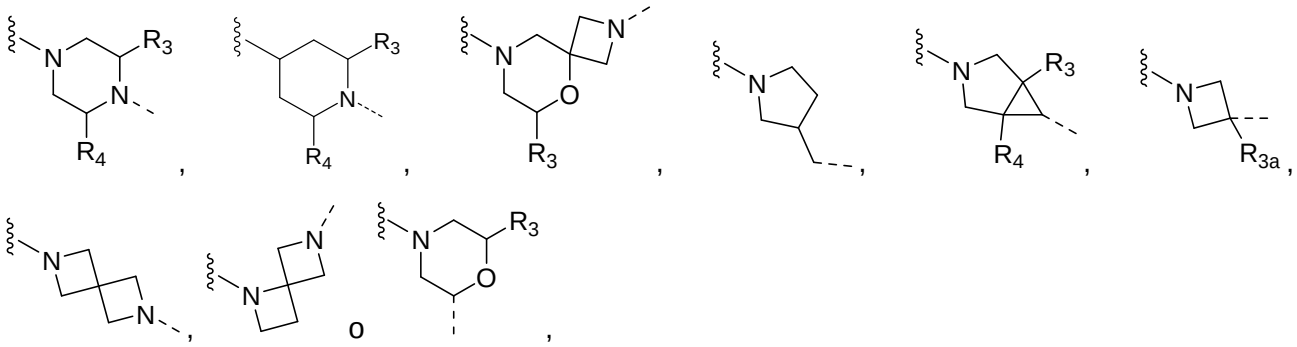
(PTM-IA1) o



(PTM-IA2).

[0200] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, uno o más de:

(a)  o  es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,



en donde:

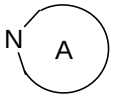
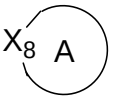
R_3 es H o metilo;

R_{3a} es H, halógeno o metilo;

R_4 es H o metilo;

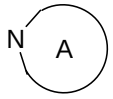
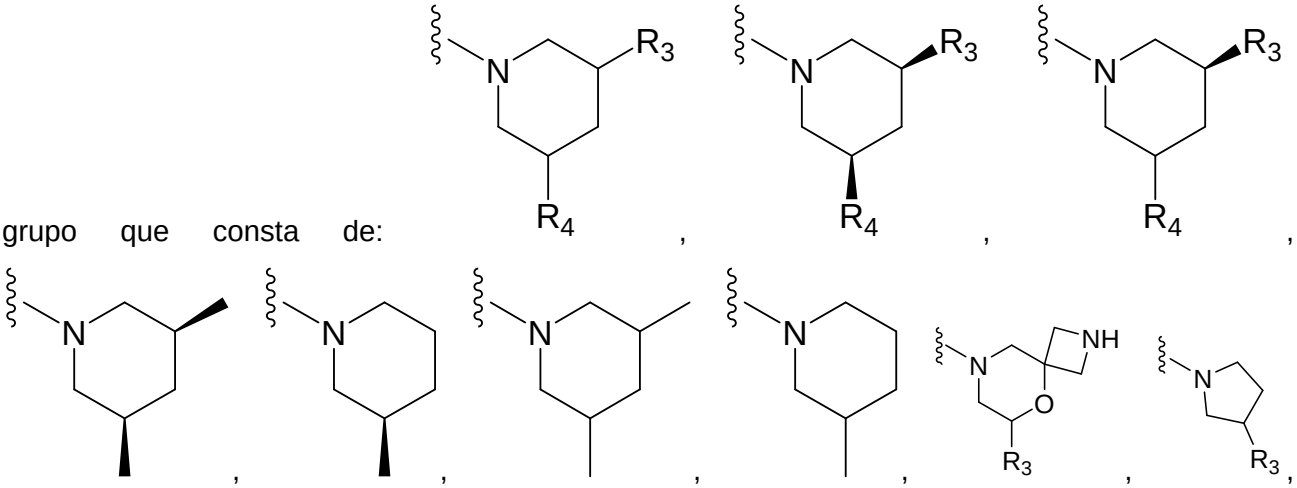
R_5 es H o metilo;

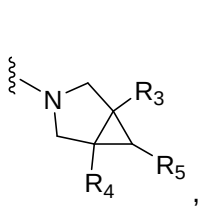
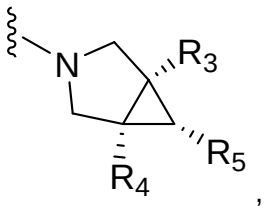
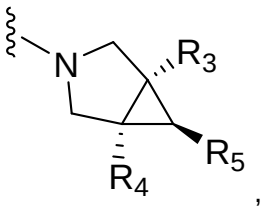
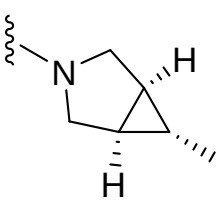
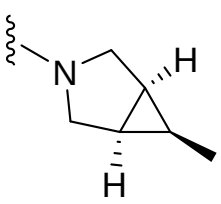
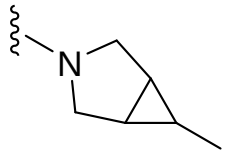
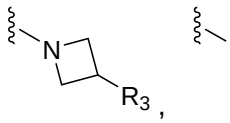
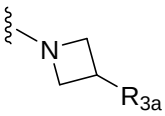
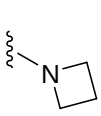
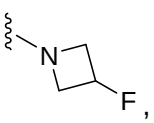
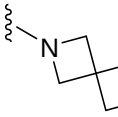
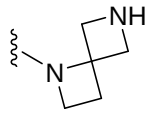
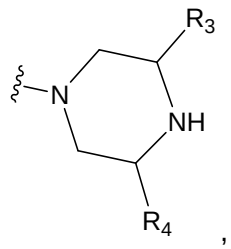
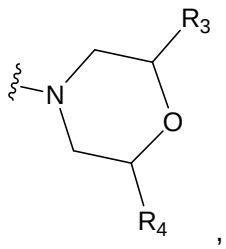
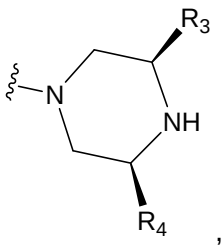
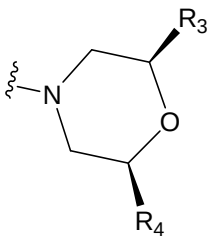
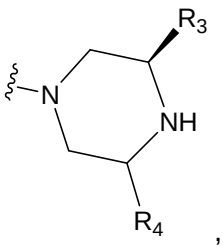
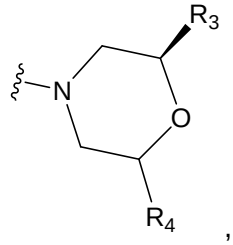
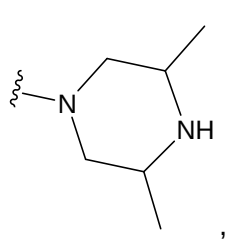
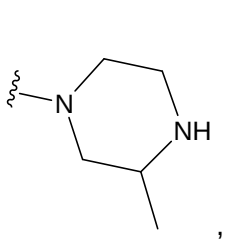
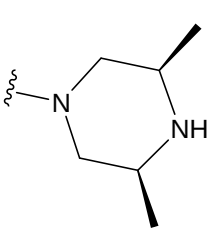
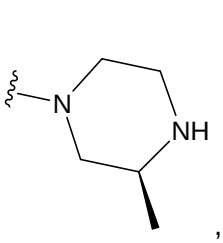
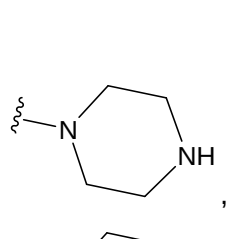
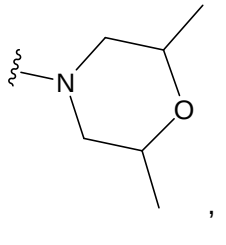
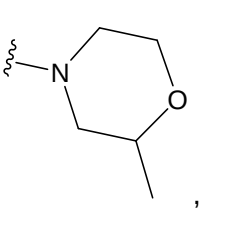
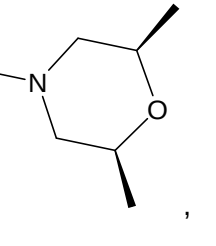
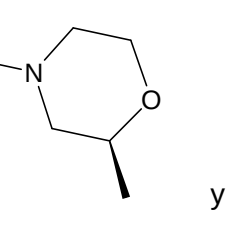
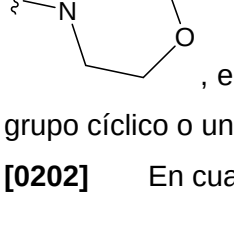
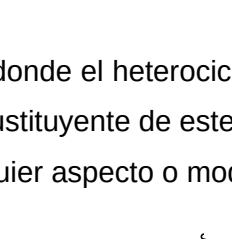
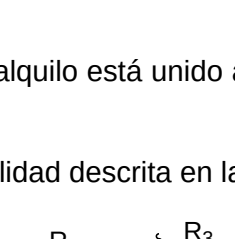
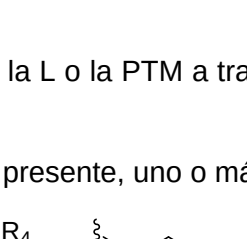
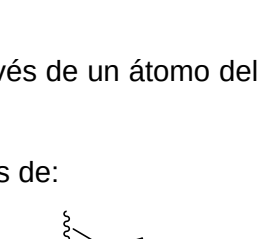
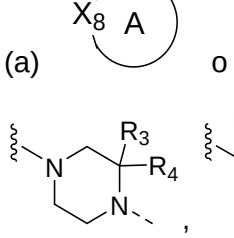
 indica el punto de unión al PTM; y

 indica el punto de unión con la L, y donde no está presente, la  o  está unida a la L a través de un átomo de un N o CH del grupo cíclico, R_3, R_4 o R_5;

(b) R_2 es H o F; o

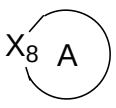
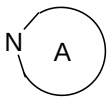
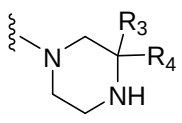
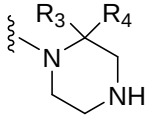
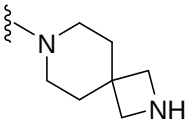
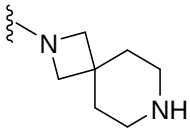
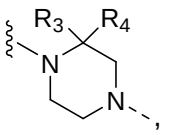
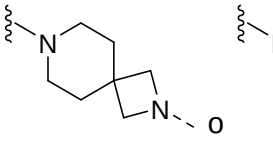
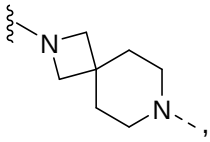
(c) una combinación de estos.

[0201] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente,  se selecciona del grupo que consta de: 

y , en donde el heterocicloalquilo está unido a la L o la PTM a través de un átomo del grupo cíclico o un sustituyente de este.

[0202] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, uno o más de:

(a)  o  es  ,  ,  ,  , ,  ,  o  ,

en donde:

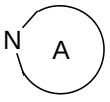
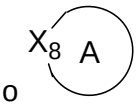
R_3 es H o metilo;

R_{3a} es H, halógeno o metilo;

R_4 es H o metilo;

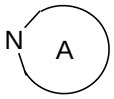
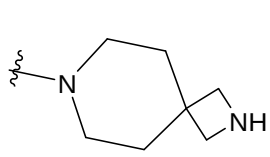
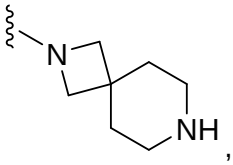
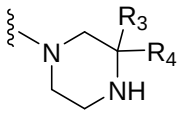
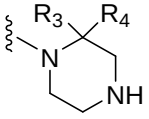
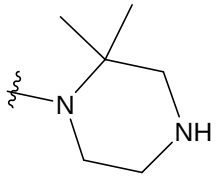
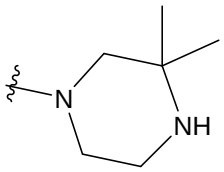
R_5 es H o metilo;

 indica el punto de unión al PTM; y

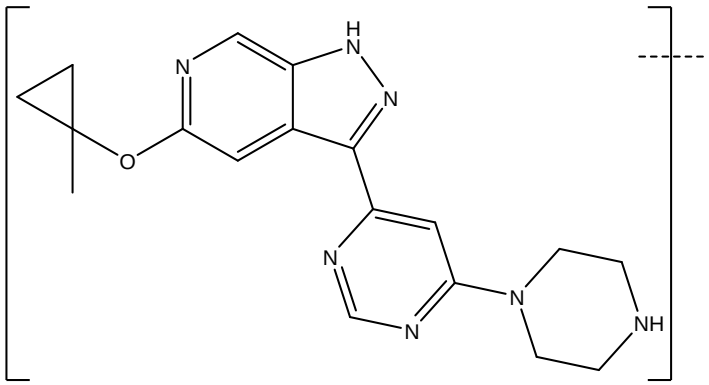
 indica el punto de unión con la L, y donde no está presente, la  o  está unida a la L a través de un átomo de un N o CH del grupo cíclico, R_3 o R_4;

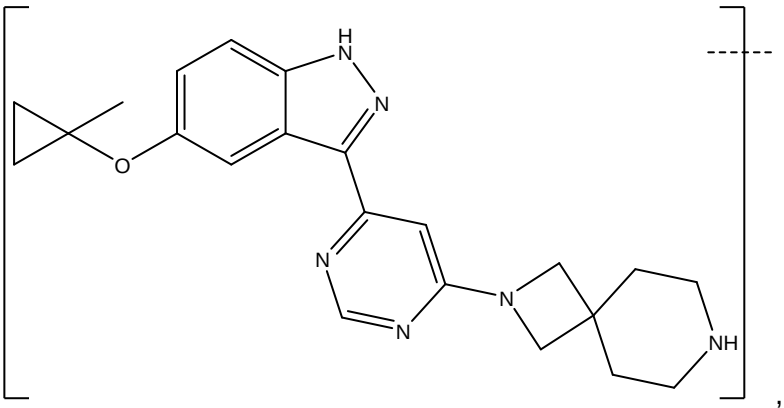
(b) R_2 es H o F; o

(c) una combinación de estos.

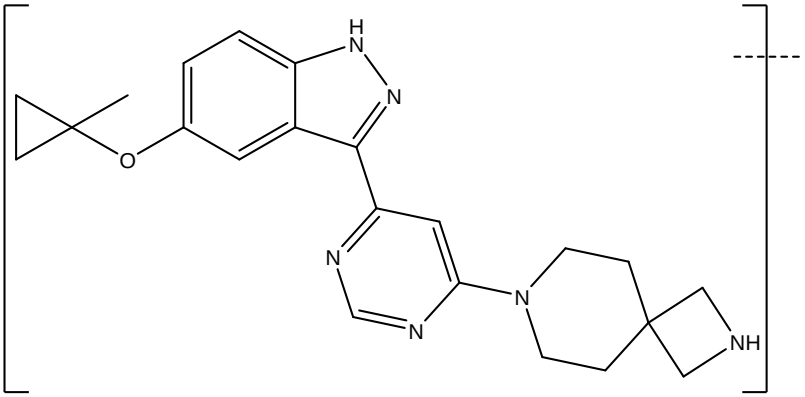
[0203] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente,  se selecciona del grupo que consta de  ,  ,  ,  ,  y  , en donde el heterocicloalquilo está unido a la L o la PTM a través de un átomo del grupo cíclico o un sustituyente de este.

[0204] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, la PTM se representa por la estructura química:

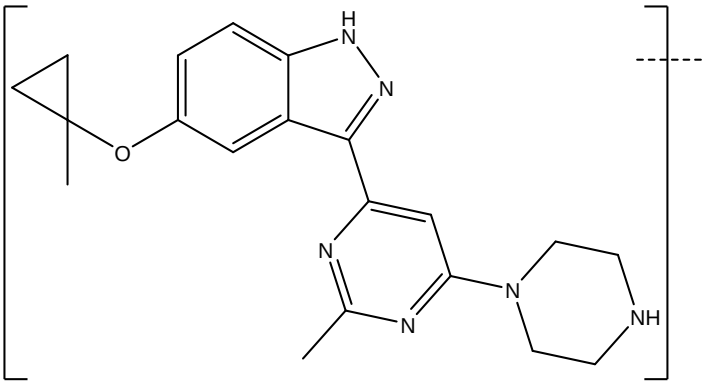
 ,


H
N
N
O
N
N
N
NH

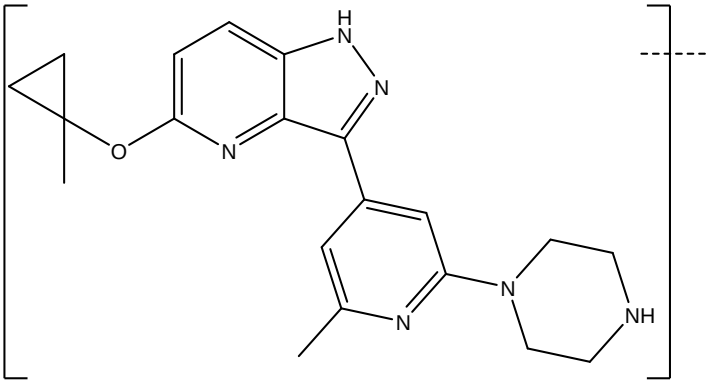
,


H
N
N
O
N
N
N
NH

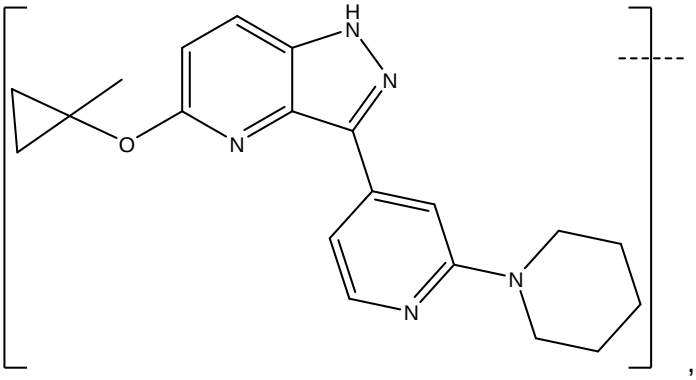
,

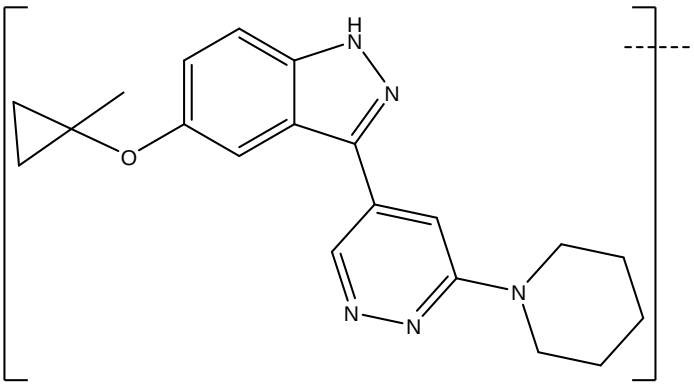

H
N
N
O
N
N
N
NH

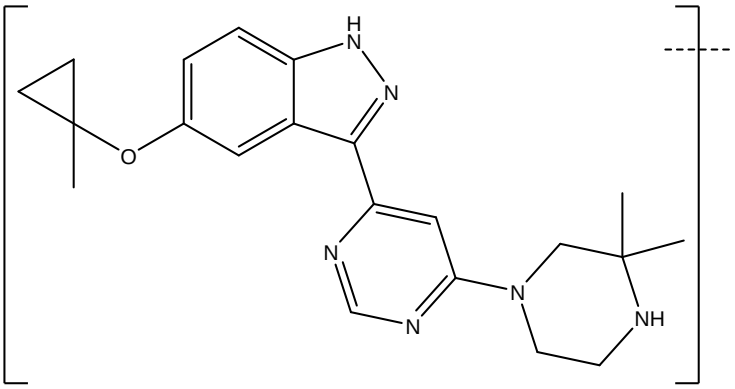
,

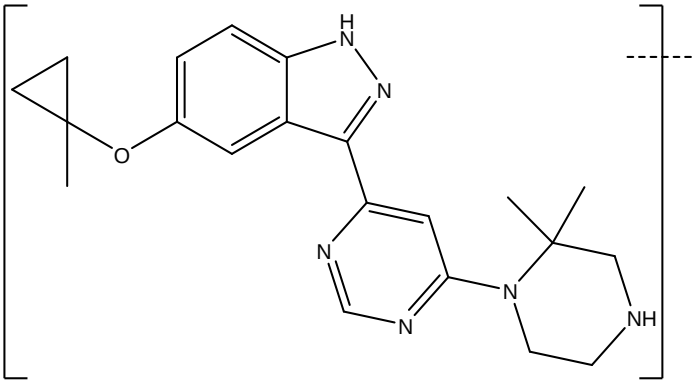

H
N
N
O
N
N
N
NH

,


,


,


o


, en donde ------ indica un sitio de unión de la L o la CLM.

Composiciones terapéuticas

[0205] La presente invención proporciona, además, composiciones farmacéuticas que comprenden cantidades terapéuticamente eficaces de al menos un compuesto bifuncional como se describe en la presente, en combinación con un portador, aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0206] En un aspecto adicional, la descripción proporciona composiciones terapéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto como se describe en la presente o forma de sal de este, y un portador, aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente un agente bioactivo adicional. Las composiciones terapéuticas afectan la degradación de proteínas dirigida en un paciente o sujeto, por ejemplo, un animal tal como un ser humano, y se pueden utilizar para tratar o mejorar estados de enfermedad o afecciones que se modulan mediante la degradación de la proteína diana. En determinadas modalidades, las composiciones terapéuticas como se describen en la presente se pueden utilizar para efectuar la degradación de la proteína para el tratamiento o mejora de enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes o cáncer mediados por LRRK2. En determinadas modalidades adicionales, la enfermedad es PD idiopática, PD asociada a la mutación de LRRK2 (por ejemplo, PD asociada a una o más mutaciones activadoras de LRRK2), tauopatías primarias (por ejemplo, parálisis supranuclear (PSP) o degeneración corticobasal (CBD)), demencia de cuerpos de Lewy, enfermedad de Crohn, lepra (por ejemplo, lepra con reacciones inflamatorias de tipo 1) y/o neuroinflamación.

[0207] En aspectos alternativos, la presente descripción se refiere a un método para tratar un estado de enfermedad o mejorar uno o más síntomas de una enfermedad o afección en un sujeto que lo necesite mediante la degradación de la proteína LRRK2 (por ejemplo, una proteína LRRK2 de tipo salvaje o una proteína mutante de LRRK2 (por ejemplo, una proteína mutante de LRRK2 que incluye una o más mutaciones que se seleccionan de G2019S, I2020T, N1437H, R1441G/C/H e Y1699C) que comprende administrarle a dicho paciente o sujeto una cantidad eficaz, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz, de al menos un compuesto como se describe en la presente, opcionalmente en combinación con un portador, aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente coadministrado con un agente bioactivo adicional, en donde la composición es eficaz para tratar o mejorar la enfermedad o trastorno o uno o más síntomas de este en el sujeto. El método de acuerdo con la presente descripción se puede utilizar para tratar determinados estados de enfermedad, afecciones o síntomas que incluyen enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmunitaria o cáncer, en virtud de la administración de cantidades eficaces de al menos un compuesto descrito en la presente. Por ejemplo, el método de acuerdo con la presente descripción se puede utilizar para tratar uno o más de la enfermedad de Parkinson (PD), PD idiopática, PD asociada con la mutación de LRRK2 (por ejemplo, PD asociada con una o más mutaciones activadoras de LRRK2), tauopatías primarias (por ejemplo, parálisis supranuclear (PSP) o

degeneración corticobasal (CBD)), demencia del cuerpo de Lewy, enfermedad de Crohn, lepra (por ejemplo, lepra con reacciones inflamatorias tipo 1) y neuroinflamación (tal como se observa en la enfermedad de Alzheimer, PD, esclerosis múltiple, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal, etc.).

[0208] La presente descripción incluye además composiciones farmacéuticas que comprenden una sal farmacéuticamente aceptable, en particular, sales de adición de ácido o base de los compuestos como se describen en la presente. Los ácidos que se utilizan para preparar las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados anteriormente útiles de acuerdo con este aspecto son aquellos que forman sales de adición de ácido no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como las sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, acetato, lactato, citrato, citrato ácido, tartrato, bitartrato, succinato, maleato, fumarato, gluconato, sacarato, benzoato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato [es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)], entre muchos otros.

[0209] Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables también se pueden usar para producir formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la presente descripción. Las bases químicas que se pueden utilizar como reactivos para preparar sales de bases farmacéuticamente aceptables de los presentes compuestos son aquellas que forman sales de bases no tóxicas con dichos compuestos. Dichas sales básicas no tóxicas incluyen, de modo no taxativo, aquellas derivadas de dichos cationes farmacológicamente aceptables tales como cationes de metales alcalinos (por ejemplo, potasio y sodio) y cationes de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio, zinc y magnesio), amonio o sales de adición de amina solubles en agua tales como N-metilglucamina-(meglumina) y las sales de alcanolamonio inferior y otras sales básicas de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables, entre otras.

[0210] Los compuestos como se describen en la presente se pueden administrar, de acuerdo con la descripción, en dosis únicas o divididas por vía oral, parenteral o tópica. La administración del compuesto activo puede variar de continua (goteo intravenoso) a varias administraciones orales por día (por ejemplo, Q.I.D.) y puede incluir administración oral, tópica, parenteral, intramuscular, intravenosa, subcutánea, transdérmica (que puede incluir un agente de mejora de la penetración), bucal, sublingual, intranasal, intraocular, intratecal, vaginal y en supositorios, entre otras vías de administración. El término «parenteral», tal como se usa en la presente, incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intra-sinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. Los comprimidos orales con recubrimiento entérico también se pueden usar para mejorar la biodisponibilidad de los compuestos a partir de una vía de administración oral. La forma de dosificación más eficaz dependerá de la

farmacocinética del agente particular elegido, así como del tipo, ubicación y gravedad de la enfermedad, afección o síntoma, y de la salud del paciente. También se puede usar la administración de compuestos de acuerdo con la presente descripción como pulverizaciones, nieblas o aerosoles para administración intranasal, intratraqueal o pulmonar. Por lo tanto, la presente descripción también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de compuesto como se describe en la presente, opcionalmente en combinación con un portador, aditivo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de acuerdo con la presente descripción se pueden administrar en formas de liberación inmediata, liberación intermedia o liberación sostenida o controlada. Las formas de liberación sostenida o controlada se administran preferentemente por vía oral, pero también en supositorios y formas transdérmicas u otras formas tópicas. Las inyecciones intramusculares en forma liposomal o en formulación de depósito también se pueden usar para controlar o mantener la liberación del compuesto en un sitio de inyección.

[0211] Las composiciones como se describen en la presente se pueden formular de una manera convencional usando uno o más portadores farmacéuticamente aceptables y también se pueden administrar en formulaciones de liberación controlada. Los portadores farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en estas composiciones farmacéuticas incluyen, de modo no taxativo, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias amortiguadoras tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de prolamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana, y combinaciones de estos.

[0212] Las formas inyectables estériles de las composiciones como se describen en la presente pueden ser suspensiones acuosas u oleaginosas. Estas suspensiones se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1, 3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo blando que incluya monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, como el ácido oleico y sus derivados de glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, al igual que los aceites naturales

farmacéuticamente aceptables, como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como Ph. Alcohol Helv o similar.

[0213] Las composiciones farmacéuticas como se describen en la presente se pueden administrar por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable que incluye, de modo no taxativo, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los portadores que se usan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz, entre otros conocidos en la técnica. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo puede combinarse con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también se pueden agregar ciertos agentes edulcorantes, saborizantes o colorantes. También se añaden típicamente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio.

[0214] De manera alternativa, las composiciones farmacéuticas como se describen en la presente se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal. Estos se pueden preparar mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado, que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

[0215] Las composiciones farmacéuticas como se describe en la presente también se pueden administrar por vía tópica. Para aplicaciones tópicas, la composición farmacéutica se puede formular en un parche transdérmico, que puede ser un parche de depósito o un parche de matriz que comprende el compuesto activo combinado con uno o más portadores, amortiguadores, potenciadores de absorción y que proporciona de 1 día a dos semanas de administración continua.

[0216] De manera alternativa, las composiciones farmacéuticas de la presente descripción se pueden formular en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Los portadores para la administración tópica de los compuestos de la presente descripción incluyen, de modo no taxativo, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua.

[0217] De manera alternativa, las composiciones farmacéuticas de la presente descripción se pueden formular en una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores adecuados incluyen, de modo no taxativo, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

[0218] De manera alternativa, las composiciones farmacéuticas de la presente descripción se pueden formular para uso oftálmico. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas se pueden formular como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica de pH ajustado o,

preferentemente, como soluciones en solución salina estéril isotónica de pH ajustado, ya sea con o sin un conservante tal como cloruro de bencilalconio. De manera alternativa, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en una pomada tal como vaselina.

[0219] Las composiciones farmacéuticas como se describen en la presente también se pueden administrar mediante aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas 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 absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

[0220] La cantidad de ingrediente farmacéutico activo en una composición farmacéutica como se describe en la presente que se puede combinar con los materiales portadores para producir una forma de dosificación única variará dependiendo de la condición del sujeto y la enfermedad, condición o síntoma tratado, el modo particular de administración y la condición del sujeto. Preferentemente, las composiciones deben formularse para contener entre aproximadamente 0,05 miligramos y aproximadamente 750 miligramos o más, más preferentemente de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 600 miligramos, e incluso más preferentemente de aproximadamente 10 miligramos a aproximadamente 500 miligramos de ingrediente activo, solo o en combinación con otro compuesto de acuerdo con la presente descripción.

[0221] También debe entenderse que una dosificación y un régimen de tratamiento específicos para cualquier paciente particular dependerán de una variedad de factores, que incluyen la actividad y biodisponibilidad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos y el criterio del médico tratante y la gravedad de la enfermedad o afección particular que se está tratando.

[0222] Un paciente o sujeto que necesite terapia usando compuestos de acuerdo con los métodos descritos en la presente se puede tratar mediante la administración al paciente (sujeto) de una cantidad eficaz del compuesto de acuerdo con la presente descripción dependiendo de la sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, opcionalmente en un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable, ya sea solo o en combinación con otro agente terapéutico conocido.

[0223] En determinados aspectos, el compuesto activo se combina con el portador o diluyente farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz para la indicación deseada, sin causar un grado indebido de efectos tóxicos graves en el paciente tratado. Una dosis preferida del compuesto activo para todas las afecciones mencionadas en la presente está en el intervalo de aproximadamente 10 nanogramos por kilogramo (ng/kg) a 300 miligramos por kilogramo (mg/kg), preferentemente de 0,1 a 100 mg/kg por día, más generalmente de 0,5 a aproximadamente 25 mg por kilogramo de peso corporal del

receptor/paciente por día. Una dosificación tópica típica variará de 0,01-5 % p/p en un portador adecuado.

[0224] En determinados aspectos, el compuesto se administra convenientemente en cualquier forma de dosificación unitaria adecuada, que incluye, de modo no taxativo, una forma de dosificación que contiene menos de 1 miligramo (mg), 1 mg a 3000 mg o 5 mg a 500 mg de ingrediente activo por forma de dosificación unitaria. Una dosis oral de aproximadamente 25 mg-250 mg a menudo es conveniente.

[0225] En determinados aspectos, el ingrediente activo se administra preferentemente para lograr concentraciones plasmáticas máximas del compuesto activo de aproximadamente 0,00001-30 milimoles (mM), preferentemente de aproximadamente 0,1-30 micromoles (μM). Esto se puede lograr, por ejemplo, mediante la inyección intravenosa de una solución o formulación del ingrediente activo, opcionalmente en solución salina, o un medio acuoso o administrado como un bolo del ingrediente activo. La administración oral también puede ser apropiada para generar concentraciones plasmáticas efectivas de agente activo.

[0226] La concentración de compuesto activo en la composición de fármaco dependerá de las tasas de absorción, distribución, inactivación y excreción del fármaco, así como de otros factores conocidos para los expertos en la técnica. Cabe señalar que los valores de dosificación también variarán con la gravedad de la afección que se va a aliviar. Debe entenderse además que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse a lo largo del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de concentración establecidos en la presente son solo ejemplares y no pretenden limitar el alcance o la práctica de la composición reivindicada. El ingrediente activo se puede administrar de una vez, o se puede dividir en una cantidad de dosis más pequeñas que se administrarán en intervalos de tiempo variables.

[0227] Las composiciones orales generalmente incluirán un diluyente inerte o un portador comestible. Se pueden encerrar en cápsulas de gelatina o comprimir en comprimidos. Con el fin de la administración terapéutica oral, el compuesto activo o su derivado de profármaco se puede incorporar con excipientes y se puede usar en forma de comprimidos, trociscos o cápsulas. Los agentes aglutinantes y/o materiales adyuvantes farmacéuticamente compatibles se pueden incluir como parte de la composición.

[0228] Los comprimidos, píldoras, cápsulas, trociscos y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente dispersante tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio o Sterotes; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal

como sacarosa o sacarina; o un agente aromatizante tal como menta, salicilato de metilo o aroma de naranja. Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula, puede contener, además del material del tipo anterior, un portador líquido tal como un aceite graso. Además, las formas unitarias de dosificación pueden contener varios otros materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, recubrimientos de azúcar, goma laca o agentes entéricos.

[0229] El compuesto activo o la sal farmacéuticamente aceptable de este se puede administrar como un componente de un elixir, suspensión, jarabe, oblea, goma de mascar o similares. Un jarabe puede contener, además de los compuestos activos, sacarosa como agente edulcorante y ciertos conservantes, tintes y colorantes y sabores.

[0230] El compuesto activo o sales farmacéuticamente aceptables de este también se pueden mezclar con otros materiales activos que no alteren la acción deseada, o con materiales que complementen la acción deseada, tales como agentes anticancerígenos, como se describe en la presente, entre otros. En determinados aspectos preferidos de la descripción, uno o más compuestos de acuerdo con la presente descripción se coadministran con otro agente bioactivo, tal como un agente contra el cáncer o un agente de cicatrización de heridas, que incluye un antibiótico, como se describe de otro modo en la presente.

[0231] Las soluciones o suspensiones utilizadas para la aplicación parenteral, intradérmica, subcutánea o tópica pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros solventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético; amortiguadores tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. La preparación parenteral se puede encerrar en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples hechos de vidrio o plástico.

[0232] Si se administra por vía intravenosa, los portadores preferidos son solución salina fisiológica o solución salina amortiguada con fosfato (PBS).

[0233] En cualquier aspecto o modalidad, los compuestos activos se preparan con portadores que protegerán el compuesto contra eliminación rápida del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, que incluye implantes y sistemas de administración microencapsulados. Se pueden usar polímeros biodegradables y biocompatibles, tales como acetato de etileno y vinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Los métodos para la preparación de dichas formulaciones serán evidentes para los expertos en la técnica.

[0234] Las suspensiones liposomales también pueden ser portadores farmacéuticamente aceptables. Estos pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, como se describe en la patente estadounidense n.° 4.522.811 (que se

incorpora a la presente mediante referencia en su totalidad). Por ejemplo, las formulaciones de liposomas se pueden preparar disolviendo los lípidos apropiados (tales como estearoil fosfatidil etanolamina, estearoil fosfatidil colina, araquidoil fosfatidil colina y colesterol) en un solvente inorgánico que luego se evapora, dejando atrás una película delgada de lípido seco en la superficie del recipiente. Luego se introduce una solución acuosa del compuesto activo en el recipiente. A continuación, el recipiente se agita a mano para liberar el material lipídico de los lados del recipiente y para dispersar los agregados lipídicos, formando así la suspensión liposomal.

[0235] **Métodos terapéuticos**

[0236] En un aspecto adicional, la descripción proporciona métodos terapéuticos que comprenden la administración de una cantidad eficaz de un compuesto como se describe en la presente o una forma de sal de este, y un portador farmacéuticamente aceptable. Los métodos terapéuticos son útiles para efectuar la degradación de proteínas en un paciente o sujeto que lo necesite, por ejemplo, un animal tal como un ser humano, para tratar o mejorar un estado de enfermedad, afección o síntoma relacionado que puede tratarse a través de la degradación de proteínas dirigida.

[0237] Los términos «tratar», «que trata» y «tratamiento», etc., tal como se usan en la presente, se refieren a cualquier acción que proporciona un beneficio a un paciente para el cual se pueden administrar los compuestos de la presente, lo que incluye el tratamiento de cualquier estado de enfermedad, afección o síntoma relacionado con la proteína a la cual se unen los compuestos de la presente. Los estados o afecciones de enfermedad, incluido el cáncer, que se pueden tratar usando compuestos de acuerdo con la presente descripción se establecen anteriormente en la presente.

[0238] La descripción proporciona métodos terapéuticos para efectuar la degradación de proteínas de interés para el tratamiento o mejora de una enfermedad, por ejemplo, enfermedad de Parkinson (PD), tauopatías primarias, demencia de cuerpos de Lewy, enfermedad de Crohn, lepra y/o neuroinflamación (tal como se observa en . En cualquier aspecto o modalidad, la enfermedad es PD idiopática, PD asociada a la mutación de LRRK2 (por ejemplo, PD asociada a una o más mutaciones activadoras de LRRK2), PSP, CBD, lepra con reacciones inflamatorias tipo 1, enfermedad de Alzheimer, PD, esclerosis múltiple, lesión cerebral traumática y/o lesión de la médula espinal. Como tal, en otro aspecto, la descripción proporciona un método para ubiquitinar/ degradar una proteína diana en una célula. En determinadas modalidades, el método comprende administrar un compuesto bifuncional de la invención. El control o la reducción de los niveles de proteínas específicas en las células de un sujeto como se proporciona por la presente descripción proporciona tratamiento de un estado de enfermedad, afección o síntoma. En cualquier aspecto o modalidad, el método comprende administrarle una cantidad eficaz de un compuesto como se describe en la presente, que incluye opcionalmente un excipiente, portador, adyuvante, otro agente bioactivo o

combinación de estos farmacéuticamente aceptable.

[0239] En modalidades adicionales, la descripción proporciona métodos para tratar o mejorar una enfermedad, trastorno o síntoma de este en un sujeto o un paciente, por ejemplo, un animal tal como un ser humano, que comprende administrarle a un sujeto que lo necesite una composición que comprende una cantidad eficaz, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz, de un compuesto como se describe en la presente o forma de sal de este, y un excipiente, portador, adyuvante, otro agente bioactivo farmacéuticamente aceptable o combinación de estos, en donde la composición es eficaz para tratar o mejorar la enfermedad o trastorno o síntoma de este en el sujeto.

[0240] En otro aspecto, la descripción proporciona métodos para identificar los efectos de la degradación de proteínas de interés en un sistema biológico mediante el uso de compuestos de acuerdo con la presente descripción.

[0241] En otro aspecto, la descripción proporciona un proceso para elaborar una molécula que puede causar la degradación de LRRK2 en una célula, que comprende las etapas de: (i) proporcionar una micromolécula que se une a la LRRK2 o una forma mutada de esta; (ii) proporcionar un resto de unión a ligasa de ubiquitina E3 (ULM), preferentemente una CLM tal como talidomida, pomalidomida, lenalidomida o un análogo de esta; y (iii) acoplar covalentemente la micromolécula de la etapa (i) a la ULM de la etapa (ii) mediante un grupo de enlace químico (L) para formar un compuesto que se une tanto a una ligasa de ubiquitina E3 de cereblón como a la proteína LRRK2 y/o forma mutada en la célula, de modo que la ligasa de ubiquitina E3 de cereblón esté cerca de, y ubiquitine la proteína LRRK2 unida a esta, de modo que la LRRK2 ubiquitinada se degrade luego.

[0242] En otro aspecto, la descripción proporciona un método para detectar si una molécula puede desencadenar la degradación de una proteína LRRK2 en una célula, el método comprende las etapas de: (i) proporcionar una molécula para la cual se va a detectar la capacidad de desencadenar la degradación de la proteína LRRK2 en una célula, dicha molécula comprende la estructura: CLM-L-PTM, donde CLM es un resto de unión a ubiquitina ligasa de cereblón E3 capaz de unirse a una ubiquitina ligasa de cereblón E3 en una célula, donde CLM es talidomida, pomalidomida, lenalidomida o un análogo de estas; PTM es un resto de direccionamiento de proteína, que es una micromolécula que se une a LRRK2 y/o una forma de LRRK mutada de esta, donde dicho LRRK2 tiene al menos un residuo de lisina disponible para ser ubiquitinado por una ubiquitina ligasa de cereblón E3 unida a la CLM de la molécula; y L es un grupo de enlace químico que une covalentemente el CLM a la PTM para formar la molécula; (ii) incubar una célula que expresa la proteína LRRK2 en presencia de la molécula de la etapa (i); y (iii) detectar si la proteína LRRK2 en la célula se ha degradado.

[0243] En cualquiera de los aspectos o modalidades descritos en la presente, la micromolécula capaz de unirse a LRRK2 es una micromolécula que se une a LRRK2. En determinadas

modalidades, la micromolécula que se une a LRRK2 es tal como se describe en la presente.

[0244] En otro aspecto de dicho tratamiento, la presente descripción proporciona un método para tratar a un paciente humano que necesite dicho tratamiento de un estado de enfermedad, afección o síntoma relacionado causalmente con LRRK2, y/o la forma, expresión, sobreexpresión, mutación, agregación, acumulación, plegamiento erróneo o desregulación mutada de LRRK2, donde la degradación de la proteína LRRK2 producirá un efecto terapéutico en el paciente, el método comprende administrarle al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente descripción, opcionalmente en combinación con otro agente bioactivo.

[0245] En otro aspecto de dicho tratamiento, la presente descripción proporciona un método para tratar a un paciente humano que necesite dicho tratamiento de un estado de enfermedad, afección o síntoma relacionado causalmente con la expresión, sobreexpresión, mutación, agregación, acumulación, plegamiento erróneo o desregulación de alfa-sinucleína, donde la degradación de la proteína LRRK2 y/o la forma mutada de esta producirá un efecto terapéutico en el paciente, el método comprende administrarle al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente descripción, opcionalmente en combinación con otro agente bioactivo.

[0246] En otro aspecto de dicho tratamiento, la presente descripción proporciona un método para tratar a un paciente humano que necesite dicho tratamiento de un estado de enfermedad, afección o síntoma relacionado causalmente con la expresión, sobreexpresión, mutación, agregación, plegamiento erróneo o desregulación de alfa-sinucleína, donde la degradación de la proteína LRRK2 y/o la forma mutada de esta producirá un efecto terapéutico en el paciente, el método comprende administrarle al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente descripción, opcionalmente en combinación con otro agente bioactivo.

[0247] En otro aspecto de dicho tratamiento, la presente descripción proporciona un método para tratar a un paciente humano que necesite dicho tratamiento de un estado de enfermedad, afección o síntoma relacionado causalmente con la expresión, sobreexpresión, mutación, agregación, plegamiento erróneo o desregulación de Tau, donde la degradación de la proteína LRRK2 y/o la forma mutada de esta producirá un efecto terapéutico en el paciente, el método comprende administrarle al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente descripción, opcionalmente en combinación con otro agente bioactivo.

[0248] El estado de enfermedad, condición o síntoma puede ser causado por un agente microbiano u otro agente exógeno tal como un virus, bacteria, hongo, protozoo u otro microbio, o puede ser un estado de enfermedad, que es causado por la expresión, sobreexpresión, mutación, mal plegamiento o desregulación de la proteína, que conduce a un estado de enfermedad, condición o síntoma.

[0249] En otro aspecto, la presente descripción proporciona un método para tratar o mejorar al

menos un síntoma de una enfermedad o afección en un sujeto, que comprende las etapas de: proporcionar un sujeto identificado como que tiene un síntoma de una enfermedad o afección causalmente relacionada con la expresión, sobreexpresión, mutación, plegamiento erróneo o desregulación de la proteína LRRK2 y/o forma mutada de la misma en el sujeto, y el síntoma de la enfermedad o afección se trata o mejora mediante la degradación de la proteína LRRK2 y/o forma mutada de la misma en células del sujeto; y administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que comprende una micromolécula de la presente invención de modo que la proteína LRRK2 y/o forma mutada de la misma se degrade, tratando o mejorando de este modo al menos un síntoma de una enfermedad o afección en el sujeto.

[0250] El término "estado o condición de enfermedad" se utiliza para describir cualquier estado o condición de enfermedad en donde se produce la sobreexpresión, mutación, plegamiento erróneo o desregulación de la expresión de proteínas (por ejemplo, la cantidad de proteína expresada en un paciente es elevada) y donde la degradación de la proteína LRRK2 y/o su forma mutada para reducir o estabilizar el nivel de proteína LRRK2 (ya sea mutada o no) en un paciente proporciona una terapia beneficiosa o alivio de los síntomas a un paciente que lo necesite. En determinadas instancias, el estado, afección o síntoma de la enfermedad puede curarse.

[0251] El estado de enfermedad, afección o síntoma que se puede tratar usando compuestos de acuerdo con la presente descripción incluye, por ejemplo, enfermedad de Parkinson (PD), PD idiopática, PD asociada a la mutación de LRRK2 (por ejemplo, PD asociada a una o más mutaciones activadoras de LRRK2), tauopatías primarias (por ejemplo, parálisis supranuclear (PSP) o degeneración corticobasal (CBD)), demencia por cuerpos de lewy, enfermedad de Crohn, lepra (por ejemplo, lepra con reacciones inflamatorias de tipo 1) y/o neuroinflamación (tal como se observa en la enfermedad de Alzheimer, PD, esclerosis múltiple, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal, etc.).

[0252] El término «agente bioactivo» se utiliza para describir un agente, distinto de un compuesto de acuerdo con la presente descripción, que se utiliza en combinación con un compuesto de la presente como un agente con actividad biológica para ayudar a efectuar una terapia, inhibición y/o prevención/profilaxis previstas para las que se utilizan los compuestos de la presente. Los agentes bioactivos preferidos para su uso en la presente incluyen aquellos agentes que tienen actividad farmacológica similar a aquella para la cual se usan o administran los presentes compuestos e incluyen, por ejemplo, agentes anticancerígenos, agentes antivirales, que incluyen especialmente agentes anti-VIH y agentes anti-HCV, agentes antimicrobianos, agentes antifúngicos, etc.

[0253] El término «agente antienfermedad autoinmunitaria adicional» se usa para describir un agente terapéutico antienfermedad autoinmunitaria, que puede combinarse con un compuesto de

acuerdo con la presente descripción para tratar una enfermedad autoinmunitaria. Estos agentes incluyen, por ejemplo, infliximab, tofacitinib, baricitinib, secukinumab, adalimumab, etanercept, golimumab, certolizumab pepol, fármacos antiproliferativos (por ejemplo, micofenolato mofetilo) y corticosteroides.

[0254] La expresión «derivado farmacéuticamente aceptable» se usa a lo largo de la memoria descriptiva para describir cualquier forma de profármaco farmacéuticamente aceptable (tal como un éster, amida u otro grupo profármaco) que, tras la administración a un paciente, proporciona directa o indirectamente el presente compuesto o un metabolito activo del presente compuesto.

[0255] **EJEMPLOS**

[0256] ABREVIATURAS

ACN	Acetonitrilo
AcOH	ácido acético
Boc	*terc*-butoxicarbonilo
dba	Dibencilidenacetona
DBU	1,8-Diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	Diclorometano
DMA	Dimetilacetamida
DME	Dimetoxietano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMAC/DMA	Dimetilacetamida
DIEA	N, N-diisopropiletilamina
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
EtOAc/EA	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
FA	Ácido fórmico
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
Hz	Hertz
IBX	Ácido 2-yodoxibenzoico
LAH	Hidruro de litio y aluminio
LMCS	Cromatografía líquida / espectrometría de masas
LiHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de litio
MHz	Megahertz
NBS	N-Bromosuccinimida
NCS	N-Clorosuccinimida

NMR	Resonancia magnética nuclear
NMP	N-metil-2-pirrolidona
MeOH	Metanol
MPLC	Cromatografía líquida de media presión
MTBE	Metil terc-butil éter
PE	Éter de petróleo
Psi	Libra-fuerza por pulgada cuadrada
TA o t.a.	Temperatura ambiente
SFC	Cromatografía de fluidos supercríticos
TEA	TRIETILAMINA
THF	Tetrahidrofurano
TFA	Ácido trifluoroacético
TLC	Cromatografía en capa fina
TMS	Trimetilsilil
*	número de repeticiones

[0257] **Enfoque sintético general**

[0258] La realización sintética y la optimización de las moléculas bifuncionales como se describe en la presente se pueden abordar de forma escalonada o modular. Por ejemplo, la identificación de compuestos que se unen a la proteína diana, es decir, LRRK2, puede implicar campañas de detección de rendimiento alto o medio si no hay ligandos adecuados disponibles inmediatamente. No es inusual que los ligandos iniciales requieran ciclos de diseño y optimización iterativos para mejorar los aspectos subóptimos identificados por los datos de ensayos in vitro y farmacológicos y/o ADMET adecuados. Parte de la campaña de optimización/SAR sería sondear las posiciones del ligando que son tolerantes a la sustitución y que podrían ser lugares adecuados en los que unir el grupo de enlace químico mencionado anteriormente en la presente. Cuando se dispone de datos estructurales cristalográficos o de NMR, estos se pueden usar para enfocar dicho esfuerzo sintético.

[0259] De manera muy análoga, se pueden identificar y optimizar ligandos para una ligasa E3.

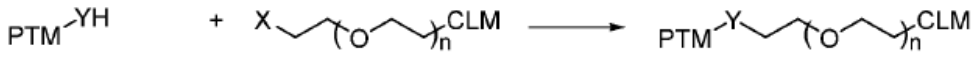
[0260] Con PTM y ULM (por ejemplo, CLM) en la mano, un experto en la técnica puede usar métodos sintéticos conocidos para su combinación con o sin un grupo o grupos de enlace químico. Los grupos de enlace químico se pueden sintetizar con una variedad de composiciones, longitudes y flexibilidad y funcionalizarse de modo que los grupos PTM y ULM se puedan unir secuencialmente a los extremos distales del enlazador. Por lo tanto, se puede realizar y perfilar una biblioteca de moléculas bifuncionales en estudios farmacológicos y ADMET/PK in vitro e in vivo. Al igual que con los grupos PTM y ULM, las moléculas bifuncionales finales pueden someterse a ciclos de diseño y optimización iterativos para identificar moléculas con propiedades deseables.

[0261] En algunos casos, se pueden requerir estrategias de grupos protectores y/o interconversiones de grupos funcionales (FGI) para facilitar la preparación de los materiales deseados. Tales procesos químicos son bien conocidos por el químico orgánico sintético y muchos de estos se pueden encontrar en textos como "Greene 's Protective Groups in Organic Synthesis" Peter G. M. Wuts y Theodora W. Greene (Wiley), y "Organic Synthesis: The Disconnection Approach" Stuart Warren y Paul Wyatt (Wiley).

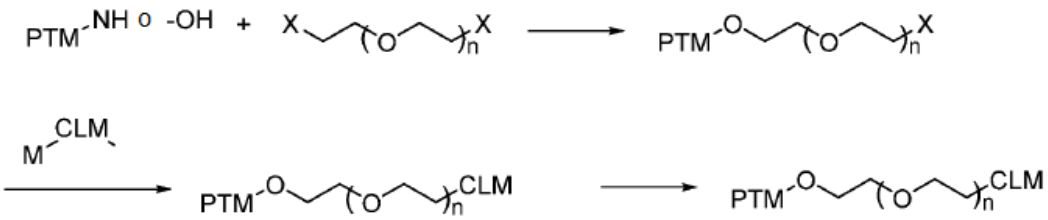
[0262] **<u>Procedimientos sintéticos</u>**

[0263] **Esquema sintético general**

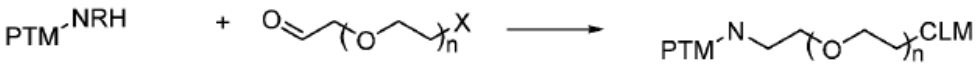
Esquema 1:



Esquema 2:

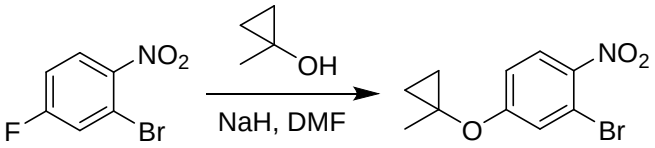


Esquema 3:



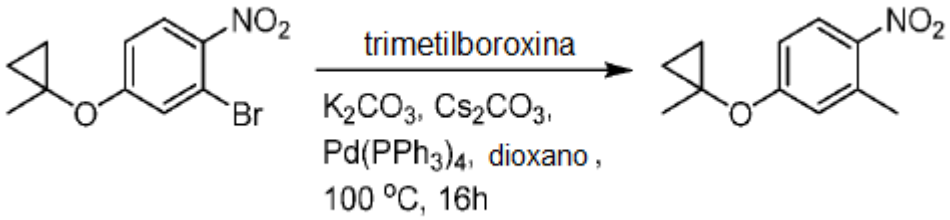
X representa un grupo saliente adecuado (por ejemplo, OT, OM, Cl, Br, etc.)
Y representa una amina o alcohol primario o secundario
M representa una versión metalada del TLM (Na^+, Cs^+, Li^+, etc)
PG representa un grupo protector adecuado

[0264] **Síntesis ilustrativa de los intermedios 2-[[3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)indazol-2-il]metoxi]etil-trimetil-silano y 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[6-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]pirimidin-4-il]-1H-indazol**



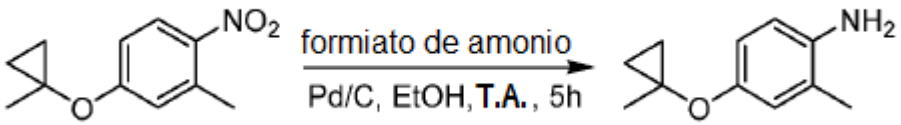
Etapa 1

A una solución de 2-bromo-4-fluoro-1-nitro-benceno (16,78 g, 76,28 mmol, 1,1 *eq*.) y 1-metilciclopropanol (5 g, 69,34 mmol, 1 *eq*.) en DMF (160 mL) se agregó NaH (4,16 g, 104,01 mmol, 60% en aceite mineral, 1,5 *eq*.) en una porción a 0 °C en N_2. Después, la mezcla se calentó hasta 20 °C y se agitó durante 4 horas. TLC mostró que había nuevos lugares. El residuo se vertió en agua (200 mL) y se agitó durante 10 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 200 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice de malla 100-200, 0-2 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2-bromo-4-(1-metilciclopropoxi)-1-nitro-benceno (14,3 g, 52,56 mmol, 75,79 % de rendimiento) como un aceite amarillo.



Etapa 2

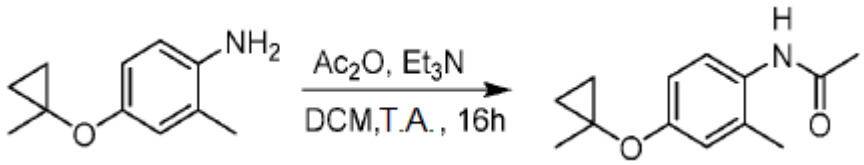
A una mezcla de 2-bromo-4-(1-metilciclopropoxi)-1-nitro-benceno (14,3 g, 52,56 mmol, 1 *eq*.), K_2CO_3 (14,53 g, 105,11 mmol, 2 *eq*.) y Cs_2CO_3 (17,12 g, 52,56 mmol, 1 *eq*.) en 1,4-dioxano (100 mL) se le agregó 2,4,6-trimetil-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinano (32,99 g, 131,39 mmol, 36,73 mL, 50% de pureza en EtOAc, 2,5 *eq*.) y $Pd(PPh_3)_4$ (6,07 g, 5,26 mmol, 0,1 *eq*.)) a 20 °C, luego se calentó a 100 °C y se agitó durante 16 horas para proporcionar una solución amarilla. TLC mostró que la reacción se había completado. La reacción se enfrió hasta 20 °C y se concentró al vacío. A este residuo se agregó PE: EtOAc (10:1, 100 mL) y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de sílice. La almohadilla de filtro se lavó con éter de petróleo: EtOAc (10:1, 1000 mL) solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gel de sílice de malla 100-200, 0-1 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2-metil-4-(1-metilciclopropoxi)-1-nitro-benceno (11 g, bruto) como un aceite amarillo.



Etapa 3

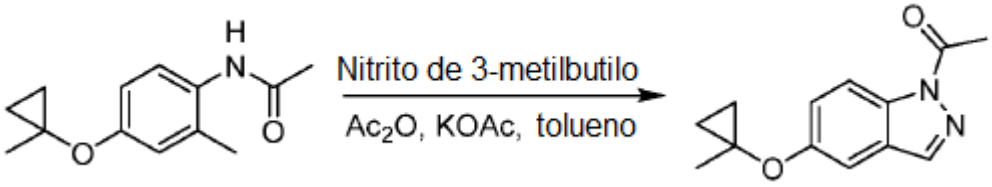
A una mezcla de 2-metil-4-(1-metilciclopropoxi)-1-nitro-benceno (11 g, 53,08 mmol, 1 *eq*.) en EtOH (100 mL) se le agregó 10 % de Pd/C (4 g, 5,31 mmol, 0,1 *eq*.) y formiato de amonio (40,17 g, 636,99

mmol, 12 *eq*.) en una porción a 20 °C en N_2. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h para dar una mezcla negra. TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice, se lavó con EtOAc (3 x 200 mL) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2-metil-4-(1-metilciclopropoxi) anilina (9,8 g, en bruto) como un aceite rojo.



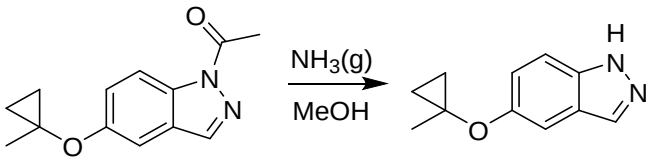
Etapa 4

A una mezcla de 2-metil-4-(1-metilciclopropoxi) anilina (9,8 g, 55,29 mmol, 1 *eq*) y Et_3N (13,99 g, 138,23 mmol, 19,24 mL, 2,5 *eq*) en DCM (100 mL) se le agregó Ac_2O (11,29 g, 110,58 mmol, 10,36 mL, 2 *eq*) en una porción a 0 °C en N_2. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, luego se calentó a 20 °C y se agitó durante 16 horas. TLC mostró que la reacción se había completado. La reacción se inactivó con una solución saturada de $NaHCO_3$ acuoso (30 mL) hasta pH ajustado =7-8 y se extrajo con DCM (3x50 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (3x50 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (20-40 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar N-[2-metil-4-(1-metilciclopropoxi)fenil]acetamida (9,3 g, 42,41 mmol, 76,71 % de rendimiento) como un aceite amarillo.



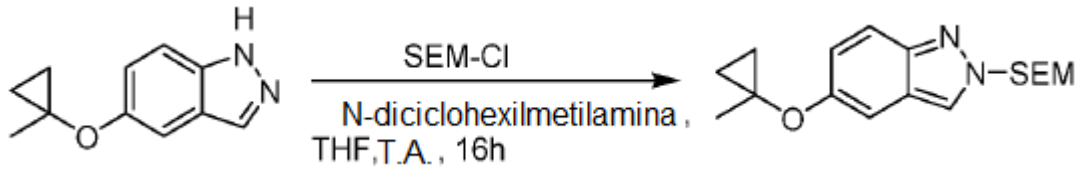
Etapa 5

A una solución de N-[2-metil-4-(1-metilciclopropoxi)fenil]acetamida (9,3 g, 42,41 mmol, 1 *eq*) en tolueno (100 mL) se agregó KOAc (6,24 g, 63,62 mmol, 1,5 *eq*.) y Ac_2O (19,92 g, 195,09 mmol, 18,27 mL, 4,6 *eq*.) a 20 °C, la solución se calentó a 80 °C, luego se agregó nitrito de 3-metilbutilo (19,87 g, 169,65 mmol, 22,84 mL, 4 *eq*.) gota a gota. Después de la adición, la mezcla se agitó a 80 °C durante 2h. TLC mostró que la reacción se había completado. La reacción se filtró luego, la torta húmeda se lavó con EtOAc (70 mL) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gel de sílice de malla 100-200, 0-10 % de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 1-[5-(1-metilciclopropoxi)indazol-1-il]etanona (8 g, en bruto) como un sólido amarillo.



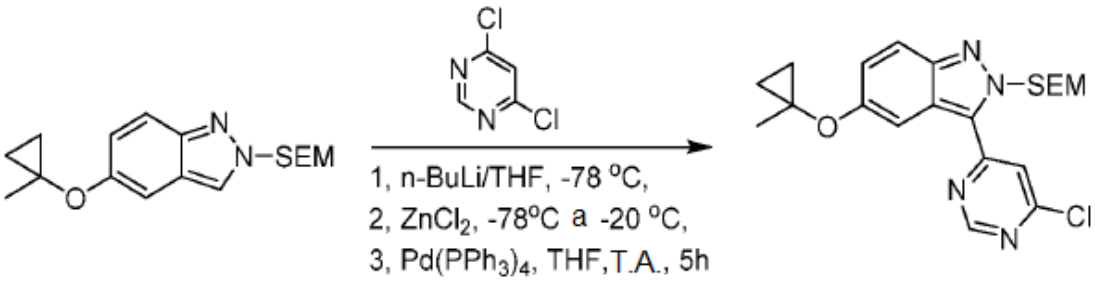
Etapa 6

A una mezcla de 1-[5-(1-metilciclopropoxi)indazol-1-il]etanona (8 g, 34,74 mmol, 1 *eq*.) en MeOH (80 mL) se agregó NH_3(g/)MeOH (7 M, 24,82 mL, 5 *eq*.) en una porción a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas para dar una solución amarilla. TLC mostró que la reacción se había completado. La solución se concentró al vacío para proporcionar 5-(1-metilciclopropoxi) -1H-indazol (7,8 g, bruto) como un sólido amarillo.



Etapa 7

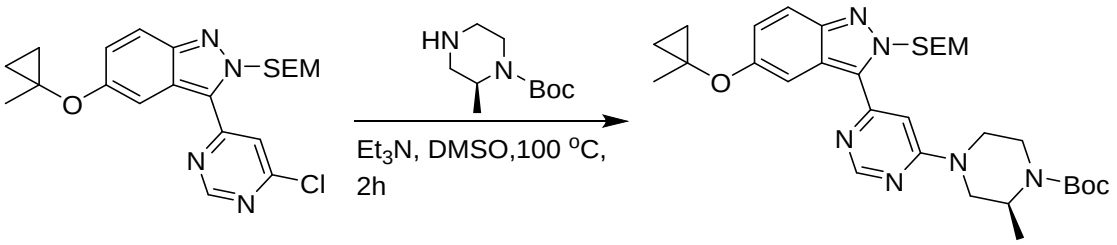
A una mezcla de 5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (7,8 g, 41,44 mmol, 1 *eq*) en THF (80 mL) se agregó N-diciclohexilmetilamina (10,52 g, 53,87 mmol, 1,3 *eq*) y SEM-Cl (8,29 g, 49,73 mmol, 8,80 mL, 1,2 *eq*) en una porción a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas para dar una solución naranja. TLC mostró que la reacción se había completado. El residuo se vertió en agua (60 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2x50 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gel de sílice de malla 100-200, 0-10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar trimetil-[2-[[5-(1-metilciclopropoxi)indazol-2-il]metoxi]etil]silano (5,4 g, 16,96 mmol, 40,92% de rendimiento) como un aceite amarillo.



Etapa 8

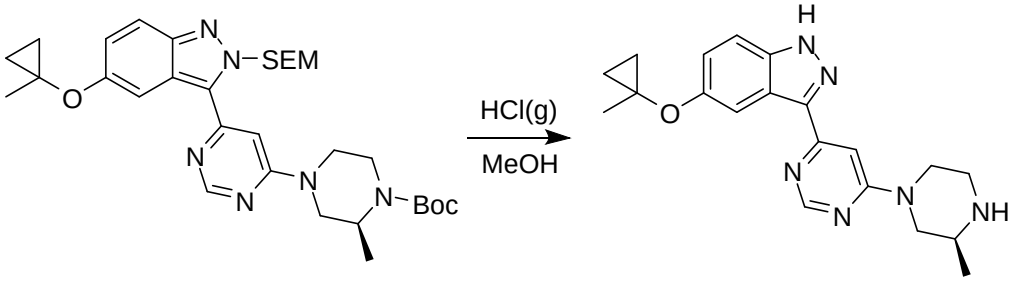
A una mezcla de trimetil-[2-[[5-(1-metilciclopropoxi)indazol-2-il]metoxi]etil]silano (4,36 g, 13,70 mmol, 5,32e-1 *eq*) en THF (6 mL) se le agregó gota a gota n-BuLi (2,5 M, 13,40 mL, 1,3 *eq*) gota a gota a -70 °C en N_2. La mezcla se agitó luego a -20°C durante 1h, y se agregó gota a gota una solución de $ZnCl_2$ (0,7 M, 55,20 mL, 1,5 *eq*.) a -70 °C. La mezcla se agitó durante 1 h a -40°C. Una mezcla de

4, 6-dicloropirimidina (4,22 g, 28,34 mmol, 1,1 *eq*) y $Pd(PPh_3)_4$ (1,49 g, 1,29 mmol, 0,05 *eq*) en THF (4 mL) se agitó a 20ºC durante 1h y se agregó a esa solución. El baño frío se retiró y la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h para dar una solución amarilla. TLC mostró que quedaba material de partida y al mismo tiempo se formaron algunas manchas nuevas. El residuo se vertió en agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 20 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gel de sílice de malla 100-200, 0-10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2-[[3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)indazol-2-il]metoxi]etil-trimetil-silano (2,9 g, bruto) como un aceite amarillo.



Etapa 9

A una mezcla de 2-[[3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)indazol-2-il]metoxi]etil-trimetil-silano (500 mg, 1,16 mmol, 1 *eq*.) y (2S)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (697,02 mg, 3,48 mmol, 3 *eq*.) en DMSO (5 mL) se le agregó Et_3N (704,34 mg, 6,96 mmol, 968,82 uL, 6 *eq*.) en una porción y luego la mezcla se agitó a 100 °C durante 1h. TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a 20 °C. El residuo se vertió en agua (5 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 5 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar (2S)-2-metil-4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (802 mg, bruto) como un aceite amarillo.

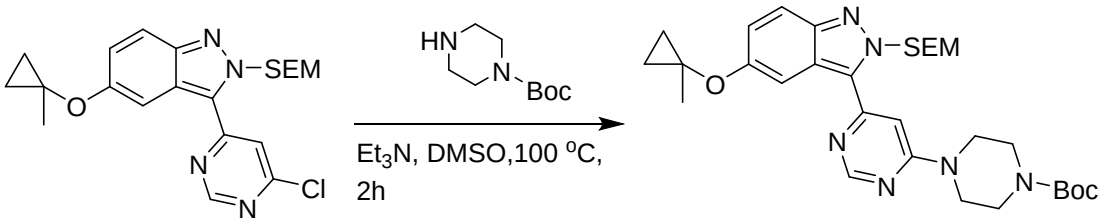


Etapa 10

A una mezcla de (2S)-2-metil-4-[6-[5-[(1-metilciclopropil)metil]-2-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (802 mg, 1,35 mmol, 1 *eq*.) en DCM (5 mL) se le agregó TFA (771,25 mg, 6,76 mmol, 500,81 uL, 5 *eq*.) en una porción a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. Se agregó HCl (4 M, 338,20 uL, 1 *eq.*) en MeOH (5 mL) a 25 °C, luego se

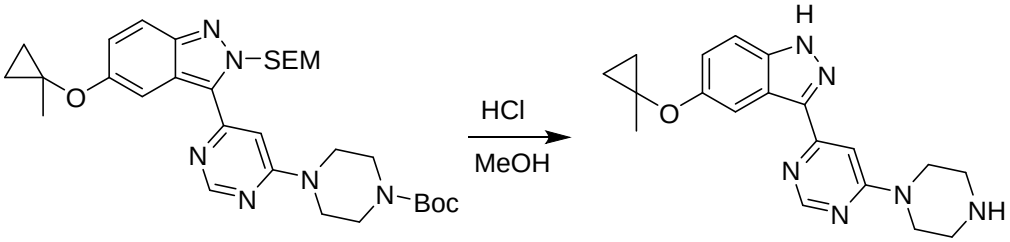
calentó a 60 °C y se agitó durante 0,5 horas. LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a 20 °C. El residuo se vertió en $NaHCO_3$ (5 mL) para ajustar el pH=7-8. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 10 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-40% de acetato de etilo en MeOH) para proporcionar 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[6-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]pirimidin-4-il]-1H-indazol (450 mg, 1,18 mmol, 87,41% de rendimiento, 95,77% de pureza) como un sólido amarillo.

[0265] Síntesis ilustrativa del intermedio 5-(1-metilciclopropoxi)-3-(6-piperazin-1-ilpirimidin-4-il)-1H-indazol



Etapa 1

A una solución de 2-[[3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)indazol-2-il]metoxi]etil-trimetil-silano (500 mg, 1,16 mmol, 1 *eq*.) y piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (648,20 mg, 3,48 mmol, 3 *eq*.) en DMSO (5 mL) se le agregó Et_3N (704,34 mg, 6,96 mmol, 968,82 uL, 6 *eq*.) en una porción y luego la mezcla se agitó a 100 °C durante 1h. TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a 20 °C. El residuo se vertió en agua (5 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 5 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (812 mg, bruto) como un aceite amarillo.

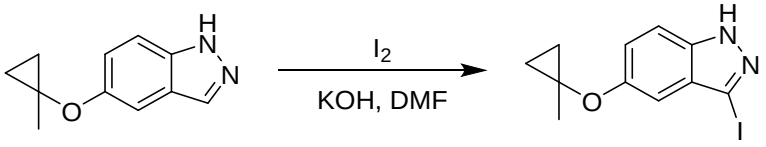


Etapa 2

A una mezcla de 4-[6-[5-[(1-metilciclopropil)metil]-2-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (812 mg, 1,40 mmol, 1 *eq*.) en DCM (5 mL) se le agregó TFA (799,77 mg, 7,01 mmol, 519,33 uL, 5 *eq*.) en una porción a 25 °C y se agitó a 25 °C durante 16h. El HCl(g) (4 M, 5,26 mL, 15 *eq*) en MeOH (5 mL) se agregó a 25 °C, luego se calentó a 60 °C y se agitó

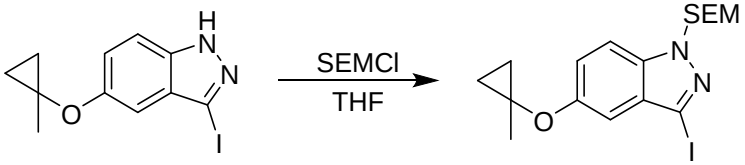
durante 0,5 horas. La mezcla se enfrió a 20 °C. LCMS mostró que la reacción se había completado. El residuo se vertió en $NaHCO_3$ (5 mL) para ajustar el pH=7-8. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 10 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gel de sílice de malla 100-200, 0-40 % de acetato de etilo en MeOH) para proporcionar 5-(1-metilciclopropoxi)-3-(6-piperazin-1-ilpirimidin-4-il)-1H-indazol (290 mg, 827,59 umol, 58,99% de rendimiento) como un sólido blanco.

[0266] Síntesis ilustrativa del intermedio 2-[[3-yodo-5-(1-metilciclopropoxi)indazol-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano



Etapa 1

A una solución de 5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (1 g, 4,45 mmol, 1 *eq*, HCl) en DMF (10 mL) se le agregó I2 (2,26 g, 8,90 mmol, 1,79 mL, 2 *eq*) y KOH (749,18 mg, 13,35 mmol, 3 *eq*). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3h. LCMS mostró la MS deseada. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo =5:1) mostró una nueva mancha importante. La mezcla de reacción se inactivó con Na2S2O3 saturado (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 15% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 3-yodo-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (1,4 g, 4,35 mmol, 97,84% de rendimiento, 97,7% de pureza) como un aceite amarillo claro.

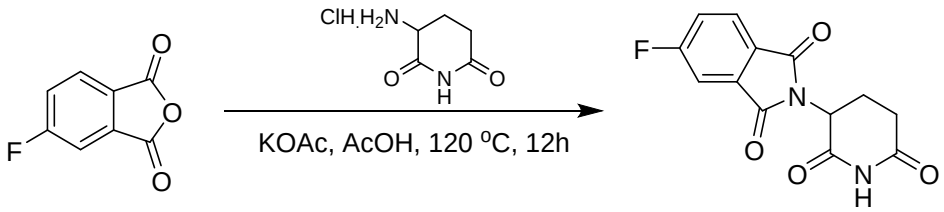


Etapa 2

A una mezcla de 3-yodo-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (1,2 g, 3,82 mmol, 1 *eq*.) en THF (15 mL) se le agregó N-ciclohexil-N-metil-ciclohexanamina (2,24 g, 11,46 mmol, 2,43 mL, 3 *eq*.) y SEM-Cl (1,27 g, 7,64 mmol, 1,35 mL, 2 *eq*.). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas para dar una suspensión blanca. LCMS mostró la MS deseada. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) mostró varias manchas nuevas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (150 mL) y se extrajo con acetato de etilo (150 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna

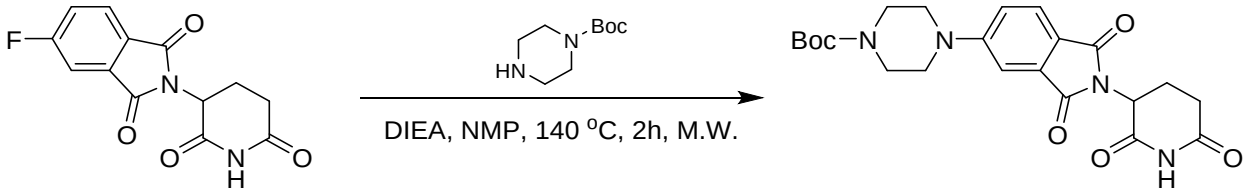
de gel de sílice (0 a 12% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2-[[3-yodo-5-(1-metilciclopropoxi)indazol-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (630 mg, 1,36 mmol, 35,55% de rendimiento, 95,8% de pureza) como un aceite amarillo claro.

[0267] Síntesis ilustrativa del intermedio clorhidrato de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(piperazin-1-il)isoindolina-1,3-diona



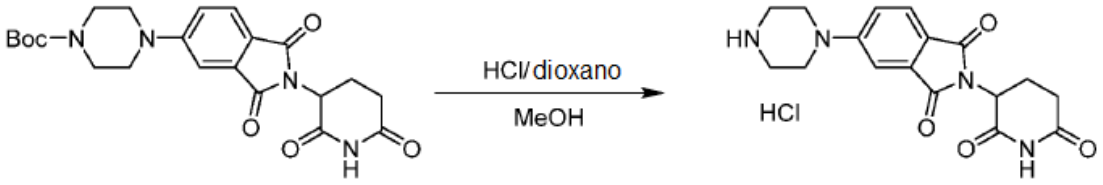
Etapa 1

A una solución de 5-fluoroisobenzofuran-1,3-diona (1 g, 6,02 mmol, 1 *eq*) y sal HCl de 3-aminopiperidina-2,6-diona (1,49 g, 9,03 mmol, 1,5 *eq*) en CH_3COOH (10 mL) se le agregó KOAc (1,18 g, 12,04 mmol, 2 *eq*). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con agua (40 mL). La mezcla se filtró y la torta de filtrado se lavó con agua (100 mL) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-fluoro-isoindolina-1,3-diona (1,4 g, 5,07 mmol, 84,19% de rendimiento) como un sólido negro.



Etapa 2

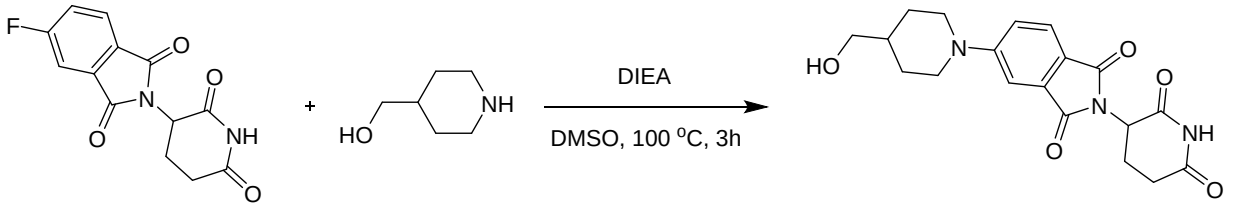
A una solución de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-fluoro-isoindolina-1,3-diona (1,15 g, 4,16 mmol, 1 *eq*.) y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (852,97 mg, 4,58 mmol, 1,1 *eq*.) en NMP (10 mL) se le agregó DIEA (1,61 g, 12,49 mmol, 2,18 mL, 3 *eq*.). El tubo sellado se calentó hasta 140 °C durante 2 horas bajo microondas. La mezcla se combinó con el segundo lote y se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (2 x 30 mL), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 50% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,4 g, 3,16 mmol) como un sólido amarillo. El rendimiento promedio es de 62,49 % en función de los lotes combinados.



Etapa 3

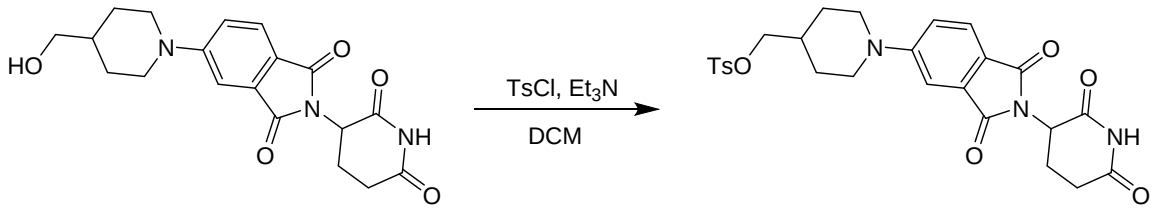
A una solución de 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,2 g, 2,71 mmol, 1 *eq.*) en MeOH (10 mL) se le agregó HCl/dioxano (4 M, 2,00 mL, 2,95 *eq*.). Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 65 °C durante 1h. La solución de reacción se combinó con un segundo lote. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar clorhidrato de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(piperazin-1-il)isoindolina-1,3-diona (1,1 g, en bruto) en forma de un sólido amarillo. El rendimiento promedio es de 91,04 % en función de los lotes combinados.

[0268] Síntesis ilustrativa del intermedio 4-metilbencenosulfonato de [1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metilo



Etapa 1

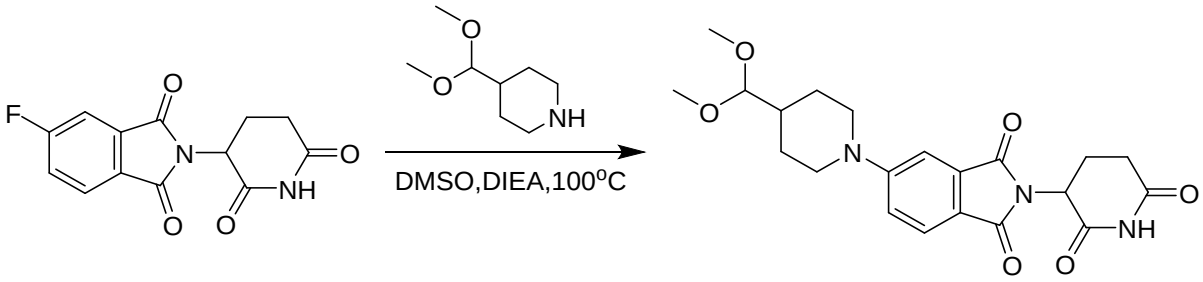
A una mezcla de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-fluoro-isoindolina-1,3-diona (100 mg, 362,03 umol, 1 *eq*.) y 4-piperidilmetanol (83,39 mg, 724,06 umol, 2 *eq*.) en DMSO (2 mL) se agregó DIEA (140,37 mg, 1,09 mmol, 189,18 uL, 3 *eq*.) en una porción a 20 °C. La mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h. TLC (DCM: MeOH = 10: 1, Rf = 0,36) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a 20 °C. El residuo se vertió en $NaHCO_3$ (10 mL) para ajustar el pH=7-8. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 10 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gel de sílice de malla 100-200, 0-10% de MeOH en DCM) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-(hidroximetil)-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (120 mg, 283,18 umol, 78,22% de rendimiento, 87,640% de pureza) como una goma amarilla.



Etapa 2

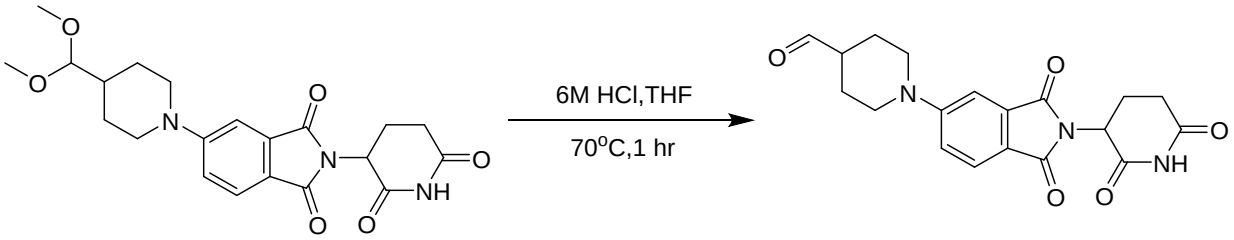
A una solución de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-(hidroximetil)-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (120 mg, 323,11 umol, 1 *eq*.) y TEA (98,09 mg, 969,34 umol, 134,92 uL, 3 *eq*.) en DCM (5 mL) se le agregó TsCl (27,35 mg, 387,74 umol, 1,2 *eq*.) en una porción a 0 °C en N_2. La mezcla se agitó a 20 °C durante 20 horas para proporcionar una solución amarilla. TLC (DCM: MeOH= 10: 1, Rf = 0,45) mostró que la reacción se había completado. El residuo se vertió en agua (5 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 5 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gel de sílice de malla 100-200, 0-50% de acetato de etilo en éter de petróleo durante 5 min, 50-100 de acetato de etilo en éter de petróleo durante 10 min) para proporcionar 4-metilbencenosulfonato de [1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metilo (160 mg, 228,91 umol, 70,85% de rendimiento, 75,194% de pureza) como un sólido amarillo.

[0269] Síntesis ilustrativa del intermedio 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperidina-4-carbaldehído



Etapa 1

A una solución de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-fluoro-isoindolin-1,3-diona (300 mg, 1,09 mmol, 1 *eq*.) y 4-(dimetoximetil)piperidina (207,52 mg, 1,30 mmol, 1,2 *eq*.) en DMSO (5 mL) se le agregó DIEA (421,11 mg, 3,26 mmol, 567,53 uL, 3 *eq*.) a 25 °C, luego la reacción se agitó a 100 °C durante 1 h para proporcionar una solución marrón. El producto deseado se detectó por TLC (diclorometano: Metanol = 10:1, Rf = 0,5). La mezcla de reacción se vertió en H_2O (5 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 mL*3). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (altura de columna: 250 mm, diámetro: 100 mm, gel de sílice de malla 100-200, éter de petróleo/acetato de etilo=100/1, 1/1) para proporcionar 5-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolina-1,3-diona (326 mg, 580,69 umol, 53,47% de rendimiento, 74% de pureza) como un sólido amarillo.



Etapa 2

A una solución de 5-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolina-1,3-diona (140 mg, 336,99 umol, 1 *eq*.) en THF (3 mL) se le agregó HCl (2 M, 3 mL, 17,80 *eq*.). Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 70 °C durante 1h. LCMS mostró la MS deseada. La solución de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ saturado (pH~8) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperidina-4-carbaldehído (124 mg, 302,14 umol, 89,66% de rendimiento, 90% de pureza) como un sólido amarillo. El producto bruto se utilizó directamente.

[0270] Síntesis ilustrativa del Compuesto 52

Etapa 1

A una solución de EtOAc (4,42 g, 50,19 mmol, 4,91 mL, 1 eq) en THF (100 mL) se le agregó una solución de LiHMDS (1 M, 50,19 mL, 1 eq) por goteo a -70 °C durante un período de 30 min en N2. Luego, se agregó 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (10 g, 50,19 mmol, 1 eq.) en THF (50 mL) a una solución. La mezcla de reacción se agitó a -70 °C durante 1 hora. TLC (éter de petróleo/acetato de etilo =10:1, Rf= 0,19) mostró que el material de partida se consumió completamente. El residuo se vertió en agua (100 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL * 2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (80 g, 0-40% (20 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 40% (10 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-(2-etoxi-2-oxo-etil)-4-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (11,2 g, 38,98 mmol, 77,66% de rendimiento) como un aceite incoloro.

Etapa 2

A una mezcla de 4-(2-etoxi-2-oxo-etil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5 g, 17,40 mmol, 1 eq.) en THF (50 mL) se le agregó LiAlH4 (726,38 mg, 19,14 mmol, 1,1 eq.) a 0 °C en N2. Luego, la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h para proporcionar una suspensión blanca. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo =10:1, Rf= 0,10) no mostró material de partida y una nueva mancha. La mezcla de reacción se inactivó con agua (1 mL), luego se agregó una solución acuosa de hidróxido de sodio al 15 % (1 mL) y agua (3 mL). El sólido se retiró por filtración. El filtrado se concentró a

presión reducida para proporcionar 4-hidroxi-4-(2-hidroxietil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,3 g, 13,45 mmol, 77,31% de rendimiento) como un aceite incoloro.

Etapa 3

A una mezcla de 4-hidroxi-4-(2-hidroxietil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,3 g, 13,45 mmol, 1 eq.) y TosCl (3,85 g, 20,18 mmol, 1,5 eq.) en DCM (30 mL) se le agregó TEA (4,08 g, 40,36 mmol, 5,62 mL, 3 eq.) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo =10:1, Rf= 0,34, PMA) mostró que no había material de partida y se mostró una nueva mancha por TLC. LCMS mostró la MS deseada. El residuo se vertió en agua (30 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL * 2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (40 g, 0-50% (10 min) de acetato de etilo éter de petróleo, 50% (10 min) de acetato de etilo éter de petróleo) para proporcionar 4-hidroxi-4-[2-(p-tolilsulfoniloxi)etil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (4,6 g, 11,51 mmol, 85,60% de rendimiento) como un aceite amarillo.

Etapa 4

A una mezcla de 4-hidroxi-4-[2-(p-tolilsulfoniloxi)etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2 g, 5,01 mmol, 1 eq.) y (3S)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de bencilo (3,52 g, 15,02 mmol, 3 eq.) en MeCN (10 mL) se le agregó KI (1,66 g, 10,01 mmol, 2 eq.) y DIPEA (1,29 g, 10,01 mmol, 1,74 mL, 2 eq.) en una porción a 20 °C en N2. La mezcla se agitó a 80 °C durante 10 horas. LCMS mostró la MS deseada. La mezcla se enfrió a 25 °C y se concentró a presión reducida a 25 °C. El residuo se vertió en agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL * 2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC de fase inversa (columna: 33_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; Condición: agua (0,225 %FA)-ACN; Inicio B: 0; Fin B: 35; Caudal: 25 mL/min; Tiempo de Gradiente: 40 min; 100 %B Tiempo de retención: 3 min) para proporcionar (3S)-4-[2-(1-terc-butoxicarbonil-4-hidroxi-4-piperidil)etil]-3-metil-piperazin-1-carboxilato de bencilo (150 mg, 298,96 umol, 5,97% de rendimiento, 92% de pureza) como una goma amarilla.

Etapa 5

A una mezcla de (3S)-4-[2-(1-terc-butoxicarbonil-4-hidroxi-4-piperidil)etil]-3-metil-piperazina-1-carboxilato de bencilo (150 mg, 324,96 umol, 1 eq.) en DCM (10 mL) se le agregó DAST (52,38 mg, 324,96 umol, 42,93 uL, 1 eq.) gota a gota a -40 °C en N2. Luego se calienta a 25 °C y se agita durante 2 horas para dar una solución incolora. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo =1:1, Rf= 0,13, PMA) mostró que la reacción se había completado, LCMS mostró que había MS deseada. El residuo se vertió en NaHCO3 para ajustar el pH=7-8. La fase acuosa se extrajo con éter de petróleo (10 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL * 2), se secó con Na2SO4

anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100% (20 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar (3S)-4-[2-(1-terc-butoxicarbonil-4-fluoro-4-piperidil)etil]-3-metil-piperazina-1-carboxilato de bencilo (122 mg, 223,69 umol, 68,84% de rendimiento, 85% de pureza) como una goma amarilla

Etapa 6

A una mezcla de (3S)-4-[2-(1-terc-butoxicarbonil-4-fluoro-4-piperidil)etil]-3-metil-piperazin-1-carboxilato de bencilo (122 mg, 263,17 umol, 1 eq.) en DCM (5 mL) se le agregó TFA (3,08 g, 27,01 mmol, 2 mL, 102,65 eq.) en una porción a 20 °C en N2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar (3S)-4-[2-(4-fluoro-4-piperidil)etil]-3-metil-piperazin-1-carboxilato de bencilo (150 mg, 229,32 umol, 87,14% de rendimiento, 73% de pureza, TFA) como una goma amarilla.

Etapa 7

A una mezcla de (3S)-4-[2-(4-fluoro-4-piperidil)etil]-3-metil-piperazin-1-carboxilato de bencilo (150 mg, 229,32 umol, 73% de pureza, 1 eq., TFA) y 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbaldehído (84,71 mg, 229,32 umol, 1 eq.) en MeOH (10 mL) se le agregó borano;2-metilpiridina (49,06 mg, 458,65 umol, 2 eq.) y HOAc (1 mL) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. TLC (diclorometano: Metanol=10:1, Rf= 0,43) mostró que la reacción se había completado, LCMS mostró que había MS deseada. El residuo se vertió en agua (5 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL * 2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano: Metanol=10:1, Rf= 0,43, 0-100% (20 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 100% (10 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar (3S)-4-[2-[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-4-fluoro-4-piperidil]etil]-3-metil-piperazin-1-carboxilato de bencilo (193 mg, en bruto) como un aceite amarillo.

Etapa 8

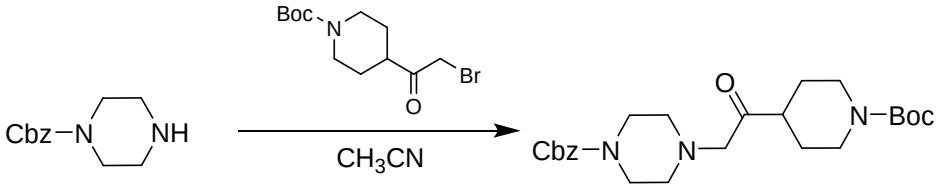
A una mezcla de (3S)-4-[2-[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-4-fluoro-4-piperidil]etil]-3-metil-piperazin-1-carboxilato de bencilo (193 mg, 269,24 umol, 1 eq.) en TFA (2,78 g, 24,39 mmol, 1,81 mL, 90,60 eq.) en una porción a 20 °C en N2. La mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h para proporcionar una solución amarilla. TLC mostró que la reacción se había completado. El residuo se concentró al vacío para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-fluoro-4-[2-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]etil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (150 mg, 131,36 umol, 48,79% de rendimiento, 71% de pureza, 2TFA) como una goma amarilla.

Etapa 9

A una mezcla de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-fluoro-4-[2-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]etil]-1-

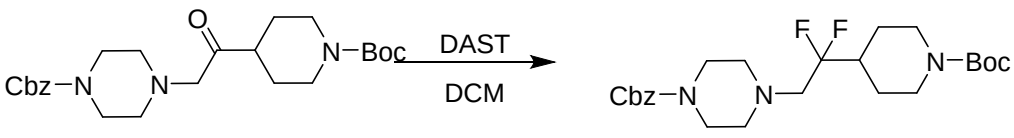
piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (150 mg, 185,01 umol, 1,11 eq, 2TFA) y 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (50 mg, 166,26 umol, 1 eq) en DMSO (5 mL) se le agregó DIEA (171,89 mg, 1,33 mmol, 231,66 uL, 8 eq) en una porción a 20 °C en N2. La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. LCMS mostró que había MS deseada. La mezcla se enfrió a 20 °C y se concentró a presión reducida a 20 °C. El residuo se vertió en agua (5 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL * 2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC de fase inversa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; Condición: agua (0,225 %FA)-ACN; Inicio B: 0 Fin B: 40; Caudal: 25 mL/min; Tiempo de Gradiente: 40 min; 100 %B Tiempo de retención: 3 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-fluoro-4-[2-[(2S)-2-metil-4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]etil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (16,9 mg, 19,45 umol, 11,70% de rendimiento, 97,5% de pureza) como un sólido amarillo.

[0271] Síntesis ilustrativa del Compuesto 53



Etapa 1

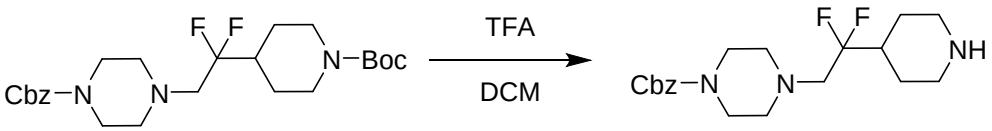
A una solución de 4-(2-bromoacetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (695,05 mg, 2,27 mmol, 1 *eq*.) en MeCN (10 mL) se agitó a 20 °C. Luego, a la mezcla se le agregó piperazina-1-carboxilato de bencilo (500 mg, 2,27 mmol, 438,60 uL, 1 *eq*.) y se agitó a 25 °C durante 2hr bajo N_2. TLC (Diclorometano: Metanol=10:1) mostró que el material de partida se consumió completo y se encontraron dos nuevos puntos principales. El residuo se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 10% de diclorometano en metanol) para proporcionar 4-[2-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)-2-oxo-etil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (690 mg, 774,32 umol, 34,11% de rendimiento, 50% de pureza) como una goma amarilla



Etapa 2

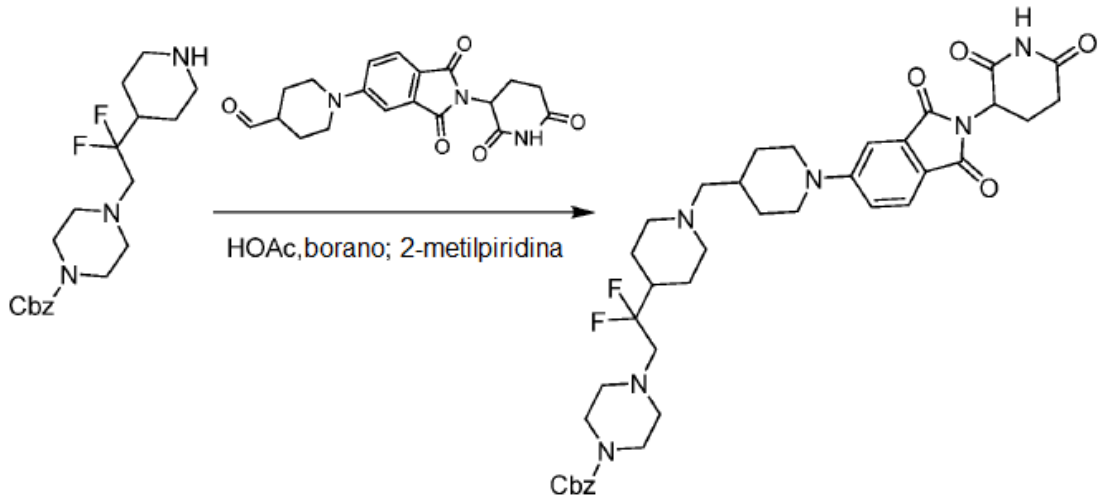
A una solución de 4-[2-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)-2-oxo-etil]piperazin-1-carboxilato de bencilo

(690 mg, 1,55 mmol, 1 *eq*.) en DCM (10 mL) se agitó a 0 °C durante 20 min. Luego, a la mezcla se le agregó DAST (8,74 g, 54,20 mmol, 7,16 mL, 35 *eq*.) y se agitó a 25 °C durante 16 h bajo N_2. LCMS mostró la MS deseada. TLC (éter de petróleo: El acetato de etilo =1:1) mostró que el material de partida se consumió completo y se encontraron dos nuevos puntos principales. El residuo se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 50% de diclorometano en metanol) para proporcionar el compuesto 4-[2-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)-2,2-difluoro-etil]piperazina-1-carboxilato de bencilo (298 mg, 254,95 umol, 16,46% de rendimiento, 40% de pureza) como una goma incolora.



Etapa 3

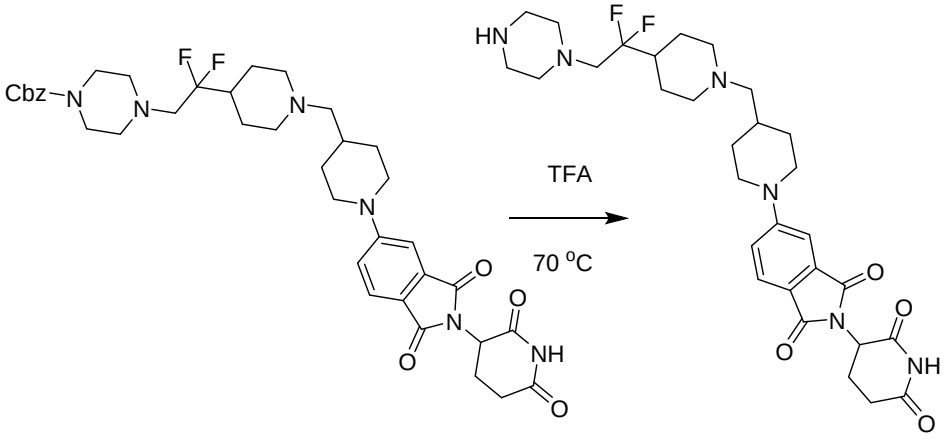
A una solución de 4-[2-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)-2,2-difluoro-etil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (298 mg, 637,37 umol, 1 *eq*) en DCM (3 mL) se le agregó TFA (4,62 g, 40,52 mmol, 3 mL, 63,57 *eq*). Luego, la mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h en N_2. LCMS mostró la MS deseada. El residuo se concentró a presión reducida para proporcionar 4-[2, 2-difluoro-2-(4-piperidil)etil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (480 mg, bruto, TFA) como un aceite marrón.



Etapa 4

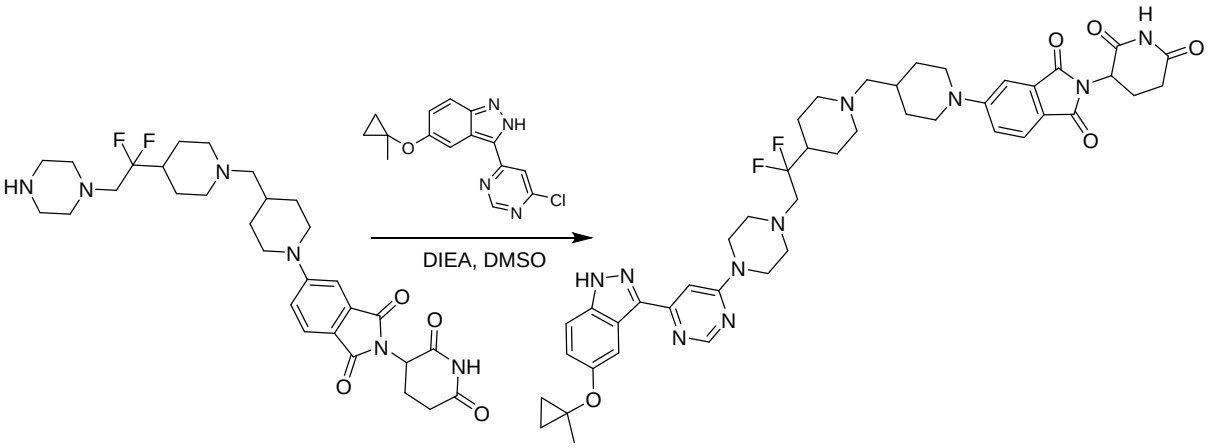
A una solución de 4-[2,2-difluoro-2-(4-piperidil)etil]piperazina-1-carboxilato de bencilo (380 mg, 1,03 mmol, 1 *eq*.), 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperidina-4-carbaldehído (114,60 mg, 310,26 umol, 0,3 *eq*.) en MeOH (10 mL) se le agregó AcOH (2 mL), borano;2-metilpiridina (221,24 mg, 2,07 mmol, 2 *eq*.). Luego, la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h en N_2. LCMS mostró la MS deseada. El residuo se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 10% de diclorometano en metanol) para

proporcionar 4-[2-[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]-2,2-difluoro-etil]piperazina-1-carboxilato de bencilo (1 g, en bruto) como una goma amarilla.



Etapa 5

A una mezcla de 4-[2-[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]-2,2-difluoro-etil]piperazina-1-carboxilato de bencilo (200 mg, 277,47 umol, 1 *eq*.) se le agregó TFA (31,64 mg, 277,47 umol, 20,54 uL, 1 *eq*.). Luego, la mezcla se agitó a 70 °C durante 0,5 h en N_2. TLC (Diclorometano: Metanol=10:1) mostró que el material de partida se consumió por completo y se encontró un nuevo punto importante. El residuo se concentró a presión reducida para proporcionar 5-[4-[[4-(1,1-difluoro-2-piperazin-1-il-etil)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolina-1,3-diona (200 mg, en bruto, TFA) como un aceite marrón.



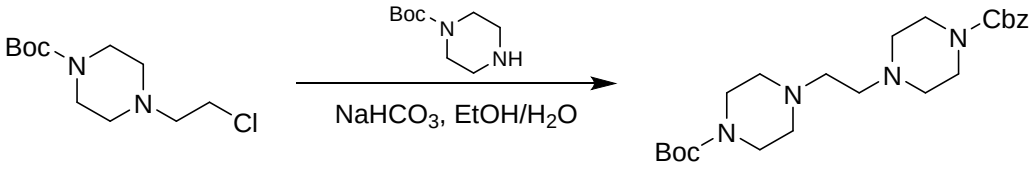
Etapa 6

A una solución de 5-[4-[[4-(1,1-difluoro-2-piperazin-1-il-etil)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolina-1,3-diona (162 mg, 276,13 umol, 1 *eq*.) en DMSO (10 mL) se le agregó 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (66,44 mg, 220,91 umol, 0,8 *eq*.), DIEA (2,23 g, 17,22 mmol, 3 mL, 62,37 *eq*.). Luego, la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h en N_2. LCMS mostró la MS deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. Se purificó el producto bruto mediante HPLC de fase inversa (columna: 3_Phenomenex Luna C18

75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0%-40%, 40 min) para proporcionar 5-[4-[[4-[1,1-difluoro-2-[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]etil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolina-1,3-diona (13,5 mg, 15,23 umol, 5,52% de rendimiento, 96% de pureza) como un sólido amarillo.

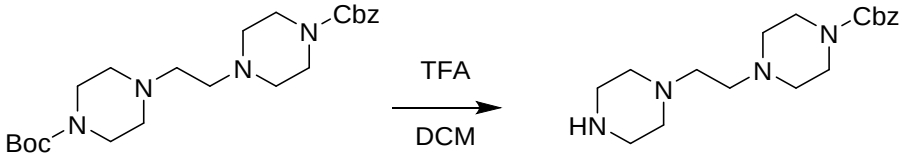
[0272] Síntesis ilustrativa del Compuesto 54

Se preparó el compuesto 54 de una manera análoga al compuesto 53 usando 4-(2-piperazin-1-iletil)piperazin-1-carboxilato de bencilo.



Etapa 1

A una mezcla de 4-(2-cloroetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 4,02 mmol, 1 *eq*.) y piperazin-1-carboxilato de bencilo (1,33 g, 6,03 mmol, 1,17 mL, 1,5 *eq*.) en EtOH (10 mL) y H_2O (1 mL) se le agregó $NaHCO_3$ (675,43 mg, 8,04 mmol, 312,70 uL, 2 *eq*.) en una porción a 25 °C en N_2. La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. LCMS mostró que había MS deseada. La mezcla se enfrió a 25 °C. El residuo se vertió en agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL * 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (20 g, 0-40% (10 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 40% (10 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-[2-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)etil]piperazina-1-carboxilato de bencilo (800 mg, 1,85 mmol, 46,01% de rendimiento) como un sólido amarillo.



Etapa 2

A una mezcla de 4-[2-(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)etil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (200 mg, 462,37 umol, 1 *eq*.) en DCM (5 mL) se le agregó TFA (1,85 g, 16,25 mmol, 1,20 mL, 35,15 *eq*.) en una porción a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min. LCMS (EB16-1124-P1A1) mostró que la reacción se había completado. El residuo se concentró al vacío para proporcionar 4-(2-piperazin-1-iletil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (200 mg, 277,74 umol, 60,07% de rendimiento, 62% de pureza, TFA) como una goma amarilla.

[0273] Síntesis ilustrativa del Compuesto 55

Se preparó el compuesto 55 de una manera análoga al compuesto 54 partiendo de (2S)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo.

[0274] Síntesis ilustrativa del Compuesto 56

Etapa 1

A una solución de piperidina-4-carboxilato de terc-butilo (503,03 mg, 2,72 mmol, 1,5 eq.) y 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-fluoro-isoindolina-1,3-diona (500 mg, 1,81 mmol, 1 eq.) en DMSO (5 mL) y DIEA (2,34 g, 18,10 mmol, 3,15 mL, 10 eq.). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La LCMS mostró la MS del producto deseado. El producto resultante se vertió en H2O (20 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL * 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (15 mL * 2), se secó sobre Na2SO4 anhidro, se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50% (10 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 50% (10 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperidina-4-carboxilato de terc-butilo (660 mg, 1,49 mmol, 82,59% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapa 2

A una solución de 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carboxilato de terc-butilo (660 mg, 1,49 mmol, 1 eq.) en DCM (5 mL) y TFA (3,08 g, 27,01 mmol, 2 mL, 18,07 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min. LCMS mostró MS del producto deseado. El producto resultante se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Xtimate C18 150*40mm*10um; fase móvil: [agua (0,05 %HCl)-ACN]; B %: 15%-45%, 10 min) para proporcionar ácido 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carboxílico (550 mg, 1,40 mmol, 93,49% de rendimiento, 97,93% de pureza) como un sólido amarillo.

Etapa 3

A una solución de (3S)-3-metil-4-(2-piperazin-1-iletil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (130 mg, 339,49 umol, 1,31 eq., HCl) y ácido 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carboxílico (100mg, 259,49 umol, 1 eq.) en DMF (3 mL) se le agregó DIEA (100,61 mg, 778,47 umol, 135,60 uL, 3 eq.) y HATU (98,67 mg, 259,49 umol, 1 eq.). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1h. LCMS y TLC (diclorometano: metanol=10:1) mostraron que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se lavó con salmuera (10 mL *3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 15% de metanol en diclorometano) para proporcionar (3S)-4-[2-[4-[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbonil]piperazin-1-il]etil]-3-metil-piperazina-1-carboxilato de bencilo (95

mg, 101,01 umol, 38,93% de rendimiento, 75,9% de pureza) como un sólido amarillo.

Etapa 4

Una mezcla de (3S)-4-[2-[4-[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbonil]piperazin-1-il]etil]-3-metil-piperazin-1-carboxilato de bencilo (95 mg, 133,09 umol, 1 eq) y TFA (3,08 g, 27,01 mmol, 2 mL, 202,97 eq) se agitó a 80 °C durante 1h. LCMS (EB12-916-P1B) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[4-[2-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]etil]piperazin-1-carbonil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (80 mg, en bruto) como una goma amarilla.

Etapa 5

A una solución de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[4-[2-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]etil]piperazin-1-carbonil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (67,46 mg, 116,38 umol, 1 eq) y 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (35 mg, 116,38 umol, 1 eq) en DMSO (2 mL) se le agregó DIEA (75,21 mg, 581,89 umol, 101,36 uL, 5 eq). Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 90 °C durante 16h. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (10 mL) y se extrajo con diclorometano (20 mL *3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0%-35%, 40 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[4-[2-[(2S)-2-metil-4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]etil]piperazin-1-carbonil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (15,2 mg, 17,53 umol, 15,07% de rendimiento, 97,35% de pureza) como un sólido amarillo.

[0275] Síntesis ilustrativa del Compuesto 57

Se preparó el compuesto 57 de una manera análoga al compuesto 56 usando (3S)-3-metil-4-[2-(4-piperidil)etil]piperazin-1-carboxilato de bencilo.

Etapa 1

A una solución de 4-(2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (291,04 mg, 1,28 mmol, 1 eq.) y (3S)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de bencilo (300 mg, 1,28 mmol, 1 eq.) en MeOH (5 mL) y AcOH (0,5 mL) se le agregó borano;2-metilpiridina (273,92 mg, 2,56 mmol, 2 eq.). Después de la adición, la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas. LCMS mostró que había MS deseada. El residuo se vertió en NaHCO3 para ajustar el pH=7-8. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL*2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (12g, gel de sílice de malla 100-200, 0-100%(15 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 100% (10 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar (3S)-4-[2-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)etil]-3-metil-piperazina-1-carboxilato de bencilo (500 mg, 1,12 mmol, 87,63% de

rendimiento) como un aceite incoloro.

Etapa 2

A una mezcla de (3S)-4-[2-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)etil]-3-metil-piperazin-1-carboxilato de bencilo (100 mg, 224,42 umol, 1 eq.) en EtOAc (2 mL) se le agregó HCl/EtOAc (2 M, 2 mL, 17,82 eq.). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1h. TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar (3S)-3-metil-4-[2-(4-piperidil)etil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (77 mg, en bruto, HCl) como un sólido blanco.

[0276] Síntesis ilustrativa del Compuesto 58

Se preparó el compuesto 58 de manera análoga al compuesto 56 usando ácido 1-[2-[(2S)-4-benciloxicarbonil-2-metil-piperazin-1-il]etil]piperidin-4-carboxílico y 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-piperazin-1-il-isoindolina-1,3-diona.

Etapa 1

Se disolvieron (3S)-4-(2-cloroetil)-3-metil-piperazina-1-carboxilato de bencilo (1,23 g, 4,16 mmol, 1,1 eq.) y piperidina-4-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 3,78 mmol, 1 eq.) en EtOH (5 mL) y H2O (0,5 mL), luego se agregó NaHCO3 (952,24 mg, 11,34 mmol, 440,85 uL, 3 eq.) a la reacción y se agitó a 80 °C durante 4 h. LCMS mostró ~60 % del compuesto deseado y TLC (diclorometano: Metanol=10:1, Rf=0,39, I2) mostró una mancha principal formada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; 20 g de columna ultrarrápida de sílice SepaFlash®, eluyente de diclorometano al 0~4 %: Metanola @ 40 ml/min). El compuesto (3S)-4-[2-(4-terc-butoxicarbonil-1-piperidil)etil]-3-metil-piperazin-1-carboxilato de bencilo (1,24 g, 2,78 mmol, 73,65% de rendimiento) se obtuvo como una goma de color amarillo claro.

Etapa 2

A una solución de (3S)-4-[2-(4-terc-butoxicarbonil-1-piperidil)etil]-3-metil-piperazin-1-carboxilato de bencilo (300 mg, 673,26 umol, 1 eq.) en DCM (5 mL) se le agregó TFA (3,46 g, 30,39 mmol, 2,25 mL, 45,14 eq.), luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 4 horas. LCMS mostró el compuesto deseado y no quedaron los materiales de partida. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El compuesto ácido 1-[2-[(2S)-4-benciloxicarbonil-2-metil-piperazin-1-il]etil]piperidin-4-carboxílico (300 mg, bruto) se obtuvo como un aceite amarillo claro.

[0277] Síntesis ilustrativa del Compuesto 59

Etapa 1

Una mezcla de 4-piperidilmetanol (1 g, 8,68 mmol, 1 eq.), cloruro de 2-cloroacetilo (1,18 g, 10,42 mmol, 828,71 uL, 1,2 eq.) y TEA (1,82 g, 17,96 mmol, 2,50 mL, 2,07 eq.) en DCM (20 mL) se

desgasificó y se purgó con N2 durante 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h en atmósfera de N2. La TLC indicó que no quedaba reactivo 1 y se detectó un nuevo punto importante con menor polaridad. La solución acuosa de HC1 (0,5 M, 30 mL) se agregó a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na2SO4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; 20 g de columna ultrarrápida de sílice SepaFlash®, eluyente de 0~100% de acetato de etilo/gradiente de éter de petróleo a 45 mL/min) para proporcionar 2-cloro-1-[4-(hidroximetil)-1-piperidil]etanona (479 mg, 1,72 mmol, 19,86% de rendimiento, 69% de pureza) como un aceite amarillo claro.

Etapa 2

A una solución de 2-cloro-1-[4-(hidroximetil)-1-piperidil]etanona (100 mg, 521,77 umol, 1,1 eq.) y (3S)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de bencilo (111,13 mg, 474,34 umol, 1 eq.) en MeCN (2 mL) se le agregó DIEA (306,52 mg, 2,37 mmol, 413,10 uL, 5 eq.) a 25 °C. La mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. LC-MS (EB2049-138-P1A) mostró que el reactivo 1 se consumió por completo y se detectó la masa deseada. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró, y luego el residuo se extrajo con acetato de etilo (10 mL). La capa orgánica se lavó con agua (10 mL x 2), salmuera (10 mL x 2), se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar (3S)-4-[2-[4-(hidroximetil)-1-piperidil]-2-oxo-etil]-3-metil-piperazin-1-carboxilato de bencilo (84 mg, 109,99 umol, 23,19% de rendimiento, 51% de pureza) como un aceite amarillo claro. El producto bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3

A una solución de (3S)-4-[2-[4-(hidroximetil)-1-piperidil]-2-oxo-etil]-3-metil-piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,41 mmol, 1 eq.) en DCM (5 mL) se le agregó DMP (1,19 g, 2,81 mmol, 870,93 uL, 2 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. LC-MS (EB2049-145-P1A) mostró que el reactivo 1 se consumió por completo y se detectó la masa deseada. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na2SO4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice 20 SepaFlash®, eluyente de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo 0~100 % a 40 mL/min). (3S)-4-[2-(4-formil-1-piperidil)-2-oxo-etil]-3-metil-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (240 mg, 679,01 umol, 48,27% de rendimiento) como un aceite incoloro

Etapa 4

A una solución de (3S)-4-[2-(4-formil-1-piperidil)-2-oxo-etil]-3-metil-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (110 mg, 311,21 umol, 1 eq.) y 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-piperazin-1-il-isoindolina-1,3-diona

(127,85 mg, 373,46 umol, 1,2 eq.) en MeOH (5 mL) y HOAc (1 mL) se le agregó borano;2-metilpiridina (66,58 mg, 622,43 umol, 2 eq.) y DIEA (80,44 mg, 622,43 umol, 108,42 uL, 2 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. LC-MS (EB2049-148-P1A) mostró que el reactivo 1 se consumió por completo y se detectó la masa deseada. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL), se secaron sobre Na2SO4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 12 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo 0~100% (20 min) a 40 mL/min, MeOH/DCM 0~10% (15 min) a 35 mL/min) para proporcionar (3S)-4-[2-[4-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-2-oxo-etil]-3-metil-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 294,20 umol, 94,53% de rendimiento) como un aceite amarillo claro

Etapa 5

A una solución de (3S)-4-[2-[4-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-2-oxo-etil]-3-metil-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 294,20 umol, 1 eq.) en DCM (5 mL) se le agregó TFA (5 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La TLC indicó que no quedaba reactivo 1 y se detectó un nuevo punto importante con mayor polaridad. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente para proporcionar 2-(2, 6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[1-[2-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]acetil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]isoindolina-1, 3-diona (560 mg, en bruto, 12TFA) como un aceite amarillo claro. El producto bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 6

A una solución de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[1-[2-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]acetil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]isoindolina-1,3-diona (560 mg, 287,48 umol, 1 eq, 12TFA) y 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (35 mg, 116,38 umol, 4,05e-1 eq) en DMSO (3 mL) se le agregó DIEA (445,86 mg, 3,45 mmol, 600,88 uL, 12 eq). La mezcla se agitó a 110 °C durante 16 h. LC-MS (EB2049-152-P1A) mostró que el reactivo 1 se consumió por completo y se detectó la masa deseada. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na2SO4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. Se purificó el producto bruto mediante HPLC de fase inversa (columna: Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN];B %: 18%-48%, 35 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[1-[2-[(2S)-2-metil-4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]acetil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]isoindolina-1,3-diona (41 mg, 48,58 umol, 16,90% de rendimiento, 100% de pureza) como un sólido amarillo.

[0278] Síntesis ilustrativa del Compuesto 60

Etapa 1

A una solución de 4-hidroxiciclohexanocarboxilato de etilo (1 g, 5,81 mmol, 1 eq.) en THF (15 mL) se agregó TEA (881,33 mg, 8,71 mmol, 1,21 mL, 1,5 eq.) y TMSCl (693,91 mg, 6,39 mmol, 810,65 uL, 1,1 eq.) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. Luego, a una solución agitada del residuo anterior y 4-formilpiperidin-1-carboxilato de bencilo (1,72 g, 6,97 mmol, 1,2 eq.) en DCM (15 mL) se agregó Et3SiH (810,19 mg, 6,97 mmol, 1,11 mL, 1,2 eq.) y TMSOTf (709,80 mg, 3,19 mmol, 577,07 uL, 0,55 eq.) por goteo a -60 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C en N2 durante 2 horas. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo =3:1, PMA, Rf=0,52) mostró una mancha principal formada. La mezcla de reacción se inactivó con agua de adición (30 mL) y se extrajo con DCM (30 mL * 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na2SO4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; 40 g de columna ultrarrápida de sílice SepaFlash®, eluyente de acetato de etilo al 0~17%/gradiente de éter de petróleo a 50 ml/min). El compuesto 4-[(4-etoxicarbonilciclohexoxi)metil]piperidina-1-carboxilato de bencilo (1,88 g, 4,66 mmol, 80,24 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite incoloro.

Etapa 2

A una solución de 4-[(4-etoxicarbonilciclohexoxi)metil]piperidina-1-carboxilato de bencilo (500 mg, 1,24 mmol, 1 eq.) en DCM (10 mL) se le agregó DIBALH (1 M, 1,36 mL, 1,1 eq.) gota a gota a -70 °C durante un período de 30 min en N2. Durante el cual la temperatura se mantuvo por debajo de -70 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta 0 °C y se agitó durante 1,5 horas. LCMS mostró ~71 % de deseo de compuesto y los materiales de partida se consumieron por completo. A la mezcla de reacción se le añadió NH4Cl sat. bajo enfriamiento con hielo. Se agregó salmuera saturada a la misma, seguido de extracción con DCM (80 mL x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Compuesto 4-[[4-(hidroximetil)ciclohexoxi]metil]piperidina-1-carboxilato de bencilo

Etapa 3

A una mezcla de 4-[[4-(hidroximetil)ciclohexoxi]metil]piperidina-1-carboxilato de bencilo (440 mg, 1,22 mmol, 1 eq.), DMAP (44,61 mg, 365,17 umol, 0,3 eq.) y TEA (369,51 mg, 3,65 mmol, 508,27 uL, 3 eq.) en DCM (10 mL) se le añadió TosCl (348,09 mg, 1,83 mmol, 1,5 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 4 horas. LCMS mostró ~36 % del compuesto deseado y TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo =1:1, Rf=0,57, PMA) mostró una nueva mancha principal formada. La mezcla de reacción se inactivó con agua de adición (30 mL) y se extrajo con DCM (30 mL * 3). Las capas

orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre Na2SO4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (ISCO®; 20 g de columna ultrarrápida de sílice SepaFlash®, eluyente de acetato de etilo al 0~38%/gradiente de éter de petróleo a 40 ml/min). El compuesto 4-[[4-(p-tolilsulfoniloximetil)ciclohexoxi]metil]piperidin-1-carboxilato de bencilo (300 mg, 523,60 umol, 43,02% de rendimiento, 90% de pureza) se obtuvo como un aceite incoloro.

Etapa 4

A una solución de 4-[[4-(p-tolilsulfoniloximetil)ciclohexoxi]metil]piperidina-1-carboxilato de bencilo (300 mg, 581,78 umol, 1 eq.) y 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-piperazin-1-il-isoindolina-1,3-diona (239,01 mg, 698,13 umol, 1,2 eq.) en CH3CN (10 mL) se le agregó KI (965,76 mg, 5,82 mmol, 10 eq.) y DIEA (751,91 mg, 5,82 mmol, 1,01 mL, 10 eq.), luego la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. LCMS mostró el compuesto deseado y los materiales de partida se consumieron completamente, TLC (metanol: Diclorometano=10:1, Rf=0,43, UV=254 nm) mostraron nuevas manchas formadas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 12 g, eluyente de metanol al 0~3 %: Diclorometano @ 40 mL/min). El compuesto 4-[[4-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-il]metil]ciclohexoxi]metil]piperidin-1-carboxilato de bencilo (760 mg, 554,09 umol, 95,24% de rendimiento, 50% de pureza) se obtuvo como un sólido amarillo.

Etapa 5

A una solución de 4-[[4-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-il]metil]ciclohexoxi]metil]piperidin-1-carboxilato de bencilo (300 mg, 437,44 umol, 1 eq.) en TFA (6,93 g, 60,78 mmol, 4,50 mL, 138,94 eq.) y la solución se agitó a 70 °C durante 40 min. La LCMS mostró ~66% del compuesto deseado y los materiales de partida se consumieron por completo. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El compuesto 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-(4-piperidilmetoxi)ciclohexil]metil]piperazin-1-il]isoindolina-1,3-diona (310 mg, bruto, TFA) se obtuvo como un aceite amarillo claro.

Etapa 6

A una solución de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-(4-piperidilmetoxi)ciclohexil]metil]piperazin-1-il]isoindolina-1,3-diona (50 mg, 90,63 umol, 1 eq.) y 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (35,43 mg, 117,82 umol, 1,3 eq.) en DMSO (3 mL) se le agregó DIEA (117,14 mg, 906,33 umol, 157,87 uL, 10 eq.), luego la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas. LCMS mostró ~42,8 % del compuesto deseado y los materiales de partida se consumieron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0 %-40 %, 40 min). El compuesto 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-[[1-[6-[5-

(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metoxi]ciclohexil]metil]piperazin-1-il]isoindolina-1,3-diona (16,5 mg, 19,98 umol, 22,04% de rendimiento, 98,8% de pureza) se obtuvo como un sólido amarillo.

[0279] Síntesis ilustrativa del Compuesto 61

Etapa 1

Una mezcla de 4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 4,64 mmol, 1 eq.), MsCl (585,29 mg, 5,11 mmol, 395,46 uL, 1,1 eq.) en DCM (20 mL) a 0 °C se trató gota a gota con TEA (940,03 mg, 9,29 mmol, 1,29 mL, 2 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1,5 h. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo =5:1, Rf=0,53) no mostró material de partida y una nueva mancha. La mezcla se diluyó con DCM (25 mL*3) y se lavó con NaHCO3 1M (200 mL×2) y salmuera (25 mL). La capa de DCM se secó sobre Na2SO4, se filtró y el filtrado se concentró hasta obtener un aceite incoloro.

Etapa 2

A una solución de 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de bencilo (1,13 g, 4,81 mmol, 1 eq.) en DMF (12 mL) se le agregó NaH (433,33 mg, 10,83 mmol, 60% de pureza, 2,25eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Después de eso, se agregó 4-(metilsulfoniloximetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,41 g, 4,81 mmol, 1 eq.), la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. La LCMS mostró la MS deseada y ningún material de partida. Al finalizar, la mezcla de reacción se inactivó con agua (30 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (15 mL *3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na2SO4, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo =10:1) para proporcionar el 4-[(1-benciloxicarbonil-4-piperidil)oximetil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (277 mg, 640,39 umol, 13,31% de rendimiento) como un aceite incoloro.

Etapa 3

A una solución de 4-[(1-benciloxicarbonil-4-piperidil)oximetil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (270 mg, 624,20 umol, 1 eq.) en EtOH (5 mL) se le agregó Pd/C (30 mg, 25,45 umol, 10% de pureza, 4,08e-2 eq.) en N2. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H2 tres veces. La mezcla se agitó bajo H2 (15 psi) a 25 °C durante 1 h. LCMS mostró la MS deseada y ningún material de partida. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar el producto bruto como un aceite incoloro.

Etapa 4

A una solución de 4-(4-piperidiloximetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 603,18 umol, 1 eq) y 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperidina-4-carbaldehído (222,80 mg, 603,18 umol, 1 eq) en MeOH (10 mL) se agregó HOAc (1 mL) y se agitó a 25 °C durante 10 min.

Luego se agregó borano;2-metilpiridina (129,03 mg, 1,21 mmol, 2 eq) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h en N2. LCMS mostró que la reacción se completó. Al residuo se le agregó agua (5 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (8 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL*2) y se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante Combi Flash (0-8% MeOH en DCM) para proporcionar 4-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]oximetil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (390 mg, 598,35 umol, 99,20% de rendimiento) como un aceite verde.

Etapa 5

A una mezcla de 4-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]oximetil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 184,11 umol, 1 eq.) en DCM (4 mL) se le agregó TFA (1,54 g, 13,51 mmol, 1 mL, 73,36 eq.) a 25 °C y luego se agitó durante 1 hora. Se deseó LCMS del 91 % del compuesto y sin material de partida. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-(4-piperidilmetoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (105 mg, en bruto, TFA) como un aceite amarillo

Etapa 6

A una mezcla de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-(4-piperidilmetoxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (100 mg, 150,22 umol, 1 eq., TFA) y 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (24,86 mg, 82,67 umol, 0,55 eq.) en DMSO (3 mL) se le agregó DIEA (232,97 mg, 1,80 mmol, 313,98 uL, 12 eq.) y se agitó a 90 °C durante 16 h. La LCMS mostró un 64 % del compuesto deseado y ningún material de partida. La mezcla se vertió en agua (15 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa(columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN];B %: 0%-40%, 40 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metoxi]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (30,1 mg, 35,41 umol, 23,57% de rendimiento, 96% de pureza) como un sólido amarillo.

[0280] Síntesis ilustrativa del Compuesto 62

Etapa 1

A una mezcla de ácido 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carboxílico (103,31 mg, 268,08 umol, 1 eq) en DMF (6 mL) se agregó HATU (132,51 mg, 348,50 umol, 1,3 eq) luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min, luego se agregó 4-(4-piperidiloximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 268,08 umol, 1 eq) y DIEA (103,94 mg, 804,24 umol, 140,08 uL, 3 eq) a la mezcla y se agitó durante 1 h. TLC (DCM: MeOH=10:1, Rf=0,58) no mostró material de

partida y una nueva mancha. Al residuo se le agregó agua (5 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (8 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL*2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó mediante Combi Flash (SiO2 11% DCM en MeOH) para proporcionar 4-[[1-[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]oximetil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 225,30 umol, 84,04% de rendimiento) como un aceite verde.

Etapa 2

A una mezcla de 4-[[1-[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]oximetil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 225,30 umol, 1 eq.) en DCM (6 mL) se agregó TFA (2,31 g, 20,26 mmol, 1,5 mL, 89,92 eq.) a 25 °C y luego se agitó durante 1 h. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo =1:1) no mostró material de partida y mostró una nueva mancha. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[4-(4-piperidilmetoxi)piperidin-1-carbonil]-1-piperidil]isoindolin-1,3-diona (150 mg, en bruto, TFA) como un aceite amarillo.

Etapa 3

A una mezcla de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[4-(4-piperidilmetoxi)piperidin-1-carbonil]-1-piperidil]isoindolin-1,3-diona (150 mg, 220,69 umol, 1 eq, TFA), 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (40 mg, 133,00 umol, 6,03e-1 eq) en DMSO (4 mL) se le agregó DIEA (342,27 mg, 2,65 mmol, 461,29 uL, 12 eq) y se agitó a 90 °C durante 16 h. LCMS mostró que la reacción se había completado. El residuo se concentró a presión reducida para dar un residuo. Se purificó mediante HPLC preparativa(columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN];B %: 0%-40%, 40 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metoxi]piperidin-1-carbonil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (14,3 mg, 16,89 umol, 7,65% de rendimiento, 98% de pureza) como un sólido amarillo.

[0281] Síntesis ilustrativa del Compuesto 63

Etapa 1

A una mezcla de 1-imino-1-oxo-1,4-tiazinano-4-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 426,78 umol, 1 eq.), 4-formilpiperidina-1-carboxilato de bencilo (158,31 mg, 640,16 umol, 1,5 eq.), borano;2-metilpiridina (136,95 mg, 1,28 mmol, 3 eq.) en MeOH (10 mL) se le agregó AcOH (2 mL) borano;2-metilpiridina (136,95 mg, 1,28 mmol, 3 eq.) y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h en atmósfera de N2. LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente y se encontró la MS deseada. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo=0:1) mostró varias manchas nuevas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía

en columna de gel de sílice (0 a 80% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 1-[(1-benciloxicarbonil-4-piperidil)metilimino]-1-oxo-1,4-tiazinano-4-carboxilato de terc-butilo (199 mg, 260,71 umol, 61,09% de rendimiento, 61% de pureza) como una goma incolora.

Etapa 2

A una mezcla de 1-[(1-benciloxicarbonil-4-piperidil)metilimino]-1-oxo-1,4-tiazinano-4-carboxilato de terc-butilo (199 mg, 427,40 umol, 1 eq.) en DCM (3 mL) se le agregó TFA (4,62 g, 40,52 mmol, 3 mL, 94,80 eq.) y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo=0:1) mostró una nueva mancha principal. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar 4-[[(1-oxo-1,4-tiazinan-1-iliden)amino]metil]piperidina-1-carboxilato de bencilo (200 mg, en bruto, TFA) como una goma amarilla.

Etapa 3

A una mezcla de 4-[[(1-oxo-1,4-tiazinan-1-iliden)amino]metil]piperidin-1-carboxilato de bencilo (156 mg, 426,83 umol, 1 eq.), 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbaldehído (157,66 mg, 426,83 umol, 1 eq.) en MeOH (10 mL) se le agregó AcOH (1 mL), borano;2-metilpiridina (91,31 mg, 853,65 umol, 2 eq.) y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h en atmósfera de N2. LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente y se encontró la MS deseada. TLC (Diclorometano: Metanol=10:1) mostró varias manchas nuevas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 30% de metanol en diclorometano) para proporcionar 4-[[[4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-1-oxo-1,4-tiazinan-1-iliden]amino]metil]piperidina-1-carboxilato de bencilo (200 mg, 180,84 umol, 42,37% de rendimiento, 65% de pureza) como una goma amarilla

Etapa 4

Una mezcla de 4-[[[4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-1-oxo-1,4-tiazinan-1-iliden]amino]metil]piperidina-1-carboxilato de bencilo (200 mg, 278,22 umol, 1 eq.) en TFA (31,72 mg, 278,22 umol, 20,60 uL, 1 eq.) y luego la mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h en atmósfera de N2. TLC (Diclorometano: Metanol=10:1) mostró una nueva mancha. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[1-oxo-1-(4-piperidilmetilimino)-1,4-tiazinan-4-il]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (200 mg, en bruto, TFA) como una goma amarilla.

Etapa 5

A una mezcla de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[1-oxo-1-(4-piperidilmetilimino)-1,4-tiazinan-4-il]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (58,33 mg, 99,75 umol, 1 eq.),3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (30 mg, 99,75 umol, 1 eq.) en DMSO (3 mL) se le agregó DIEA (38,68 mg, 299,26 umol, 52,13 uL, 3 eq.) y luego la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h en atmósfera de

N2. LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente y se encontró la MS deseada. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante HPLC de fase inversa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0%-35%, 40 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[1-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metilimino]-1-oxo-1,4-tiazinan-4-il]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (25,3 mg, 29,50 umol, 29,57% de rendimiento, 99% de pureza) como un sólido amarillo.

[0282] Síntesis ilustrativa del Compuesto 64

Etapa 1

A una solución de 3-(5-bromo-1-oxo-isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (600 mg, 1,86 mmol, 1 eq.) y 4-(dimetoximetil)piperidina (739,11 mg, 4,64 mmol, 2,5 eq.) en DMSO (10 mL) se le agregó Pd-PEPPSI-pent Cl-Opicolina (100,82 mg, 185,68 umol, 0,1 eq.) y Cs2CO3 (1,21 g, 3,71 mmol, 2 eq.) se agitó a 80 °C durante 16 h en N2. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo =0:1, Rf=0,4) mostró a la reacción una nueva mancha. La reacción se inactivó mediante solución de NH4Cl (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3*20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con Na2SO4, se concentraron al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo =100/1, 1/100) para proporcionar 3-[5-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (560 mg, 1,39 mmol, 75,13% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapa 2

Una solución de 3-[5-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (70 mg, 174,37 umol, 1 eq.) en THF (2 mL) y HCl (2 M, 2 mL, 22,94 eq.) se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en H2O (20 mL) y se basificó con NaHCO3 acuoso hasta pH = 8. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL *5) y se secó sobre Na2SO4 anhidro, se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo no se purificó, lo que se utilizó directamente en la siguiente etapa. Compuesto 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbaldehído (61 mg, 159,63 umol, 91,55 % de rendimiento, 93 % de pureza) como un sólido amarillo.

Etapa 3

A una solución de (3S)-4-[2-(1-terc-butoxicarbonil-4-fluoro-4-piperidil)etil]-3-metil-piperazin-1-carboxilato de bencilo (410 mg, 884,41 umol, 1 eq.) en EtOH (20 mL) se le agregó Pd/C (500 mg, 1,77 mmol, 197,63 uL, 10% de pureza, 2 eq.) en N2. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H2 varias veces. La mezcla se agitó bajo H2 (15 psi) a 25 °C durante 1 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite o gel de sílice y la torta de filtro se lavó con acetato de etilo (50 mL × 3). Los filtrados combinados

se concentraron al vacío para proporcionar 4-fluoro-4-[2-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (270 mg, bruto) como una goma amarilla.

Etapa 4

A una mezcla de 2-[[3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)indazol-2-il]metoxi]etil-trimetil-silano (250 mg, 580,04 umol, 1 eq.), 4-fluoro-4-[2-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]etil]piperidin-1-carboxilato de ert-butilo (270 mg, 819,54 umol, 1,41 eq.) en DMSO (5 mL) se le agregó Et3N (176,08 mg, 1,74 mmol, 242,21 uL, 3 eq.) en una porción y luego se agitó a 100 °C durante 1 h. TLC y LCMS mostraron que el material de partida se consumió por completo. La mezcla se enfrió a 20 °C y luego el residuo se vertió en agua (5 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 5 mL), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gel de sílice de malla 100-200, 0-5% (5 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 5% (10 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 5%-30% (5 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 30% (5 min) de acetato de etilo en éter de petróleo). El bruto se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo: Acetato de etilo =10:1) para proporcionar 4-fluoro-4-[2-[(2S)-2-metil-4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 190,59 umol, 32,86% de rendimiento, 98,56% de pureza) como un aceite amarillo.

Etapa 5

A una mezcla de 4-fluoro-4-[2-[(2S)-2-metil-4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]etil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 193,37 umol, 1 eq.) en MeOH (5 mL) se le agregó HCl/EtOAc (4 M, 2 mL, 41,37 eq.) en una porción a 25 °C. La mezcla se agitó a 65 °C durante 0,5 h. LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar 3-[6-[(3S)-4-[2-(4-fluoro-4-piperidil)etil]-3-metil-piperazin-1-il]pirimidin-4-il]-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (100 mg, 181,63 umol, 93,93% de rendimiento, 96,28% de pureza, HCl) como un sólido amarillo.

Etapa 6

A una mezcla de 3-[6-[(3S)-4-[2-(4-fluoro-4-piperidil)etil]-3-metil-piperazin-1-il]pirimidin-4-il]-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (100 mg, 202,59 umol, 1,33 eq.) y 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbaldehído (54 mg, 151,95 umol, 1 eq.) en MeOH (10 mL) se le agregó borano;2-metilpiridina (32,50 mg, 303,89 umol, 2 eq.) y HOAc (1 mL) en una porción a 20 °C en N2. La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. LCMS mostró que había MS deseada. El residuo se vertió en agua (5 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL * 2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC de fase inversa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0%-30%, 40 min) para

proporcionar 3-[5-[4-[[4-fluoro-4-[2-[(2S)-2-metil-4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]etil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (22,5 mg, 26,69 umol, 17,57% de rendimiento, 98,82% de pureza) como un sólido blancuzco.

[0283] Síntesis ilustrativa del Compuesto 65

Se preparó el compuesto 65 de una manera análoga al compuesto 64.

[0284] Síntesis ilustrativa del Compuesto 66

Se preparó el compuesto 66 de una manera análoga al compuesto 64.

[0285] Síntesis ilustrativa del Compuesto 67

Etapa 1

A una solución de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-(4-piperidilmetil)piperazin-1-il]isoindolin-1,3-diona (300 mg, 682,58 umol, 1 eq., TFA) y 4-formilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (218,36 mg, 1,02 mmol, 1,5 eq.) en MeOH (5 mL) se le agregó HOAc (0,5 mL) y borano;2-metilpiridina (146,02 mg, 1,37 mmol, 2 eq.) en una porción a 20 °C en N2. La solución se agitó a 20 °C durante 16 h. TLC (DCM: MeOH= 10:1, Rf= 0,43) mostró que la reacción se había completado y se mostró una mancha principal (Rf=0,43) en TLC. LCMS mostró que había MS deseada. El residuo se vertió en agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 20 mL), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna: 12 g, gel de sílice de malla 100-200, 0-10% (5 min) de MeOH en DCM, 10% (10 min) de MeOH en DCM) para proporcionar 4-[[4-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (430 mg, 675,27 umol, 98,93% de rendimiento) se obtuvo como una goma amarilla.

Etapa 2

A una solución de 4-[[4-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (430 mg, 675,27 umol, 1 eq.) en DCM (2 mL) se le agregó TFA (230,98 mg, 2,03 mmol, 149,99 uL, 3 eq.) en una porción a 20 °C en N2. La mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min para proporcionar una solución amarilla. TLC (DCM: MeOH= 10:1, Rf= 0,43) mostró que el material de partida se había completado. La solución se concentró al vacío para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[1-(4-piperidilmetil)-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]isoindolin-1,3-diona (500 mg, 621,15 umol, 91,99% de rendimiento, 95% de pureza, 2TFA) como una goma amarilla.

Etapa 3

A una mezcla de 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (60 mg, 199,51 umol, 1 eq.) y 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[1-(4-piperidilmetil)-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]isoindolina-1,3-diona (107,07 mg, 199,51 umol, 1 eq.) en DMSO (5 mL) se le agregó DIEA (77,35 mg, 598,52 umol, 104,25 uL, 3 eq.) en una porción a 20 °C en N2. La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. LCMS mostró que había MS deseada. La mezcla se enfrió a 20 °C y se concentró a presión reducida a 20 °C. El residuo se vertió en agua (5 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL * 2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC de fase inversa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; Condición: agua (0,225 %FA)-ACN; Inicio B: 0 Fin B: 30; Caudal: 25 mL/min; Tiempo de Gradiente: 35 min; 100 %B Tiempo de retención: 1 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[1-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]isoindolina-1,3-diona (15,6 mg, 19,36 umol, 9,70% de rendimiento, 99,39% de pureza) como un sólido amarillo.

[0286] Síntesis ilustrativa del Compuesto 68

Etapa 1

A una solución de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]isoindolin-1,3-diona (325 mg, 587,14 umol, 1 eq, TFA) en DCM (5 mL) se le agregó DIEA (379,42 mg, 2,94 mmol, 511,35 uL, 5 eq) y se agitó a 20 °C durante 10 min. Después, la mezcla se concentró. El residuo y 4-formilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (125,22 mg, 587,14 umol, 1 eq.) en HOAC (1 mL) y MeOH (10 mL) se agitó a 20 °C durante 20 min, luego se le agregó borano;2-metilpiridina (125,60 mg, 1,17 mmol, 2 eq.). Luego, la mezcla se agitó a 25 °C durante 16h en N2. TLC (Diclorometano: Metanol=10:1, Rf=0,3) no mostró material de partida y una nueva mancha. El residuo se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 20% de diclorometano en metanol) para proporcionar 4-[[4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (460 mg, 570,68 umol, 97,20% de rendimiento, 79% de pureza) como un sólido amarillo.

Etapa 2

A una solución de 4-[[4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (460 mg, 722,38 umol, 1 eq.) en DCM (3 mL) luego se le agregó TFA (3,08 g, 27,01 mmol, 2 mL, 37,39 eq.). Luego, la mezcla se agitó a 20 °C durante 1h. TLC (Diclorometano: Metanol=10:1, Rf=0,01) no mostró material de partida y una nueva mancha. El residuo se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-(4-piperidilmetil)piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]isoindolin-1,3-diona (387 mg, en bruto, TFA) como una goma amarilla.

Etapa 3

A una solución de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-(4-piperidilmetil)piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]isoindolin-1,3-diona (89,23 mg, 137,13 umol, 8,25e-1 eq., TFA) y 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (50 mg, 166,26 umol, 1 eq.) en DMSO (5 mL) luego se le agregó DIEA (107,44 mg, 831,30 umol, 144,79 uL, 5 eq.). Luego, la mezcla se agitó a 80 °C durante 16h. LCMS mostró el producto deseado. El residuo se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN];B %: 15%-35% ,35 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (22,7 mg, 26,94 umol, 16,20% de rendimiento, 95,05% de pureza) como un sólido amarillo.

[0287] Síntesis ilustrativa del Compuesto 69

Etapa 1

A una mezcla de 1-oxa-6-azaspiro[2.5]octano-6-carboxilato de terc-butilo (910,28 mg, 4,27 mmol, 1 eq.) en EtOH (10 mL) se le agregó (3S)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de bencilo (1 g, 4,27 mmol, 1 eq.) a 20 °C en N2. La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas. TLC (Diclorometano: Metanol= 10:1, Rf= 0,57) y LCMS mostraron que la reacción se había completado. El residuo se vertió en agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (10 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL * 2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (20 g, 30 mL/min, 0-100% (20 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar (3S)-4-[(1-terc-butoxicarbonil-4-hidroxi-4-piperidil)metil]-3-metil-piperazina-1-carboxilato de bencilo (1,4 g, 3,13 mmol, 73,29% de rendimiento) como un aceite amarillo.

Etapa 2

A una mezcla de (3S)-4-[(1-terc-butoxicarbonil-4-hidroxi-4-piperidil)metil]-3-metil-piperazina-1-carboxilato de bencilo (1,4 g, 3,13 mmol, 1 eq.) en DCM (10 mL) se le agregó DAST (605,04 mg, 3,75 mmol, 495,94 uL, 1,2 eq.) gota a gota a -40 °C en N2. Luego se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 1 h para dar una solución incolora. LCMS mostró que había MS deseada. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo =1:1, Rf= 0,74) no mostró material de partida y una nueva mancha. La reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó con NaHCO3 acuoso para ajustar el pH=7-8. La fase acuosa se extrajo con DCM (10 mL * 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL * 2) mL, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (12 g, 0-18% (5 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 18% (15 min) de acetato de etilo en éter de

petróleo) para proporcionar (3S)-4-[(1-terc-butoxicarbonil-4-fluoro-4-piperidil)metil]-3-metil-piperazina-1-carboxilato de bencilo (764 mg, 1,70 mmol, 54,35% de rendimiento) como un aceite amarillo.

Etapa 3

A una solución de (3S)-4-[(1-terc-butoxicarbonil-4-fluoro-4-piperidil)metil]-3-metil-piperazin-1-carboxilato de bencilo (300 mg, 667,32 umol, 1 eq.) en DCM (20 mL) se le agregó TFA (228,26 mg, 2,00 mmol, 148,22 uL, 3 eq.) en una porción a 20 °C en N2. La mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min para proporcionar una solución incolora. LCMS mostró que la reacción se había completado. El residuo se vertió en NaHCO3 para ajustar el pH=7-8. La fase acuosa se extrajo con DCM (30 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL * 2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar (3S)-4-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]-3-metil-piperazin-1-carboxilato de bencilo (200 mg, 475,04 umol, 71,19% de rendimiento, 83% de pureza) como un aceite incoloro.

Etapa 4

A una mezcla de (3S)-4-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]-3-metil-piperazin-1-carboxilato de bencilo (200 mg, 572,34 umol, 1 eq.) y 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbaldehído (211,41 mg, 572,34 umol, 1 eq.) en MeOH (10 mL) se le agregó borano;2-metilpiridina (122,44 mg, 1,14 mmol, 2 eq.) y HOAc (1 mL) en una porción a 20 °C en N2. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h para proporcionar una solución amarilla. LCMS mostró que había MS deseada. El residuo se vertió en agua (5 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL * 2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-20% de MeOH en DCM) para proporcionar (3S)-4-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-fluoro-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-3-metil-piperazina-1-carboxilato de bencilo (373 mg, 530,72 umol, 92,73% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapa 5

A una mezcla de (3S)-4-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-4-fluoro-4-piperidil]metil]-3-metil-piperazin-1-carboxilato de bencilo (370 mg, 526,46 umol, 1 eq.) en TFA (7,70 g, 67,53 mmol, 5 mL, 128,28 eq.) en una porción a 20 °C en N2. La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 horas para proporcionar una solución amarilla. LCMS mostró la MS deseada. El residuo se concentró al vacío para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-fluoro-4-[[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (529 mg, 433,62 umol, 82,37% de rendimiento, 84% de pureza, 4TFA) como una goma amarilla.

Etapa 6

A una mezcla de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-fluoro-4-[[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]metil]-1-

piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (281,12 mg, 274,32 umol, 1,1 eq, 4TFA) y 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (75 mg, 249,38 umol, 1 eq) en DMSO (5 mL) se le agregó DIEA (257,84 mg, 2,00 mmol, 347,50 uL, 8 eq) en una porción a 20 °C en N2. La mezcla se agitó a 80 °C durante 36 h. LCMS mostró que había MS deseada. La mezcla se enfrió a 20 °C y se concentró a presión reducida a 20 °C. El residuo se vertió en agua (5 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL * 2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC de fase inversa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; Condición: agua (0,225 %FA)-ACN; Inicio B: 0 Fin B: 35; Caudal: 25 mL/min; Tiempo de Gradiente: 35 min; 100 %B Tiempo de retención: 3 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-fluoro-4-[[(2S)-2-metil-4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (23,9 mg, 28,46 umol, 11,41% de rendimiento, 99,20% de pureza) como un sólido amarillo.

[0288] Síntesis ilustrativa del Compuesto 70

Etapa 1

A una mezcla de (3S)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de bencilo (500 mg, 2,13 mmol, 1 eq.) y 4-formilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (546,17 mg, 2,56 mmol, 1,2 eq.) en MeOH (10 mL) se le agregó NaOAc (175,07 mg, 2,13 mmol, 1 eq.), borano;2-metilpiridina (456,52 mg, 4,27 mmol, 2 eq.) y HOAc (128,15 mg, 2,13 mmol, 122,05 uL, 1 eq.) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. TLC (diclorometano: Metanol=10:1, Rf= 0,43, PMA) mostró que la reacción se había completado. El residuo se vertió en agua (5 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL * 2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano: Metanol=10:1, Rf= 0,43, 0-100% (20 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 100% (10 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar (3S)-4-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metil]-3-metil-piperazin-1-carboxilato de bencilo (690 mg, 1,31 mmol, 61,43% de rendimiento, 82% de pureza) como un aceite amarillo.

Etapa 2

A una mezcla de (3S)-4-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metil]-3-metil-piperazina-1-carboxilato de bencilo (690 mg, 1,60 mmol, 1 eq.) en DCM (10 mL) se le agregó TFA (3,08 g, 27,01 mmol, 2 mL, 16,90 eq.) en una porción a 20 °C en N2. La mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min. LCMS mostró que la reacción se completó. El residuo se concentró al vacío para proporcionar (3S)-3-metil-4-(4-piperidilmetil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (1,3 g, 1,52 mmol, 95,37% de rendimiento, 79% de pureza, 3TFA) como un aceite incoloro.

Etapa 3

A una mezcla de (3S)-3-metil-4-(4-piperidilmetil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (1,3 g, 1,93 mmol, 1 eq, 3TFA) en EtOH (10 mL) se le agregó 1-oxa-6-azaspiro[2.5]octano-6-carboxilato de terc-butilo (823,30 mg, 3,86 mmol, 2 eq) a 20 °C en N2. La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas. TLC (Diclorometano: Metanol=10:1, Rf= 0,57) y LCMS mostraron que la reacción se había completado. El residuo se vertió en agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (10 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL * 2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (20 g, 30 mL/min, 0-100% (20 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar (3S)-4-[[1-[(1-terc-butoxicarbonil-4-hidroxi-4-piperidil)metil]-4-piperidil]metil]-3-metil-piperazina-1-carboxilato de bencilo (370 mg, 679,24 umol, 35,19% de rendimiento) como un aceite amarillo.

Etapa 4

A una mezcla de (3S)-4-[[1-[(1-terc-butoxicarbonil-4-hidroxi-4-piperidil)metil]-4-piperidil]metil]-3-metil-piperazina-1-carboxilato de bencilo (368,65 mg, 676,77 umol, 1 eq.) en DCM (10 mL) se le agregó DAST (130,91 mg, 812,12 umol, 107,30 uL, 1,2 eq.) gota a gota a -40 °C en N2. Luego se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 1 h para dar una solución incolora. LCMS mostró que había MS deseada. TLC (Diclorometano: Metanol=20:1, Rf= 0,67) no mostró material de partida y una nueva mancha. La reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó con NaHCO3 acuoso para ajustar el pH=7-8. La fase acuosa se extrajo con DCM (10 mL * 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL * 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (12 g, 0-18% (5 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 18% (15 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar (3S)-4-[[1-[(1-terc-butoxicarbonil-4-fluoro-4-piperidil)metil]-4-piperidil]metil]-3-metil-piperazina-1-carboxilato de bencilo (210 mg, 384,11 umol, 56,76% de rendimiento) como un aceite amarillo.

Etapa 5

A una solución de (3S)-4-[[1-[(1-terc-butoxicarbonil-4-fluoro-4-piperidil)metil]-4-piperidil]metil]-3-metil-piperazin-1-carboxilato de bencilo (210 mg, 384,11 umol, 1 eq.) en DCM (5 mL) se le agregó TFA (3,08 g, 27,01 mmol, 2 mL, 70,33 eq.) en una porción a 20 °C en N2. La mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min para proporcionar una solución incolora. LCMS mostró que la reacción se había completado. El residuo se concentró al vacío para proporcionar (3S)-4-[[1-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]-4-piperidil]metil]-3-metil-piperazin-1-carboxilato de bencilo (310 mg, 310,52 umol, 80,84% de rendimiento, 79% de pureza, 3TFA) como un aceite amarillo.

Etapa 6

A una mezcla de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-fluoro-isoindolina-1,3-diona (108,57 mg, 393,07 umol, 1

eq.) y (3S)-4-[[1-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]-4-piperidil]metil]-3-metil-piperazina-1-carboxilato de bencilo (310 mg, 393,07 umol, 1 eq., 3TFA) en DMSO (5 mL) se agregó DIEA (508,00 mg, 3,93 mmol, 684,64 uL, 10 eq.) en una porción a 20 °C. La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a 20 °C. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 10 mL), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gel de sílice de malla 100-200, 0-100% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar (3S)-4-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-fluoro-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-3-metil-piperazina-1-carboxilato de bencilo (150 mg, 168,61 umol, 42,90% de rendimiento, 79% de pureza) como una goma amarilla.

Etapa 7

A una mezcla de (3S)-4-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-fluoro-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-3-metil-piperazin-1-carboxilato de bencilo (150 mg, 213,43 umol, 1 eq.) en TFA (3,12 g, 27,38 mmol, 2,03 mL, 128,28 eq.) en una porción a 20 °C en N2. La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 horas para proporcionar una solución amarilla. LCMS mostró que había MS deseada. El residuo se concentró al vacío para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-fluoro-4-[[4-[[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (300 mg, 194,94 umol, 91,34% de rendimiento, 74% de pureza, 5TFA) como una goma amarilla.

Etapa 8

A una mezcla de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-fluoro-4-[[4-[[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (300 mg, 527,54 umol, 2,12 eq.) y 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (75 mg, 249,38 umol, 1 eq.) en DMSO (5 mL) se le agregó DIEA (257,84 mg, 2,00 mmol, 347,50 uL, 8 eq.) en una porción a 20 °C en N2. La mezcla se agitó a 80 °C durante 24 h. LCMS mostró que había MS deseada. La mezcla se enfrió a 20 °C y se concentró a presión reducida a 20 °C. El residuo se vertió en agua (5 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL * 2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC de fase inversa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; Condición: agua (0,225 %FA)-ACN; Inicio B: 0 Fin B: 35; Caudal: 25 mL/min; Tiempo de Gradiente: 35 min; 100 %B Tiempo de retención: 3 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-fluoro-4-[[4-[[(2S)-2-metil-4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (25 mg, 28,29 umol, 11,35% de rendimiento, 94,27% de pureza) como un sólido amarillo.

[0289] Síntesis ilustrativa del Compuesto 71

El compuesto 71 se preparó en un método análogo al compuesto 70 usando 3-(6-cloropirimidin-4-il)-6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol y 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-((4-(((S)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)metil)piperidin-1-il)isoindolina-1,3-diona.

Etapa 1

A una solución de 1-bromo-4,5-difluoro-2-nitro-benceno (10 g, 42,02 mmol, 1 eq.) y 1-metilciclopropanol (3,03 g, 42,02 mmol, 1 eq.) en DMF (50 mL) se le agregó NaH (2,52 g, 63,03 mmol, 60% de pureza, 1,5 eq.) en una porción a 0 °C en N2. Luego se calienta a 20 °C y se agita durante 2 horas para dar una suspensión marrón. TLC mostró que la reacción se había completado. El residuo se vertió en NH4Cl (100 mL) y se agitó durante 10 min. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). La fase orgánica combinada se lavó con NH4Cl (2 x 100 mL), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (altura de columna: 80 g, gel de sílice de malla 100-200, 100 % (30 min) de éter de petróleo) para proporcionar 1-bromo-4-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-2-nitro-benceno (9 g, 31,03 mmol, 73,84% de rendimiento) como un aceite amarillo.

Etapa 2

A una mezcla de 1-bromo-4-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-2-nitro-benceno (9 g, 31,03 mmol, 1 eq.), K2CO3 (8,58 g, 62,05 mmol, 2 eq.) y Cs2CO3 (10,11 g, 31,03 mmol, 1 eq.) en 1,4-dioxano (200 mL) se le agregó trimetilboroxina (19,47 g, 77,56 mmol, 21,69 mL, 50% de pureza, 2,5 eq.) y Pd(PPh3)4 (3,59 g, 3,10 mmol, 0,1 eq.) a 20 °C, luego se calentó a 100 °C y se agitó durante 16 h para proporcionar una solución amarilla. TLC mostró que la reacción se había completado. La reacción se enfrió hasta 20 °C y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (330 g, gel de sílice de malla 100-200, 100% (30 min) de éter de petróleo) para proporcionar1-fluoro-4-metil-2-(1-metilciclopropoxi)-5-nitro-benceno (5,9 g, 26,20 mmol, 84,44% de rendimiento) como un aceite amarillo.

Etapa 3

A una mezcla de 1-fluoro-4-metil-2-(1-metilciclopropoxi)-5-nitrobenceno (5,9 g, 26,20 mmol, 1 eq.) en EtOH (10 mL) se agregó Pd/C (3 g, 26,20 mmol, 10% de pureza, 1 eq.) y formiato de amonio (19,82 g, 314,37 mmol, 12 eq.) en una porción a 20 °C en N2. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h para proporcionar una solución negra. LCMS mostró que había MS deseada. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo =10:1, Rf= 0,23, UV 254nm) no mostró material de partida y se mostró una nueva mancha por TLC. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite o gel de sílice y la almohadilla o torta de filtro se lavó con EtOH (100 mL*3). Los filtrados combinados se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: Acetato de etilo =10:1, Rf= 0,16, 20 g , 0-5% (3 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 5% (5 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 5-fluoro-2-metil-4-(1-metilciclopropoxi)anilina (5,3 g,

bruto) como un aceite amarillo.

Etapa 4

A una solución agitada de 5-fluoro-2-metil-4-(1-metilciclopropoxi)anilina (5,3 g, 27,15 mmol, 1 eq.) en AcOH (60 mL) se agregó $NaNO_2$ (2,06 g, 29,86 mmol, 1,1 eq.) en H_2O (15 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 16 h. El color de la mezcla de reacción se cambió de amarillo a marrón. LCMS y TLC (éter de petróleo: El acetato de etilo =3:1, Rf= 0,16, UV 254 nm) mostró que la reacción se había completado. Al residuo se le agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ (40 mL) y se extrajo con EA (40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (altura de la columna: 40 g , gel de sílice de malla 100-200, 0-30% (10 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 30% (20 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (1 g, 4,85 mmol, 17,86% de rendimiento) como un aceite amarillo.

Etapa 5

A una mezcla de 6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (1 g, 4,85 mmol, 1 eq.) en THF (40 mL) se agregó N-ciclohexil-N-metil-ciclohexanamina (2,84 g, 14,55 mmol, 3,09 mL, 3 eq.) y SEM-Cl (1,62 g, 9,70 mmol, 1,72 mL, 2 eq.) en una porción a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h para proporcionar una suspensión naranja. TLC mostró que la reacción se había completado. LCMS mostró la MS deseada. El residuo se vertió en agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 30 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gel de sílice de malla 100-200, 0-3% (20 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 3-10% (10 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2-[[6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)indazol-2-il]metoxi]etil-trimetil-silano (1,1 g, 3,27 mmol, 67,42% de rendimiento) como un aceite amarillo.

Etapa 6

A una mezcla de 2-[[6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)indazol-2-il]metoxi]etil-trimetil-silano (1,1 g, 3,27 mmol, 1 eq.) en THF (5 mL) se le agregó gota a gota n-BuLi (2,5 M, 1,57 mL, 1,2 eq.) a -70 °C en N_2. La mezcla se agitó luego a -20°C durante 5 min, y se agregó gota a gota una solución de $ZnCl_2$ (1 M, 4,90 mL, 1,5 eq.) a -70 °C. La mezcla se agitó durante 10 min a -40°C. Una mezcla de 4,6-dicloropirimidina (487,04 mg, 3,27 mmol, 1 eq) y $Pd(PPh_3)_4$ (188,89 mg, 163,46 umol, 0,05 eq) en THF (5 mL) se agitó a 20 °C durante 30 min y se agregó a esa solución. El baño frío se retiró y la mezcla se agitó a 20 °C durante 10 h para proporcionar una solución amarilla. TLC (éter de petróleo: El acetato de etilo =3:1, Rf= 0,83) mostró que la reacción se había completado. LCMS mostró que había MS deseada. El residuo se vertió en agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de

etilo (3 x 20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 20 mL), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gel de sílice de malla 100-200, 0-5% (30 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 5% (60 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2-[[3-(6-cloropirimidin-4-il)-6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)indazol-2-il]metoxi]etil-trimetil-silano (271 mg, 603,57 umol, 18,46% de rendimiento) como un aceite amarillo

Etapa 7

A una solución de 2-[[3-(6-cloropirimidin-4-il)-6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)indazol-2-il]metoxi]etil-trimetil-silano (271 mg, 603,57 umol, 1 eq.) en DCM (2 mL) se le agregó TFA (4,01 g, 35,13 mmol, 2,60 mL, 58,21 eq.). Luego, la mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se vertió en H2O (10 mL). La fase acuosa se ajustó a pH 9 con NaHCO3 sólido. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 mL * 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na2SO4 anhidro, se concentró al vacío para proporcionar un residuo. Al producto bruto en dioxano (2 mL) se agregó NH3 H2O (1 mL) y se agitó a 20 °C durante 1 h. LCMS mostró la MS deseada. Después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 mL * 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na2SO4 anhidro, se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 3-(6-cloropirimidin-4-il)-6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (20 mg, 57,73 umol, 9,56% de rendimiento, 92% de pureza) como un sólido blanco.

[0290] Síntesis ilustrativa del Compuesto 72

El compuesto 72 se preparó de manera análoga al compuesto 71 usando 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(ciclopropoxi)-2H-indazol y 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-((4-(((S)-2-metilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)metil)piperidin-1-il)isoindolina-1,3-diona.

[0291] Síntesis ilustrativa del Compuesto 73

Etapa 1

A una solución de 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[6-[(3S)-3-metil-4-(4-piperidilmetil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il]-2H-indazol (80 mg, 173,31 umol, 1 eq.) y 4-formilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (55,44 mg, 259,96 umol, 1,5 eq.) en MeOH (5 mL) se le agregó AcOH (1 mL) y borano;2-metilpiridina (18,54 mg, 173,31 umol, 1 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16hr. LCMS mostró la MS deseada. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano: Metanol=10:1, 0-100% (20 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 100% (10 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para

proporcionar 4-[[4-[[(2S)-2-metil-4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 160,27 umol, 92,48% de rendimiento, 88% de pureza) como un aceite incoloro.

Etapa 2

A una solución de 4-[[4-[[(2S)-2-metil-4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 182,13 umol, 1 eq.) en DCM (5 mL) se le agregó TFA (3,08 g, 27,01 mmol, 2 mL, 148,31 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1hr. LCMS mostró la MS deseada. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[6-[(3S)-3-metil-4-[[1-(4-piperidilmetil)-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]pirimidin-4-il]-2H-indazol (150 mg, bruto) como un aceite marrón.

Etapa 3

A una solución de ácido 4,5-difluoroftálico (450 mg, 2,23 mmol, 1 eq) y 3-aminopiperidina-2,6-diona;clorhidrato (549,69 mg, 3,34 mmol, 1,5 eq) en AcOH (5 mL) se le agregó NaOAc (547,92 mg, 6,68 mmol, 3 eq). La mezcla se agitó a 120 °C durante 15 h. LCMS mostró la MS deseada. La mezcla se diluyó con agua (50 mL). La mezcla se filtró y la torta de filtrado se lavó con agua (50 mL). La mezcla se concentró al vacío para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5,6-difluoro-isoindolina-1,3-diona (300 mg, 948,30 umol, 42,59% de rendimiento, 93% de pureza) como un sólido negro.

Etapa 4

A una mezcla de 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[6-[(3S)-3-metil-4-[[1-(4-piperidilmetil)-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]pirimidin-4-il]-2H-indazol (50 mg, 89,48 umol, 1 eq.) y 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5,6-difluoro-isoindolina-1,3-diona (39,49 mg, 134,23 umol, 1,5 eq.) en MeCN (2 mL) se le agregó DIEA (371,00 mg, 2,87 mmol, 0,5 mL, 32,08 eq.). La mezcla se agitó a 60 °C durante 16h. La LCMS mostró que el reactivo 1 se consumió por completo y se encontró la MS deseada. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC de fase inversa (columna: Columna:3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; Condición: [agua (0,225 %FA)-ACN]; Inicio B: 0 Fin B: 35; Caudal: 25 mL/min; Tiempo de gradiente:35 min;100%B Tiempo de retención:3 min) para proporcionar un residuo para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-fluoro-6-[4-[[4-[[(2S)-2-metil-4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (7,8 mg, 9,18 umol, 10,26% de rendimiento, 98% de pureza) como un sólido verde.

[0292] Síntesis ilustrativa del Compuesto 74

Etapa 1

A una solución de 2,5-dihidropirrol-1-carboxilato de terc-butilo (5 g, 29,55 mmol, 1 eq.) en DCM (50 mL) se le agregó dímero de acetato de rodio(ii) (320 mg, 724,00 umol, 2,45e-2 eq.) en una atmósfera

de nitrógeno. Luego, se agregó lentamente 2-diazoacetato de etilo (3,37 g, 29,55 mmol, 1 eq.) disuelto en DCM (40 mL) gota a gota durante 1h. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12h. TLC (éter de petróleo: acetato de etilo =10:1) mostró varias manchas nuevas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar (1s,5s,6r)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3,6-dicarboxilato de O3-terc-butilo O6-etilo (650 mg, 2,55 mmol, 8,62% de rendimiento) como un aceite incoloro y (1s,5r,6s)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3,6-dicarboxilato de O3-terc-butilo O6-etilo (460 mg, 1,80 mmol, 6,10% de rendimiento) como un aceite amarillo claro.

Etapa 2

A una solución de (1s,5r,6s)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3,6-dicarboxilato de O3-terc-butilo O6-etilo(770 mg, 3,02 mmol, 1 eq.) en EtOH (6 mL) se le agregó NaOH (2 M, 3,02 mL, 2 eq.) por goteo a 0 °C. Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 25 °C durante 12h. TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1) mostró el material de partida consumido y se formó una nueva mancha. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (10 mL) y se lavó con acetato de etilo (10 mL *2). La fase acuosa se acidificó a pH 2 con HCl 2M y se extrajo con acetato de etilo (10 mL*2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido (1s,5r,6s)-3-terc-butoxicarbonil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (600 mg, en bruto) como un sólido marrón. El producto bruto se utilizó para la siguiente etapa directamente.

Etapa 3

Se enfrió una solución de ácido (1s,5r,6s)-3-terc-butoxicarbonil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico (600 mg, 2,64 mmol, 1 eq.) en THF (10 mL) hasta -10 °C. borano; se agregó tetrahidrofurano (1 M, 5,28 mL, 2 eq.) lentamente al matraz mientras se mantenía la temperatura inferior a 0 °C. La solución se calentó a 25 °C y se agitó durante 12 h. TLC (PE: EtOAc=1:1) mostró el material de partida consumido y se formó una nueva mancha. La solución se enfrió hasta 0 °C y se agregó una solución de hidróxido de sodio al 15 % (10 mL) gota a gota durante un período de 5 minutos para controlar el desprendimiento de gas. La mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 50% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar (1s,5r,6s)-6-(hidroximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 1,64 mmol, 62,16% de rendimiento) como un aceite incoloro.

Etapa 4

A una solución de (1s,5r,6s)-6-(hidroximetil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo

(50 mg, 234,44 umol, 1 eq.) en DCM (2 mL) se le agregó DMP (198,87 mg, 468,88 umol, 2 eq.). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1h. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo =1:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (1s,5r,6s)-6-formil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (49 mg, bruto) como un sólido blanco. El producto bruto se utilizó para la siguiente etapa directamente.

Etapa 5

A una solución de (1s,5r,6s)-6-formil-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (49 mg, 231,94 umol, 1 eq.) y 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (101,94 mg, 231,94 umol, 1 eq.) en MeOH (2 mL) y HOAc (0,2 mL) se le agregó borano;2-metilpiridina (49,62 mg, 463,89 umol, 2 eq.). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12h. LCMS mostró la MS deseada. TLC (diclorometano: metanol=10:1) mostró varias manchas nuevas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 10% de metanol en diclorometano) para proporcionar (1r,5s,6s)-6-[[4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 157,54 umol, 67,92% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapa 6

A una solución de (1r,5s,6s)-6-[[4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 157,54 umol, 1 eq.) en DCM (2 mL) se le agregó TFA (1,54 g, 13,51 mmol, 1 mL, 85,73 eq.). Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 25 °C durante 1h. La LCMS mostró que el material de partida se consumió y se formó la MS deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar 5-[4-[[4-[[(1s,5r,6s)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolina-1,3-diona (84 mg, en bruto) como una goma amarilla. El producto bruto se utilizó para la siguiente etapa directamente.

Etapa 7

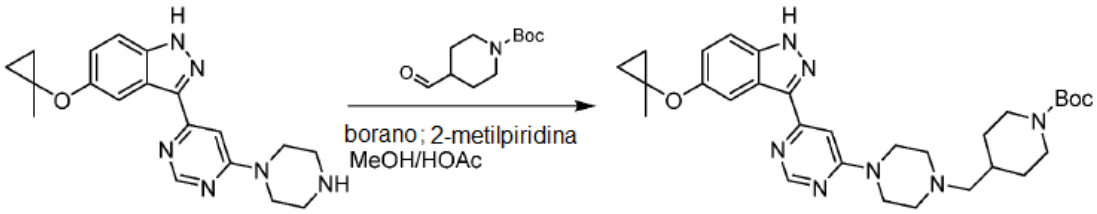
A una solución de 5-[4-[[4-[[(1s,5r,6s)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolina-1,3-diona (84 mg, 157,11 umol, 1,43 eq.) y 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (33 mg, 109,73 umol, 1 eq.) en DMSO (2 mL) se le agregó DIEA (70,91 mg, 548,64 umol, 95,56 uL, 5 eq.). Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 90 °C durante 12h. La LCMS mostró que el material de partida se consumió y se encontró la MS deseada. El residuo se diluyó con diclorometano (20 mL) y se lavó con agua (10 mL *2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil:

[agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0%-35%, 35 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-[[(1r,5s,6s)-3-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (31,1 mg, 38,72 umol, 35,28% de rendimiento, 99,46% de pureza) como un sólido amarillo.

[0293] Síntesis ilustrativa del Compuesto 75

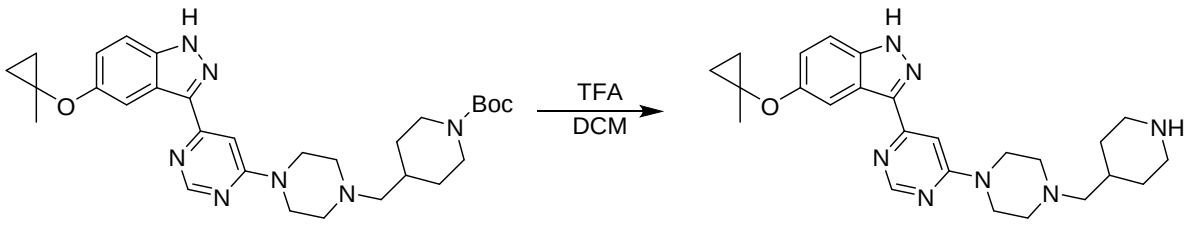
El compuesto 75 se preparó en un método análogo al compuesto 74 usando (1r,5s,6r)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3,6-dicarboxilato de 3-(terc-butilo) 6-etilo.

[0294] Síntesis ilustrativa del Compuesto 76



Etapa 1

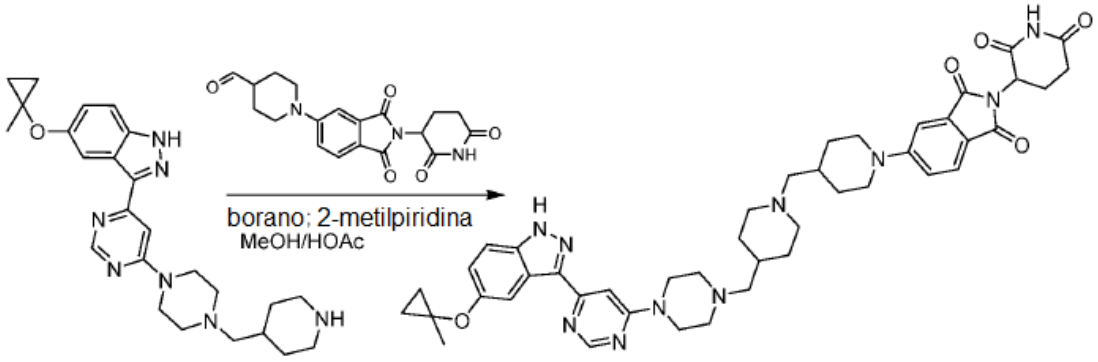
A una solución de 5-(1-metilciclopropoxi)-3-(6-piperazin-1-ilpirimidin-4-il)-1H-indazol (80 mg, 228,30 umol, 1 *eq*.) en HOAc (0,4 mL) y MeOH (4 mL) se le agregó 4-formilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (97,38 mg, 456,60 umol, 2 *eq*.) y borano;2-metilpiridina (48,84 mg, 456,60 umol, 2 *eq*.). Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 25 °C durante 12h. LCMS (EB12-770-P1D) mostró la MS deseada. La TLC (acetato de etilo: éter de petróleo =2:1) mostró varias manchas nuevas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 100% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-[[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (75 mg, 133,93 umol, 58,66% de rendimiento, 97,8% de pureza) como un sólido blanco.



Etapa 2

A una solución de 4-[[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-

il]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (75 mg, 136,94 umol, 1 *eq*.) en DCM (3 mL) se le agregó TFA (2,31 g, 20,26 mmol, 1,5 mL, 147,94 *eq*.). Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 25 °C durante 1h. La TLC (acetato de etilo puro) mostró que el material de partida se consumió y se formó una nueva mancha. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DMC (1 mL) y se trató con DIEA (0,5 mL). La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[6-[4-(4-piperidilmetil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il]-1H-indazol (65 mg, en bruto) en forma de una goma de color amarillo. El producto bruto se utilizó para la siguiente etapa directamente.



Etapa 3

A una solución de 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[6-[4-(4-piperidilmetil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il]-1H-indazol (65 mg, 145,23 umol, 1 *eq*.) en MeOH (5 mL) y HOAc (0,5 mL) se le agregó 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbaldehído (55 mg, 148,90 umol, 1,03 *eq*.) y borano;2-metilpiridina (40 mg, 373,97 umol, 2,58 *eq*.). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12h. LCMS (EB12-774-P1B1) mostró que el material de partida se consumió y se formó la MS deseada. La reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (8 mL *3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0-35%; 40 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-[[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (37,7 mg, 46,93 umol, 32,31% de rendimiento, 99,70% de pureza) como un sólido amarillo.

[0295] Síntesis ilustrativa del Compuesto 77

El compuesto 77 se preparó en un método análogo al compuesto 68.

Etapa 1

A una mezcla de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-(4-piperidilmetil)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolin-1,3-diona (199,64 mg, 307,28 umol, 1,18 eq., TFA) y 3-(6-cloropirimidin-4-il)-6-

fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (83,00 mg, 260,41 umol, 1 eq.) en DMSO (5 mL) se le agregó DIEA (269,24 mg, 2,08 mmol, 362,86 uL, 8 eq.) en una porción a 20 °C en N2. La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. LCMS mostró la MS deseada. La mezcla se enfrió a 20 °C y se concentró a presión reducida a 20 °C. El residuo se vertió en agua (5 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL * 2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC de fase inversa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; Condición: agua (0,225 %FA)-ACN; Inicio B: 0 Fin B: 35; Caudal: 25 mL/min; Tiempo de Gradiente: 40 min; 100 %B Tiempo de retención: 3 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-[[1-[6-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (19 mg, 22,91 umol, 8,80% de rendimiento, 98,61% de pureza) como un sólido amarillo.

[0296] Síntesis ilustrativa del Compuesto 78

Etapa 1

A una mezcla de 4-piperidilmetanol (2 g, 17,37 mmol, 1 eq), 4-bromo-2-fluoro-piridina (3,06 g, 17,37 mmol, 1 eq) en DMSO (10 mL) se le agregó K2CO3 (4,80 g, 34,73 mmol, 2 eq), y luego la mezcla se agitó a 100 °C durante 4 h en atmósfera de N2. LCMS mostró la MS deseada. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo=3:1) mostró un nuevo punto importante. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice (0-50% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar [1-(4-bromo-2-piridil)-4-piperidil]metanol (4,3 g, 15,70 mmol, 90,41% de rendimiento, 99% de pureza) se obtuvo como un sólido blanco.

Etapa 2

A una mezcla de [1-(4-bromo-2-piridil)-4-piperidil]metanol (2 g, 7,38 mmol, 1 eq.) y TosCl (2,81 g, 14,75 mmol, 2 eq.) en DCM (10 mL) se agregó TEA (1,49 g, 14,75 mmol, 2,05 mL, 2 eq.) y DMAP (450,56 mg, 3,69 mmol, 0,5 eq.) en una porción a 0 °C en N2. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. LCMS mostró la MS deseada. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 50% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-metilbencenosulfonato de [1-(4-bromo-2-piridil)-4-piperidil]metilo (3,12 g, 6,38 mmol, 86,52% de rendimiento, 87% de pureza) como un sólido blanco.

Etapa 3

A una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de [1-(4-bromo-2-piridil)-4-piperidil]metilo (3,12 g, 7,34 mmol, 1 eq.) y piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,05 g, 11,00 mmol, 1,5 eq.) en MeCN (20 mL)

se le agregaron KI (6,09 g, 36,68 mmol, 5 eq.) y DIEA (4,74 g, 36,68 mmol, 6,39 mL, 5 eq.) en una porción a 0 °C en N2. La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. LCMS mostró la MS deseada. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 100% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-[[1-(4-bromo-2-piridil)-4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (880 mg, 1,44 mmol, 19,66% de rendimiento, 72% de pureza) como un sólido blanco.

Etapa 4

A una solución de 4-[[1-(4-bromo-2-piridil)-4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,14 mmol, 1 eq.) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (288,97 mg, 1,14 mmol, 1 eq.) en dioxano (10 mL) se le agregó KOAc (335,03 mg, 3,41 mmol, 3 eq.) y Pd(dppf)Cl2 (83,26 mg, 113,79 umol, 0,1 eq.). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 h en N2. La LCMS mostró la MS deseada. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-[[1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]-4-piperidil]metil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, en bruto) en forma de un aceite de color negro.

Etapa 5

A una solución de 4-[[1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (553 mg, 1,14 mmol, 1 eq) indioxano (10 mL) y H2O (2 mL) se le agregó 2-[[3-yodo-5-(1-metilciclopropoxi)indazol-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (350 mg, 787,61 umol, 6,93e-1 eq), Na2CO3 (361,46 mg, 3,41 mmol, 3 eq) y Pd(dppf)Cl2 (83,18 mg, 113,68 umol, 0,1 eq). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 100 °C en N2 durante 16h. LCMS mostró la MS deseada. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-[[1-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]-2-piridil]-4-piperidil]metil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (850 mg, en bruto) como una goma de color amarillo claro.

Etapa 6

A una solución de 4-[[1-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]-2-piridil]-4-piperidil]metil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (850 mg, 1,26 mmol, 1 eq.) en DCM (2 mL) se le agregó TFA (3,08 g, 27,01 mmol, 2 mL, 21,51 eq.). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. LCMS mostró la MS deseada. La mezcla de reacción se vertió en H2O (10 mL). La fase acuosa se ajustó a pH= 9 con NaHCO3 sólido. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 mL*3). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na2SO4 anhidro, se concentró al vacío para proporcionar un residuo. Al producto bruto en dioxano (2 mL) se agregó NH3 H2O (1 mL) y se agitó a 20 °C durante 1h. Después, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (15 mL*3). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na2SO4 anhidro, se

concentró al vacío para proporcionar 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[2-[4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]-4-piridil]-1H-indazol (720 mg, bruto, TFA) como una goma amarilla.

Etapa 7

A una solución de 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[2-[4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]-4-piridil]-1H-indazol (280 mg, 626,98 umol, 1 eq.) y 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbaldehído (150 mg, 406,10 umol, 6,48e-1 eq.) en MeOH (5 mL) se le agregó AcOH (0,5 mL) y borano;2-metilpiridina (67,06 mg, 626,98 umol, 1 eq.). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16h. LCMS mostró la MS deseada. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante HPLC de fase inversa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN];B %: 0%-40%, 40 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-[[1-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]-2-piridil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (125,5 mg, 146,86 umol, 23,42% de rendimiento, 99% de pureza, FA) como un sólido amarillo.

[0297] Síntesis ilustrativa del Compuesto 79

Se preparó el compuesto 79 de una manera análoga al compuesto 69.

Etapa 1

A una mezcla de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-fluoro-4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (110,66 mg, 199,51 umol, 1 eq),3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (60 mg, 199,51 umol, 1 eq) en DMSO (5 mL) se le agregó DIEA (25,78 mg, 199,51 umol, 34,75 uL, 1 eq), y luego la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente y se encontró la MS deseada. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante HPLC de fase inversa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0%-40%, 40 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-fluoro-4-[[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (23,3 mg, 28,17 umol, 14,12% de rendimiento, 99% de pureza) como un sólido amarillo.

[0298] Síntesis ilustrativa del Compuesto 80

Etapa 1

A una mezcla de 4-bromo-2-fluoro-piridina (175,17 mg, 995,36 umol, 1 eq.) y 4-fluoro-4-(piperazin-1-ilmetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 995,36 umol, 1 eq.) en DMSO (10 mL) se le agregó K2CO3 (687,84 mg, 4,98 mmol, 70,14 mL, 5 eq.) en una porción a 100 °C en N2. La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h para proporcionar una solución amarilla. LCMS mostró que la reacción

se había completado. La mezcla se enfrió a 20 °C y se concentró a presión reducida a 20 °C. El residuo se vertió en agua (50 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL * 4). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL * 2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: Acetato de etilo =1:1, Rf= 0,56, 12 g , 0-20% (10 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 20% (10 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-[[4-(4-bromo-2-piridil)piperazin-1-il]metil]-4-fluoro-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (234 mg, 511,61 umol, 51,40% de rendimiento) como un aceite amarillo.

Etapa 2

A una mezcla de 4-[[4-(4-bromo-2-piridil)piperazin-1-il]metil]-4-fluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 327,96 umol, 1 eq.), Pin2B2 (166,56 mg, 655,91 umol, 2 eq.) y KOAc (96,56 mg, 983,87 umol, 3 eq.) en dioxano (10 mL) se le agregó Pd(dppf)Cl2 (12,00 mg, 16,40 umol, 0,05 eq.) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a 25 °C, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar ácido [2-[4-[(1-terc-butoxicarbonil-4-fluoro-4-piperidil)metil]piperazin-1-il]-4-piridil]borónico (500 mg, 284,16 umol, 86,65% de rendimiento, 24% de pureza) como un aceite negro.

Etapa 3

A una mezcla de ácido [2-[4-[(1-terc-butoxicarbonil-4-fluoro-4-piperidil)metil]piperazin-1-il]-4-piridil]borónico (500 mg, 284,16 umol, 24% de pureza, 1 eq.), 2-[[3-yodo-5-(1-metilciclopropoxi)indazol-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (138,90 mg, 312,57 umol, 1,1 eq.) y Na2CO3 (90,35 mg, 852,47 umol, 3 eq.) en 1,4-dioxano (10 mL) y H2O (2 mL) se le agregó Pd(dppf)Cl2 (31,19 mg, 42,62 umol, 0,15 eq.) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. LCMS mostró que había MS deseada. La mezcla se enfrió a 25 °C, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-20% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-fluoro-4-[[4-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]-2-piridil]piperazin-1-il]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (210 mg, en bruto) como una goma amarilla

Etapa 4

A una mezcla de 4-fluoro-4-[[4-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]-2-piridil]piperazin-1-il]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (205,85 mg, 296,20 umol, 1 eq.) en MeOH (5 mL) se le agregó HCl/EtOAc (4 M, 222,15 uL, 3 eq.) en una porción a 20 °C. La mezcla se agitó a 65 °C durante 15 min. LCMS mostró que la reacción se había completado. El residuo se vertió en NaHCO3 para ajustar el pH=7-8. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL * 2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró

y se concentró al vacío para proporcionar 3-[2-[4-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]piperazin-1-il]-4-piridil]-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (137 mg, 245,03 umol, 82,72% de rendimiento, 83,09% de pureza) como un sólido amarillo.

Etapa 5

A una mezcla de 3-[2-[4-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]piperazin-1-il]-4-piridil]-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (130 mg, 279,82 umol, 1 eq.) y 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbaldehído (103,36 mg, 279,82 umol, 1 eq.) en MeOH (5 mL) se le agregó borano;2-metilpiridina (59,86 mg, 559,65 umol, 2 eq.) y HOAc (16,80 mg, 279,82 umol, 16,00 uL, 1 eq.) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. LCMS mostró que había MS deseada. El residuo se vertió en agua (5 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL * 2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC de fase inversa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0%-40%, 40 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-fluoro-4-[[4-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]-2-piridil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (60,9 mg, 73,70 umol, 26,34% de rendimiento, 98,99% de pureza) como un sólido amarillo.

[0299] Síntesis ilustrativa del Compuesto 81

Se preparó el compuesto 81 de una manera análoga al compuesto 80.

[0300] Síntesis ilustrativa del Compuesto 82

Etapa 1

A una mezcla de 4-[(1-terc-butoxicarbonil-4-fluoro-4-piperidil)metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (400 mg, 918,42 umol, 1 eq.) en DCM (3 mL) se le agregó TFA (9,24 g, 81,04 mmol, 6,00 mL, 88,24 eq.), y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h bajo. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo=1:1) mostró que el material de partida se consumió completo y se encontró una nueva mancha. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar 4-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (400 mg, bruto, TFA) como un aceite amarillo.

Etapa 2

A una mezcla de 1-(4-bromo-2-piridil)piperidin-4-carbaldehído (240,72 mg, 894,41 umol, 1 eq.), 4-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (300 mg, 894,41 umol, 1 eq.) en MeOH (10 mL) se le agregó AcOH (1 mL), borano;2-metilpiridina (95,67 mg, 894,41 umol, 1 eq.), y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h bajo. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo=1:1) mostró que el material de partida se consumió completo y se encontraron varias manchas nuevas. LCMS mostró la MS deseada. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El

residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 100% de petróleo en acetato de etilo) para proporcionar 4-[[1-[[1-(4-bromo-2-piridil)-4-piperidil]metil]-4-fluoro-4-piperidil]metil]piperazina-1-carboxilato de bencilo (480 mg, 791,09 umol, 88,45% de rendimiento, 97% de pureza) como una goma incolora.

Etapa 3

A una solución de 4-[[1-[[1-(4-bromo-2-piridil)-4-piperidil]metil]-4-fluoro-4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (480 mg, 815,56 umol, 1 eq.) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (207,10 mg, 815,56 umol, 1 eq.) en dioxano (10 mL) se le agregó Pd(dppf)Cl2 (59,68 mg, 81,56 umol, 0,1 eq.) y KOAc (240,12 mg, 2,45 mmol, 3 eq.). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 h en N2. LCMS mostró la MS deseada. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4-[[4-fluoro-1-[[1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (520 mg, en bruto) como un sólido negro.

Etapa 4

A una solución de 4-[[4-fluoro-1-[[1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (518 mg, 814,96 umol, 1 eq.), 2-[[3-yodo-5-(1-metilciclopropoxi)indazol-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (362,15 mg, 814,96 umol, 1 eq.) en dioxano (10 mL) y H2O (2 mL) se le agregaron Pd(dppf)Cl2 (59,63 mg, 81,50 umol, 0,1 eq.) y Na2CO3 (86,38 mg, 814,96 umol, 1 eq.). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 100 °C en N2 durante 16 h la LCMS mostró la MS deseada. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo=1:1) mostró varias manchas nuevas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 100% de éter de petróleo en acetato de etilo) para proporcionar 4-[[4-fluoro-1-[[1-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]-2-piridil]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]piperazina-1-carboxilato de bencilo (630 mg, 579,57 umol, 71,12% de rendimiento, 76% de pureza) como un aceite marrón.

Etapa 5

A una solución de 4-[[4-fluoro-1-[[1-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]-2-piridil]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]piperazina-1-carboxilato de bencilo (630 mg, 762,60 umol, 1 eq.) en MeOH (2 mL) se le agregó HCl/dioxano (4 M, 2 mL, 10,49 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C en N2 durante 1h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. Después de la adición, el producto bruto estaba en TFA (3,08 g, 27,01 mmol, 2 mL, 35,42 eq), luego la mezcla de reacción se agitó a 70 °C bajo N2 durante 1h. LCMS mostró la MS deseada. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar 3-[2-[4-[[4-fluoro-4-(piperazin-1-

ilmetil)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-4-piridil]-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (428 mg, en bruto) como un aceite marrón.

Etapa 6

A una solución de 3-[2-[4-[[4-fluoro-4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-4-piridil]-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (100 mg, 178,02 umol, 1 eq.) ,2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-fluoro-isoindolina-1,3-diona (49,17 mg, 178,02 umol, 1 eq.) en DMSO (3 mL) se le agregó DIEA (2,23 g, 17,22 mmol, 3 mL, 96,75 eq.). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 100 °C en N2 durante 16h. LCMS mostró la MS deseada. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante HPLC de fase inversa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (10mM NH4HCO3)-ACN]; B %: 30%-80%, 40 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-fluoro-1-[[1-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]-2-piridil]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]isoindolina-1,3-diona (23 mg, 28,12 umol, 15,80% de rendimiento, 100% de pureza) como un sólido amarillo.

[0301] Síntesis ilustrativa del Compuesto 83

Etapa 1

A una solución de 4-fluoro-4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 1,99 mmol, 1 eq.) y 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-fluoro-isoindolin-1,3-diona (604,86 mg, 2,19 mmol, 1,1 eq.) en DMSO (10 mL) se le agregó DIEA (771,84 mg, 5,97 mmol, 1,04 mL, 3 eq.). La mezcla se agitó a 120 °C durante 2 h. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo =0:1, Rf=0,3) no mostró material de partida y una nueva mancha. El residuo se diluyó con H2O (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (40 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 70% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-il]metil]-4-fluoro-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 1,70 mmol, 85,58% de rendimiento, 95% de pureza) como un sólido amarillo.

Etapa 2

A una solución de 4-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-il]metil]-4-fluoro-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (160 mg, 286,94 umol, 1 eq.) en DCM (2 mL) se le agregó TFA (3,08 g, 27,01 mmol, 2 mL, 94,14 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo =0:1, Rf=0,01) no mostró material de partida y una nueva mancha. El residuo se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]piperazin-1-il]isoindolina-1,3-diona (163 mg, en bruto, TFA) en forma de una goma

de color amarillo.

Etapa 3

A una solución de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]piperazin-1-il]isoindolina-1,3-diona (163 mg, 285,20 umol, 1 eq., TFA) en DCM (5 mL) se le agregó DIEA (184,30 mg, 1,43 mmol, 248,38 uL, 5 eq.) y se agitó a 25 °C 10 min. Después, la mezcla se concentró. El residuo de 4-formilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (72,99 mg, 342,25 umol, 1,2 eq.) en MeOH (10 mL) y HOAC (1 mL) se agitó a 25 °C durante 5 min, luego se le agregó borano;2-metilpiridina (61,01 mg, 570,41 umol, 2 eq.). Luego, la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 bajo N2. TLC (Diclorometano: Metanol= 10:1, Rf=0,3) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se vertió en H2O (20 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 mL*3). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na2SO4 anhidro, se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-10% de metanol en diclorometano) para proporcionar 4-[[4-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-il]metil]-4-fluoro-1-piperidil]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 203,43 umol, 71,33% de rendimiento, 74% de pureza) como una goma amarilla.

Etapa 4

A una solución de 4-[[4-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-il]metil]-4-fluoro-1-piperidil]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 274,91 umol, 1 eq.) en DCM (2 mL) se le agregó TFA (3,08 g, 27,01 mmol, 2 mL, 98,26 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. TLC (Diclorometano: Metanol= 10:1, Rf=0,01) mostró que la reacción se había completado. El residuo se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-fluoro-1-(4-piperidilmetil)-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]isoindolina-1,3-diona (180 mg, en bruto, TFA) en forma de una goma de color amarillo.

Etapa 5

A una solución de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-fluoro-1-(4-piperidilmetil)-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]isoindolin-1,3-diona (150 mg, 224,32 umol, 1 eq., TFA) y 3-(6-cloropirimidin-4-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (53,97 mg, 179,46 umol, 0,8 eq.) en DMSO (5 mL) y DIEA (289,92 mg, 2,24 mmol, 390,72 uL, 10 eq.). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. LCMS mostró el producto deseado. El residuo se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0%-30%, 40 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-fluoro-1-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]isoindolina-1,3-diona (38,8 mg, 47,09 umol, 20,99% de rendimiento, 99,39% de pureza) como un sólido amarillo.

[0302] Síntesis ilustrativa del Compuesto 84

Etapa 1

A una solución de 4-(1-terc-butoxicarbonilpiperidin-4-carbonil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (2,3 g, 5,33 mmol, 1 eq.) en DCM (12 mL) se le agregó TFA (5,45 g, 47,79 mmol, 3,54 mL, 8,97 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. LC-MS (EB2049-70-P1A) mostró que el reactivo 1 se consumió por completo y se detectó un pico principal con la m/z deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente, y luego el residuo se inactivó con NaHCO3 sat. (30 mL) y se extrajo con EA (30 mL). La capa orgánica se lavó con agua (30 mL x 2), salmuera (30 mL x 2), se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 4-(piperidin-4-carbonil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (1,9 g, 4,27 mmol, 80,03% de rendimiento, TFA) como un aceite amarillo. El producto bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2

A una solución de 4-(piperidina-4-carbonil)piperazina-1-carboxilato de bencilo (220 mg, 663,83 umol, 1 eq.) y 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperidina-4-carbaldehído (245,20 mg, 663,83 umol, 1 eq.) en MeOH (5 mL) y AcOH (2 mL) y MeOH (5 mL) se le agregó borano;2-metilpiridina (142,01 mg, 1,33 mmol, 2 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. LC-MS (EB2049-71-P1B) mostró que el reactivo 1 se consumió por completo y se detectó un pico principal con la m/z deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~10% MeOH/ DCM) para proporcionar 4-[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]piperidina-4-carbonil]piperazina-1-carboxilato de bencilo (202 mg, 294,99 umol, 44,44% de rendimiento) como un aceite amarillo

Etapa 3

A una solución de 4-[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]piperidin-4-carbonil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (202 mg, 294,99 umol, 1 eq.) en TFA (3 mL). La mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h. La TLC indicó que el reactivo 1 se consumió por completo y se formó una nueva mancha. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-(piperazin-1-carbonil)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (400 mg, 248,83 umol, 84,35% de rendimiento, 91% de pureza, 8TFA) como un aceite amarillo claro. El producto bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 4

A una solución de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-(piperazin-1-carbonil)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (400 mg, 273,44 umol, 1 eq, 8TFA) y 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (82,24 mg, 273,44 umol, 1 eq) en DMSO (3 mL) se le agregó DIEA

(353,40 mg, 2,73 mmol, 476,29 uL, 10 eq). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. LCMS mostró que el reactivo 1 se consumió por completo y se detectó un pico principal con la m/z deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente. Se purificó el producto bruto mediante HPLC de fase inversa (columna: Phenomena Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 5%-35%, 35 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazina-1-carbonil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (17,6 mg, 19,86 umol, 7,26% de rendimiento, 91,967% de pureza) como un sólido blanco

[0303] Síntesis ilustrativa del Compuesto 85

Etapa 1

A una solución de ácido 1-terc-butoxicarbonilpiperidina-4-carboxílico (10,41 g, 45,40 mmol, 1 eq.) en DMF (100 mL) se le agregó DIEA (17,60 g, 136,20 mmol, 23,72 mL, 3 eq.) y HATU (22,44 g, 59,02 mmol, 1,3 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. A la solución de reacción se le agregó piperazina-1-carboxilato de bencilo (10 g, 45,40 mmol, 8,77 mL, 1 eq.). La mezcla se agitó durante 2 h a 25 °C. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo =1/1, RF=0,17) indicó que no quedaba reactivo 1, y se detectó una nueva mancha principal con menor polaridad. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL*3) y se extrajo con EA (30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na2SO4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (0-60% (15 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 60% (10 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-(1-terc-butoxicarbonilpiperidin-4-carbonil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (13 g, 30,13 mmol, 66,36% de rendimiento) como un aceite amarillo.

Etapa 2

A una solución de 4-(1-terc-butoxicarbonilpiperidin-4-carbonil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (3 g, 6,95 mmol, 1 eq.) en EtOAc (50 mL) se le agregó Pd/C (500 mg, 6,95 mmol, 10% de pureza, 1 eq.) en N2. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H2 varias veces. La mezcla se agitó bajo H2 (15 psi) a 25 °C durante 3 horas. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo =1/1, RF=0) indicó que no quedaba reactivo 1 y se detectó una nueva mancha importante con menor polaridad. La mezcla de reacción se filtró y el filtro se concentró para proporcionar 4-(piperazin-1-carbonil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,8 g, 6,05 mmol, 87,06% de rendimiento) como un aceite amarillo.

Etapa 3

A una solución de 4-(piperazin-1-carbonil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (900 mg, 3,03 mmol, 1 eq.) en DMSO (10 mL) se le agregó K2CO3 (1,25 g, 9,08 mmol, 3 eq.) y 4-bromo-2-fluoro-piridina

(692,37 mg, 3,93 mmol, 1,3 eq.). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. LC-MS mostró que no quedaba reactivo 1. Se mostraron varios picos nuevos en LC-MS y se detectó ~53 % del compuesto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EA (30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na2SO4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (altura de columna: 20 g, gel de sílice de malla 100-200, 0-20% (15 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 20% (10 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-[4-(4-bromo-2-piridil)piperazin-1-carbonil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,1 g, 2,43 mmol, 80,17% de rendimiento) como un aceite amarillo.

Etapa 4

Se desgasificó una mezcla de 4-[4-(4-bromo-2-piridil)piperazin-1-carbonil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 661,71 umol, 1 eq.), 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (252,05 mg, 992,56 umol, 1,5 eq.), Pd(dppf)Cl2 (72,63 mg, 99,26 umol, 0,15 eq.), KOAc (194,82 mg, 1,99 mmol, 3 eq.) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (252,05 mg, 992,56 umol, 1,5 eq.) en dioxano (15 mL) y se purgó con N2 durante 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h en atmósfera de N2. LC-MS (EB134-911-P1A) mostró que no quedaba reactivo 1. Se mostraron varios picos nuevos en LC-MS y se detectó ~61 % del compuesto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EA (30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre Na2SO4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo para dar ácido [2-[4-(1-terc-butoxicarbonilpiperidin-4-carbonil)piperazin-1-il]-4-piridil]borónico (260 mg, 444,42 umol, 67,16% de rendimiento, 71,5% de pureza) como un aceite negro.

Etapa 5

Se desgasificó una mezcla de ácido [2-[4-(1-terc-butoxicarbonilpiperidin-4-carbonil)piperazin-1-il]-4-piridil]borónico (140 mg, 334,69 umol, 1 eq.), 2-[[3-yodo-5-(1-metilciclopropoxi)indazol-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (148,73 mg, 334,69 umol, 1 eq.), Pd(dppf)Cl2 (24,49 mg, 33,47 umol, 0,1 eq.), Na2CO3 (106,42 mg, 1,00 mmol, 3 eq.) en dioxano (6 mL) y H2O (1 mL) y se purgó con N2 durante 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 90 °C durante 3 h en atmósfera de N2. LC-MS (EB134-917-P1A) mostró que no quedaba reactivo 1. Se mostraron varios picos nuevos en LC-MS y se detectó ~47 % del compuesto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EA (30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na2SO4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (0-60% (25 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 60% (10 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-[4-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]-2-

piridil]piperazina-1-carbonil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 174,98 umol, 52,28% de rendimiento, 93% de pureza) como una goma amarilla.

Etapa 6

A una solución de 4-[4-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]-2-piridil]piperazina-1-carbonil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 188,15 umol, 1 eq.) en MeOH (2 mL) se le agregó HCl/dioxano (4 M, 1,44 mL, 30,71 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. LC-MS (EB134-919-P1B) mostró que no quedaba reactivo 1. Se mostraron varios picos nuevos en LC-MS y se detectó ~80 % del compuesto deseado. La mezcla se inactivó con NaHCO3 sat. (30 mL) y se extrajo con EA (30 mL). La capa orgánica se lavó con agua (30 mL x 2), salmuera (30 mL x 2), se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar [4-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]-2-piridil]piperazin-1-il]-(4-piperidil)metanona (100 mg, 187,81 umol, 99,82% de rendimiento, 86,5% de pureza) como una goma amarilla.

Etapa 7

A una solución de [4-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]-2-piridil]piperazin-1-il]-(4-piperidil)metanona (100 mg, 217,12 umol, 1 eq.) y 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbaldehído (88,22 mg, 238,83 umol, 1,1 eq.) en MeOH (3 mL) y AcOH (0,3 mL) se le agregó borano;2-metilpiridina (116,12 mg, 1,09 mmol, 5 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. LC-MS (EB134-920-P1A) mostró que no quedaba reactivo 1. Se mostraron varios picos nuevos en LC-MS y se detectó ~61 % del compuesto deseado. El producto resultante se filtró para eliminar lo insoluble. El producto impuro se purificó mediante HPLC preparativa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0%-35%, 40 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-[4-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]-2-piridil]piperazin-1-carbonil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (101 mg, 122,97 umol, 56,64% de rendimiento, 99,101% de pureza) como un sólido amarillo.

[0304] Síntesis ilustrativa del Compuesto 86

Se preparó el compuesto 86 de una manera análoga al compuesto 84.

[0305] Síntesis ilustrativa del Compuesto 87

Etapa 1

A una mezcla de ácido 1-terc-butoxicarbonilpiperidin-4-carboxílico (3,80 g, 16,57 mmol, 1 eq.), HATU (9,45 g, 24,86 mmol, 1,5 eq.), DIEA (6,43 g, 49,71 mmol, 8,66 mL, 3 eq.) en DCM (10 mL) se le agregó 4-(4-piperidilmetil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (5,26 g, 16,57 mmol, 1 eq.), y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. LCMS mostró la MS deseada. TLC (Diclorometano: Metanol=10:1) mostró que el material de partida se consumió completo y se encontraron varias

manchas nuevas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 30% de diclorometano en metanol) para proporcionar 4-[[1-(1-terc-butoxicarbonilpiperidin-4-carbonil)-4-piperidil]metil]piperazina-1-carboxilato de bencilo (11 g, 15,19 mmol, 91,66% de rendimiento, 73% de pureza) como una goma amarilla.

Etapa 2

A una mezcla de 4-[[1-(1-terc-butoxicarbonilpiperidin-4-carbonil)-4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (3,6 g, 6,81 mmol, 1 eq.) en DCM (3 mL) se le agregó TFA (33,26 g, 291,73 mmol, 21,60 mL, 42,84 eq.), y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. TLC (Diclorometano: Metanol=10:1) mostró una nueva mancha. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar 4-[[1-(piperidin-4-carbonil)-4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (3 g, en bruto, TFA) como un aceite amarillo.

Etapa 3

A una mezcla de 4-[[1-(piperidin-4-carbonil)-4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (1,4 g, 3,27 mmol, 1 eq.), 4-bromo-2-fluoro-piridina (574,90 mg, 3,27 mmol, 1 eq.) en DMSO (5 mL) se le agregó DIEA (1,27 g, 9,80 mmol, 1,71 mL, 3 eq.), y luego la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente y se encontró la MS deseada. TLC (Diclorometano: Metanol=10:1) mostró varias manchas nuevas. El residuo se vertió en agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL*2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 30% de diclorometano en metanol) para proporcionar 4-[[1-[1-(4-bromo-2-piridil)piperidina-4-carbonil]-4-piperidil]metil]piperazina-1-carboxilato de bencilo (1,22 g, 1,11 mmol, 33,86% de rendimiento, 53% de pureza) como una goma amarilla.

Etapa 4

A una solución de 4-[[1-[1-(4-bromo-2-piridil)piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (300 mg, 513,22 umol, 1 eq.) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (130,33 mg, 513,22 umol, 1 eq.) en dioxano (10 mL) se le agregó Pd(dppf)Cl2 (37,55 mg, 51,32 umol, 0,1 eq.) y KOAc (151,10 mg, 1,54 mmol, 3 eq.). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 h en N2. LCMS mostró la MS deseada. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-[[1-[1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (400 mg, bruto) como un sólido negro.

Etapa 5

A una solución de 4-[[1-[1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]piperidin-4-carbonil]-

4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (142,13 mg, 225,03 umol, 1 eq.), 2-[[3-yodo-5-(1-metilciclopropoxi)indazol-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (100 mg, 225,03 umol, 1 eq.) en dioxano (10 mL) y H2O (2 mL) se le agregaron Pd(dppf)Cl2 (16,47 mg, 22,50 umol, 0,1 eq.) y Na2CO3 (71,55 mg, 675,09 umol, 3 eq.). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 100 °C en N2 durante 16h. LCMS mostró la MS deseada. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo=1:1) mostró varias manchas nuevas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 30% de metanol en diclorometano) para proporcionar 4-[[1-[1-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]-2-piridil]piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]piperazina-1-carboxilato de bencilo (90 mg, 53,64 umol, 23,84% de rendimiento, 49% de pureza) como un sólido negro.

Etapa 6

A una solución de 4-[[1-[1-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]-2-piridil]piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (90 mg, 109,47 umol, 1 eq.) en TFA (12,48 mg, 109,47 umol, 8,11 uL, 1 eq.). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 70 °C en N2 durante 0,5h. La LCMS mostró la MS deseada. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar [1-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]-2-piridil]-4-piperidil]-[4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]metanona (80 mg, en bruto, TFA) como un aceite marrón.

Etapa 7

A una mezcla de[1-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]-2-piridil]-4-piperidil]-[4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]metanona (50 mg, 89,65 umol, 1 eq.), 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-fluoro-isoindolina-1,3-diona (24,76 mg, 89,65 umol, 1 eq.) en DMSO (3 mL) se le agregó DIEA (11,59 mg, 89,65 umol, 15,62 uL, 1 eq.), y luego la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente y se encontró la MS deseada. El residuo se vertió en agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL*2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC de fase inversa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (10mM NH4HCO3)-ACN]; B %: 20%-70%, 40 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[1-[1-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]-2-piridil]piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]isoindolina-1,3-diona (13,5 mg, 16,41 umol, 18,31% de rendimiento, 98,95% de pureza) como un sólido amarillo.

[0306] Síntesis ilustrativa del Compuesto 88

Etapa 1

A una solución de ácido 1-benciloxicarbonilpiperidin-4-carboxílico (5,59 g, 21,24 mmol, 1,2 eq.) en

DCM (60 mL) se agregó HATU (8,75 g, 23,02 mmol, 1,3 eq.), luego la mezcla se agitó a 25 °C en N2 durante 1 hora. Y luego se agregaron 4-(4-piperidilmetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5 g, 17,70 mmol, 1 eq.) y DIEA (4,58 g, 35,41 mmol, 6,17 mL, 2 eq.) a la mezcla anterior. La mezcla se agitó a 25 °C en N2 durante 15 horas. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo =1:2, Rf=0,46, PMA) mostró una nueva mancha principal formada. A la mezcla de reacción se le agregaron 100 mL de agua y se extrajo con DCM (100 mL * 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL * 3), se secaron sobre Na2SO4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~55 % de acetato de etilo/éter de petróleo). El compuesto 4-[[1-(1-benciloxicarbonilpiperidina-4-carbonil)-4-piperidil]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (7,6 g, bruto) se obtuvo como una goma de color amarillo claro.

Etapa 2

A una solución de 4-[[1-(1-benciloxicarbonilpiperidin-4-carbonil)-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,1 g, 3,98 mmol, 1 eq.) en DCM (20 mL) se agregó HCl/dioxano (4 M, 10 mL, 10,05 eq.), la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo=1:1, PMA, Placa1) mostró la formación de nuevas manchas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El compuesto 4-[4-(4-piperidilmetil)piperidin-1-carbonil]piperidin-1-carboxilato de bencilo (1,45 g, bruto, HCl) se obtuvo como un sólido blanco.

Etapa 3

A una solución de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-fluoro-isoindolina-1,3-diona (200 mg, 724,06 umol, 1 eq.) y 4-[4-(4-piperidilmetil)piperidina-1-carbonil]piperidina-1-carboxilato de bencilo (503,99 mg, 1,09 mmol, 1,50 eq., HCl) en DMSO (5 mL) se le agregó DIEA (467,90 mg, 3,62 mmol, 630,59 uL, 5 eq.) y luego la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo=3:1, Rf=0,49, UV=254 nm, Placa1) mostró la formación de nuevas manchas. A la mezcla de reacción se le agregaron 30 mL de agua y se extrajo con EtOAc (30 mL * 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL * 3), se secaron sobre Na2SO4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (de 0~10 % de acetato de etilo/éter de petróleo). El compuesto 4-[4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carbonil]piperidin-1-carboxilato de bencilo (210 mg, 270,26 umol, 37,33% de rendimiento, 88% de pureza) se obtuvo como un sólido amarillo.

Etapa 4

A una solución de 4-[4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carbonil]piperidin-1-carboxilato de bencilo (210 mg, 307,11 umol, 1 eq.) en TFA (4,62 g, 40,52 mmol, 3 mL, 131,93 eq.), luego la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. LCMS

mostró ~88,53 % de compuesto y los materiales de partida se consumieron por completo. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El compuesto 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[1-(piperidin-4-carbonil)-4-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (200 mg, 155,11 umol, 50,51% de rendimiento, 78% de pureza, 4TFA) se obtuvo como una goma amarilla clara.

Etapa 5

A una solución de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[1-(piperidin-4-carbonil)-4-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (200 mg, 198,86 umol, 1 eq, 4TFA) y 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (59,80 mg, 198,86 umol, 1 eq) en DMSO (3 mL) se agregó DIEA (257,01 mg, 1,99 mmol, 346,37 uL, 10 eq), luego la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas. LCMS mostró ~50,5 % de deseo de compuesto y los materiales de partida se consumieron por completo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 10 %-60 %, 40 min). El compuesto 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[1-[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (45 mg, 53,27 umol, 26,79% de rendimiento, 96,346% de pureza) se obtuvo como un sólido amarillo.

[0307] Síntesis ilustrativa del Compuesto 89

Se preparó el compuesto 89 de una manera análoga al compuesto 82 usando 4-[[1-[1-(4-bromo-2-piridil)piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Etapa 1

A una solución de 4-[[1-(1-benciloxicarbonilpiperidin-4-carbonil)-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2 g, 3,79 mmol, 1 eq.) en EtOH (20 mL) y EtOAc (20 mL) se le agregó Pd/C (0,54 g, 10% de pureza) en N2. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H2 (15 psi) varias veces. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1h. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo =1:2) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4-[[1-(piperidin-4-carbonil)-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,45 g, 3,44 mmol, 90,89% de rendimiento, 93,5% de pureza) como una goma blanca.

Etapa 2

A una solución de 4-[[1-(piperidin-4-carbonil)-4-piperidil]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,27 mmol, 1 eq.) y 4-bromo-2-fluoro-piridina (290,66 mg, 1,65 mmol, 1,3 eq.) en DMSO (8 mL) se le agregó K2CO3 (526,75 mg, 3,81 mmol, 3 eq.). Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 100 °C durante 12h. LCMS mostró la MS deseada. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo =1:1) mostró varias manchas. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se filtró

y el filtrado se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se lavó con salmuera (20 mL *3). La capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 65% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-[[1-[1-(4-bromo-2-piridil)piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 510,97 umol, 40,22% de rendimiento, 93,6% de pureza) como un sólido blanco.

[0308] Síntesis ilustrativa del Compuesto 90

Se preparó el compuesto 90 de una manera análoga al compuesto 84.

[0309] Síntesis ilustrativa del Compuesto 91

Se preparó el compuesto 91 de una manera análoga al compuesto 82.

[0310] Síntesis ilustrativa del Compuesto 92

Etapa 1

A una solución de 4-[[1-(piperidin-4-carbonil)-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 762,27 umol, 1 eq.) y 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-fluoro-isoindolina-1,3-diona (210,55 mg, 762,27 umol, 1 eq. en DMSO (5 mL) se le agregó DIEA (492,59 mg, 3,81 mmol, 663,87 uL, 5 eq.). Después de la adición, la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. LCMS mostró que había MS deseada. El residuo se vertió en agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL*2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (4 g, 0-80% (12 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 80% (10 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-[[1-[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (401 mg, 598,62 umol, 78,53% de rendimiento, 97% de pureza) como un sólido amarillo.

Etapa 2

A una solución de 4-[[1-[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbonil]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 307,80 umol, 1 eq.) en DCM (3 mL) se le agregó TFA (1,23 g, 10,80 mmol, 0,8 mL, 35,10 eq.). Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 25 °C durante 1h. TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[4-(4-piperidilmetil)piperidin-1-carbonil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (150 mg, 198,89 umol, 64,62% de rendimiento, 88% de pureza, TFA) como un sólido marrón.

Etapa 3

A una solución de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[4-(4-piperidilmetil)piperidin-1-carbonil]-1-

piperidil]isoindolin-1,3-diona (118,80 mg, 216,13 umol, 1 eq) y 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (65 mg, 216,13 umol, 1 eq) en DMSO (3 mL) se le agregó DIEA (371,00 mg, 2,87 mmol, 0,5 mL, 13,28 eq). Después de la adición, la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas. LCMS mostró la MS deseada. El residuo se vertió en agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL*2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 10%-50%, 40 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carbonil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (13,1 mg, 15,97 umol, 7,39% de rendimiento, 99,2% de pureza) como un sólido amarillo.

[0311] Síntesis ilustrativa del Compuesto 93

Se preparó el compuesto 93 de una manera análoga al compuesto 82.

[0312] Síntesis ilustrativa del Compuesto 94

Se preparó el compuesto 94 de una manera análoga al compuesto 92.

[0313] Síntesis ilustrativa del Compuesto 95

Se preparó el compuesto 95 de una manera análoga al compuesto 82.

[0314] Síntesis ilustrativa del Compuesto 96

Etapa 1

A una mezcla de 2-[[3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)indazol-2-il]metoxi]etil-trimetil-silano (257,40 mg, 597,21 umol, 1 eq.) y 4-fluoro-4-(piperazin-1-ilmetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 597,21 umol, 1 eq.) en DMSO (5 mL) se le agregó Et3N (181,29 mg, 1,79 mmol, 249,37 uL, 3 eq.) en una porción a 25 °C. La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h para proporcionar una solución amarilla. LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a 25 °C y se concentró a presión reducida a 25 °C. El residuo se vertió en agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL * 2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: Acetato de etilo =3:1, Rf=0,43, 0-100% (15 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-fluoro-4-[[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 431,07 umol, 72,18% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapa 2

A una mezcla de 4-fluoro-4-[[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 431,07 umol, 1 eq.) en MeOH (5 mL) se le agregó HCl/EtOAc (4 M, 2 mL, 18,56 eq.) en una porción y luego se agitó a 65 °C durante 30 min. La TLC mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar 3-[6-[4-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]piperazin-1-il]pirimidin-4-il]-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (199 mg, 418,89 umol, 97,17% de rendimiento, 98% de pureza) como un sólido amarillo

Etapa 3

A una mezcla de ácido 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carboxílico (74,50 mg, 193,31 umol, 1 eq.) y 3-[6-[4-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]piperazin-1-il]pirimidin-4-il]-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (90 mg, 193,31 umol, 1 eq.) en DMF (5 mL) se le agregó HATU (73,50 mg, 193,31 umol, 1 eq.) en una porción a 0 °C en N2. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas. LCMS mostró MS del producto deseado. El producto resultante se vertió en H2O (20 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL * 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (15 mL * 2), se secó sobre Na2SO4 anhidro, se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 15%-45%, 35 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[4-fluoro-4-[[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]piperidin-1-carbonil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (68,8 mg, 82,49 umol, 42,67% de rendimiento, 99,87% de pureza) como un sólido amarillo.

[0315] Síntesis ilustrativa del Compuesto 97

El compuesto 97 se preparó de una manera análoga al compuesto 87.

Etapa 1

A una mezcla de ácido [2-[4-[(1-terc-butoxicarbonil-4-fluoro-4-piperidil)metil]piperazin-1-il]-4-piridil]borónico (280 mg, 225,43 umol, 34% de pureza, 1 eq.), 2-[[3-yodo-5-(1-metilciclopropoxi)indazol-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (110,20 mg, 247,98 umol, 1,1 eq.) y Na2CO3 (71,68 mg, 676,30 umol, 3 eq.) en 1,4-dioxano (10 mL) y H2O (2 mL) se le agregó Pd(dppf)Cl2 (24,74 mg, 33,81 umol, 0,15 eq.) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. LCMS mostró que había MS deseada. La mezcla se enfrió a 25 °C, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-20% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-fluoro-4-[[4-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]-2-piridil]piperazin-1-il]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (134 mg, 176,04 umol, 78,09% de rendimiento, 91,3% de pureza) como una goma amarilla.

Etapa 2

A una mezcla de 4-fluoro-4-[[4-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]-2-piridil]piperazin-1-il]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (134 mg, 192,82 umol, 1 eq.) en MeOH (5 mL) se le agregó HCl/EtOAc (4 M, 48,20 uL, 1 eq.) en una porción y luego se agitó a 65 °C durante 30 min para proporcionar una solución amarilla. La TLC mostró que el material inicial se consumió por completo. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar 3-[2-[4-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]piperazin-1-il]-4-piridil]-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (76,3 mg, 146,17 umol, 75,81% de rendimiento, 89% de pureza) como un aceite amarillo.

Etapa 3

A una mezcla de ácido 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carboxílico (61,30 mg, 159,07 umol, 1 eq.) y 3-[2-[4-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]piperazin-1-il]-4-piridil]-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (73,9 mg, 159,07 umol, 1 eq.) en DMF (5 mL) se le agregó HATU (60,48 mg, 159,07 umol, 1 eq.) en una porción a 0 °C en N2. La mezcla se agitó a 0 °C y se agitó durante 3 horas. LCMS mostró que había MS deseada. El producto resultante se vertió en H2O (20 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL * 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (15 mL * 2), se secó sobre Na2SO4 anhidro, se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 20%-50%, 35 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[4-fluoro-4-[[4-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]-2-piridil]piperazin-1-il]metil]piperidin-1-carbonil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (9,3 mg, 11,13 umol, 7,00% de rendimiento, 99,59% de pureza) como un sólido amarillo.

[0316] Síntesis ilustrativa del Compuesto 98

Etapa 1

A una mezcla de 4-(dimetoximetil)piperidina (1,81 g, 11,36 mmol, 1 eq) y 2-bromo-4-fluoro-piridina (2 g, 11,36 mmol, 1 eq) en MeCN (50 mL) se le agregó Cs2CO3 (7,41 g, 22,73 mmol, 2 eq) en una porción a 25 °C bajo N2. La mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo =100/1, 10/1) para proporcionar 2-bromo-4-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]piridina (3,1 g, 9,24 mmol, 81,35% de rendimiento, 94% de pureza) como un sólido amarillo.

Etapa 2

A una mezcla de 2-bromo-4-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]piridina (1,5 g, 4,76 mmol, 1 eq.) en THF (10 mL) se agregó HCl (2 M, 10 mL, 4,20 eq.) en una porción a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se vertió en sat. ac. NaHCO3 (30 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al

vacío para proporcionar 1-(2-bromo-4-piridil)piperidina-4-carbaldehído (1,3 g, bruto) como un aceite amarillo.

Etapa 3

A una mezcla de 1-(2-bromo-4-piridil) piperidina-4-carbaldehído (1,3 g, 4,83 mmol, 1 eq.) y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (989,60 mg, 5,31 mmol, 1,1 eq.) en MeOH (20 mL) y HOAc (2 mL) se le agregó borano;2-metilpiridina (1,03 g, 9,66 mmol, 2 eq.) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo =100/1, 1/1) para proporcionar 4-[[1-(2-bromo-4-piridil)-4-piperidil]metil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2,0 g, 4,55 mmol, 94,23% de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa 4

A una mezcla de trimetil(trimetilestannil)estannano (110,59 mg, 337,55 umol, 69,99 uL, 2 eq.) y 2-[[3-yodo-5-(1-metilciclopropoxi)indazol-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (75,00 mg, 168,77 umol, 1 eq.) en tolueno (3 mL) se le agregó Pd(PPh3)2Cl2 (11,85 mg, 16,88 umol, 0,1 eq.) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 140 °C durante 1 horas. TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se filtró y se concentró al vacío para proporcionar trimetil-[2-[[5-(1-metilciclopropoxi)-3-trimetilestannil-indazol-1-il]metoxi]etil]silano (80 mg, 101,39 umol, 60,08% de rendimiento, 61% de pureza) como un sólido amarillo.

Etapa 5

A una mezcla de trimetil-[2-[[5-(1-metilciclopropoxi)-3-trimetilestanil-indazol-1-il]metoxi]etil]silano (80,00 mg, 166,22 umol, 1 eq.) y 4-[[1-(2-bromo-4-piridil)-4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (146,07 mg, 332,44 umol, 2 eq.) en THF (5 mL) se le agregó LiCl (35,23 mg, 831,10 umol, 17,02 uL, 5 eq.), CuI (4,75 mg, 24,93 umol, 0,15 eq.) y Pd(PPh3)4 (28,81 mg, 24,93 umol, 0,15 eq.) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas mediante MW. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo =1/1) para proporcionar 4-[[1-[2-[5-(1-metilciclopropoxi)-1-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]-4-piridil]-4-piperidil]metil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, en bruto) como un sólido amarillo.

Etapa 6

A una mezcla de 4-[[1-[2-[5-(1-metilciclopropoxi)-1-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]-4-piridil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 295,44 umol, 1 eq.) en DCM (5 mL) se le agregó HCl/dioxano (4 M, 5 mL, 67,70 eq.) en porciones a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[4-[4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]-2-piridil]-1H-indazol (200 mg, bruto, HCl) como un sólido amarillo.

Etapa 7

A una mezcla de 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[4-[4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]-2-piridil]-1H-indazol (78,47 mg, 162,44 umol, 1 eq., HCl) y DIEA (41,99 mg, 324,88 umol, 56,59 uL, 2 eq.) en MeOH (5 mL) se le agregó 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperidina-4-carbaldehído (60 mg, 162,44 umol, 1 eq.), CH3COOH (0,5 mL) y (2-metilpiridin-1-ium-1-il)boranuida (52,12 mg, 487,32 umol, 3 eq.) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0%-35%, 40 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-[[1-[2-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]-4-piridil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (14,4 mg, 16,68 umol, 10,27% de rendimiento, 98% de pureza, FA) como un sólido amarillo.

[0317] Síntesis ilustrativa del Compuesto 99

Etapa 1

A una solución de 4-bromo-2,5-difluoro-piridina (300 mg, 1,55 mmol, 729,93 uL, 1 eq.) en DMSO (5 mL) se le agregó K2CO3 (427,50 mg, 3,09 mmol, 2 eq.) y 4-piperidilmetanol (267,19 mg, 2,32 mmol, 1,5 eq.). La mezcla se agitó a 90 °C durante 30 min. TLC (éter de petróleo: El acetato de etilo = 3:1, Rf= 0,24, UV 254 nm) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a 25 °C y se concentró a presión reducida a 25 °C. El residuo se vertió en agua (5 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL * 2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (12 g, 0-40% (10 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 40% (10 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar [1-(4-bromo-5-fluoro-2-piridil)-4-piperidil]metanol (500 mg, bruto) como un sólido amarillo.

Etapa 2

A una mezcla de [1-(4-bromo-5-fluoro-2-piridil)-4-piperidil]metanol (500 mg, 933,79 umol, 54% de pureza, 1 eq.) en DCM (10 mL) se le agregó DMP (792,12 mg, 1,87 mmol, 578,19 uL, 2 eq.) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min. TLC (éter de petróleo: El acetato de etilo = 1:1, Rf= 0,43, UV 254 nm) mostró que la reacción se había completado. El residuo se vertió en NaHCO3 para ajustar el pH=7-8 y Na2SO3 (20 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (10 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL * 2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (altura de columna: 12 g, gel de sílice de malla 100-200, 0-10% (10 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 10-20% (10 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 1-(4-bromo-5-fluoro-2-piridil)piperidin-4-carbaldehído (163 mg, 533,63 umol, 57,15% de rendimiento,

94% de pureza) como un aceite amarillo.

Etapa 3

A una mezcla de 1-(4-bromo-5-fluoro-2-piridil)piperidin-4-carbaldehído (163 mg, 567,69 umol, 1 eq.) y piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (105,73 mg, 567,69 umol, 1 eq.) en MeOH (10 mL) se le agregó HOAc (1 mL) y borano;2-metilpiridina (121,44 mg, 1,14 mmol, 2 eq.) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. LCMS mostró que había MS deseada. El residuo se vertió en agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL*2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (12 g, gel de sílice de malla 100-200, 0-20% (15 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 20% (20 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-[[1-(4-bromo-5-fluoro-2-piridil)-4-piperidil]metil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (169 mg, 369,50 umol, 65,09% de rendimiento) como un aceite amarillo.

Etapa 4

A una mezcla de 4-[[1-(4-bromo-5-fluoro-2-piridil)-4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (169 mg, 369,50 umol, 1 eq.), Pin2B2 (187,66 mg, 738,99 umol, 2 eq.) y KOAc (108,79 mg, 1,11 mmol, 3 eq.) en dioxano (10 mL) se le agregó Pd(dppf)Cl2 (13,52 mg, 18,47 umol, 0,05 eq.) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a 25 °C, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar ácido [2-[4-[(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)metil]-1-piperidil]-5-fluoro-4-piridil]borónico (430 mg, 356,38 umol, 96,45% de rendimiento, 35% de pureza) como un aceite negro.

Etapa 5

A una mezcla de ácido [2-[4-[(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)metil]-1-piperidil]-5-fluoro-4-piridil]borónico (430 mg, 356,38 umol, 35% de pureza, 1 eq.), 2-[[3-yodo-5-(1-metilciclopropoxi)indazol-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (174,21 mg, 392,02 umol, 1,1 eq.) y Na2CO3 (113,32 mg, 1,07 mmol, 3 eq.) en 1,4-dioxano (10 mL) y H2O (2 mL) se le agregó Pd(dppf)Cl2 (39,12 mg, 53,46 umol, 0,15 eq.) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. LCMS mostró que había MS deseada. La mezcla se enfrió a 25 °C, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-[[1-[5-fluoro-4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]-2-piridil]-4-piperidil]metil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (76 mg, 109,36 umol, 30,69% de rendimiento) como una goma amarilla

Etapa 6

A una mezcla de 4-[[1-[5-fluoro-4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]-2-piridil]-4-piperidil]metil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (76 mg, 109,36 umol, 1 eq.) en MeOH

(5 mL) se agregó HCl/EtOAc (4 M, 2 mL, 73,15 eq.) en una porción a 20 °C. La mezcla se agitó a 65 °C durante 15 min. LCMS mostró que la reacción se había completado. El residuo se concentró al vacío para proporcionar 3-[5-fluoro-2-[4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]-4-piridil]-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (51 mg, 93,65 umol, 85,63% de rendimiento, 92% de pureza, HCl) como un sólido amarillo.

Etapa 7

A una mezcla de 3-[5-fluoro-2-[4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]-4-piridil]-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (50 mg, 107,62 umol, 1 eq.) y 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbaldehído (39,75 mg, 107,62 umol, 1 eq.) en MeOH (5 mL) se le agregó borano;2-metilpiridina (23,02 mg, 215,25 umol, 2 eq.) y HOAc (6,46 mg, 107,62 umol, 6,16 uL, 1 eq.) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h para proporcionar una solución amarilla. LCMS mostró que había ~57 % de la MS deseada. El residuo se vertió en agua (5 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL * 2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC de fase inversa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 10%-50%, 40 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-[[1-[5-fluoro-4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]-2-piridil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (30,7 mg, 35,71 umol, 33,18% de rendimiento, 95,13% de pureza) como un sólido amarillo.

[0318] Síntesis ilustrativa del Compuesto 100

Se preparó el compuesto 100 de una manera análoga al compuesto 82 partiendo de 4-[4-[[1-(4-bromo-2-piridil)-4-piperidil]oxi]ciclohexoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Etapa 1

A una mezcla de 4-hidroxiciclohexanona (30 g, 262,83 mmol, 1 eq.) en piridina (300 mL) se le agregó cloruro de 2,2-dimetilpropanoílo (47,54 g, 394,25 mmol, 48,51 mL, 1,5 eq.) gota a gota a 0 °C en N2. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, luego se calentó a 25 °C y se agitó durante 10 horas. TLC (éter de petróleo: El acetato de etilo =10:1, Rf= 0,72) mostró que la reacción se había completado. El residuo se vertió en agua (200 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (200 mL * 2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (220 g, 0-7 % (20 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 7 % (30 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2,2-dimetilpropanoato de (4-oxociclohexilo) (50 g, 252,20 mmol, 95,95% de rendimiento) como un aceite incoloro.

Etapa 2

A una solución de 2,2-dimetilpropanoato de (4-oxociclohexilo) (50 g, 252,20 mmol, 1 eq.) en EtOH (500 mL) se le agregó NaBH4 (10,04 g, 265,40 mmol, 1,05 eq.) a 0 °C en N2. Luego, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h para proporcionar una solución incolora. TLC (PE: EtOAc= 3:1, Rf= 0,24) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se vertió en HCl (100 mL, 2M) y se extrajo con EtOAc (50 mL * 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-30% (20 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 30% (30 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2,2-dimetilpropanoato de (4-hidroxiciclohexilo) (49 g, 244,66 mmol, 97,01% de rendimiento) como un aceite incoloro.

Etapa 3

A una solución de 2,2-dimetilpropanoato de (4-hidroxiciclohexilo) (49 g, 244,66 mmol, 1 eq.) en THF (500 mL) se le agregó TEA (28,47 g, 281,36 mmol, 39,16 mL, 1,15 eq.) y TMSCl (29,24 g, 269,13 mmol, 34,16 mL, 1,1 eq.) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. Luego, a una solución agitada del residuo anterior y 4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo (61,64 g, 264,24 mmol, 52,68 mL, 1,08 eq.) en DCM (500 mL) se agregó Et3SiH (32,72 g, 281,36 mmol, 44,94 mL, 1,15 eq.) y TMSOTf (27,19 g, 122,33 mmol, 22,11 mL, 0,5 eq.) gota a gota a -60 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C en N2 durante 1,5 horas. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo =3:1, Rf= 0,75, PMA) mostraron nuevas manchas formadas. La mezcla de reacción se inactivó mediante adición sat. NaHCO3 ajustado pH=8 a 0 °C y luego extraer con acetato de etilo (500 mL * 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 mL), se secaron sobre Na2SO4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10% (10 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 10% (50 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-[4-(2,2-dimetilpropanoiloxi)ciclohexoxi]piperidina-1-carboxilato de bencilo (86,96 g, 208,27 mmol, 85,12% de rendimiento) como una goma amarilla.

Etapa 4

A una mezcla de 4-[4-(2,2-dimetilpropanoiloxi)ciclohexoxi]piperidina-1-carboxilato de bencilo (50,00 g, 119,75 mmol, 1 eq.) en EtOH (500 mL) se le agregó NaOH (23,95 g, 598,75 mmol, 5 eq.) y H2O (150 mL) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. La TLC (PE:EtOAc= 1:1) mostró que el material de partida se consumió completamente y se mostró una nueva mancha por TLC. LCMS mostró que había MS deseada. La mezcla se enfrió a 25 °C. El residuo se vertió en agua (500 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (500 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (500 mL * 2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-45% (20

min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 45% (50 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-(((1s,4s)-4-hidroxiciclohexil)oxi)piperidina-1-carboxilato de bencilo (10 g, 29,99 mmol, 25,05% de rendimiento) como una goma de color amarillo claro y 4-(((1r,4r)-4-hidroxiciclohexil)oxi)piperidina-1-carboxilato de bencilo (3,68 g, 11,04 mmol, 9,22% de rendimiento) como una goma de color amarillo claro.

Etapa 5

A una solución de 4-(4-hidroxiciclohexoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (1,50 g, 4,50 mmol, 1 eq.) en THF (500 mL) se agregó TEA (523,52 mg, 5,17 mmol, 720,11 uL, 1,15 eq.) y TMSCl (537,63 mg, 4,95 mmol, 628,07 uL, 1,1 eq.) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. Luego, a una solución agitada del residuo anterior y 4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo (1,13 g, 4,86 mmol, 968,94 uL, 1,08 eq.) en DCM (500 mL) se agregó Et3SiH (601,59 mg, 5,17 mmol, 826,36 uL, 1,15 eq.) y TMSOTf (499,95 mg, 2,25 mmol, 406,47 uL, 0,5 eq.) por goteo a -60 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C en N2 durante 1,5 horas. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo =0:1, Rf= 0,75, PMA) mostraron nuevas manchas formadas. LCMS mostró que había MS deseada. La mezcla de reacción se inactivó mediante adición sat. NaHCO3 ajustado pH=8 a 0 °C y luego extraer con acetato de etilo (500 mL * 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 mL), se secaron sobre Na2SO4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10% (10 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 10% (50 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-[4-[(1-benciloxicarbonil-4-piperidil)oxi]ciclohexoxi]piperidina-1-carboxilato de bencilo (700 mg, 1,27 mmol, 28,25% de rendimiento) como una goma amarilla.

Etapa 6

A una solución de 4-[4-[(1-benciloxicarbonil-4-piperidil)oxi]ciclohexoxi]piperidina-1-carboxilato de bencilo (700 mg, 1,27 mmol, 1 eq.) en MeOH (50 mL) se le agregó Pd/C (100 mg, 1,27 mmol, 10% de pureza, 1 eq.) en N2. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H2 varias veces. La mezcla se agitó bajo H2 (50 psi) a 60 °C durante 16 h. La TLC (DCM/MeOH=10/1, RF=0,51) indicó que no quedaba reactivo 1 y se detectó una nueva mancha principal con mayor polaridad. La mezcla de reacción se filtró y el filtro se concentró para proporcionar 4-[4-(4-piperidiloxi)ciclohexoxi]piperidina (510 mg, en bruto) como un sólido blanco

Etapa 7

A una solución de 4-bromo-2-fluoro-piridina (96,59 mg, 548,83 umol, 0,5 eq) y 4-[4-(4-piperidiloxi)ciclohexoxi]piperidina (310 mg, 1,10 mmol, 1 eq) en DMSO (10 mL) se le agregó DIEA (425,58 mg, 3,29 mmol, 573,56 uL, 3 eq). La mezcla se agitó a 100 °C durante 0,5 h. LCMS mostró que se deseaba MS, se agregó Boc2O (359,34 mg, 1,65 mmol, 378,25 uL, 1,5 eq.) a la mezcla y la

mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La LCMS mostró que había ~ 29,8% de la MS deseada. El producto resultante se vertió en H2O (20 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL * 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (15 mL * 2), se secó sobre Na2SO4 anhidro, se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-17% (10 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 17% (10 min) de acetato de etilo en éter de petróleo), la LCMS mostró que había ~47% de la MS deseada. Se purificó el producto bruto mediante HPLC de fase inversa (columna: Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 45%-85%, 35 min) para proporcionar 4-[4-[[1-(4-bromo-2-piridil)-4-piperidil]oxi]ciclohexoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (230 mg, 369,65 umol, 33,68% de rendimiento, 86,55% de pureza) como un sólido amarillo.

[0319] Síntesis ilustrativa del Compuesto 101

Etapa 1

A una solución de 4-formilciclohexanocarboxilato de metilo (2 g, 11,75 mmol, 1 eq.) y piperazin-1-carboxilato de bencilo (2,85 g, 12,93 mmol, 2,50 mL, 1,1 eq.) en MeOH (30 mL) y AcOH (3 mL) se le agregó borano;2-metilpiridina (6,28 g, 58,75 mmol, 5 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 4 h. LC-MS (EB134-923-P1A) mostró que no quedaba reactivo 1. Se mostraron varios picos nuevos en LC-MS y se detectó ~89 % del compuesto deseado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (altura de columna: 40 g, gel de sílice de malla 100-200, 0-100% (30 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener 4-[(4-metoxicarbonilciclohexil)metil]piperazina-1-carboxilato de bencilo (4 g, 10,68 mmol, 90,90% de rendimiento) como una goma amarilla.

Etapa 2

A una solución de 4-[(4-metoxicarbonilciclohexil)metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (1 g, 2,67 mmol, 1 eq.) en DCM (30 mL) se le agregó DIBALH (1 M, 5,34 mL, 2 eq.) por goteo a -78 °C durante un período de 30 min en N2. Durante el cual la temperatura se mantuvo por debajo de -78 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 4 horas. LC-MS (EB134-939-P1C) mostró que quedaba el 27 % del reactivo 1. Se mostraron varios picos nuevos en LC-MS y se detectó ~50 % del compuesto deseado. A la mezcla de reacción se le añadió NH4Cl sat. bajo enfriamiento con hielo. Se agregó salmuera saturada a la misma, seguido de extracción con acetato de etilo (50 mL x 2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (altura de columna: 40 g, gel de sílice de malla 100-200, 0-80% (15 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener 4-[[4-(hidroximetil)ciclohexil]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (310 mg, 894,76 umol, 33,51%

de rendimiento) como un aceite incoloro.

Etapa 3

A una solución de 4-[[4-(hidroximetil)ciclohexil]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (310 mg, 894,76 umol, 1 eq.) en DCM (6 mL) se le agregó DMP (569,26 mg, 1,34 mmol, 415,52 uL, 1,5 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. LC-MS (EB134-941-P1B) no mostró información efectiva. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo =1/2, RF=0,51) indicó que no quedaba reactivo 1 y se detectó una nueva mancha importante con menor polaridad. La mezcla se inactivó con NaHCO3 sat. (30 mL*3) y se extrajo con DCM (30 mL). La capa orgánica se lavó con agua (30 mL x 2), salmuera (30 mL x 2), se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener 4-[(4-formilciclohexil)metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (300 mg, 870,96 umol, 97,34% de rendimiento) como una goma amarilla.

Etapa 4

A una solución de 4-[(4-formilciclohexil)metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (300 mg, 870,96 umol, 1 eq.) y piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (243,33 mg, 1,31 mmol, 1,5 eq.) en MeOH (6 mL) y AcOH (0,6 mL) se le agregó borano;2-metilpiridina (465,79 mg, 4,35 mmol, 5 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 4 h. LC-MS (EB134-943-P1B) mostró que no quedaba reactivo 1. Se mostraron varios picos nuevos en LC-MS y se detectó ~42 % del compuesto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EA (30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na2SO4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (altura de columna: 8 g, gel de sílice de malla 100-200, 0-100% (30 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener 4-[[4-[(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)metil]ciclohexil]metil]piperazina-1-carboxilato de bencilo (350 mg, 680,01 umol, 78,08% de rendimiento) como una goma amarilla.

Etapa 5

A una solución de 4-[[4-[(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)metil]ciclohexil]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (350,00 mg, 680,01 umol, 1 eq.) en EtOH (15 mL) se le agregó Pd/C (60 mg, 680,01 umol, 10% de pureza, 1 eq.) en N2. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H2 varias veces. La mezcla se agitó bajo H2 (50 psi) a 60 °C durante 16 horas. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo =0/1, Rf=0) indicó que no quedaba reactivo 1 y se detectó una nueva mancha principal con mayor polaridad. La mezcla de reacción se filtró y el filtro se concentró para obtener 4-[[4-(piperazin-1-ilmetil)ciclohexil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (210 mg, 551,81 umol, 81,15% de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa 6

A una solución de 4-[[4-(piperazin-1-ilmetil)ciclohexil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (210

mg, 551,81 umol, 1 eq.) en DMSO (5 mL) se le agregó DIEA (356,59 mg, 2,76 mmol, 480,58 uL, 5 eq.) y 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-fluoro-isoindolina-1,3-diona (167,66 mg, 606,99 umol, 1,1 eq.). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. LC-MS (EB134-949-P1A) mostró que no quedaba reactivo 1. Se mostraron varios picos nuevos en LC-MS y se detectó ~23,6 % del compuesto deseado. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo =0/1, Rf=0,24) indicó que se detectó una nueva mancha importante con mayor polaridad. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EA (30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL*3), se secaron sobre Na2SO4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (altura de columna: 8 g, gel de sílice de malla 100-200, 0-80% (130 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener 4-[[4-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-il]metil]ciclohexil]metil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (170 mg, 266,97 umol, 48,38% de rendimiento) como una goma amarilla.

Etapa 7

A una solución de 4-[[4-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-il]metil]ciclohexil]metil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (170 mg, 266,97 umol, 1 eq.) en DCM (5 mL) se le agregó TFA (1,54 g, 13,51 mmol, 1 mL, 50,59 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La TLC (éter de petróleo/acetato de etilo =0/1, Rf=0) indicó que no quedaba reactivo 1 y se detectó una nueva mancha principal con mayor polaridad. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente para obtener 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-(piperazin-1-ilmetil)ciclohexil]metil]piperazin-1-il]isoindolina-1,3-diona (160 mg, 230,16 umol, 86,21% de rendimiento, 93,6% de pureza, TFA) como una goma amarilla.

Etapa 8

A una solución de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-(piperazin-1-ilmetil)ciclohexil]metil]piperazin-1-il]isoindolin-1,3-diona (62,46 mg, 116,38 umol, 1 eq.) en DMSO (5 mL) se le agregó DIEA (150,41 mg, 1,16 mmol, 202,71 uL, 10 eq.) y 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (35 mg, 116,38 umol, 1 eq.). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. LC-MS (EB134-962-P1A) mostró que no quedaba reactivo 1. Se mostraron varios picos nuevos en LC-MS y se detectó ~80 % del compuesto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EA (30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na2SO4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El producto impuro se purificó mediante HPLC preparativa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0%-30%, 40 min) para obtener 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-[[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]ciclohexil]metil]piperazin-1-il]isoindolina-1,3-diona (48,3 mg, 57,80 umol, 49,66% de rendimiento, 95,844% de pureza) como un sólido amarillo.

[0320] Síntesis ilustrativa del Compuesto 102

Se preparó el compuesto 101 de una manera análoga al compuesto 82 usando 4-[[4-(piperazin-1-ilmetil)ciclohexil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo.

[0321] Síntesis ilustrativa del Compuesto 103

Etapa 1

A una solución de 2-oxo-1H-piridin-4-carboxilato de metilo (15,00 g, 97,95 mmol, 1 eq.) en MeOH (250 mL) se le agregó Pd/C (6 g, 10% de pureza, 1,00 eq.) en N2. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H2 varias veces. La mezcla se agitó bajo H2 (15 psi) a 25 °C durante 12 horas. La TLC (DCM/MeOH=10:1) mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla de reacción se filtró y el filtro se concentró para proporcionar 2-oxopiperidina-4-carboxilato de metilo (16 g, en bruto) como un sólido blanco.

Etapa 2

A una mezcla de 2-oxopiperidina-4-carboxilato de metilo (7 g, 44,54 mmol, 1 eq) en THF (150 mL) se le agregó LAH (3,38 g, 89,08 mmol, 2 eq) en una porción a -40 °C en N2. La mezcla se agitó a -40 °C durante 3 horas. TLC mostró que la reacción se había completado. Se agregó agua (5 mL) y 10% ac. NaOH (5 mL) a la mezcla a 0 °C. La fase acuosa se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 4-(hidroximetil)piperidin-2-ona (5,3 g, 41,04 mmol, 92,13% de rendimiento) como un aceite amarillo.

Etapa 3

A una mezcla de 4-(hidroximetil)piperidin-2-ona (5,3 g, 41,04 mmol, 1 eq.) y TEA (12,46 g, 123,11 mmol, 17,13 mL, 3 eq.) en DCM (120 mL) se le agregó DMAP (501,32 mg, 4,10 mmol, 0,1 eq.) y TosCl (15,65 g, 82,07 mmol, 2 eq.) en porciones a 0 °C en N2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH=100/1, 10/1) para proporcionar 4-metilbencenosulfonato de (2-oxo-4-piperidil)metilo (5,6 g, 19,76 mmol, 48,16% de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa 4

A una mezcla de piperazina-1-carboxilato de bencilo (466,43 mg, 2,12 mmol, 409,15 uL, 1,5 eq.) y 4-metilbencenosulfonato de (2-oxo-4-piperidil)metilo (400 mg, 1,41 mmol, 1 eq.) en MeCN (20 mL) se agregó DIEA (1,82 g, 14,12 mmol, 2,46 mL, 10 eq.) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h, luego se agregó (Boc)2O (616,21 mg, 2,82 mmol, 648,64 uL, 2 eq.) a 25 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice

(DCM/MeOH=100/1,10/1) para proporcionar 4-[(2-oxo-4-piperidil)metil]piperazina-1-carboxilato de bencilo (370 mg, 848,50 umol, 60,10% de rendimiento, 76% de pureza) como un aceite amarillo.

Etapa 5

A una mezcla de 4-[(2-oxo-4-piperidil)metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (3 g, 9,05 mmol, 1 eq.) en DMF (40 mL) se le agregó NaH (724,11 mg, 18,10 mmol, 60% de pureza, 2 eq.) en una porción a 0 °C en N2. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, luego se agregó 4-(p-tolilsulfoniloximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,01 g, 10,86 mmol, 1,2 eq.) y KI (150,27 mg, 905,23 umol, 0,1 eq.) a 0 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 11,5 horas. TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se vertió en EtOAc (100 mL). La fase acuosa se lavó con salmuera (100 mL*3), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN];B %: 0%-40%, 40 min) para proporcionar 4-[[1-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metil]-2-oxo-4-piperidil]metil]piperazina-1-carboxilato de bencilo (500 mg, 582,91 umol, 6,44% de rendimiento, 67% de pureza, FA) como un sólido amarillo.

Etapa 6

Se purificó una mezcla de 4-[[1-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metil]-2-oxo-4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (400 mg, 756,60 umol, 1 eq.) mediante SFC (columna: DAICEL CHIRALCEL OJ(250mm*30 mm, 10um); fase móvil: [0,1 %NH3H2O ETOH];B %: 20%-20%,min) para proporcionar 4-[[(4R)-1-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metil]-2-oxo-4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo o el enantiómero de este (180 mg, 340,47 umol, 45,00% de rendimiento) como un aceite amarillo y 4-[[(4S)-1-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metil]-2-oxo-4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo o el enantiómero de este (200 mg, 378,30 umol, 50,00% de rendimiento) como un aceite amarillo.

Etapa 7

A una solución de 4-[[(4R)-1-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metil]-2-oxo-4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo o el enantiómero de este (90 mg, 170,23 umol, 1 eq.) en DCM (2 mL) se le agregó TFA (1,54 g, 13,51 mmol, 1 mL, 79,34 eq.). Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 20 °C durante 1h. TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente para proporcionar 4-[[(4R)-2-oxo-1-(4-piperidilmetil)-4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo o el enantiómero de este (72 mg, en bruto, TFA) en forma de una goma amarilla.

Etapa 8

A una solución de 4-[[(4R)-2-oxo-1-(4-piperidilmetil)-4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo o el enantiómero de este (72 mg, 168,00 umol, 1,16 eq.) y 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-fluoro-isoindolin-1,3-diona (40 mg, 144,81 umol, 1 eq.) en DMSO (3 mL) se le agregó DIEA (56,15 mg,

434,44 umol, 75,67 uL, 3 eq.). Después de la adición, la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. LCMS mostró que había MS deseada. El residuo se vertió en agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL*2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (12 g, 0-100% (20 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 0-16% (10 min) de diclorometano en metanol, 16% (10 min) de diclorometano en metanol) para proporcionar 4-[[(4R)-1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-2-oxo-4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo o el enantiómero de este (120 mg, crudo) como una goma amarilla.

Etapa 9

A una mezcla de 4-[[(4R)-1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-2-oxo-4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo o el enantiómero de este (120 mg, 175,24 umol, 1 eq.) se le agregó TFA (3,08 g, 27,01 mmol, 2 mL, 154,14 eq.). La mezcla se agitó a 80 °C durante 1h. TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[(4R)-2-oxo-4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona o el enantiómero de esta (96 mg, 135,99 umol, 77,60% de rendimiento, 78% de pureza) como una goma amarilla.

Etapa 10

A una solución de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[(4R)-2-oxo-4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona o el enantiómero de esta (96 mg, 174,34 umol, 1,42 eq.) y 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (37 mg, 123,03 umol, 1 eq.) en DMSO (2,5 mL) se le agregó DIEA (371,00 mg, 2,87 mmol, 0,5 mL, 23,33 eq.). Después de la adición, la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. LCMS mostró la MS deseada. El residuo se vertió en agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL*2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN];B %: 0%-35%, 40 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[(4R)-4-[[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]-2-oxo-1-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona o el enantiómero de esta (25,1 mg, 30,34 umol, 24,66% de rendimiento, 98,5% de pureza) como un sólido blanco.

[0322] Síntesis ilustrativa del Compuesto 104

Se preparó el compuesto 104 de manera análoga al compuesto 103 usando 4-[[(4S)-1-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metil]-2-oxo-4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo o el enantiómero de este.

[0323] Síntesis ilustrativa del Compuesto 105

Etapa 1

A una solución de 4,6-dibromopirimidina (1 g, 4,20 mmol, 1 eq.) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (1,56 g, 5,04 mmol, 1,2 eq.) en dioxano (20 mL) y H2O (2 mL) se le agregó Na2CO3 (1,11 g, 10,51 mmol, 2,5 eq.) y Pd(dppf)Cl2 (153,80 mg, 210,19 umol, 0,05 eq.). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C en N2 durante 16h. LCMS mostró la MS deseada. La TLC (éter de petróleo =3:1) mostró varias manchas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL *3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 30% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-(6-bromopirimidin-4-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (650 mg, 1,87 mmol, 44,54% de rendimiento, 98% de pureza) como un sólido blanco.

Etapa 2

A una solución de trimetil-[2-[[5-(1-metilciclopropoxi)-3-trimetilestannil-indazol-1-il]metoxi]etil]silano (685 mg, 1,42 mmol, 1,38 eq.) en THF (4 mL) se le agregó 4-(6-bromopirimidin-4-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 1,03 mmol, 1 eq.), LiCl (218,05 mg, 5,14 mmol, 105,34 uL, 5 eq.), CuI (29,39 mg, 154,31 umol, 0,15 eq.) y Pd(PPh3)4 (178,32 mg, 154,31 umol, 0,15 eq.). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 100 °C en N2 durante 1,5 h por microondas. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 25% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]pirimidin-4-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (310 mg, 480,19 umol, 46,68% de rendimiento, 89,5% de pureza) como una goma amarilla.

Etapa 3

A una solución de 4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]pirimidin-4-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (310,00 mg, 536,53 umol, 1 eq.) en MeOH (2 mL) se le agregó Pd/C (100 mg, 10% de pureza) en Ar. Después de la adición, la mezcla de reacción se desgasificó 3 veces con H2 y se agitó a 65 °C en H2 (50 psi) durante 16h. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo =1:1) mostró que la reacción se había completado. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 33% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]pirimidin-4-

il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 240,60 umol, 44,84% de rendimiento, 93% de pureza) como una goma amarilla.

Etapa 4

A una solución de 4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 258,71 umol, 1 eq.) en MeOH (2 mL) se le agregó HCl/EtOAc (4 M, 2 mL, 30,92 eq.). Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 65 °C durante 30 min. LCMS mostró que la reacción se completó. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se disolvió en DCM (5 mL) y DIEA (1 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 5 min y se concentró a presión reducida para proporcionar 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[6-(4-piperidil)pirimidin-4-il]-1H-indazol (90 mg, en bruto) en forma de un sólido de color pardo. El producto bruto se utilizó para la siguiente etapa directamente.

Etapa 5

A una solución de 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[6-(4-piperidil)pirimidin-4-il]-1H-indazol (90 mg, 257,56 umol, 1 eq.) y 4-formilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (109,86 mg, 515,13 umol, 2 eq.) en MeOH (4 mL) y HOAc (0,4 mL) se le agregó borano;2-metilpiridina (55,10 mg, 515,13 umol, 2 eq.). Después de la adición, la reacción se agitó a 20 °C durante 12h. LCMS y TLC (acetato de etilo puro) mostraron que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 100% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-[[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-1-piperidil]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 212,25 umol, 82,41% de rendimiento, 96,7% de pureza) como un sólido amarillo claro.

Etapa 6

A una solución de 4-[[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-1-piperidil]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (55 mg, 100,60 umol, 1 eq.) en MeOH (2 mL) se le agregó HCl/EtOAc (4 M, 25,15 uL, 1 eq.). Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 25 °C durante 3h. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se disolvió en DCM (5 mL) y DIEA (1 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 5 min y se concentró a presión reducida para proporcionar 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[6-[1-(4-piperidilmetil)-4-piperidil]pirimidin-4-il]-1H-indazol (45 mg, en bruto) en forma de un sólido de color pardo. El producto bruto se utilizó para la siguiente etapa directamente.

Etapa 7

A una solución de 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[6-[1-(4-piperidilmetil)-4-piperidil]pirimidin-4-il]-1H-indazol (45,00 mg, 100,76 umol, 1,01 eq.) y 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbaldehído (37 mg, 100,17 umol, 1 eq.) en MeOH (5 mL) y HOAc (0,5 mL) se le agregó borano;2-metilpiridina (21,43 mg, 200,34 umol, 2 eq.). Después de la adición, la solución de

reacción se agitó a 20 °C durante 12h. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con diclorometano (10 mL *3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0%-35%, 40 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-[[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (52,2 mg, 65,11 umol, 65,00% de rendimiento, 99,78% de pureza) como un sólido amarillo.

[0324] Síntesis ilustrativa del Compuesto 106

El compuesto 106 se preparó de manera análoga al compuesto 71 usando 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-fluoro-4-[[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona.

Etapa 1

A una mezcla de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-fluoro-4-[[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (68,69 mg, 120,79 umol, 1,1 eq, 3TFA) y 3-(6-cloropirimidin-4-il)-6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (35 mg, 109,81 umol, 1 eq) en DMSO (5 mL) se le agregó DIEA (113,53 mg, 878,48 umol, 153,01 uL, 8 eq) en una porción a 20 °C en N2. La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. LCMS mostró la MS deseada. La mezcla se enfrió a 20 °C y se concentró a presión reducida a 20 °C. El residuo se vertió en agua (5 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL * 2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC de fase inversa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; Condición: agua (0,225 %FA)-ACN; Inicio B: 0 Fin B: 35; Caudal: 25 mL/min; Tiempo de Gradiente: 40 min; 100 %B Tiempo de retención: 3 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-fluoro-4-[[(2S)-4-[6-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-2-metil-piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (20 mg, 23,39 umol, 21,30% de rendimiento, 99,51% de pureza) como un sólido amarillo.

[0325] Síntesis ilustrativa del Compuesto 107

Se preparó el compuesto 107 de una manera análoga al compuesto 73.

Etapa 1

A una mezcla de 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[6-[4-[[4-(4-piperidilmetil)piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]pirimidin-4-il]-2H-indazol (50 mg, 91,79 umol, 1 eq.) y 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5,6-difluoro-isoindolina-1,3-diona (30 mg, 101,97 umol, 1,11 eq.) en MeCN (5 mL) se le agregó DIEA (371,00 mg, 2,87 mmol, 0,5 mL, 31,27 eq.). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2h. LCMS mostró la MS deseada. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (Columna:3_Phenomenex

Luna C18 75*30mm*3um; Condición: agua(0,225 %FA)-ACN; Inicio B: 0 Fin B: 35; Caudal: 25 mL/min; Tiempo de gradiente:35 min;100%B Tiempo de retención:3 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-fluoro-6-[4-[[4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (10,7 mg, 12,94 umol, 14,09% de rendimiento, 99% de pureza) como un sólido verde.

[0326] Síntesis ilustrativa del Compuesto 108

Se preparó el compuesto 108 de una manera análoga al compuesto 84 usando trans-1,4-bis(piperidin-4-iloxi)ciclohexano.

Etapa 1

A una mezcla de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[4-(4-piperidiloxi)ciclohexoxi]-1-piperidil]isoindolin-1,3-diona (35 mg, 64,98 umol, 1 eq.) y 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (19,54 mg, 64,98 umol, 1 eq.) en DMSO (5 mL) se le agregó DIEA (67,18 mg, 519,83 umol, 90,54 uL, 8 eq.) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. LCMS mostró que había MS deseada. La mezcla se enfrió a 20 °C y se concentró a presión reducida a 20 °C. El residuo se vertió en agua (5 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL * 2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC de fase inversa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 10%-50%, 40 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]oxi]ciclohexoxi]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (9,1 mg, 11,23 umol, 17,29% de rendimiento, 99,10% de pureza) como un sólido amarillo.

[0327] Síntesis ilustrativa del Compuesto 109

Etapa 1

A una mezcla de DIEA (1,29 g, 9,96 mmol, 1,73 mL, 2,42 eq) y 3-aminopiperidin-2,6-diona (812,61 mg, 4,94 mmol, 1,2 eq, HCl) en DCM (30 mL) se le agregó 4-bromo-2-formil-benzoato de metilo (1 g, 4,11 mmol, 1 eq) y AcOH (0,8 mL) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 40 °C durante 12 h, luego se agregó NaBH3CN (775,65 mg, 12,34 mmol, 3 eq.) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 4 horas. LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo =100/1, 1/100) para proporcionar 3-(5-bromo-1-oxo-isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (500 mg, 1,55 mmol, 37,61% de rendimiento) como un sólido verde.

Etapa 2

A una mezcla de 4-(dimetoximetil)piperidina (68,00 mg, 427,06 umol, 1,2 eq.) y 3-(5-bromo-1-oxo-

isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (115 mg, 355,88 umol, 1 eq.) en DMSO (4 mL) se le agregó Cs2CO3 (231,91 mg, 711,76 umol, 2 eq.) y Pd-PEPPSI-pent Cl-O-picolina (19,32 mg, 35,59 umol, 0,1 eq.) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla se filtró y se vertió en una solución acuosa saturada de hielo NH4Cl (30 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mL*3). La fase orgánica combinada se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo =100/1, 1/100) para proporcionar 3-[5-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (90 mg, 224,18 umol, 62,99% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapa 3

A una mezcla de 3-[5-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (90 mg, 224,18 umol, 1 eq.) en THF (4 mL) se le agregó HCl (2 M, 2 mL, 17,84 eq.) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO3 (40 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (40 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (40 mL*2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]piperidina-4-carbaldehído (60 mg, 143,51 umol, 64,01% de rendimiento, 85% de pureza) como un sólido amarillo.

Etapa 4

A una mezcla de 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbaldehído (30 mg, 84,42 umol, 1 eq.) y 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[6-[(3S)-3-metil-4-(4-piperidilmetil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il]-2H-indazol (42,86 mg, 92,86 umol, 1,1 eq.) en DCM (2 mL) y MeOH (0,2 mL) se le agregó HOAc (506,93 ug, 8,44 umol, 4,83e-1 uL, 0,1 eq.) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 35 °C durante 12 h. Luego se agregó NaBH3CN (15,91 mg, 253,25 umol, 3 eq) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 4 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0%-30%, 40 min) para proporcionar 3-[5-[4-[[4-[[(2S)-2-metil-4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (10,4 mg, 12,87 umol, 15,24% de rendimiento, 99,11% de pureza) como un sólido blanco.

[0328] Síntesis ilustrativa del Compuesto 110

Se preparó el compuesto 110 de una manera análoga al compuesto 109.

Etapa 1

A una mezcla de DIEA (20,60 mg, 159,35 umol, 27,76 uL, 2 eq.) y 3-[6-[4-[(4-fluoro-4-

piperidil)metil]piperazin-1-il]pirimidin-4-il]-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (40 mg, 79,68 umol, 1 eq., HCl) en MeOH (10 mL) y HOAc (1 mL) se le agregó 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbaldehído (56,63 mg, 159,35 umol, 2 eq.) y (2-metilpiridin-1-ium-1-il)boranuida (25,57 mg, 239,03 umol, 3 eq.) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 10%-40%, 35 min) para proporcionar 3-[5-[4-[[4-fluoro-4-[[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (23,3 mg, 28,37 umol, 35,60% de rendimiento, 98% de pureza) como un sólido blanco.

[0329] Síntesis ilustrativa del Compuesto 111

Etapa 1

A una mezcla de (3S)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 4,97 mmol, 1 eq.) y TosCl (1,89 g, 9,94 mmol, 2 eq.) en DCM (10 mL) se le agregó TEA (1,01 g, 9,94 mmol, 1,38 mL, 2 eq.) y DMAP (607,01 mg, 4,97 mmol, 1 eq.) en una porción a 0 °C en N2. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. LCMS mostró la MS deseada. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 50% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar (3S)-3-(p-tolilsulfoniloximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,2 g, bruto) como un sólido blanco.

Etapa 2

A una mezcla de (3S)-3-(p-tolilsulfoniloximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (462,53 mg, 1,30 mmol, 1,5 eq.) y (3S)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de bencilo (500 mg, 867,51 umol, 1 eq., 3TFA) en MeCN (10 mL) se le agregó KI (720,04 mg, 4,34 mmol, 5 eq.) y DIPEA (560,60 mg, 4,34 mmol, 755,52 uL, 5 eq.) en una porción a 20 °C en N2. La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. TLC (DCM: MeOH= 10:1, Rf= 0,10) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a 20 °C y se concentró a presión reducida a 20 °C. El residuo se vertió en agua (10 mL). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo del 0 al 100% en éter de petróleo) para proporcionar (3S)-4-[[(3R)-1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-3-il]metil]-3-metil-piperazin-1-carboxilato de bencilo (460 mg, bruto) como un aceite amarillo.

Etapa 3

A una mezcla de (3S)-4-[[(3R)-1-terc-butoxicarbonilpirrolidin-3-il]metil]-3-metil-piperazina-1-carboxilato de bencilo (460 mg, 1,10 mmol, 1 eq.) en DCM (10 mL) se le agregó TFA (1,54 g, 13,51 mmol, 1 mL, 12,26 eq.) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró al vacío para

proporcionar (3S)-3-metil-4-[[(3S)-pirrolidin-3-il]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (500 mg, en bruto) como un aceite amarillo.

Etapa 4

A una mezcla de (3S)-3-metil-4-[[(3S)-pirrolidin-3-il]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (350 mg, 1,10 mmol, 1 eq.) y 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbaldehído (407,28 mg, 1,10 mmol, 1 eq.) en MeOH (10 mL) se le agregó HOAc (1 mL) y borano;2-metilpiridina (235,88 mg, 2,21 mmol, 2 eq.) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1h. LCMS mostró la MS deseada. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano: Metanol=10:1, 0-100% (20 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 100% (10 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar (3S)-4-[[(3S)-1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]pirrolidin-3-il]metil]-3-metil-piperazina-1-carboxilato de bencilo (1 g, en bruto) como un aceite amarillo.

Etapa 5

A una mezcla de (3S)-4-[[(3S)-1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]pirrolidin-3-il]metil]-3-metil-piperazina-1-carboxilato de bencilo (740 mg, 1,10 mmol, 1 eq.) se le agregó TFA (3,08 g, 27,01 mmol, 2 mL, 24,49 eq.) en una porción a 70 °C en N2. La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h. LCMS mostró la MS deseada. El residuo se concentró al vacío para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[(3S)-3-[[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]metil]pirrolidin-1-il]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (1,2 g, en bruto) como un aceite amarillo

Etapa 6

A una mezcla de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[(3S)-3-[[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]metil]pirrolidin-1-il]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (182,02 mg, 339,16 umol, 1,70 eq.) y 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (60 mg, 199,51 umol, 1 eq.) en DMSO (5 mL) se le agregó DIEA (206,28 mg, 1,60 mmol, 278,00 uL, 8 eq.) en una porción a 20 °C en N2. La mezcla se agitó a 80 °C durante 12h. LCMS mostró que el material de partida se consumió por completo. La mezcla se enfrió a 20 °C y se concentró a presión reducida a 20 °C. El residuo se vertió en agua (5 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL * 2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC de fase inversa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; Condición: agua (0,225 %FA)-ACN; Inicio B: 0 Fin B: 35; Caudal: 25 mL/min; Tiempo de Gradiente: 40 min; 100 %B Tiempo de retención: 3 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[(3S)-3-[[(2S)-2-metil-4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]pirrolidin-1-il]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (62,6 mg, 77,38 umol, 38,78% de rendimiento, 99% de pureza) como un sólido amarillo.

[0330] Síntesis ilustrativa del Compuesto 112

El compuesto 112 se preparó en un método análogo al compuesto 109.

Etapa 1

A la mezcla de 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[6-[4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]pirimidin-4-il]-2H-indazol (75,56 mg, 168,83 umol, 1 eq.) y 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbaldehído (60 mg, 168,83 umol, 1 eq.)en HOAC (1 mL) y MeOH (10 mL) se le agitó a 20 °C durante 20 min, luego se le agregó borano;2-metilpiridina (36,12 mg, 337,66 umol, 2 eq.). Luego, la mezcla se agitó a 20 °C durante 16h en N2. LCMS mostró el producto deseado. El residuo se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN];B %: 0%-30%, 40 min) para proporcionar 3-[5-[4-[[4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (32,9 mg, 41,81 umol, 24,76% de rendimiento, 100% de pureza) como un sólido blanco.

[0331] Síntesis ilustrativa del Compuesto 113

Se preparó el compuesto 113 de una manera análoga al compuesto 111 partiendo de (3R)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo.

[0332] Síntesis ilustrativa del Compuesto 114

Etapa 1

A una mezcla de (3S)-3-(p-tolilsulfoniloximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (778,43 mg, 2,19 mmol, 1,5 eq.) y 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-piperazin-1-il-isoindolin-1,3-diona (500 mg, 1,46 mmol, 1 eq.) en MeCN (10 mL) se le agregó KI (1,21 g, 7,30 mmol, 5 eq.) y DIPEA (943,80 mg, 7,30 mmol, 1,27 mL, 5 eq.) en una porción a 20 °C en N2. La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. LCMS mostró el producto deseado. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 100% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar (3R)-3-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-il]metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 738,21 umol, 50,56% de rendimiento, 97% de pureza) como un aceite amarillo.

Etapa 2

A una mezcla de (3R)-3-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-il]metil]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 761,04 umol, 1 eq.) en DCM (5 mL) se le agregó TFA (1,54 g, 13,51 mmol, 1 mL, 17,75 eq.) en una porción a 20 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La LCMS mostró que el reactivo 1 se consumió por completo y se encontró la MS deseada. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[(3S)-

pirrolidin-3-il]metil]piperazin-1-il]isoindolina-1,3-diona (400 mg, en bruto) como un aceite amarillo.

Etapa 3

A una mezcla de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[(3S)-pirrolidin-3-il]metil]piperazin-1-il]isoindolin-1,3-diona (323 mg, 759,14 umol, 1 eq.) y 4-formilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (242,86 mg, 1,14 mmol, 1,5 eq.) en MeOH (5 mL) se le agregó HOAc (1 mL) y borano;2-metilpiridina (162,40 mg, 1,52 mmol, 2 eq.) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. LCMS mostró que la reacción se había completado. El residuo se vertió en agua (5 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL*2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano : Metanol=10:1, 0-100% (20 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 100% (10 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-[[(3S)-3-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-il]metil]pirrolidin-1-il]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, en bruto) como un aceite amarillo.

Etapa 4

A una mezcla de 4-[[(3S)-3-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-il]metil]pirrolidin-1-il]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 963,46 umol, 1 eq.) en DCM (10 mL) se le agregó TFA (3,08 g, 27,01 mmol, 2 mL, 28,04 eq.) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La LCMS mostró que el reactivo 1 se consumió por completo y se encontró la MS deseada. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[(3S)-1-(4-piperidilmetil)pirrolidin-3-il]metil]piperazin-1-il]isoindolina-1,3-diona (1 g, en bruto, TFA) como un aceite amarillo.

Etapa 5

A una mezcla de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[(3S)-1-(4-piperidilmetil)pirrolidin-3-il]metil]piperazin-1-il]isoindolina-1,3-diona (177,26 mg, 339,16 umol, 1,70 eq.) y 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (60 mg, 199,51 umol, 1 eq.) en DMSO (5 mL) se le agregó DIEA (206,28 mg, 1,60 mmol, 278,00 uL, 8 eq.) en una porción a 20 °C en N2. La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. LCMS mostró que había MS deseada. La mezcla se enfrió a 20 °C y se concentró a presión reducida a 20 °C. El residuo se vertió en agua (5 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL*2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (Columna:3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; Condición: agua(0,225 %FA)-ACN; Inicio B: 0 Fin B: 35; Caudal: 25 mL/min; Tiempo de gradiente:35 min;100 %B Tiempo de retención:3min). El residuo se concentró al vacío para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[(3S)-1-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]pirrolidin-3-il]metil]piperazin-1-il]isoindolina-1,3-diona (38,2 mg, 48,54 umol, 24,33% de rendimiento, 100% de pureza) como un

sólido amarillo.

[0333] Síntesis ilustrativa del Compuesto 115

Se preparó el compuesto 115 de una manera análoga al compuesto 114 partiendo de (3R)-3-(p-tolilsulfoniloximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo.

[0334] Síntesis ilustrativa del Compuesto 116

Etapa 1

se agregaron (3S)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (5,00 g, 26,70 mmol, 1 eq.), piridin-4-ol (2,54 g, 26,70 mmol, 1 eq.) y PPh3 (7,70 g, 29,37 mmol, 1,1 eq.) a THF (50 mL) y se agitaron durante 30 minutos. A esto se agregó gota a gota DIAD (5,94 g, 29,37 mmol, 5,71 mL, 1,1 eq) a 0 °C. Una vez que se completó la adición, la reacción se agitó a 50 °C durante 15,5 horas. TLC (Diclorometano: Metanol=10:1, Rf= 0,45) mostró que la reacción se había completado. LCMS mostró que había MS deseada. El solvente se evaporó al vacío. El aceite resultante se trató con una solución acuosa de HCl 1,0 M (100 mL). La mezcla ácida se lavó con CH2Cl2 (100 mL x 2). Los lavados de CH2Cl2 combinados se volvieron a extraer con una solución acuosa de HCl 1,0 M (100 mL) y H2O (200 mL), luego se descartaron. Las fracciones acuosas se combinaron, se basificaron a pH ~ 12 usando una solución acuosa de NaOH 1,0 M y se extrajeron con CH2Cl2 (50 mL x 4). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na2SO4 anhidro y se concentraron al vacío hasta obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (40 g, gel de sílice de malla 100-200, 0-100% (20 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar (3R)-3-(4-piridiloxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,8 g, 6,81 mmol, 25,50% de rendimiento) como un aceite amarillo.

Etapa 2

A una solución de (3R)-3-(4-piridiloxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,8 g, 6,81 mmol, 1 eq.) en EtOH (20 mL) y HOAc (408,94 mg, 6,81 mmol, 389,46 uL, 1 eq.) se le agregó Pt2O (257,73 mg, 6,81 mmol, 1 eq.) a 25 °C. Luego, la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h en H2 (50 psi). LCMS mostró que había MS deseada. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla o torta de filtro se lavó con EtOH (100 mL × 3). Los filtrados combinados se concentraron a sequedad para proporcionar (3R)-3-(4-piperidiloxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 5,55 mmol, 81,47% de rendimiento) como un aceite incoloro

Etapa 3

A una mezcla de 2-[[3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)indazol-2-il]metoxi]etil-trimetil-silano (100 mg, 232,02 umol, 1 eq.), (3R)-3-(4-piperidiloxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 554,80 umol, 2,39 eq.) en DMSO (5 mL) se le agregó Et3N (70,43 mg, 696,05 umol, 96,88 uL,

3 eq.) en una porción y luego se agitó a 100 °C durante 1h. La TLC mostró que el material inicial se consumió por completo. La mezcla se enfrió a 20 °C y luego el residuo se vertió en agua (5 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 5 mL), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gel de sílice de malla 100-200, 0-5% (5 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 5% (10 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 5%-30% (5 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 30% (5 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar (3R)-3-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]oxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 147,09 umol, 63,40% de rendimiento, 97,8% de pureza) como un aceite amarillo.

Etapa 4

A una mezcla de (3R)-3-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]oxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (100,00 mg, 150,40 umol, 1 eq.) en MeOH (5 mL) se le agregó HCl/EtOAc (4 M, 112,80 uL, 3 eq.) en una porción a 25 °C. La mezcla se agitó a 65 °C durante 0,5 h. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo= 5:1, Rf= 0,03) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[6-[4-[(3R)-pirrolidin-3-il]oxi-1-piperidil]pirimidin-4-il]-1H-indazol (80 mg, 118,90 umol, 79,06% de rendimiento, 70% de pureza, HCl) como un sólido amarillo.

Etapa 5

A una mezcla de 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[6-[4-[(3R)-pirrolidin-3-il]oxi-1-piperidil]pirimidin-4-il]-1H-indazol (80 mg, 128,87 umol, 70% de pureza, 1 eq.) y 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbaldehído (47,60 mg, 128,87 umol, 1 eq.) en MeOH (20 mL) se le agregó borano;2-metilpiridina (27,57 mg, 257,75 umol, 2 eq.) y HOAc (1 mL) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. LCMS mostró que había MS deseada. El residuo se vertió en agua (5 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL * 2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC de fase inversa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0%-35%, 40 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[(3R)-3-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]oxi]pirrolidin-1-il]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (45,4 mg, 57,19 umol, 44,38% de rendimiento, 99,25% de pureza) como un sólido amarillo.

[0335] Síntesis ilustrativa del Compuesto 117

Se preparó el compuesto 117 de una manera análoga al compuesto 116 partiendo de (3R)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo.

[0336] Síntesis ilustrativa del Compuesto 118

Etapa 1

A una solución de (3S)-3-(4-piperidiloxi)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (734,05 mg, 2,72 mmol, 1,5 eq.) y 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-fluoro-isoindolina-1,3-diona (500 mg, 1,81 mmol, 1 eq.) en DMSO (10 mL) y DIEA (2,34 g, 18,10 mmol, 3,15 mL, 10 eq.). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La LCMS mostró la MS del producto deseado. El producto resultante se vertió en H2O (20 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL * 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (15 mL * 2), se secó sobre Na2SO4 anhidro, se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-50% (10 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 50% (10 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar (3S)-3-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]oxi]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (760 mg, 1,44 mmol, 79,74% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapa 2

A una mezcla de (3S)-3-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]oxi]pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 569,71 umol, 1 eq.) en DCM (5 mL) se le agregó TFA (3,08 g, 27,01 mmol, 2 mL, 47,41 eq.) en una porción a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo= 5:1, Rf= 0,03) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[(3S)-pirrolidin-3-il]oxi-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (300 mg, 438,49 umol, 76,97% de rendimiento, 79% de pureza, TFA) como un sólido amarillo.

Etapa 3

A una mezcla de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-((S)-pirrolidin-3-iloxi) piperidin-1-il)isoindolina-1,3-diona (242 mg, 567,46 umol, 1 eq.) y 4-formilpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (181,53 mg, 851,18 umol, 1,5 eq.) en MeOH (10 mL) se le agregó HOAc (1 mL) y borano;2-metilpiridina (121,39 mg, 1,13 mmol, 2 eq.) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. TLC (diclorometano: Metanol=10:1, Rf= 0,50) mostró que la reacción se había completado. El residuo se vertió en agua (5 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL * 2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano: Metanol=10:1, Rf= 0,50, 0-100% (20 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 100% (10 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 4-(((3S)-3-((1-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisoindolin-5-il) piperidin-4-il)oxi)pirrolidin-1-il)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (270 mg, 388,72 umol, 68,50% de rendimiento, 89,8% de pureza) como un aceite amarillo.

Etapa 4

A una mezcla de 4-[[(3S)-3-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]oxi]pirrolidin-1-il]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 192,39 umol, 1 eq.) en DCM (5 mL) se le agregó TFA (3,08 g, 27,01 mmol, 2 mL, 140,41 eq.) en una porción a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo= 5:1, Rf= 0,03) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[(3S)-1-(4-piperidilmetil)pirrolidin-3-il]oxi-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (100 mg, 148,99 umol, 77,44% de rendimiento, 95% de pureza, TFA) como una goma amarilla.

Etapa 5

A una mezcla de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[(3S)-1-(4-piperidilmetil)pirrolidin-3-il]oxi-1-piperidil]isoindolin-1,3-diona (100 mg, 156,83 umol, 1,57 eq., TFA) y 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (30 mg, 99,75 umol, 1 eq.) en DMSO (5 mL) se le agregó DIEA (103,14 mg, 798,03 umol, 139,00 uL, 8 eq.) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. LCMS mostró que había MS deseada. La mezcla se enfrió a 20 °C y se concentró a presión reducida a 20 °C. El residuo se vertió en agua (5 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL * 2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC de fase inversa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0%-35%, 40 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[(3S)-1-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]pirrolidin-3-il]oxi-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (21,5 mg, 26,91 umol, 26,98% de rendimiento, 98,63% de pureza) como un sólido amarillo.

[0337] Síntesis ilustrativa del Compuesto 119

Se preparó el compuesto 119 de una manera análoga al compuesto 118 usando (3S)-3-(4-piperidiloxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo.

[0338] Síntesis ilustrativa del Compuesto 120

Etapa 1

A una solución de 5-oxopirrolidin-3-carboxilato de metilo (10 g, 69,86 mmol, 1 eq.) en THF (200 mL) se le agregó LiAlH4 (3,98 g, 104,79 mmol, 1,5 eq.) a 0 °C bajo N2 en porciones. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1h. TLC (acetato de etilo: Metanol=10:1) mostró varias manchas nuevas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H2O (2 mL), seguido de NaOH acuoso al 15 % (2 mL) y agua (6 mL). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 30min, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite para eliminar el sólido. El filtrado se concentró a sequedad para proporcionar el producto bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 10% de metanol en acetato de etilo) para

proporcionar 4-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (7,84 g, en bruto) como un sólido blanco.

Etapa 2

A una mezcla de 4-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (390 mg, 3,39 mmol, 1 eq.) y TosCl (1,29 g, 6,77 mmol, 2 eq.) en DCM (10 mL) se le agregó TEA (685,56 mg, 6,77 mmol, 942,99 uL, 2 eq.) y DMAP (206,92 mg, 1,69 mmol, 0,5 eq.) en una porción a 0 °C bajo N2. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. LCMS mostró la MS deseada. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo=0:1) mostró varias manchas nuevas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo del 0 al 100% en éter de petróleo) para proporcionar 4-metilbencenosulfonato de (5-oxopirrolidin-3-il)metilo (550 mg, 1,67 mmol, 49,44% de rendimiento, 82% de pureza) como un sólido marrón.

Etapa 3

A una solución de 4-metilbencenosulfonato de (5-oxopirrolidin-3-il)metilo (7 g, 25,99 mmol, 1 eq.) en MeCN (200 mL) se le agregó piperazina-1-carboxilato de bencilo (6,87 g, 31,19 mmol, 6,03 mL, 1,2 eq.), KI (12,94 g, 77,98 mmol, 3 eq.) y Cs2CO3 (21,17 g, 64,98 mmol, 2,5 eq.). Luego, la mezcla se agitó a 80 °C durante 16h. TLC (Diclorometano: Metanol=10:1, Rf=0,4) no mostró material de partida y una nueva mancha. El residuo se diluyó con H2O (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-10% de metanol en diclorometano) para proporcionar 4-[(5-oxopirrolidin-3-il)metil]piperazina-1-carboxilato de bencilo (4,2 g, 11,65 mmol, 44,80% de rendimiento, 88% de pureza) como una goma incolora.

Etapa 4

Una solución de NaH (1,06 g, 26,47 mmol, 60% de pureza, 3 eq.) suspendida en DMF (10 mL) se enfrió a 0 °C antes de agregar lentamente 4-[(5-oxopirrolidin-3-il)metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (2,8 g, 8,82 mmol, 1 eq.). La solución se agitó a 0 °C durante otros 10 minutos. Se agregó 4-(p-tolilsulfoniloximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,24 g, 11,47 mmol, 1,3 eq.), KI (4,39 g, 26,47 mmol, 3 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas. LCMS mostró la MS deseada. El producto resultante se vertió en H2O (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL *3). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na2SO4 anhidro, se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa(columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN];B %: 0%-40%, 40 min) para proporcionar 4-[[1-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metil]-5-oxo-pirrolidin-3-il]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (450 mg, 874,37 umol, 9,91% de rendimiento) como un aceite incoloro.

Etapa 5

El 4-[[1-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metil]-5-oxo-pirrolidin-3-il]metil]piperazina-1-carboxilato de bencilo (450 mg, 874,37 umol, 1 eq.) se purificó mediante SFC. El residuo se purificó mediante SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*30 mm, 10um); fase móvil: [0,1 % NH3H2O IPA];B %: 25%-25%,min) para proporcionar 4-[[(3R)-1-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metil]-5-oxo-pirrolidin-3-il]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo o el enantiómero de este (160 mg, 310,89 umol, 35,56% de rendimiento, 100% de pureza) y 4-[[(3S)-1-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metil]-5-oxo-pirrolidin-3-il]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo o el enantiómero de este (160 mg, 296,90 umol, 33,96% de rendimiento, 95,5% de pureza) como un aceite incoloro.

Etapa 6

A una mezcla de 4-[[(3R)-1-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metil]-5-oxo-pirrolidin-3-il]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo o el enantiómero de este (50 mg, 97,15 umol, 1 eq.) en DCM (3 mL) se le agregó TFA (11,08 mg, 97,15 umol, 7,19 uL, 1 eq.) y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. TLC (Diclorometano: Metanol=10:1) mostró una nueva mancha. El producto resultante se concentró al vacío para proporcionar un residuo para proporcionar 4-[[(3R)-5-oxo-1-(4-piperidilmetil)pirrolidin-3-il]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo o el enantiómero de este (50 mg, bruto, TFA) como un aceite incoloro.

Etapa 7

Una mezcla de 4-[[(3R)-5-oxo-1-(4-piperidilmetil)pirrolidin-3-il]metil]piperazina-1-carboxilato de bencilo o el enantiómero de este (40,27 mg, 97,15 umol, 1 eq), 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-fluoro-isoindolina-1,3-diona (26,83 mg, 97,15 umol, 1 eq) en DMSO (5 mL) se agregó DIEA (12,56 mg, 97,15 umol, 16,92 uL, 1 eq), y luego la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h en atmósfera de N2. LCMS mostró la MS deseada. TLC (Metanol: Diclorometano=1:10) mostró una nueva mancha importante. El producto resultante se vertió en H2O (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL*3). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na2SO4 anhidro, se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 10% de metanol en diclorometano) para proporcionar 4-[[(3R)-1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-5-oxo-pirrolidin-3-il]metil]piperazina-1-carboxilato de bencilo o el enantiómero de este (100 mg, 73,05 umol, 75,20% de rendimiento, 49% de pureza) como un aceite amarillo.

Etapa 8

Una mezcla de 4-[[(3R)-1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-5-oxo-pirrolidin-3-il]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo o el enantiómero de este (65 mg, 96,91 umol, 1 eq.) en TFA (11,05 mg, 96,91 umol, 7,18 uL, 1 eq.), y luego la mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h en atmósfera de N2. TLC (Diclorometano: Metanol=10:1) mostró el material de partida consumido completado y se encontró una nueva mancha. La mezcla de reacción se filtró y se

concentró a presión reducida para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[(4R)-2-oxo-4-(piperazin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona o el enantiómero de esta (70 mg, en bruto, TFA) como un aceite incoloro.

Etapa 9

Una mezcla de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[(4R)-2-oxo-4-(piperazin-1-ilmetil)pirrolidin-1-il]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona o el enantiómero de esta (53,53 mg, 99,75 umol, 1 eq.), 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (30 mg, 99,75 umol, 1 eq.), DIEA (12,89 mg, 99,75 umol, 17,38 uL, 1 eq.) en DMSO (5 mL) se agregó DIEA (12,89 mg, 99,75 umol, 17,38 uL, 1 eq.) y luego la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h en atmósfera de N2. LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente y se encontró la MS deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. Se purificó el producto bruto mediante HPLC de fase inversa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0%-40%, 40 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[(4R)-4-[[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]-2-oxo-pirrolidin-1-il]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona o el enantiómero de esta (11,5 mg, 13,78 umol, 13,82% de rendimiento, 96% de pureza) como un sólido amarillo.

[0339] Síntesis ilustrativa del Compuesto 121

Se preparó el compuesto 121 de manera análoga al compuesto 120 usando 4-[[(3S)-1-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metil]-5-oxo-pirrolidin-3-il]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo o el enantiómero de este.

[0340] Síntesis ilustrativa del Compuesto 122

Etapa 1

A una mezcla de 3-(hidroximetil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 2,67 mmol, 1 eq.) y TosCl (1,02 g, 5,34 mmol, 2 eq.) en DCM (10 mL) se le agregó TEA (270,22 mg, 2,67 mmol, 371,69 uL, 1 eq.) y DMAP (326,25 mg, 2,67 mmol, 1 eq.) en una porción a 0 °C en N2. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora para proporcionar una mezcla de color amarillo claro. TLC (éter de petróleo: El acetato de etilo =1:1, Rf= 0,30) mostró que la reacción se había completado. El residuo se vertió en agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL * 2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (12 g, 0-22% (5 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 22% (5 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 3-(p-tolilsulfoniloximetil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, en bruto) como un aceite incoloro.

Etapa 2

A una mezcla de 3-(p-tolilsulfoniloximetil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (444,28 mg, 1,30 mmol, 1,5 eq.) y (3S)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de bencilo (500 mg, 867,51 umol, 1 eq., 3 TFA) en MeCN (5 mL) se le agregaron KI (720,03 mg, 4,34 mmol, 5 eq.) y DIPEA (560,58 mg, 4,34 mmol, 755,50 uL, 5 eq.) en una porción a 20 °C en N2. La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a 20 °C y se concentró a presión reducida a 20 °C. El residuo se vertió en agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL * 3), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (12 g, 30 mL/min, 0-10% (10 min) de MeOH en DCM, 10% (10 min) de MeOH en DCM) para proporcionar (3S)-4-[(1-terc-butoxicarbonilazetidin-3-il)metil]-3-metil-piperazina-1-carboxilato de bencilo (170 mg, 311,76 umol, 35,94% de rendimiento, 74% de pureza) como una goma amarilla.

Etapa 3

A una mezcla de 4-((1-(terc-butoxicarbonil) azetidin-3-il)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-bencilo (170 mg, 421,30 umol, 1 eq.) en DCM (5 mL) se le agregó TFA (4,62 g, 40,52 mmol, 3 mL, 96,17 eq.) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar 4-(azetidin-3-ilmetil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de (S)-bencilo (200 mg, 244,36 umol, 58,00% de rendimiento, 51% de pureza, TFA) como una goma amarilla.

Etapa 4

A una mezcla de (3S)-4-(azetidin-3-ilmetil)-3-metil-piperazin-1-carboxilato de bencilo (200 mg, 479,13 umol, 1 eq., TFA) y 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperidina-4-carbaldehído (176,98 mg, 479,13 umol, 1 eq.) en MeOH (10 mL) se le agregó HOAc (1 mL) y borano;2-metilpiridina (102,50 mg, 958,26 umol, 2 eq.) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. TLC (diclorometano: Metanol=10:1, Rf= 0,59) mostró que la reacción se había completado. LCMS mostró la MS deseada. El residuo se vertió en agua (5 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL * 2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano: Metanol=10:1, Rf= 0,43, 0-100% (20 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 100% (10 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar (3S)-4-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]azetidin-3-il]metil]-3-metil-piperazin-1-carboxilato de bencilo (150 mg, 212,40 umol, 44,33% de rendimiento, 93% de pureza) como un aceite amarillo.

Etapa 5

A una mezcla de (3S)-4-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-

piperidil]metil]azetidin-3-il]metil]-3-metil-piperazina-1-carboxilato de bencilo (150 mg, 228,39 umol, 1 eq.) en TFA (3,34 g, 29,30 mmol, 2,17 mL, 128,28 eq.) en una porción a 20 °C en N2. La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 horas para proporcionar una solución amarilla. LCMS mostró la MS deseada. El residuo se concentró al vacío para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[3-[[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]metil]azetidin-1-il]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (150 mg, 149,86 umol, 65,62% de rendimiento, 75% de pureza, 2TFA) como una goma amarilla.

Etapa 6

A una mezcla de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[3-[[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]metil]azetidin-1-il]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (150 mg, 199,82 umol, 1,00 eq, 2TFA) y 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (60 mg, 199,51 umol, 1 eq) en DMSO (5 mL) se le agregó DIEA (206,27 mg, 1,60 mmol, 278,00 uL, 8 eq) en una porción a 20 °C en N2. La mezcla se agitó a 80 °C durante 36 h. LCMS mostró que había MS deseada. La mezcla se enfrió a 20 °C y se concentró a presión reducida a 20 °C. El residuo se vertió en agua (5 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL * 2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC de fase inversa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; Condición: agua (0,225 %FA)-ACN; Inicio B: 0 Fin B: 35; Caudal: 25 mL/min; Tiempo de Gradiente: 40 min; 100 %B Tiempo de retención: 3 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[3-[[(2S)-2-metil-4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]azetidin-1-il]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (13 mg, 15,85 umol, 7,94% de rendimiento, 95,95% de pureza) como un sólido amarillo.

[0341] Síntesis ilustrativa del Compuesto 123

Se preparó el compuesto 123 de una manera análoga al compuesto 122 partiendo de 3-fluoro-3-(hidroximetil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo.

[0342] Síntesis ilustrativa del Compuesto 124

Etapa 1

A una solución de 3-formilbiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxilato de metilo (250 mg, 1,62 mmol, 1 eq.) y piperazin-1-carboxilato de bencilo (535,80 mg, 2,43 mmol, 470,00 uL, 1,5 eq.) en MeOH (5 mL) y HOAc (0,5 mL) se le agregó borano;2-metilpiridina (520,36 mg, 4,86 mmol, 3 eq.). Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 25 °C durante 1h. LCMS mostró la MS deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 50% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-[(3-metoxicarbonil-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (370 mg, 1,03 mmol, 63,66% de rendimiento) como un aceite incoloro.

Etapa 2

A una solución de 4-[(3-metoxicarbonil-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (370 mg, 1,03 mmol, 1 eq.) en DCM (5 mL) a -78 °C se agregó DIBAL-H (1 M, 3,10 mL, 3 eq.) y la mezcla resultante se agitó a -78 °C en N2 durante 1h. Luego, la reacción se calentó a 25 °C durante 12h. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1) mostró varias manchas nuevas. La mezcla de reacción se inactivó con NH4Cl (15 mL) y se filtró. El filtrado resultante se extrajo con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 70% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-[[3-(hidroximetil)-1-biciclo[1.1.1]pentanil]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (120 mg, 337,75 umol, 32,72% de rendimiento, 93% de pureza) como un aceite amarillo claro.

Etapa 3

A una solución de 4-[[3-(hidroximetil)-1-biciclo[1.1.1]pentanil]metil]piperazina-1-carboxilato de bencilo (120 mg, 363,17 umol, 1 eq.) en DCM (2 mL) se le agregó DMP (308,07 mg, 726,35 umol, 224,87 uL, 2 eq.). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1h. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo =1:2) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4-[(3-formil-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (120 mg, en bruto) como una goma amarilla. El producto bruto se utilizó para la siguiente etapa directamente.

Etapa 4

A una solución de 4-[(3-formil-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (120 mg, 365,40 umol, 1 eq.) y piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (136,11 mg, 730,81 umol, 2 eq.) en MeOH (3 mL) y HOAc (0,3 mL) se le agregó borano;2-metilpiridina (195,42 mg, 1,83 mmol, 5 eq.). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12h. La TLC (acetato de etilo puro) mostró que la reacción se había completado y se formaron varias manchas nuevas. La mezcla de reacción se neutralizó hasta pH 7 con NaHCO3 saturado. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (10 mL *3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 ~ 100% de acetato de etilo en éter de petróleo a 0 ~ 20% de metanol en diclorometano) para proporcionar 4-[[3-[(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)metil]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]metil]piperazina-1-carboxilato de bencilo (100 mg, 200,54 umol, 54,88% de rendimiento, 100% de pureza) como un aceite amarillo claro.

Etapa 5

A una solución de 4-[[3-[(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)metil]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]metil]piperazina-1-carboxilato de bencilo (100 mg, 200,54 umol, 1 eq.) en DCM

(2 mL) se le agregó TFA (1,08 g, 9,45 mmol, 0,7 mL, 47,14 eq.). Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar 4-[[3-(piperazin-1-ilmetil)-1-biciclo[1.1.1]pentanil]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (100 mg, bruto, TFA) como una goma amarilla. El producto bruto se utilizó para la siguiente etapa directamente.

Etapa 6

A una solución de 4-[[3-(piperazin-1-ilmetil)-1-biciclo[1.1.1]pentanil]metil]piperazina-1-carboxilato de bencilo (100 mg, 195,10 umol, 1 eq, TFA) y 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-fluoro-isoindolina-1,3-diona (53,89 mg, 195,10 umol, 1 eq) en DMSO (2 mL) se le agregó DIEA (176,51 mg, 1,37 mmol, 237,88 uL, 7 eq). Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 100 °C durante 12 h. LCMS mostró que la reacción se había completado. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se lavó con salmuera (20 mL *2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC prep. (diclorometano: Metanol=10:1) para proporcionar 4-[[3-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-il]metil]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (50 mg, 75,60 umol, 38,75% de rendimiento, 99% de pureza) como un sólido amarillo.

Etapa 7

Se agitó una mezcla de 4-[[3-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-il]metil]-1-biciclo[1.1.1]pentanil]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (50 mg, 76,36 umol, 1 eq.) y TFA (2 mL) a 80 °C durante 1h. TLC (diclorometano: metanol=10:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[3-(piperazin-1-ilmetil)-1-biciclo[1.1.1]pentanil]metil]piperazin-1-il]isoindolina-1,3-diona (40 mg, en bruto) en forma de una goma amarilla. El producto bruto se utilizó para la siguiente etapa directamente.

Etapa 8

A una solución de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[3-(piperazin-1-ilmetil)-1-biciclo[1.1.1]pentanil]metil]piperazin-1-il]isoindolina-1,3-diona (40,00 mg, 76,83 umol, 1,00 eq.) en DMSO (2 mL) se le agregó 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (23 mg, 76,48 umol, 1 eq.) y DIEA (59,31 mg, 458,86 umol, 79,93 uL, 6 eq.). Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 90 °C durante 12 h. LCMS mostró ~37 % de la MS deseada. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se lavó con salmuera (20 mL *2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0%-40%, 40 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[3-[[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]-1-

biciclo[1.1.1]pentanil]metil]piperazin-1-il]isoindolina-1,3-diona (18,3 mg, 22,99 umol, 30,06% de rendimiento, 98,6% de pureza) como un sólido amarillo.

[0343] Síntesis ilustrativa del Compuesto 125

Etapa 1

A una mezcla de 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (200 mg, 665,02 umol, 1 eq.), 4-(dimetoximetil)piperidina (158,83 mg, 997,53 umol, 1,5 eq.) en DMSO (5 mL) se agregó DIEA (5,94 g, 45,93 mmol, 8,00 mL, 69,06 eq.), y luego la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h en N2. LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente y se encontró la MS deseada. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo=1:1) mostró un nuevo punto importante. El residuo se vertió en agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL *3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL *2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 50% de petróleo en acetato de etilo) para proporcionar 3-[6-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]pirimidin-4-il]-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (268 mg, 601,17 umol, 90,40% de rendimiento, 95% de pureza) como un sólido amarillo.

Etapa 2

A una mezcla de 3-[6-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]pirimidin-4-il]-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (140 mg, 330,57 umol, 1 eq.) en THF (2 mL) se le agregó HCl (2 M, 5,09 mL, 30,80 eq.), y luego la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h en N2. LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente y se encontró la MS deseada. El residuo se vertió en NaHCO3 para ajustar el pH=7-8. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL *3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL *2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperidin-4-carbaldehído (140 mg, 259,64 umol, 78,54% de rendimiento, 70% de pureza) como un sólido blanco.

Etapa 3

A una solución de 1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperidina-4-carbaldehído (60 mg, 158,97 umol, 1 eq.) y 5-[4-(azetidin-3-ilmetil)piperazin-1-il]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolina-1,3-diona (80 mg, 194,43 umol, 1,22 eq.) en MeOH (10 mL) y HOAc (1 mL) se le agregó borano;2-metilpiridina (45 mg, 420,71 umol, 2,65 eq.). Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 25 °C durante 3h. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0%-35%, 40 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[1-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]azetidin-3-il]metil]piperazin-1-

il]isoindolina-1,3-diona (68,3 mg, 87,57 umol, 55,09% de rendimiento, 99,10% de pureza) como un sólido amarillo.

[0344] Síntesis ilustrativa del Compuesto 126

Etapa 1

A una solución de 4-(3-hidroxiciclobutoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3 g, 11,06 mmol, 1 eq.) y piridin-4-ol (1,58 g, 16,58 mmol, 1,5 eq.) en THF (150 mL) se le agregó PPh3 (4,35 g, 16,58 mmol, 1,5 eq.), luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. Y se agregó DIAD (3,35 g, 16,58 mmol, 3,22 mL, 1,5 eq) a la mezcla anterior a 0 °C en N2, y luego la mezcla se agitó a 90 °C en N2 durante 16 horas. TLC (acetato de etilo puro) mostró que la reacción se había completado. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El resultado se diluyó con HCl 1 M (50 mL) y se lavó con acetato de etilo (50 mL *2). La fase acuosa se neutralizó con NaOH 1 M a pH~7 y se extrajo con acetato de etilo (40 mL *3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex luna C18 250*80mm*10 um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 20%-50%, 15 min) para proporcionar 4-[3-(4-piridiloxi)ciclobutoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,7 g, 6,66 mmol, 60,28% de rendimiento, 86% de pureza) como un aceite amarillo claro.

Etapa 2

A una solución de 4-[3-(4-piridiloxi)ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,7 g, 7,75 mmol, 1 eq.) en toluna (50 mL) se le agregó BnBr (1,33 g, 7,75 mmol, 920,37 uL, 1 eq.). Después de la adición, la reacción se agitó a 80 °C durante 12h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (50 mL) y se lavó con éter de petróleo (50 mL *3). La fase de MeOH se concentró a presión reducida para proporcionar 4-[3-(1-bencilpiridin-1-ium-4-il)oxiciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,69 g, en bruto) en forma de una goma de color amarillo claro.

Etapa 3

A una solución de 4-[3-(1-bencilpiridin-1-io-4-il)oxiciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,69 g, 8,39 mmol, 1 eq.) en EtOH (50 mL) se le agregó NaBH4 (1,020 g, 26,96 mmol, 3,21 eq.) a 0 °C. Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 25 °C durante 12h. TLC (éter de petróleo: acetato de etilo =5:1) y LCMS mostraron que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (60 mL) y se extrajo con acetato de etilo (60 mL *3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 40% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-[3-[(1-bencil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)oxi]ciclobutoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,8 g, 3,90 mmol, 46,51% de rendimiento, 96% de pureza) como un aceite amarillo claro.

Etapa 4

A una solución de 4-[3-[(1-bencil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)oxi]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,8 g, 4,07 mmol, 1 eq.) en MeOH (20 mL) se le agregó Pd/C (0,2 g, 10% de pureza) y Pd(OH)2 (0,2 g, 142,41 umol, 10% de pureza) a 25 °C en N2. La suspensión se desgasificó al vacío y se estudió con H2 varias veces. Luego, la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h en H2 (50 psi). LCMS mostró que la reacción se completó. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4-[3-(4-piperidiloxi)ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,42 g, 4,01 mmol, 98,50% de rendimiento) en forma de un aceite de color rojo pálido.

Etapa 5

A una solución de 4-[3-(4-piperidiloxi)ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 564,20 umol, 1 eq.) y 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-fluoro-isoindolina-1,3-diona (155,84 mg, 564,20 umol, 1 eq.) en DMSO (5 mL) se le agregó DIEA (218,76 mg, 1,69 mmol, 294,82 uL, 3 eq.). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 h. La LCMS mostró que el material de partida se consumió y se formó la MS deseada. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se lavó con agua (20 mL *2). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 75% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-[3-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]oxi]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 382,68 umol, 67,83% de rendimiento, 77,9% de pureza) como un sólido amarillo.

Etapa 6

A una solución de 4-[3-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]oxi]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 491,24 umol, 1 eq) en EtOAc (3 mL) se le agregó HCl/EtOAc (4 M, 3 mL, 24,43 eq). Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 25 °C durante 1h. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[3-(4-piperidiloxi)ciclobutoxi]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (260 mg, 384,98 umol, 78,37% de rendimiento, 81% de pureza, HCl) como un sólido amarillo. El producto bruto se utilizó para la siguiente etapa directamente.

Etapa 7

A una solución de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[3-(4-piperidiloxi)ciclobutoxi]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (84,89 mg, 166,26 umol, 1 eq) y 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (50 mg, 166,26 umol, 1 eq) en DMSO (2 mL) se le agregó DIEA (107,44 mg, 831,28 umol, 144,79 uL, 5 eq). Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 90 °C durante 12h. LCMS mostró

que la reacción se completó. Después de enfriar, la solución de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con diclorometano (10 mL*3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 10%-50%, 40 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[3-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]oxi]ciclobutoxi]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (37,7 mg, 48,02 umol, 28,88% de rendimiento, 98,7% de pureza) como un sólido amarillo.

[0345] Síntesis ilustrativa del Compuesto 127

Etapa 1

A una solución de 4-[3-(4-piperidiloxi)ciclobutoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (320 mg, 902,72 umol, 1 eq.) y 4-bromo-2-fluoro-piridina (320 mg, 1,82 mmol, 2,01 eq.) en CH3CN (5 mL) se le agregó Cs2CO3 (588,25 mg, 1,81 mmol, 2 eq.). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 h. LCMS mostró que la reacción se completó. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 50% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-[3-[[1-(4-bromo-2-piridil)-4-piperidil]oxi]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (240 mg, 446,65 umol, 49,48% de rendimiento, 95% de pureza) como un sólido blanco.

Etapa 2

A una mezcla de 4-[3-[[1-(4-bromo-2-piridil)-4-piperidil]oxi]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (240 mg, 470,16 umol, 1 eq.) y Pin2B2 (238,78 mg, 940,32 umol, 2 eq.) en dioxano (5 mL) se le agregó KOAc (92,29 mg, 940,32 umol, 2 eq.) y Pd(dppf)Cl2 (17,20 mg, 23,51 umol, 0,05 eq.) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 100 °C durante 16h. LCMS mostró la MS deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente y proporcionar 4-[3-[[1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]-4-piperidil]oxi]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, en bruto) en forma de un aceite de color negro.

Etapa 3

A una solución de 4-[3-[[1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]-4-piperidil]oxi]ciclobutoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (262,00 mg, 469,93 umol, 2,09 eq.) en dioxano (5 mL) y H2O (1 mL) se le agregó 2-[[3-yodo-5-(1-metilciclopropoxi)indazol-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (100 mg, 225,03 umol, 1 eq.), Pd(dppf)Cl2 (8,23 mg, 11,25 umol, 0,05 eq.) y Na2CO3 (71,55 mg, 675,10 umol, 3 eq.) . Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 90 °C en N2 durante 16h. LCMS mostró la MS deseada. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se filtró para eliminar la sustancia insoluble y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó

mediante cromatografía en gel de sílice (12 g, 0-30% (8 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 30% (10 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-[3-[[1-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]-2-piridil]-4-piperidil]oxi]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, en bruto) como una goma amarilla.

Etapa 4

A una mezcla de 4-[3-[[1-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]-2-piridil]-4-piperidil]oxi]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 267,37 umol, 1 eq.) en MeOH (3 mL) se le agregó HCl/dioxano (4 M, 3 mL, 44,88 eq.). La mezcla se agitó a 65 °C durante 30 min. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente para proporcionar 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[2-[4-[3-(4-piperidiloxi)ciclobutoxi]-1-piperidil]-4-piridil]-1H-indazol (138 mg, bruto, HCl) como un sólido amarillo.

Etapa 5

A una solución de 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[2-[4-[3-(4-piperidiloxi)ciclobutoxi]-1-piperidil]-4-piridil]-1H-indazol (138 mg, 266,58 umol, 1 eq.) y 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-fluoro-isoindolina-1,3-diona (73,64 mg, 266,58 umol, 1 eq.) en DMSO (3 mL) se le agregó DIEA (172,27 mg, 1,33 mmol, 232,17 uL, 5 eq.). Después de la adición, la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. LCMS mostró la MS deseada. El residuo se vertió en agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL*2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 10%-60%, 40 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[3-[[1-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]-2-piridil]-4-piperidil]oxi]ciclobutoxi]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (21,2 mg, 26,71 umol, 10,02% de rendimiento, 97,5% de pureza) como un sólido amarillo.

[0346] Síntesis ilustrativa del Compuesto 128

Se preparó el compuesto 128 de una manera análoga al compuesto 78 partiendo de azetidin-3-ilmetanol.

[0347] Síntesis ilustrativa del Compuesto 129

Etapa 1

A una mezcla de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (250 mg, 568,82 umol, 1 eq.), 3-(p-tolilsulfoniloximetil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (233,05 mg, 682,58 umol, 1,2 eq.) y KI (472,12 mg, 2,84 mmol, 5 eq.) en MeCN (5 mL) se le agregó DIEA (367,57 mg, 2,84 mmol, 495,38 uL, 5 eq.) en una porción a 25 °C. La mezcla se agitó a 100 °C

durante 12 horas. TLC (Diclorometano: Metanol=10/1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a 25 °C y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol=10/1) para proporcionar 3-[[4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 482,98 umol, 84,91% de rendimiento, 98% de pureza) como un sólido amarillo.

Etapa 2

A una mezcla de 3-[[4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 246,42 umol, 1 eq.) en DCM (2 mL) se le agregó TFA (1,54 g, 13,51 mmol, 1 mL, 54,81 eq.) en una porción. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1hora. TLC (Diclorometano: Metanol=10/1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró a presión reducida a 35 °C. El producto bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El producto 5-[4-[[4-(azetidin-3-ilmetil)piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolin-1,3-diona (100 mg, 188,75 umol, 76,60% de rendimiento, 96% de pureza) como un aceite amarillo claro.

Etapa 3

A una mezcla de 5-[4-[[4-(azetidin-3-ilmetil)piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolina-1,3-diona (100 mg, 196,61 umol, 1 eq) y 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (59,13 mg, 196,61 umol, 1 eq) en DMSO (2 mL) se le agregó DIEA (254,11 mg, 1,97 mmol, 342,47 uL, 10 eq) en una porción. La mezcla se agitó a 84 °C durante 3 horas. LCMS mostró que la reacción EB153-509-P1 permaneció 9 % y el producto deseado se produjo 51 %. La mezcla se enfrió a 25 °C y se vertió en agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL*2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0%-40%, 35 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]azetidin-3-il]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (45,7 mg, 55,53 umol, 28,24% de rendimiento, 99,5% de pureza, FA) como un sólido amarillo.

[0348] Síntesis ilustrativa del Compuesto 130

Etapa 1

se agregaron 3-hidroxiazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (5 g, 28,87 mmol, 1 eq.), piridin-4-ol (2,75 g, 28,87 mmol, 1 eq.) y PPh3 (8,33 g, 31,75 mmol, 1,1 eq.) a THF (50 mL) y se agitaron durante 30 minutos. A esto se agregó gota a gota DIAD (6,42 g, 31,75 mmol, 6,17 mL, 1,1 eq) a 0 °C. Una vez

que se completó la adición, la reacción se agitó a 50 °C durante 15,5 horas. TLC (Diclorometano: Metanol=10:1, Rf=0,45) mostró que la reacción se había completado. LCMS mostró que había MS deseada. El solvente se evaporó al vacío. El aceite resultante se trató con una solución acuosa de HCl 1,0 M (100 mL). La mezcla ácida se lavó con CH2Cl2 (100 mL x 2). Los lavados de CH2Cl2 combinados se volvieron a extraer con una solución acuosa de HCl 1,0 M (100 mL) y H2O (200 mL), luego se descartaron. Las fracciones acuosas se combinaron, se basificaron a pH ~ 12 usando una solución acuosa de NaOH 1,0 M y se extrajeron con CH2Cl2 (50 mL x 4). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na2SO4 anhidro y se concentraron al vacío hasta obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (40 g, gel de sílice de malla 100-200, 0-100% (20 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 3-(4-piridiloxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,8 g, 7,19 mmol, 24,91% de rendimiento) como un aceite amarillo.

Etapa 2

A una solución de 3-(4-piridiloxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,8 g, 7,19 mmol, 1 eq.) en EtOH (20 mL) y HOAc (431,85 mg, 7,19 mmol, 411,29 uL, 1 eq.) se agregó Pt2O (257,73 mg, 7,19 mmol, 1 eq.) a 25 °C. Luego, la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h en H2 (50 psi). La TLC mostró que la reacción se había completado. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla o torta de filtro se lavó con EtOH (100 mL × 3). Los filtrados combinados se concentraron a sequedad para proporcionar 3-(4-piperidiloxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,1 g, en bruto) como un aceite incoloro

Etapa 3

A una mezcla de 3-(4-piperidiloxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (208,20 mg, 812,19 umol, 2 eq.) y 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperidina-4-carbaldehído (150 mg, 406,10 umol, 1 eq.) en MeOH (5 mL) se le agregó borano;2-metilpiridina (86,87 mg, 812,19 umol, 2 eq.) y HOAc (0,5 mL) en una porción a 20 °C en N2. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h para proporcionar una solución amarilla. LCMS mostró que había ~50 % de la MS deseada. El residuo se vertió en agua (5 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL * 2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (12 g, 0-100% (15 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 100% (15 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 3-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]oxi]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 213,22 umol, 52,50% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapa 4

A una mezcla de 3-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-4-

piperidil]oxi]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 213,22 umol, 1 eq.) en DCM (5 mL) se le agregó TFA (3,41 g, 29,94 mmol, 2,22 mL, 140,41 eq.) en una porción a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 h. TLC (diclorometano: Metanol= 10:1, Rf=0,03) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar 5-[4-[[4-(azetidin-3-iloxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolina-1,3-diona (120 mg, 169,33 umol, 79,42% de rendimiento, 88% de pureza, TFA) como una goma amarilla.

Etapa 5

A una mezcla de 5-[4-[[4-(azetidin-3-iloxi)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolina-1,3-diona (120 mg, 192,43 umol, 1,16 eq, TFA) y 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (50 mg, 166,26 umol, 1 eq) en DMSO (5 mL) se le agregó DIEA (1,48 g, 11,48 mmol, 2 mL, 69,07 eq) en una porción a 20 °C en N2. La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. LCMS mostró que había la MS deseada. La mezcla se enfrió a 20 °C y se concentró a presión reducida a 20 °C. El residuo se vertió en agua (5 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL * 2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC de fase inversa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0%-35%, 40 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]azetidin-3-il]oxi-1-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (72,1 mg, 93,06 umol, 55,98% de rendimiento, 99,89% de pureza) como un sólido amarillo.

[0349] Síntesis ilustrativa del Compuesto 131

Etapa 1

A una mezcla de 3-fluoro-3-(hidroximetil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 2,44 mmol, 1 eq.) y TEA (739,60 mg, 7,31 mmol, 1,02 mL, 3 eq.) en DCM (10 mL) se le agregó TosCl (696,73 mg, 3,65 mmol, 1,5 eq.) y DMAP (29,76 mg, 243,63 umol, 0,1 eq.) en una porción a 0 °C en N2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo =100/1, 1/1) para proporcionar 3-fluoro-3-(p-tolilsulfoniloximetil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg, 2,09 mmol, 85,88% de rendimiento, 94% de pureza) como un sólido amarillo.

Etapa 2

A una mezcla de piperazin-1-carboxilato de bencilo (520,93 mg, 2,36 mmol, 456,95 uL, 1 eq.) y 3-fluoro-3-(p-tolilsulfoniloximetil)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (850 mg, 2,36 mmol, 1 eq.) en DMSO (3 mL) se le agregó DIEA (1,53 g, 11,82 mmol, 2,06 mL, 5 eq.) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 horas. La TLC mostró que se formó el producto deseado.

El residuo se vertió en acetato de etilo (30 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL*3), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo =100/1, 1/1) para proporcionar 4-[(1-terc-butoxicarbonil-3-fluoro-azetidin-3-il)metil]piperazina-1-carboxilato de bencilo (900 mg, 2,21 mmol, 93,39% de rendimiento) como un aceite amarillo.

Etapa 3

A una mezcla de 4-[(1-terc-butoxicarbonil-3-fluoro-azetidin-3-il)metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (200 mg, 490,82 umol, 1 eq.) en DCM (4 mL) se le agregó TFA (1,54 g, 13,51 mmol, 1 mL, 27,52 eq.) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar 4-[(3-fluoroazetidin-3-il)metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (200 mg, 365,46 umol, 74,46% de rendimiento, 77% de pureza, TFA) como un sólido amarillo.

Etapa 4

A una mezcla de 4-[(3-fluoroazetidin-3-il)metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (200 mg, 474,63 umol, 1 eq., TFA) y 2-[[3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)indazol-2-il]metoxi]etil-trimetil-silano (409,13 mg, 474,63 umol, 50% de pureza, 1 eq.) en DMSO (5 mL) se le agregó DIEA (613,43 mg, 4,75 mmol, 826,72 uL, 10 eq.) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 horas. TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se vertió en acetato de etilo (20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL*3), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo =100/1, 1/1) para proporcionar 4-[[3-fluoro-1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]pirimidin-4-il]azetidin-3-il]metil]piperazina-1-carboxilato de bencilo (300 mg, 414,59 umol, 87,35% de rendimiento, 97% de pureza) como un sólido amarillo.

Etapa 5

Una mezcla de 4-[[3-fluoro-1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]pirimidin-4-il]azetidin-3-il]metil]piperazina-1-carboxilato de bencilo (70 mg, 99,73 umol, 1 eq.) en TFA (3 mL) se agitó a 70 °C durante 1 hora. TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se vertió en THF (5 mL) y NH3H2O (1 mL). La mezcla se agitó a 25 °C durante 20 min, se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 3-[6-[3-fluoro-3-(piperazin-1-ilmetil)azetidin-1-il]pirimidin-4-il]-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (50 mg, 51,67 umol, 51,81% de rendimiento, 57% de pureza, TFA) como un sólido amarillo.

Etapa 6

A una mezcla de 3-[6-[3-fluoro-3-(piperazin-1-ilmetil)azetidin-1-il]pirimidin-4-il]-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (50 mg, 90,66 umol, 1 eq., TFA) y 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-

isoindolin-5-il]piperidin-4-carbaldehído (33,49 mg, 90,66 umol, 1 eq.) en MeOH (10 mL) y CH3COOH (1 mL) se le agregó (2-metilpiridin-1-io-1-il)boranuida (29,09 mg, 271,97 umol, 3 eq.) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN];B %: 0 %-35 %, 40min y columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (10mM NH4HCO3)-ACN];B %: 20%-70%, 40 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-[[3-fluoro-1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]azetidin-3-il]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (14,4 mg, 18,03 umol, 19,88% de rendimiento, 99% de pureza) como un sólido amarillo.

[0350] Síntesis ilustrativa del Compuesto 132

Se preparó el compuesto 132 de una manera análoga al compuesto 78 partiendo de 4-[(3-fluoroazetidin-3-il)metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo.

[0351] Síntesis ilustrativa del Compuesto 133

Etapa 1

A una solución de 3-(hidroximetil) azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 5,34 mmol, 1 eq.) en DCM (3 mL) se le agregó TFA (4,62 g, 40,52 mmol, 3 mL, 7,59 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. LC-MS (EB2049-122-P1A) mostró que el reactivo 1 se consumió por completo y se detectó la masa deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente y proporcionar azetidin-3-ilmetanol (1 g, 4,97 mmol, 93,09% de rendimiento, TFA) en forma de un aceite de color amarillo claro. El producto bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2

A una solución de azetidin-3-ilmetanol (1 g, 4,97 mmol, 1 eq, TFA) y 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-fluoro-isoindolina-1,3-diona (1,37 g, 4,97 mmol, 1 eq) en DMSO (6 mL) se le agregó DIEA (3,21 g, 24,86 mmol, 4,33 mL, 5 eq). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. LC-MS (EB2049-123-P1A) mostró que el reactivo 1 se consumió por completo y se detectó la masa deseada. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EA (30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na2SO4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; 12 g de columna ultrarrápida de sílice SepaFlash®, eluyente de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo 0~50% a 45 mL/min) para proporcionar 2-(2, 6-dioxo-3-piperidil)-5-[3-(hidroximetil) azetidin-1-il]isoindolina-1, 3-diona (520 mg, 1,51 mmol, 30,46% de rendimiento) como

un sólido amarillo

Etapa 3

A una solución de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[3-(hidroximetil)azetidin-1-il]isoindolina-1,3-diona (500 mg, 1,46 mmol, 1 eq.) en DCM (5 mL) se le agregaron DMAP (35,58 mg, 291,26 umol, 0,2 eq.), Toscl (555,29 mg, 2,91 mmol, 2 eq.) y TEA (294,73 mg, 2,91 mmol, 405,40 uL, 2 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. LC-MS (EB2049-124-P1A) mostró que el reactivo 1 se consumió por completo y se detectó la masa deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 12 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo al 0~100 % a 45 ml/min) para proporcionar 4-metilbencenosulfonato de [1-[2-(2, 6-dioxo-3-piperidil)-1, 3-dioxo-isoindolin-5-il]azetidin-3-il]metilo (186 mg, 373,85 umol, 25,67% de rendimiento) como un sólido amarillo

Etapa 4

A una solución de 4-(4-piperidilmetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (98,63 mg, 348,03 umol, 1,5 eq.) y 2-[[3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)indazol-2-il]metoxi]etil-trimetil-silano (100 mg, 232,02 umol, 1 eq.) en DMSO (3 mL) se le agregó DIEA (89,96 mg, 696,05 umol, 121,24 uL, 3 eq.). La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h. LC-MS (EB2049-126-P1B) mostró que el reactivo 1 se consumió por completo y se detectó la masa deseada. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró, y luego el residuo se inactivó con NaHCO3 sat. (30 mL) y se extrajo con EtOAc (30 mL). La capa orgánica se lavó con agua (30 mL x 2), salmuera (30 mL x 2), se secó sobre Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; 12 g de columna ultrarrápida de sílice SepaFlash®, eluyente de 0~35% de acetato de etilo/gradiente de éter de petróleo a 45 mL/min) para proporcionar 4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (107 mg, 157,83 umol, 68,02% de rendimiento) como un aceite amarillo claro.

Etapa 5

A una solución de 4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (107 mg, 157,83 umol, 1 eq.) en MeOH (3 mL) se le agregó HCl/dioxano (4 M, 39,46 uL, 1 eq.). La mezcla se agitó a 65 °C durante 0,5 h. LC-MS (EB2049-128-P1A) mostró que el reactivo 1 se consumió por completo y se detectó una masa deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente y proporcionar 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[6-[4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]pirimidin-4-il]-2H-indazol (80 mg, 139,87 umol, 88,62% de rendimiento, 91% de pureza, 2HCl) en forma de un aceite de color amarillo claro. El producto bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 6

A una solución de 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[6-[4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]pirimidin-4-il]-2H-indazol (80 mg, 165,28 umol, 1 eq., HCl) y 4-metilbencenosulfonato de [1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]azetidin-3-il]metilo (82,23 mg, 165,28 umol, 1 eq.) en MeCN (3 mL) se le agregó KI (274,36 mg, 1,65 mmol, 10 eq.) y DIEA (213,61 mg, 1,65 mmol, 287,88 uL, 10 eq.). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. LC-MS (EB2049-129-P1C) mostró que el reactivo 1 se consumió por completo y se detectó la masa deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente. Se purificó el producto bruto mediante HPLC de fase inversa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN];B %: 0%-40%, 40 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[3-[[4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]azetidin-1-il]isoindolina-1,3-diona (26,6 mg, 33,73 umol, 20,41% de rendimiento, 98% de pureza) como un sólido amarillo

[0352] Síntesis ilustrativa del Compuesto 134

Etapa 1

A una mezcla de 1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperidina-4-carbaldehído (100 mg, 264,94 umol, 1 eq.) y 3-fluoro-3-(piperazin-1-ilmetil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (72,42 mg, 264,94 umol, 1 eq.) en MeOH (10 mL) y CH3COOH (1 mL) se le agregó (2-metilpiridin-1-ium-1-il)boranuida (85,02 mg, 794,83 umol, 3 eq.) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM/MeOH=100/1, 10/1) para proporcionar 3-fluoro-3-[[4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (110 mg, 86,64 umol, 32,70% de rendimiento, 50% de pureza) como un sólido amarillo.

Etapa 2

A una mezcla de 3-fluoro-3-[[4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 78,77 umol, 50% de pureza, 1 eq.) en DCM (4 mL) se le agregó TFA (1,54 g, 13,51 mmol, 1 mL, 171,47 eq.) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar 3-[6-[4-[[4-[(3-fluoroazetidin-3-il)metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]pirimidin-4-il]-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (100 mg, bruto, TFA) como un aceite amarillo.

Etapa 3

A una mezcla de 3-[6-[4-[[4-[(3-fluoroazetidin-3-il)metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]pirimidin-4-il]-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (100 mg, 77,08 umol, 50% de pureza, 1 eq, TFA) y 2-(2,6-dioxo-

3-piperidil)-5-fluoro-isoindolin-1,3-diona (27,68 mg, 100,20 umol, 1,3 eq) en DMSO (3 mL) se le agregó DIEA (99,62 mg, 770,78 umol, 134,26 uL, 10 eq) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas. TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró al vacío. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (10mM NH4HCO3)-ACN];B %: 30%-80%, 40 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[3-fluoro-3-[[4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]azetidin-1-il]isoindolina-1,3-diona (10,6 mg, 13,13 umol, 17,04% de rendimiento, 98% de pureza) como un sólido amarillo.

[0353] Síntesis ilustrativa del Compuesto 135

Etapa 1

A una solución de 4-fluoro-4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (139,86 mg, 464,03 umol, 2 eq.) y 2-[[3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)indazol-2-il]metoxi]etil-trimetil-silano (100 mg, 232,02 umol, 1 eq.) en DMSO (3 mL) se le agregó DIEA (371,00 mg, 2,87 mmol, 0,5 mL, 12,37 eq.). Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 100 °C durante 2h. LCMS mostró la MS deseada. El residuo se vertió en agua (15 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (15 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL*2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (12 g, 0-37% (10 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 37% (10 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-fluoro-4-[[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 181,05 umol, 78,03% de rendimiento, 90% de pureza) como un aceite amarillo.

Etapa 2

A una mezcla de 4-fluoro-4-[[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 201,17 umol, 1 eq.) en MeOH (2 mL) se le agregó HCl/dioxano (4 M, 2 mL, 39,77 eq.). La mezcla se agitó a 65 °C durante 30 min. LCMS mostró la MS deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente para proporcionar 3-[6-[4-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]piperazin-1-il]pirimidin-4-il]-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (93 mg, en bruto, HCl) como un sólido blanco.

Etapa 3

A una solución de 3-[6-[4-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]piperazin-1-il]pirimidin-4-il]-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (93,66 mg, 201,17 umol, 1 eq) y 4-metilbencenosulfonato de [1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]azetidin-3-il]metilo (100,09 mg, 201,17 umol, 1 eq) en MeCN (3 mL) se le agregó DIEA (130,00 mg, 1,01 mmol, 175,20 uL, 5 eq) y KI (166,97 mg, 1,01 mmol, 5 eq). Después de la adición, la mezcla de la solución de reacción se agitó a 80 °C durante

16h. LCMS mostró la MS deseada. El residuo se vertió en agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL*2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN];B %: 0%-40%, 40 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[3-[[4-fluoro-4-[[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]metil]azetidin-1-il]isoindolina-1,3-diona (43,8 mg, 53,17 umol, 26,43% de rendimiento, 96% de pureza) como un sólido amarillo.

[0354] Síntesis ilustrativa del Compuesto 136

Etapa 1

A una mezcla de ácido 1-terc-butoxicarbonilazetidin-3-carboxílico (273,56 mg, 1,36 mmol, 1,2 eq.) y HATU (516,93 mg, 1,36 mmol, 1,2 eq.) en DCM (4 mL) se le agregó DIEA (732,11 mg, 5,66 mmol, 986,67 uL, 5 eq.) en una porción a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 10 min, luego se agregó 4-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (380 mg, 1,13 mmol, 1 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 120 min. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo =0/1) mostró que se formó una nueva mancha y el compuesto deseado fue detectado por LCMS. La mezcla se vertió en agua (5 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL*1), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo =1/1) para proporcionar 4-[[1-(1-terc-butoxicarbonilazetidina-3-carbonil)-4-fluoro-4-piperidil]metil]piperazina-1-carboxilato de bencilo (380 mg, 732,71 umol, 64,67% de rendimiento) como un líquido marrón negro.

Etapa 2

A una solución de 4-[[1-(1-terc-butoxicarbonilazetidina-3-carbonil)-4-fluoro-4-piperidil]metil]piperazina-1-carboxilato de bencilo (380 mg, 732,71 umol, 1 eq.) en EA (4 mL) y EtOH (4 mL) se le agregó Pd/C (100 mg, 10% de pureza), luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas en H2(15 psi). TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo=0/1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El producto 3-[4-fluoro-4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-carbonil]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo(240 mg, 624,21 umol, 85,19% de rendimiento) como un líquido marrón.

Etapa 3

A una mezcla de 2-[[3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)indazol-2-il]metoxi]etil-trimetil-silano (100 mg, 232,02 umol, 1 eq.) y 3-[4-fluoro-4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-carbonil]azetidin-

1-carboxilato de terc-butilo (178,42 mg, 464,03 umol, 2 eq.) en DMSO (2 mL) se le agregó DIEA (89,96 mg, 696,05 umol, 121,24 uL, 3 eq.) en una porción a 25 °C. La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo=0/1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se vertió en agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL*2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo =0/1) para proporcionar 3-[4-fluoro-4-[[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]piperidina-1-carbonil]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 221,81 umol, 95,60% de rendimiento, 96% de pureza) como un aceite marrón.

Etapa 4

A una mezcla de 3-[4-fluoro-4-[[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]piperidin-1-carbonil]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (90 mg, 115,53 umol, 1 eq.) en DCM (2 mL) se le agregó TFA (1,54 g, 13,51 mmol, 1 mL, 116,91 eq.) en una porción a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo=0/1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró a presión reducida a 40 °C. El producto bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El producto azetidin-3-il-[4-fluoro-4-[[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]metanona (52 mg, 78,67 umol, 68,09% de rendimiento, 83% de pureza) como un sólido gris.

Etapa 5

A una mezcla de azetidin-3-il-[4-fluoro-4-[[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]metanona (52 mg, 94,78 umol, 1 eq.) y 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-fluoro-isoindolina-1,3-diona (31,42 mg, 113,73 umol, 1,2 eq.) en DMSO (2 mL) se le agregó DIEA (36,75 mg, 284,33 umol, 49,53 uL, 3 eq.) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas. LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a 25 °C y se vertió en agua (15 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL*2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN];B %: 0%-45%, 40 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[3-[4-fluoro-4-[[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]piperidin-1-carbonil]azetidin-1-il]isoindolina-1,3-diona (10,2 mg, 12,14 umol, 12,81% de rendimiento, 95,8% de pureza) como un sólido amarillo.

[0355] Síntesis ilustrativa del Compuesto 137

Etapa 1

A una solución de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-isoindolin-1,3-diona (500 mg, 1,81 mmol, 1 eq.) y 4-(dimetoximetil)piperidina (1 g, 6,28 mmol, 3,47 eq.) en DMSO (10 mL) se le agregó DIEA (701,79 mg, 5,43 mmol, 945,81 uL, 3 eq.). La mezcla se agitó a 120 °C durante 2 h. El residuo se diluyó con H2O (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (40 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. Luego, el residuo se disolvió en acetato de etilo (8 mL), luego se agregó éter de petróleo (50 mL) y luego se agitó a 25 °C durante 16h. La mezcla se filtró y la torta de filtrado se secó a presión reducida para proporcionar 4-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil) isoindolina-1,3-diona (800 mg, en bruto) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 2

Una solución de 4-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolina-1,3-diona (800 mg, 1,93 mmol, 1 eq.) en THF (4 mL) y HCl (2 M, 4,21 mL, 4,37 eq.) se agitó a 70 °C durante 1 h. Después de enfriar, la reacción se diluyó con agua (20 mL) y se neutralizó a pH 7 con NaHCO3 saturado. Luego, la mezcla se filtró y la torta de filtrado se secó a presión reducida para proporcionar 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-4-il]piperidina-4-carbaldehído (600 mg, 1,53 mmol, 79,29% de rendimiento, 94% de pureza) como un sólido amarillo.

Etapa 3

A una solución de 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[6-[(3S)-3-metil-4-(4-piperidilmetil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il]-2H-indazol (45 mg, 97,49 umol, 1 eq.) en DCM (5 mL) se le agregó DIEA (63,00 mg, 487,43 umol, 84,90 uL, 5 eq.) y se agitó a 20 °C durante 10 min. Después, la mezcla se concentró. El residuo y 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-4-il]piperidina-4-carbaldehído (43,21 mg, 116,98 umol, 1,2 eq.) en HOAC (1 mL) y MeOH (10 mL) se agitó a 20 °C durante 20 min, luego se le agregó borano;2-metilpiridina (20,85 mg, 194,97 umol, 2 eq.). Luego, la mezcla se agitó a 25 °C durante 16h en N2. LCMS mostró el producto deseado. El residuo se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0%-35%, 35 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-[4-[[4-[[(2S)-2-metil-4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (33,4 mg, 40,82 umol, 41,87% de rendimiento, 99,60% de pureza) como un sólido amarillo.

[0356] Síntesis ilustrativa del Compuesto 138

Etapa 1

A una solución de 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[6-[(3S)-3-metilpiperazin-1-il]pirimidin-4-il]-2H-indazol

(80 mg, 219,51 umol, 1 eq.) y 4-(2-oxoetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (64,86 mg, 285,37 umol, 1,3 eq.) en MeOH (10 mL) y HOAC (1 mL) se le agregó borano;2-metilpiridina (46,96 mg, 439,03 umol, 2 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 4 h. TLC (Diclorometano: Metanol=10:1, Rf=0,4) no mostró material de partida y una nueva mancha. El residuo se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 10% de diclorometano en metanol) para proporcionar 4-[2-[(2S)-2-metil-4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]etil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 92,75 umol, 42,25% de rendimiento, 89% de pureza) como un sólido amarillo.

Etapa 2

A una solución de 4-[2-[(2S)-2-metil-4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 104,21 umol, 1 eq.) en DCM (3 mL) se le agregó TFA (3,08 g, 27,01 mmol, 2 mL, 259,20 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. TLC (Diclorometano: Metanol=10:1, Rf=0,01) no mostró material de partida y una nueva mancha. El residuo se concentró a presión reducida para proporcionar 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[6-[(3S)-3-metil-4-[2-(4-piperidil)etil]piperazin-1-il]pirimidin-4-il]-2H-indazol (60 mg, bruto, TFA) como una goma amarilla.

Etapa 3

A una solución de 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[6-[(3S)-3-metil-4-[2-(4-piperidil)etil]piperazin-1-il]pirimidin-4-il]-2H-indazol (60 mg, 101,76 umol, 1 eq., TFA) en DCM (5 mL) se le agregó DIEA (65,76 mg, 508,78 umol, 88,62 uL, 5 eq.) y se agitó a 20 °C durante 10 min. Después, la mezcla se concentró. El residuo y1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-4-il]piperidina-4-carbaldehído (45,10 mg, 122,11 umol, 1,2 eq.) en HOAC (1 mL) y MeOH (10 mL) se agitó a 20 °C durante 20 min, luego se le agregó borano;2-metilpiridina (21,77 mg, 203,51 umol, 2 eq.). Luego, la mezcla se agitó a 25 °C durante 16h en N2. LCMS mostró el producto deseado. El residuo se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN];B %: 0%-35% ,35 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-[4-[[4-[2-[(2S)-2-metil-4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]etil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (34,3 mg, 40,96 umol, 40,25% de rendimiento, 98,99% de pureza) como un sólido amarillo.

[0357] Síntesis ilustrativa del Compuesto 139

Etapa 1

A una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de 3-hidroxipropilo (500 mg, 2,17 mmol, 1 eq) y 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-hidroxi-isoindolina-1,3-diona (595,42 mg, 2,17 mmol, 1 eq) en DMSO (5 mL) se le agregó Na2CO3 (690,39 mg, 6,51 mmol, 3 eq) en una porción a 25 °C. La mezcla se agitó a 60 °C

durante 2 horas. LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a 25 °C, se filtró y se vertió en agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL*2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0%-30%, 35 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-(3-hidroxipropoxi)isoindolina-1,3-diona (110 mg, 331,02 umol, 15,25% de rendimiento, 100% de pureza) como un sólido gris.

Etapa 2

A una mezcla de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-(3-hidroxipropoxi)isoindolin-1,3-diona (110 mg, 331,02 umol, 1 eq.), DMAP (8,09 mg, 66,20 umol, 0,2 eq.) y TEA (167,48 mg, 1,66 mmol, 230,37 uL, 5 eq.) en DMF (2 mL) se le agregó cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (189,32 mg, 993,06 umol, 3 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 12 horas a 25 °C. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo=1/1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se vertió en agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (15 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL*2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo =1/1) para proporcionar 4-metilbencenosulfonato de 3-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-4-il]oxipropilo (80 mg, 88,80 umol, 26,83% de rendimiento, 54% de pureza) como un aceite amarillo claro

Etapa 3

A una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de 3-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-4-il]oxipropilo (40 mg, 82,22 umol, 1 eq.) y 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[6-[(3S)-3-metil-4-(4-piperidilmetil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il]-2H-indazol (56,93 mg, 123,33 umol, 1,5 eq.) en MeCN (1 mL) se le agregó DIEA (53,13 mg, 411,11 umol, 71,61 uL, 5 eq.), KI (13,65 mg, 82,22 umol, 1 eq.) en una porción a 25 °C. La mezcla se agitó a 66 °C durante 12 horas. LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a 25 °C, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0%-35%, 40 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-[3-[4-[[(2S)-2-metil-4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]propoxi]isoindolina-1,3-diona (10,5 mg, 12,28 umol, 14,93% de rendimiento, 96,1% de pureza, FA) como un sólido gris.

[0358] Síntesis ilustrativa del Compuesto 140

Etapa 1

A una mezcla de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-isoindolina-1,3-diona (500 mg, 1,81 mmol, 1 eq.) y 3-aminopropan-1-ol (271,90 mg, 3,62 mmol, 279,16 uL, 2 eq.)en DMSO (5 mL)se le agregó DIEA

(701,77 mg, 5,43 mmol, 945,79 uL, 3 eq.)en una porción a 20 °C. La mezcla se agitó a 100 °C durante 2h. LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a 20 °C. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2x10 mL), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gel de sílice de malla 100-200, 0-10% de MeOH en DCM) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-(3-hidroxipropilamino)isoindolina-1,3-diona (146 mg, 440,66 umol, 24,35% de rendimiento) como una goma amarilla.

Etapa 2

A una mezcla de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-(3-hidroxipropilamino)isoindolina-1,3-diona (126 mg, 380,29 umol, 1 eq.) y TosCl (72,50 mg, 380,29 umol, 1 eq.)en DCM (10 mL) se le agregó DMAP (46,46 mg, 380,29 umol, 1 eq.) y Et3N (76,96 mg, 760,59 umol, 105,86 uL, 2 eq.) en una porción a 25 °C bajo N2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. TLC mostró que la reacción se había completado. El residuo se vertió en agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (10 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL*2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (12 g, 0-100% (20 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-metilbencenosulfonato de 3-[[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-4-il]amino]propilo (98 mg, 189,74 umol, 49,89% de rendimiento, 94% de pureza)como una goma amarilla.

Etapa 3

A una mezcla de 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[6-[(3S)-3-metil-4-(4-piperidilmetil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il]-1H-indazol (60 mg, 129,98 umol, 1 eq.) y 4-metilbencenosulfonato de 3-[[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-4-il]amino]propilo (98 mg, 201,85 umol, 1,55 eq.) en MeCN (5 mL) se le agregó DIPEA (84,00 mg, 649,91 umol, 113,20 uL, 5 eq.) y KI (107,89 mg, 649,91 umol, 5 eq.) en una porción a 20 °C en N2. La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. LCMS mostró que había MS deseada. El residuo se vertió en agua (5 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL*2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC de fase inversa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; Condición: agua(0,225 %FA)-ACN; Inicio B: 0; Fin B: 35; Caudal: 35 mL/min; Tiempo de gradiente:35 min;100%B Tiempo de retención:1 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-[3-[4-[[(2S)-2-metil-4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]propilamino]isoindolina-1,3-diona (50,1 mg, 64,11 umol, 49,32% de rendimiento, 99,16% de pureza) como un sólido amarillo.

[0359] Síntesis ilustrativa del Compuesto 141

Etapa 1

A una solución de 4-(4-piperidilmetil)piperazina-1-carboxilato de bencilo (1,9 g, 4,40 mmol, 1 eq, TFA) y 4-metilbencenosulfonato de 4-(terc-butoxicarbonilamino)butilo (1,6 g, 4,66 mmol, 1,06 eq) en CH3CN (15 mL) se le agregó KI (1,46 g, 8,81 mmol, 2 eq) y DIEA (2,85 g, 22,02 mmol, 3,84 mL, 5 eq). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12h. LCMS mostró la MS deseada. TLC (diclorometano: metanol=10:1) mostró varias manchas nuevas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 10% de metanol en diclorometano) para proporcionar 4-[[1-[4-(terc-butoxicarbonilamino)butil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (680 mg, 1,15 mmol, 26,10% de rendimiento, 82,6% de pureza) como un aceite amarillo.

Etapa 2

A una solución de 4-[[1-[4-(terc-butoxicarbonilamino)butil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (680 mg, 1,39 mmol, 1 eq.) en DCM (5 mL) se le agregó TFA (4,62 g, 40,52 mmol, 3 mL, 29,12 eq.). Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 25 °C durante 1h. La LCMS mostró el material de partida consumido y la MS deseada encontrada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar 4-[[1-(4-aminobutil)-4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (840 mg, bruto, TFA) como un aceite amarillo. El producto bruto se utilizó para la siguiente etapa directamente.

Etapa 3

A una solución de 4-[[1-(4-aminobutil)-4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (840 mg, 1,67 mmol, 1 eq., TFA) en DMF (10 mL) se le agregó 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-isoindolin-1,3-diona (461,68 mg, 1,67 mmol, 1 eq.) y DIEA (1,08 g, 8,36 mmol, 1,46 mL, 5 eq.). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 12h. LCMS mostró la MS deseada. TLC (diclorometano: metanol=10:1) mostró varias manchas nuevas. Después de la adición, la reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se lavó con salmuera (2 x 20 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 20% de metanol en diclorometano) para proporcionar 4-[[1-[4-[[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-4-il]amino]butil]-4-piperidil]metil]piperazina-1-carboxilato de bencilo (84 mg, 111,72 umol, 6,68% de rendimiento, 85,75% de pureza) como un sólido amarillo.

Etapa 4

Se agitó una mezcla de 4-[[1-[4-[[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-4-il]amino]butil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (84 mg, 130,28 umol, 1 eq.) y TFA (2 mL) a 80 °C durante 1h. La TLC (diclorometano: metanol=5:1) mostró que el material de partida se consumió y se formó una nueva mancha. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para

proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-[4-[4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]butilamino]isoindolina-1,3-diona (81 mg, en bruto, TFA) en forma de una goma de color amarillo. El producto bruto se utilizó para la siguiente etapa directamente.

Etapa 5

A una solución de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-[4-[4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]butilamino]isoindolina-1,3-diona (81,00 mg, 129,67 umol, 1 eq, TFA) y 3-(6-cloropirimidin-4-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (45 mg, 149,63 umol, 1,15 eq) en DMSO (2 mL) se le agregó DIEA (83,80 mg, 648,36 umol, 112,93 uL, 5 eq). Después de la adición, la reacción se agitó a 90 °C durante 24h para proporcionar una solución marrón. La LCMS mostró el material de partida consumido y la MS deseada encontrada. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0-30%; 40 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-[4-[4-[[4-[6-[6-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]butilamino]isoindolina-1,3-diona (13,8 mg, 17,32 umol, 13,36% de rendimiento, 97,27% de pureza) como un sólido amarillo.

[0360] Síntesis ilustrativa del Compuesto 142

Etapa 1

A una mezcla de 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[6-[(3S)-3-metil-4-(4-piperidilmetil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il]-2H-indazol (200 mg, 217,94 umol, 1 eq, 4TFA) y 3-bromo-1,1-dimetoxi-propano (79,78 mg, 435,88 umol, 59,54 uL, 2 eq) en DMF (5 mL) se le agregó DIEA (225,34 mg, 1,74 mmol, 303,69 uL, 8 eq) en una porción a 25 °C. La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas. TLC (Diclorometano: Metanol=10/1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a 25 °C. El residuo se vertió en agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL*2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano: Metanol=10/1) para proporcionar 3-[6-[(3S)-4-[[1-(3,3-dimetoxipropil)-4-piperidil]metil]-3-metil-piperazin-1-il]pirimidin-4-il]-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (70 mg, 120,45 umol, 55,27% de rendimiento, 97% de pureza) como un aceite amarillo claro.

Etapa 2

A una mezcla de 3-[6-[(3S)-4-[[1-(3,3-dimetoxipropil)-4-piperidil]metil]-3-metil-piperazin-1-il]pirimidin-4-il]-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (70 mg, 124,17 umol, 1 eq.) en THF (1 mL) se le agregó H2SO4 (2 M, 310,43 uL, 5 eq.). La mezcla se agitó a 60 °C durante 1 h. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla se vertió en agua (1 mL). El pH de la mezcla se ajustó a 7-8 mediante la

adición de Na2CO3. La mezcla se extrajo con DCM (5 mL *3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera(5 mL),se secó sobre Na2SO4, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 3-[4-[[(2S)-2-metil-4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]propanal (56 mg, 106,01 umol, 85,38% de rendimiento, 98% de pureza) como un aceite marrón. El producto bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3

A una mezcla de 3-(4-amino-1-oxo-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (42,07 mg, 162,27 umol, 1,5 eq.) en HOAc (0,3 mL) y MeOH (3 mL) se le agregó 3-[4-[[(2S)-2-metil-4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]propanal (56 mg, 108,18 umol, 1 eq.) en una porción a 25 °C, luego borano; se le agregó 2-metilpiridina (23,14 mg, 216,36 umol, 2 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. LCMS mostró que el producto deseado se produjo al 44 %. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0%-30%, 35 min) para proporcionar 3-[4-[3-[4-[[(2S)-2-metil-4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]propilamino]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (13,2 mg, 16,19 umol, 14,97% de rendimiento, 99% de pureza, FA) como un sólido gris.

[0361] Síntesis ilustrativa del Compuesto 143

Etapa 1

A una solución de 4-(4-piperidilmetil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (3 g, 8,48 mmol, 1 eq., HCl) y 4-bromobutan-1-ol (1,62 g, 8,48 mmol, 80% de pureza, 1 eq.) en THF (10 mL) se le agregó K2CO3 (3,51 g, 25,43 mmol, 3 eq.). Luego, la mezcla se agitó a 60 °C durante 16 horas bajo N2. LCMS no mostró material de partida. TLC (Diclorometano: Metanol=10:1, Rf=0,2) mostró la nueva mancha de reacción. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar 4-[[1-(4-hidroxibutil)-4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (3,1 g, bruto) como una goma blanca.

Etapa 2

Una solución de CLORURO DE OXALILO (716,88 mg, 5,65 mmol, 494,40 uL, 1,1 eq.) en DCM (10 mL) se enfrió a -60 °C en una atmósfera de nitrógeno seco. Se agregó una solución de DMSO (1,00 g, 12,84 mmol, 1,00 mL, 2,5 eq.) en DCM (10 mL) gota a gota, y la mezcla se agitó posteriormente durante 15 min a -60 °C. A continuación, se agregó una solución de 4-[[1-(4-hidroxibutil)-4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (2 g, 5,13 mmol, 1 eq.) en DCM (10 mL) gota a gota y la mezcla se agitó durante 45 min a -60 °C. Posteriormente, se agregó TEA (1,56 g, 15,40 mmol, 2,14 mL, 3 eq) y la mezcla se calentó a -60 °C durante 1 h. TLC (diclorometano: Metanol=10:1, Rf=0,4) mostró la nueva mancha de reacción. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se utilizó directamente en la siguiente etapa, 4-[[1-(4-oxobutil)-4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de

bencilo (1,5 g, bruto) en solución de DCM como un líquido amarillo, que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 3

A una solución de 4-[[1-(4-oxobutil)-4-piperidil]metil]piperazina-1-carboxilato de bencilo (1,5 g, 3,87 mmol, 1,43 eq.) y 3-(4-amino-1-oxo-isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (700 mg, 2,70 mmol, 1 eq.) en DCM (15 mL) y MeOH (15 mL) se agregó HOAc (16,21 mg, 270,00 umol, 15,44 uL, 0,1 eq.) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 20 min. Luego se agregó el NaBH3CN (509,00 mg, 8,10 mmol, 3 eq) de la solución y se agitó a 20 °C durante 16 h. TLC (Diclorometano: Metanol= 10:1, Rf=0,2) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se vertió en H2O (20 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 mL*3). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na2SO4 anhidro, se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol al 0-20% en diclorometano) para proporcionar el compuesto. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Xtimate C18 150*40mm*10um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 5%-35%, 10 min) para proporcionar 4-[[1-[4-[[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-4-il]amino]butil]-4-piperidil]metil]piperazina-1-carboxilato de bencilo (300 mg, 461,34 umol, 17,09% de rendimiento, 97% de pureza) como un sólido blanco.

Etapa 4

A una solución de 4-[[1-[4-[[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-4-il]amino]butil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (100 mg, 158,54 umol, 1 eq.) se agregó TFA (4,62 g, 40,52 mmol, 3 mL, 255,58 eq.) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h. TLC (diclorometano: Metanol= 10:1, Rf=0,01) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar 3-[1-oxo-4-[4-[4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]butilamino]isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (78 mg, en bruto) como una goma incolora.

Etapa 5

A una solución de 3-(6-cloropirimidin-4-il)-6-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (35 mg, 116,38 umol, 7,41e-1 eq.) y 3-[1-oxo-4-[4-[4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]butilamino]isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (78 mg, 157,05 umol, 1 eq.) en DMSO (5 mL) y DIEA (202,98 mg, 1,57 mmol, 273,55 uL, 10 eq.). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. El residuo se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0%-30%, 40 min) para proporcionar 3-[4-[4-[4-[[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]butilamino]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (8,3 mg, 10,91 umol, 6,95% de rendimiento, 100% de pureza) como un sólido blanco.

[0362] Síntesis ilustrativa del Compuesto 144

Etapa 1

A una solución de 3-(aminometil)-3-hidroxi-azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (5 g, 24,72 mmol, 1 eq.) en DCM (50 mL) se agregó Et3N (3,75 g, 37,08 mmol, 5,16 mL, 1,5 eq.) seguido de la adición gota a gota de cloruro de 2-cloroacetilo (3,35 g, 29,67 mmol, 2,36 mL, 1,2 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. LCMS mostró la MS deseada. TLC (diclorometano: metanol=10:1) mostró varias manchas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo con diclorometano (2 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 5% de metanol en diclorometano) para proporcionar 3-[[(2-cloroacetil)amino]metil]-3-hidroxi-azetidin-1-carboxilato de terc-butilo (4 g, 14,35 mmol, 58,05% de rendimiento, 100% de pureza) como un sólido blanco.

Etapa 2

A una solución de 3-[[(2-cloroacetil)amino]metil]-3-hidroxi-azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (3 g, 10,76 mmol, 1 eq.) en dioxano (30 mL) se le agregó NaH (753,34 mg, 18,84 mmol, 60% de pureza, 1,75 eq.) a 25 °C. La solución de reacción se agitó a 80 °C durante 12h. TLC (diclorometano: metanol=10:1) mostró varias manchas nuevas. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se inactivó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (15 mL *3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 10% de metanol en diclorometano) para proporcionar 7-oxo-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (520 mg, 2,15 mmol, 19,94% de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa 3

A una solución de 7-oxo-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (520 mg, 2,15 mmol, 1 eq.) en THF (8 mL) se le agregó BH3.THF (1 M, 6,44 mL, 3 eq.) a 0 °C en N2. Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 25 °C durante 12h. TLC (diclorometano: metanol= 10:1) mostró varias manchas nuevas. La solución se inactivó mediante una solución de hidróxido de sodio al 15% (10 mL) que se agregó gota a gota durante un período de 5 minutos para controlar el desprendimiento de gas. La mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 10% de metanol en diclorometano) para proporcionar 5-oxa-2,8-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (430 mg, 1,88 mmol, 87,76% de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa 4

A una solución de 4-bromo-2-fluoropiridina (331,49 mg, 1,88 mmol, 1 eq.) en DMSO (5 mL) se le agregó 5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (430 mg, 1,88 mmol, 1 eq.) y

K2CO3 (520,65 mg, 3,77 mmol, 2 eq.). Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 90 °C durante 12h. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) mostró varias manchas nuevas. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con salmuera (3 x 30 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 20% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 8-(4-bromo-2-piridil)-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (430 mg, 1,05 mmol, 55,84% de rendimiento, 94% de pureza) como un aceite incoloro.

Etapa 5

A una solución de 8-(4-bromo-2-piridil)-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (560 mg, 1,46 mmol, 1 eq.) en dioxano (10 mL) se le agregó Pin2B2 (740,14 mg, 2,91 mmol, 2 eq.), KOAc (429,06 mg, 4,37 mmol, 3 eq.) y Pd(dppf)Cl2 (106,63 mg, 145,73 umol, 0,1 eq.). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 100 °C en N2 durante 12h. La LCMS mostró que el material de partida se consumió y se formó la MS deseada. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar ácido [2-(2-terc-butoxicarbonil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)-4-piridil]borónico (800 mg, en bruto) en forma de un aceite de color negro. El producto bruto se utilizó para la siguiente etapa directamente.

Etapa 6

A una solución de ácido [2-(2-terc-butoxicarbonil-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-8-il)-4-piridil]borónico (800 mg, 2,29 mmol, 1,85 eq) en dioxano (10 mL) y H2O (2 mL) se le agregó 2-[[3-yodo-5-(1-metilciclopropoxi)indazol-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (550 mg, 1,24 mmol, 1 eq), Na2CO3 (393,54 mg, 3,71 mmol, 3 eq) y Pd(dppf)Cl2 (90,56 mg, 123,77 umol, 0,1 eq). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 100 °C en N2 durante 4h. LCMS mostró la MS deseada. TLC (éter de petróleo: acetato de etilo =5:1) mostró varias manchas nuevas. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 20% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 8-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]-2-piridil]-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (558 mg, 825,55 umol, 66,70% de rendimiento, 92% de pureza) como una goma amarilla.

Etapa 7

A una solución de 8-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]-2-piridil]-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (558 mg, 897,34 umol, 1 eq.) en DCM (3 mL) se le agregó TFA (4,62 g, 40,52 mmol, 3 mL, 45,15 eq.). Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 25 °C durante 12h. LCMS mostró que el material inicial se consumió. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en dioxano (10 mL) y se agregó

hidróxido de amonio (5 mL). Luego, la mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min. La mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL *3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar 8-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]-2-piridil]-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonano (220 mg, 485,56 umol, 54,11% de rendimiento, 86,4% de pureza) como un sólido amarillo.

Etapa 8

A una solución de 8-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]-2-piridil]-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonano (220 mg, 561,99 umol, 1 eq.) en MeOH (5 mL) a medida que se agrega 4-formilpiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (239,72 mg, 1,12 mmol, 2 eq.) y borano;2-metilpiridina (120,22 mg, 1,12 mmol, 2 eq.). Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 25 °C durante 12h. La LCMS mostró que el material de partida se consumió y se formó la MS deseada. TLC (diclorometano: metanol= 10:1) mostró varias manchas nuevas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 10% de metanol en diclorometano) para proporcionar 4-[[8-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]-2-piridil]-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 328,50 umol, 58,45% de rendimiento, 96,7% de pureza) como un sólido amarillo claro.

Etapa 9

A una solución de 4-[[8-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]-2-piridil]-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 169,85 umol, 1 eq.) en DCM (2 mL) se le agregó TFA (1,54 g, 13,51 mmol, 1 mL, 79,52 eq.). Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 25 °C durante 1h. La TLC (diclorometano: metanol=10:1) mostró que el material de partida se consumió y se formó una nueva mancha. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (5 mL) y se trató con DIEA (1,5 mL). La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar 8-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]-2-piridil]-2-(4-piperidilmetil)-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonano (90 mg, en bruto) en forma de un sólido rojo. El producto bruto se utilizó para la siguiente etapa directamente.

Etapa 10

A una solución de 8-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]-2-piridil]-2-(4-piperidilmetil)-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonano (45 mg, 92,10 umol, 1 eq.) en MeOH (5 mL) y HOAc (0,5 mL) se le agregó 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-4-il]piperidina-4-carbaldehído (34,02 mg, 92,10 umol, 1 eq.) y borano;2-metilpiridina (19,70 mg, 184,20 umol, 2 eq.). Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 25 °C durante 12h. La LCMS mostró que el material de partida se consumió y se formó la MS deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0-35%; 40 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-[4-[[4-[[8-[4-

[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]-2-piridil]-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (29,4 mg, 34,84 umol, 37,82% de rendimiento, 99,77% de pureza) como un sólido amarillo.

[0363] Síntesis ilustrativa del Compuesto 145

Etapa 1

A una solución de 3-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo (1 g, 3,25 mmol, 1 eq.) y 3-aminopiperidina-2,6-diona (641,33 mg, 3,90 mmol, 1,2 eq., HCl) en MeCN (10 mL) se le agregó DIEA (2,10 g, 16,24 mmol, 2,83 mL, 5 eq.) agitado a 90 °C durante 16h. LCMS mostró todo el producto deseado. Los sólidos resultantes se recolectaron por filtración. El sólido se lavó con MeCN (5 mL x 3) y después se concentró a presión reducida para proporcionar 3-(4-bromo-1-oxo-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (900 mg, en bruto) como un sólido blancuzco.

Etapa 2

A una solución de 3-(4-bromo-1-oxo-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 928,39 umol, 1 eq.) y 4-(dimetoximetil)piperidina (443,47 mg, 2,79 mmol, 3 eq.) en DMSO (5 mL) se le agregó Pd-PEPPSI-pent Cl-Opicolina (50,41 mg, 92,84 umol, 0,1 eq.) y Cs2CO3 (604,97 mg, 1,86 mmol, 2 eq.) se agitó a 80 °C durante 16 h en N2. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo =0:1, Rf=0,3) mostró a la reacción una nueva mancha. La reacción se inactivó mediante solución de NH4Cl (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3*20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con Na2SO4, se concentraron al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (acetato de etilo. Rf=0,3) para proporcionar 3-[4-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (172 mg, 304,19 umol, 32,77% de rendimiento, 71% de pureza) como un sólido blanco.

Etapa 3

Una solución de 3-[4-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (100 mg, 249,09 umol, 1 eq.) en THF (2 mL) y HCl (2 M, 6,67 mL, 53,53 eq.) se agitó a 20 °C durante 8 h. La mezcla de reacción se vertió en H2O (20 mL) y se basificó con NaHCO3 acuoso hasta pH = 8. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL *5) y se secó sobre Na2SO4 anhidro, se concentró al vacío para proporcionar 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-4-il]piperidina-4-carbaldehído (70 mg, bruto) como un sólido amarillo.

Etapa 4

A la mezcla de 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-4-il]piperidin-4-carbaldehído (70 mg, 98,48 umol, 50% de pureza, 1 eq.) y 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[6-[(3S)-3-metil-4-(4-piperidilmetil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il]-2H-indazol (45,46 mg, 98,48 umol, 1 eq.) en HOAC (1 mL) y MeOH (10 mL) se le agitó a 25 °C durante 20 min, luego se le agregó borano;2-metilpiridina (21,07

mg, 196,96 umol, 2 eq.). Luego, la mezcla se agitó a 25 °C durante 16h en N2. LCMS mostró el producto deseado. El residuo se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (10mM NH4HCO3)-ACN]; B %: 30%-90%, 40 min) para proporcionar 3-[4-[4-[[4-[[(2S)-2-metil-4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (14,8 mg, 18,48 umol, 18,76% de rendimiento, 100% de pureza) como un sólido blanco.

[0364] Síntesis ilustrativa del Compuesto 146

Etapa 1

A una mezcla de 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[6-[4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]pirimidin-4-il]-2H-indazol (48 mg, 107,24 umol, 1 eq.) y 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-4-il]piperidin-4-carbaldehído (51,50 mg, 139,42 umol, 1,3 eq.) en MeOH (5 mL) se le agregó AcOH (1 mL) y borano;2-metilpiridina (22,94 mg, 214,49 umol, 2 eq.) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 4h. LCMS mostró que había MS deseada. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (Columna:3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; Condición: agua(0,225 %FA)-ACN; Inicio B: 0 Fin B: 35; Caudal: 25 mL/min; Tiempo de gradiente:35 min;100%B Tiempo de retención:3 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-[4-[[4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (42 mg, 52,44 umol, 48,90% de rendimiento, 100% de pureza) como un sólido amarillo.

[0365] Síntesis ilustrativa del Compuesto 147

Etapa 1

A la mezcla de 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[6-[4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]pirimidin-4-il]-2H-indazol (31,49 mg, 70,35 umol, 0,5 eq.) y 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-4-il]piperidin-4-carbaldehído (50 mg, 140,69 umol, 1 eq.)en HOAC (1 mL) y MeOH (10 mL) se agitó a 25 °C durante 20 min, luego se le agregó borano;2-metilpiridina (30,10 mg, 281,38 umol, 2 eq.). Luego, la mezcla se agitó a 25 °C durante 16h en N2. LCMS mostró el producto deseado. El residuo se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN];B %: 0%-35%, 40 min) para proporcionar 3-[4-[4-[[4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (35 mg, 43,83 umol, 31,16% de rendimiento, 98,56% de pureza) como un sólido blanco.

[0366] Síntesis ilustrativa del Compuesto 148

Etapa 1

A una mezcla de 4-[2,2-difluoro-2-(4-piperidil)etil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (117,88 mg, 320,82 umol, 1 eq) ,1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-4-il]piperidin-4-carbaldehído (71,10 mg, 192,49 umol, 0,6 eq) en MeOH (10 mL) se le agregó AcOH (1 mL), borano;2-metilpiridina (34,32 mg, 320,82 umol, 1 eq), y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. LCMS mostró la MS deseada. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo=3:1) mostró que el material de partida consumido se completó y se encontraron dos nuevos puntos principales. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice (acetato de etilo al 0-50% en éter de petróleo) para proporcionar 4-[2-[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-4-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]-2,2-difluoro-etil]piperazina-1-carboxilato de bencilo (115 mg, bruto) como un sólido amarillo.

Etapa 2

A una mezcla de 4-[2-[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-4-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]-2,2-difluoro-etil]piperazina-1-carboxilato de bencilo (115 mg, 159,54 umol, 1 eq.) se le agregó TFA (18,19 mg, 159,54 umol, 11,81 uL, 1 eq.), y luego la mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo=3:1) mostró que el material de partida se consumió completo y se encontró un nuevo punto importante. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar 4-[4-[[4-(1,1-difluoro-2-piperazin-1-il-etil)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolina-1,3-diona (110 mg, en bruto, TFA) como un aceite marrón.

Etapa 3

A una solución de 4-[4-[[4-(1,1-difluoro-2-piperazin-1-il-etil)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolina-1,3-diona (93 mg, 158,52 umol, 1 eq.) y 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (47,67 mg, 158,52 umol, 1 eq.) en DMSO (10 mL) se le agregó DIEA (102,44 mg, 792,61 umol, 138,05 uL, 5 eq.). La mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h en N2 y se enfrió. El residuo se concentró a presión reducida para dar un residuo. Se purificó el producto bruto mediante HPLC de fase inversa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0%-40%, 40 min) para proporcionar 4-[4-[[4-[1,1-difluoro-2-[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]etil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolina-1,3-diona (15,5 mg, 17,85 umol, 11,26% de rendimiento, 98% de pureza) como un sólido amarillo.

[0367] Síntesis ilustrativa del Compuesto 149

Etapa 1

A una mezcla de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-fluoro-isoindolina-1,3-diona (230 mg, 832,67 umol,

9,47e-1 eq) y 4-(4-piperidiloxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 879,06 umol, 1 eq) en DMSO (5 mL) se le agregó DIEA (340,83 mg, 2,64 mmol, 459,34 uL, 3 eq) en una porción a 20 °C. La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a 20 °C. El residuo se vertió en HCl (2 M) para ajustar el pH=7-8. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 10 mL), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gel de sílice de malla 100-200, 0-10% de MeOH en DCM) para proporcionar 4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]oxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (420 mg, 776,91 umol, 88,38% de rendimiento) como una goma amarilla.

Etapa 2

A una mezcla de 4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]oxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (440,58 mg, 814,97 umol, 1 eq.) en DCM (5 mL) se le agregó TFA (3,08 g, 27,01 mmol, 2 mL, 33,15 eq.) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas para proporcionar una solución amarilla. La TLC mostró que la reacción se había completado. El residuo se concentró al vacío para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-(4-piperidiloxi)-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (500 mg, 732,94 umol, 89,94% de rendimiento, 98% de pureza, 2TFA) como un aceite amarillo.

Etapa 3

A una mezcla de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-(4-piperidiloxi)-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (180 mg, 408,63 umol, 1 eq.) y (2R)-2-(p-tolilsulfoniloximetil)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo (227,68 mg, 612,95 umol, 1,5 eq.) en MeCN (10 mL) se le agregó KI (339,17 mg, 2,04 mmol, 5 eq.) y DIPEA (264,07 mg, 2,04 mmol, 355,88 uL, 5 eq.) en una porción a 20 °C en N2. La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas para proporcionar una suspensión amarilla. LCMS deseado MS. La mezcla se enfrió a 25 °C y se concentró a presión reducida a 25 °C. El residuo se vertió en agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 20 mL), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (columna: 12 g, gel de sílice de malla 100-200, 0-10% (5 min) de MeOH en DCM, 10% (10 min) de MeOH en DCM) para proporcionar (2S)-2-[[4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]oxi]-1-piperidil]metil]morfolina-4-carboxilato de terc-butilo (255 mg, 362,73 umol, 88,77% de rendimiento, 91% de pureza) como una goma amarilla.

Etapa 4

A una solución de (2S)-2-[[4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]oxi]-1-piperidil]metil]morfolina-4-carboxilato de terc-butilo (255 mg, 398,60 umol, 1 eq.) en DCM (5 mL) se le agregó TFA (3,08 g, 27,01 mmol, 2 mL, 67,77 eq.) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se

agitó a 25 °C durante 20 min para proporcionar una solución amarilla. LCMS (EB16-910-P1A1) mostró que la reacción se había completado. La solución se concentró al vacío para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[1-[[(2R)-morfolin-2-il]metil]-4-piperidil]oxi]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (330 mg, 344,34 umol, 86,39% de rendimiento, 92% de pureza, 3TFA) como una goma amarilla.

Etapa 5

A una mezcla de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[1-[[(2R)-morfolin-2-il]metil]-4-piperidil]oxi]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (330 mg, 374,28 umol, 1,13 eq, 3TFA) y 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (100 mg, 332,51 umol, 1 eq) en DMSO (5 mL) se le agregó DIEA (343,79 mg, 2,66 mmol, 463,33 uL, 8 eq) en una porción a 20 °C en N2. La mezcla se agitó a 80 °C durante 36 h. LCMS mostró que había MS deseada. La mezcla se enfrió a 20 °C y se concentró a presión reducida a 20 °C. El residuo se vertió en agua (5 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 Ml * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL * 2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC de fase inversa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; Condición: agua (0,225 %FA)-ACN; Inicio B: 0 Fin B: 35; Caudal: 25 mL/min; Tiempo de Gradiente: 35 min; 100 %B Tiempo de retención: 3 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[1-[[(2S)-4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]morfolin-2-il]metil]-4-piperidil]oxi]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (45,5 mg, 55,01 umol, 16,54% de rendimiento, 97,19% de pureza) como un sólido amarillo.

[0368] Síntesis ilustrativa del Compuesto 150

Se preparó el compuesto 150 de una manera análoga al compuesto 149 usando (2S)-2-(p-tolilsulfoniloximetil)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo.

[0369] Síntesis ilustrativa del Compuesto 151

Etapa 1

A una solución de 8-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]-2-piridil]-2-(4-piperidilmetil)-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonano (45 mg, 92,10 umol, 1 eq.) en MeOH (5 mL) y HOAc (0,5 mL) se le agregó 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperidina-4-carbaldehído (34,02 mg, 92,10 umol, 1 eq.) y borano;2-metilpiridina (19,70 mg, 184,19 umol, 2 eq.). Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 25 °C durante 12h. La LCMS mostró que el material de partida se consumió y se formó la MS deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0-40%; 40 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-[[8-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]-2-piridil]-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]metil]-1-

piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (37,3 mg, 43,97 umol, 47,75% de rendimiento, 99,26% de pureza) como un sólido amarillo.

[0370] Síntesis ilustrativa del Compuesto 152

Etapa 1

A una solución de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (300 mg, 541,98 umol, 1,34 eq., TFA) y (2S)-2-(p-tolilsulfoniloximetil)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 403,82 umol, 1 eq.) en CH3CN (5 mL) se le agregó DIEA (260,96 mg, 2,02 mmol, 351,69 uL, 5 eq.) y KI (134,07 mg, 807,65 umol, 2 eq.). Después de la adición, la mezcla de la solución de reacción se agitó a 80 °C durante 12h. LCMS mostró la MS deseada. TLC (diclorometano: metanol=10:1) mostró varias manchas nuevas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 10% de metanol en diclorometano) para proporcionar (2R)-2-[[4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]morfolina-4-carboxilato de terc-butilo (107 mg, 150,76 umol, 37,33% de rendimiento, 90% de pureza) como un sólido amarillo.

Etapa 2

A una solución de (2R)-2-[[4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]morfolina-4-carboxilato de terc-butilo (105 mg, 164,38 umol, 1 eq.) en DCM (5 mL) se le agregó TFA (4,62 g, 40,52 mmol, 3 mL, 246,49 eq.). Después de la adición, la mezcla de la solución de reacción se agitó a 25 °C durante 1h. LCMS mostró la MS deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-[[(2S)-morfolin-2-il]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (110 mg, en bruto, TFA) como un sólido amarillo. El producto bruto se utilizó para la siguiente etapa directamente.

Etapa 3

A una solución de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-[[(2S)-morfolin-2-il]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]isoindolin-1,3-diona (88 mg, 134,83 umol, 1,01 eq., TFA) y 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (40 mg, 133,00 umol, 1 eq.) en DMSO (1,5 mL) se le agregó DIEA (85,95 mg, 665,02 umol, 115,83 uL, 5 eq.). Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 90 °C durante 16h. LCMS mostró una MS importante deseada. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 mL) y se lavó con salmuera (2 x 5 mL). La capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0-35%; 40 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-[[(2R)-4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-

indazol-3-il]pirimidin-4-il]morfolin-2-il]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (22,1 mg, 27,40 umol, 20,60% de rendimiento, 99,53% de pureza) como un sólido amarillo.

[0371] Síntesis ilustrativa del Compuesto 153

Se preparó el compuesto 153 de una manera análoga al compuesto 152 usando (2R)-2-(p-tolilsulfoniloximetil)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo.

[0372] Síntesis ilustrativa del Compuesto 154

Etapa 1

A una mezcla de 2-[[3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)indazol-2-il]metoxi]etil-trimetil-silano (1 g, 2,32 mmol, 1 eq.), 2-morfolin-2-iletanol (304,34 mg, 2,32 mmol, 1 eq.) en DMSO (10 mL) se le agregó Et3N (704,34 mg, 6,96 mmol, 968,82 uL, 3 eq.) en una porción y luego se agitó a 100 °C durante 1h. La TLC mostró que el material inicial se consumió por completo. La mezcla se enfrió a 20 °C y luego el residuo se vertió en agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 10 mL), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10% (10 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 10% (5 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2-[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]pirimidin-4-il]morfolin-2-il]etanol (1,1 g, 2,09 mmol, 90,18% de rendimiento) como un aceite amarillo.

Etapa 2

A una mezcla de 2-[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]pirimidin-4-il]morfolin-2-il]etanol (1,1 g, 2,09 mmol, 1 eq.) y cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (796,90 mg, 4,18 mmol, 2 eq.) en DCM (5 mL) se le agregaron TEA (211,49 mg, 2,09 mmol, 290,90 uL, 1 eq.) y DMAP (255,34 mg, 2,09 mmol, 1 eq.) en una porción a 20 °C en N2. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h para proporcionar una solución amarilla. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo = 3:1, Rf= 0,23, UA 254 nm) mostró que la reacción se había completado. El residuo se vertió en agua (5 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (5 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL * 3), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-10% (10 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 10% (10 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-metilbencenosulfonato de 2-[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]pirimidin-4-il]morfolin-2-il]etilo (830 mg, 1,22 mmol, 58,41% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapa 3

A una mezcla de 4-metilbencenosulfonato de 2-[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2-(2-

trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]pirimidin-4-il]morfolin-2-il]etilo (830 mg, 1,22 mmol, 1 eq.) y piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (454,74 mg, 2,44 mmol, 2 eq.) en MeCN (10 mL) se le agregó KI (405,29 mg, 2,44 mmol, 2 eq.) y DIPEA (315,54 mg, 2,44 mmol, 425,26 uL, 2 eq.) en una porción a 20 °C en N2. La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. LCMS mostró la MS deseada. La mezcla se enfrió a 20 °C y se concentró a presión reducida a 20 °C. El residuo se vertió en agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL * 2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-40% (15 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 40% (5 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-[2-[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]pirimidin-4-il]morfolin-2-il]etil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg, 1,15 mmol, 94,43% de rendimiento) como una goma amarilla.

Etapa 4

A una mezcla de 4-[2-[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]pirimidin-4-il]morfolin-2-il]etil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg, 1,15 mmol, 1 eq.) en MeOH (5 mL) se le agregó HCl/dioxano (4 M, 5,72 mL, 19,84 eq.) en una porción a 25 °C. La mezcla se agitó a 65 °C durante 1 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. El residuo se ajustó al pH=9-10, la fase acuosa se extrajo con DCM (10 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL * 2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-2-(2-piperazin-1-iletil)morfolina (500 mg, 1,06 mmol, 91,69% de rendimiento, 98% de pureza) como una goma amarilla.

Etapa 5

Se separó 4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-2-(2-piperazin-1-iletil)morfolina (500 mg, 1,08 mmol, 1 eq.) por SFC (Columna: DAICEL CHIRALPAK IE(250mm*30 mm,10um); Condición: 0,1 %NH3H2O ETOH; Inicio B: 55; Fin B: 55; Caudal: 80 mL/min) para proporcionar (2S)-4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-2-(2-piperazin-1-iletil)morfolina o el enantiómero de esta (212 mg, en bruto) (Ta = 2,224 min, 212 mg) y (2R)-4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-2-(2-piperazin-1-iletil)morfolina o el enantiómero de esta (291 mg, en bruto) (Ta = 2,712 min, 291 mg) ambos como un sólido amarillo.

Etapa 6

A una mezcla de (2R)-4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-2-(2-piperazin-1-iletil)morfolina o el enantiómero de esta (100,00 mg, 215,72 umol, 1 eq.) y 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbaldehído (79,68 mg, 215,72 umol, 1 eq.) en MeOH (5 mL) y HOAc (0,5 mL) se le agregó borano;2-metilpiridina (46,15 mg, 431,43 umol, 2 eq.) en una porción a 20 °C en N2. La mezcla se agitó a 30 °C durante 16 h. LCMS mostró la MS deseada. El residuo se vertió en agua (2 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 mL * 3). La fase orgánica

combinada se lavó con salmuera (2 mL * 2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC de fase inversa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0%-35%, 40 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-[2-[(2S)-4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]morfolin-2-il]etil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona o el enantiómero de esta (59,6 mg, 72,73 umol, 33,72% de rendimiento, 99,69% de pureza) como un sólido amarillo.

[0373] Síntesis ilustrativa del Compuesto 155

Se preparó el compuesto 155 de manera análoga al compuesto 154 usando (2S)-4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-2-(2-piperazin-1-iletil)morfolina o el enantiómero de esta.

[0374] Síntesis ilustrativa del Compuesto 156

Etapa 1

A una solución de 5-(1-metilciclopropoxi)-3-(6-piperazin-1-ilpirimidin-4-il)-1H-indazol (300 mg, 775,44 umol, 1 eq., HCl) y (2S)-2-(p-tolilsulfoniloximetil)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,35 mmol, 1,74 eq.) en CH3CN (5 mL) se le agregó DIEA (501,10 mg, 3,88 mmol, 675,34 uL, 5 eq.) y KI (386,17 mg, 2,33 mmol, 3 eq.). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12h. Luego, la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 12h. TLC (diclorometano: metanol=10:1) mostró una nueva mancha principal. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 6% de metanol en clorometano) para proporcionar (2R)-2-[[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]morfolina-4-carboxilato de terc-butilo (450 mg, 736,82 umol, 95,02% de rendimiento, 90% de pureza) como un sólido amarillo claro.

Etapa 2

A una solución de (2R)-2-[[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (450 mg, 818,68 umol, 1 eq.) en DCM (3 mL) se le agregó TFA (4,62 g, 40,52 mmol, 3 mL, 49,49 eq.). Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 20 °C durante 1h. La LCMS mostró el material de partida consumido y la MS deseada encontrada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La mezcla resultante se disolvió en diclorometano (3 mL) y se trató con DIEA (1 mL). La mezcla se concentró al vacío para proporcionar (2S)-2-[[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]morfolina (340 mg, en bruto) como un sólido amarillo. El producto bruto se utilizó para la siguiente etapa directamente.

Etapa 3

A una solución de (2S)-2-[[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]morfolina (162,00 mg, 360,36 umol, 1,48 eq.) en MeOH (3 mL), DMSO (0,5 mL) y HOAc (0,5 mL) se le agregó 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbaldehído (90 mg, 243,66 umol, 1 eq.) y borano;2-metilpiridina (52,12 mg, 487,32 umol, 2 eq.). Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 20 °C durante 12h. La LCMS mostró el material de partida consumido y la MS deseada encontrada. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 15 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0-30%; 35 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[(2R)-2-[[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]morfolin-4-il]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (112,9 mg, 139,18 umol, 57,12% de rendimiento, 98,98% de pureza) como un sólido amarillo.

[0375] Síntesis ilustrativa del Compuesto 157

Se preparó el compuesto 157 de una manera análoga al compuesto 156 usando (2R)-2-(p-tolilsulfoniloximetil)morfolina-4-carboxilato de terc-butilo.

[0376] Síntesis ilustrativa del Compuesto 158

Etapa 1

A una solución de (2S)-2-[[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]morfolina (140,00 mg, 311,42 umol, 1,71 eq.) en MeOH (3 mL) y HOAc (0,3 mL) se le agregó 2-[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]acetaldehído (70 mg, 182,58 umol, 1 eq.) y borano;2-metilpiridina (39,06 mg, 365,16 umol, 2 eq.). Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 20 °C durante 12h. LCMS mostró la MS deseada. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 15 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0-35%; 35 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[2-[(2R)-2-[[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]morfolin-4-il]etil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (94,3 mg, 114,86 umol, 62,91% de rendimiento, 99,51% de pureza) como un sólido amarillo.

[0377] Síntesis ilustrativa del Compuesto 159

Etapa 1

A una mezcla de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-fluoro-isoindolina-1,3-diona (450 mg, 1,63 mmol, 9,41e-

1 eq) y 4-(2,2-dimetoxietil)piperidina (300 mg, 1,73 mmol, 1 eq) en DMSO (5 mL) se le agregó DIEA (2,24 g, 17,32 mmol, 3,02 mL, 10 eq) en una porción a 20 °C. La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a 20 °C. El residuo se vertió en HCl (2 M) para ajustar el pH=7-8. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 10 mL), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gel de sílice de malla 100-200, 0-10% de MeOH en DCM) para proporcionar 5-[4-(2,2-dimetoxietil)-1-piperidil]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolina-1,3-diona (673 mg, 1,57 mmol, 90,50% de rendimiento) como una goma amarilla.

Etapa 2

A una mezcla de 5-[4-(2,2-dimetoxietil)-1-piperidil]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolina-1,3-diona (350 mg, 814,97 umol, 1 eq.) en THF (5 mL) se le agregó HCl (2 M, 69,94 mL, 171,63 eq.) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas para proporcionar una solución amarilla. LCMS mostró la MS deseada. El residuo se vertió en NaHCO3 saturado para ajustar el pH=7-8. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL * 2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 2-[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]acetaldehído (290 mg, 658,06 umol, 80,75% de rendimiento, 87% de pureza) como un sólido amarillo.

Etapa 3

A una mezcla de 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[6-[(3S)-3-metil-4-(4-piperidilmetil)piperazin-1-il]pirimidin-4-il]-1H-indazol (60 mg, 129,98 umol, 1 eq.) y 2-[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]acetaldehído (59,80 mg, 155,98 umol, 1,2 eq.) en MeOH (5 mL) se le agregó HOAc (0,5 mL) y borano;2-metilpiridina (27,81 mg, 259,96 umol, 2 eq.) en una porción a 20 °C en N2. La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 h. LCMS mostró que había MS deseada. El residuo se vertió en agua (5 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL * 2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC de fase inversa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; Condición: agua (0,225 %FA)-ACN; Inicio B: 0; Fin B: 35; Caudal: 35 mL/min; Tiempo de Gradiente: 35 min; 100 %B Tiempo de retención: 1 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[2-[4-[[(2S)-2-metil-4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]etil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (61,9 mg, 73,82 umol, 56,79% de rendimiento, 98,86% de pureza) como un sólido amarillo.

[0378] Síntesis ilustrativa del Compuesto 160

Etapa 1

A una solución de 3-metilenazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,5 g, 14,77 mmol, 1 eq.) se agregó 9-BBN (0,5 M, 29,55 mL, 1 eq.) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1h en N2. Después del enfriamiento, se agregaron 4-bromopiridina (2,33 g, 14,77 mmol, 1 eq), Pd(dppf)Cl2 (648,59 mg, 886,41 umol, 0,06 eq), K2CO3 (3,06 g, 22,16 mmol, 1,5 eq), DMF (20 mL) y H2O (5 mL) a la reacción. La mezcla resultante se calentó hasta 60 °C durante 12 h. LCMS mostró la MS deseada. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 50 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 40% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 3-(4-piridilmetil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,1 g, 8,46 mmol, 57,24% de rendimiento) como un aceite amarillo.

Etapa 2

A una solución de 3-(4-piridilmetil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,1 g, 8,46 mmol, 1 eq.) en EtOH (20 mL) y HOAc (507,85 mg, 8,46 mmol, 483,67 uL, 1 eq.) se agregó PtO2 (288,05 mg, 1,27 mmol, 0,15 eq.) a 25 °C. Luego, la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h en H2 (50 psi). TLC (PE: EA=1:1) mostró el material de partida consumido y se formó una nueva mancha. Después de enfriar, la reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 3-(4-piperidilmetil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,7 g, en bruto) como una goma amarilla.

Etapa 3

A una mezcla de 3-(4-piperidilmetil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 3,93 mmol, 1 eq.) y 4-formilpiperidina-1-carboxilato de bencilo (972,17 mg, 3,93 mmol, 1 eq.) en MeOH (10 mL) se le agregó HOAc (236,08 mg, 3,93 mmol, 224,83 uL, 1 eq.), borano;2-metilpiridina (841,00 mg, 7,86 mmol, 2 eq.) y HOAc (236,08 mg, 3,93 mmol, 224,83 uL, 1 eq.) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. TLC (diclorometano: Metanol=10:1, Rf= 0,21, PMA) mostró que la reacción se había completado. LCMS mostró que había MS deseada. El residuo se vertió en agua (5 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL * 2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano: Metanol=10:1, Rf= 0,43, 0-100% (20 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 100% (10 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-[[4-[(1-terc-butoxicarbonilazetidin-3-il)metil]-1-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de bencilo (1 g, 1,89 mmol, 48,19% de rendimiento, 92% de pureza) como un aceite amarillo.

Etapa 4

A una mezcla de 4-[[4-[(1-terc-butoxicarbonilazetidin-3-il)metil]-1-piperidil]metil]piperidina-1-carboxilato de bencilo (1 g, 2,06 mmol, 1 eq.) en DCM (10 mL) se le agregó TFA (7,70 g, 67,53 mmol,

5 mL, 32,80 eq.) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min. La TLC mostró que la reacción se había completado. El residuo se vertió en NaHCO3 ac. para ajustar el pH=7-8. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL * 3), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 4-[[4-(azetidin-3-ilmetil)-1-piperidil]metil]piperidina-1-carboxilato de bencilo (800 mg, 1,39 mmol, 67,52% de rendimiento, 67% de pureza) como un aceite amarillo.

Etapa 5

A una mezcla de 4-bromo-2-fluoro-piridina (365,17 mg, 2,08 mmol, 1 eq.) y 4-[[4-(azetidin-3-ilmetil)-1-piperidil]metil]piperidina-1-carboxilato de bencilo (800 mg, 2,08 mmol, 1 eq.) en DMSO (10 mL) se le agregó K2CO3 (1,43 g, 10,38 mmol, 70,14 mL, 5 eq.) en una porción a 100 °C en N2. La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 h para proporcionar una solución amarilla. LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a 20 °C y se concentró a presión reducida a 20 °C. El residuo se vertió en agua (50 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL * 4). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL *2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: Acetato de etilo =1:1, Rf=0,56, 20 g , 0-50% (10 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 50% (10 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para dar 4-[[4-[[1-(4-bromo-2-piridil)azetidin-3-il]metil]-1-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de bencilo (830 mg, 1,53 mmol, 73,87% de rendimiento) como un aceite amarillo.

Etapa 6

A una solución de 4-[[4-[[1-(4-bromo-2-piridil)azetidin-3-il]metil]-1-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de bencilo (423 mg, 781,13 umol, 1 eq.) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (396,72 mg, 1,56 mmol, 2 eq.) en dioxano (10 mL) se le agregó Pd(dppf)Cl2 (57,16 mg, 78,11 umol, 0,1 eq.), KOAc (229,98 mg, 2,34 mmol, 3 eq.). Luego, la mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h en N2. TLC (Diclorometano: Metanol=10:1, Rf=0,5) mostró a la reacción una nueva mancha. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar ácido [2-[3-[[1-[(1-benciloxicarbonil-4-piperidil)metil]-4-piperidil]metil]azetidin-1-il]-4-piridil]borónico (395 mg, en bruto) en forma de un sólido de color pardo.

Etapa 7

A una solución de ácido [2-[3-[[1-[(1-benciloxicarbonil-4-piperidil)metil]-4-piperidil]metil]azetidin-1-il]-4-piridil]borónico (395 mg, 779,95 umol, 1 eq.) y 2-[[3-yodo-5-(1-metilciclopropoxi)indazol-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (250 mg, 562,34 umol, 7,21e-1 eq.) en dioxano (10 mL) y H2O (2 mL) se le agregó Pd(dppf)Cl2 (85,60 mg, 116,99 umol, 0,15 eq.), Na2CO3 (248,00 mg, 2,34 mmol, 3 eq.). Luego, la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 h en N2. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo =0:1, Rf=0,02) no mostró material de partida y se detectó una nueva mancha importante con mayor

polaridad. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 100% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-[[4-[[1-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]-2-piridil]azetidin-3-il]metil]-1-piperidil]metil]piperidina-1-carboxilato de bencilo (175 mg, 141,51 umol, 18,14% de rendimiento, 63% de pureza) como un sólido amarillo.

Etapa 8

A una solución de 4-[[4-[[1-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]-2-piridil]azetidin-3-il]metil]-1-piperidil]metil]piperidina-1-carboxilato de bencilo (175 mg, 224,62 umol, 1 eq.) en MeOH (4 mL) se agregó HCl/dioxano (4 M, 4 mL, 71,23 eq.) la mezcla se agitó a 65 °C durante 1h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. El producto bruto se encontró en TFA (6,16 g, 54,02 mmol, 4,00 mL, 240,51 eq.) y se agitó a 90 °C durante 1 h en N2. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[2-[3-[[1-(4-piperidilmetil)-4-piperidil]metil]azetidin-1-il]-4-piridil]-1H-indazol (115 mg, en bruto) en forma de una goma de color amarillo.

Etapa 9

A una solución de 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[2-[3-[[1-(4-piperidilmetil)-4-piperidil]metil]azetidin-1-il]-4-piridil]-1H-indazol (115 mg, 223,43 umol, 1 eq.) y 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-fluoro-isoindolina-1,3-diona (92,57 mg, 335,14 umol, 1,5 eq.) en DMSO (5 mL) y DIEA (288,76 mg, 2,23 mmol, 389,17 uL, 10 eq.). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La LCMS mostró la MS del producto deseado. El producto resultante se vertió en H2O (20 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL*3). La fase orgánica se lavó con salmuera (15 mL*2), se secó sobre Na2SO4 anhidro, se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN; B %: 0%-40%, 40 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-[[1-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]-2-piridil]azetidin-3-il]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (8,8 mg, 11,30 umol, 5,06% de rendimiento, 99% de pureza) como un sólido amarillo.

[0379] Síntesis ilustrativa del Compuesto 161

Se preparó el compuesto 161 de una manera análoga al compuesto 99 partiendo de 2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo.

Etapa 1

A una solución de 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[2-[6-(4-piperidilmetil)-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il]-4-piridil]-1H-indazol (82 mg, 178,81 umol, 1 eq.) y 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbaldehído (100 mg, 270,73 umol, 1,51 eq.) en MeOH (3 mL) y HOAc (0,3 mL) se le agregó borano;2-metilpiridina (57,38 mg, 536,42 umol, 3 eq.). Después de la adición, la solución de

reacción se agitó a 25 °C durante 2h. La LCMS mostró el material de partida consumido y se detectó la MS deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0-30%; 30 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-[[2-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]-2-piridil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (45,8 mg, 55,53 umol, 31,06% de rendimiento, 98,45% de pureza) como un sólido amarillo.

[0380] Síntesis ilustrativa del Compuesto 162

Se preparó el compuesto 162 de una manera análoga al compuesto 99 partiendo de 1,6-diazaespiro[3.3]heptano-6-carboxilato de terc-butilo.

Etapa 1

A una mezcla de 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[2-[6-(4-piperidilmetil)-1,6-diazaspiro[3.3]heptan-1-il]-4-piridil]-1H-indazol (80 mg, 174,45 umol, 1 eq.) en MeOH (2 mL) y HOAc (0,2 mL) se le agregó borano;2-metilpiridina (37,32 mg, 348,89 umol, 2 eq.) 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperidina-4-carbaldehído (96,65 mg, 261,67 umol, 1,5 eq.) en una porción a 25 °C ,luego se agregó borano;2-metilpiridina (37,32 mg, 348,89 umol, 2 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se vertió en H2O (0,5 mL) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil:[agua(0,225 %FA)-ACN]; B %: 10%-40%, 30 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-[[1-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]-2-piridil]-1,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (124,4 mg, 151,68 umol, 86,95% de rendimiento, 99% de pureza) como un sólido amarillo claro.

[0381] Síntesis ilustrativa del Compuesto 163

Se preparó el compuesto 163 de una manera análoga al compuesto 99 partiendo de 1,6-diazaespiro[3.3]heptano-6-carboxilato de terc-butilo.

Etapa 1

A una solución de 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[2-[1-(4-piperidilmetil)-1,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]-4-piridil]-1H-indazol (83 mg, 144,95 umol, 1 eq., TFA) en DCM (5 mL) se le agregó DIEA (93,67 mg, 724,74 umol, 126,23 uL, 5 eq.) y se agitó a 20 °C durante 10 min. Luego, la mezcla se concentró. El residuo y1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperidina-4-carbaldehído (58,89 mg, 159,44 umol, 1,1 eq.) en HOAC (1 mL) y MeOH (10 mL) se agitó a 20 °C durante 20 min, luego se le agregó borano;2-metilpiridina (31,01 mg, 289,90 umol, 2 eq.). Luego, la mezcla se agitó a 25 °C

durante 16h en N2. LCMS mostró el producto deseado. El residuo se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0%-35%, 35 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-[[6-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]-2-piridil]-1,6-diazaspiro[3.3]heptan-1-il]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (22,2 mg, 26,99 umol, 18,62% de rendimiento, 98,73% de pureza) como un sólido amarillo.

[0382] Síntesis ilustrativa del Compuesto 164

Etapa 1

A una mezcla de 3-(4-piperidilmetil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (68,86 mg, 270,73 umol, 1 eq.), 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbaldehído (100 mg, 270,73 umol, 1 eq.) en MeOH (10 mL) se le agregó AcOH (1 mL), borano;2-metilpiridina (57,92 mg, 541,46 umol, 2 eq.) y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h en N2. LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente y se encontró la MS deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 30% de diclorometano en metanol) para proporcionar 3-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (133 mg, 94,10 umol, 34,76% de rendimiento, 43% de pureza) como un sólido amarillo.

Etapa 2

A una mezcla de 3-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (133 mg, 218,84 umol, 1 eq.) en DCM (2 mL) se agregó TFA (3,08 g, 27,01 mmol, 2 mL, 123,43 eq.)y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h bajo N2. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo=3:1) encontró una nueva mancha. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar 5-[4-[[4-(azetidin-3-ilmetil)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolina-1,3-diona (100 mg, en bruto, TFA) como un aceite marrón.

Etapa 3

A una solución de 5-[4-[[4-(azetidin-3-ilmetil)-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolina-1,3-diona (100 mg, 197,00 umol, 1 eq) en DMSO (4 mL) se le agregó 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (59,25 mg, 197,00 umol, 1 eq), DIEA (25,46 mg, 197,00 umol, 34,31 uL, 1 eq). Luego, la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h en N2. LCMS mostró la MS deseada. El residuo se concentró a presión reducida para dar un residuo. Se purificó el producto bruto mediante HPLC de fase inversa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0%-40%, 40 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]azetidin-3-

il]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (8 mg, 10,23 umol, 5,19% de rendimiento, 98,7% de pureza) como un sólido amarillo.

[0383] Síntesis ilustrativa del Compuesto 165

Se preparó el compuesto 165 de una manera análoga al compuesto 99 usando 4-[2-(azetidin-3-il)etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Etapa 1

A una mezcla de 4-(2-bromoetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (900 mg, 3,08 mmol, 1 eq.) y propanodioato de dimetilo (488,29 mg, 3,70 mmol, 424,60 uL, 1,2 eq.) en MeCN (10 mL) se le agregó K2CO3 (1,28 g, 9,24 mmol, 3 eq.) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 horas. TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo =100/1, 10/1) para proporcionar 2-[2-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)etil]propanodioato de dimetilo (920 mg, 2,68 mmol, 86,98% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapa 2

A una mezcla de 2-[2-(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)etil]propanodioato de dimetilo (920 mg, 2,68 mmol, 1 eq.) en THF (10 mL) se le agregó LAH (305,04 mg, 8,04 mmol, 3 eq.) en una porción a -40 °C en N2. La mezcla se agitó a -40 °C durante 4 horas. TLC mostró que la reacción se había completado. Se agregó agua (0,5 mL) y 10 % ac. NaOH (0,5 mL) a la mezcla. La fase acuosa fue Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 4-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (750 mg, 2,61 mmol, 97,41% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapa 3

A una mezcla de 4-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)butil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (750,00 mg, 2,61 mmol, 1 eq.) y TEA (2,64 g, 26,10 mmol, 3,63 mL, 10 eq.) en DCM (5 mL) se le agregaron TosCl (2,49 g, 13,05 mmol, 5 eq.) y DMAP (31,88 mg, 260,97 umol, 0,1 eq.) en una porción a 0 °C en N2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo =100/1, 5/1) para proporcionar 4-[4-(p-tolilsulfoniloxi)-3-(p-tolilsulfoniloximetil)butil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (560 mg, 939,97 umol, 36,02% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapa 4

A una mezcla de 4-[4-(p-tolilsulfoniloxi)-3-(p-tolilsulfoniloximetil)butil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 839,26 umol, 1 eq.) y PMBNH2 (172,69 mg, 1,26 mmol, 162,92 uL, 1,5 eq.) en MeCN (15 mL) se le agregó DIEA (325,40 mg, 2,52 mmol, 438,55 uL, 3 eq.) en una porción a 25 °C en N2.

La mezcla se agitó a 90 °C durante 12 horas. LCMS mostró la MS deseada. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN];B %: 10%-50%, 40 min) para proporcionar 4-[2-[1-[(4-metoxifenil)metil]azetidin-3-il]etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 150,56 umol, 17,94% de rendimiento, 39% de pureza) como un sólido amarillo.

Etapa 5

A una mezcla de 4-[2-[1-[(4-metoxifenil)metil]azetidin-3-il]etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (20 mg, 51,47 umol, 1 eq.) en t-BuOH (2 mL) y HOAc (0,1 mL) se le agregó Pd(OH)2 (10 mg, 71,21 umol, 1,38 eq.) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 45 °C durante 12 horas. La mezcla se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 4-[2-(azetidin-3-il)etil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (15 mg, 45,67 umol, 88,72% de rendimiento, HOAC) como un sólido amarillo.

Etapa 6

A una mezcla de 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[2-[3-[2-(4-piperidil)etil]azetidin-1-il]-4-piridil]-1H-indazol (120 mg, 219,94 umol, 1 eq., TFA) y DIEA (28,43 mg, 219,94 umol, 38,31 uL, 1 eq.) en MeOH (10 mL) se le agregó 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbaldehído (81,24 mg, 219,94 umol, 1 eq.) y HOAc (1 mL) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min, luego se agregó (2-metilpiridin-1-io-1-il)boranuida (70,58 mg, 659,83 umol, 3 eq.) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 11,5 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 10%-50%, 40 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-[2-[1-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]-2-piridil]azetidin-3-il]etil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (57,2 mg, 70,98 umol, 32,27% de rendimiento, 97,40% de pureza) como un sólido amarillo.

[0384] Síntesis ilustrativa del Compuesto 166

Etapa 1

A una solución de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]isoindolin-1,3-diona (300 mg, 541,98 umol, 1,28 eq., TFA) y (3S)-3-(p-tolilsulfoniloximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 422,00 umol, 1 eq.) en CH3CN (5 mL) se le agregó DIEA (272,70 mg, 2,11 mmol, 367,52 uL, 5 eq.) y KI (140,10 mg, 844,01 umol, 2 eq.). Después de la adición, la mezcla de la solución de reacción se agitó a 80 °C durante 12h. LCMS mostró la MS deseada. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 10% de metanol en diclorometano) para

proporcionar (3R)-3-[[4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (320 mg, en bruto) como un sólido amarillo.

Etapa 2

A una solución de (3R)-3-[[4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (160 mg, 256,92 umol, 1 eq.) en DCM (5 mL) se le agregó TFA (29,29 mg, 256,92 umol, 19,02 uL, 1 eq.). Después de la adición, la mezcla de la solución de reacción se agitó a 25 °C durante 1h. La LCMS mostró el material de partida consumido y la MS deseada encontrada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-[[(3S)-pirrolidin-3-il]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (165 mg, en bruto, TFA) como una goma amarilla. El producto bruto se utilizó para la siguiente etapa directamente.

Etapa 3

A una solución de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-[[(3S)-pirrolidin-3-il]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]isoindolin-1,3-diona (135 mg, 212,04 umol, 1,28 eq., TFA) y 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (50 mg, 166,26 umol, 1 eq.) en DMSO (1,5 mL) se le agregó DIEA (107,44 mg, 831,28 umol, 144,79 uL, 5 eq.). Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 90 °C durante 16h. LCMS mostró la MS deseada. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 mL) y se lavó con salmuera (2 x 5 mL). La capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0-35%; 40 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-[[(3R)-1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-il]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (18,5 mg, 23,21 umol, 13,96% de rendimiento, 98,71% de pureza) como un sólido amarillo.

[0385] Síntesis ilustrativa del Compuesto 167

Se preparó el compuesto 167 de una manera análoga al compuesto 166 partiendo de (3R)-3-(p-tolilsulfoniloximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo.

Etapa 1

A una mezcla de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-[[(3R)-pirrolidin-3-il]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (400 mg, 462,58 umol, 2,32 eq, 3TFA) y 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (60 mg, 199,51 umol, 1 eq) en DMSO (5 mL) se le agregó DIPEA (206,28 mg, 1,60 mmol, 278,00 uL, 8 eq) en una porción a 20 °C en N2. La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. LCMS mostró la MS deseada. La mezcla se enfrió a 20 °C y se concentró a presión reducida a 20 °C. El residuo se vertió en agua (5 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo

(5 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL * 2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC de fase inversa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; Condición: agua (0,225 %FA)-ACN; Inicio B: 0 Fin B: 30; Caudal: 25 mL/min; Tiempo de Gradiente: 40 min; 100 %B Tiempo de retención: 3 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-[[(3S)-1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]pirrolidin-3-il]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (15,7 mg, 19,28 umol, 9,66% de rendimiento, 96,63% de pureza) como un sólido amarillo.

[0386] Síntesis ilustrativa del Compuesto 168

Etapa 1

A una mezcla de (3S)-3-metilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 4,99 mmol, 1 eq.) y 3-bromoprop-1-ino (742,47 mg, 4,99 mmol, 538,02 uL, 80% de pureza, 1 eq.) en MeCN (10 mL) se le agregó DIEA (1,29 g, 9,99 mmol, 1,74 mL, 2 eq.) en una porción a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 120 min. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo=1/1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se vertió en agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 mL*2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo =3/1) para proporcionar (3S)-3-metil-4-prop-2-inil-piperazina-1-carboxilatode terc-butilo (1,0 g, 4,20 mmol, 84,04% de rendimiento) como un líquido amarillo claro.

Etapa 2

A una mezcla de 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (4 g, 16,04 mmol, 1 eq.), DMAP (392,03 mg, 3,21 mmol, 0,2 eq.) y TEA (4,87 g, 48,13 mmol, 6,70 mL, 3 eq.) en DCM (50 mL) se le agregó cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (6,12 g, 32,09 mmol, 2 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas a 25 °C. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo =3/1) mostró que se formó una nueva mancha y el compuesto deseado fue detectado por LCMS. La mezcla se vertió en agua (50 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (30 mL *2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL*2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo =3/1) para proporcionar 4-(p-tolilsulfoniloximetil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (5,7 g, 14,13 mmol, 88,05% de rendimiento) como un sólido gris.

Etapa 3

A una mezcla de 4-(p-tolilsulfoniloximetil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (2 g, 4,96 mmol, 1 eq.) en DMF (20 mL) y H2O (2 mL) se le agregó NaN3 (500 mg, 7,69 mmol, 1,55 eq.) en una porción a 25 °C. La mezcla se agitó a 80 °C durante 8 horas. LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a 25 °C y se vertió en agua (50 mL). La fase acuosa se extrajo con

DCM (20 mL *3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL*3), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El producto 4-(azidometil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (1,1 g, 4,01 mmol, 80,90 % de rendimiento) como un líquido amarillo claro.

Etapa 4

Se agitó una mezcla de 4-(azidometil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (900 mg, 3,28 mmol, 1 eq.), (3S)-3-metil-4-prop-2-inil-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (781,91 mg, 3,28 mmol, 1 eq.), CuSO4.5H2O (409,60 mg, 1,64 mmol, 0,5 eq.) y ascorbato de sodio (454,98 mg, 2,30 mmol, 0,7 eq.) en t-BuOH (5 mL) y H2O (5 mL) a 25 °C durante 12 h. LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se vertió en H2O (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL *3). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na2SO4 anhidro, se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano /metanol=10/1) para proporcionar (3S)-4-[[1-[(1-benciloxicarbonil-4-piperidil)metil]triazol-4-il]metil]-3-metil-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 2,93 mmol, 89,18% de rendimiento) como un sólido marrón.

Etapa 5

A una solución de (3S)-4-[[1-[(1-benciloxicarbonil-4-piperidil)metil]triazol-4-il]metil]-3-metil-piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (240 mg, 468,16 umol, 1 eq.) en MeOH (10 mL)se le agregó NH3.H2O (117,19 mg, 936,32 umol, 128,78 uL, 28% de pureza, 2 eq.) y Pd/C (468,16 umol, 10% de pureza, 1 eq.), luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas en H2(15 psi). LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El producto (3S)-3-metil-4-[[1-(4-piperidilmetil)triazol-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (170 mg, 449,13 umol, 95,93% de rendimiento) como un sólido gris.

Etapa 6

A una mezcla de (3S)-3-metil-4-[[1-(4-piperidilmetil)triazol-4-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (170 mg, 449,13 umol, 1 eq.) y 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-fluoro-isoindolina-1,3-diona (124,06 mg, 449,13 umol, 1 eq.) en DMSO (3 mL) se le agregó DIEA (290,23 mg, 2,25 mmol, 391,15 uL, 5 eq.) en una porción. La mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. TLC (Diclorometano: Metanol=10/1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a 25 °C y se vertió en agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (15 mL *3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL*2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano : Metanol=10/1) para proporcionar (3S)-4-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]triazol-4-il]metil]-3-metil-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 152,82 umol,

34,03% de rendimiento, 97% de pureza) como un sólido amarillo.

Etapa 7

A una mezcla de (3S)-4-[[1-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]triazol-4-il]metil]-3-metil-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 157,55 umol, 1 eq.) en DCM (1 mL) se le agregó TFA (1,54 g, 13,51 mmol, 1 mL, 85,73 eq.) en una porción. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. TLC (Metanol: Diclorometano=1/10) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró a presión reducida a 35 °C. El producto bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El producto 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-[[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]metil]triazol-1-il]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (75 mg, 138,89 umol, 88,15% de rendimiento, 99% de pureza) como un aceite amarillo claro.

Etapa 8

A una mezcla de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-[[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]metil]triazol-1-il]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (75 mg, 140,29 umol, 1 eq.) y 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (42,19 mg, 140,29 umol, 1 eq.) en DMSO (3 mL) se le agregó DIEA (181,31 mg, 1,40 mmol, 244,36 uL, 10 eq.) en una porción. La mezcla se agitó a 84 °C durante 3 horas. LCMS mostró que la reacción EB153-506-P1 permaneció 8 % y el producto deseado se produjo 44 %. La mezcla se enfrió a 25 °C y se vertió en agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (15 mL *2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL *2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (10mM NH4HCO3)-ACN]; B %: 0%-70%, 35 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-[[(2S)-2-metil-4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]triazol-1-il]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (30 mg, 37,10 umol, 26,45% de rendimiento, 98,8% de pureza) como un sólido amarillo.

[0387] Síntesis ilustrativa del Compuesto 169

Etapa 1

A una mezcla de 4-(bromometil)benzaldehído (2 g, 10,05 mmol, 1 eq) y piperazin-1-carboxilato de terc-butilo;clorhidrato (2,24 g, 10,05 mmol, 1 eq) en MeCN (15 mL) se le agregó K2CO3 (4,17 g, 30,15 mmol, 3 eq) en una porción. La mezcla se agitó a 25 °C durante 4 horas. LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo =4/1) para proporcionar 4-[(4-formilfenil)metil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2,7 g, 8,87 mmol, 88,26% de rendimiento) como un aceite amarillo claro.

Etapa 2

A una mezcla de 4-[(4-formilfenil)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,5 g, 8,21 mmol, 1 eq.) en HOAc (1,5 mL) y MeOH (15 mL) se le agregó piperazin-1-carboxilato de bencilo (2,17 g, 9,86 mmol, 1,90 mL, 1,2 eq.) en una porción a 25 °C, luego borano; se agregó 2-metilpiridina (1,76 g, 16,43 mmol, 2 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo =1/1) para proporcionar 4-[[4-[(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)metil]fenil]metil]piperazina-1-carboxilato de bencilo (3,5 g, 6,88 mmol, 83,78% de rendimiento) como un sólido gris.

Etapa 3

A una solución de 4-[[4-[(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)metil]fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (300 mg, 589,80 umol, 1 eq.) en DCM (2 mL)se le agregó TFA (1,54 g, 13,51 mmol, 1 mL, 22,90 eq.) ,luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a 25 °C y se concentró a presión reducida a 40 °C. El producto bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El producto 4-[[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (220 mg, 527,74 umol, 89,48% de rendimiento, 98% de pureza) como un líquido amarillo claro.

Etapa 4

A una mezcla de 4-[[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (110 mg, 269,25 umol, 1 eq.) y 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-fluoro-isoindolin-1,3-diona (74,37 mg, 269,25 umol, 1 eq.) en DMSO (2 mL) se le agregó DIEA (174,00 mg, 1,35 mmol, 234,50 uL, 5 eq.) en una porción. La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas. LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a 25 °C y se vertió en agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (15 mL*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL*2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano/metanol=10/1) para proporcionar 4-[[4-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-il]metil]fenil]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (100 mg, 150,43 umol, 55,87% de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

Etapa 5

A una mezcla de 4-[[4-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-il]metil]fenil]metil]piperazina-1-carboxilato de bencilo (100 mg, 150,43 umol, 1 eq.) en TFA (2 mL), la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. TLC (Diclorometano: Metanol=10/1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a 25 °C y se concentró a presión reducida a 60 °C. El producto bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. El producto 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]metil]piperazin-1-il]isoindolina-1,3-diona (75 mg, 126,79 umol, 84,28% de rendimiento, 89,7% de pureza) como un aceite amarillo claro.

Etapa 6

A una mezcla de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]metil]piperazin-1-il]isoindolin-1,3-diona (37 mg, 69,73 umol, 1 eq.) y 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (20,97 mg, 69,73 umol, 1 eq.) en DMSO (2 mL) se le agregó DIEA (90,12 mg, 697,30 umol, 121,46 uL, 10 eq.) en una porción. La mezcla se agitó a 83 °C durante 3 horas. LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a 25 °C y se vertió en agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL*2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0%-30%, 40 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-[[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]fenil]metil]piperazin-1-il]isoindolina-1,3-diona (9,5 mg, 10,98 umol, 15,75% de rendimiento, 97,19% de pureza, FA) como un sólido amarillo claro.

[0388] Síntesis ilustrativa del Compuesto 170

Se preparó el compuesto 170 de una manera análoga al compuesto 169 partiendo de 3-(bromometil)benzaldehído.

Etapa 1

A una solución de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[3-(piperazin-1-ilmetil)fenil]metil]piperazin-1-il]isoindolin-1,3-diona (100 mg, 188,46 umol, 1 eq.) y 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (56,68 mg, 188,46 umol, 1 eq.) en DMSO (3,5 mL) se le agregó DIEA (371,00 mg, 2,87 mmol, 500,00 uL, 15,23 eq.). Después de la adición, la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. LCMS mostró la MS deseada. El residuo se vertió en agua (30 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL*2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0%-30%, 40 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[3-[[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]fenil]metil]piperazin-1-il]isoindolina-1,3-diona (19,2 mg, 24,03 umol, 12,75% de rendimiento, 99,50% de pureza) como un sólido amarillo.

[0389] Síntesis ilustrativa del Compuesto 171

Se preparó el compuesto 171 de una manera análoga al compuesto 169 usando 4-[[4-(4-piperidilmetil)fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de bencilo.

Etapa 1

A una solución de 4-metilenpiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,84 g, 19,44 mmol, 1,1 eq.) se le

agregó 9-BBN (0,5 M, 42,42 mL, 1,2 eq.) y la mezcla se agitó durante 1 h a 70 °C en N2. Luego, la solución se enfrió a 30 °C y se agregó 1-bromo-4-yodo-benceno (5 g, 17,67 mmol, 1 eq.), seguido de K2CO3 (7,33 g, 53,02 mmol, 3 eq.), DMF (40 mL), agua (4 mL) y Pd(dppf)Cl2 (1,94 g, 2,65 mmol, 0,15 eq.). La solución se calentó hasta 70 °C en N2 durante 3 horas. LCMS mostró el valor MS deseado y TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo =7:1,Rf=0,66, UV=254 nm) mostró la formación de nuevas manchas. A la mezcla de reacción se le agregó agua (50 mL) y se extrajo con EA (80 mL * 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 mL), se secaron sobre Na2SO4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~7% de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 4-[(4-bromofenil)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2 g, 4,65 mmol, 26,29% de rendimiento, 82,3% de pureza) como un aceite amarillo claro.

Etapa 2

A una solución de 4-metilenpiperidin-1-carboxilato de bencilo (783,41 mg, 3,39 mmol, 1,2 eq.) se le agregó 9-borabiciclo[3.3.1]nonano (0,5 M, 6,77 mL, 1,2 eq.) y la mezcla se agitó durante 1 h a 80 °C en N2. Luego, la solución se enfrió a 30 °C y se agregó 4-[(4-bromofenil)metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1 g, 2,82 mmol, 1 eq.), seguido de K2CO3 (1,17 g, 8,47 mmol, 3 eq.), DMF (20 mL) , agua (5 mL) y Pd(dppf)Cl2 (165,23 mg, 225,81 umol, 0,08 eq.). La solución se calentó hasta 80 °C en N2 durante 15 horas. LCMS mostró ~38 % de compuesto deseado y TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo =10:1, I2, Rf=0,28) mostró nuevas manchas formadas y los materiales de partida se consumieron por completo. A la mezcla de reacción se le agregaron 50 mL de agua y se extrajo con EA (80 mL * 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera 80 mL, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~7% de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar 4-[[4-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metil]fenil]metil]piperidina-1-carboxilato de bencilo (655 mg, 1,18 mmol, 41,95% de rendimiento, 91,6% de pureza) como un sólido amarillo.

Etapa 3

A una solución de 4-[[4-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)metil]fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de bencilo (655 mg, 1,29 mmol, 1 eq.) en DCM (10 mL) se le agregó HCl/EtOAc (4 M, 5 mL, 15,47 eq.), luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. LCMS mostró el valor de MS deseado y los materiales de partida se consumieron por completo. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar 4-[[4-(4-piperidilmetil)fenil]metil]piperidina-1-carboxilato de bencilo (550 mg, 1,24 mmol, 96,03% de rendimiento, HCl) como un sólido amarillo.

Etapa 4

A una solución de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-(4-piperidilmetil)fenil]metil]-1-piperidil]isoindolin-

1,3-diona (260,57 mg, 492,90 umol, 2,47 eq) y 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (60 mg, 199,51 umol, 1 eq) en DMSO (3 mL) se le agregó DIEA (206,28 mg, 1,60 mmol, 278,00 uL, 8 eq), luego la mezcla se agitó a 90 °C durante 4 horas. LCMS mostró el valor de MS deseado y los materiales de partida se consumieron por completo. Sin análisis. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN];B %: 20%-70%, 40 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]fenil]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (10,5 mg, 13,19 umol, 6,61% de rendimiento, 99,57% de pureza) como un sólido amarillo.

[0390] Síntesis ilustrativa del Compuesto 172

Se preparó el compuesto 172 de una manera análoga al compuesto 169 usando 4-[[6-(piperazin-1-ilmetil)piridazin-3-il]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo.

Etapa 1

A una solución de 6-metilpiridazina-3-carboxilato de metilo (5,5 g, 36,15 mmol, 1 eq.) en DMF (200 mL) se le agregó NBS (7,72 g, 43,38 mmol, 1,2 eq.) y AIBN (629,21 mg, 3,83 mmol, 0,106 eq.). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. LC-MS (EB134-925-P1C) mostró que quedaba ~27 % del reactivo 1. Se mostraron varios picos nuevos en LC-MS y se detectó ~22 % del compuesto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (200 mL*5) y se extrajo con EA (300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na2SO4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (altura de columna: 80 g, gel de sílice de malla 100-200, 0-20% (25 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 20% (10 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener 6-(bromometil)piridazina-3-carboxilato de metilo (740 mg, 3,20 mmol, 8,86% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapa 2

A una solución de 6-(bromometil)piridazina-3-carboxilato de metilo (300 mg, 1,30 mmol, 1 eq.) en THF (3 mL) se le agregó DIEA (503,44 mg, 3,90 mmol, 678,49 uL, 3 eq.) y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (483,67 mg, 2,60 mmol, 2 eq.). La mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. LC-MS (EB134-926-P1A) mostró que no quedaba reactivo 1. Se mostraron varios picos nuevos en LC-MS y se detectó ~93 % del compuesto deseado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (altura de columna: 12 g, gel de sílice de malla 100-200, 0-40% (15 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 40% (10 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para obtener 6-[(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)metil]piridazina-3-carboxilato de metilo (380 mg, 1,13 mmol, 87,00% de

rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa 3

Se enfrió una solución de 6-[(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)metil]piridazina-3-carboxilato de metilo (380 mg, 1,13 mmol, 1 eq.) en THF (20 mL) a 0 °C. Se agregó lentamente hidruro de diisobutil aluminio (1 M, 2,26 mL, 2 eq) durante 30 minutos. La mezcla se agitó a 25 °C durante 4 h. LC-MS (EB134-928-P1A) mostró que no quedaba reactivo 1. Se mostraron varios picos nuevos en LC-MS y se detectó ~23 % del compuesto deseado. La mezcla de reacción se diluyó con NH4Cl (30 mL). La solución de reacción se filtró para eliminar el material insoluble y se extrajo con EA (30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL), se secaron sobre Na2SO4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-[(6-formilpiridazin-3-il)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (260 mg, 848,68 umol, 75,13% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapa 4

A una solución de 4-[(6-formilpiridazin-3-il)metil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (260 mg, 848,68 umol, 1 eq.) en MeOH (6 mL) y AcOH (0,6 mL) se le agregó borano;2-metilpiridina (453,88 mg, 4,24 mmol, 5 eq.) y piperazina-1-carboxilato de bencilo (280,40 mg, 1,27 mmol, 245,97 uL, 1,5 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. LC-MS (EB134-930-P1A) mostró que no quedaba reactivo 1. Se mostraron varios picos nuevos en LC-MS y se detectó ~76 % del compuesto deseado. La TLC (SiO2, DCM/MeOH=10/1, RF=0,24) indicó que se detectó una nueva mancha importante con mayor polaridad. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (altura de columna: 12 g, gel de sílice de malla 100-200, 0-10% (15 min) de MeOH en DCM) para obtener 4-[[6-[(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)metil]piridazin-3-il]metil]piperazina-1-carboxilato de bencilo (330 mg, 646,26 umol, 76,15% de rendimiento) como un sólido amarillo.

Etapa 5

A una solución de 4-[[6-[(4-terc-butoxicarbonilpiperazin-1-il)metil]piridazin-3-il]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (150 mg, 293,76 umol, 1 eq.) en DCM (2,5 mL) se le agregó TFA (770,00 mg, 6,75 mmol, 0,5 mL, 22,99 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La TLC (DCM/MeOH=10/1, Rf=0) indicó que no quedaba reactivo 1 y se detectó una nueva mancha principal con mayor polaridad. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente y obtener 4-[[6-(piperazin-1-ilmetil)piridazin-3-il]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (150 mg, 248,79 umol, 84,69% de rendimiento, 87% de pureza, TFA) como una goma amarilla.

Etapa 6

A una solución de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[6-(piperazin-1-ilmetil)piridazin-3-il]metil]piperazin-1-il]isoindolin-1,3-diona (100 mg, 154,65 umol, 1 eq., TFA) en DMSO (3 mL) se le agregó DIEA (199,88

mg, 1,55 mmol, 269,37 uL, 10 eq.) y 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (46,51 mg, 154,65 umol, 1 eq.). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. LC-MS (EB134-936-P1B) mostró que no quedaba reactivo 1. Se mostraron varios picos nuevos en LC-MS y se detectó ~53 % del compuesto deseado. El producto resultante se filtró para eliminar lo insoluble. El producto impuro se purificó mediante HPLC preparativa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0%-35%, 40 min) para obtener 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[6-[[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]piridazin-3-il]metil]piperazin-1-il]isoindolina-1,3-diona (33,8 mg, 42,36 umol, 27,39% de rendimiento, 99,86% de pureza) como un sólido amarillo.

[0391] Síntesis ilustrativa del Compuesto 173

Etapa 1

A una solución de 4-bromo-2-fluoropiridina (600 mg, 3,41 mmol, 1 eq.) en DMSO (20 mL) se le agregó 4-[[4-(4-piperidilmetil)fenil]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 4,03 mmol, 1,18 eq.) y K2CO3 (1,41 g, 10,23 mmol, 3 eq.). Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 90 °C durante 12h. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo =5:1) mostró que la reacción se había completado. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con acetato de etilo (50 mL) y se lavó con salmuera (3 x 30 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 20% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-[[4-[[1-(4-bromo-2-piridil)-4-piperidil]metil]fenil]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,4 g, 2,35 mmol, 68,84% de rendimiento, 88,6% de pureza) como un sólido blanco.

Etapa 2

A una solución de 4-[[4-[[1-(4-bromo-2-piridil)-4-piperidil]metil]fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 756,83 umol, 1 eq.) en dioxano (10 mL) se le agregó Pin2B2 (384,37 mg, 1,51 mmol, 2 eq.), Pd(dppf)Cl2 (55,38 mg, 75,68 umol, 0,1 eq.) y KOAc (222,83 mg, 2,27 mmol, 3 eq.). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 100 °C en N2 durante 12h. La LCMS mostró que el material de partida se consumió y se formó la MS deseada. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4-[[4-[[1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]-4-piperidil]metil]fenil]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg, en bruto) como un aceite negro. El producto bruto se utilizó para la siguiente etapa directamente.

Etapa 3

A una solución de 4-[[4-[[1-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]-4-piperidil]metil]fenil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (800 mg, 1,39 mmol, 4,12 eq.) en

dioxano (5 mL) y H2O (1 mL) se le agregó 2-[[3-yodo-5-(1-metilciclopropoxi)indazol-1-il]metoxi]etil-trimetil-silano (150 mg, 337,55 umol, 1 eq.), Na2CO3 (107,33 mg, 1,01 mmol, 3 eq.) y Pd(dppf)Cl2 (17,29 mg, 23,63 umol, 0,07 eq.). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 90 °C en N2 durante 12h. LCMS mostró que la reacción se había completado. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) mostró varias manchas nuevas. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se filtró para eliminar la sustancia insoluble y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 20% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-[[4-[[1-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]-2-piridil]-4-piperidil]metil]fenil]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 172,69 umol, 51,16% de rendimiento, 94,5% de pureza) como una goma amarilla clara.

Etapa 4

A una solución de 4-[[4-[[1-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]-2-piridil]-4-piperidil]metil]fenil]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 182,74 umol, 1 eq.) en MeOH (2 mL) se le agregó HCl/EtOAc (4 M, 2 mL, 43,78 eq.). Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 65 °C durante 0,5 h. LCMS mostró que la reacción se completó. Después de enfriar, la solución de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[2-[4-[[4-(4-piperidilmetil)fenil]metil]-1-piperidil]-4-piridil]-1H-indazol (110 mg, bruto, HCl) como un sólido amarillo claro. El producto bruto se utilizó para la siguiente etapa directamente.

Etapa 5

A una solución de 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[2-[4-[[4-(4-piperidilmetil)fenil]metil]-1-piperidil]-4-piridil]-1H-indazol (110 mg, 192,25 umol, 1 eq., HCl) en DMSO (3 mL) se le agregó 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-fluoro-isoindolina-1,3-diona (53 mg, 191,88 umol, 1 eq.) y DIEA (123,99 mg, 959,38 umol, 167,11 uL, 5 eq.). Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 100 °C durante 12 h. LCMS mostró que la reacción se completó. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se lavó con salmuera (10 mL *3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 72% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-[[1-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]-2-piridil]-4-piperidil]metil]fenil]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (40,6 mg, 49,46 umol, 25,78% de rendimiento, 96,48% de pureza) como un sólido amarillo.

[0392] Síntesis ilustrativa del Compuesto 174

Se preparó el compuesto 174 de una manera análoga al compuesto 171 partiendo de 1-bromo-3-yodo-benceno.

Etapa 1

A una solución de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[3-(4-piperidilmetil)fenil]metil]-1-piperidil]isoindolin-1,3-diona (90 mg, 170,25 umol, 1 eq.) y 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (51,20 mg, 170,25 umol, 1 eq.) en DMSO (3 mL) se le agregó DIEA (371,00 mg, 2,87 mmol, 0,5 mL, 16,86 eq.). Después de la adición, la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas. LCMS mostró que había MS deseada. El residuo se vertió en agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL*2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 30%-60%, 35 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[3-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]fenil]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (14,7 mg, 18,17 umol, 10,67% de rendimiento, 98% de pureza) como un sólido amarillo.

[0393] Síntesis ilustrativa del Compuesto 175

Etapa 1

A una mezcla de 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbaldehído (200 mg, 541,46 umol, 1 eq.), 2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo; ácido oxálico (158,07 mg, 324,88 umol, 0,6 eq.) en MeOH (10 mL) se le agregó AcOH (1 mL), borano;2-metilpiridina (57,92 mg, 541,46 umol, 1 eq.) y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h en N2. LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente y se encontró la MS deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 30% de diclorometano en metanol) para proporcionar 6-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (560 mg, en bruto) como una goma amarilla.

Etapa 2

A una mezcla de 6-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 543,84 umol, 1 eq.) en DCM (2 mL) se le agregó TFA (1,65 g, 14,47 mmol, 1,07 mL, 26,61 eq.) y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h en N2. TLC (Diclorometano: Metanol=10:1) mostró que el material iniciado se completó y se encontró un nuevo punto importante. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar 5-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-ilmetil)-1-piperidil]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolina-1,3-diona (700 mg, en bruto, TFA) como una goma marrón.

Etapa 3

A una mezcla de 5-[4-(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-ilmetil)-1-piperidil]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolina-1,3-diona (64,60 mg, 143,07 umol, 1 eq.), 1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-

indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperidina-4-carbaldehído (54 mg, 143,07 umol, 1 eq.) en MeOH (10 mL) se le agregó AcOH (1 mL), borano;2-metilpiridina (30,61 mg, 286,14 umol, 2 eq.) y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h en N2. LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente y se encontró la MS deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. Se purificó el producto bruto mediante HPLC de fase inversa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0%-30%, 40 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[2-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (22,2 mg, 27,03 umol, 18,90% de rendimiento, 99% de pureza) como un sólido amarillo.

[0394] Síntesis ilustrativa del Compuesto 176

Se preparó el compuesto 176 de una manera análoga al compuesto 175 partiendo de 1,6-diazaespiro[3.3]heptano-6-carboxilato de terc-butilo.

Etapa 1

A una mezcla de 5-[4-(1,6-diazaspiro[3.3]heptan-1-ilmetil)-1-piperidil]-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)isoindolina-1,3-diona (77,76 mg, 172,21 umol, 1 eq), 1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperidina-4-carbaldehído (65 mg, 172,21 umol, 1 eq) en MeOH (10 mL) se le agregó AcOH (1 mL) y borano;2-metilpiridina (18,42 mg, 172,21 umol, 1 eq) y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h en atmósfera de N2. LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente y se encontró la MS deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. Se purificó el producto bruto mediante HPLC de fase inversa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0%-40%, 40 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[6-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]-1,6-diazaspiro[3.3]heptan-1-il]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (19,6 mg, 23,15 umol, 13,44% de rendimiento, 96% de pureza) como un sólido amarillo

[0395] Síntesis ilustrativa del Compuesto 177

Etapa 1

A una mezcla de 2-formil-7-azaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,97 mmol, 1 eq.), piperazina-1-carboxilato de bencilo (434,73 mg, 1,97 mmol, 381,34 uL, 1 eq.), borano;2-metilpiridina (633,31 mg, 5,92 mmol, 3 eq.) en MeOH (10 mL) se le agregó AcOH (2 mL) borano;2-metilpiridina (633,31 mg, 5,92 mmol, 3 eq.) y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h en atmósfera de N2. LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente y se encontró la MS deseada. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo=0:1) mostró varias manchas nuevas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía

en columna de gel de sílice (0 a 80% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar el compuesto para proporcionar 2-[(4-benciloxicarbonilpiperazin-1-il)metil]-7-azaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (933 mg, 1,53 mmol, 77,48% de rendimiento, 75% de pureza) como una goma incolora.

Etapa 2

A una mezcla de 2-[(4-benciloxicarbonilpiperazin-1-il)metil]-7-azaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 437,06 umol, 1 eq.) en DCM (3 mL) se le agregó TFA (4,62 g, 40,52 mmol, 3 mL, 92,71 eq.) y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h en atmósfera de N2. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo=0:1) mostró una nueva mancha. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar 4-(7-azaspiro[3.5]nonan-2-ilmetil)piperazina-1-carboxilato de bencilo (200 mg, en bruto, TFA) como una goma amarilla

Etapa 3

A una mezcla de 4-(7-azaspiro[3.5]nonan-2-ilmetil)piperazina-1-carboxilato de bencilo (156 mg, 436,38 umol, 1 eq.), 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperidina-4-carbaldehído (161,19 mg, 436,38 umol, 1 eq.), en MeOH (10 mL) se le agregó AcOH (2 mL), borano;2-metilpiridina (140,03 mg, 1,31 mmol, 3 eq.) y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h en atmósfera de N2. LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente y se encontró la MS deseada. TLC (Diclorometano: Metanol=10:1) mostró varias manchas nuevas. El producto resultante se vertió en H2O (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL*3). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na2SO4 anhidro, se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 30% de metanol en diclorometano) para proporcionar 4-[[7-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-7-azaspiro[3.5]nonan-2-il]metil]piperazina-1-carboxilato de bencilo (233 mg, 219,61 umol, 50,33% de rendimiento, 67% de pureza) como una goma amarilla

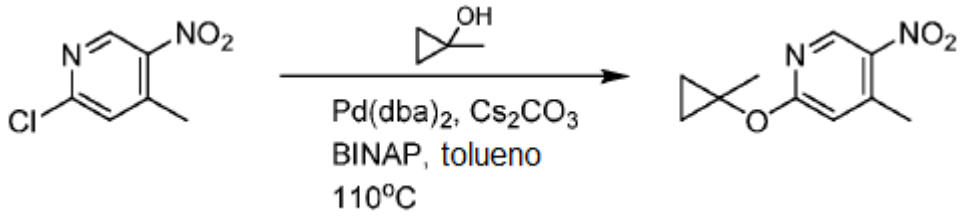
Etapa 4

Una mezcla de 4-[[7-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-7-azaspiro[3.5]nonan-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (223 mg, 313,70 umol, 1 eq.), TFA (4,62 g, 40,52 mmol, 3 mL, 129,16 eq.) en TFA (4,62 g, 40,52 mmol, 3 mL, 129,16 eq.) y luego la mezcla se agitó a 70 °C durante 1 h en atmósfera de N2. TLC (Diclorometano: Metanol=10:1) mostró que el material de partida se consumió por completo y se encontró una nueva mancha. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 30% de diclorometano en metanol) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[1-oxo-1-(4-piperidilmetilimino)-1,4-tiazinan-4-il]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (200 mg, en bruto, TFA) como una goma amarilla

Etapa 5

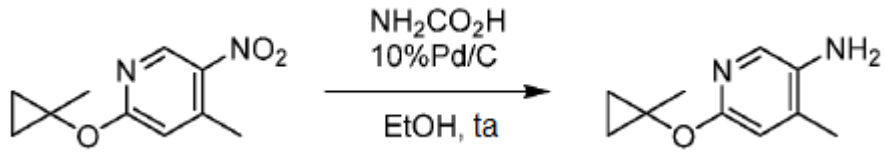
Una mezcla de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[2-(piperazin-1-ilmetil)-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (76,71 mg, 133,00 umol, 1 eq.), 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (40 mg, 133,00 umol, 1 eq.), DIEA (17,19 mg, 133,00 umol, 23,17 uL, 1 eq.) en DMSO (5 mL) se agregó DIEA (17,19 mg, 133,00 umol, 23,17 uL, 1 eq.) y luego la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h en una atmósfera de N2. LCMS mostró que el material de partida se consumió completamente y se encontró la MS deseada. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el producto bruto mediante HPLC de fase inversa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0%-35%, 40 min) para proporcionar 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[2-[[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (40,8 mg, 48,03 umol, 36,11% de rendimiento, 99% de pureza) como un sólido amarillo.

[0396] Síntesis ilustrativa del Compuesto 178



Etapa 1:

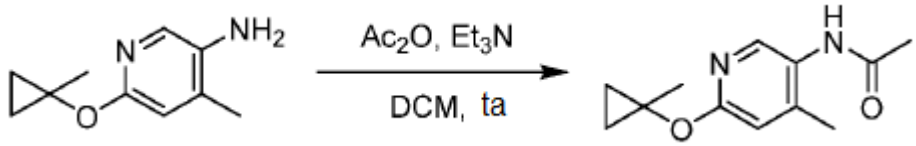
A una mezcla de 2-cloro-4-metil-5-nitro-piridina (5 g, 28,97 mmol, 1 *eq*) y 1-metilciclopropanol (2,09 g, 28,97 mmol, 1 *eq*) en tolueno (10 mL) se le añadió $Pd(dba)_2$ (333,21 mg, 579,48 umol, 0,02 *eq*), Cs_2CO_3 (11,33 g, 34,77 mmol, 1,2 *eq*) y BINAP (1,08 g, 1,74 mmol, 0,06 *eq*) en una porción a 20 °C en N_2. La mezcla se calentó hasta 110 °C y se agitó durante 3 horas. LCMS mostró que había MS deseada. La mezcla se enfrió a 20 °C. El residuo se vertió en agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL * 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo) para proporcionar 4-metil-2-(1-metilciclopropoxi)-5-nitro-piridina (5,1 g, 24,49 mmol, 84,54% de rendimiento) como un aceite amarillo.



Etapa 2:

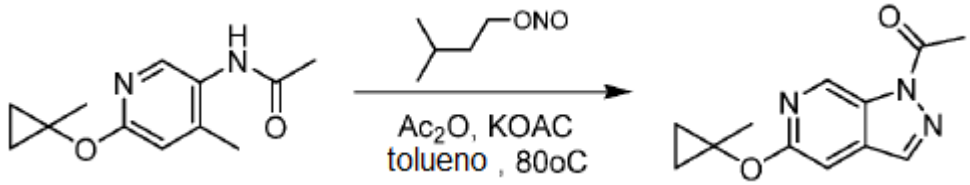
A una mezcla de 4-metil-2-(1-metilciclopropoxi)-5-nitro-piridina (5,1 g, 24,49 mmol, 1 *eq*.) en EtOH (10 mL) se le agregó Pd/C (500 mg, 24,49 mmol, 10% de pureza, 1 *eq*.) y formiato de amonio (18,54 g, 293,93 mmol, 12 *eq*.) en una porción a 20 °C en N_2. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1h para

proporcionar una solución negra. TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice con EtOAc (3 x 200 mL) y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gel de sílice de malla 100-200, 0-10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-metil-6-(1-metilciclopropoxi)piridin-3-amina (3,3 g, 18,19 mmol, 74,26% de rendimiento, 98,24% de pureza) como un aceite rojo.



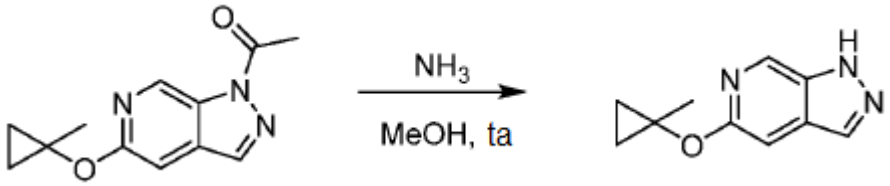
Etapa 3:

A una mezcla de 4-metil-6-(1-metilciclopropoxi)piridin-3-amina (3,3 g, 18,52 mmol, 1 *eq*) y Et_3N (4,68 g, 46,29 mmol, 6,44 mL, 2,5 *eq*) en DCM (10 mL) se le agregó Ac_2O (3,78 g, 37,03 mmol, 3,47 mL, 2 *eq*) en una porción a 0 °C en N_2. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, luego se calentó a 20 °C y se agitó durante 1 hora. TLC mostró que la reacción se había completado. LCMS mostró que había MS deseada. La reacción se inactivó con una solución saturada de $NaHCO_3$ acuoso (30 mL) hasta pH ajustado =7-8 y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 × 50 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 50 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gel de sílice de malla 100-200, acetato de etilo al 20-40% en éter de petróleo) para proporcionar N-[4-metil-6-(1-metilciclopropoxi)-3-piridil]acetamida (4 g, 18,16 mmol, 98,08% de rendimiento) como un aceite rojo.



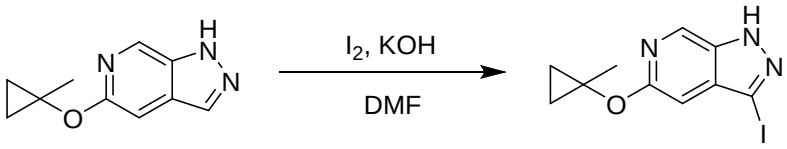
Etapa 4:

A una solución de N-[4-metil-6-(1-metilciclopropoxi)-3-piridil]acetamida (4 g, 18,16 mmol, 1 *eq*.) en tolueno (10 mL) se le agregó KOAc (2,67 g, 27,24 mmol, 1,5 *eq*.) y Ac_2O (8,53 g, 83,53 mmol, 7,82 mL, 4,6 *eq*.) a 20 °C, luego la solución se calentó a 80 °C, luego se agregó gota a gota nitrito de isopentilo (8,51 g, 72,64 mmol, 9,78 mL, 4 *eq*.). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. La TLC y la LCMS mostraron que la reacción se había completado. Luego, la reacción se filtró con EtOAc (70 mL) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gel de sílice de malla 100-200, 0-10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 1-[5-(1-metilciclopropoxi)pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]etanona (2,9 g, 12,54 mmol, 69,06% de rendimiento) como un aceite amarillo.



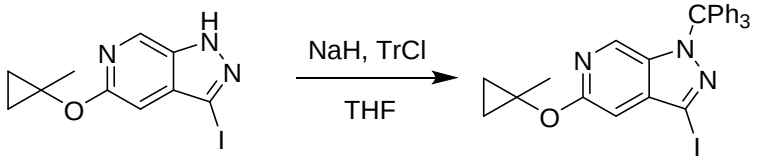
Etapa 5:

A una solución de 1-[5-(1-metilciclopropoxi)pirazolo[3,4-c]piridin-1-il]etanona (2,9 g, 12,54 mmol, 1 *eq*.) en MeOH (50 mL) se le agregó amoníaco (7 M, 1,79 mL, 1 *eq*.) (NH3(g)/MeOH) en una porción a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 30 min para proporcionar una solución roja. LCMS mostró que la reacción se había completado. La solución se concentró al vacío para proporcionar 5-(1-metilciclopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (2,1 g, en bruto) como un sólido amarillo.



Etapa 6:

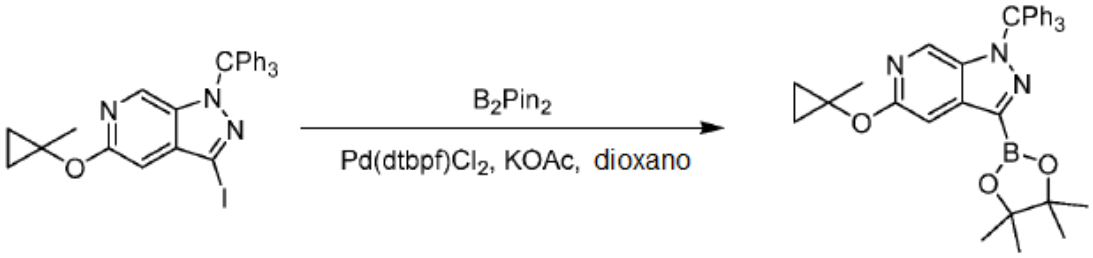
A una solución de 5-(1-metilciclopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (500 mg, 2,64 mmol, 1 *eq*.) en DMF (30 mL) se le agregó I_2 (1,34 g, 5,29 mmol, 1,06 mL, 2 *eq*.) y KOH (444,82 mg, 7,93 mmol, 3 *eq*.). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. LCMS mostró la MS deseada. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo =5:1) mostró una nueva mancha principal. La mezcla de reacción se inactivó con $Na_2S_2O_3$ saturado (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 15% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 3-yodo-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (750 mg, 2,38 mmol, 90,07% de rendimiento) como un aceite incoloro



Etapa 7:

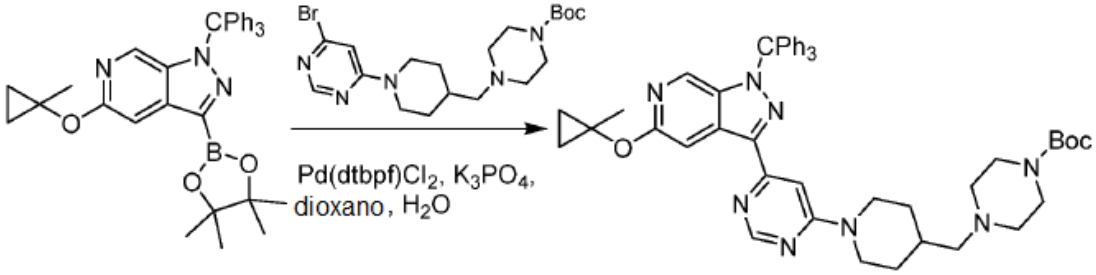
A una mezcla de 3-yodo-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (750 mg, 2,38 mmol, 1 *eq*.) en THF (10 mL) se le agregó NaH (114,23 mg, 2,86 mmol, 60% de pureza, 1,2 *eq*.) en una porción a 0 °C en N_2. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, luego se agregó [cloro(difenil)metil]benceno (796,22 mg, 2,86 mmol, 1,2 *eq*.), la solución se agitó a 20 °C durante 2 h. La TLC y la LCMS mostraron que la reacción se había completado. El residuo se vertió en agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL * 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante

cromatografía en gel de sílice (12 g, 0-5% (10 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 3-yodo-5-(1-metilciclopropoxi)-1-tritil-pirazolo[3,4-c]piridina (1,25 g, 2,24 mmol, 94,22% de rendimiento) como un sólido blanco.



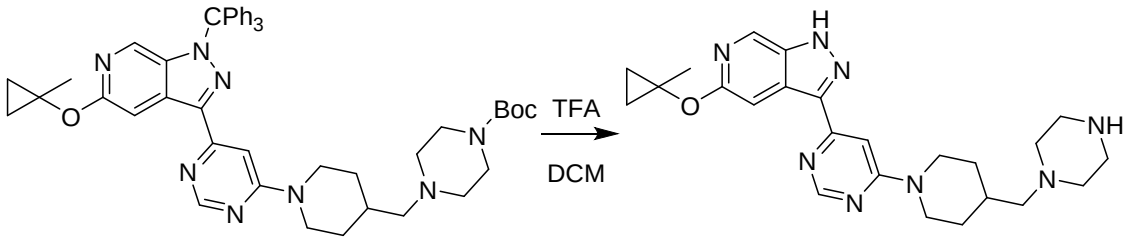
Etapa 8:

A una mezcla de 3-yodo-5-(1-metilciclopropoxi)-1-tritil-pirazolo[3,4-c]piridina (500 mg, 896,98 umol, 1 *eq*.), Pin_2B_2 (455,56 mg, 1,79 mmol, 2 *eq*.) y KOAc (264,09 mg, 2,69 mmol, 3 *eq*.) en dioxano (5 mL) se le agregó diterc-butil (ciclopentil)fosfano;dicloropaladio;hierro (29,23 mg, 44,85 umol, 0,05 *eq*.) en una porción a 20 °C en N_2. La mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a 25 °C , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 5-(1-metilciclopropoxi)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tritil-pirazolo[3,4-c]piridina (800 mg, 760,55 umol, 84,79% de rendimiento, 53% de pureza) como un aceite negro.



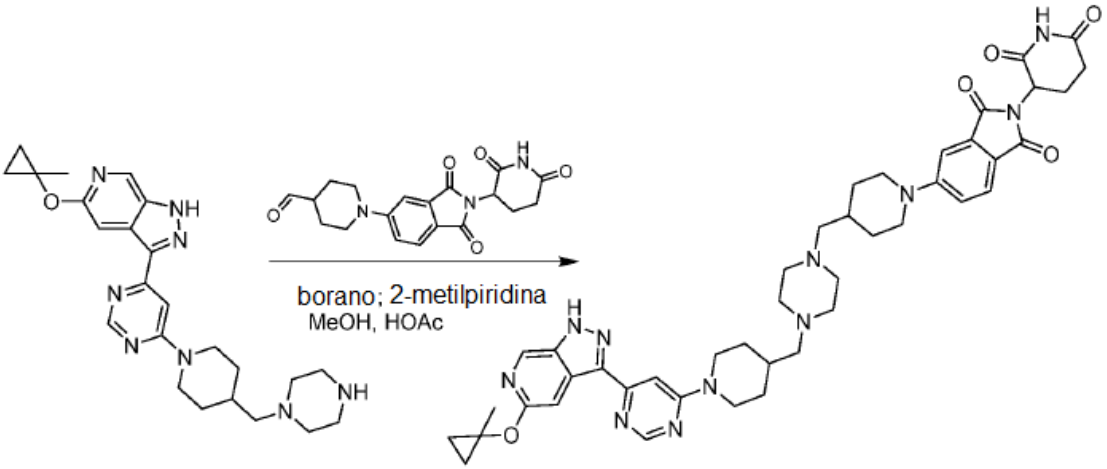
Etapa 9:

A una mezcla de 4-[[1-(6-cloropirimidin-4-il)-4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (471,57 mg, 1,19 mmol, 1 *eq*.), 5-(1-metilciclopropoxi)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (800 mg, 1,19 mmol, 83% de pureza, 1 *eq*.) y diterc-butil (ciclopentil)fosfano;dicloropaladio;hierro (31,05 mg, 47,64 umol, 0,04 *eq*.) en 1,4-dioxano (10 mL) y H_2O (2 mL) se le agregó K_3PO_4 (581,50 mg, 2,74 mmol, 2,3 *eq*.) en una porción a 25 °C en N_2. La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. LCMS mostró que había MS deseada. La mezcla se enfrió a 25 °C, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-20% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-((1-(6-(5-(1-metilciclopropoxi)-1-tritil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il)pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (72,5 mg, 91,66 umol, 7,70% de rendimiento) como una goma amarilla



Etapa 10:

A una mezcla de 4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1-tritil-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (72,5 mg, 91,66 umol, 1 *eq*.) en DCM (5 mL) se le agregó TFA (209,02 mg, 1,83 mmol, 135,73 uL, 20 *eq*.) en una porción a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[6-[4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]pirimidin-4-il]-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (50 mg, 76,43 umol, 83,39% de rendimiento, 86% de pureza, TFA) como un sólido amarillo.

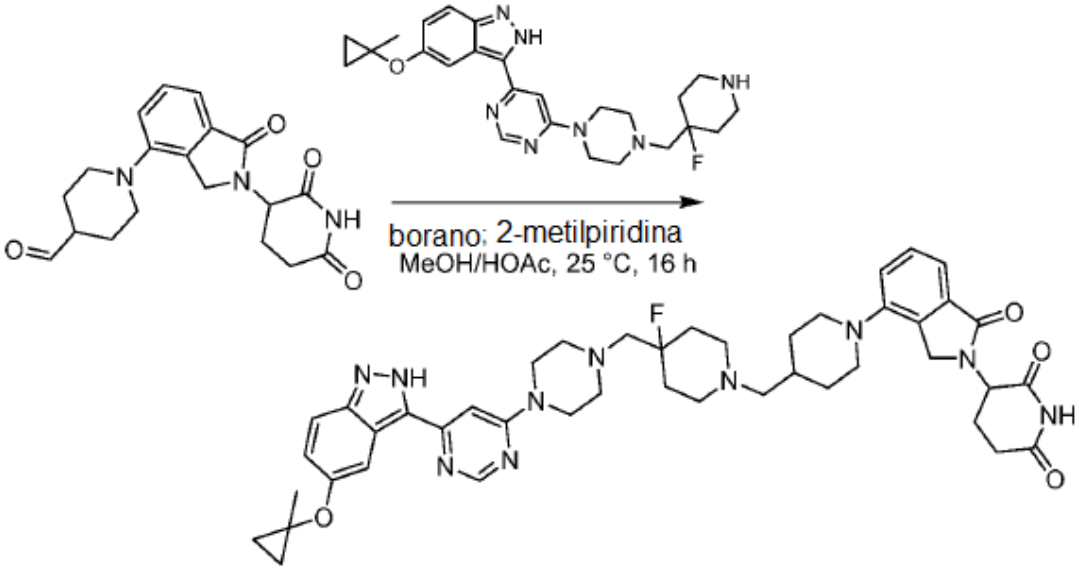


Etapa 11:

A una mezcla de 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[6-[4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]pirimidin-4-il]-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (41 mg, 91,40 umol, 1 *eq*.) y 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1,3-dioxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbaldehído (33,76 mg, 91,40 umol, 1 *eq*.) en MeOH (5 mL) se le agregó borano;2-metilpiridina (19,55 mg, 182,81 umol, 2 *eq*.) y HOAc (5,49 mg, 91,40 umol, 5,23 uL, 1 *eq*.) en una porción a 20 °C en N_2. La mezcla se agitó a 30 °C durante 1 h para proporcionar una solución amarilla. LCMS mostró que había ~39 % de la MS deseada. El residuo se vertió en agua (5 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL * 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC de fase inversa (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0 %-30 %, 40 min). Después de la preparación. La purificación por HPLC, el eluyente se concentró y se liofilizó para proporcionar 2-

(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-[4-[[4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]isoindolina-1,3-diona (30,3 mg, 35,63 umol, 38,98% de rendimiento, 99,70% de pureza, FA) como un sólido amarillo.

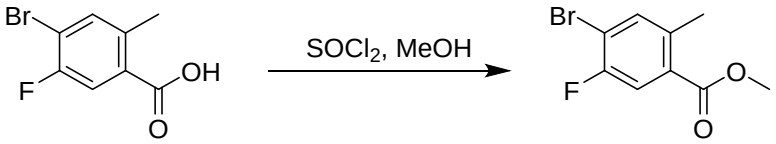
[0397] Síntesis ilustrativa del Compuesto 179



Etapa 1

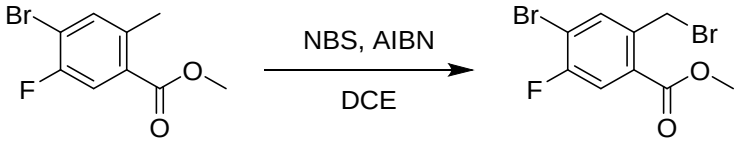
A la mezcla de 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-4-il]piperidin-4-carbaldehído (90 mg, 253,25 umol, 1 *eq*.) y 3-[6-[4-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]piperazin-1-il]pirimidin-4-il]-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (63,57 mg, 126,62 umol, 0,5 *eq*., HCl) en HOAC (1 mL) y MeOH (10 mL) se agitó a 20 °C durante 20 min, luego se le agregó borano;2-metilpiridina (54,17 mg, 506,49 umol, 2 *eq*.). Luego, la mezcla se agitó a 20 °C durante 16h en N_2. LCMS mostró el producto deseado. El residuo se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Xtimate C18 100*30mm*10um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN];B %: 0%-35%, 40 min) para proporcionar 3-[4-[4-[[4-fluoro-4-[[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (32,5 mg, 38,49 umol, 15,20% de rendimiento, 95,34% de pureza) como un sólido blanco.

[0398] Síntesis ilustrativa del Compuesto 180



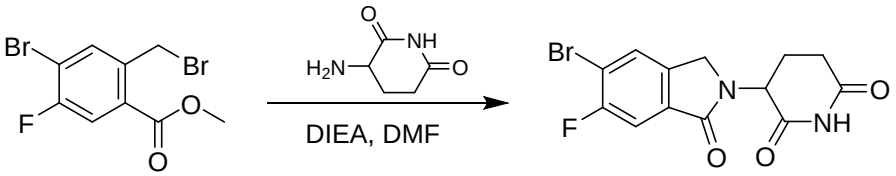
Etapa 1

A una solución de ácido 4-bromo-5-fluoro-2-metil-benzoico (1,5 g, 6,44 mmol, 1 *eq.*) en MeOH (20 mL) se le agregó $SOCl_2$ (1,91 g, 16,09 mmol, 1,17 mL, 2,5 *eq*.). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 h. LCMS (EB16-1535-P1A1) mostró que había MS deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (20 g, éter de petróleo) para proporcionar 4-bromo-5-fluoro-2-metil-benzoato de metilo (1,65 g, bruto) como un aceite incoloro.



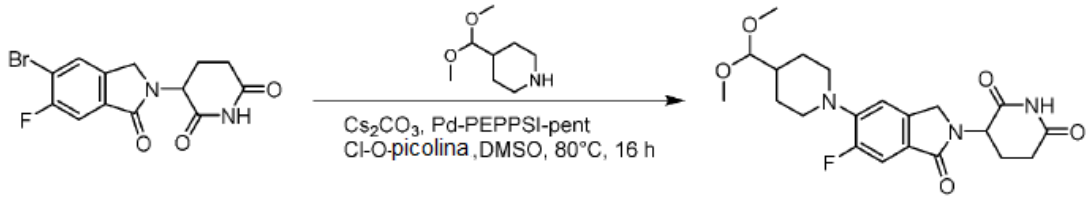
Etapa 2

A una solución agitada de 4-bromo-5-fluoro-2-metil-benzoato de metilo (1,54 g, 6,23 mmol, 1 *eq*) en DCE (10 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó NBS (1,33 g, 7,48 mmol, 1,2 *eq*) seguido de 2-[(E)-(1-ciano-1-metil-etil)azo]-2-metil-propanonitrilo (51,18 mg, 311,66 umol, 0,05 *eq*) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente a 70 °C durante 2 h. LCMS (EB16-1541-P1A1) mostró que no había material de partida. El residuo se vertió en agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL * 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Xtimate C18 150*40mm*10um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 60%-90%, 10 min) para proporcionar 4-bromo-2-(bromometil)-5-fluoro-benzoatode metilo (1,3 g, 3,99 mmol, 63,98% de rendimiento) como un sólido blanco.



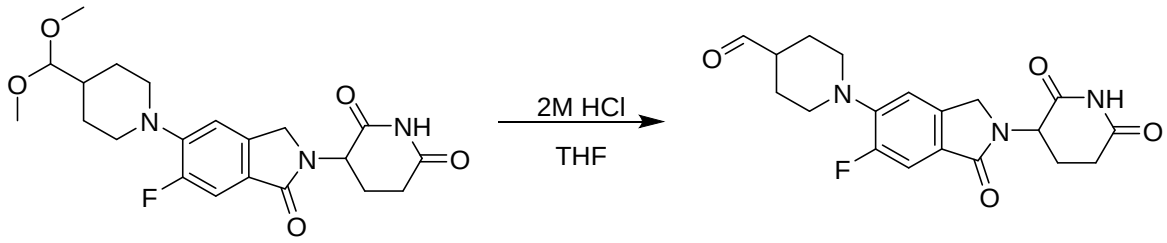
Etapa 3

A una mezcla de 4-bromo-2-(bromometil)-5-fluoro-benzoato de metilo (1,3 g, 3,99 mmol, 1 *eq*.) y 3-aminopiperidin-2,6-diona (787,71 mg, 4,79 mmol, 1,2 *eq*., HCl) en DMF (10 mL) se le agregó DIEA (2,58 g, 19,94 mmol, 3,47 mL, 5 *eq*.) en una porción a 20 °C en N_2. La mezcla se agitó a 85 °C durante 48 horas. LCMS (EB16-1548-P1A2) mostró que había MS deseada. El bruto se concentró al vacío. El producto bruto se trituró con MeCN (20 mL) y H_2O (20 mL) a 20 °C. El producto bruto se filtró y el sólido se concentró al vacío para proporcionar 3-(5-bromo-6-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (830 mg, 2,43 mmol, 61,01% de rendimiento) como un sólido gris oscuro



Etapa 4

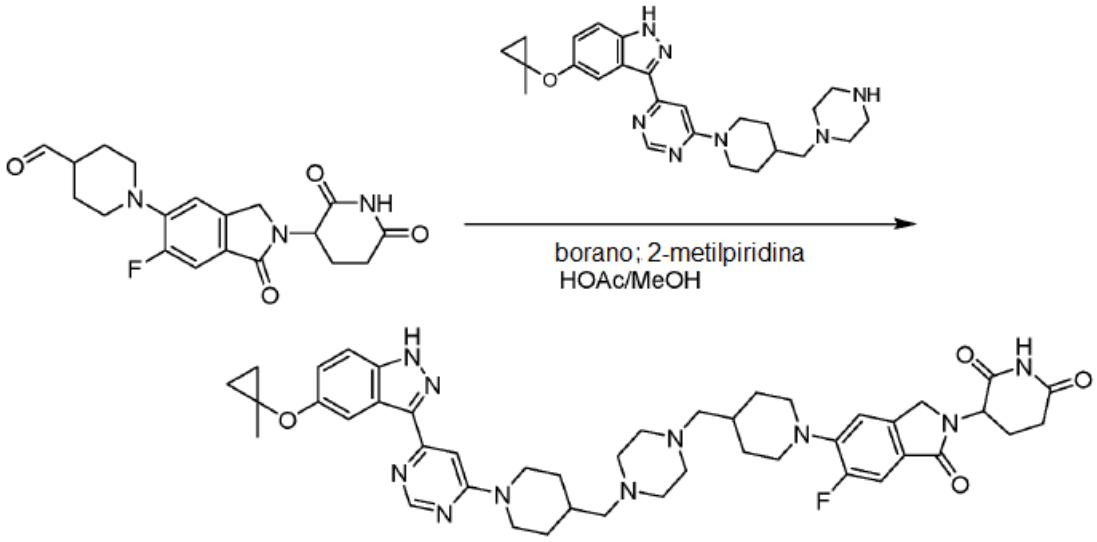
A una solución de 3-(5-bromo-6-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (100 mg, 293,14 umol, 1 *eq*.) y 4-(dimetoximetil)piperidina (93,35 mg, 586,28 umol, 2 *eq*.) en DMSO (5 mL) se le agregaron Cs_2CO_3 (191,02 mg, 586,28 umol, 2 *eq*.) y Pd-PEPPSI-pent Cl-O-picolina (15,92 mg, 29,31 umol, 0,1 *eq*.). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C en N_2 durante 12 h. LCMS (EB16-1555-P1A2) mostró que había MS deseada. La mezcla se enfrió a 20 °C. El residuo se vertió en agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL * 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo =0/1) para proporcionar 3-[5-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-6-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (70 mg, 91,79 umol, 31,31% de rendimiento, 55% de pureza) como un aceite amarillo.



Etapa 5

A una mezcla de 3-[5-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-6-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (70 mg, 166,89 umol, 1 *eq*.) en THF (5 mL) se le agregó HCl (2 M, 83,44 uL, 1 *eq*.) en una porción a 20 °C en N_2. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas para proporcionar una solución amarilla. TLC mostró que la reacción se había completado. El residuo se vertió en $NaHCO_3$ saturado para ajustar el pH=7-8. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL * 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-6-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperidina-4-carbaldehído (43 mg, 63,34 umol, 37,95% de rendimiento, 55% de pureza) como un sólido amarillo.

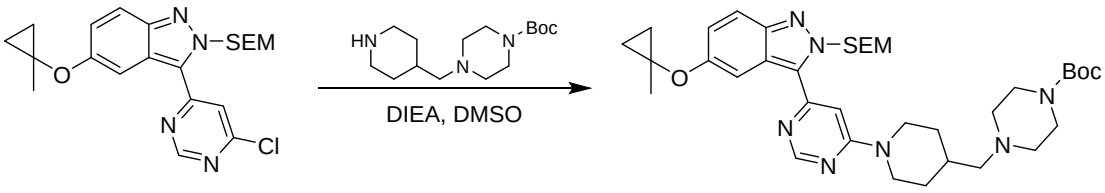
515



Etapa 6

A una mezcla de 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[6-[4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]pirimidin-4-il]-2H-indazol (50 mg, 111,71 umol, 0,97 *eq*.) y 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-6-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperidina-4-carbaldehído (43 mg, 115,16 umol, 1 *eq*.) en MeOH (10 mL) se le agregó borano;2-metilpiridina (24,64 mg, 230,33 umol, 2 *eq*.) y HOAc (6,92 mg, 115,16 umol, 6,59 uL, 1 *eq*.) en una porción a 20 °C en N_2. La mezcla se agitó a 20 °C durante 10 h para proporcionar una solución amarilla. LCMS (EB16-1563-P1A1) mostró que había MS deseada. El producto resultante se vertió en H_2O (20 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL * 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (15 mL * 2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna 30*30mm*10um+YMC AQ 100*30*10um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 2%-42%, 26 min) para proporcionar 3-[6-fluoro-5-[4-[[4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (12,4 mg, 15,32 umol, 13,31% de rendimiento, 99,47% de pureza) como un sólido blanco.

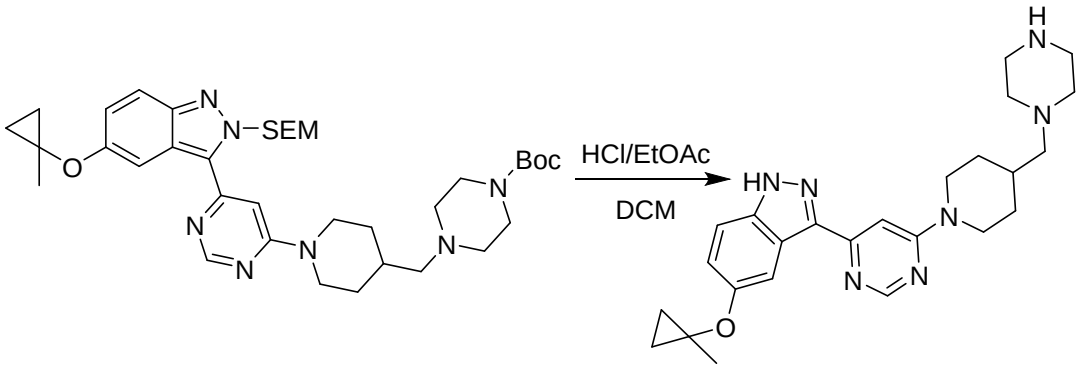
[0399] Síntesis ilustrativa del Compuesto 181



Etapa 1

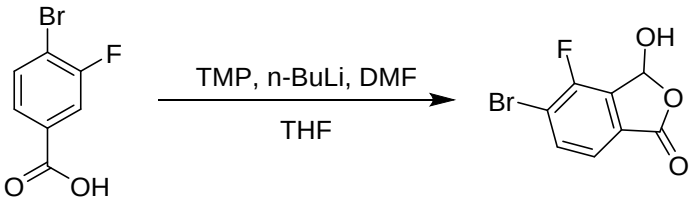
A una solución de 2-[[3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)indazol-2-il]metoxi]etil-trimetil-silano (1 g, 2,32 mmol, 1,32 *eq*.) y 4-(4-piperidilmetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 1,76 mmol, 1 *eq*.) en DMSO (8 mL) se le agregó DIEA (684,05 mg, 5,29 mmol, 921,90 uL, 3 *eq*.).

Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 90 °C durante 1h. LCMS (EB12-979-P1B) y TLC (éter de petróleo: acetato de etilo =1:1) mostraron que la reacción se había completado. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 mL) y se lavó con salmuera (20 mL *3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 68% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (660 mg, 876,17 umol, 49,66% de rendimiento, 90% de pureza) como un sólido blanco.



Etapa 2

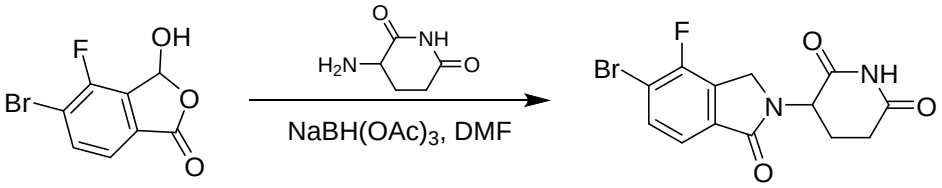
A una solución de 4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (658,04 mg, 970,64 umol, 1 *eq*.) en DCM (5 mL) se le agregó HCl/EtOAc (4 M, 5 mL). Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 20 °C durante 12h. LCMS (EB12-983-P1B) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[6-[4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]pirimidin-4-il]-1H-indazol (450 mg, en bruto, HCl) como un sólido blanco. El producto bruto se utilizó para la siguiente etapa directamente.



Etapa 3

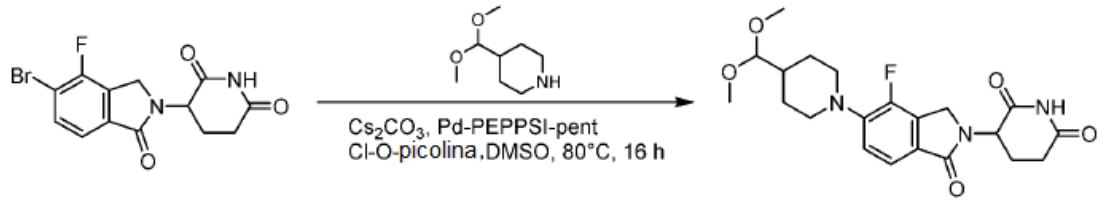
A una solución de TMP (4,84 g, 34,25 mmol, 5,81 mL, 2,5 *eq*) en THF (30 mL) se agregó n-BuLi (2,5 M, 13,70 mL, 2,5 *eq*) gota a gota bajo N_2 a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción luego se enfrió a -45 °C y se agregó ácido 4-bromo-3-fluoro-benzoico (3 g, 13,70 mmol, 1 *eq*.) disuelto en THF (15 mL), gota a gota y se continuó agitando a -45 °C durante 5h. Se agregó DMF (1,50 g, 20,55 mmol, 1,58 mL, 1,5 *eq.*) gota a gota y la mezcla de reacción se dejó calentar a 20 °C y se agitó durante 12 h. La LCMS (EB12-978-P1B1) mostró el material de

partida consumido. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 3M (25 mL) a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo (30 mL *3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 58% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 5-bromo-4-fluoro-3-hidroxi-3H-isobenzofuran-1-ona (1,7 g, 6,88 mmol, 50,24% de rendimiento) como un sólido marrón.



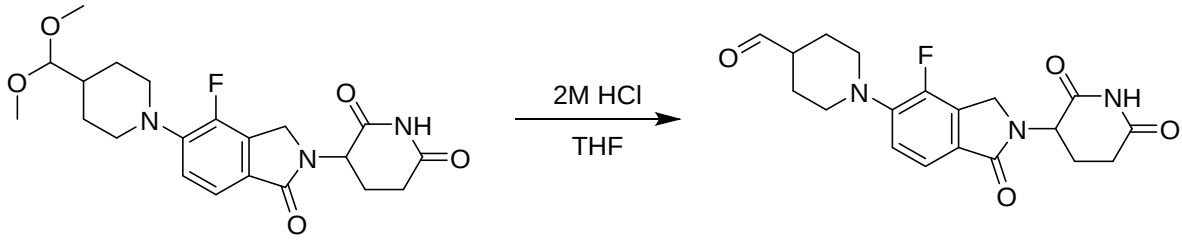
Etapa 4

A una solución de 5-bromo-4-fluoro-3-hidroxi-3H-isobenzofuran-1-ona (500 mg, 2,02 mmol, 1 *eq*.) en DMF (5 mL) se le agregó clorhidrato de 3-aminopiperidin-2,6-diona (499,73 mg, 3,04 mmol, 1,5 *eq*.) y NaBH(OAc)3 (1,07 g, 5,06 mmol, 2,5 *eq*.). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 12h. LCMS (EB12-984-P1B) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 mL) y se enfrió a 0 °C con un baño de agua/hielo que dio como resultado el precipitado de formación. La mezcla resultante se filtró y el sólido azul oscuro se lavó con MTBE (30 mL *2). El sólido obtenido se secó a presión reducida para proporcionar 3-(5-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (340 mg, en bruto) como un sólido azul. El producto bruto se utilizó para la siguiente etapa directamente.



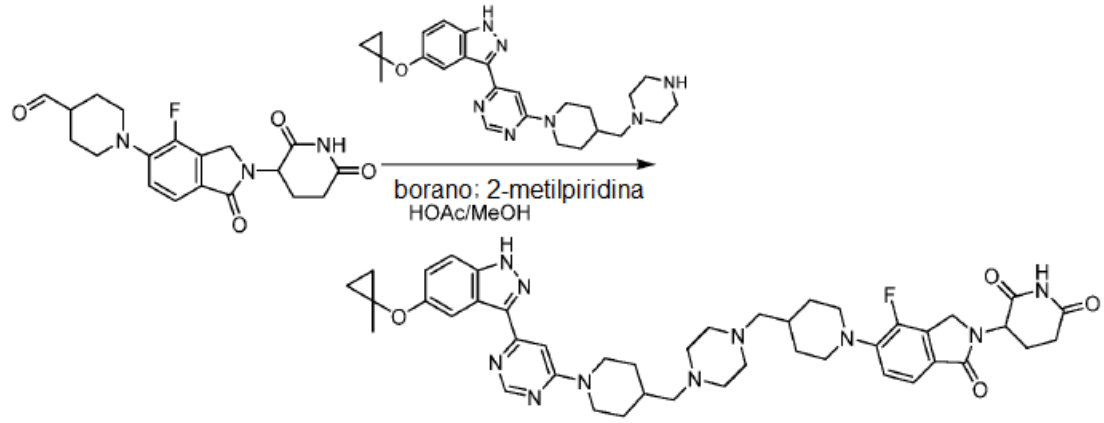
Etapa 5

A una solución de 3-(5-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (200 mg, 586,28 umol, 1 *eq*.) y 4-(dimetoximetil)piperidina (186,70 mg, 1,17 mmol, 2 *eq*.) en DMSO (5 mL) se le agregaron Cs_2CO_3 (382,05 mg, 1,17 mmol, 2 *eq*.) y Pd-PEPPSI-pent Cl-O-picolina (31,84 mg, 58,63 umol, 0,1 *eq*.). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C en N_2 durante 12h. La LCMS (EB12-992-P1B) y la TLC (éter de petróleo: acetato de etilo =0:1) mostraron que la reacción se había completado. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl saturado (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL *3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (acetato de etilo puro) para proporcionar 3-[5-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (50 mg, 119,20 umol, 20,33% de rendimiento) como un sólido amarillo.



Etapa 6

A una solución de 3-[5-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (50 mg, 119,20 umol, 1 *eq*.) en THF (2 mL) se le agregó HCl (2 M, 2 mL, 33,56 *eq*.). Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 20 °C durante 2h. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ saturado (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL *3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperidina-4-carbaldehído (60 mg, en bruto) como un sólido amarillo. El producto bruto se utilizó para la siguiente etapa directamente.

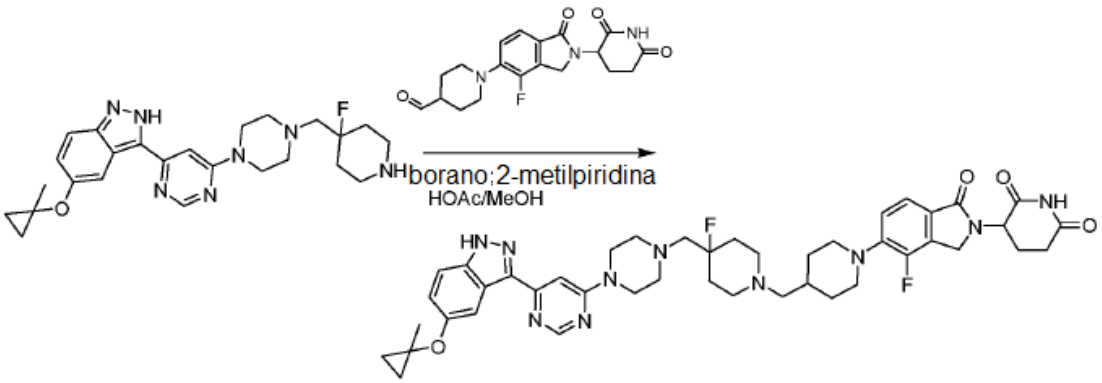


Etapa 7

A una mezcla de 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbaldehído (15 mg, 40,17 umol, 1,30 *eq*.) en MeOH (5 mL) y HOAc (0,5 mL) se le agregó una solución de 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[6-[4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]pirimidin-4-il]-1H-indazol (15 mg, 30,99 umol, 1 *eq*., HCl) y DIEA (4,01 mg, 30,99 umol, 5,40 uL, 1 *eq*.) en MeOH (1 mL). Luego se agregó borano;2-metilpiridina (6,63 mg, 61,98 umol, 2 *eq*) a la solución anterior. Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 20 °C durante 12h. LCMS mostró que la reacción se completó. La solución de reacción se concentró a presión reducida para eliminar la mayor parte del solvente. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Xtimate C18 100*30mm*10um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0%-35%, 40 min) para proporcionar 3-[4-fluoro-5-[4-[[4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (6,9 mg, 8,51 umol, 27,46% de rendimiento, 99,29% de

pureza) como un sólido blanco.

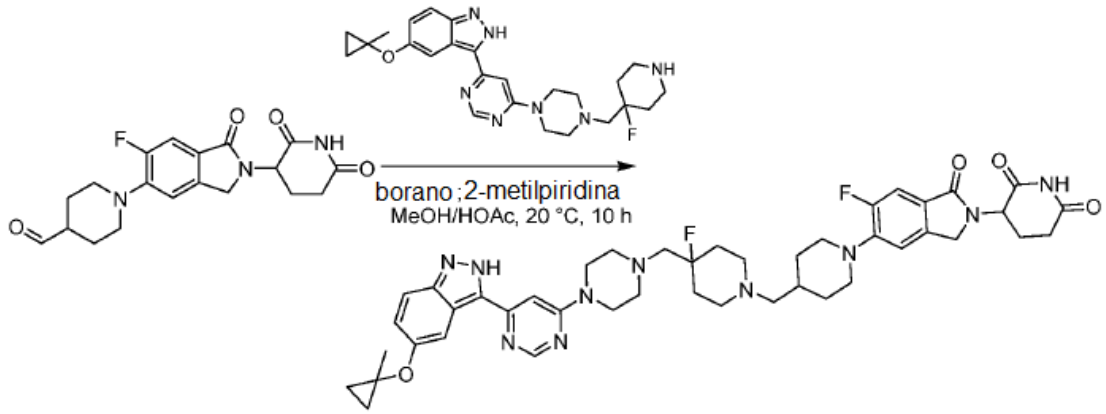
[0400] Síntesis ilustrativa del Compuesto 182



Etapa 1

A una mezcla de 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbaldehído (45 mg, 120,52 umol, 1,34 *eq*.) en MeOH (5 mL) y HOAc (0,5 mL) se le agregó una solución de 3-[6-[4-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]piperazin-1-il]pirimidin-4-il]-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (45 mg, 89,64 umol, 1 *eq*., HCl) y DIEA (11,58 mg, 89,64 umol, 15,61 uL, 1 *eq*.) en MeOH (1 mL). Luego se agregó borano;2-metilpiridina (19,18 mg, 179,27 umol, 2 *eq*) a la solución anterior. Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 20 °C durante 12h. LCMS mostró que la reacción se completó. La solución de reacción se concentró a presión reducida para eliminar la mayor parte del solvente. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Phenomenex luna 30*30mm*10um+YMC AQ 100*30*10um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN];B %: 0%-40%, 26 min) para proporcionar 3-[4-fluoro-5-[4-[[4-fluoro-4-[[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (17,0 mg, 20,53 umol, 22,90% de rendimiento, 99,38% de pureza) como un sólido blanco.

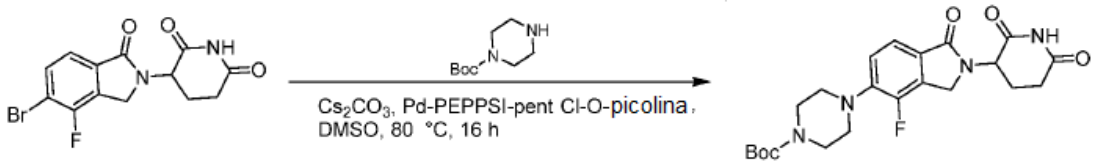
[0401] Síntesis ilustrativa del Compuesto 183



Etapa 1:

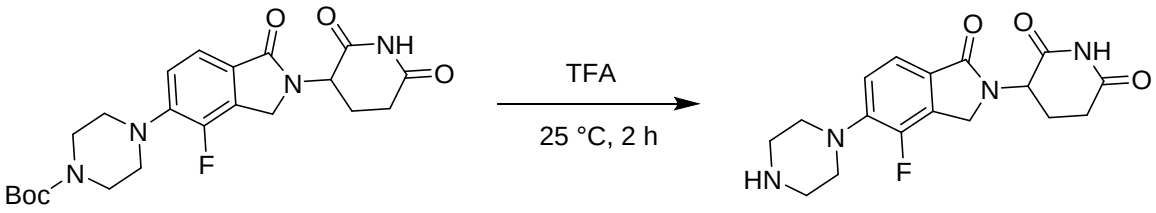
A una mezcla de 3-[6-[4-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]piperazin-1-il]pirimidin-4-il]-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (87,28 mg, 187,48 umol, 1 *eq*.) y 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-6-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperidina-4-carbaldehído (70 mg, 187,48 umol, 1 *eq*.) en MeOH (10 mL) se le agregó borano;2-metilpiridina (20,05 mg, 187,48 umol, 1 *eq*.) y HOAc (11,26 mg, 187,48 umol, 10,72 uL, 1 *eq*.) en una porción a 20 °C en N_2. La mezcla se agitó a 20 °C durante 10 horas para proporcionar una solución amarilla. LCMS mostró la masa deseada. La solución de reacción se concentró a presión reducida para eliminar la mayor parte del solvente. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Xtimate C18 100*30mm*10um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0%-35%, 40 min) para proporcionar 3-[6-fluoro-5-[4-[[4-fluoro-4-[[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (30,7 mg, 35,72 umol, 19,05% de rendimiento, 95,75% de pureza) como un sólido blanco.

[0402] Síntesis ilustrativa del Compuesto 184



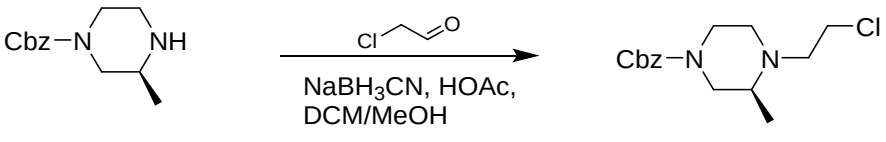
Etapa 1:

A una solución de 3-(5-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (240 mg, 703,54 umol, 1 eq.) y piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (196,55 mg, 1,06 mmol, 1,5 eq.) en DMSO (10 mL) se le agregaron Cs_2CO_3 (458,45 mg, 1,41 mmol, 2 eq.) y Pd-PEPPSI-pent Cl-O-picolina (38,20 mg, 70,35 umol, 0,1 eq.) , luego la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. TLC (éter de petróleo: El acetato de etilo =1:3, R_f=0,2, UV=254 nm) mostró la formación de nuevas manchas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL * 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 12 g, eluyente de acetato de etilo al 0~60%/gradiente de éter de petróleo a 40 ml/minuto). El compuesto 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (90 mg, 133,04 umol, 18,91% de rendimiento, 66% de pureza) se obtuvo como un sólido amarillo claro.



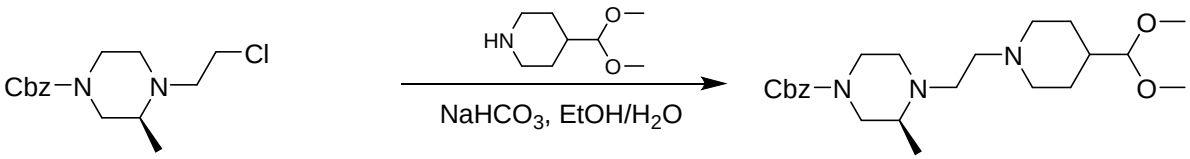
Etapa 2:

A una solución de 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (260 mg, 582,34 umol, 1 eq.) en TFA (66,40 mg, 582,34 umol, 43,12 uL, 1 eq.), luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. LCMS mostró el compuesto deseado y los materiales de partida se consumieron por completo. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El compuesto 3-(4-fluoro-1-oxo-5-piperazin-1-il-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 358,40 umol, 61,54% de rendimiento, 55% de pureza, TFA) se obtuvo como un aceite amarillo claro.



Etapa 3:

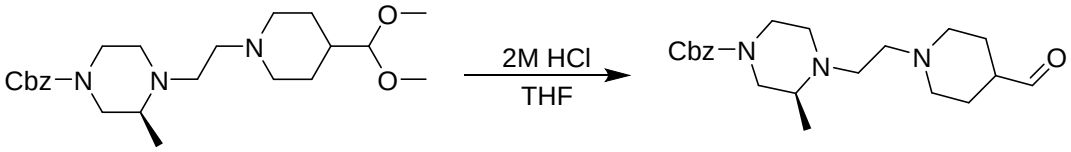
A una solución de (3S)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de bencilo (1,6 g, 6,83 mmol, 1 eq) y 2-cloroacetaldehído (6,70 g, 34,15 mmol, 5,49 mL, 40% de pureza, 5 eq) en DCM (15 mL) y MeOH (15 mL) se le agregó HOAc (41,01 mg, 682,90 umol, 39,06 uL, 0,1 eq), luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas, y luego se agregó $NaBH_3CN$ (858,30 mg, 13,66 mmol, 2 eq) a la mezcla anterior, la mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo =1:1, Rf=0,52, I_2) mostró una mancha principal formada. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; 40 g de columna ultrarrápida de sílice SepaFlash®, eluyente de acetato de etilo al 0~44%/gradiente de éter de petróleo a 50 ml/min). El compuesto (3S)-4-(2-cloroetil)-3-metil-piperazin-1-carboxilatode bencilo (1,8 g, 6,06 mmol, 88,81% de rendimiento) se obtuvo como un aceite incoloro.



Etapa 4:

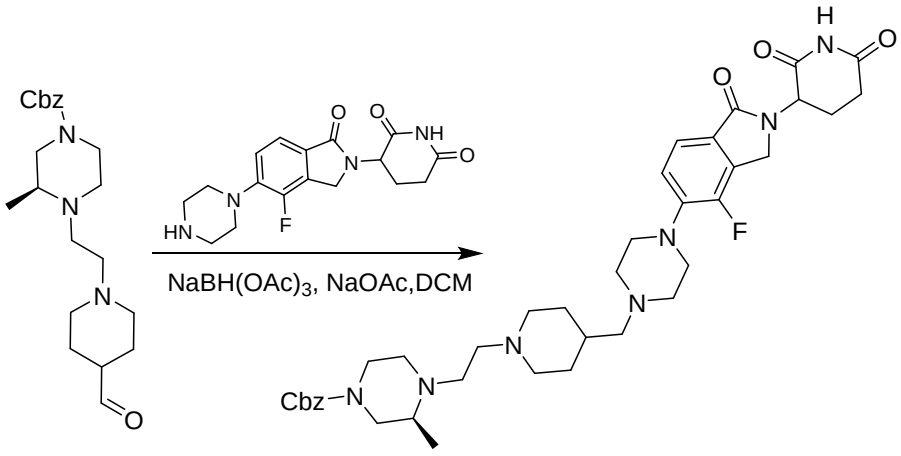
Se disolvieron (3S)-4-(2-cloroetil)-3-metil-piperazin-1-carboxilato de bencilo (800 mg, 2,70 mmol, 1 eq.) y 4-(dimetoximetil)piperidina (515,03 mg, 3,23 mmol, 1,2 eq.) en EtOH (10 mL) y H_2O (1 mL), luego se agregó $NaHCO_3$ (679,32 mg, 8,09 mmol, 314,50 uL, 3 eq.) a la reacción y se agitó a 80 °C

durante 5 horas. TLC (Diclorometano: Metanol=5:1, Rf=0,52, PMA) mostró una mancha principal formada y los materiales de partida se consumieron por completo. A la mezcla de reacción se le agregó agua (50 mL) y se extrajo con salmuera (50 mL * 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; 12 g de columna ultrarrápida de sílice SepaFlash®, eluyente de acetato de etilo al 0~12%/gradiente de éter de petróleo a 50 ml/min). El compuesto (3S)-4-[2-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]etil]-3-metil-piperazin-1-carboxilato de bencilo (0,4 g, 953,39 umol, 35,37% de rendimiento) se obtuvo como un aceite incoloro.



Etapa 5:

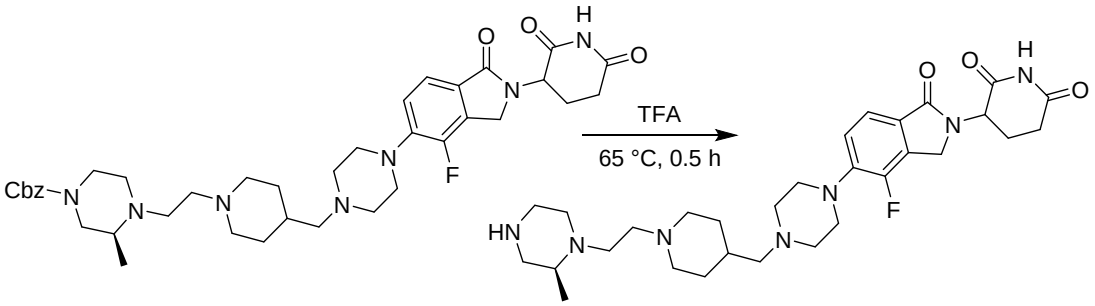
A una solución de (3S)-4-[2-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]etil]-3-metil-piperazin-1-carboxilato de bencilo (400 mg, 953,39 umol, 1 eq.) en THF (5 mL) se le agregó HCl (2 M, 5 mL, 10,49 eq.), luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con sat. $NaHCO_3$ ajustado a pH=8 y extraído con EtOAc (50 mL * 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El compuesto (3S)-4-[2-(4-formil-1-piperidil)etil]-3-metil-piperazin-1-carboxilatode bencilo (350 mg, 937,11 umol, 98,29% de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo claro.



Etapa 6:

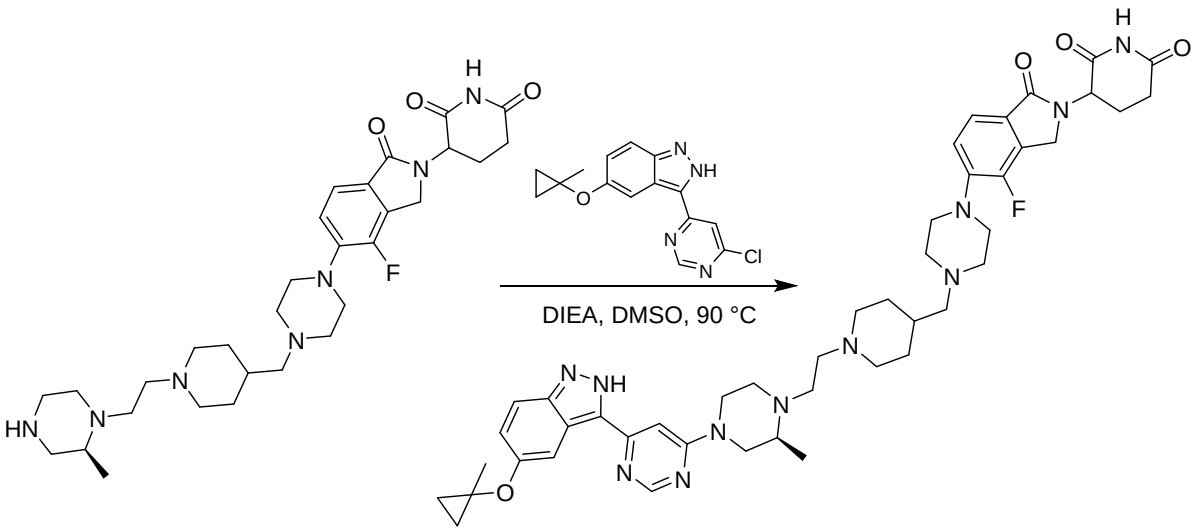
A una solución de 3-(4-fluoro-1-oxo-5-piperazin-1-il-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 651,64 umol, 1 eq, TFA) y (3S)-4-[2-(4-formil-1-piperidil)etil]-3-metil-piperazin-1-carboxilato de bencilo (243,38 mg, 651,64 umol, 1 eq) en DCM (5 mL) y MeOH (1 mL) se le agregó NaOAc (267,28 mg, 3,26 mmol, 5 eq), luego la mezcla se agitó a 1 hora, y se le agregó $NaBH(OAc)_3$ (276,22 mg,

1,30 mmol, 2 eq) a la solución, luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. LCMS mostró ~54 % de compuesto deseado y TLC (diclorometano: Metanol=5:1, R_f=0,28, I_2) mostró una mancha principal formada. La mezcla de reacción se diluyó con $NaHCO_3$ sat., se ajustó a pH=8 y se extrajo con EtOAc (50 mL * 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 12 g, eluyente de diclorometano al 0~14%: Gradiente de éter de metanol a 40 mL/minuto). El compuesto (3S)-4-[2-[4-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]etil]-3-metil-piperazin-1-carboxilato de bencilo (150 mg, 213,12 umol, 32,70% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.



Etapa 7:

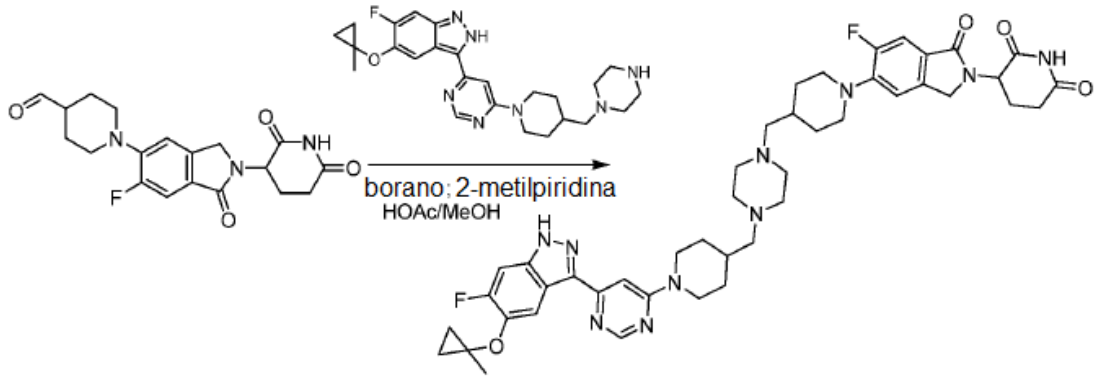
A una solución de (3S)-4-[2-[4-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]etil]-3-metil-piperazin-1-carboxilato de bencilo (140 mg, 198,91 umol, 1 eq.) en TFA (4,62 g, 40,52 mmol, 3 mL, 203,70 eq.), luego la mezcla se agitó a 65 °C durante 0,5 horas. LCMS mostró ~ 87,2% del compuesto deseado y los materiales de partida se consumieron por completo. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El compuesto 3-[4-fluoro-5-[4-[[1-[2-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]etil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (140 mg, 186,94 umol, 93,99% de rendimiento, 91,3% de pureza, TFA) se obtuvo como un aceite amarillo claro.



Etapa 8:

A una solución de 3-[4-fluoro-5-[4-[[1-[2-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]etil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (140 mg, 204,76 umol, 1 eq, TFA) y 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (61,58 mg, 204,76 umol, 1 eq) en DMSO (3 mL) se le agregó DIEA (132,32 mg, 1,02 mmol, 178,33 uL, 5 eq), luego la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas. LCMS mostró ~ 40,8% del compuesto deseado y los materiales de partida se consumieron por completo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Xtimate C18 100*30mm*10um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0 %-25 %, 40 minutos). El compuesto 3-[4-fluoro-5-[4-[[1-[2-[(2S)-2-metil-4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]etil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (31,3 mg, 37,40 umol, 18,26% de rendimiento, 99,65% de pureza) se obtuvo como un sólido marrón.

[0403] Síntesis ilustrativa del Compuesto 185

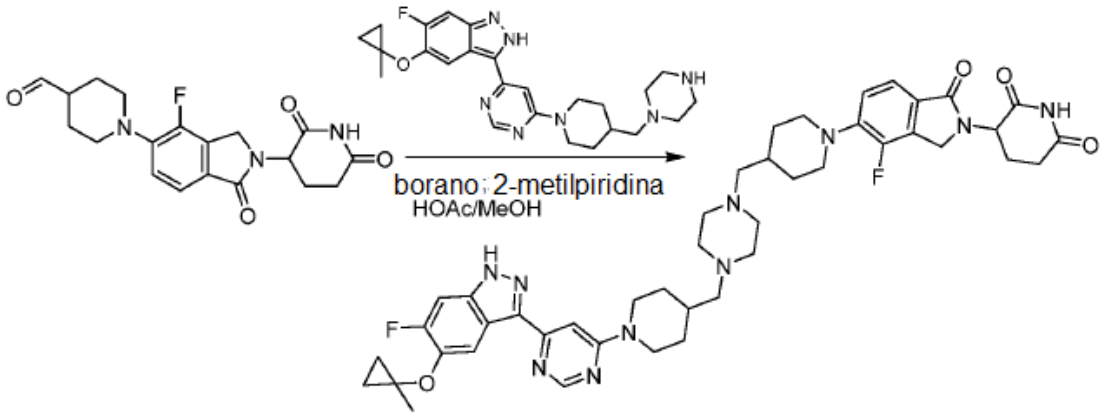


Etapa 1:

A una mezcla de 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-6-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbaldehído (80 mg, 156,41 umol, 73% de pureza, 1 *eq*.) en MeOH (5 mL) y HOAc (0,5 mL) se le agregó una

solución de 6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-3-[6-[4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]pirimidin-4-il]-1H-indazol (78,52 mg, 156,41 umol, 1 *eq*., HCl) y DIEA (20,21 mg, 156,41 umol, 27,24 uL, 1 *eq*.) en MeOH (0,5 mL). Luego se agregó borano;2-metilpiridina (33,46 mg, 312,82 umol, 2 *eq*) a la solución anterior. Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 40 °C durante 12 horas. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar la mayor parte del solvente. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Xtimate C18 100*30mm*10um; fase móvil: [agua (10mM NH_4HCO_3)-ACN]; B %: 20%-70%, 40 minutos) para proporcionar 3-[6-fluoro-5-[4-[[4-[[1-[6-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (50,4 mg, 61,24 umol, 39,16% de rendimiento, 100% de pureza) como un sólido blancuzco.

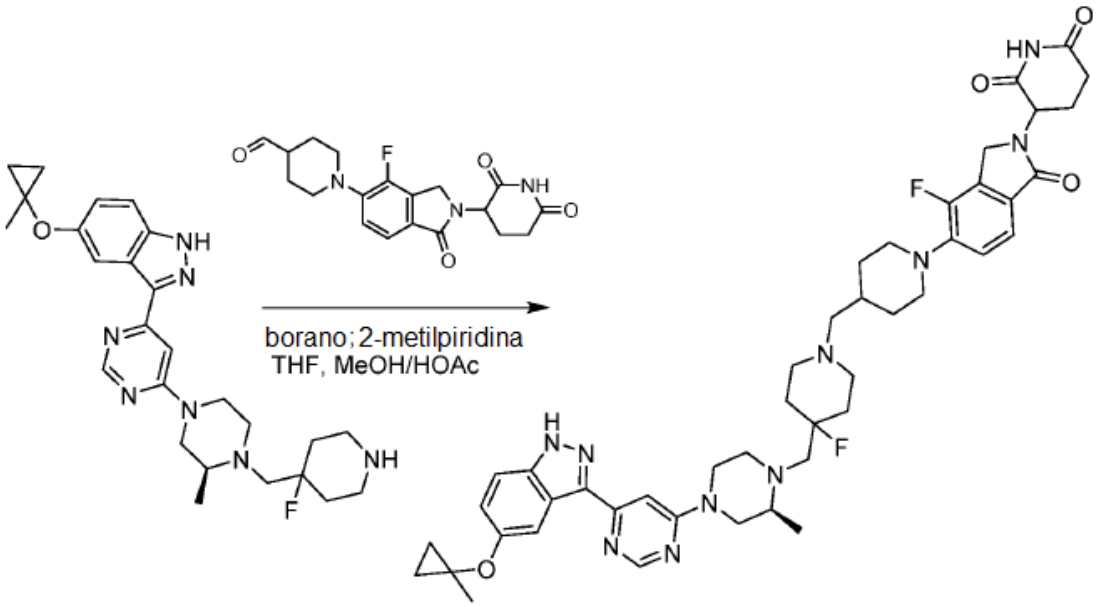
[0404] Síntesis ilustrativa del Compuesto 186



Etapa 1:

A una mezcla de 6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-3-[6-[4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]pirimidin-4-il]-2H-indazol (80,67 mg, 160,70 umol, 1 *eq*., HCl) en HOAC (1 mL) y MeOH(10 mL) se le agregó una solución de 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbaldehído (60 mg, 160,70 umol, 1 *eq*.) y DIEA (62,31 mg, 482,09 umol, 83,97 uL, 3 *eq*.) en MeOH(0,5 mL). Luego se agregó borano;2-metilpiridina (34,38 mg, 321,39 umol, 2 *eq*) a la solución anterior. Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 20 °C durante 16 horas. LCMS mostró el producto deseado. El residuo se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Xtimate C18 100*30mm*10um; fase móvil: [agua (10mM NH_4HCO_3)-ACN];B %: 30%-80%, 40 minutos) para proporcionar 3-[4-fluoro-5-[4-[[4-[[1-[6-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (54,2 mg, 63,52 umol, 39,53% de rendimiento, 96,44% de pureza) como un sólido blanco.

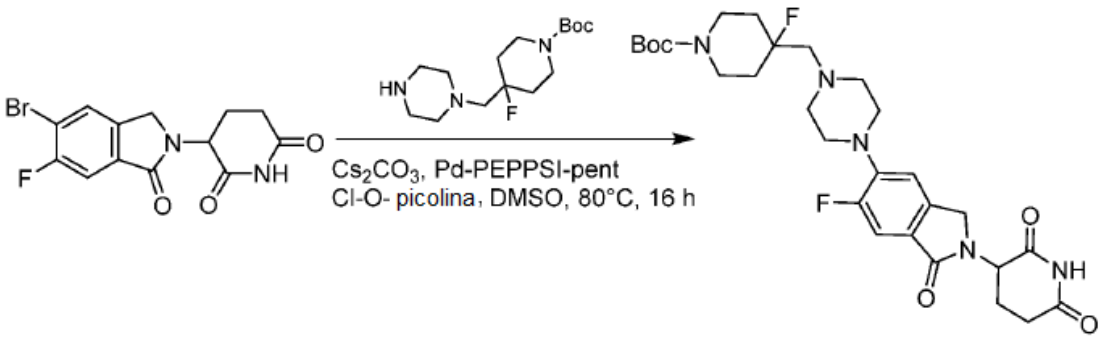
[0405] Síntesis ilustrativa del Compuesto 187



Etapa 1:

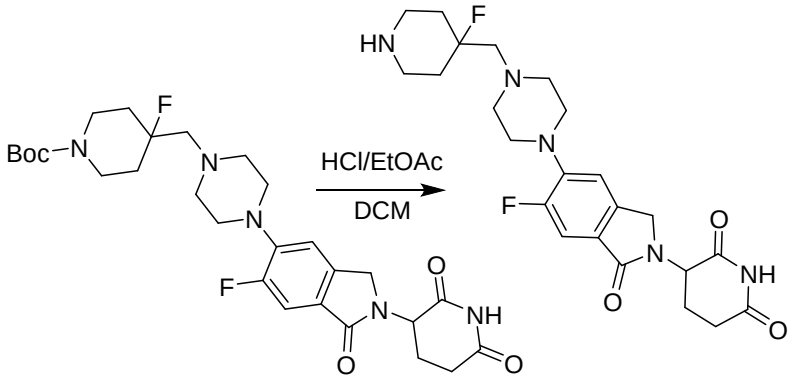
A una mezcla de 3-[6-[(3S)-4-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]-3-metil-piperazin-1-il]pirimidin-4-il]-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (64 mg, 133,45 umol, 1 *eq*.) y 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbaldehído (63,07 mg, 133,45 umol, 79% de pureza, 1 *eq*.) en MeOH (10 mL), AcOH (1 mL) y THF (10 mL) se le agregó borano;2-metilpiridina (28,55 mg, 266,89 umol, 2 *eq*.). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. LCMS mostró la MS deseada. El residuo se vertió en agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL*2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Xtimate C18 100*30mm*10um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN];B %: 0%-35%, 40 minutos) para proporcionar 3-[4-fluoro-5-[4-[[4-fluoro-4-[[(2S)-2-metil-4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (16,6 mg, 19,21 umol, 14,40% de rendimiento, 96,878% de pureza) como un sólido blanco.

[0406] Síntesis ilustrativa del Compuesto 188



Etapa 1:

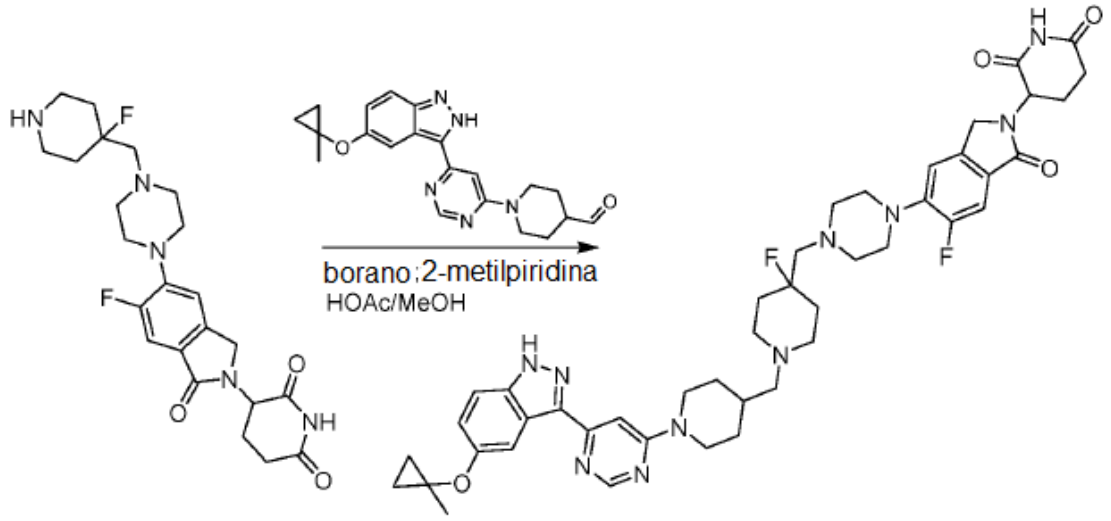
A una solución de 3-(5-bromo-6-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (400 mg, 1,17 mmol, 1 *eq*.) y 4-fluoro-4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (530,12 mg, 1,76 mmol, 1,5 *eq*.) en DMSO (10 mL) se le agregaron Cs_2CO_3 (764,09 mg, 2,35 mmol, 2 *eq*.) y Pd-PEPPSI-pent Cl-O-picolina (100,91 mg, 117,26 umol, 0,1 *eq*.). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C en N_2 durante 12 horas. LCMS y TLC mostraron que la reacción se había completado. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (30 mL *2), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 100% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-6-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-il]metil]-4-fluoro-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (240 mg, 393,15 umol, 33,53% de rendimiento, 92% de pureza) como un sólido gris.



Etapa 2:

A una solución de 4-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-6-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-il]metil]-4-fluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (240 mg, 427,34 umol, 1 *eq*.) en DCM (3 mL) se le agregó HCl/EtOAc (4 M, 4 mL, 37,44 *eq*.). Después de la adición, la reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente y proporcionar 3-[6-fluoro-5-[4-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (220 mg, 384,36 umol, 89,94% de rendimiento, 87% de pureza, HCl) en forma de un sólido de color gris. El producto bruto se utilizó

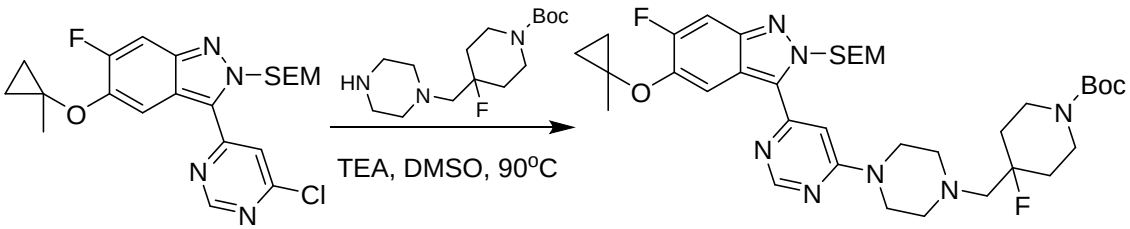
para la siguiente etapa directamente.



Etapa 3:

A una mezcla de 3-[6-fluoro-5-[4-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (90 mg, 157,24 umol, 87% de pureza, 1 *eq*., HCl) en MeOH (10 mL) y HOAc (1 mL) se le agregó una solución de 1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperidin-4-carbaldehído (62 mg, 164,27 umol, 1,04 *eq*.) y DIEA (20,32 mg, 157,24 umol, 27,39 uL, 1 *eq*.) en MeOH (1 mL). Luego se agregó borano;2-metilpiridina (33,64 mg, 314,48 umol, 2 *eq*) a la solución anterior. Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar la mayor parte del solvente. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Xtimate C18 100*30mm*10um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0%-30%, 40 minutos) para proporcionar 3-[6-fluoro-5-[4-[[4-fluoro-1-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (37,3 mg, 45,33 umol, 28,83% de rendimiento, 100% de pureza) como un sólido blancuzco.

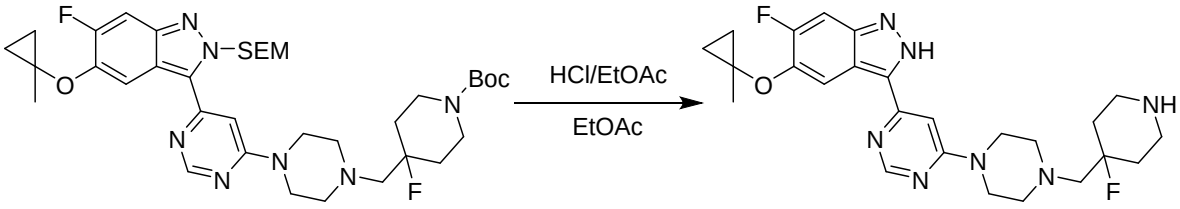
[0407] Síntesis ilustrativa del Compuesto 189



Etapa 1:

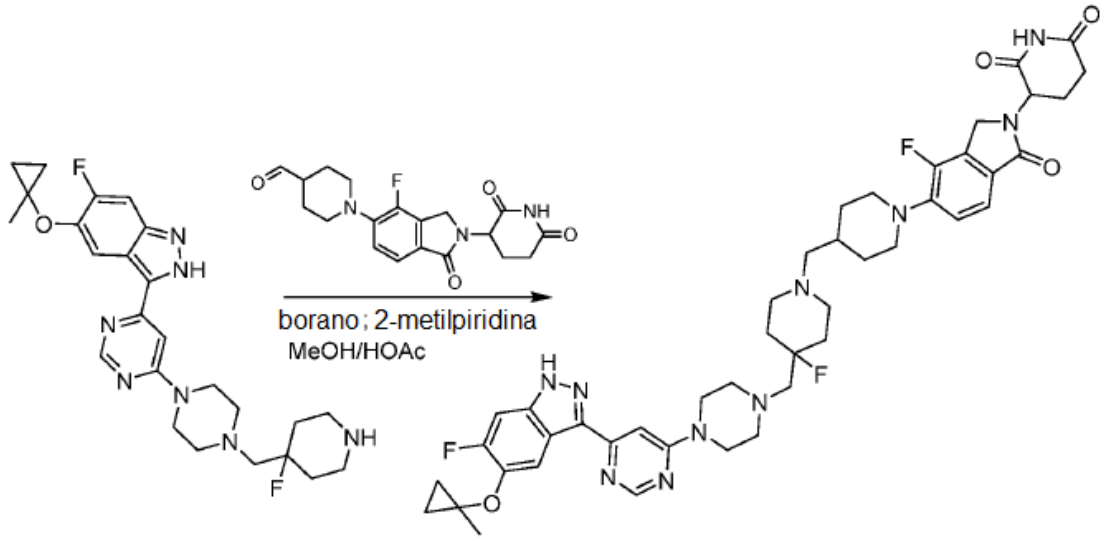
A una mezcla de 2-[[3-(6-cloropirimidin-4-il)-6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)indazol-2-il]metoxi]etil-trimetil-silano (200 mg, 445,44 umol, 1 *eq*.) y 4-fluoro-4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de

terc-butilo (134,26 mg, 445,44 umol, 1 *eq*.) en DMSO (3 mL) se le agregó TEA (135,22 mg, 1,34 mmol, 186,00 uL, 3 *eq*.). La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas. LCMS mostró que había MS deseada. El residuo se vertió en agua (30 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL *2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (12 g, 0-28% (15 minutos) de acetato de etilo en éter de petróleo, 0-28% (10 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-fluoro-4-[[4-[6-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-2-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 226,87 umol, 50,93% de rendimiento, 64,789% de pureza) como una goma amarilla.



Etapa 2:

A una mezcla de 4-fluoro-4-[[4-[6-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-2-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 350,17 umol, 1 *eq*.) en EtOAc (2 mL) se le agregó HCl/EtOAc (4 M, 87,54 uL, 1 *eq*.). La mezcla se agitó a 40 °C durante 2 horas. TLC mostró que la reacción se había completado. El residuo se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 6-fluoro-3-[6-[4-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]piperazin-1-il]pirimidin-4-il]-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (200 mg, en bruto, HCl) como un sólido blanco.

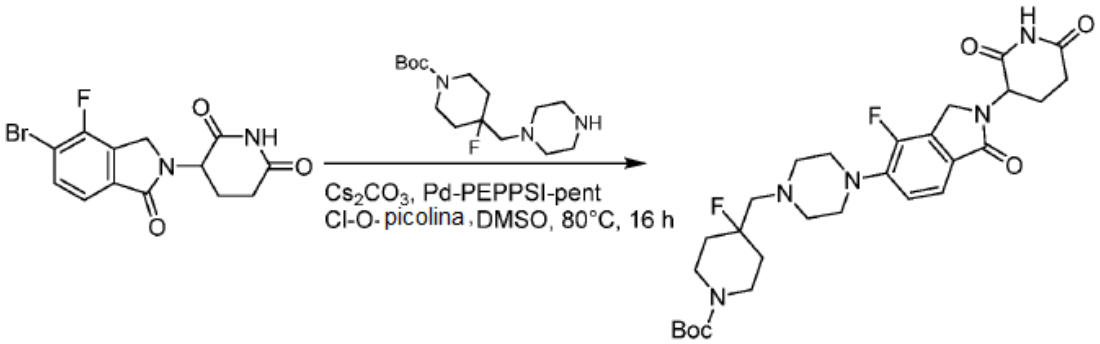


Etapa 3:

A una mezcla de 6-fluoro-3-[6-[4-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]piperazin-1-il]pirimidin-4-il]-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (85 mg, 175,78 umol, 1,38 *eq*.) y 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-

oxo-isoindolin-5-il]piperidina-4-carbaldehído (60 mg, 126,95 umol, 79% de pureza, 1 *eq*.) en MeOH (10 mL), THF (10 mL) y AcOH (1 mL) se le agregó borano;2-metilpiridina (27,16 mg, 253,90 umol, 2 *eq*.). La mezcla se agitó a 40 °C durante 16 horas. LCMS mostró la MS deseada. El residuo se vertió en agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL*2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Xtimate C18 100*30mm*10um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN];B %: 0%-35%, 40 min) para proporcionar 3-[4-fluoro-5-[4-[[4-fluoro-4-[[4-[6-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (55,4 mg, 65,83 umol, 51,86% de rendimiento, 99,927% de pureza) como un sólido blanco.

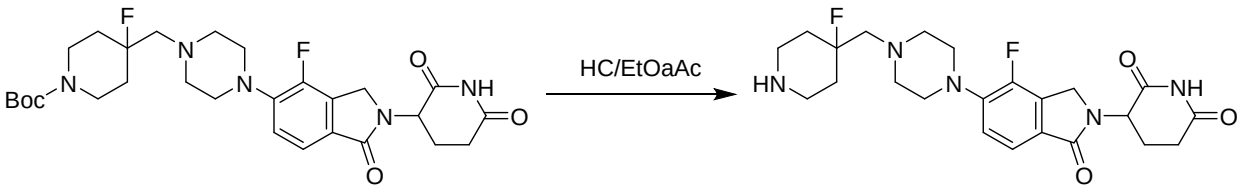
[0408] Síntesis ilustrativa del Compuesto 190



Etapa 1:

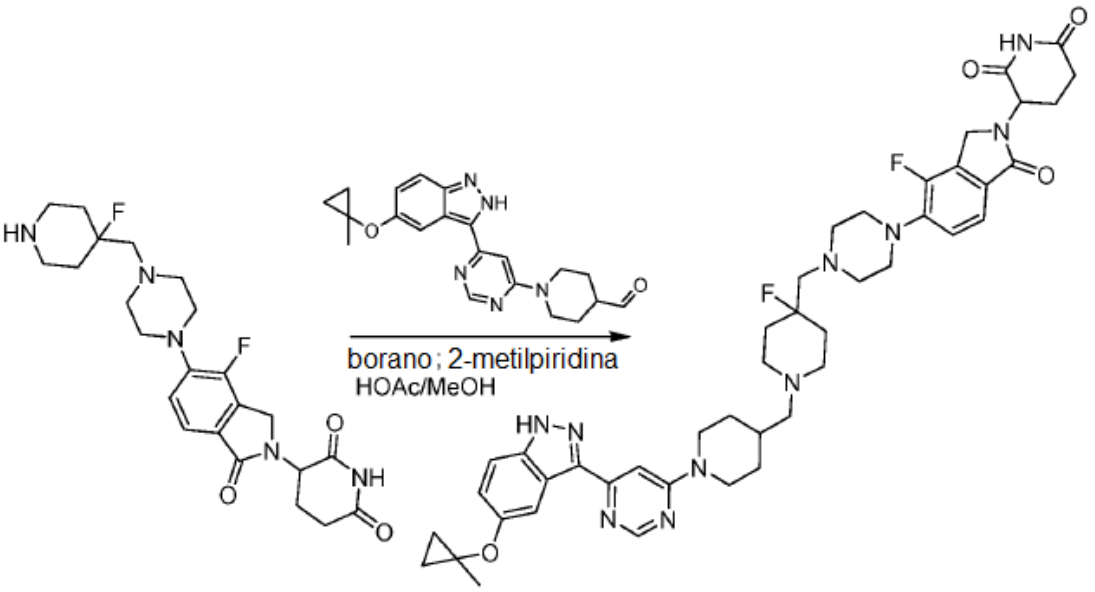
Una mezcla de 3-(5-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (200 mg, 586,28 umol, 1 eq.) , 4-fluoro-4-(piperazin-1-ilmetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (176,71 mg, 586,28 umol, 1 eq.), Cs_2CO_3 (382,04 mg, 1,17 mmol, 2 eq.) y Cl-O-picolina de Pd-PEPPSI-pent (25,23 mg, 29,31 umol, 0,05 eq.) en DMSO (3 mL) se desgasificó y se purgó con N2 durante 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas en una atmósfera de N_2. La LC-MS (EB2049-281-P1B) mostró que el reactivo 1 se consumió por completo. Después de enfriar, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con THF (5 mL) y se lavó con salmuera (5 mL *3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida.

El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; columna ultrarrápida de sílice SepaFlash® de 12 g, eluyente de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo 0~35% a 75 ml/min). 4-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-il]metil]-4-fluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 178,06 umol, 30,37% de rendimiento) como un sólido blanco



Etapa 2:

A una solución de 4-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-il]metil]-4-fluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (95 mg, 169,15 umol, 1 eq.) en DCM (3 mL) se le agregó TFA (57,86 mg, 507,46 umol, 37,57 uL, 3 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La TLC indicó que no quedaba reactivo 1 y se detectó un nuevo punto importante con mayor polaridad. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente. Sin purificación adicional,3-[4-fluoro-5-[4-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (83 mg, 87,97 umol, 52,01% de rendimiento, 61% de pureza, TFA) como un sólido blanco

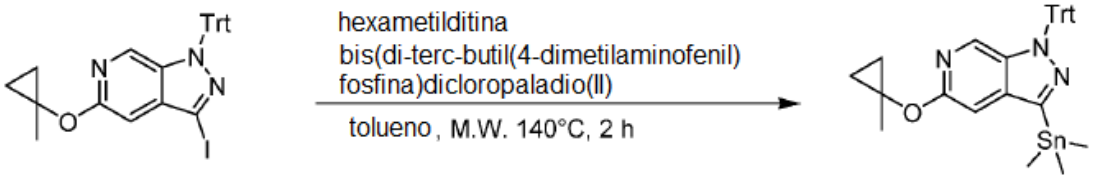


Etapa 3:

A una solución de 1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperidin-4-carbaldehído (33 mg, 87,43 umol, 1 eq.) y 3-[4-fluoro-5-[4-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (50,32 mg, 87,43 umol, 1 eq., TFA) en AcOH (0,5 mL) y MeOH (3 mL) se le agregó borano;2-metilpiridina (18,70 mg, 174,86 umol, 2 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. LC-MS (EB2049-284-P1A) mostró que el reactivo 1 se consumió por completo y se detectó la masa deseada. La mezcla se vertió en agua helada (5 mL) y se extrajo con EtOAc (5 mL X 2). La capa orgánica se lavó con salmuera (5 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC de fase inversa (columna: Xtimate C18 100*30mm*10um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN];B %: 0%-30%, 40 min) para proporcionar 3-[4-fluoro-5-[4-[[4-fluoro-1-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-

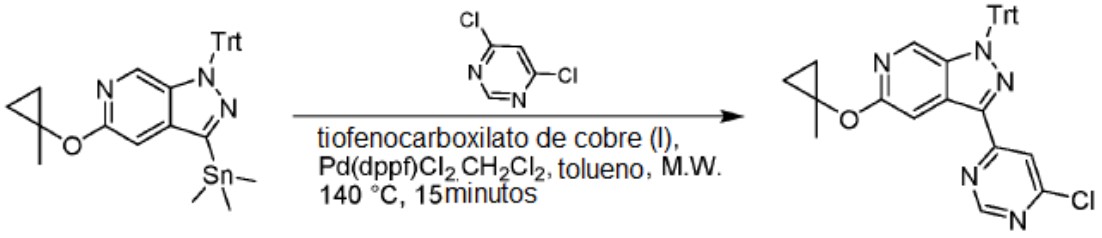
4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (42,4 mg, 51,33 umol, 58,70% de rendimiento, 99,619% de pureza) como un sólido blanco

[0409] Síntesis ilustrativa del Compuesto 191



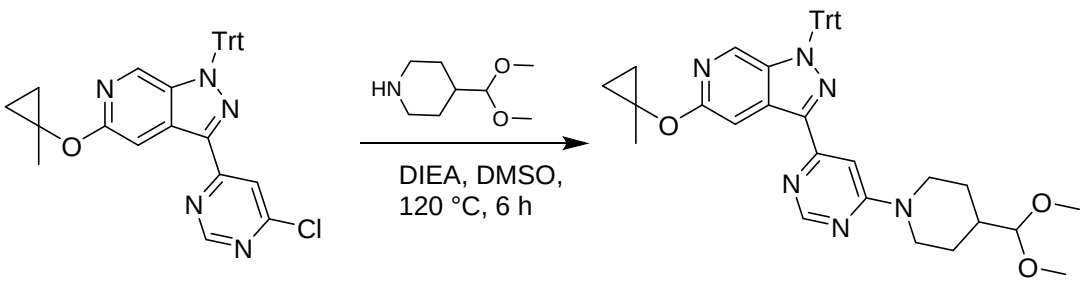
Etapa 1:

A una solución de 3-yodo-5-(1-metilciclopropoxi)-1-tritil-pirazolo[3,4-c]piridina (2 g, 3,59 mmol, 1 *eq*.) en tolueno (20 mL) se le agregó hexametilditina (2,35 g, 7,18 mmol, 1,5 mL, 2 *eq*.) y 4-diterc-butilfosfanil-N,N-dimetil-anilina;dicloropaladio (254 mg, 0,36 mmol, 0,25 mL, 0,1 *eq*.) bajo nitrógeno. La reacción se agitó a 140 °C durante 2 horas en microondas. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) mostró que se detectó una nueva mancha. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se filtró a través de celite. El filtro se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:0 a 10:1). Se obtuvo trimetil-[5-(1-metilciclopropoxi)-1-tritil-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]estannano (1,8 g, 3,03 mmol, 84% de rendimiento) como un aceite amarillo claro.



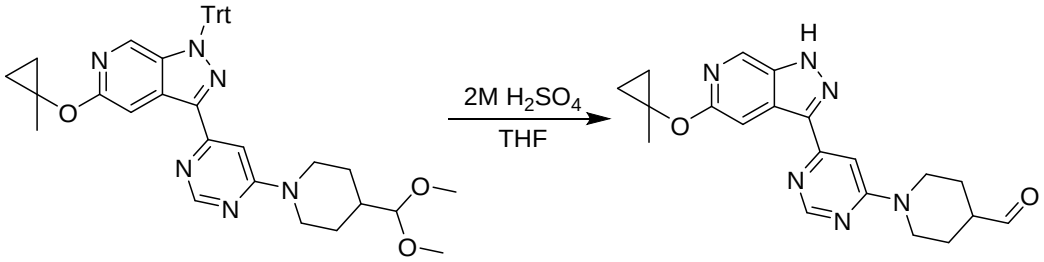
Etapa 2:

A una solución de trimetil-[5-(1-metilciclopropoxi)-1-tritil-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]estannano (300 mg, 0,5 mmol, 1 *eq*.), 4,6-dicloropirimidina (113 mg, 0,76 mmol, 1,5 *eq*.) en tolueno (3 mL) se le agregó tiofeno-2-carboniloxicopper (192 mg, 1,01 mmol, 2 *eq*.) y complejo de dicloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (41 mg, 0,05 mmol, 0,1 *eq*.) en nitrógeno. La reacción se agitó a 140 °C durante 15 minutos en microondas. LCMS mostró que se detectó la MS deseada. La mezcla se filtró y el filtro se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:0 a 5:1). Se obtuvo 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-1-tritil-pirazolo[3,4-c]piridina (140 mg, 0,26 mmol, 51% de rendimiento) como un sólido amarillo claro.



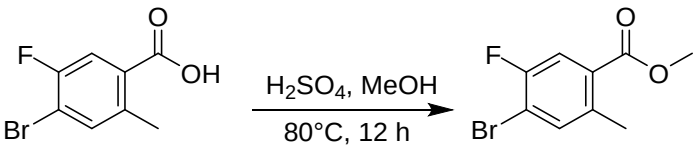
Etapa 3:

A una solución de 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-1-tritil-pirazolo[3,4-c]piridina (120 mg, 0,22 mmol, 1 *eq*.), diisopropiletilamina (85 mg, 0,66 mmol, 0,1 mL, 3 *eq*.) en dimetilsulfóxido (3 mL) se le agregó 4-(dimetoximetil)piperidina (42 mg, 0,26 mmol, 1,2 *eq*.). La mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 6 horas. LCMS mostró que se detectó la MS deseada. La mezcla se vertió en agua (20 mL), la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL*2), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo: acetato de etilo = 2:1). Se obtuvo 3-[6-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]pirimidin-4-il]-5-(1-metilciclopropoxi)-1-tritil-pirazolo[3,4-c]piridina (95 mg, 0,14 mmol, 64% de rendimiento) como un sólido amarillo claro.



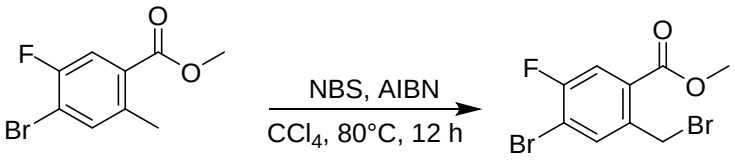
Etapa 4:

A una solución de 3-[6-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]pirimidin-4-il]-5-(1-metilciclopropoxi)-1-tritil-pirazolo[3,4-c]piridina (110 mg, 0,16 mmol, 1 *eq*.) en tetrahidrofurano (3 mL) se agregó solución de ácido sulfúrico (3 M, 1,2 mL, 22,23 *eq*.). La reacción se agitó a 40 °C durante 7 horas. LCMS mostró que se detectó la MS deseada. Se agregó bicarbonato de sodio saturado (50 mL) a la mezcla, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El restablecimiento se utilizó directamente en el siguiente paso. Se obtuvo 1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]pirimidin-4-il]piperidin-4-carbaldehído (60 mg, bruto) como un sólido amarillo claro.



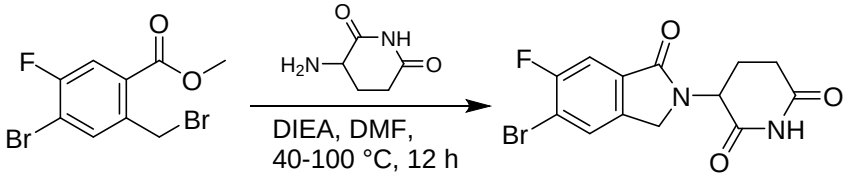
Etapa 5:

A una solución de ácido 4-bromo-5-fluoro-2-metil-benzoico (2 g, 8,58 mmol, 1 *eq*) en metanol (20 mL) se le agregó solución de ácido sulfúrico (421 mg, 4,29 mmol, 0,2 mL, 0,5 *eq*). La reacción se agitó a 80 °C durante 12 horas. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 3:1) mostró que se detectó una nueva mancha. La mezcla se vertió en bicarbonato de sodio saturado (50 mL), la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:0 a 20:1). Se obtuvo 4-bromo-5-fluoro-2-metil-benzoato de metilo (2,3 g, bruto) como un aceite incoloro.



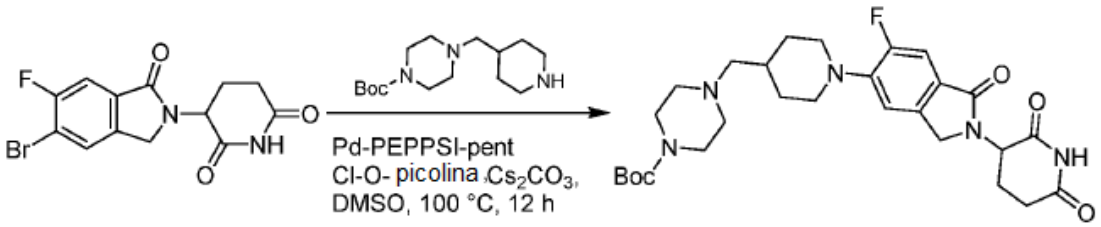
Etapa 6:

A una solución de 4-bromo-5-fluoro-2-metil-benzoato de metilo (2,3 g, 9,31 mmol, 1 *eq*) en tetracloruro de carbono (25 mL) se le agregó N-bromosuccinimida (1,66 g, 9,31 mmol, 1 *eq*) y 2,2-azobisisobutironitrilo (153 mg, 0,93 mmol, 0,1 *eq*). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 12 horas. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) mostró que se detectó una nueva mancha. La mezcla se filtró y la torta de filtrado se lavó con acetato de etilo (20 mL * 2). El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:0 a 20:1). Se obtuvo 4-bromo-2-(bromometil)-5-fluoro-benzoato de metilo (1,9 g, 5,83 mmol, 62% de rendimiento) como un sólido blanco.



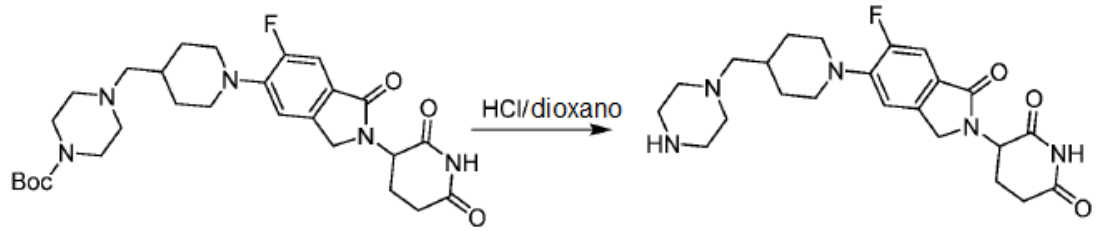
Etapa 7:

A una solución de 4-bromo-2-(bromometil)-5-fluoro-benzoato de metilo (1,9 g, 5,83 mmol, 1 *eq*.), N,N-diisopropiletilamina (3,77 g, 29,14 mmol, 5,08 mL, 5 eq.) en N,N-dimetilformamida (30 mL) se le agregó 3-aminopiperidina-2,6-diona;clorhidrato (1,01 g, 6,12 mmol, 1,05 *eq*.). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1 hora y 100 °C durante 11 horas. LCMS mostró que se detectó la MS deseada. La mezcla se vertió en agua (150 mL), la mezcla se filtró y la torta de filtrado se secó al vacío. La mezcla se trituró con éter de petróleo y acetato de etilo (V/V = 1:1, 20 mL). Se obtuvo 3-(5-bromo-6-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (1,25 g, 3,45 mmol, 59% de rendimiento, 94% de pureza) como un sólido gris.



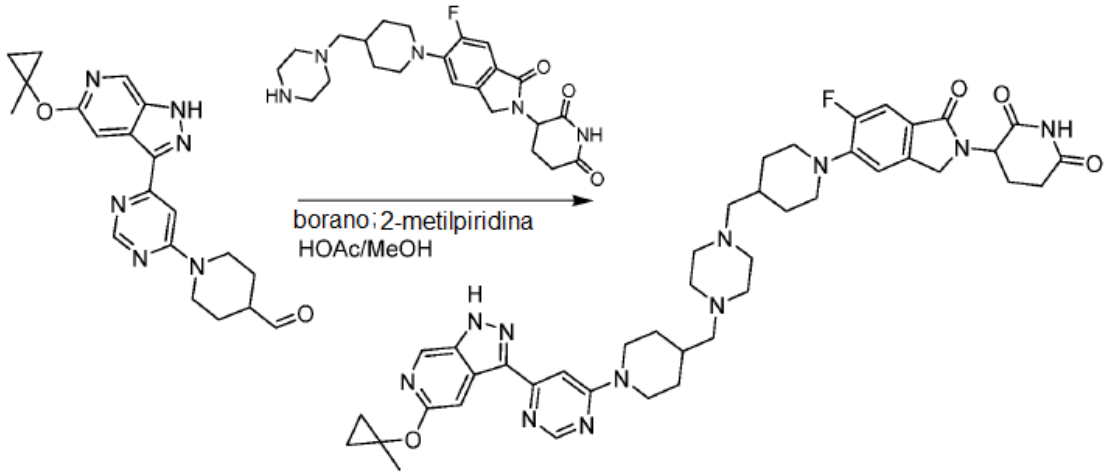
Etapa 8:

A una solución de 3-(5-bromo-6-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0,88 mmol, 1 *eq*.), 4-(4-piperidilmetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (299 mg, 1,06 mmol, 1,2 *eq*.) en dimetilsulfóxido (6 mL) se le agregó carbonato de cesio (573 mg, 1,76 mmol, 2 *eq*.) y Cl-O-picolina de Pd-PEPPSI-pent (85 mg, 0,09 mmol, 0,1 *eq*.) en nitrógeno. La reacción se agitó a 100 °C durante 12 horas. LCMS mostró que se detectó la MS deseada. Se agregó diclorometano (20 mL) y agua (20 mL) a la mezcla, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 mL * 2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano: metanol = 10:1). Se obtuvo 4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-6-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,20 mmol, 23% de rendimiento, 93% de pureza) como un sólido gris.



Etapa 9:

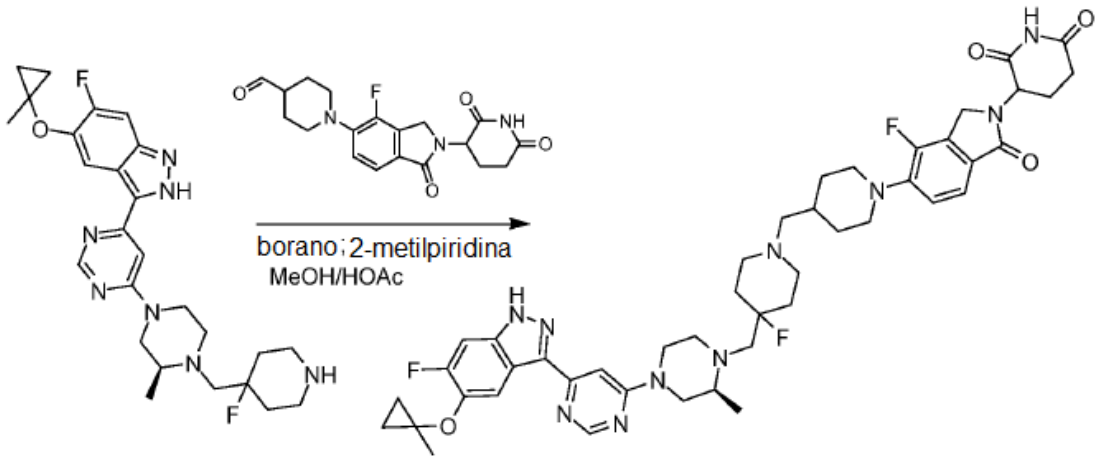
A una solución de 4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-6-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,11 mmol, 1 *eq*.) en diclorometano (1 mL) se le agregó solución de ácido clorhídrico (4 M en dioxano, 2,4 mL, 86,98 *eq*.). La reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora. TLC (diclorometano: metanol= 10:1) mostró que se detectó una nueva mancha. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se utilizó en la siguiente etapa directamente. Se obtuvo 3-[6-fluoro-1-oxo-5-[4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (52 mg, 0,11 mmol, 98% de rendimiento, clorhidrato) como un sólido gris.



Etapa 10:

A una solución de 3-[6-fluoro-1-oxo-5-[4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (51 mg, 0,10 mmol, 1 *eq*, clorhidrato) en metanol (3 mL) se le agregó acetato de sodio (43 mg, 0,53 mmol, 5 *eq*), luego se le agregó 1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]pirimidin-4-il]piperidin-4-carbaldehído (40 mg, 0,10 mmol, 1 *eq*) y ácido acético (0,3 mL). Luego, la mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 horas. Se agregó borano;2-metilpiridina (22 mg, 0,21 mmol, 2 *eq*.) a la mezcla, la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas. LCMS mostró que se detectó la MS deseada. Se agregó acetato de etilo (30 mL) para diluir la mezcla, se agregó agua (20 mL) a la mezcla. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mL*2). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN];B %: 6 %-36 %,10 minutos). Se obtuvo 3-[6-fluoro-5-[4-[[4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (31,1 mg, 0,04 mmol, 34,19% de rendimiento, 99% de pureza, formiato) como un sólido blanco.

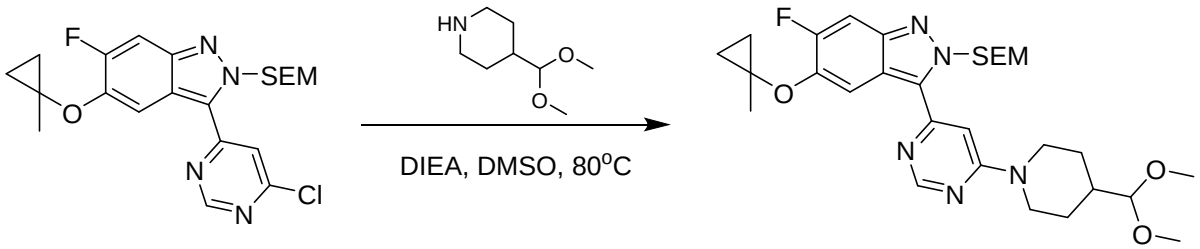
[0410] Síntesis ilustrativa del Compuesto 192



Etapa 1:

A la mezcla de 6-fluoro-3-[6-[(3S)-4-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]-3-metil-piperazin-1-il]pirimidin-4-il]-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (72,64 mg, 102,19 umol, 70% de pureza, 1,07 *eq*.) y 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbaldehído (45 mg, 95,21 umol, 79% de pureza, 1 *eq*.)en HOAC (1 mL) y MeOH (10 mL) se le agitó a 20 °C durante 20 minutos, luego se le agregó borano;2-metilpiridina (20,37 mg, 190,42 umol, 2 *eq*.). Luego, la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas en N_2. LCMS mostró el producto deseado. El residuo se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Xtimate C18 100*30mm*10um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN];B %: 0%-35%, 40 min) para proporcionar 3-[4-fluoro-5-[4-[[4-fluoro-4-[[(2S)-4-[6-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-2-metil-piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (67,6 mg, 77,60 umol, 81,50% de rendimiento, 98,14% de pureza) como un sólido blanco.

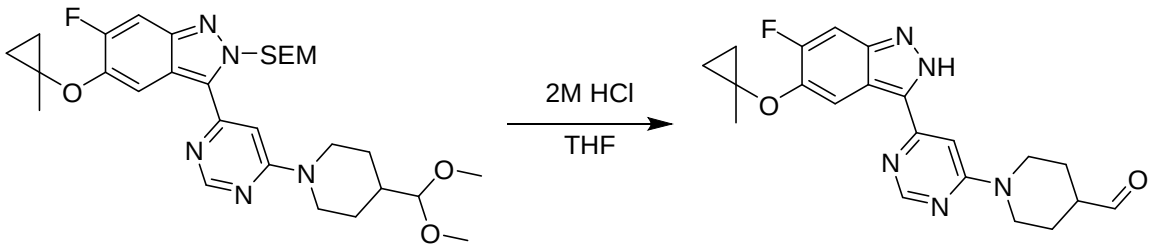
[0411] Síntesis ilustrativa del Compuesto 193



Etapa 1:

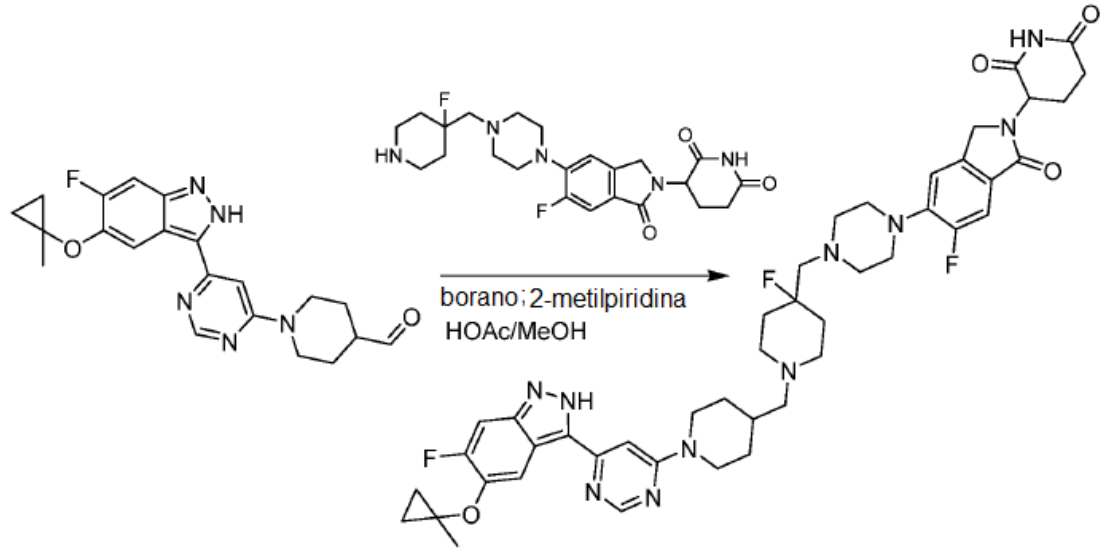
Una mezcla de 2-[[3-(6-cloropirimidin-4-il)-6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)indazol-2-il]metoxi]etil-trimetil-silano (200 mg, 445,44 umol, 1 *eq*.), 4-(dimetoximetil)piperidina (85,11 mg, 534,53 umol, 1,2 *eq*.) en DMSO (5 mL) se agregó DIEA (57,57 mg, 445,44 umol, 77,59 uL, 1 *eq*.), y luego la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas en una atmósfera de N_2. LCMS mostró la masa deseada. TLC

(éter de petróleo: Acetato de etilo=3:1) mostró una nueva mancha principal. El producto resultante se vertió en H_2O (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL*3). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 27% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2-[[3-[6-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]pirimidin-4-il]-6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)indazol-2-il]metoxi]etil-trimetil-silano (210 mg, 367,29 umol, 82,45% de rendimiento) como un aceite amarillo.



Etapa 2:

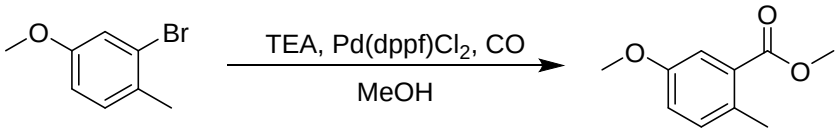
A una solución de 2-[[3-[6-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]pirimidin-4-il]-6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)indazol-2-il]metoxi]etil-trimetil-silano (210 mg, 367,29 umol, 1 *eq*.) en THF (10 mL) se le agregó HCl (2 M, 2 mL, 10,89 *eq*.). Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 60 °C durante 2 horas. LCMS mostró la MS deseada. Después de enfriar, el residuo se vertió en $NaHCO_3$ para ajustar el pH=7-8 y se lavó con agua (20 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL*3). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro concentrado al vacío para proporcionar 1-[6-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperidina-4-carbaldehído (140 mg, 343,42 umol, 93,50% de rendimiento, 97% de pureza) como un aceite incoloro



Etapa 3:

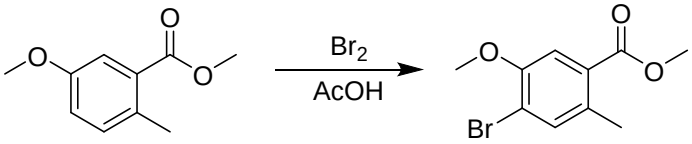
Una mezcla de 1-[6-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperidina-4-carbaldehído (70 mg, 177,02 umol, 1 *eq*.), 3-[6-fluoro-5-[4-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (81,70 mg, 177,02 umol, 1 *eq*.) en MeOH (10 mL) y AcOH (2 mL) se agregó borano;2-metilpiridina (37,87 mg, 354,05 umol, 2 *eq*.) y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La LCMS mostró la MS deseada. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Xtimate C18 100*30mm*10um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN];B %: 0%-35%, 40 min) para proporcionar 3-[6-fluoro-5-[4-[[4-fluoro-1-[[1-[6-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (41,4 mg, 47,75 umol, 26,98% de rendimiento, 97% de pureza) como un sólido blanco.

[0412] Síntesis ilustrativa del Compuesto 194



Etapa 1:

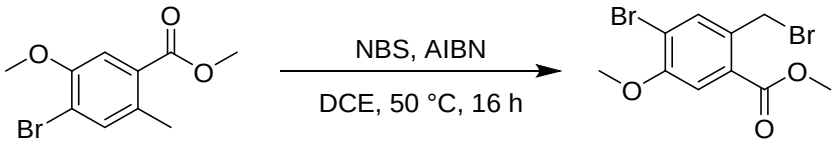
A una solución de 2-bromo-4-metoxi-1-metil-benceno (19 g, 94,50 mmol, 1 *eq*.) en MeOH (50 mL) se le agregó Pd(dppf)Cl2 (3,46 g, 4,72 mmol, 0,05 *eq*.) y TEA (28,69 g, 283,50 mmol, 39,46 mL, 3 *eq*.) en N_2. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con CO varias veces. La mezcla se agitó bajo CO (3 MPa) a 100 °C durante 96 horas. TLC mostró que la reacción se había completado. El residuo se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (80 g, 0-3% (15 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 3% (15 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 5-metoxi-2-metil-benzoato de metilo (15,5 g, 86,02 mmol, 91,02% de rendimiento) como un aceite incoloro.



Etapa 2:

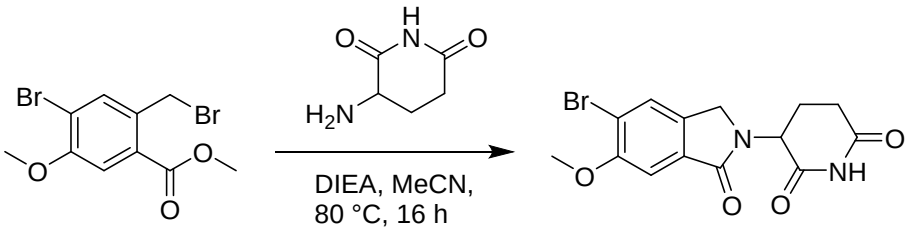
A una solución de 5-metoxi-2-metil-benzoato de metilo (5 g, 27,75 mmol, 1 *eq*) en AcOH (50 mL) se le agregó Br2 (8,87 g, 55,49 mmol, 2,86 mL, 2 *eq*). Después de la adición, la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se inactivó con $Na_2S_2O_3$ saturado (60 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante

cromatografía en gel de sílice (80 g, 0-3% (20 minutos) de acetato de etilo en éter de petróleo, 3% (10 minutos) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-bromo-5-metoxi-2-metil-benzoato de metilo (1,1 g, 3,64 mmol, 13,13% de rendimiento, 85,784% de pureza) como un sólido blanco.



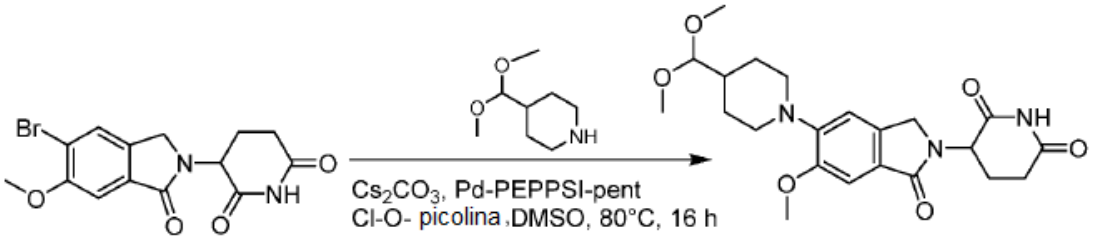
Etapa 3:

A una mezcla de 4-bromo-5-metoxi-2-metil-benzoato de metilo (450 mg, 1,74 mmol, 1 *eq*.) en DCE (10 mL) se le agregó NBS (370,95 mg, 2,08 mmol, 1,2 *eq*.) y AIBN (57,04 mg, 347,36 umol, 0,2 *eq*.) en N_2 a 20 °C. Después, la mezcla se agitó a 50 °C durante 16 horas. TLC mostró un nuevo punto importante. El residuo se vertió en agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL*2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (20 g, 0-3% (12 minutos) de acetato de etilo en éter de petróleo, 0-3% (12 minutos) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-bromo-2-(bromometil)-5-metoxi-benzoato de metilo (200 mg, 591,73 umol, 34,07% de rendimiento) como un sólido blanco.



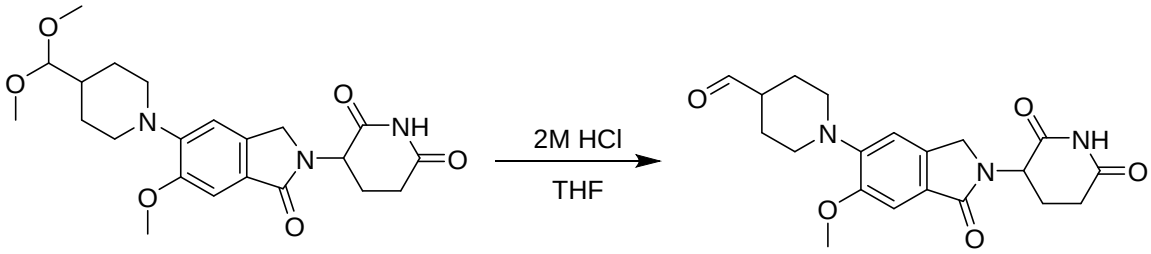
Etapa 4:

A una mezcla de 4-bromo-2-(bromometil)-5-metoxi-benzoato de metilo (200 mg, 591,73 umol, 1 *eq*.) y 3-aminopiperidin-2,6-diona (113,73 mg, 887,59 umol, 1,5 *eq*.) en MeCN (3 mL) se le agregó DIEA (229,43 mg, 1,78 mmol, 309,21 uL, 3 *eq*.). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. LCMS mostró que había MS deseada. El residuo se vertió en agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL*2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante prep. HPLC (columna: Xtimate C18 150*40mm*10um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN];B %: 20%-50%, 10min) para proporcionar 3-(5-bromo-6-metoxi-1-oxo-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (88 mg, 249,17 umol, 42,11% de rendimiento) como un sólido gris.



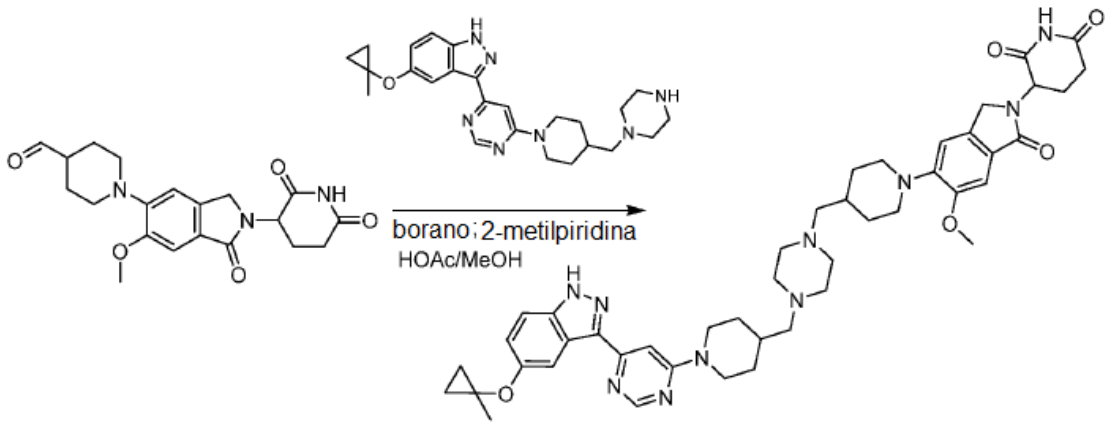
Etapa 5:

A una solución de 3-(5-bromo-6-metoxi-1-oxo-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (88 mg, 249,17 umol, 1 *eq*.) y 4-(dimetoximetil)piperidina (79,35 mg, 498,35 umol, 2 *eq*.) en DMSO (5 mL) se le agregó Pd-PEPPSI-pent Cl-O-picolina (21,43 mg, 24,92 umol, 0,1 *eq*.) y Cs2CO3 (162,37 mg, 498,35 umol, 2 *eq*.) en N_2. Después de la adición, la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas en N_2. LCMS mostró que había MS deseada. El residuo se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (12 g, 0-100% (20 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 0-15%(10 min)de metanol en diclorometano, 15%(10 min)de metanol en diclorometano) para proporcionar 3-[5-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-6-metoxi-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (50 mg, 63,73 umol, 25,58% de rendimiento, 55% de pureza) como un sólido blanco.



Etapa 6:

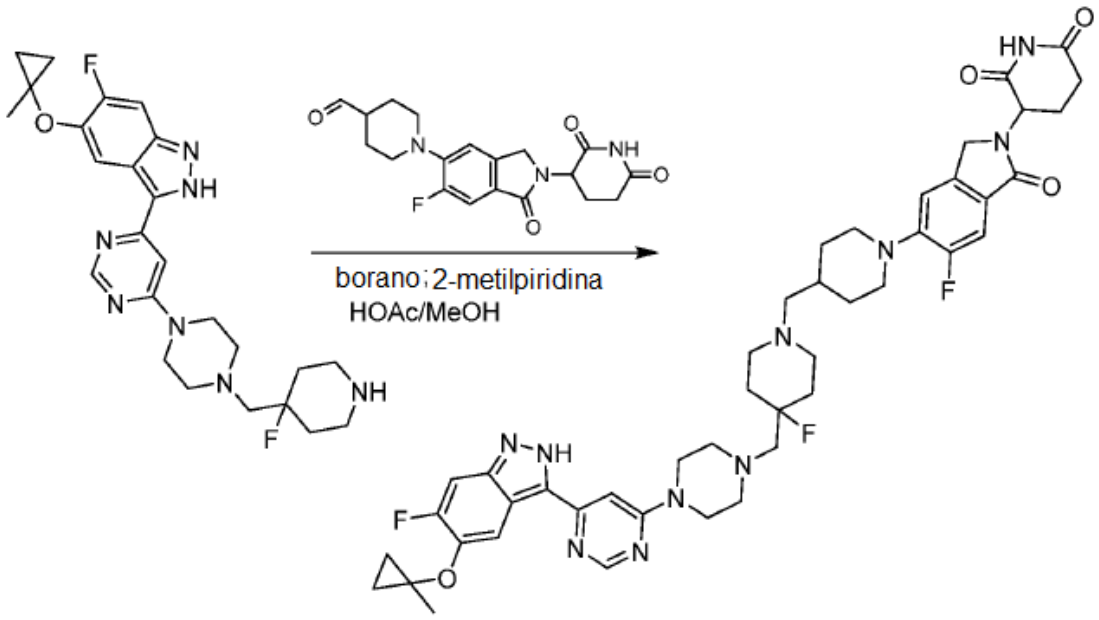
A una solución de 3-[5-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-6-metoxi-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (50 mg, 115,88 umol, 1 *eq*.) en THF (2 mL) se le agregó HCl (2 M, 972,11 uL, 16,78 *eq*.). Después de la adición, la reacción se agitó a 20 °C durante 16 horas. LCMS mostró que había MS deseada. Al residuo se le añadió $NaHCO_3$ para ajustar el pH=7-8. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL*2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-6-metoxi-1-oxo-isoindolin-5-il]piperidina-4-carbaldehído (55 mg, bruto) como un sólido blanco.



Etapa 7:

A una solución de 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-6-metoxi-1-oxo-isoindolin-5-il]piperidina-4-carbaldehído (55 mg, 71,35 umol, 50% de pureza, 1 *eq*.) y 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[6-[4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]pirimidin-4-il]-1H-indazol (35,13 mg, 78,49 umol, 1,1 *eq*.) en MeOH (10 mL), THF (10 mL) y AcOH (1 mL) se le agregó borano;2-metilpiridina (15,26 mg, 142,70 umol, 2 *eq*.). Después de la adición, la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. LCMS mostró la MS deseada. El residuo se vertió en agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL*2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Xtimate C18 100*30mm*10um; fase móvil: [agua (0,1 %TFA)-ACN];B %: 0%-50%, 40 min) para proporcionar 3-[6-metoxi-5-[4-[[4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (22,3 mg, 26,63 umol, 37,32% de rendimiento, 97,547% de pureza) como un sólido blanco.

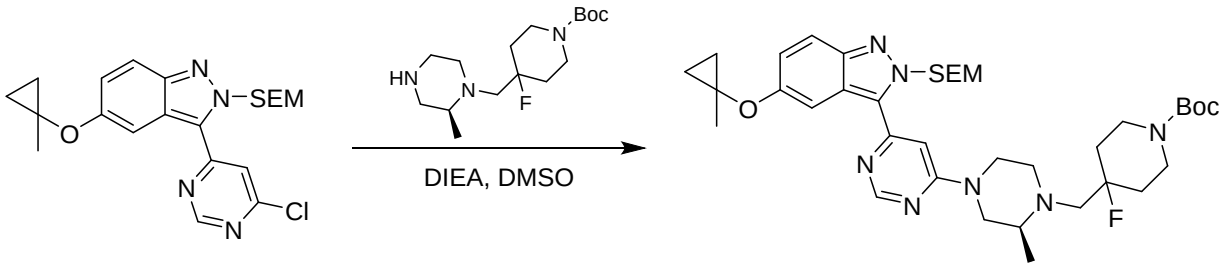
[0413] Síntesis ilustrativa del Compuesto 195



Etapa 1:

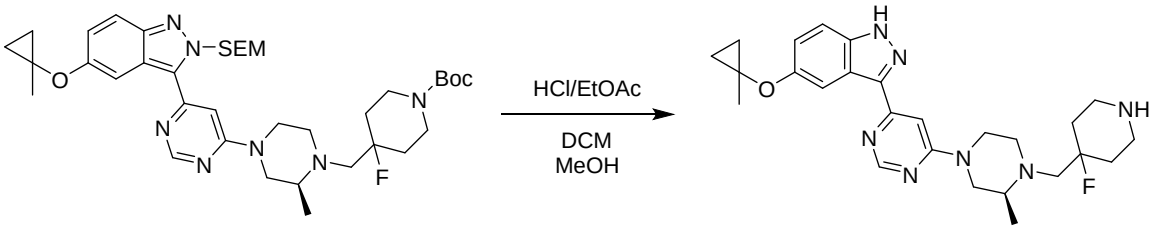
A una mezcla de 6-fluoro-3-[6-[4-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]piperazin-1-il]pirimidin-4-il]-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (85 mg, 175,78 umol, 1 *eq*) y 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-6-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbaldehído (65,63 mg, 175,78 umol, 1 *eq*) en THF (10 mL), MeOH (10 mL) y AcOH (1 mL) se le agregó borano;2-metilpiridina (37,60 mg, 351,56 umol, 2 *eq*). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. LCMS mostró que había MS deseada. El residuo se vertió en agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL*2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Xtimate C18 100*30mm*10um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0%-35%, 40 min) para proporcionar 3-[6-fluoro-5-[4-[[4-fluoro-4-[[4-[6-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (38,3 mg, 45,47 umol, 25,87% de rendimiento, 99,834% de pureza) como un sólido blanco.

[0414] Síntesis ilustrativa del Compuesto 196



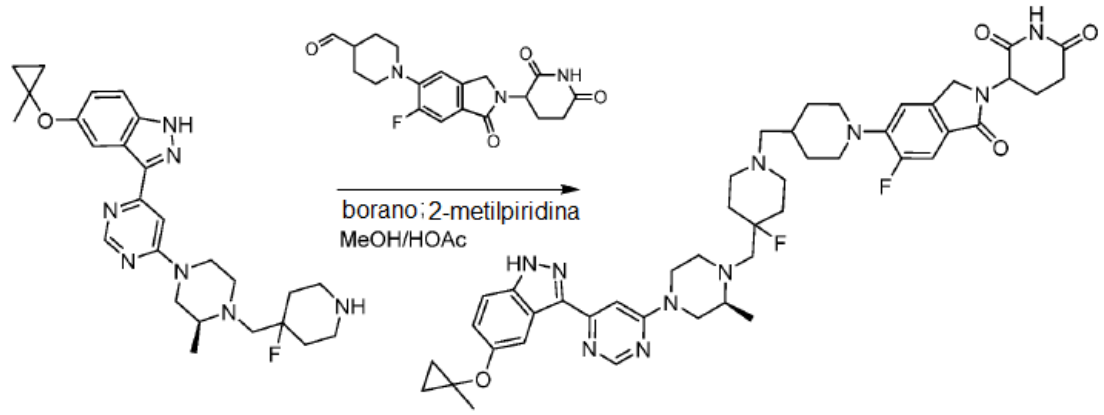
Etapa 1:

A una solución de 4-fluoro-4-[[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (109,78 mg, 348,03 umol, 1,2 eq.) y 2-[[3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)indazol-2-il]metoxi]etil-trimetil-silano (150 mg, 348,03 umol, 1 eq.) en DMSO (2 mL) se le agregó TEA (105,65 mg, 1,04 mmol, 145,32 uL, 3 eq.). Luego, la reacción se agitó a 90 °C durante 1 hora. LCMS mostró que se detectó un pico con la masa deseada. La mezcla de reacción se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con diclorometano (15 mL *3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 30% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-fluoro-4-[[(2S)-2-metil-4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 262,83 umol, 75,52% de rendimiento, 93,3% de pureza) como un aceite amarillo claro



Etapa 2:

A una mezcla de 4-fluoro-4-[[(2S)-2-metil-4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 281,70 umol, 1 eq.) en DCM (1 mL) y MeOH (1 mL) se le agregó HCl/EtOAc (4 M, 2 mL, 28,40 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. LCMS mostró que se detectó un pico con la masa deseada. La mezcla se concentró a presión reducida a 45 °C para proporcionar 4-fluoro-4-[[(2S)-2-metil-4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 262,83 umol, 75,52% de rendimiento, 93,3% de pureza) como un aceite amarillo claro.



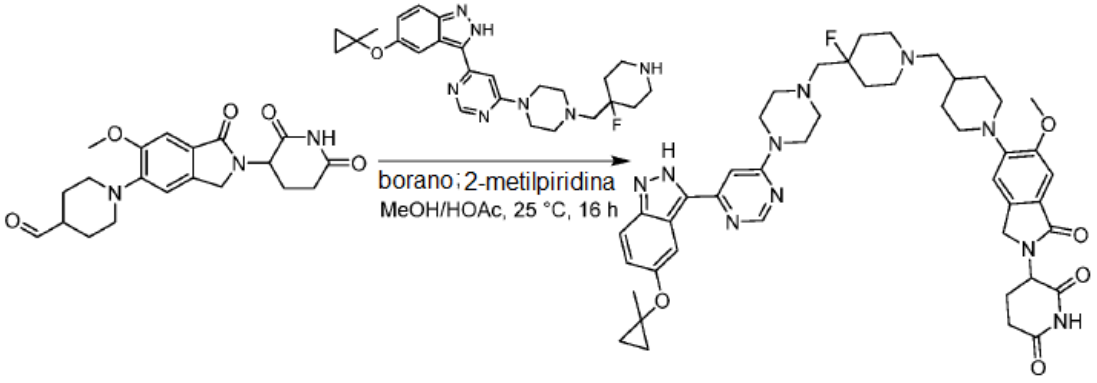
Etapa 3:

A la mezcla de 3-[6-[(3S)-4-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]-3-metil-piperazin-1-il]pirimidin-4-il]-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (38,90 mg, 56,78 umol, 70% de pureza, 1,07 *eq*.) y 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbaldehído (25 mg, 52,90 umol, 79% de pureza, 1 *eq*.)en HOAC (1 mL) y MeOH (10 mL) se le agitó a 20 °C durante 20 minutos, luego se le agregó borano;2-metilpiridina (11,32 mg, 105,80 umol, 2 *eq*.). Luego, la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas en N_2. LCMS mostró el producto deseado. El residuo se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Xtimate C18 100*30mm*10um; fase móvil: [agua (10mM NH_4HCO_3)-ACN]; B %: 10%-80%, 40 min) para proporcionar 3-[4-fluoro-5-[4-[[4-fluoro-4-[[(2S)-2-metil-4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (18,4 mg, 21,61 umol, 40,85% de rendimiento, 98,3% de pureza) como un sólido blanco.

[0415] Síntesis ilustrativa del Compuesto 197

Se preparó el compuesto **197** de manera análoga al compuesto **196** partiendo de 2-[[3-(6-cloropirimidin-4-il)-6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)indazol-2-il]metoxi]etil-trimetil-silano como material de partida.

[0416] Síntesis ilustrativa del Compuesto 198



<u>Etapa 1:</u>

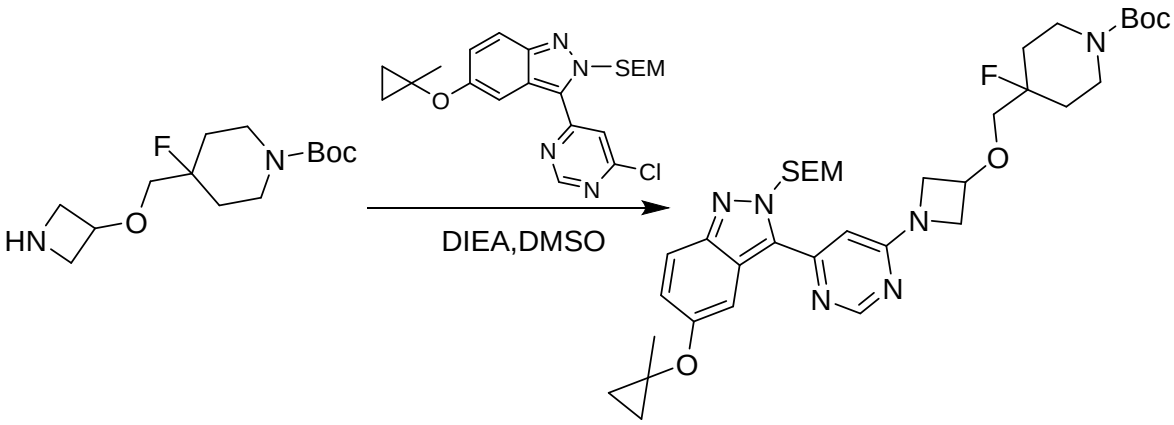
A una solución de 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-6-metoxi-1-oxo-isoindolin-5-il]piperidina-4-carbaldehído (90 mg, 168,13 umol, 72% de pureza, 1 *eq*.) y 3-[6-[4-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]piperazin-1-il]pirimidin-4-il]-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (78,28 mg, 168,13 umol, 1 *eq*.) en MeOH (10 mL), THF (10 mL) y AcOH (1 mL) se le agregó borano;2-metilpiridina (35,97 mg, 336,26 umol, 2 *eq*.). Después de la adición, la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. LCMS mostró la MS deseada. El residuo se vertió en agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL*2), se secó con Na2SO4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante prep. HPLC (El

residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Xtimate C18 100*30mm*10um; fase móvil: [agua (0,1 %TFA)-ACN];B %: 0%-50%, 40 minutos) para proporcionar 3-[5-[4-[[4-fluoro-4-[[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-6-metoxi-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (31 mg, 36,05 umol, 21,44% de rendimiento, 97,108% de pureza) como un sólido blanco.

[0417] Síntesis ilustrativa del Compuesto 199

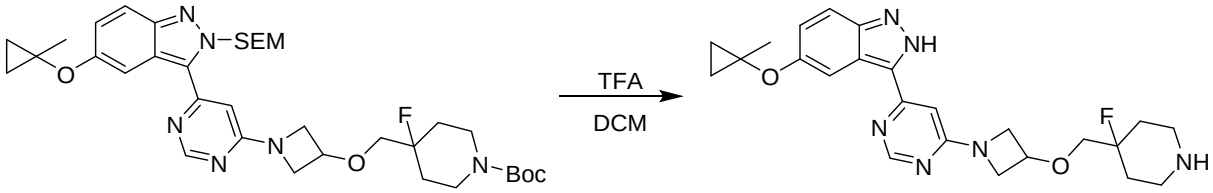
Se preparó el compuesto **199** de una manera análoga al compuesto **190** usando 1-[6-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperidina-4-carbaldehído en la etapa final.

[0418] Síntesis ilustrativa del Compuesto 200



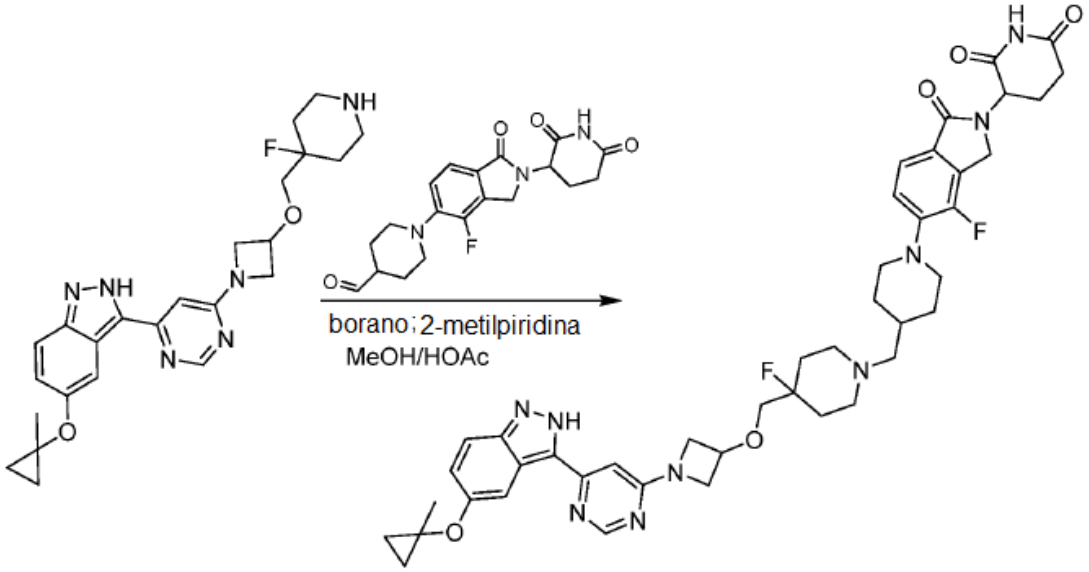
Etapa 1:

A una mezcla de 4-(azetidin-3-iloximetil)-4-fluoro-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 520,19 umol, 1 *eq*.) y 2-[[3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)indazol-2-il]metoxi]etil-trimetil-silano (200 mg, 464,03 umol, 8,92e-1 *eq*.) en DMSO (5 mL) se le agregó TEA (52,64 mg, 520,19 umol, 72,40 uL, 1 *eq*.). La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas. LCMS mostró que había MS deseada. El residuo se vertió en agua (30 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL*2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (12 g, 0-40% (15 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 40% (10 minutos) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-fluoro-4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]pirimidin-4-il]azetidin-3-il]oximetil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 343,05 umol, 65,95% de rendimiento, 93,707% de pureza) como un sólido marrón.



Etapa 2:

A una mezcla de 4-fluoro-4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]pirimidin-4-il]azetidin-3-il]oximetil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (150 mg, 219,65 umol, 1 *eq*.) en EtOAc (4 mL) se le agregó HCl/EtOAc (4 M, 4 mL, 72,84 *eq*.). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. TLC mostró que la reacción se había completado. El residuo se concentró al vacío para proporcionar 3-[6-[3-[(4-fluoro-4-piperidil)metoxi]azetidin-1-il]pirimidin-4-il]-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (112 mg, en bruto, HCl) como un sólido amarillo.

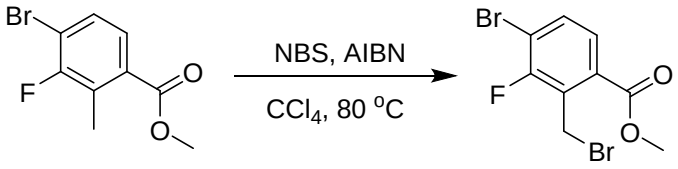


Etapa 3:

A una mezcla de 3-[6-[3-[(4-fluoro-4-piperidil)metoxi]azetidin-1-il]pirimidin-4-il]-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (99 mg, 218,77 umol, 1,36 *eq*.) y 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperidina-4-carbaldehído (60 mg, 160,70 umol, 1 *eq*.) en MeOH (10 mL), THF (10 mL) y AcOH (1 mL) se le agregó borano; 2-metilpiridina (34,38 mg, 321,39 umol, 2 *eq*.). La mezcla se agitó a 40 °C durante 16 horas. LCMS mostró la MS deseada. El residuo se vertió en agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL*2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN];B %: 0%-35%, 40 min) para proporcionar 3-[4-fluoro-5-[4-[[4-fluoro-4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]azetidin-3-il]oximetil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (58 mg, 70,71 umol, 44,00% de rendimiento, 98,738% de

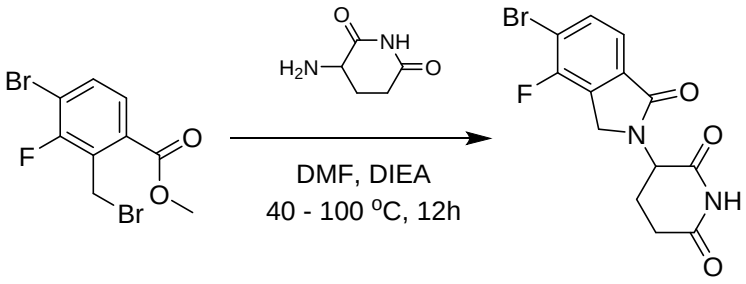
pureza) como un sólido blanco.

[0419] Síntesis ilustrativa del Compuesto 201



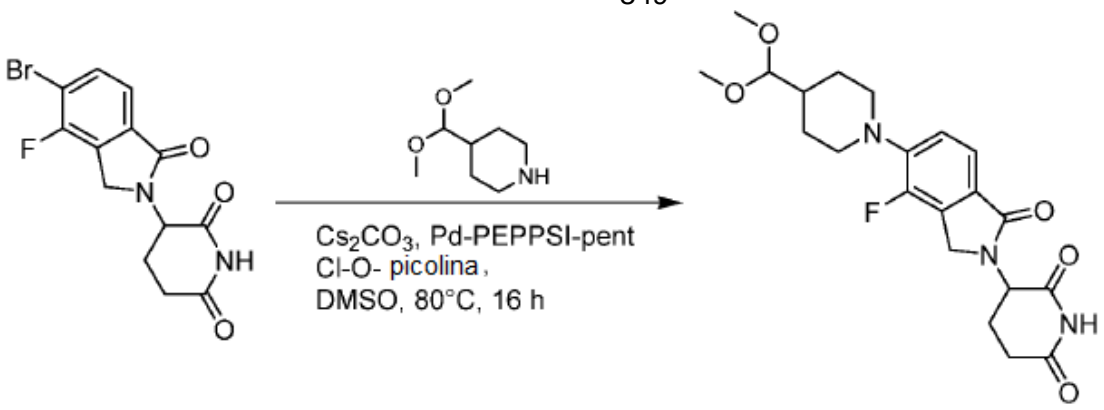
Etapa 1:

A una solución de 4-bromo-3-fluoro-2-metil-benzoato de metilo (2 g, 8,10 mmol, 1 *eq*) en CCl_4 (20 mL) se le agregó AIBN (133 mg, 0,81 mmol, 0,1 *eq*) y NBS (1,44 g, 8,10 mmol, 1 *eq*). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. La LC-MS mostró que quedaba una pequeña cantidad de material de partida, el compuesto deseado se detectó como el producto principal. La mezcla de reacción se dividió entre 30 mL de agua y 60 mL de DCM (20 mL * 3). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO2, éter de petróleo/ acetato de etilo = 10/1 a 6/1). El compuesto 4-bromo-2-(bromometil)-3-fluoro-benzoatode metilo (2,3 g, 7,06 mmol, 87 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo.



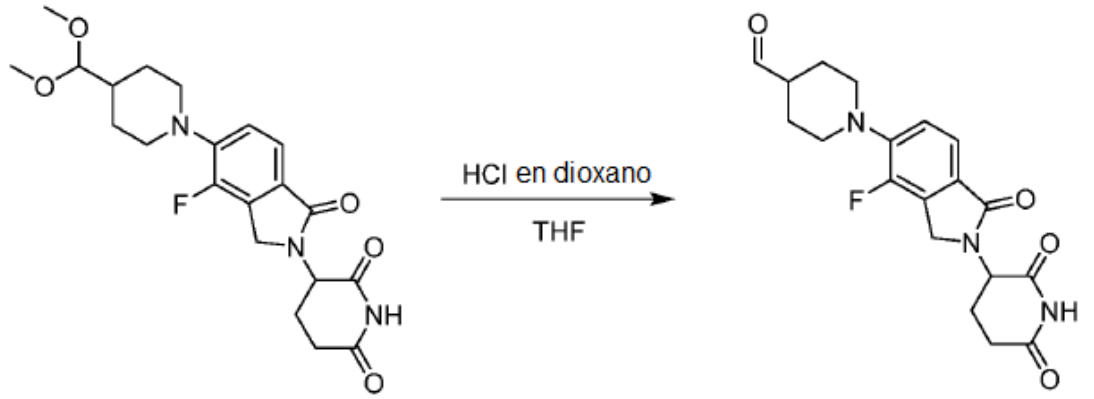
Etapa 2:

A una solución de 3-aminopiperidina-2,6-diona (904 mg, 5,49 mmol, 7,78e-1 *eq*., HCl) en DMF (25 mL) se le agregó DIEA (4,56 g, 35,28 mmol, 6,15 mL, 5 *eq*.) y se agitó durante 30 minutos, luego se agregó 4-bromo-2-(bromometil)-3-fluoro-benzoato de metilo (2,3 g, 7,06 mmol, 1 *eq*.). La mezcla se agitó a 100 °C durante 11,5 horas. LC-MS mostró que no quedaba material de partida, se detectó el compuesto deseado como el producto principal. La mezcla de reacción se vertió en agua fría (60 mL), se formó el precipitado. La mezcla se filtró y la torta de filtrado se secó al vacío. La mezcla se trituró con PE y metil-terc-butil éter (V/V = 1: 1, 20 mL). El compuesto 3-(5-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (1,4 g, 4,10 mmol, 58% de rendimiento) se obtuvo como un sólido gris.



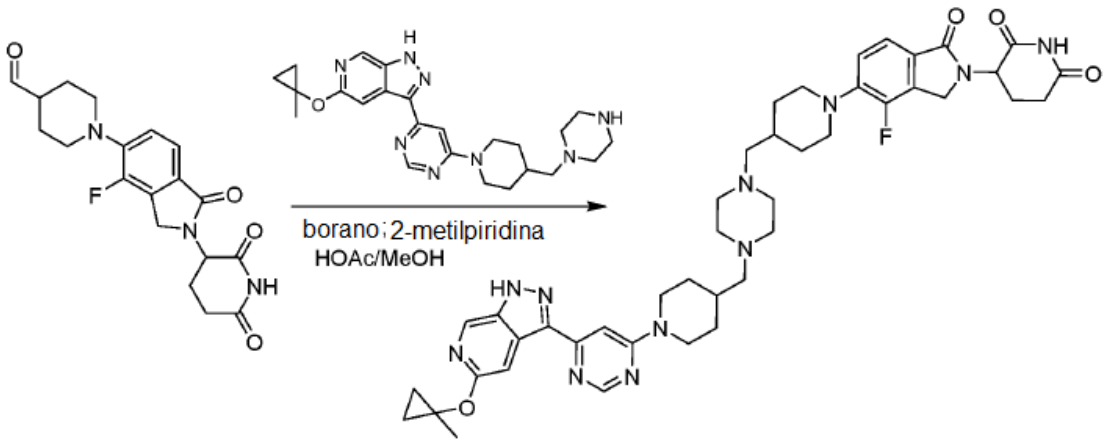
Etapa 3:

A una solución de 3-(5-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 0,88 mmol, 1 *eq*.), 4-(dimetoximetil)piperidina (168 mg, 1,06 mmol, 1,2 *eq*.) en DMSO (6 mL) se le agregaron Cs_2CO_3 (573 mg, 1,76 mmol, 2 *eq*.) y PD-PEPPSI (86 mg, 0,088 mmol, 0,1 *eq*.). La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 h. LC-MS mostró que se detectó el compuesto deseado. La mezcla de reacción se dividió entre 6 mL de agua y 36 mL de EtOAc (12 mL * 3). La fase orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna mediante TLC preparativa (SiO2, DCM: MeOH = 10: 1). El compuesto 3-[5-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (130 mg, 0,31 mmol, 35% de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo.



Etapa 4:

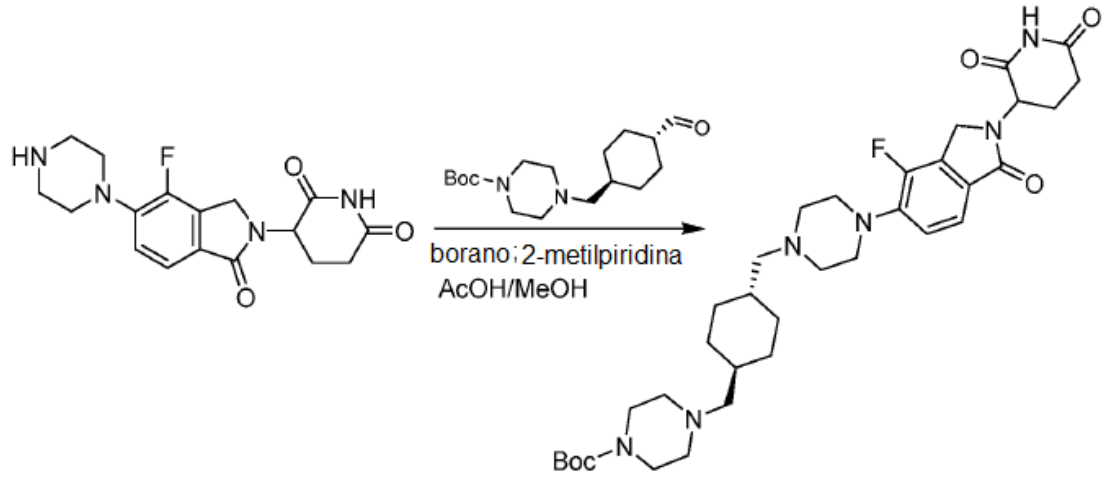
A una solución de 3-[5-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (80 mg, 0,19 mmol, 1 *eq*.) en THF (0,5 mL) se le agregó HCl/dioxano (4 M, 2 mL, 41,94 *eq*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La placa de TLC mostró que se consumió el material de partida. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El compuesto 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperidina-4-carbaldehído (70 mg, 0,19 mmol, 98% de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo.



Etapa 5:

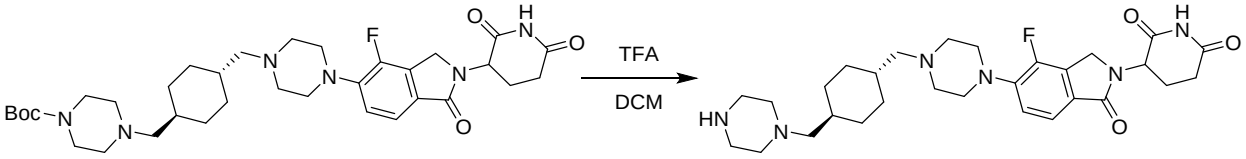
A una solución de 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[6-[4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]pirimidin-4-il]-1H-pirazolo[3,4-c]piridina (43 mg, 0,089 mmol, 1 *eq*., HCl) en MeOH (2 mL) se le agregó NaOAc (36 mg, 0,44 mmol, 5 *eq*.), la mezcla se agitó a 25 °C durante 10 minutos, seguido de la adición de 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperidina-4-carbaldehído (33 mg, 0,089 mmol, 1 *eq*.), AcOH (0,05 mL) y se mantuvo en agitación durante 20 min. Luego se agregó 2-METIL-PIRIDINA BORANO (28 mg, 0,27 mmol, 3 *eq*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 15,5 horas. LC-MS mostró que no quedaba material de partida. Se detectó el compuesto deseado como el producto principal. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Synergi C18 150*25mm* 10um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN];B %: 3 %-33 %,10 min). El compuesto 3-(4-fluoro-5-(4-((4-((1-(6-(5-(1-metilciclopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il)pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metil)piperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (35,1 mg, 0,044 mmol, 49% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

[0420] Síntesis ilustrativa del Compuesto 202



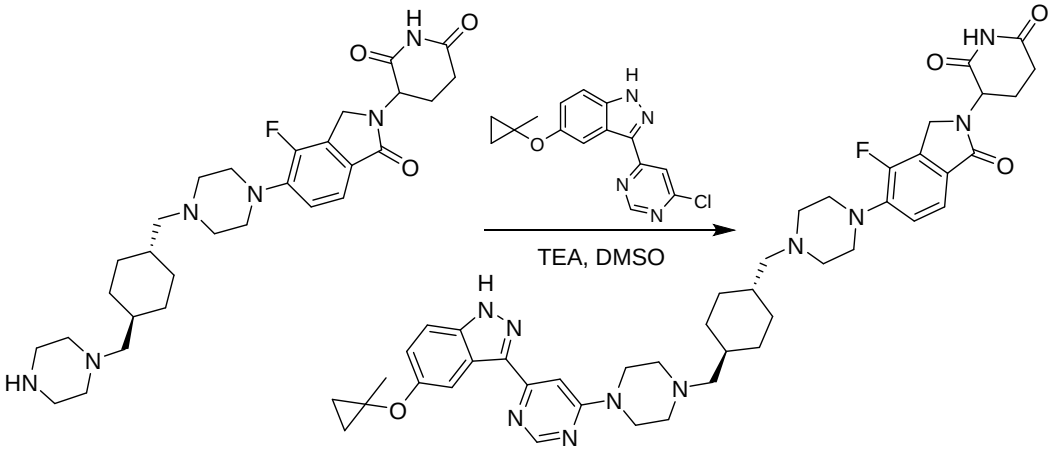
Etapa 1:

A una mezcla de 4-[(4-formilciclohexil)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (170 mg, 547,63 umol, 1 *eq*.) en MeOH (3 mL) y HOAc (0,5 mL) se le agregó una solución de 3-(4-fluoro-1-oxo-5-piperazin-1-il-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (370 mg, 803,69 umol, 1,47 *eq*., TFA) y DIEA (70,78 mg, 547,63 umol, 95,38 uL, 1 *eq*.) en MeOH (1 mL). Luego se agregó borano;2-metilpiridina (117,15 mg, 1,10 mmol, 2 *eq*) a la solución anterior. Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 20 °C durante 12h. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar la mayor parte del solvente. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Xtimate C18 150*40mm*10um; fase móvil: [agua (0,05 % NH_3H_2O)-ACN];B %: 45% -75%, 10 min) para proporcionar 4-[[4-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-il]metil]ciclohexil]metil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (137 mg, 183,87 umol, 33,58% de rendimiento, 86% de pureza) como un sólido blanco.



Etapa 2:

A una solución de 4-[[4-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-il]metil]ciclohexil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (157 mg, 245,01 umol, 1 *eq*.) en DCM (3 mL) se le agregó TFA (27,94 mg, 245,01 umol, 18,14 uL, 1 *eq*.). Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente para proporcionar 3-[4-fluoro-1-oxo-5-[4-[[4-(piperazin-1-ilmetil)ciclohexil]metil]piperazin-1-il]isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (180 mg, en bruto, TFA) como un sólido marrón. El producto bruto se utilizó para la siguiente etapa directamente.



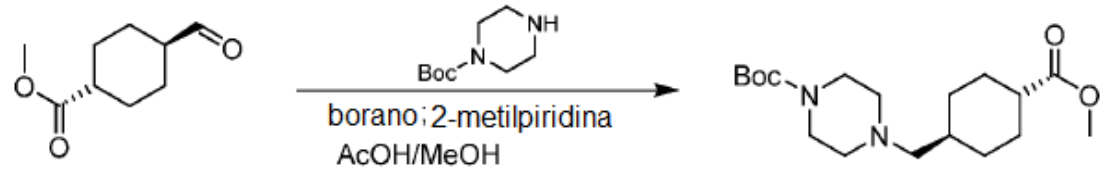
Etapa 3:

A una solución de 3-[4-fluoro-1-oxo-5-[4-[[4-(piperazin-1-ilmetil)ciclohexil]metil]piperazin-1-il]isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (90 mg, 137,47 umol, 1,15 *eq*, TFA) y 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (36 mg, 119,70 umol, 1 *eq*) en DMSO (2 mL) se le agregó TEA (121,13 mg, 1,20 mmol, 166,61 uL, 10 *eq*). Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 90 °C durante 4 horas. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con diclorometano (10 mL *3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Xtimate C18 100*30mm*10um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN];B %: 0%-30%, 40 min) para proporcionar 3-[4-fluoro-5-[4-[[4-[[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]ciclohexil]metil]piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (29,9 mg, 36,71 umol, 30,67% de rendimiento, 98,83% de pureza) como un sólido amarillo claro.

[0421] Síntesis ilustrativa del Compuesto 203

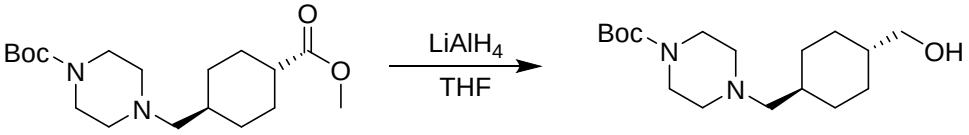
Se preparó el compuesto **203** de una manera análoga al compuesto **202** usando 3-(6-cloropirimidin-4-il)-6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol en la etapa final.

[0422] Síntesis ilustrativa del Compuesto 204



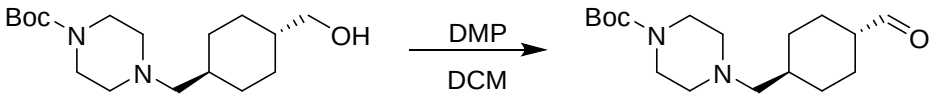
Etapa 1:

A una solución de 4-formilciclohexanocarboxilato de metilo (3 g, 17,63 mmol, 1 *eq*.) y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (3,28 g, 17,63 mmol, 1 *eq*.) en MeOH (30 mL) y HOAc (3 mL) se le agregó borano;2-metilpiridina (3,77 g, 35,25 mmol, 2 *eq*.). Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 20 °C durante 12 horas. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo =1:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar la mayor parte del solvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 60% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-[(4-metoxicarbonilciclohexil)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (4 g, 11,75 mmol, 66,66% de rendimiento) como un aceite incoloro.



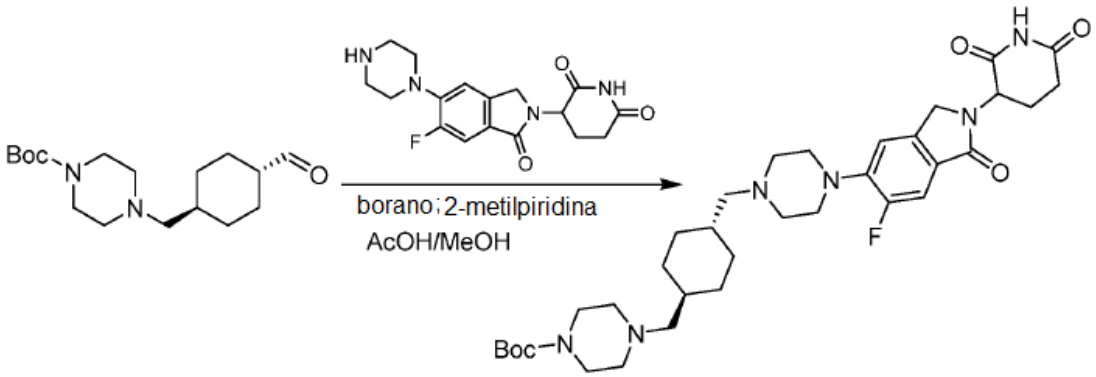
Etapa 2:

A una solución de 4-[(4-metoxicarbonilciclohexil)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (4 g, 11,75 mmol, 1 *eq*.) en THF (50 mL) se le agregó $LiAlH_4$ (535,05 mg, 14,10 mmol, 1,2 *eq*.) en porciones bajo N_2 a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo =0:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O (1 mL), seguido de NaOH acuoso al 15% (1 mL) y H_2O (3 mL). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 0,5 horas, el sólido se retiró por filtración. El filtrado se concentró a sequedad para proporcionar el producto bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 100% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-[[4-(hidroximetil)ciclohexil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,3 g, 7,36 mmol, 62,65% de rendimiento, 100% de pureza) como un aceite incoloro.



Etapa 3:

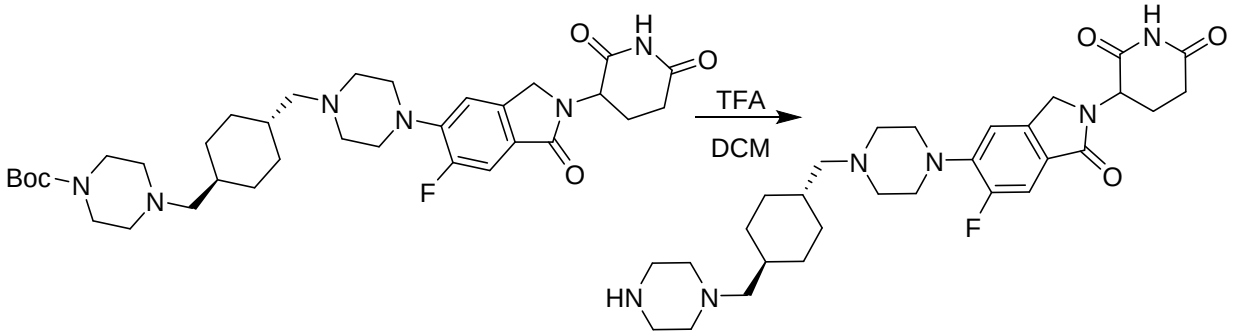
A una solución de 4-[[4-(hidroximetil)ciclohexil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (220 mg, 704,12 umol, 1 *eq*.) en DCM (5 mL) se le agregó DMP (597,29 mg, 1,41 mmol, 435,98 uL, 2 *eq*.) en una atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 30 °C durante 2 horas. La TLC mostró que el material inicial se consumió por completo. El residuo se vertió en $NaHCO_3$ para ajustar el pH=7-8 y Na_2SO_3 (20 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (30 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL*2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 4-[(4-formilciclohexil)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (202 mg, 649,71 umol, 92,27% de rendimiento, 99,846% de pureza) como un aceite incoloro.



Etapa 4:

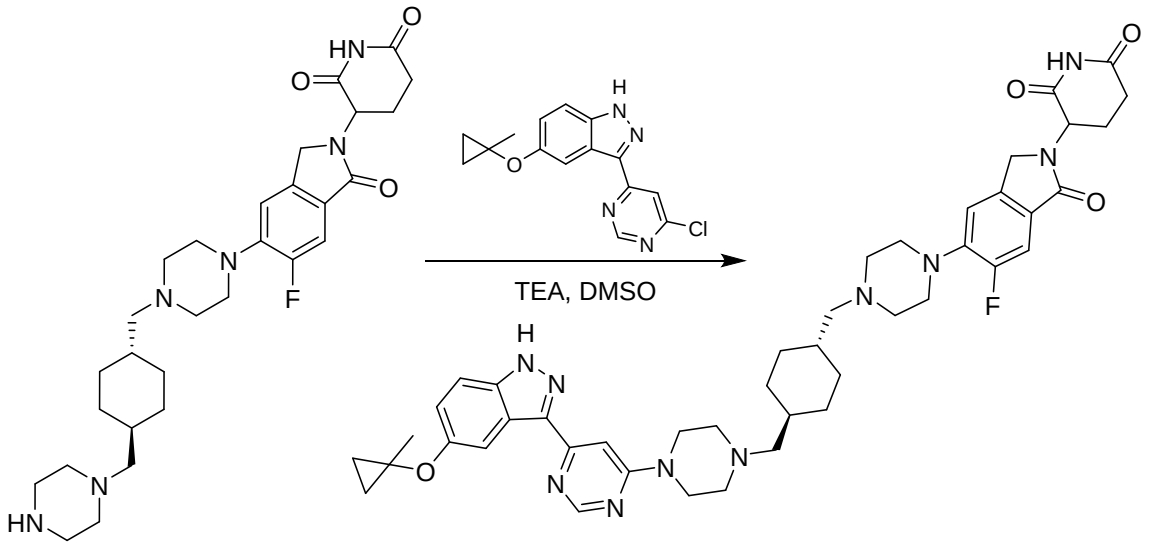
A una mezcla de 4-[(4-formilciclohexil)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 644,27 umol, 1 *eq*.) y 3-(6-fluoro-1-oxo-5-piperazin-1-il-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (223,15 mg, 644,27 umol, 1 *eq*.) en MeOH (10 mL) y AcOH (1 mL) se le agregó borano;2-metilpiridina (137,82 mg, 1,29 mmol, 2 *eq*.). La mezcla se agitó a 40 °C durante 16 horas. LCMS mostró la MS deseada. El residuo se vertió en agua (30 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mL*3). La fase orgánica

combinada se lavó con salmuera (30 mL*2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Xtimate C18 100*30mm*10um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN];B %: 0%-20%, 40 min) para proporcionar 4-[[4-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-6-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-il]metil]ciclohexil]metil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (190 mg, 291,96 umol, 45,32% de rendimiento, 98,465% de pureza) como un sólido blanco.



Etapa 5:

A una mezcla de 4-[[4-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-6-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-il]metil]ciclohexil]metil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 280,90 umol, 1 *eq*.) en DCM (2 mL) se le agregó TFA (32,03 mg, 280,90 umol, 20,80 uL, 1 *eq*.). La mezcla se agitó a 35 °C durante 1 hora. LCMS mostró que había MS deseada. El residuo se concentró al vacío para proporcionar 3-[6-fluoro-1-oxo-5-[4-[[4-(piperazin-1-ilmetil)ciclohexil]metil]piperazin-1-il]isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (190 mg, en bruto, TFA) como una goma marrón.



Etapa 6:

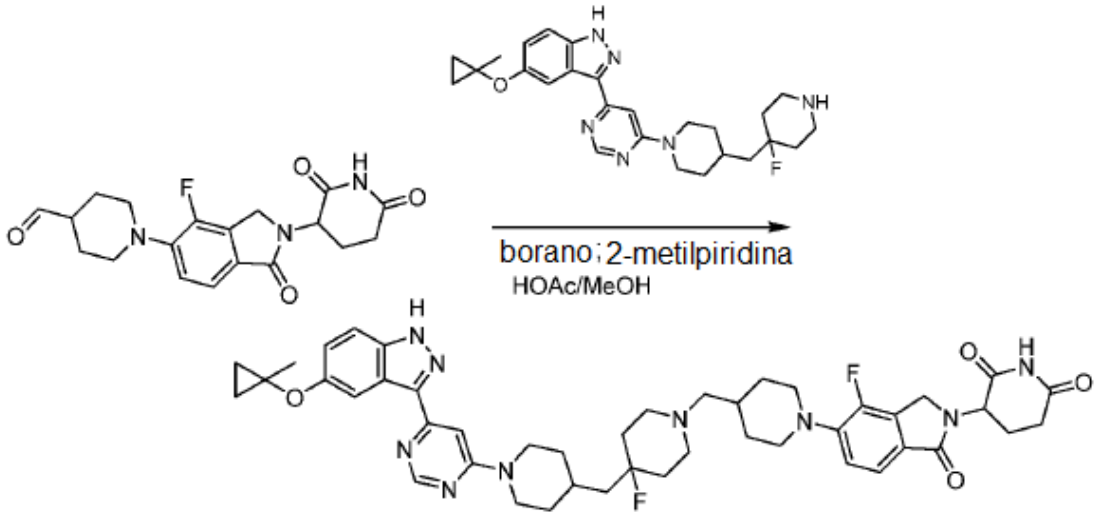
A una solución de 3-[6-fluoro-1-oxo-5-[4-[[4-(piperazin-1-ilmetil)ciclohexil]metil]piperazin-1-il]isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (75 mg, 138,72 umol, 1 *eq*.) y 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (41,72 mg, 138,72 umol, 1 *eq*.) en DMSO (2 mL) se le agregó TEA

(14,04 mg, 138,72 umol, 19,31 uL, 1 *eq*.). Después de la adición, la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas. LCMS mostró que había MS deseada. El residuo se vertió en agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL*2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Xtimate C18 100*30mm*10um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN];B %: 0%-35%, 40 min) para proporcionar 3-[6-fluoro-5-[4-[[4-[[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]ciclohexil]metil]piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (31,8 mg, 39,40 umol, 28,40% de rendimiento, 99,734% de pureza) como un sólido blanco.

[0423] Síntesis ilustrativa del Compuesto 205

Se preparó el compuesto **205** de una manera análoga al compuesto 204 usando 3-(6-cloropirimidin-4-il)-6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol en la etapa final.

[0424] Síntesis ilustrativa del Compuesto 206

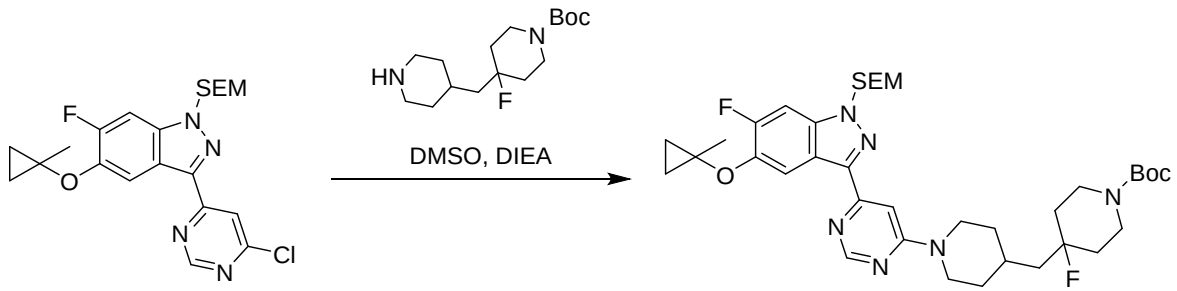


Etapa 1:

Una mezcla de 3-[6-[4-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]-1-piperidil]pirimidin-4-il]-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (70 mg, 150,67 umol, 1 *eq*), 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperidina-4-carbaldehído (56,26 mg, 150,67 umol, 1 *eq*) en MeOH (10 mL) y AcOH (2 mL) se agregó borano;2-metilpiridina (48,35 mg, 452,01 umol, 3 *eq*) y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. LCMS mostró la MS deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa(columna: Xtimate C18 100*30mm*10um; fase móvil: [agua (10mM NH4HCO3)-ACN];B %: 10%-80%, 40 min) para proporcionar 3-[4-fluoro-5-[4-[[4-fluoro-4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (43,4 mg, 52,27

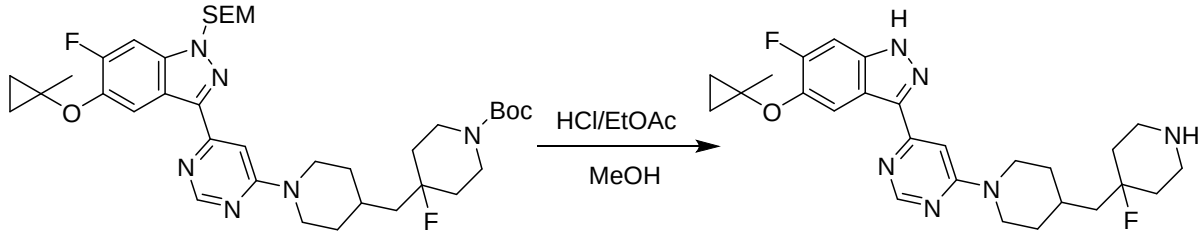
umol, 34,69% de rendimiento, 99% de pureza) como un sólido blanco.

[0425] Síntesis ilustrativa del Compuesto 207



Etapa 1:

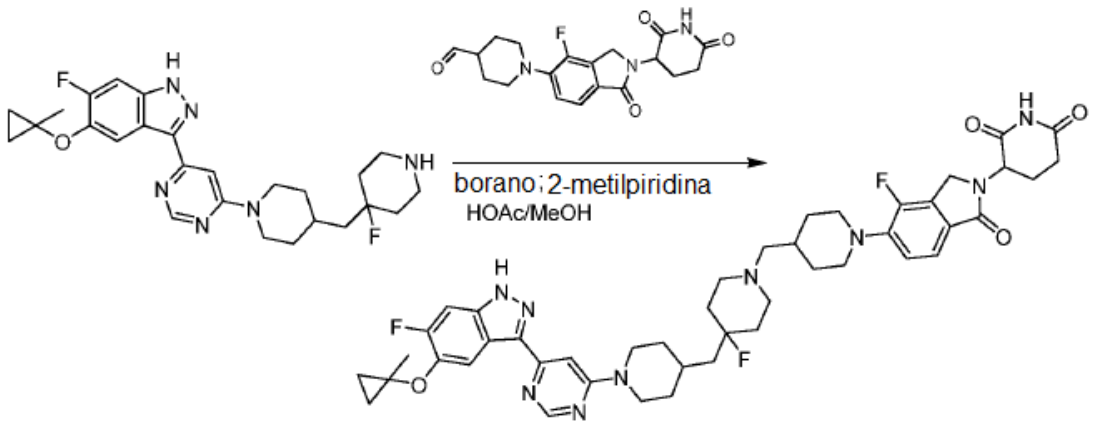
Una mezcla de 4-fluoro-4-(4-piperidilmetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (66,91 mg, 222,72 umol, 1 *eq*.), 2-[[3-(6-cloropirimidin-4-il)-6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)indazol-2-il]metoxi]etil-trimetil-silano (100 mg, 222,72 umol, 1 *eq*.) en DMSO (5 mL) se agregó DIEA (287,85 mg, 2,23 mmol, 387,94 uL, 10 *eq*.), y luego la mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas en atmósfera de N_2. LCMS mostró la MS deseada. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo=3:1) mostró una nueva mancha principal. El producto resultante se vertió en H_2O (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL*3). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 27% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-fluoro-4-[[1-[6-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-2-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 129,04 umol, 57,94% de rendimiento, 92% de pureza) como un aceite amarillo



Etapa 2:

A una mezcla de 4-fluoro-4-[[1-[6-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-2-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 140,26 umol, 1 *eq*.), en MeOH (10 mL) se le agregó HCl/EtOAc (4 M, 4 mL, 114,07 *eq*.), y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas en una atmósfera de N_2. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo=3:1) mostró una nueva mancha principal. El producto resultante se concentró al vacío para proporcionar 6-fluoro-3-[6-[4-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]-1-piperidil]pirimidin-4-il]-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (70 mg,

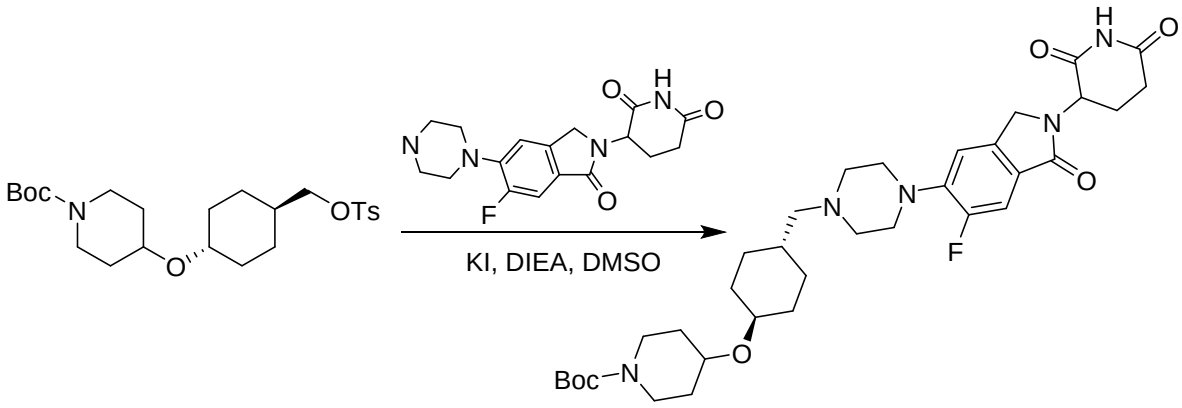
bruto, HCl) como un aceite amarillo.



Etapa 3:

Se agregó borano a una mezcla de 6-fluoro-3-[6-[4-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]-1-piperidil]pirimidin-4-il]-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (40 mg, 82,89 umol, 1 *eq*.), 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperidina-4-carbaldehído (30,95 mg, 82,89 umol, 1 *eq*.) en MeOH (10 mL) y AcOH (2 mL); 2-metilpiridina (26,60 mg, 248,67 umol, 3 *eq*.) y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. LCMS mostró la MS deseada. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Xtimate C18 100*30mm*10um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0%-35%, 40 minutos) para proporcionar 3-[4-fluoro-5-[4-[[4-fluoro-4-[[1-[6-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (31,5 mg, 36,75 umol, 44,34% de rendimiento, 98% de pureza) como un sólido blanco.

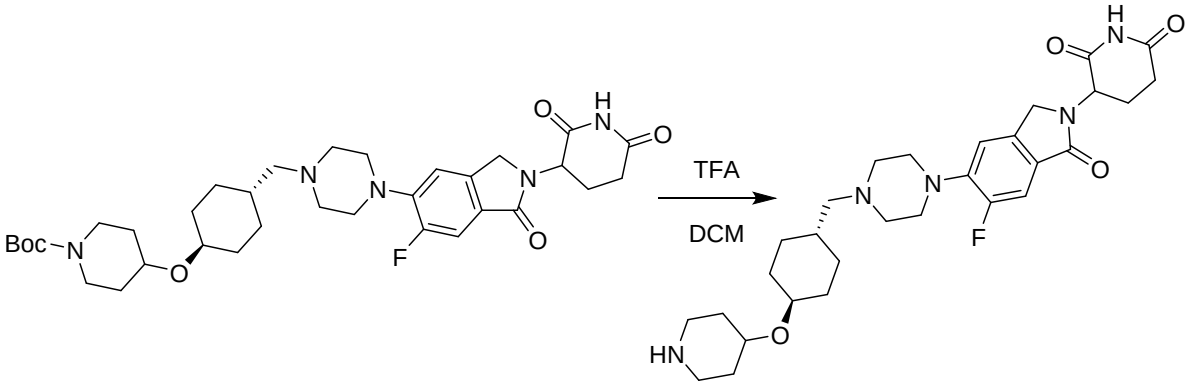
[0426] Síntesis ilustrativa del Compuesto 208



Etapa 1:

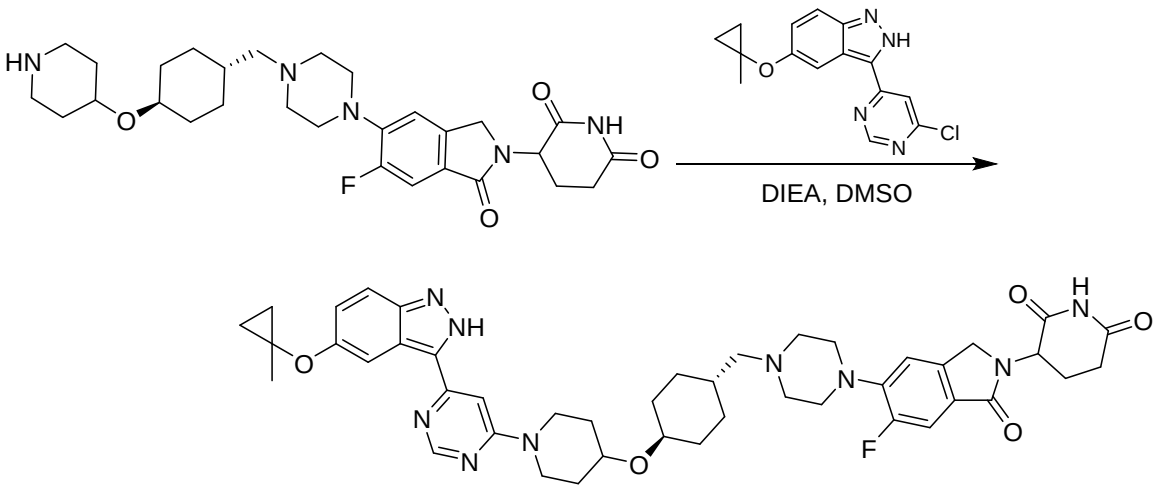
A una solución de 3-(6-fluoro-1-oxo-5-piperazin-1-il-isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (300 mg, 866,16 umol, 1 eq.) y 4-[4-(p-tolilsulfoniloximetil)ciclohexoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo

(486,04 mg, 1,04 mmol, 1,2 eq.) en CH_3CN (5 mL) se le agregó KI (1,44 g, 8,66 mmol, 10 eq.) y DIEA (1,12 g, 8,66 mmol, 1,51 mL, 10 eq.), luego la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas. LCMS mostró 77,4 % de compuesto deseado y TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo =0:1, UV=254 nm) mostró una nueva mancha formada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; 20 g de columna ultrarrápida de sílice SepaFlash®, eluyente de 0~95% de acetato de etilo/gradiente de éter de petróleo a 50 ml/minuto). El compuesto 4-[4-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-6-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-il]metil]ciclohexoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,7 g, bruto) se obtuvo como un sólido amarillo claro.



Etapa 2:

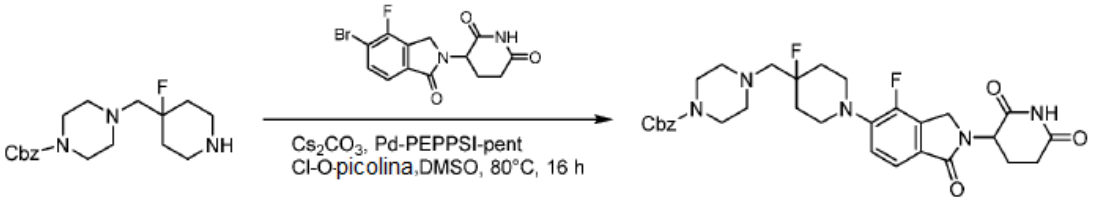
A una solución de 4-[4-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-6-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-il]metil]ciclohexoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 545,37 umol, 1 eq.) en DCM (3 mL) se le agregó TFA (1,54 g, 13,51 mmol, 1 mL, 24,77 eq.), luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. TLC (Diclorometano: Metanol=10:1, UV=254 nm) mostró una nueva mancha formada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El compuesto 3-[6-fluoro-1-oxo-5-[4-[[4-(4-piperidiloxi)ciclohexil]metil]piperazin-1-il]isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (357 mg, 376,23 umol, 68,99% de rendimiento, 69,1% de pureza, TFA) se obtuvo como un aceite amarillo claro.



Etapa 3:

A una solución de 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (60 mg, 199,51 umol, 1 eq.) y 3-[6-fluoro-1-oxo-5-[4-[[4-(4-piperidiloxi)ciclohexil]metil]piperazin-1-il]isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (170,06 mg, 259,36 umol, 1,3 eq., TFA) en DMSO (5 mL) se le agregó DIEA (128,92 mg, 997,53 umol, 173,75 uL, 5 eq.), luego la solución se agitó a 90 °C durante 16 horas. LCMS mostró ~30 % de deseo de compuesto y los materiales de partida se consumieron por completo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Xtimate C18 100*30mm*10um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN];B %: 0 %-40 %,40 min). El compuesto 3-[6-fluoro-5-[4-[[4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]oxi]ciclohexil]metil]piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (17,6 mg, 20,80 umol, 10,43% de rendimiento, 95,262% de pureza) se obtuvo como un sólido blanco.

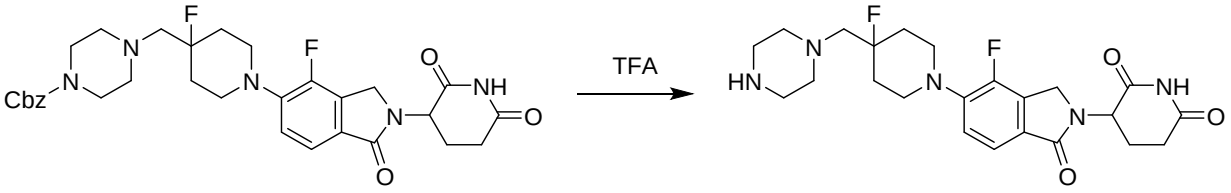
[0427] Síntesis ilustrativa del Compuesto 209



Etapa 1:

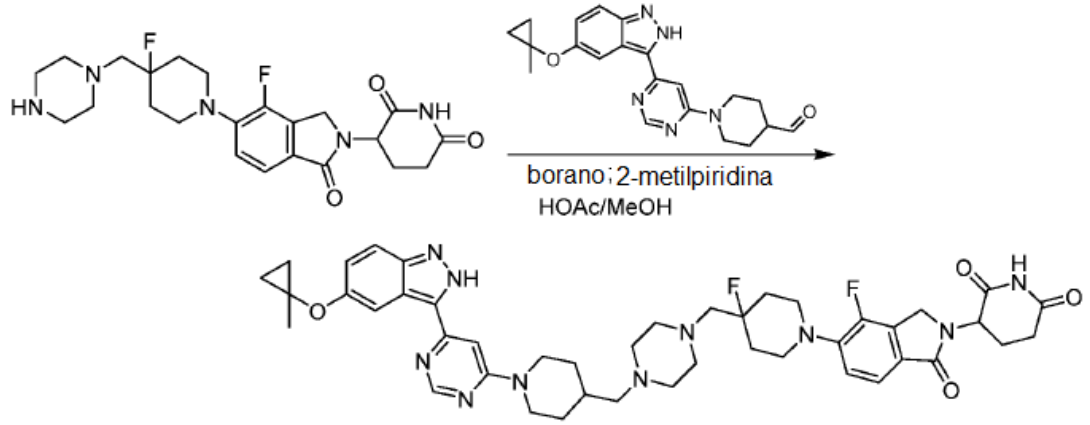
A una solución de 4-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (350 mg, 941,17 umol, 1,28 *eq*., HCl) y 3-(5-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (250 mg, 732,85 umol, 1 *eq*.) en DMSO (5 mL) se le agregó Pd-PEPPSI-pent Cl-O-picolina (39,79 mg, 73,29 umol, 0,1 *eq*.) y Cs2CO3 (477,56 mg, 1,47 mmol, 2 *eq*.) en N_2. Después de la adición, la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas en N2. LCMS mostró que había MS deseada. El residuo se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (12 g, 0-100% (20

minutos) de acetato de etilo en éter de petróleo, 100% (10 minutos) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-fluoro-4-piperidil]metil]piperazina-1-carboxilato de bencilo (130 mg, 96,56 umol, 13,18% de rendimiento, 44,242% de pureza) como un sólido blanco.



Etapa 2:

A una mezcla de 4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-fluoro-4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (130 mg, 218,25 umol, 1 *eq*.) se le agregó TFA (3,08 g, 27,01 mmol, 2 mL, 123,76 *eq*.). La mezcla se agitó a 70 °C durante 1 hora. TLC mostró que la reacción se había completado. El residuo se concentró al vacío para proporcionar 3-[4-fluoro-5-[4-fluoro-4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (130 mg, en bruto, TFA) como una goma marrón.

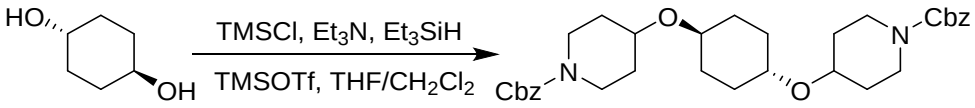


Etapa 3:

A una solución de 3-[4-fluoro-5-[4-fluoro-4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (100 mg, 216,68 umol, 1 *eq*.) y 1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperidina-4-carbaldehído (81,78 mg, 216,68 umol, 1 *eq*.) en MeOH (10 mL) y AcOH (1 mL) se le agregó borano;2-metilpiridina (46,35 mg, 433,37 umol, 2 *eq*.). Después de la adición, la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. LCMS mostró la MS deseada. El residuo se vertió en agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL*2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: 3_Phenomenex Luna C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN];B %: 0%-35%, 40 min) para proporcionar 3-[4-fluoro-5-[4-fluoro-4-[[4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-

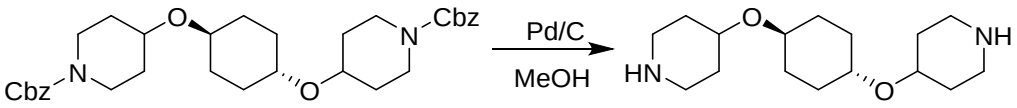
piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (40 mg, 47,65 umol, 21,99% de rendimiento, 98,028% de pureza) como un sólido blanco.

[0428] Síntesis ilustrativa del Compuesto 210



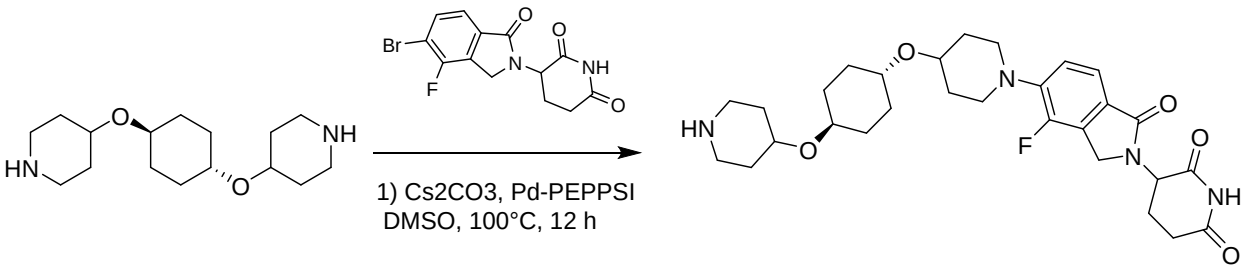
Etapa 1:

A una solución de ciclohexano-1,4-diol (4,2 g, 36,16 mmol, 1,00 eq.) en tetrahidrofurano (80 mL) se agregó trietilamina (8,42 g, 83,16 mmol, 2,30 eq.) y cloro(trimetil)silano (8,64 g, 79,55 mmol, 2,20 eq.) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. Luego, a una solución agitada del residuo anterior y 4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo (25,30 g, 108,47 mmol, 3,00 eq.) en diclorometano (80 mL) se agregó trietilsilano (14,72 g, 126,55 mmol, 3,50 eq.) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (12,05 g, 54,24 mmol, 1,50 eq.) por goteo a -60 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C en nitrógeno durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 100 mL de agua y se extrajo con diclorometano (100 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa semipreparativa (acetonitrilo al 70-90 % + ácido fórmico al 0,225 % en agua, 20 minutos). El compuesto 4-[4-[(1-benciloxicarbonil-4-piperidil)oxi]ciclohexoxi]piperidin-1-carboxilato de bencilo (5,3 g, 9,62 mmol, 26% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.



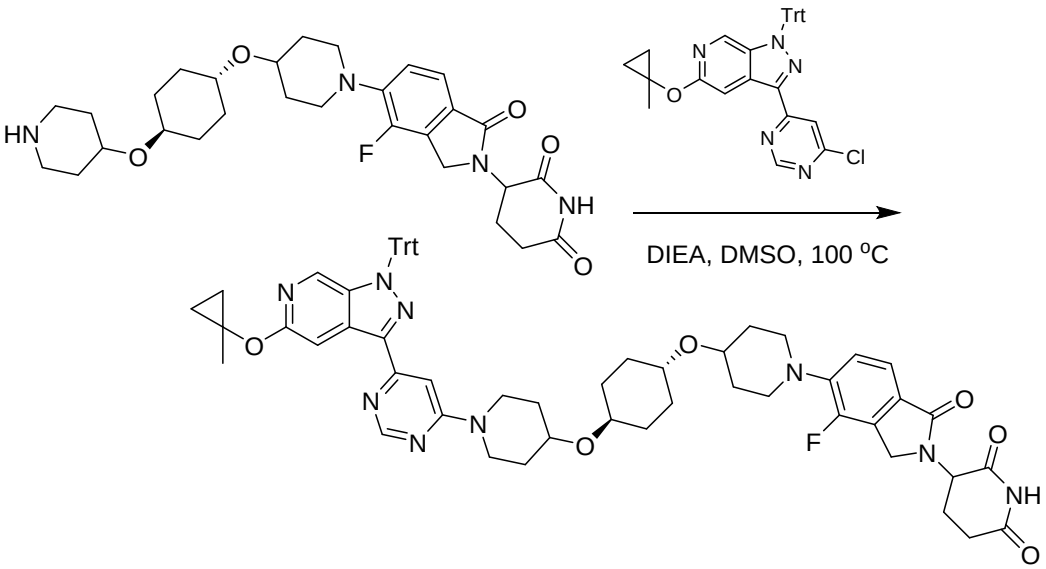
Etapa 2:

A una solución de 4-[4-[(1-benciloxicarbonil-4-piperidil)oxi]ciclohexoxi]piperidina-1-carboxilato de bencilo (5,3 g, 9,62 mmol, 1,00 eq.) en metanol (100 mL) se le agregó catalizador de paladio sobre carbono activado (1,0 g, 9,62 mmol, 10% de pureza, 1,00 eq.) e hidróxido de amonio (0,1 mL, 25% de pureza) en atmósfera de nitrógeno. La suspensión se desgasificó y se purgó con hidrógeno 3 veces. La mezcla se agitó bajo hidrógeno (15 psi) a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-[4-(4-piperidiloxi)ciclohexoxi]piperidina (2,6 g, 9,21 mmol, 95 % de rendimiento) como un sólido blanco



Etapa 3:

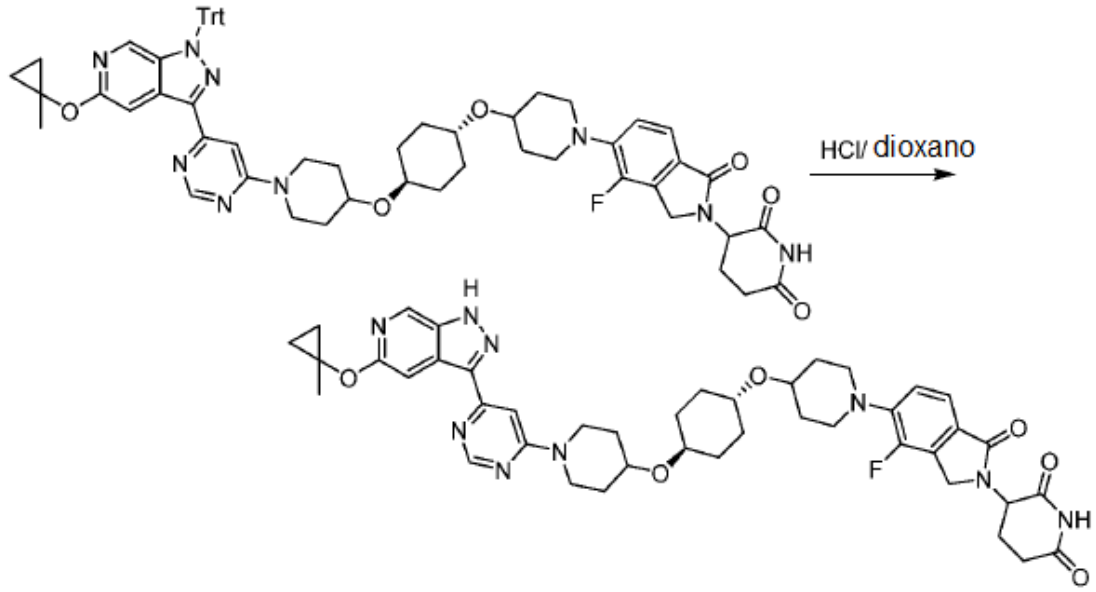
A una solución de 4-[4-(4-piperidiloxi)ciclohexoxi]piperidina (700 mg, 2,48 mmol, 1,97 eq.) y 3-(5-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (430 mg, 1,26 mmol, 1,00 eq.) en dimetilsulfóxido (7 mL) se le agregó carbonato de cesio (821 mg, 2,52 mmol, 2,00 eq.) y 1,3-bis[2,6-bis(1-etilpropil)fenil]-2H-imidazol;3-cloropiridina;dicloropaladio (100 mg, 0,12 mmol, 0,10 eq.) en nitrógeno. La mezcla se agitó a 100 °C durante 12 horas bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró para proporcionar un líquido negro. Luego, el líquido se purificó mediante HPLC de fase inversa semipreparativa (acetonitrilo al 9-39% + ácido trifluoroacético al 0,1% en agua, 11 minutos). El compuesto 3-[4-fluoro-1-oxo-5-[4-[4-(4-piperidiloxi)ciclohexoxi]-1-piperidil]isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (80 mg, 0,12 mmol, 9% de rendimiento, sal de ácido trifluoroacético) se obtuvo como un sólido blanco.



Etapa 4:

A una solución de 3-[4-fluoro-1-oxo-5-[4-[4-(4-piperidiloxi)ciclohexoxi]-1-piperidil]isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (40 mg, 0,06 mmol, 1,00 eq, sal del ácido trifluoroacético) y 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-1-tritil-pirazolo[3,4-c]piridina (33 mg, 0,06 mmol, 1,00 eq) en dimetilsulfóxido (1 mL) se le agregó N,N-diisopropiletilamina (23 mg, 0,18 mmol, 3,00 eq). La mezcla se agitó a 100 °C durante 0,5 hora. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano 20 mL y se

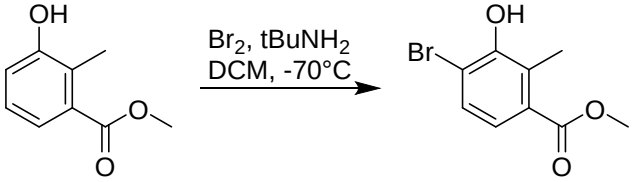
lavó con una solución saturada de cloruro de amonio, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 3-[4-fluoro-5-[4-[4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1-tritil-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]oxi]ciclohexoxi]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (63 mg, 0,06 mmol, 98% de rendimiento) como un sólido blanco.



Etapa 5:

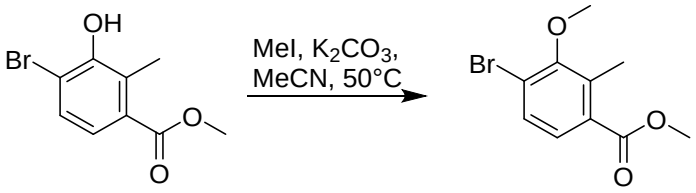
A una solución de 3-[4-fluoro-5-[4-[4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1-tritil-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]oxi]ciclohexoxi]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (63 mg, 0,06 mmol, 1,00 eq.) en cloruro de hidrógeno/dioxano (4 M, 1,5 mL, 100 eq.) se le agregó agua (0,3 mL). 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 purificó mediante HPLC de fase inversa semipreparativa (28-58 % de acetonitrilo + 0,225 % de ácido fórmico en agua, 7 min). El compuesto 3-[4-fluoro-5-[4-[4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]oxi]ciclohexoxi]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (18,0 mg, 0,02 mmol, 34% de rendimiento, 97% de pureza, sal de ácido fórmico) se obtuvo como un sólido blancuzco.

[0429] Síntesis ilustrativa del Compuesto 211



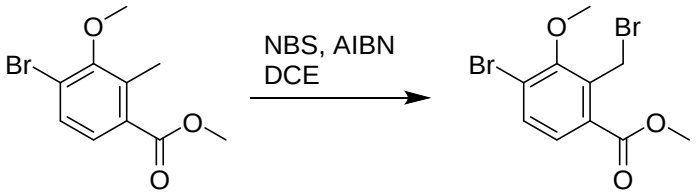
Etapa 1:

A una solución de 2-metilpropan-2-amina (8,80 g, 120,36 mmol, 12,65 mL, 1 *eq*) en DCM (50 mL) a -70 °C se agregó una solución de Br_2 (19,23 g, 120,36 mmol, 6,20 mL, 1 *eq*) en DCM (50 mL) gota a gota y la mezcla se agitó a -70 °C durante 1 hora. Luego se agregó gota a gota una solución de 3-hidroxi-2-metil-benzoato de metilo (20 g, 120,36 mmol, 1 *eq*.) en DCM (200 mL) y la mezcla resultante se dejó calentar a 20 °C y se agitó durante 8 horas. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo =5:1) indicó que la reacción se había consumido por completo. La mezcla se inactivó con agua (100 mL), se extrajo con DCM (500 mL), se lavó con salmuera (500 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-3% EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 4-bromo-3-hidroxi-2-metil-benzoato de metilo (7,77 g, 31,71 mmol, 26,34% de rendimiento) como un sólido amarillo.



Etapa 2:

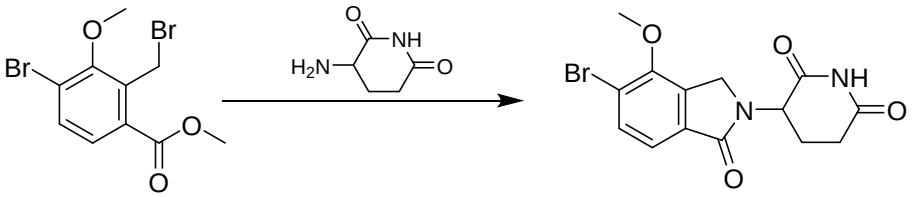
A una solución de 4-bromo-3-hidroxi-2-metil-benzoato de metilo (7,77 g, 31,71 mmol, 1 *eq*.) en MeCN (70 mL) se le agregó MeI (13,50 g, 95,12 mmol, 5,92 mL, 3 *eq*.) y K_2CO_3 (5,26 g, 38,05 mmol, 1,2 *eq*.). La mezcla se agitó a 50 °C durante 5 horas. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo = 20:1) indicó que la reacción se consumió por completo. La mezcla se inactivó con agua (10 mL), se extrajo con EtOAc (50 mL), se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-3% EtOAc en éter de petróleo) para proporcionar 4-bromo-3-metoxi-2-metil-benzoato de metilo (7,44 g, 28,72 mmol, 90,57% de rendimiento) como un aceite amarillo.



Etapa 3:

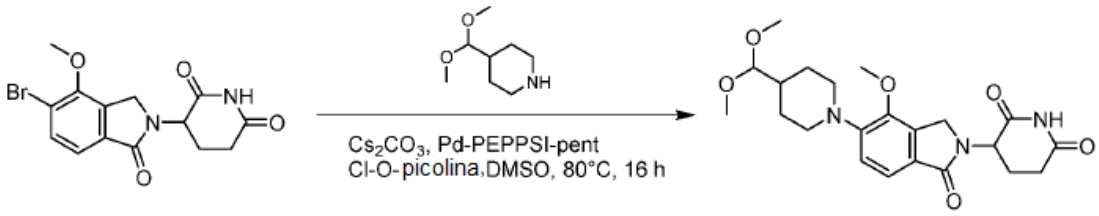
A una solución agitada de 4-bromo-3-metoxi-2-metil-benzoato de metilo (2 g, 7,72 mmol, 1 *eq*) en DCE (10 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó NBS (1,65 g, 9,26 mmol, 1,2 *eq*) seguido de 2-[(E)-(1-ciano-1-metil-etil)azo]-2-metil-propanonitrilo (63,38 mg, 385,96 umol, 0,05 *eq*) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente a 80 °C durante 1 hora para proporcionar una solución amarilla. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-bromo-2-(bromometil)-3-metoxi-benzoatode metilo (2,3 g, 6,80 mmol, 88,16% de rendimiento) como

un aceite amarillo.



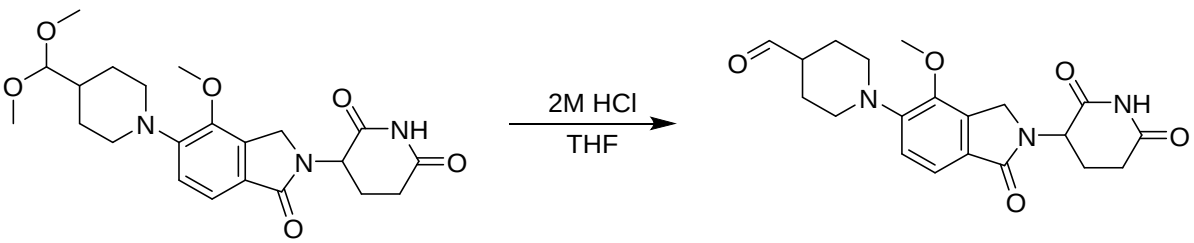
Etapa 4:

A una mezcla de 4-bromo-2-(bromometil)-3-metoxi-benzoato de metilo (2,3 g, 6,80 mmol, 1 *eq*.) y 3-aminopiperidin-2,6-diona (1,34 g, 8,17 mmol, 1,2 *eq*., HCl) en DMF (10 mL) se le agregó DIEA (4,40 g, 34,02 mmol, 5,93 mL, 5 *eq*.) en una porción a 20 °C en N_2. La mezcla se agitó a 85 °C durante 48 horas. LCMS mostró que había MS deseada. El bruto se concentró al vacío. El producto bruto se trituró con MeCN (20 mL) y H_2O (20 mL) a 20ºC. El producto bruto se filtró y el sólido se concentró al vacío para proporcionar 3-(5-bromo-4-metoxi-1-oxo-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (2 g, 5,66 mmol, 83,22% de rendimiento) como un sólido gris oscuro



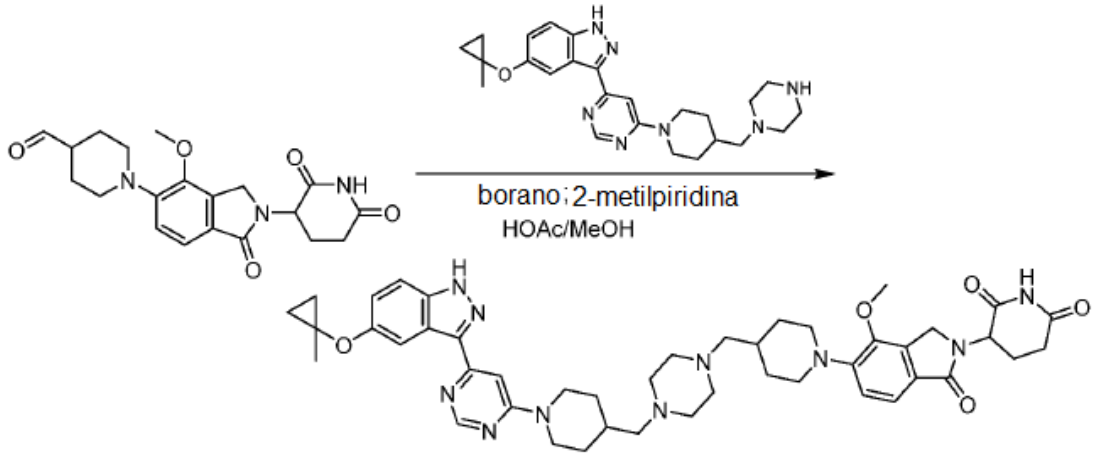
Etapa 5:

A una solución de 3-(5-bromo-4-metoxi-1-oxo-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (500 mg, 1,42 mmol, 1 *eq*.) y 4-(dimetoximetil)piperidina (450,85 mg, 2,83 mmol, 2 *eq*.) en DMF (5 mL) se le agregaron Cs_2CO_3 (922,57 mg, 2,83 mmol, 2 *eq*.) y Pd-PEPPSI-pent Cl-O-picolina (121,76 mg, 141,58 umol, 0,1 *eq*.). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C en N_2 durante 12 horas. LCMS (EB16-1785-P1A1) mostró la MS deseada. La mezcla se enfrió a 20 °C. El residuo se vertió en agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL * 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100% (10 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 100% (10 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 3-[5-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-4-metoxi-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (120 mg, 183,55 umol, 12,97% de rendimiento, 66% de pureza) como un sólido amarillo.



Etapa 6:

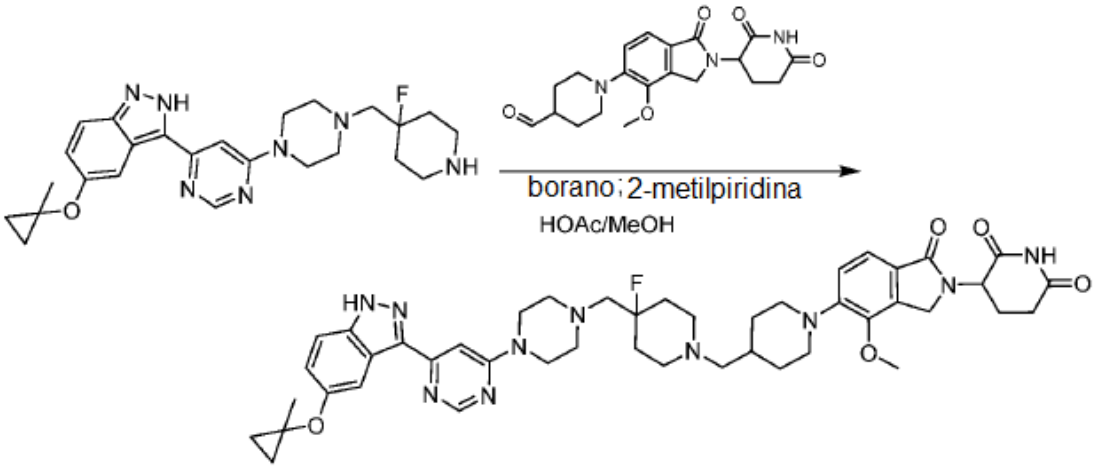
A una mezcla de 3-[5-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-4-metoxi-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (170,00 mg, 393,99 umol, 1 *eq*.) en THF (5 mL) se le agregó HCl (2 M, 3,17 mL, 16,10 *eq*.) en una porción a 20 °C en N_2. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora para proporcionar una solución amarilla. LCMS mostró que había MS deseada. El residuo se vertió en $NaHCO_3$ saturado para ajustar el pH=7-8. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL * 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-metoxi-1-oxo-isoindolin-5-il]piperidina-4-carbaldehído (140 mg, 247,01 umol, 62,69% de rendimiento, 68% de pureza) como un sólido amarillo.



Etapa 7:

A una mezcla de 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[6-[4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]pirimidin-4-il]-2H-indazol (55,28 mg, 123,50 umol, 1 *eq*.) y 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-metoxi-1-oxo-isoindolin-5-il]piperidina-4-carbaldehído (70,00 mg, 123,50 umol, 68% de pureza, 1 *eq*.) en MeOH (10 mL) se le agregó borano;2-metilpiridina (26,42 mg, 247,01 umol, 2 *eq*.) y HOAc (7,42 mg, 123,50 umol, 7,06 uL, 1 *eq*.) en una porción a 20 °C en N_2. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas para proporcionar una solución amarilla. LCMS mostró que había MS deseada. El producto resultante se vertió en H_2O (20 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL * 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (15 mL * 2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Xtimate C18 100*30mm*10um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0%-40%, 40 min) para proporcionar 3-[4-metoxi-5-[4-[[4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (58,8 mg, 71,69 umol, 58,05% de rendimiento, 99,61% de pureza, FA) como un sólido blanco.

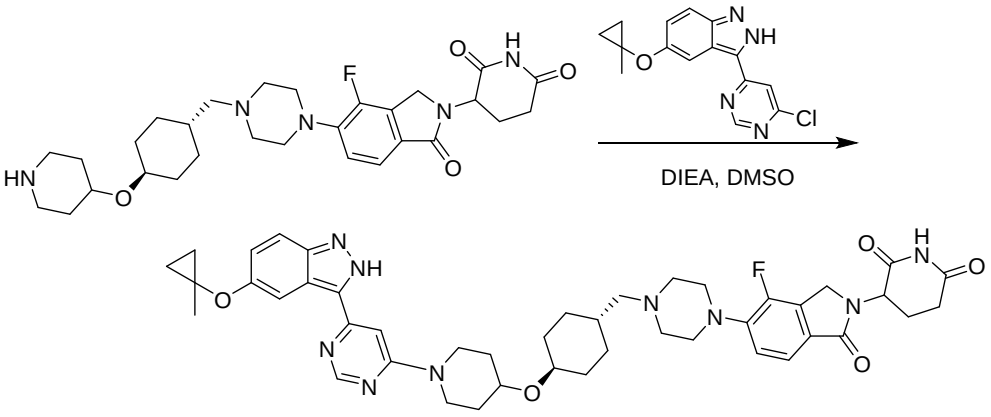
[0430] Síntesis ilustrativa del Compuesto 212



Etapa 1:

A una mezcla de 3-[6-[4-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]piperazin-1-il]pirimidin-4-il]-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (57,50 mg, 123,50 umol, 1 *eq*.) y 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-metoxi-1-oxo-isoindolin-5-il]piperidina-4-carbaldehído (70,00 mg, 123,50 umol, 68% de pureza, 1 *eq*.) en MeOH (10 mL) se le agregó borano;2-metilpiridina (26,42 mg, 247,01 umol, 2 *eq*.) y HOAc (7,42 mg, 123,50 umol, 7,06 uL, 1 *eq*.) en una porción a 20 °C en N_2. La mezcla se agitó a 20 °C durante 10 horas para proporcionar una solución amarilla. LCMS mostró que había MS deseada. El producto resultante se vertió en H_2O (20 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL * 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (15 mL * 2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Xtimate C18 100*30mm*10um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0%-35%, 40 minutos) para proporcionar 3-[5-[4-[[4-fluoro-4-[[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]metil]-1-piperidil]-4-metoxi-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (46,7 mg, 53,25 umol, 43,12% de rendimiento, 95,21% de pureza, FA) como un sólido blanco.

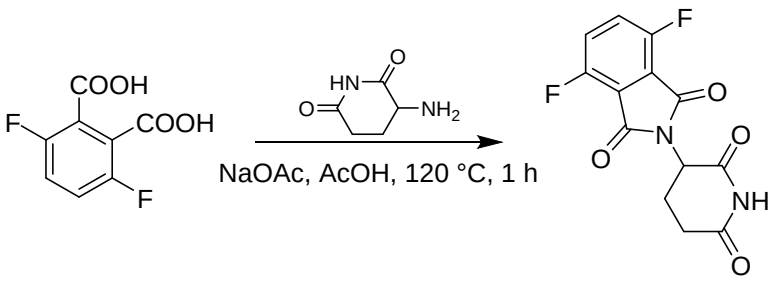
[0431] Síntesis ilustrativa del Compuesto 213



Etapa 1:

A una mezcla de 3-[4-fluoro-1-oxo-5-[4-[[4-(4-piperidiloxi)ciclohexil]metil]piperazin-1-il]isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (252,15 mg, 465,51 umol, 1 *eq*.), 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (140 mg, 465,51 umol, 1 *eq*.) en DMSO (5 mL) se le agregó DIEA (300,82 mg, 2,33 mmol, 405,42 uL, 5 *eq*.), y luego la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas en una atmósfera de N_2. LCMS mostró la MS deseada. El producto resultante se vertió en H_2O (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL*3). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa(columna: Xtimate C18 150*40mm*10um; fase móvil: [agua(FA)-ACN];B %: 10%-40%, 10 min) para proporcionar 3-[4-fluoro-5-[4-[[4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]oxi]ciclohexil]metil]piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (88,6 mg, 107,74 umol, 23,14% de rendimiento, 98% de pureza) como un sólido blanco.

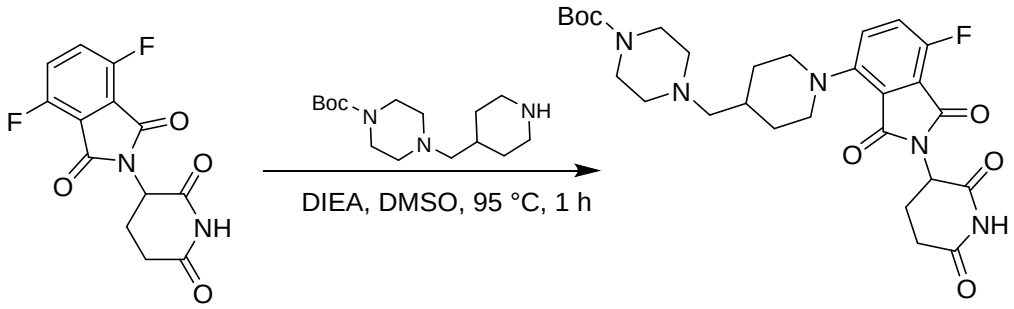
[0432] Síntesis ilustrativa del Compuesto 214



Etapa 1:

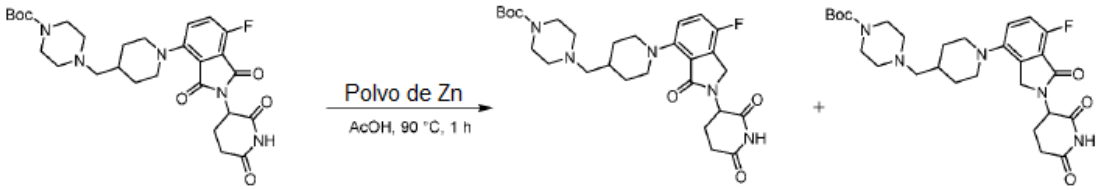
A una solución de ácido 3,6-difluoroftálico (1,5 g, 7,42 mmol, 1 eq) y 3-aminopiperidina-2,6-diona (1,83 g, 11,13 mmol, 1,5 eq, HCl) en HOAc (20 mL) se le agregó NaOAc (1,83 g, 22,26 mmol, 3 eq), luego se agitó a 120 °C durante 1 h. La LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 mL), luego se filtró y la torta filtrada se lavó con agua (20

mL ×3), luego se concentró para proporcionar el producto bruto, luego el producto bruto se trituró con metil terc-butil éter (26 mL), luego se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se utilizó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. El producto 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4,7-difluoro-isoindolina-1,3-diona (1,88 g, en bruto) como un sólido marrón.



Etapa 2:

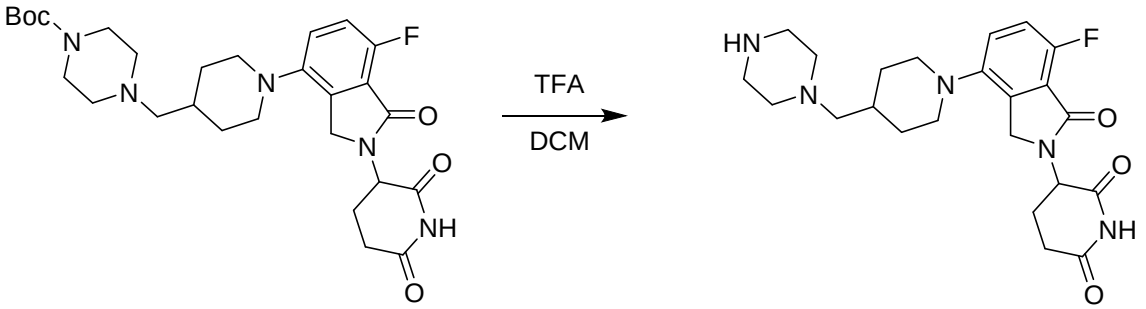
A una solución de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4,7-difluoro-isoindolina-1,3-diona (2,18 g, 7,41 mmol, 1 eq.) y 4-(4-piperidilmetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2,10 g, 7,41 mmol, 1 eq.) en DMSO (10 mL) se le agregó DIEA (2,87 g, 22,23 mmol, 3,87 mL, 3 eq.), luego se agitó a 95 °C durante 1 h. LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se acidificó con ácido fórmico hasta pH 5~6, luego se vertió en agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL*2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo =0/1) para proporcionar 4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-7-fluoro-1,3-dioxo-isoindolin-4-il]-4-piperidil]metil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2,6 g, 4,57 mmol, 61,67% de rendimiento, 98% de pureza) como un sólido amarillo.



Etapa 3:

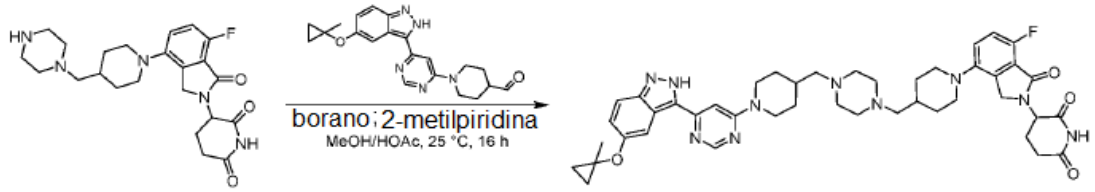
A una solución de 4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-7-fluoro-1,3-dioxo-isoindolin-4-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,5 g, 4,48 mmol, 1 eq.) en HOAc (36 mL) se le agregó Zn (11,5 g, 175,87 mmol, 39,23 eq.). La mezcla se agitó a 90 °C durante 3 h. LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar un residuo, luego se agregó agua (60 mL) seguido de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 mL), la mezcla se extrajo con acetato de etilo (80 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante

HPLC preparativa (YMC Triart C18 250*50mm*7um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN];B %: 5%-35%, 20 min) para proporcionar 4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-7-fluoro-1-oxo-isoindolin-4-il]-4-piperidil]metil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (440 mg, 809,38 umol, 18,05% de rendimiento) como un sólido gris.



Etapa 4:

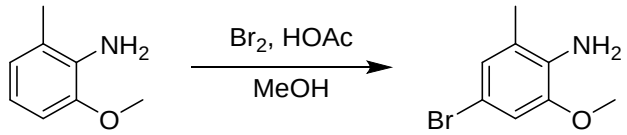
A una mezcla de 4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-7-fluoro-1-oxo-isoindolin-4-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 147,16 umol, 1 eq.) en DCM (2 mL) se le agregó TFA (1,23 g, 10,80 mmol, 800,00 uL, 73,42 eq.) en una porción a 25 °C en N_2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró a presión reducida a 40 °C. El residuo se utilizó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. El producto 3-[7-fluoro-1-oxo-4-[4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (60 mg, 129,87 umol, 88,25% de rendimiento, 96% de pureza) como un sólido gris.



Etapa 5:

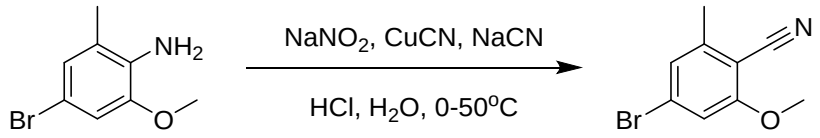
A una mezcla de 3-[7-fluoro-1-oxo-4-[4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (60 mg, 135,28 umol, 1 eq.) y 1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperidin-4-carbaldehído (51,06 mg, 135,28 umol, 1 eq.) en MeOH (4 mL) y HOAc (0,4 mL) se le agregó borano;2-metilpiridina (28,94 mg, 270,57 umol, 2 eq.) en una porción a 25 °C en N_2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró a presión reducida a 40 °C. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Xtimate C18 100*30mm*10um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN];B %: 0%-30%, 40 min) para proporcionar 3-[7-fluoro-4-[4-[[4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (24,3 mg, 28,47 umol, 21,04% de rendimiento, 99,7% de pureza, FA) como un sólido gris.

[0433] Síntesis ilustrativa del Compuesto 215



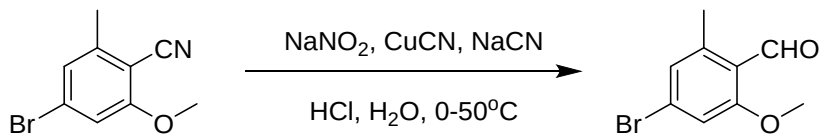
Etapa 1:

Una solución de 2-metoxi-6-metil-anilina (25 g, 182,24 mmol, 1 *eq.*) en MeOH (100 mL) y AcOH (30 mL). El matraz se enfrió a 0 C, se agregó gota a gota Br_2 (29,12 g, 182,24 mmol, 9,39 mL, 1 *eq*) en AcOH (30 mL) a la reacción. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas, luego se calentó hasta 20 °C durante 1 hora. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo =10:1) mostró una nueva mancha. La mezcla de reacción se concentró. Se agregó NaOH al 15% para neutralizar la reacción a 0 °C. Se agregó acetato de etilo (100 mL) para extraer la mezcla de reacción. La capa orgánica se concentró después de secar sobre sulfato de sodio anhidro para proporcionar 4-bromo-2-metoxi-6-metil-anilina (35 g, 161,98 mmol, 88,88% de rendimiento) como un aceite marrón



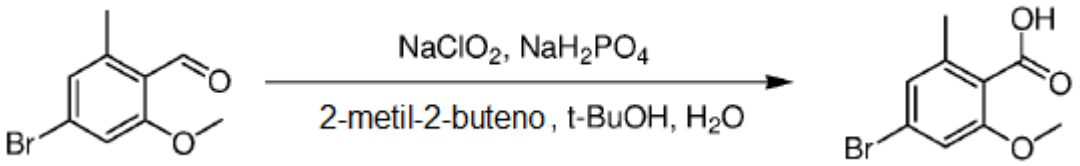
Etapa 2:

La síntesis de 4-bromo-2-metoxi-6-metil-anilina (30 g, 138,84 mmol, 1 *eq.*) se suspendió en HCl acuoso concentrado (12 M, 85,71 mL, 7,41 *eq*.) y agua helada (32,52 g, 1,81 mol, 13 *eq*.) se enfrió a 0 °C. Se agregó una solución de $NaNO_2$ (10,06 g, 145,79 mmol, 1,05 *eq*) en H_2O (200 mL) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min y se neutralizó con Na_2CO_3 acuoso (14,72 g, 138,84 mmol, 1 *eq*). La mezcla de sal de diazonio inicial se agregó luego a una suspensión de CuCN (14,92 g, 166,62 mmol, 36,40 mL, 1,20 *eq*.) en H_2O (100 mL) y NaCN (20,40 g, 416,27 mmol, 3,00 *eq*.) en H_2O (100 mL), luego se agregó tolueno (200 mL) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, a 25 °C durante 2 h y a 50 °C durante otra 1 h. TLC (éter de petróleo: El acetato de etilo =10:1, Rf= 0,63) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió hasta 20 °C. La capa acuosa se extrajo con tolueno, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL * 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (3% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-bromo-2-metoxi-6-metil-benzonitrilo (12,1 g, 53,52 mmol, 38,55% de rendimiento) como un sólido amarillo.



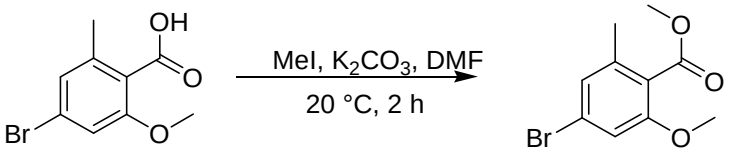
Etapa 3:

A una mezcla de 4-bromo-2-metoxi-6-metil-benzonitrilo (4,5 g, 19,91 mmol, 1 *eq.*) en THF (50 mL) se le agregó DIBAL-H (1 M, 115 mL, 5,78 *eq*.) por goteo a -70 °C en N_2. La mezcla se agitó a 20 °C durante 10 horas. TLC mostró que había un nuevo lugar. El residuo se vertió en HCl (2M) para ajustar el pH=5-6. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL * 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo) para proporcionar 4-bromo-2-metoxi-6-metil-benzaldehído (2,3 g, 10,04 mmol, 50,44% de rendimiento) como un sólido amarillo.



Etapa 4:

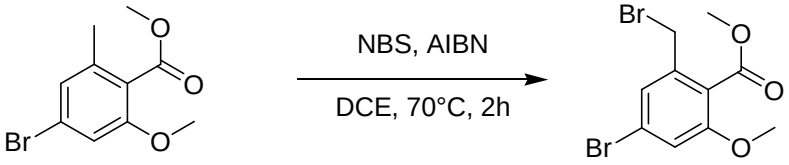
A una suspensión de 4-bromo-2-metoxi-6-metil-benzaldehído (2,3 g, 10,04 mmol, 1 *eq*.) en t-BuOH (20 mL) se le agrega una solución de clorito de sodio (1,82 g, 20,08 mmol, 2 *eq*.) y NaH_2PO_4 (4,82 g, 40,16 mmol, 4 *eq*.) en H_2O (20 mL). A la solución se le agrega 2-metil-2-buteno (5,63 g, 80,32 mmol, 8,51 mL, 8 *eq*.). La solución homogénea resultante se agita a 20 °C durante 1,5 h. TLC (éter de petróleo: El acetato de etilo =10:1, Rf= 0,63) mostró que la reacción se había completado. LCMS mostró que había MS deseada. El residuo se vertió en HCl (2 M) para ajustar el pH=5-6. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL * 3). Luego, la fase orgánica se ajustó a pH=9 con $NaHCO_3$, la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL * 3), el residuo se vertió en HCl (2 M) para ajustar el pH=5-6. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL * 3), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL * 3), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar ácido 4-bromo-2-metoxi-6-metil-benzoico (1,73 g, 7,06 mmol, 70,31% de rendimiento) como un sólido amarillo



Etapa 5:

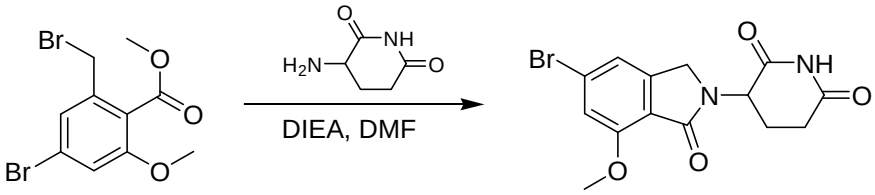
A una solución de ácido 4-bromo-2-metoxi-6-metil-benzoico (1,73 g, 7,06 mmol, 1 *eq*.) en DMF (20 mL) se le agregó MeI (2,00 g, 14,12 mmol, 878,92 uL, 2 *eq*.) y K_2CO_3 (2,93 g, 21,18 mmol, 3 *eq*.). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 h. TLC mostró que la reacción se había completado. El residuo se vertió en agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL * 3). La fase

orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL * 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 4-bromo-2-metoxi-6-metil-benzoato de metilo (1,17 g, 4,52 mmol, 63,97% de rendimiento) como un sólido blanco.



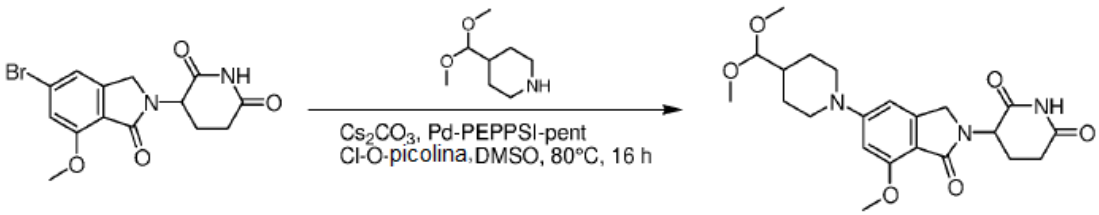
Etapa 6:

A una solución agitada de 4-bromo-2-metoxi-6-metil-benzoato de metilo (1,17 g, 4,52 mmol, 1 *eq*) en DCE (10 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó NBS (964,47 mg, 5,42 mmol, 1,2 *eq*) seguido de 2-[(E)-(1-ciano-1-metil-etil)azo]-2-metil-propanonitrilo (37,08 mg, 225,78 umol, 0,05 *eq*) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente a 70 °C durante 2 h. LCMS mostró que había la MS deseada. El residuo se vertió en agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL * 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Xtimate C18 150*40mm*10um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 55% -85%, 10 min) para proporcionar 4-bromo-2-(bromometil)-6-metoxi-benzoatode metilo (550 mg, 1,63 mmol, 36,04% de rendimiento) como un sólido blanco.



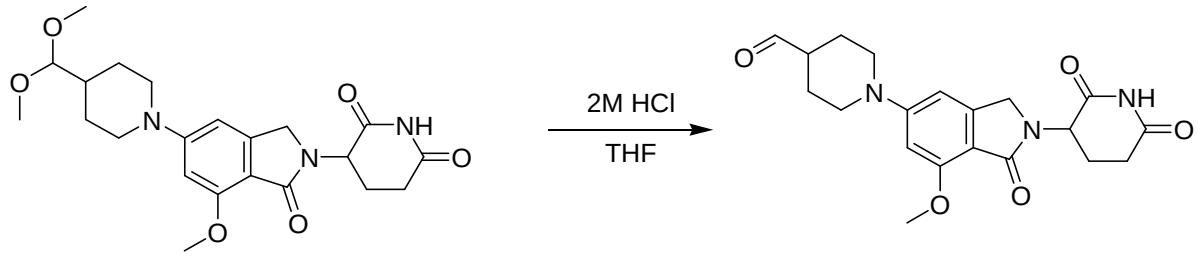
Etapa 7:

A una mezcla de 4-bromo-2-(bromometil)-6-metoxi-benzoato de metilo (550 mg, 1,63 mmol, 1 *eq*.) y 3-aminopiperidin-2,6-diona (321,40 mg, 1,95 mmol, 1,2 *eq*., HCl) en DMF (10 mL) se le agregó DIEA (1,05 g, 8,14 mmol, 1,42 mL, 5 *eq*.) en una porción a 20 °C en N_2. La mezcla se agitó a 85 °C durante 48 horas. LCMS mostró que había MS deseada. El bruto se concentró al vacío. El producto bruto se trituró con MeCN (20 mL) y H_2O (20 mL) a 20°C. El producto bruto se filtró y el sólido se concentró al vacío para proporcionar 3-(5-bromo-7-metoxi-1-oxo-isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (420 mg, 1,19 mmol, 73,08% de rendimiento) como un sólido gris oscuro



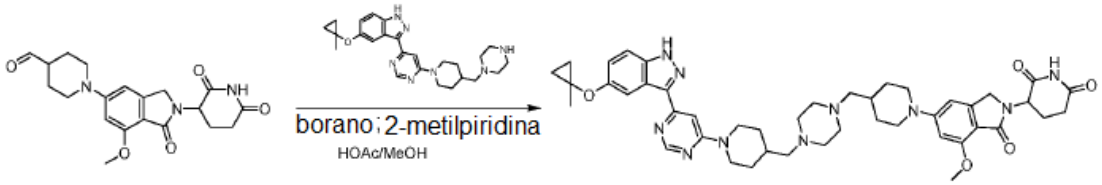
Etapa 8:

A una solución de 3-(5-bromo-7-metoxi-1-oxo-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (200 mg, 566,30 umol, 1 *eq*.) y 4-(dimetoximetil)piperidina (180,34 mg, 1,13 mmol, 2 *eq*.) en DMSO (5 mL) se le agregaron Cs_2CO_3 (369,03 mg, 1,13 mmol, 2 *eq*.) y Pd-PEPPSI-pent Cl-O-picolina (30,75 mg, 56,63 umol, 0,1 *eq*.). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C en N_2 durante 12 h. LCMS mostró que había MS deseada. La mezcla se enfrió a 20 °C. El residuo se vertió en agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL * 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo/acetato de etilo =0/1) para proporcionar 3-[5-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-7-metoxi-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (268 mg, 291,92 umol, 51,55% de rendimiento, 47% de pureza) como un aceite amarillo.



Etapa 9:

A una mezcla de 3-[5-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-7-metoxi-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (268 mg, 621,12 umol, 1 *eq*.) en THF (5 mL) se le agregó HCl (2 M, 5 mL, 16,10 *eq*.) en una porción a 20 °C en N_2. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora para proporcionar una solución amarilla. LCMS mostró que había MS deseada. El residuo se vertió en $NaHCO_3$ saturado para ajustar el pH=7-8. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL * 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-7-metoxi-1-oxo-isoindolin-5-il]piperidina-4-carbaldehído (131 mg, 237,93 umol, 38,31% de rendimiento, 70% de pureza) como un sólido amarillo.



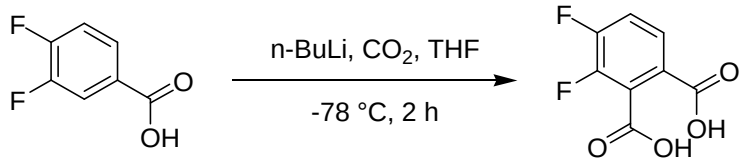
Etapa 10:

A una mezcla de 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[6-[4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]pirimidin-4-il]-2H-indazol (56,90 mg, 127,14 umol, 1 *eq*.) y 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-7-metoxi-1-oxo-isoindolin-5-il]piperidina-4-carbaldehído (70 mg, 127,14 umol, 70% de pureza, 1 *eq*.) en MeOH (10 mL) se le

agregó borano;2-metilpiridina (27,20 mg, 254,27 umol, 2 *eq*.) y HOAc (7,63 mg, 127,14 umol, 7,27 uL, 1 *eq*.) en una porción a 20 °C en N_2. La mezcla se agitó a 20 °C durante 10 h para proporcionar una solución amarilla. LCMS mostró que había MS deseada. El producto resultante se vertió en H_2O (20 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL * 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (15 mL * 2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Xtimate C18 100*30mm*10um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN]; B %: 0%-30%, 40 min) para proporcionar 3-[7-metoxi-5-[4-[[4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (61 mg, 73,70 umol, 57,97% de rendimiento, 98,71% de pureza, FA) como un sólido blanco.

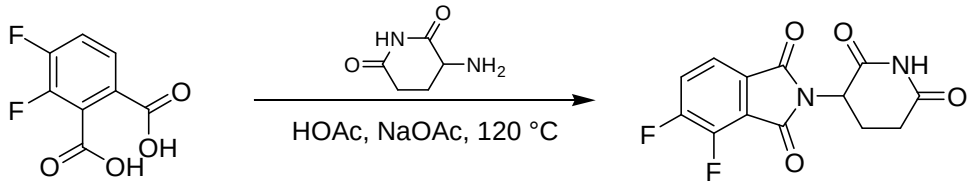
[0434] Síntesis ilustrativa del Compuesto 216: Se preparó el compuesto **216** de una manera análoga al compuesto **215.**

[0435] Síntesis ilustrativa del Compuesto 217



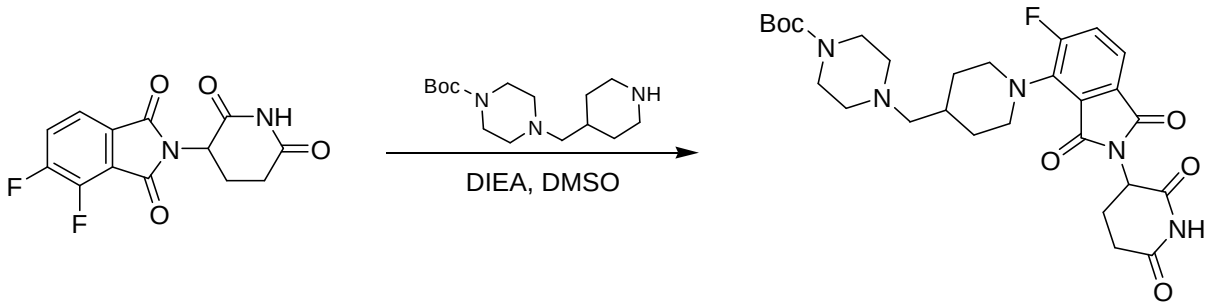
Etapa 1:

A un matraz de fondo redondo de 3 bocas seco se le agregó una solución de diisopropilamina (4,61 g, 45,54 mmol, 6,44 mL, 2,4 *eq*.) en THF (45 mL). El matraz se enfrió a -78 °C y se agregó una solución de n-BuLi (2,5 M, 17,46 mL, 2,3 *eq*.) gota a gota. Luego, la mezcla de reacción se agitó de 0 °C a 20 °C durante 30 min. Se agregó una solución de ácido 3,4-difluorobenzoico (3 g, 18,98 mmol, 1 *eq*.) en THF (30 mL) gota a gota a -78 °C y la mezcla se agitó durante 1,5 h, luego se agregaron gránulos de dióxido de carbono en exceso y la mezcla se agitó adicionalmente a -78 °C durante 15 min, luego se dejó calentar a 20 °C. Luego, la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2h. Se agregó una solución de hidróxido de sodio 1N en agua (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con t-butil metil éter (20 mL × 2). La capa acuosa se acidificó con cloruro de hidrógeno (6 N) a pH 1 y se extrajo con acetato de etilo (40 mL × 3). Los extractos de acetato de etilo combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron para proporcionar ácido 3,4-difluoroftálico (4 g, bruto) como un sólido blanco. El producto bruto se utilizó para la siguiente etapa directamente.



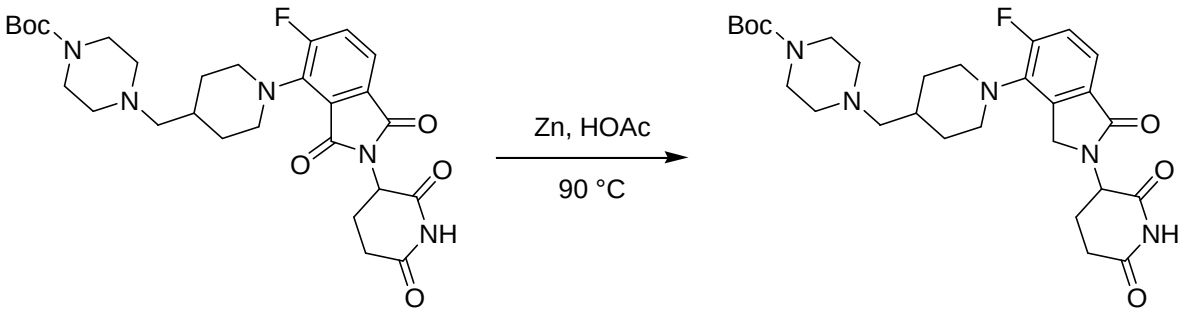
Etapa 2:

A una solución de ácido 3,4-difluoroftálico (4 g, 19,79 mmol, 1 *eq*) y 3-aminopiperidina-2,6-diona (4,89 g, 29,69 mmol, 1,5 *eq*, HCl) en HOAc (6 mL) se le agregó NaOAc (4,87 g, 59,37 mmol, 3 *eq*). La mezcla se agitó a 120 °C durante 12 h. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se inactivó mediante adición de agua (200 mL) a 0 °C, y el sólido se recogió mediante filtración. 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4,5-difluoro-isoindolina-1,3-diona (3,3 g, 11,22 mmol, 56,67% de rendimiento) como un sólido negro. El residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



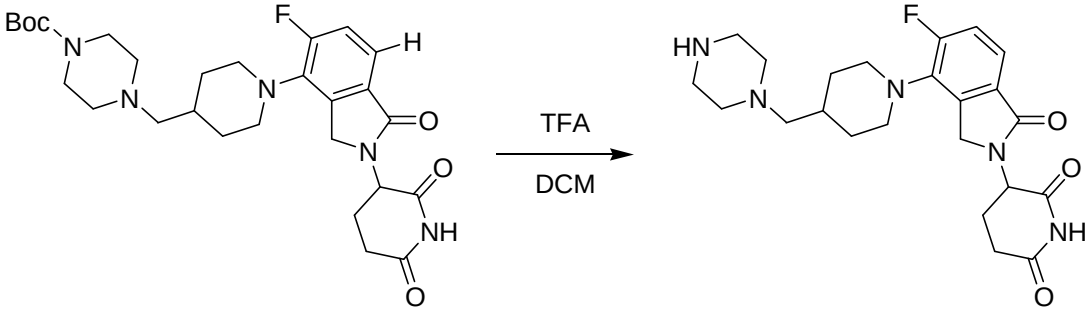
Etapa 3:

A una solución de 2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4,5-difluoro-isoindolin-1,3-diona (1 g, 3,40 mmol, 1 *eq*.) y 4-(4-piperidilmetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 3,53 mmol, 1,04 *eq*.) en DMSO (20 mL) se le agregó DIEA (1,32 g, 10,20 mmol, 1,78 mL, 3 *eq*.). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1h. LCMS mostró que la reacción se completó. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (40 mL) y se lavó con salmuera (30 mL *3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 100% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-fluoro-1,3-dioxo-isoindolin-4-il]-4-piperidil]metil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (780 mg, 1,40 mmol, 41,15% de rendimiento) como un sólido amarillo.



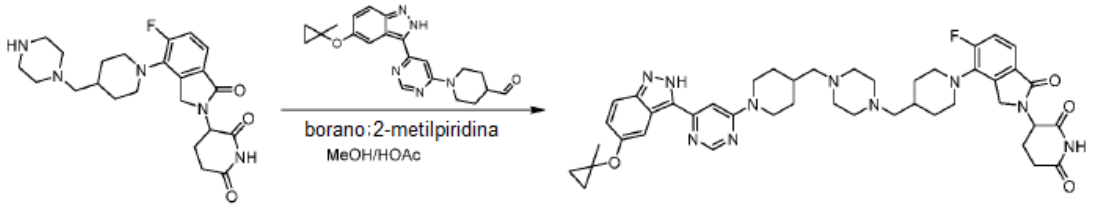
Etapa 4:

A una solución de 4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-fluoro-1,3-dioxo-isoindolin-4-il]-4-piperidil]metil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (780 mg, 1,40 mmol, 1 *eq*.) en HOAc (10 mL) se le agregó Zn (3,27 g, 50,01 mmol, 35,75 *eq*.). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1h. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se filtró y la filtración se concentró. El residuo se disolvió en agua (30 mL) y se ajustó a pH 7~8 con solución de bicarbonato de sodio saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera saturada (30 mL× 2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Xtimate C18 150*40mm*10um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN];B %: 0%-30%, 10 min) para proporcionar 4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-fluoro-1-oxo-isoindolin-4-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (280 mg, 504,76 umol, 36,08% de rendimiento, 98% de pureza) como un sólido blanco.



Etapa 5:

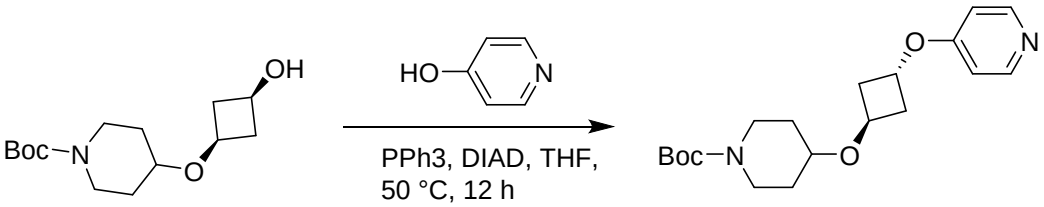
A una solución de 4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-5-fluoro-1-oxo-isoindolin-4-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 183,95 umol, 1 *eq*.) en DCM (3 mL) se le agregó TFA (770,00 mg, 6,75 mmol, 0,5 mL, 36,71 *eq*.). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1h. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar 3-[5-fluoro-1-oxo-4-[4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (100 mg, en bruto, TFA) como una goma de color amarillo claro.



Etapa 6:

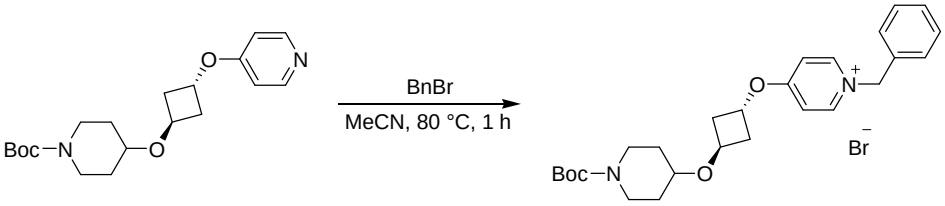
A una mezcla de 3-[5-fluoro-1-oxo-4-[4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (100 mg, 179,36 umol, 1 *eq*, TFA) en MeOH (5 mL) se le agregó DIEA (23,18 mg, 179,36 umol, 31,24 uL, 1 *eq*). Luego se agregó 1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperidina-4-carbaldehído (70 mg, 185,46 umol, 1,03 *eq*.) y HOAc (0,5 mL). Luego se agregó borano;2-metilpiridina (38,37 mg, 358,72 umol, 2 *eq*) a la solución anterior. Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 20 °C durante 12h. LCMS mostró que la reacción se completó. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar la mayor parte del solvente. El residuo se purificó mediante HPLC prep. (columna: Xtimate C18 150*40mm*10um; fase móvil: [agua(FA)-ACN];B %: 0%-40%, 40 min) para proporcionar 3-[5-fluoro-4-[4-[[4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (75,1 mg, 90,75 umol, 50,60% de rendimiento, 97,27% de pureza) como un sólido blanco.

[0436] Síntesis ilustrativa del Compuesto 218



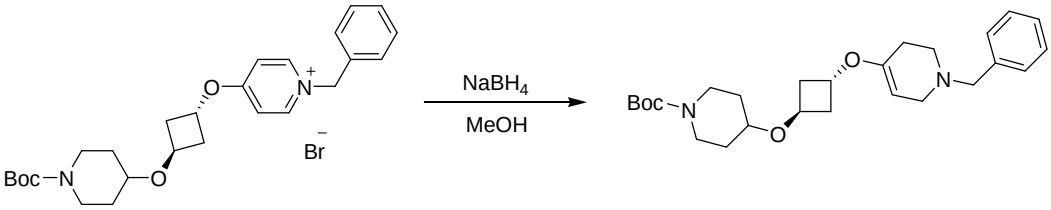
Etapa 1:

A una solución de 4-(3-hidroxiciclobutoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,8 g, 10,32 mmol, 1 *eq*.), piridin-4-ol (1,18 g, 12,38 mmol, 1,2 *eq*.) en tetrahidrofurano (25 mL) se le agregó trifenilfosfina (3,25 g, 12,38 mmol, 1,2 *eq*.) y azodicarboxilato de diisopropilo (2,50 g, 12,38 mmol, 2,4 mL, 1,2 *eq*.) bajo nitrógeno a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 12 h. LCMS mostró que se detectó la MS deseada. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1 a 0:1). Se obtuvo 4-[3-(4-piridiloxi)ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3 g, 8,61 mmol, 83% de rendimiento) como un sólido amarillo claro.



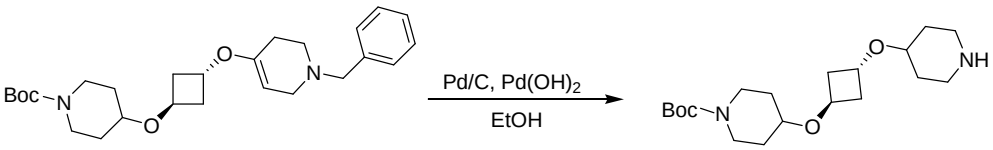
Etapa 2:

A una solución de 4-[3-(4-piridiloxi)ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3 g, 8,61 mmol, 1 *eq*.) en acetonitrilo (30 mL) se le agregó bromuro de bencilo (1,77 g, 10,33 mmol, 1,2 mL, 1,2 *eq*.). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 1 h. LCMS mostró que se detectó la MS deseada. La mezcla se concentró al vacío. Se obtuvo 4-[3-[(1-BLAH-1-bencil-4-piridil)oxi]ciclobutoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,5 g, bruto) como un aceite amarillo.



Etapa 3:

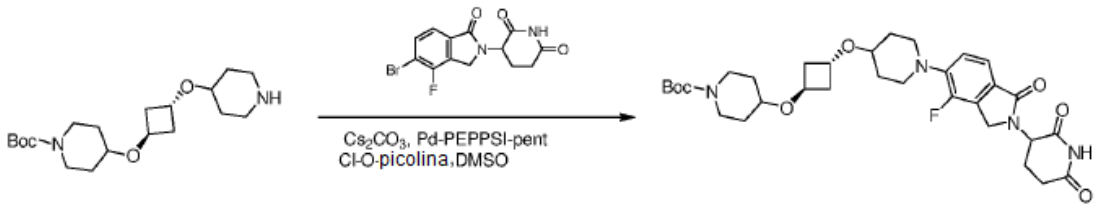
A una solución de 4-[3-[(1-BLAH-1-bencil-4-piridil)oxi]ciclobutoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (4,5 g, 8,66 mmol, 1 *eq*.) en metanol (40 mL) se agregó borohidruro de sodio (819 mg, 21,66 mmol, 2,5 *eq*.) en tres porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 h. LCMS mostró que se detectó la MS deseada. Se agregó una solución de ácido clorhídrico (1 M) para inactivar la reacción y se agregó agua (100 mL) para inactivar la reacción, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1 a 0:1). Se obtuvo 4-[3-[(1-bencil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)oxi]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (900 mg, 1,89 mmol, 22% de rendimiento, 93% de pureza) como un sólido amarillo claro.



Etapa 4:

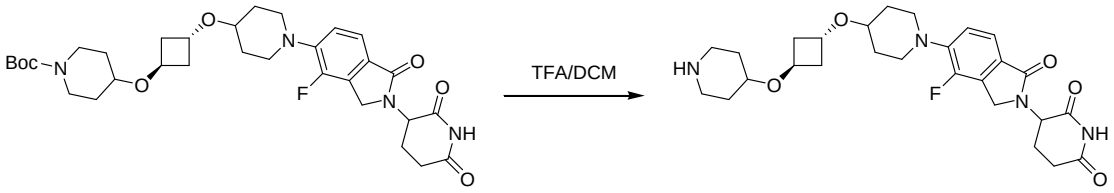
A una solución de 4-[3-[(1-bencil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)oxi]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (900 mg, 2,03 mmol, 1 *eq*.) en etanol (50 mL) se le agregó paladio sobre carbono activado (100 mg, 10% de pureza) e hidróxido de paladio sobre carbono (100 mg, 0,14 mmol, 20% de pureza,

0,07 *eq*.) en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C bajo hidrógeno (50 psi) durante 16 h. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1) mostró que se detectó una nueva mancha. LCMS mostró que se detectó la MS deseada. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se utilizó en la siguiente etapa. Se obtuvo 4-[3-(4-piperidiloxi)ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (750 mg, bruto) como un aceite amarillo claro.



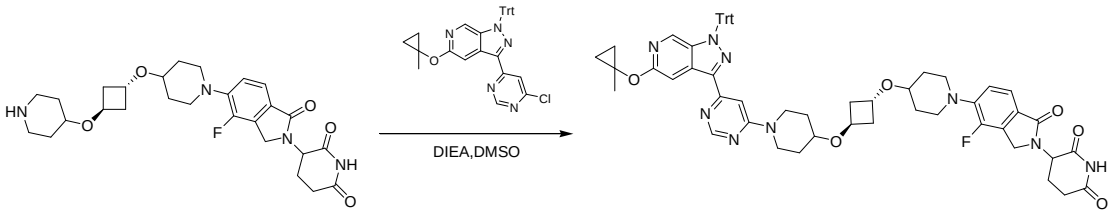
Etapa 5:

A una solución de 3-(5-bromo-6-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (500 mg, 1,47 mmol, 1 *eq*.), 4-[3-(4-piperidiloxi)ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (623 mg, 1,76 mmol, 1,2 *eq*.) en dimetilsulfóxido (5 mL) se le agregó carbonato de cesio (955 mg, 2,93 mmol, 2 *eq*.) y Cl-O-picolina de Pd-PEPPSI-pent (142 mg, 0,15 mmol, 0,1 *eq*.) en nitrógeno. La reacción se agitó a 80 °C durante 12 h. LCMS mostró que se detectó la MS deseada. Se agregó diclorometano (20 mL) y agua (20 mL) a la mezcla, la fase acuosa se extrajo con diclorometano (20 mL*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano: metanol = 10:1). Se obtuvo 4-[3-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]oxi]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,19 mmol, 13% de rendimiento) como un sólido amarillo claro.



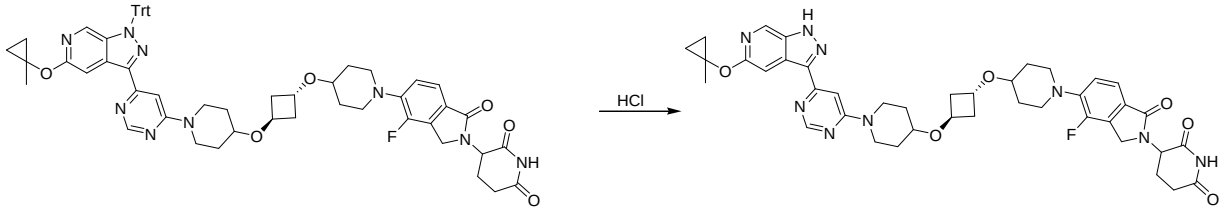
Etapa 6:

A una solución de 4-[3-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]oxi]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 0,19 mmol, 1 *eq*.) en diclorometano (5 mL) se le agregó ácido trifluoroacético (1,54 g, 13,51 mmol, 1 mL, 69,19 *eq*.). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 0.5 h. LCMS mostró que se detectó la MS deseada. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se utilizó en la siguiente etapa directamente. Se obtuvo 3-[4-fluoro-1-oxo-5-[4-[3-(4-piperidiloxi)ciclobutoxi]-1-piperidil]isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (120 mg, 0,19 mmol, 97% de rendimiento, trifluoroacetato) como un aceite amarillo.



Etapa 7:

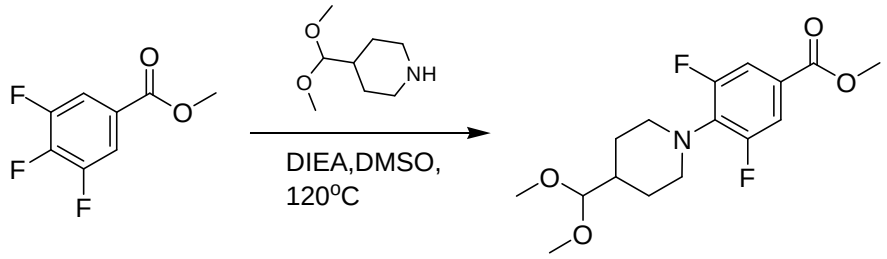
A una solución de 3-[4-fluoro-1-oxo-5-[4-[3-(4-piperidiloxi)ciclobutoxi]-1-piperidil]isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (120 mg, 0,19 mmol, 1 *eq*, trifluoroacetato) en dimetilsulfóxido (5 mL) se le agregó N,N-diisopropiletilamina (123 mg, 0,95 mmol, 0,2 mL, 5 *eq*) y 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-1-tritil-pirazolo[3,4-c]piridina (104 mg, 0,19 mmol, 1 *eq*). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 h. LCMS mostró que se detectó la MS deseada. Se agregó agua (50 mL) a la mezcla, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL*2), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:2). Se obtuvo 3-[4-fluoro-5-[4-[3-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1-tritil-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]oxi]ciclobutoxi]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (120 mg, 0,11 mmol, 57% de rendimiento, 93% de pureza) como un sólido amarillo claro.



Etapa 8:

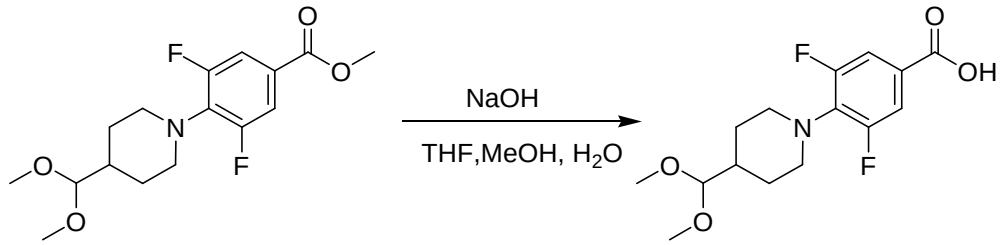
A una solución de 3-[4-fluoro-5-[4-[3-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1-tritil-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]oxi]ciclobutoxi]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (120 mg, 0,12 mmol, 1 *eq*.) en tetrahidrofurano (2 mL) se le agregó ácido clorhídrico (2 M, 2 mL, 34,07 *eq*.). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 12 h. LCMS mostró que se detectó la MS deseada. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50mm*3um; fase móvil: [agua(FA)-ACN];B %: 25 %-55 %,10 min). Se obtuvo 3-[4-fluoro-5-[4-[3-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]oxi]ciclobutoxi]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (35,4 mg, 0,04 mmol, 38% de rendimiento, 98% de pureza) como un sólido blanco.

[0437] Síntesis ilustrativa del Compuesto 219



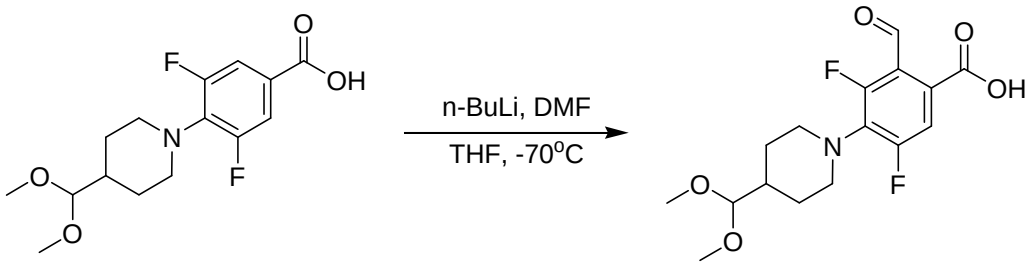
Etapa 1:

A una solución de 3,4,5-trifluorobenzoato de metilo (2,5 g, 13,15 mmol, 1 *eq*.) y 4-(dimetoximetil)piperidina (2,09 g, 13,15 mmol, 1 *eq*.) en MeCN (15 mL) se le agregó TEA (3,99 g, 39,45 mmol, 5,49 mL, 3 *eq*.) agitado a 70 °C durante 16 h en N_2. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo =3:1, Rf=0,3) mostró a la reacción una nueva mancha. La reacción se inactivó mediante solución de NH_4Cl (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3*20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con Na_2SO_4, se concentraron al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo =50/1, 1/1) para proporcionar 4-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-3,5-difluoro-benzoato de metilo (3,4 g, 7,17 mmol, 54,56% de rendimiento, 69,5% de pureza) como un sólido blanco.



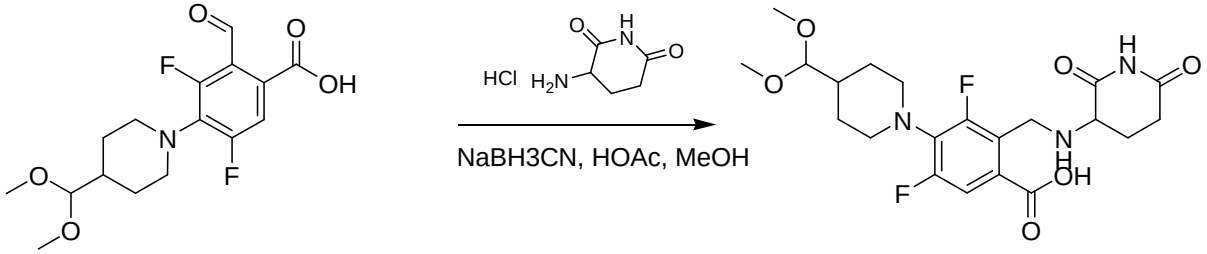
Etapa 2:

A una solución de 4-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-3,5-difluoro-benzoato de metilo (3,4 g, 10,32 mmol, 1 *eq*.)en una mezcla de THF (7 mL) MeOH (7 mL) y H_2O (7 mL) como NaOH agregado (2,06 g, 51,62 mmol, 5 *eq*.). La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró para eliminar la mayor parte del solvente orgánico. El residuo se extrajo con acetato de etilo (30 mL). La fase acuosa se ajustó a pH aproximadamente 4 con ácido clorhídrico 0,5 N y luego se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron. El bruto se utilizó para la siguiente etapa directamente. Se obtuvo ácido 4-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-3,5-difluoro-benzoico (3,2 g, bruto) como un sólido blanco.



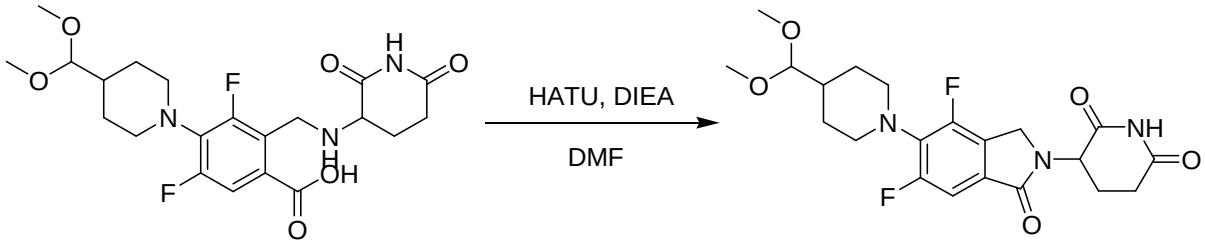
Etapa 3:

A una solución de ácido 4-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-3,5-difluoro-benzoico (2,5 g, 7,93 mmol, 1 *eq*.) en THF (20 mL) se agregó gota a gota n-BuLi (2,5 M, 9,51 mL, 3 *eq*.) a - 78 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante **0,5** horas, y luego se agregó DMF (5,80 g, 79,29 mmol, 6,10 mL, 10 *eq*.) gota a gota a - 78 °C. La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 0,5 horas. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo =3:1) se detectó una nueva mancha importante. La mezcla se inactivó con solución saturada de cloruro de amonio y luego se ajustó el pH aproximadamente 4 con cloruro de hidrógeno 0,5 N. La mezcla se dividió entre acetato de etilo (30 mL) y agua (20 mL). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de sodio) y se concentraron. El producto bruto se trituró con éter de petróleo/acetato de etilo (40 mL) para proporcionar ácido 4-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-3,5-difluoro-2-formil-benzoico (2,4 g, bruto) como un sólido amarillo.



Etapa 4:

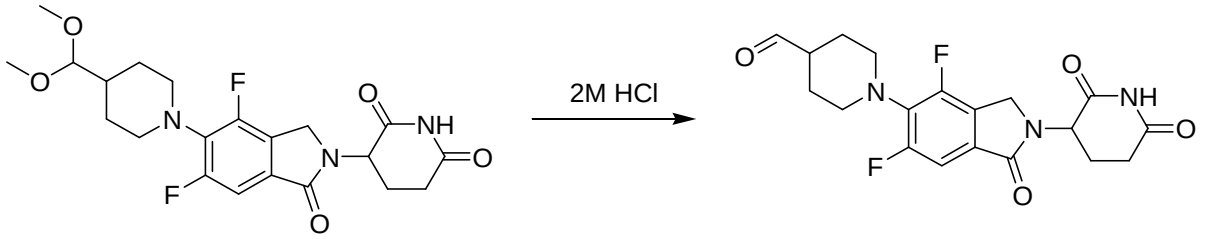
A una solución de 3-aminopiperidina-2,6-diona (1,73 g, 10,49 mmol, 1,5 *eq.*, HCl) en MEOH (30 mL) se le agregó NaOAc (2,29 g, 27,96 mmol, 4 *eq*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. Se agregó ácido 4-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-3,5-difluoro-2-formil-benzoico (2,4 g, 6,99 mmol, 1 *eq*.) y HOAc (1,68 g, 27,96 mmol, 1,60 mL, 4 *eq*.) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 horas. Se agregó $NaBH_3CN$ (1,32 g, 20,97 mmol, 3 *eq*) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2hr. La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar la mayor parte del solvente. La mezcla se dividió entre acetato de etilo (20 mL) y agua (20 mL). La mezcla se ajustó a pH alrededor de 4 con ácido clorhídrico 0,5 N. La mezcla se filtró y la torta se recogió y se secó para proporcionar un sólido blanco. El bruto se utilizó en la siguiente etapa directamente. El ácido 4-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-2-[[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]metil]-3,5-difluoro-benzoico (1,94 g, 3,54 mmol, 50,57% de rendimiento, 83% de pureza) se obtuvo como un sólido blanco.



Etapa 5:

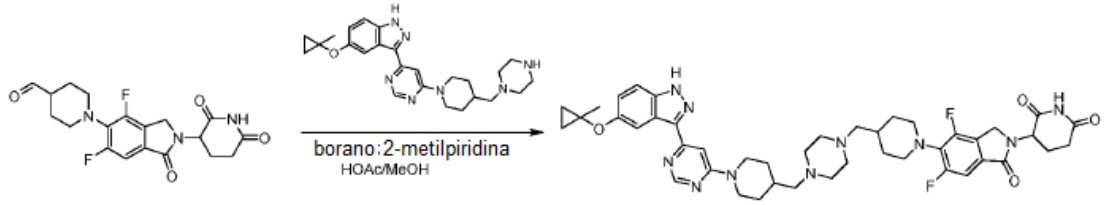
A una solución de ácido 4-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-2-[[(2,6-dioxo-3-piperidil)amino]metil]-3,5-difluoro-benzoico (1,94 g, 4,26 mmol, 1 *eq*.) en DMF (15 mL) se agregó HATU (1,94 g, 5,11 mmol, 1,2 *eq*.), luego se agregó DIEA (1,65 g, 12,78 mmol, 2,23 mL, 3 *eq*.) a la mezcla, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se vertió en agua (50 mL), la mezcla se filtró y la torta filtrada se secó al vacío. El residuo se trituró mediante éter de petróleo y acetato de etilo (20 mL, V/V = 1/1).

La torta filtrada se secó al vacío para proporcionar 3-[5-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-4,6-difluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (1,5 g, 3,36 mmol, 78,89% de rendimiento, 98% de pureza) como un sólido blanco.



Etapa 6:

A una solución de 3-[5-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-4,6-difluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (1 g, 2,29 mmol, 1 *eq*.) y en THF (5 mL) se agregó HCl (2 M, 5 mL, 4,37 *eq*.) y se agitó a 40 °C durante 2h en N_2. LCMS mostró el producto deseado. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (20 mL) y se basificó con $NaHCO_3$ acuoso hasta pH = 8. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL*5). Se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo no se purificó, lo que se utilizó directamente en la siguiente etapa. El compuesto 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4,6-difluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbaldehído (500 mg, 1,20 mmol, 52,53% de rendimiento, 94% de pureza) como un sólido blanco.



Etapa 7:

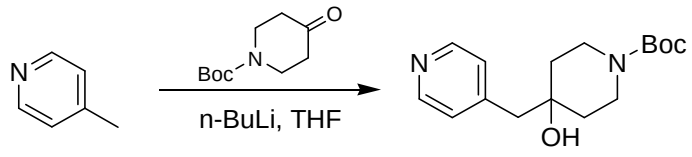
A una mezcla de 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4,6-difluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbaldehído (50 mg, 127,76 umol, 1 *eq*.) en HOAC (1 mL) y MeOH(10 mL) se le agregó una solución de 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[6-[4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]pirimidin-4-il]-1H-indazol (92,76 mg, 191,64 umol, 1,5 *eq*., HCl) y DIEA (49,53 mg, 383,27 umol, 66,76 uL, 3 *eq*.) en MeOH(0,5 mL). Luego se agregó borano;2-metilpiridina (27,33 mg, 255,51 umol, 2 *eq*) a la solución anterior. Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 20 °C durante 16h. LCMS mostró el producto deseado. El residuo se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Xtimate C18 100*30mm*10um; fase móvil: [agua(FA)-ACN];B %: 0%-35% ,35 min) para proporcionar 3-[4,6-difluoro-5-[4-[[4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (42,3 mg, 50,89 umol, 39,83% de rendimiento, 99% de pureza) como un sólido blanco.

[0438] Síntesis ilustrativa del Compuesto 220: Se preparó el compuesto **220** de una manera análoga al compuesto **219.**

[0439] Síntesis ilustrativa del Compuesto 221: Se preparó el compuesto **221** de manera análoga al compuesto **181** usando (3S)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo.

[0440] Síntesis ilustrativa del Compuesto 222: Se preparó el compuesto **221** de manera análoga al compuesto **181** usando (2S)-2-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo.

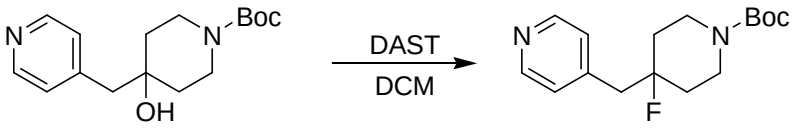
[0441] Síntesis ilustrativa del Compuesto 223: Se preparó el compuesto **223** de manera análoga al compuesto **219** usando 4-fluoro-4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo.



<u>Etapa 1:</u>

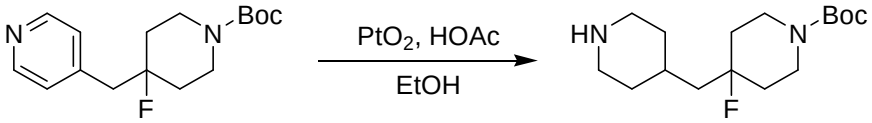
A una mezcla de 4-metilpiridina (5 g, 53,69 mmol, 5,26 mL, 1 eq) en THF (100 mL) se le agregó gota a gota n-BuLi (2,5 M, 25,77 mL, 1,2 eq) a -70 °C en N_2. La mezcla se agitó a -70 °C durante 3 h para proporcionar una solución de color naranja, luego se agregó gota a gota 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (10,70 g, 53,69 mmol, 1 eq.) en THF (10 mL), y la solución se agitó a 20 °C durante 2 horas para proporcionar una solución de color amarillo claro. LCMS mostró que se formó el compuesto deseado. La mezcla se vertió en agua (50 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato

de etilo (40 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL*2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo =0/1) para proporcionar 4-hidroxi-4-(4-piridilmetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (10,33 g, 35,33 mmol, 65,81% de rendimiento) como un líquido amarillo claro.



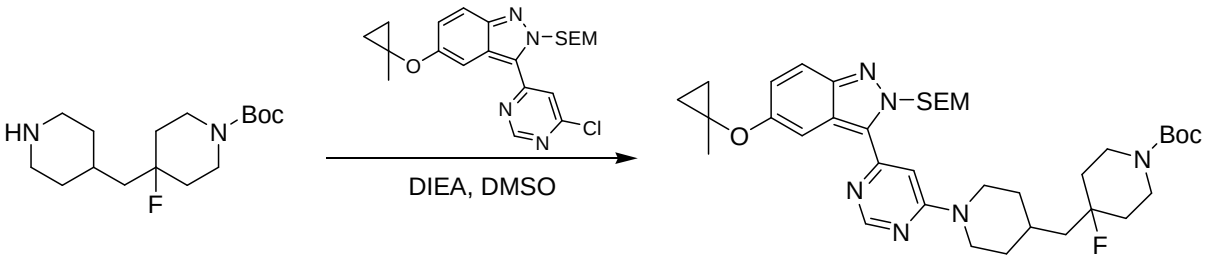
Etapa 2:

A una mezcla de 4-hidroxi-4-(4-piridilmetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (10 g, 34,20 mmol, 1 eq.) en DCM (100 mL) se le agregó N-etil-N-(trifluoro-λ4-sulfanil)etanamina (6,62 g, 41,04 mmol, 5,42 mL, 1,2 eq.) por goteo a -60 °C en N_2. La mezcla se agitó a -60 °C durante 10 horas. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo=0/1) mostró que la reacción se había completado. La reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso para ajustar el pH=7-8. La fase acuosa se extrajo con DCM (60 mL *2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 mL * 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo =1/1) para proporcionar 4-fluoro-4-(4-piridilmetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (7,45 g, en bruto) como un aceite incoloro.



Etapa 3:

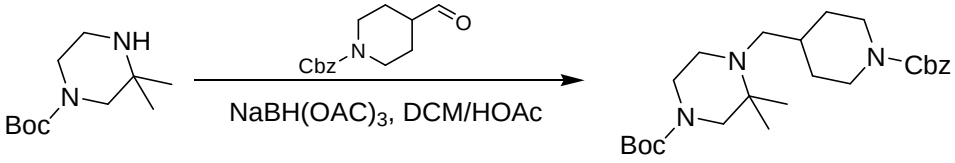
A una solución de 4-fluoro-4-(4-piridilmetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2 g, 6,79 mmol, 1 eq.) en EtOH (20 mL) y HOAc (408,01 mg, 6,79 mmol, 388,58 uL, 1 eq.) se le agregó PtO2 (231,43 mg, 1,02 mmol, 0,15 eq.) a 25 °C. Luego, la mezcla se agitó a 70 °C durante 24 h bajo H_2 (50 psi). TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo=3/1) mostró que la reacción se había completado. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla o torta de filtro se lavó con EtOH (100 mL×3). Los filtrados combinados se concentraron a sequedad para proporcionar el producto. El residuo se utilizó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. El producto 4-fluoro-4-(4-piperidilmetil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,7 g, bruto, HOAC) como un sólido marrón.



Etapa 4:

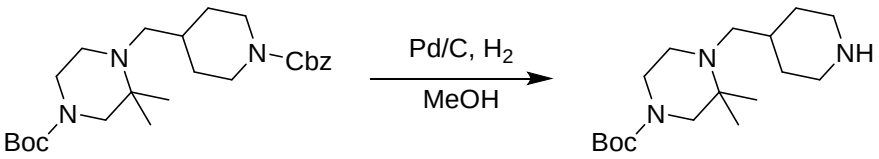
A una mezcla de 4-fluoro-4-(4-piperidilmetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 554,84 umol, 1 eq., HOAC) y 2-[[3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)indazol-2-il]metoxi]etil-trimetil-silano (239,14 mg, 554,84 umol, 1 eq.) en DMSO (4 mL) se le agregó DIEA (358,55 mg, 2,77 mmol, 483,22 uL, 5 eq.) en una porción a 90 °C en N_2. La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas. LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a 25 °C y se vertió en agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL*2). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (5 mL*2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se utilizó en la siguiente etapa directamente sin purificación adicional. El producto 4-fluoro-4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (45 mg, 60,87 umol, 16,27% de rendimiento, 94% de pureza) como un aceite amarillo claro.

[0442] Síntesis ilustrativa del Compuesto 224



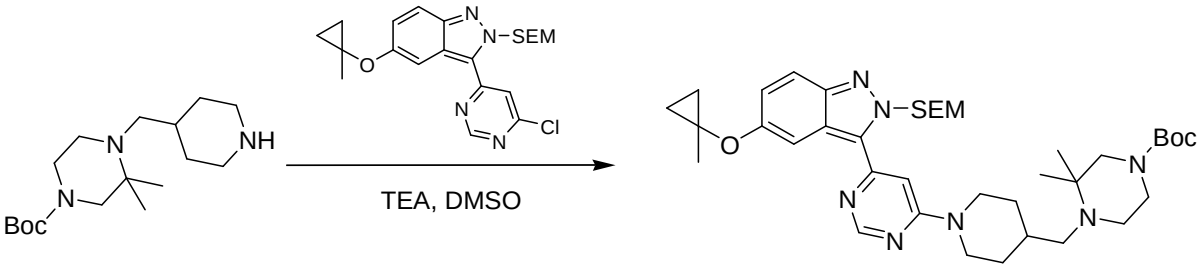
Etapa 1:

A una solución de 4-formilpiperidina-1-carboxilato de bencilo (1,78 g, 7,21 mmol, 1 *eq*) y HOAC (25,98 mg, 432,69 umol, 24,75 uL, 0,06 *eq*) en DCM (10 mL) se agregó 3,3-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,70 g, 7,93 mmol, 1,1 *eq*), luego la mezcla se agitó a 25 °C en N_2 durante 20 horas, luego se agregó $NaBH(OAc)_3$ (2,29 g, 10,80 mmol, 1,50 *eq*) a la mezcla anterior, y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante adición de sat. $NaHCO_3$ hasta pH=8-9 y se extrajo con DCM (20 mL * 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL *2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (0~25% de acetato de etilo en petróleo) para proporcionar 4-((1-((benciloxi)carbonil)piperidin-4-il)metil)-3,3-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (2,11 g, 4,73 mmol, 65,57% de rendimiento) como un aceite incoloro.



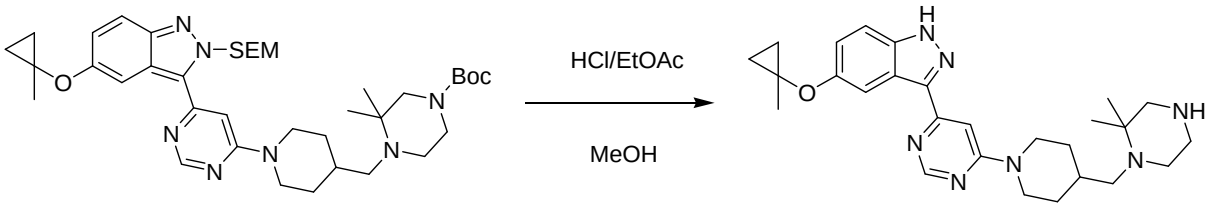
Etapa 2:

A una solución de 4-[(1-benciloxicarbonil-4-piperidil)metil]-3,3-dimetil-piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (2,1 g, 4,71 mmol, 1 *eq.*) en MeOH (20 mL) se le agregó Pd/C (500 mg, 10% de pureza) en N_2. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (15 psi) a 25 °C durante 1 hora. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo =1:1) mostró que la reacción se había completado. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 3,3-dimetil-4-(4-piperidilmetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,39 g, 4,46 mmol, 94,70% de rendimiento) como una goma blanca.



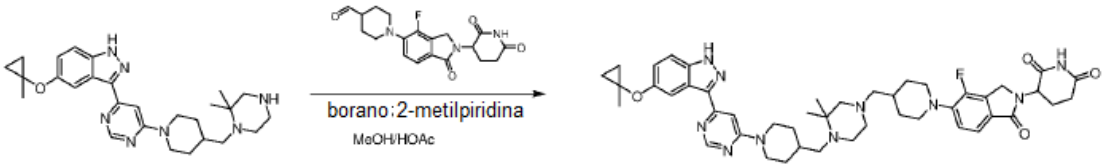
Etapa 3:

A una solución de 2-[[3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)indazol-2-il]metoxi]etil-trimetil-silano (0,15 g, 348,03 umol, 1 *eq*.) en DMSO (3 mL) se le agregó TEA (176,08 mg, 1,74 mmol, 242,20 uL, 5 *eq*.) y 3,3-dimetil-4-(4-piperidilmetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (216,79 mg, 696,05 umol, 2 *eq*.). La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h. La TLC indicó que el 2-[[3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)indazol-2-il]metoxi]etil-trimetil-silano se consumió completamente y se formó una nueva mancha. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de EtOAc (50 ml) agua 50 ml a 25 °C. Las capas orgánicas se lavaron con agua (30 mL *3), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; 4 g de columna ultrarrápida de sílice SepaFlash®, eluyente de 0~20% de acetato de etilo/gradiente de éter de petróleo a 50 mL/min) para proporcionar 3,3-dimetil-4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,19 g, 266,99 umol, 76,72% de rendimiento, 99,210% de pureza) como un sólido amarillo claro.



Etapa 4:

A una solución de 3,3-dimetil-4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (0,18 g, 254,96 umol, 1 *eq*.) en MeOH (3 mL) se le agregó HCl/EtOAc (4 M, 127,48 uL, 2 *eq*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 4 h. LC-MS (EB4455-23-P1B) mostró que el 3,3-dimetil-4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2-(2-trimetilsililetoximetil)indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo se consumió por completo y se detectó un pico principal con la masa deseada. La mezcla se concentró a presión reducida. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente y proporcionar 3-[6-[4-[(2,2-dimetilpiperazin-1-il)metil]-1-piperidil]pirimidin-4-il]-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (0,13 g, en bruto, HCl) como un sólido blanco.



Etapa 5:

A una solución 1 de 3-[6-[4-[(2,2-dimetilpiperazin-1-il)metil]-1-piperidil]pirimidin-4-il]-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol (0,13 g, 253,86 umol, 1,58 *eq*., HCl) en MeOH (5 mL) se le agregó DIEA (60 mg, 464,24 umol, 80,86 uL, 2,89 *eq*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 60 min. Luego, a una solución 2 de 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperidina-4-carbaldehído (60 mg, 160,70 umol, 1 *eq*) en MeOH (2 mL) se le agregó AcOH (9,65 mg, 160,70 umol, 9,19 uL, 1 *eq*). La solución 2 se agitó a 25 °C durante 60 min. Luego, a la solución 2 se agregó la solución 1 y borano;2-metilpiridina (34,38 mg, 321,40 umol, 2 *eq*.), luego la mezcla se agitó durante 16 h. LCMS mostró que 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbaldehído se consumió completamente y se detectó la masa deseada. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa(columna: Gemini NX C18 5um*10*150mm; fase móvil: [agua(FA)-ACN];B %: 10%-40%, 20 min) para proporcionar 3-[5-[4-[[3,3-dimetil-4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (57,4 mg, 65,84 umol, 40,97% de rendimiento, 99,737% de pureza) como un sólido blanco.

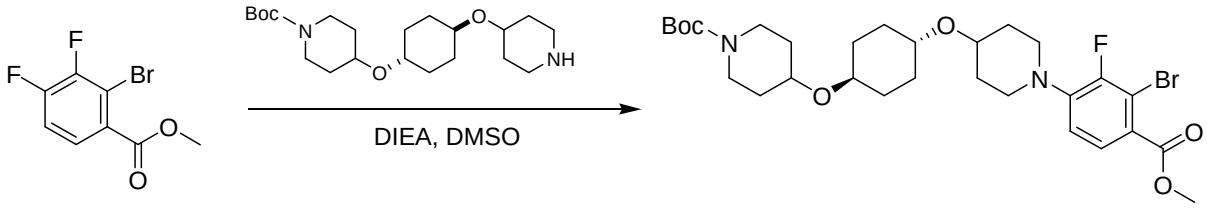
[0443] Síntesis ilustrativa del Compuesto 225: Se preparó el compuesto **225** de manera

análoga al compuesto **224** partiendo de 3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de terc-butilo.

[0444] Síntesis ilustrativa del Compuesto 226: El compuesto **226** se preparó de manera análoga al compuesto **224** a partir de (1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo.

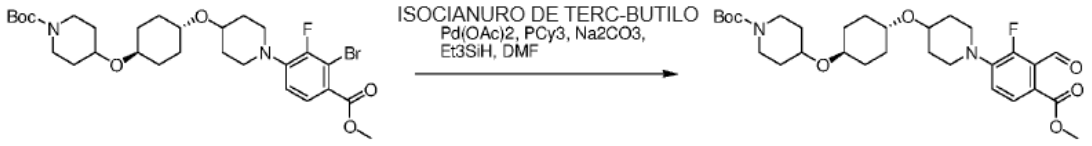
[0445] Síntesis ilustrativa del Compuesto 227: Se preparó el compuesto **227** de una manera análoga al compuesto **210.**

[0446] Síntesis ilustrativa del Compuesto 228



Etapa 1:

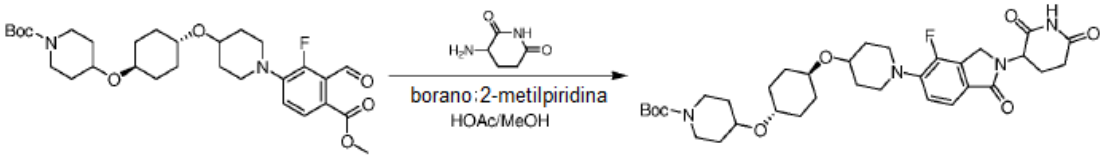
A una solución de 2-bromo-3,4-difluoro-benzoato de metilo (1,2 g, 4,78 mmol, 1,52 *eq*.) en MeCN (10 mL) y DMSO (3 mL) se le agregó TEA (1,22 g, 12,02 mmol, 1,67 mL, 3,83 *eq*.) y 4-[4-(4-piperidiloxi)ciclohexoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,2 g, 3,14 mmol, 1 *eq*.) a 20 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 10 horas. TLC mostró que había un nuevo lugar. El residuo se vertió en agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL * 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-15% de acetato de etilo en éter de petróleo, 15% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-[4-[[1-(3-bromo-2-fluoro-4-metoxicarbonil-fenil)-4-piperidil]oxi]ciclohexoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 1,09 mmol, 34,86% de rendimiento, 95,84% de pureza) como un sólido blanco.



Etapa 2:

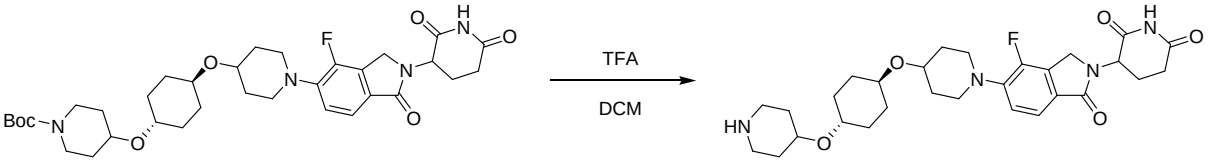
A una solución de 4-[4-[[1-(3-bromo-2-fluoro-4-metoxicarbonil-fenil)-4-piperidil]oxi]ciclohexoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 814,92 umol, 1 *eq*.) en DMF (2 mL) se le agregó idocianuro de terc-butilo (135,49 mg, 1,63 mmol, 184,09 uL, 2 *eq*.), $Pd(OAc)_2$

(7,32 mg, 32,60 umol, 0,04 *eq*.), PCy_3 (9,14 mg, 32,60 umol, 10,57 uL, 0,04 *eq*.), Na_2CO_3 (86,37 mg, 814,92 umol, 1 *eq*.) y Et_3SiH (284,28 mg, 2,44 mmol, 390,49 uL, 3 *eq*.). La mezcla se agitó a 100 °C durante 24 h en un tanque de teflón. LCMS mostró que había MS deseada. La mezcla se enfrió a 20 °C. El residuo se vertió en agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL * 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-18% de acetato de etilo en éter de petróleo, 18% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-[4-[[1-(2-fluoro-3-formil-4-metoxicarbonil-fenil)-4-piperidil]oxi]ciclohexoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 603,55 umol, 18,52% de rendimiento, 84,9% de pureza) como un sólido amarillo.



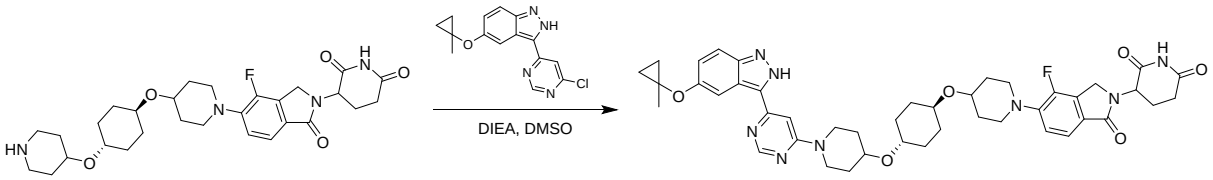
Etapa 3:

A una mezcla de 4-[4-[[1-(2-fluoro-3-formil-4-metoxicarbonil-fenil)-4-piperidil]oxi]ciclohexoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 533,17 umol, 1 *eq*.) y 3-aminopiperidina-2,6-diona (131,63 mg, 799,76 umol, 1,5 *eq*., HCl) en MeOH (10 mL) se le agregó HOAc (0,5 mL) y borano;2-metilpiridina (114,06 mg, 1,07 mmol, 2 *eq*.) en una porción a 25 °C en N_2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas para dar una suspensión roja. LCMS mostró que había MS deseada. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtro se lavó con 20 mL de TBME, se secó al vacío para proporcionar 4-[4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]oxi]ciclohexoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (170 mg, 227,46 umol, 42,66% de rendimiento, 86% de pureza) como un sólido rojo.



Etapa 4:

A una mezcla de 4-[4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]oxi]ciclohexoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (170 mg, 264,49 umol, 1 *eq*.) en DCM (5 mL) se le agregó TFA (3,08 g, 27,01 mmol, 2 mL, 102,13 *eq*.) en una porción a 25 °C en N_2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min. La TLC mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar 3-[4-fluoro-1-oxo-5-[4-[4-(4-piperidiloxi)ciclohexoxi]-1-piperidil]isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (170 mg, 199,34 umol, 75,37% de rendimiento, 77% de pureza, TFA) como un aceite rojo.



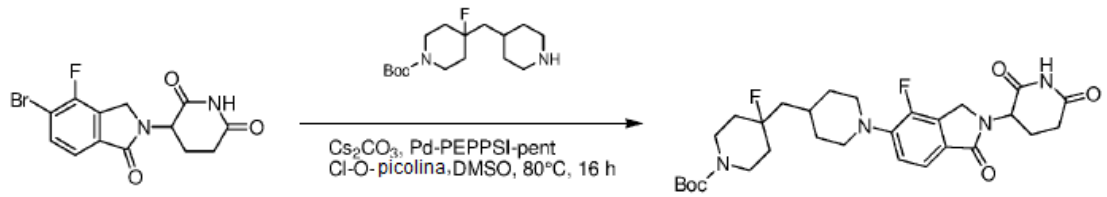
Etapa 5:

A una solución de 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (70 mg, 232,76 umol, 8,99e-1 *eq*.) y 3-[4-fluoro-1-oxo-5-[4-[4-(4-piperidiloxi)ciclohexoxi]-1-piperidil]isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (170 mg, 258,88 umol, 1 *eq*., TFA) en DMSO (10 mL) y DIEA (334,58 mg, 2,59 mmol, 450,92 uL, 10 *eq*.). La mezcla se agitó a 80 °C durante 10 h. La LCMS mostró la MS del producto deseado. El producto resultante se vertió en H_2O (20 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL * 3). La fase orgánica se lavó con salmuera (15 mL * 2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Xtimate C18 100*30mm*10um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; B %: 10%-50%, 35 min) para proporcionar 3-[4-fluoro-5-[4-[4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]oxi]ciclohexoxi]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (62,6 mg, 72,92 umol, 28,17% de rendimiento, 94% de pureza) como un sólido rojo.

[0447] Síntesis ilustrativa del Compuesto 229: Se preparó el compuesto **229** de una manera análoga al compuesto **181.**

[0448] Síntesis ilustrativa del Compuesto 230: El compuesto **230** se preparó de manera análoga al compuesto **224** partiendo de (1R,4R)-5-(4-piperidilmetil)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo.

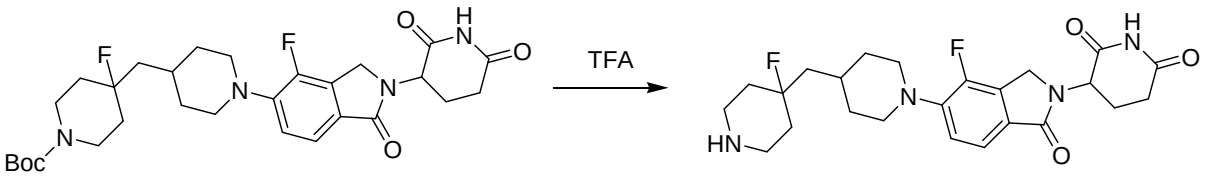
[0449] Síntesis ilustrativa del Compuesto 231



Etapa 1:

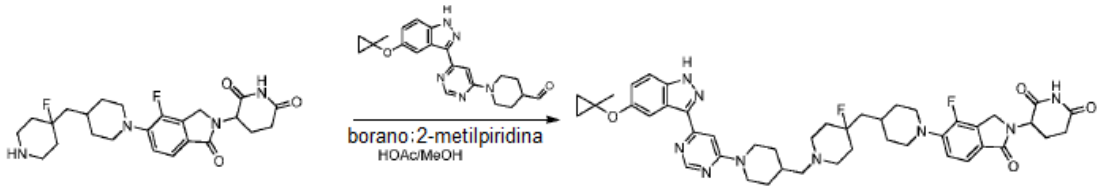
A una mezcla de 3-(5-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (600 mg, 1,76 mmol, 1 *eq*.), 4-fluoro-4-(4-piperidilmetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (792,57 mg, 2,64 mmol, 1,5 *eq*.) en DMSO (10 mL) se le agregó Cs_2CO_3 (1,72 g, 5,28 mmol, 3 *eq*.), Pd-PEPPSI-pent Cl-O-picolina (95,51 mg, 175,88 umol, 0,1 *eq*.), y luego la mezcla se agitó a 90 °C durante 12 h en una atmósfera de N_2. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo=0:1) mostró una nueva mancha principal. LCMS mostró

la MS deseada. El producto resultante se vertió en una solución acuosa de FA y se ajustó a pH =5-6. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL*3). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 100% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-4-fluoro-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 898,99 umol, 51,11% de rendimiento, 72% de pureza) como un sólido amarillo.



Etapa 2:

A una mezcla de 4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-4-fluoro-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 1,25 mmol, 1 *eq*.) en DCM (5 mL) se le agregó TFA (3,08 g, 27,01 mmol, 2 mL, 21,63 *eq*.), y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h en una atmósfera de N_2. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo=0:1) mostró una nueva mancha principal. El producto resultante se concentró al vacío para proporcionar 3-[4-fluoro-5-[4-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (600 mg, 1,09 mmol, 87,65% de rendimiento, 84% de pureza) como un sólido amarillo.



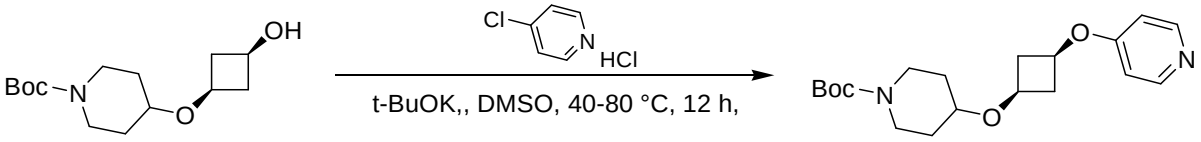
Etapa 3:

A una mezcla de 1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperidina-4-carbaldehído (70 mg, 185,46 umol, 1 *eq*.), 3-[4-fluoro-5-[4-[(4-fluoro-4-piperidil)metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (85,41 mg, 185,46 umol, 1 *eq*.) en MeOH (10 mL) y AcOH (2 mL) se le agregó borano;2-metilpiridina (39,67 mg, 370,92 umol, 2 *eq*.) y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 hr. LCMS mostró la MS deseada. El producto resultante se vertió en H_2O (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL*3). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa(columna: Xtimate C18 100*30mm*10um; fase móvil: [agua (0,225 %FA)-ACN];B %: 0%-35%, 40 min) para proporcionar 3-[4-fluoro-5-[4-[[4-fluoro-1-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]-4-piperidil]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (81 mg, 97,56 umol, 52,60% de rendimiento, 99% de pureza) como

un sólido blanco.

[0450] Síntesis ilustrativa del Compuesto 232: Se preparó el compuesto **232** de una manera análoga al compuesto **231.**

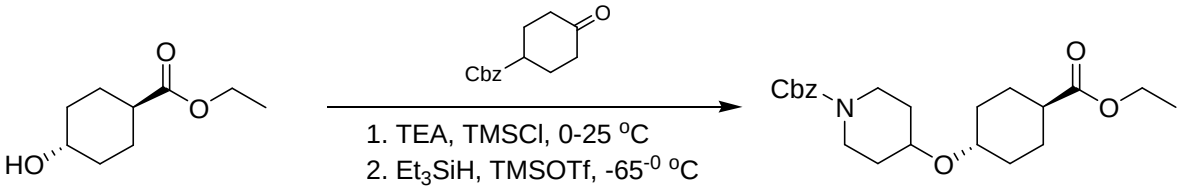
[0451] Síntesis ilustrativa del Compuesto 233: Se preparó el compuesto **233** de manera análoga al compuesto **126** usando 4-[3-(4-piridiloxi)ciclobutoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo intermedio.



Etapa 1:

A una mezcla de terc-butóxido de sodio (3,00 g, 31,22 mmol, 2,82 *eq*) y 4-(3-hidroxiciclobutoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,00 g, 11,06 mmol, 1 *eq*) en dimetilsulfóxido (30 mL) se agregó 4-cloropiridina (2,16 g, 14,37 mmol, 1,3 *eq*, clorhidrato) a 40 °C, luego la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. LCMS mostró la masa del producto deseado. A la mezcla de reacción se le agregó agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL * 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; 12 g de columna ultrarrápida de sílice SepaFlash®, eluyente de 0~80% de acetato de etilo/gradiente de éter de petróleo a 40 mL/min). El compuesto 4-[3-(4-piridiloxi)ciclobutoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,60 g, 7,46 mmol, 67% de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo.

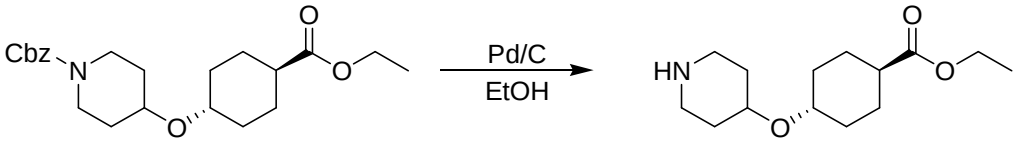
[0452] Síntesis ilustrativa del Compuesto 234



Etapa 1:

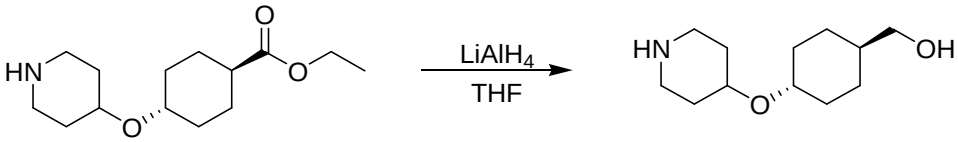
A una solución de 4-hidroxiciclohexanocarboxilato de etilo (20 g, 116,13 mmol, 1 eq.) en THF (200 mL) se agregó TMSCl (13,88 g, 127,74 mmol, 16,21 mL, 1,1 eq.) y TEA (14,10 g, 139,36 mmol, 19,40 mL, 1,2 eq.) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. Luego,

a una solución agitada del residuo anterior y 4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo (31,15 g, 133,55 mmol, 26,63 mL, 1,15 eq.) en DCM (300 mL) se agregó Et_3SiH (20,25 g, 174,19 mmol, 27,82 mL, 1,5 eq.) y TMSOTf (14,20 g, 63,87 mmol, 11,54 mL, 0,55 eq.) por goteo a -65 °C en N_2, y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C en N_2 durante 3 horas. TLC (éter de petróleo: El acetato de etilo =3:1, PMA, R_f=0,43) mostró la formación de nuevas manchas. La mezcla de reacción se inactivó con agua de adición (300 mL) y se extrajo con DCM (200 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; 120 g de columna ultrarrápida de sílice SepaFlash®, eluyente de acetato de etilo al 0~20%/gradiente de éter de petróleo a 100 mL/min). Se obtuvo el compuesto 4-(4-etoxicarbonilciclohexoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (40,8 g, 104,75 mmol, 90,20% de rendimiento) como un aceite incoloro.



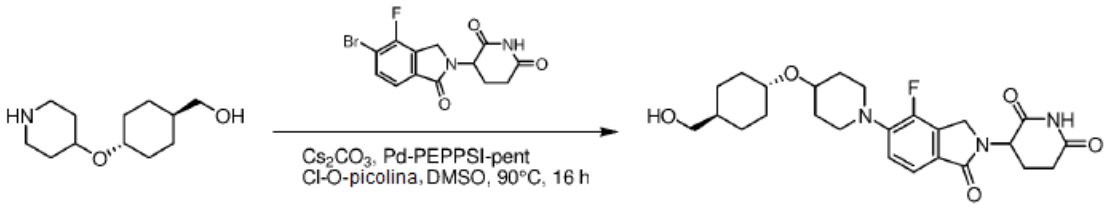
Etapa 2:

A una solución de 4-(4-etoxicarbonilciclohexoxi)piperidina-1-carboxilato de bencilo (40,8 g, 104,75 mmol, 1 eq.) en EtOH (40 mL) se le agregó Pd/C (8 g, 104,75 mmol, 10% de pureza, 1 eq.), luego la solución se agitó a 25 °C en H_2 (15 psi) durante 4 horas. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo =3:1, I_2) mostró una nueva mancha formada. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El compuesto 4-(4-piperidiloxi)ciclohexanocarboxilato de etilo (26,7 g, 104,56 mmol, 99,82% de rendimiento) se obtuvo como un sólido incoloro.



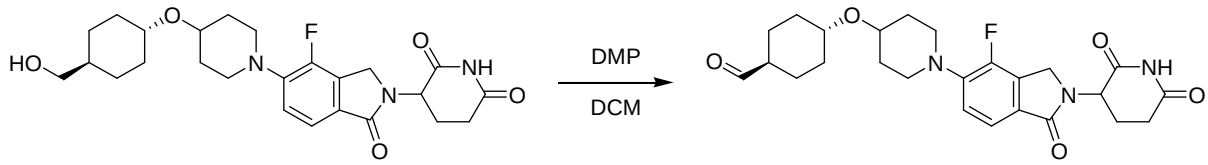
Etapa 3:

A una solución de 4-(4-piperidiloxi)ciclohexanocarboxilato de etilo (10 g, 39,16 mmol, 1 eq.) en THF (70 mL) se le agregó $LiAlH_4$ (2,23 g, 58,74 mmol, 1,5 eq.) a 0 °C, luego la solución se agitó a 0 °C en N_2 durante 2 horas. TLC (Diclorometano: Metanol=5:1) mostró que los materiales de partida se consumieron por completo. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (2 mL) y NaOH al 15% (4 mL) a 0 °C, y luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El compuesto [4-(4-piperidiloxi)ciclohexil]metanol (7,9 g, 37,03 mmol, 94,57% de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo claro.



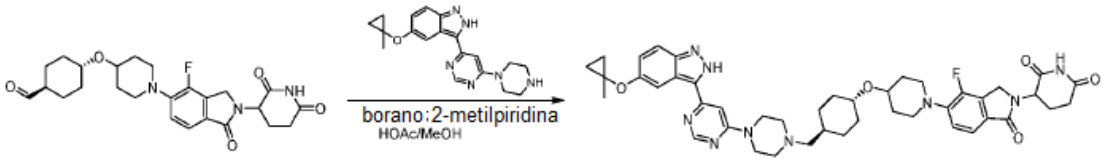
Etapa 4:

A una solución de 3-(5-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (300 mg, 879,42 umol, 1 eq.) y [4-(4-piperidiloxi)ciclohexil]metanol (225,11 mg, 1,06 mmol, 1,2 eq.) en DMSO (10 mL) se le agregaron Cs_2CO_3 (859,60 mg, 2,64 mmol, 3 eq.) y Pd-PEPPSI-pent Cl-O-picolina (47,75 mg, 87,94 umol, 0,1 eq.) se agitó a 90 °C en N_2 durante 16h. LCMS mostró ~43% de compuesto deseado y la TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo =0:1, I_2) mostró una mancha principal formada. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de ácido fórmico (3 mL) a 0 °C y se extrajo con EtOAc (50 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mLx5), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; 12 g de columna ultrarrápida de sílice SepaFlash®, eluyente de acetato de etilo al 0~100%/gradiente de éter de petróleo a 60 mL/min). El compuesto 3-[4-fluoro-5-[4-[4-(hidroximetil)ciclohexoxi]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (95 mg, 193,60 umol, 22,01% de rendimiento, 96,5% de pureza) se obtuvo como un sólido amarillo claro.



Etapa 5:

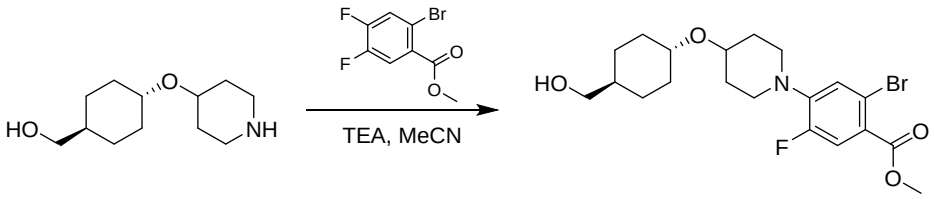
A una solución de 3-[4-fluoro-5-[4-[4-(hidroximetil)ciclohexoxi]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (95 mg, 200,62 umol, 1 eq.) en DCM (10 mL) se agregó DMP (255,27 mg, 601,86 umol, 186,33 uL, 3 eq.), luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo =0:1, I_2) mostró una nueva mancha formada. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de $NaHCO_3$ sat., se ajustó el pH~ 8 a 0 °C y se extrajo con DCM (30 mL * 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na_2SO_3 saturado (30 mL * 3) y salmuera (30 mL * 3), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El compuesto 4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]oxi]ciclohexanocarbaldehído (90 mg, 164,15 umol, 81,82% de rendimiento, 86% de pureza) se obtuvo como un sólido amarillo claro.



Etapa 6:

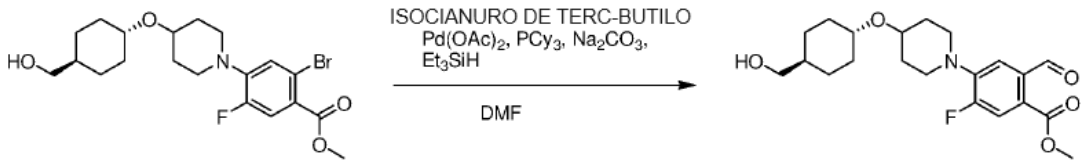
A una solución de 4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]oxi]ciclohexanocarbaldehído (90 mg, 190,87 umol, 1 eq.) y 5-(1-metilciclopropoxi)-3-(6-piperazin-1-ilpirimidin-4-il)-2H-indazol (97,51 mg, 209,96 umol, 1,1 eq., TFA) en MeOH (20 mL) se le agregó AcOH (2,29 mg, 38,17 umol, 2,18 uL, 0,2 eq.) y borano;2-metilpiridina (40,83 mg, 381,74 umol, 2 eq.), luego la solución se agitó a 25 °C durante 16 horas. LCMS mostró ~78 % de deseo de compuesto y los materiales de partida se consumieron por completo. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Xtimate C18 100*30mm*10um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; B %: 10 %-40 %, 35 min). El compuesto 3-[4-fluoro-5-[4-[4-[[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]ciclohexoxi]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (40,6 mg, 50,04 umol, 26,22% de rendimiento, 99,329% de pureza) se obtuvo como un sólido blanco.

[0453] Síntesis ilustrativa del Compuesto 235



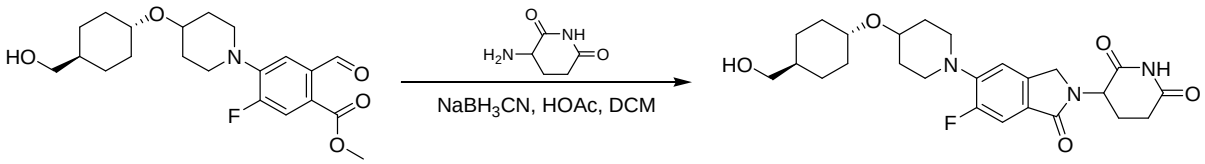
Etapa 1:

A una solución de [4-(4-piperidiloxi)ciclohexil]metanol (3,9 g, 15,61 mmol, 1 eq, HCl) y 2-bromo-4,5-difluoro-benzoato de metilo (3,92 g, 15,61 mmol, 1 eq) en MeCN (10 mL) se le agregó TEA (4,74 g, 46,84 mmol, 6,52 mL, 3 eq), luego la mezcla se agitó a 70 °C durante 16 horas. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo =2:1, UV=254 nm) mostró una nueva mancha formada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; 20 g de columna ultrarrápida de sílice SepaFlash®, eluyente de acetato de etilo al 0~34%/gradiente de éter de petróleo a 60 mL/min). El compuesto 2-bromo-5-fluoro-4-[4-[4-(hidroximetil)ciclohexoxi]-1-piperidil]benzoato de metilo (2,5 g, 5,63 mmol, 36,03% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.



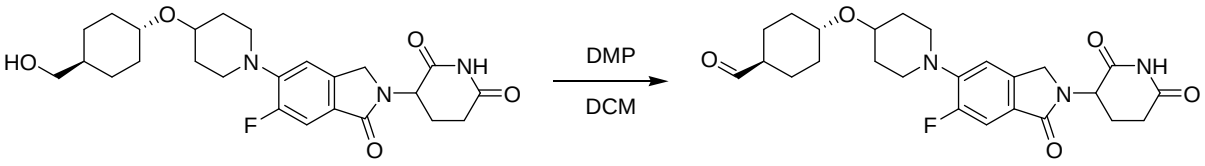
Etapa 2:

A una solución de 2-bromo-5-fluoro-4-[4-[4-(hidroximetil)ciclohexoxi]-1-piperidil]benzoato de metilo (2,5 g, 5,63 mmol, 1 eq.) en DMF (20 mL) se le agregó isocianuro de terc-butilo (935,46 mg, 11,25 mmol, 1,27 mL, 2 eq.), $Pd(OAc)_2$ (50,53 mg, 225,06 umol, 0,04 eq.), PCy3 (78,89 mg, 281,32 umol, 91,20 uL, 0,05 eq.), Na_2CO_3 (596,34 mg, 5,63 mmol, 1 eq.) y Et_3SiH (1,96 g, 16,88 mmol, 2,70 mL, 3 eq.). La mezcla se agitó a 65 °C durante 16 horas en N_2. LCMS mostró ~37 % del compuesto deseado y TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo =3:1, UV=254 nm) mostró una mancha principal formada. A la mezcla de reacción se le agregó agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL * 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL * 5), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; 12 g de columna ultrarrápida de sílice SepaFlash®, eluyente de acetato de etilo al 0~8%/gradiente de éter de petróleo a 60 mL/min). El compuesto 5-fluoro-2-formil-4-[4-[4-(hidroximetil)ciclohexoxi]-1-piperidil]benzoato de metilo (1,5 g, 3,32 mmol, 58,95% de rendimiento, 87% de pureza) se obtuvo como un aceite amarillo claro.



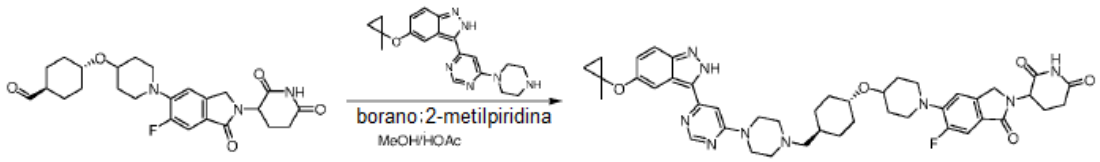
Etapa 3:

A una solución de 3-aminopiperidin-2,6-diona (585,66 mg, 3,56 mmol, 2 eq, HCl) en DCM (15 mL) se agregó NaOAc (583,80 mg, 7,12 mmol, 4 eq), luego la solución se agitó a 25 °C durante 1 hora, luego se agregó 5-fluoro-2-formil-4-(4-(((1r,4r)-4-(hidroximetil)ciclohexil)oxi)piperidin-1-il)benzoato de metilo (0,7 g, 1,78 mmol, 1 eq) y HOAc (21,37 mg, 355,83 umol, 20,35 uL, 0,2 eq) a la solución, luego la solución se agitó a 25 °C durante 0,5 horas, luego se agregó $NaBH_3CN$ (223,61 mg, 3,56 mmol, 2 eq) a la solución, luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. LCMS mostró ~33 % de compuesto y la TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo=0:1, I_2) los materiales de partida se consumieron por completo. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El compuesto 3-(6-fluoro-5-(4-(((1r,4r)-4-(hidroximetil)ciclohexil)oxi)piperidin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (250 mg, 475,15 umol, 26,71% de rendimiento, 90% de pureza) se obtuvo como un sólido blanco.



Etapa 4:

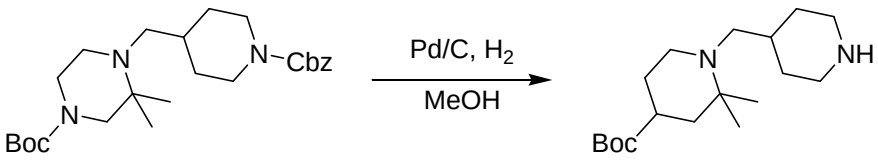
A una solución de 3-[6-fluoro-5-[4-[4-(hidroximetil)ciclohexoxi]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (400 mg, 844,71 umol, 1 eq.) en DCM (10 mL) se agregó DMP (1,07 g, 2,53 mmol, 784,55 uL, 3 eq.), luego la solución se agitó a 0 °C durante 2 horas. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo =0:1, PMA) mostró una nueva mancha formada. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El compuesto 4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-6-fluoro-1-oxo-isoi ndolin-5-il]-4-piperidil]oxi]ciclohexanocarbaldehído (300 mg, bruto) se obtuvo como un sólido blanco.



Etapa 5:

A una solución de 4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-6-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]oxi]ciclohexanocarbaldehído (100 mg, 212,08 umol, 1 eq) y 5-(1-metilciclopropoxi)-3-(6-piperazin-1-ilpirimidin-4-il)-2H-indazol (98,50 mg, 254,50 umol, 1,2 eq, HCl) en MeOH (5 mL) se le agregó borano;2-metilpiridina (45,37 mg, 424,16 umol, 2 eq), luego la solución se agitó a 25 °C durante 16 horas. LCMS mostró ~45,9 % de deseo de compuesto y los materiales de partida se consumieron por completo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Xtimate C18 100*30mm*10um; fase móvil: [agua(FA)-ACN];B %: 10 %-40 %,35 min). El compuesto 3-[6-fluoro-5-[4-[4-[[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]ciclohexoxi]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (99,2 mg, 115,93 umol, 54,66% de rendimiento, 99,566% de pureza, FA) se obtuvo como un sólido blanco.

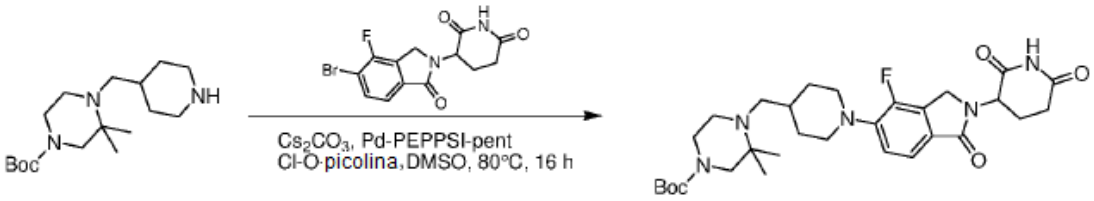
[0454] Síntesis ilustrativa del Compuesto 236



Etapa 1:

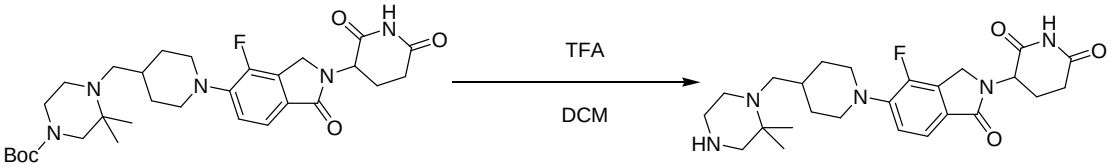
A una solución de 4-[(1-benciloxicarbonil-4-piperidil)metil]-3,3-dimetil-piperazin-1-carboxilato de terc-

butilo (2,1 g, 4,71 mmol, 1 *eq.*) en MeOH (20 mL) se le agregó Pd/C (500 mg, 10% de pureza) en N_2. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (15 psi) a 25 °C durante 1 hora. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo =1:1) mostró que la reacción se había completado. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 3,3-dimetil-4-(4-piperidilmetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,39 g, 4,46 mmol, 94,70% de rendimiento) como una goma blanca.



Etapa 2:

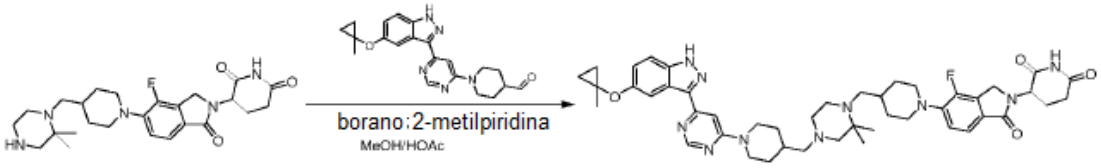
Una mezcla de 3,3-dimetil-4-(4-piperidilmetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (547,81 mg, 1,76 mmol, 1,5 *eq.*), 3-(5-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (400 mg, 1,17 mmol, 1 *eq.*), Pd-PEPPSI-pent Cl-O-picolina (31,84 mg, 58,63 umol, 0,05 *eq.*), Cs_2CO_3 (1,15 g, 3,52 mmol, 3 *eq.*) en DMSO (5 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 durante 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 90 °C durante 20 h. LC-MS (EB4455-29-P1D) mostró que la 3-(5-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona se consumió completamente y se detectó la masa deseada. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de HCOOH hasta pH=2-3 y se agregó EtOAc (50 mL *2). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL*2), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a temperatura reducida. Y la capa de agua se extrajo con DCM (30 mL *6). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a temperatura reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (altura de columna: 4 g, gel de sílice de malla 100-200, 60% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-3,3-dimetil-piperazina-1-carboxilatode terc-butilo (0,18 g, 275,04 umol, 23,46% de rendimiento) como un sólido blanco.



Etapa 3:

A una solución de 4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-3,3-dimetil-piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (170 mg, 297,37 umol, 1 *eq.*) en DCM (5 mL) se le agregó TFA (1,54 g, 13,51 mmol, 1 mL, 45,42 *eq.*). La mezcla se agitó a 25 °C durante 4 h . La TLC mostró que el 4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]metil]-3,3-dimetil-piperazin-1-carboxilatode terc-butilo se consumió completamente y se detectó la mancha

deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente para proporcionar 3-(5-(4-((2,2-dimetilpiperazin-1-il)metil)piperidin-1-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (0,14 g, 296,88 umol, 99,84% de rendimiento) como un sólido blanco.



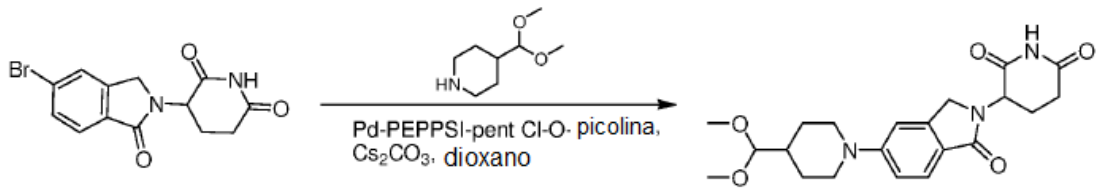
Etapa 4:

A una solución 1 de 3-[5-[4-[(2,2-dimetilpiperazin-1-il)metil]-1-piperidil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (140 mg, 296,88 umol, 1,60 *eq*.) en MeOH (5 mL) se le agregó DIEA (70,00 mg, 541,62 umol, 94,34 uL, 2,92 *eq*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 20 min. Luego, a una solución 2 de 1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperidina-4-carbaldehído (70 mg, 185,46 umol, 1 *eq*.) en MeOH (5 mL)se le agregó AcOH (525,00 mg, 8,74 mmol, 0,5 mL, 47,14 *eq*.). La solución 2 se agitó a 25 °C durante 10min. Luego, a la solución 2 se agregó la solución 1 y borano;2-metilpiridina (39,67 mg, 370,92 umol, 2 *eq*.), luego la mezcla se agitó durante 16 h. LC-MS mostró que 1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperidina-4-carbaldehído se consumió completamente y se detectó la masa deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa(columna: WHELK-O1 (250mm*30 mm, 5um); fase móvil: [agua (FA)-ACN]; B %: 10%-50%, 35 min) para proporcionar 3-[5-[4-[[2,2-dimetil-4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (88 mg, 104,97 umol, 56,60% de rendimiento, 99,360% de pureza) como un sólido blanco.

[0455] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 237:** Se preparó el compuesto **237** de manera análoga al compuesto **224** partiendo de 3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptano-6-carboxilato de terc-butilo.

[0456] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 238:** Se preparó el compuesto **238** de una manera análoga al compuesto **234.**

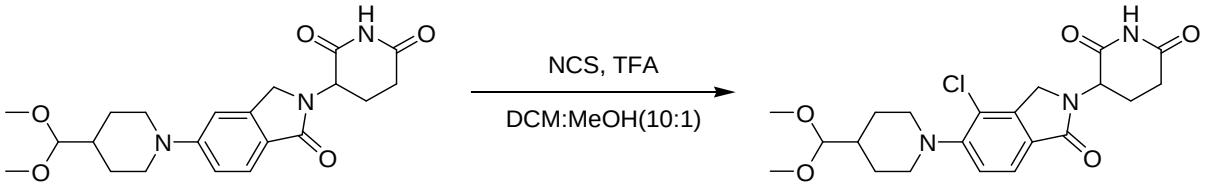
[0457] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 239**



Etapa 1:

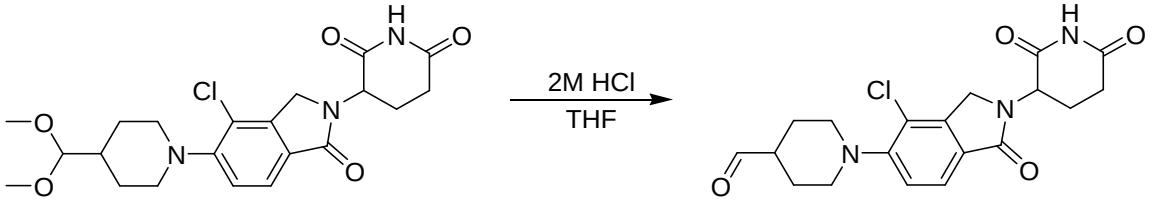
A una solución de 3-(5-bromo-1-oxo-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (500 mg, 1,55 mmol, 1 *eq*.) y

4-(dimetoximetil)piperidina (369,56 mg, 2,32 mmol, 1,5 *eq*.) en DMSO (5 mL) se le agregaron Cs_2CO_3 (1,01 g, 3,09 mmol, 2 *eq*.) y Pd-PEPPSI-pent Cl-O-picolina (84,02 mg, 154,73 umol, 0,1 *eq*.). La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. LC-MS (EB648-394-P1A) mostró que el reactivo 1 se consumió por completo y se detectó un pico principal con la masa deseada. Después de enfriar, la solución se vertió en HCOOH (2 mL) para ajustar el pH < 7, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 mL) y se lavó con agua (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; 20 g de columna ultrarrápida de sílice SepaFlash®, eluyente de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo al 0~97% a 45 mL/min) para proporcionar 3-[5-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (315 mg, 784,65 umol, 50,71% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.



Etapa 2:

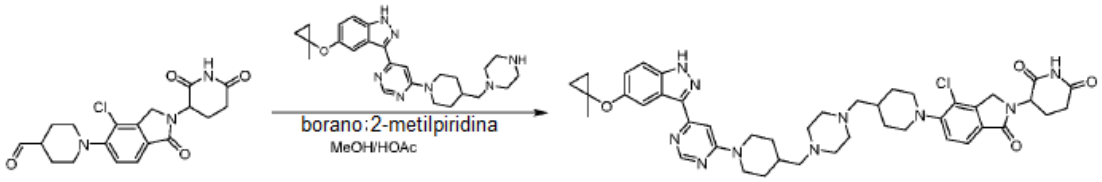
Una mezcla de 3-[5-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (310 mg, 772,19 umol, 1 *eq*.), NCS (123,74 mg, 926,63 umol, 1,2 *eq*.), TFA (150,56 mg, 1,32 mmol, 97,77 uL, 1,71 *eq*.) en DCM (20 mL) y MeOH (2 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas en una atmósfera de N_2. LC-MS (EB648-396-P1A) mostró que el reactivo 1 se consumió completamente y se detectó un pico principal con la m/z deseada o la masa deseada. A la solución se le agregó $NaHCO_3$ acuoso para ajustar el pH >7, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar DCM y MeOH, se filtró y la torta de filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 3-[4-cloro-5-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (232 mg, 532,23 umol, 68,92% de rendimiento) como un sólido blanco.



Etapa 3:

A una solución de 3-[4-cloro-5-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (232 mg, 532,23 umol, 1 *eq*.) en THF (6 mL) se le agregó HCl (2 M, 3 mL). La mezcla se agitó a

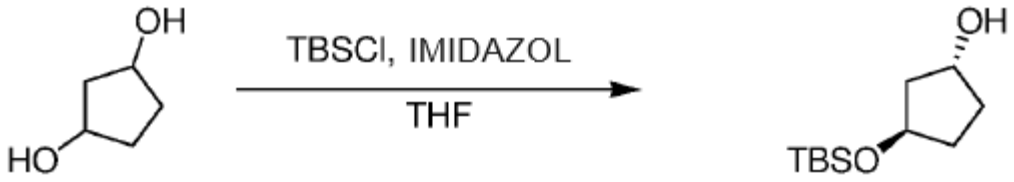
40 °C durante 0,5 horas. LC-MS (EB648-397-P1A) mostró que el reactivo 1 se consumió por completo y se detectó un pico principal con la masa deseada. A la solución se le añadió $NaHCO_3$ acuoso para ajustar el pH >7, luego se filtró y la torta de filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 1-[4-cloro-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]piperidina-4-carbaldehído (118 mg, 302,69 umol, 56,87% de rendimiento) como un sólido amarillo.



Etapa 4:

A una solución de 1-[4-cloro-2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-1-oxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbaldehído (50 mg, 128,26 umol, 1 *eq*.) y 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[6-[4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]pirimidin-4-il]-1H-indazol (57,41 mg, 128,26 umol, 1 *eq*.) en AcOH (1 mL) y MeOH (10 mL) se agitó a 20 °C durante 20 min, luego se le agregó borano;2-metilpiridina (27,44 mg, 256,52 umol, 2 *eq*.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas en una atmósfera de N_2. LC-MS (EB648-398-P1A) mostró que el reactivo 1 se consumió por completo y se detectó un pico principal con la masa deseada. La solución se purificó mediante HPLC preparativa (Xtimate C18 100 x 30mm x 10um; agua(FA)-CAN, B %: 0-35%, 35 min) para proporcionar 3-[4-cloro-5-[4-[[4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (59 mg, 68,02 umol, 53,03% de rendimiento, 100% de pureza, FA) como un sólido blanco.

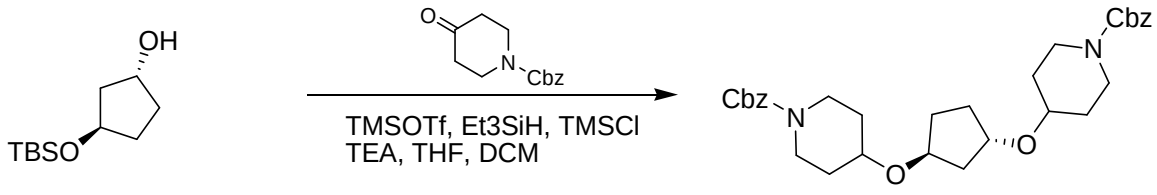
[0458] Síntesis ilustrativa del Compuesto 240



Etapa 1:

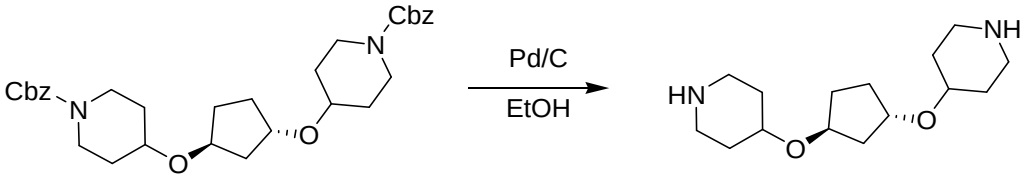
A una mezcla de ciclopentano-1,3-diol (2 g, 19,58 mmol, 1 eq) y TBSCl (2,95 g, 19,58 mmol, 2,40 mL, 1 eq) en DCM (10 mL) se le agregó IMIDAZOL (1,33 g, 19,58 mmol, 1 eq) en una porción a 0 °C en N2. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 horas. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo=5/1,Rf=0,35) mostró que la reacción se había completado. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 mL) y luego se extrajo con DCM (20 mL × 3). Las capas

orgánicas combinadas se secaron sobre Na2SO4, luego se filtraron y luego se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo =10/1) para proporcionar una mezcla de 1,3-trans-3-[terc-butil(dimetil)silil]oxiciclopentanol (1,14 g, 5,27 mmol, 26,90% de rendimiento) como un líquido incoloro.



Etapa 2:

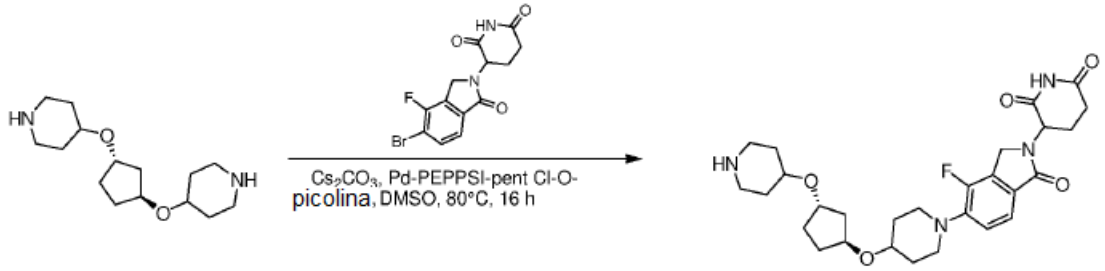
A una solución de 1,3-*trans-3-[*terc-butil(dimetil)silil]oxiciclopentanol (1,5 g, 6,93 mmol, 1 eq.) en THF (10 mL) se agregó TEA (1,05 g, 10,40 mmol, 1,45 mL, 1,5 eq.) y TMSCl (828,39 mg, 7,63 mmol, 967,74 uL, 1,1 eq.) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. Luego, a una solución agitada del residuo anterior y 4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo (1,94 g, 8,32 mmol, 1,66 mL, 1,2 eq.) en DCM (10 mL) se agregó Et_3SiH (967,25 mg, 8,32 mmol, 1,33 mL, 1,2 eq.) y TMSOTf (847,37 mg, 3,81 mmol, 688,92 uL, 0,55 eq.) por goteo a -60 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C en N_2 durante 2 horas. LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se inactivó con agua de adición 30 mL y se extrajo con DCM (20 mL * 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo =5/1) para proporcionar 4-[(1S,3S)-3-[(1-benciloxicarbonil-4-piperidil)oxi]ciclopentoxi]piperidina-1-carboxilato de bencilo y 4-[(1R,3R)-3-[(1-benciloxicarbonil-4-piperidil)oxi]ciclopentoxi]piperidina-1-carboxilato de bencilo (1,37 g, 2,55 mmol, 36,83% de rendimiento) como un líquido amarillo claro.



Etapa 3:

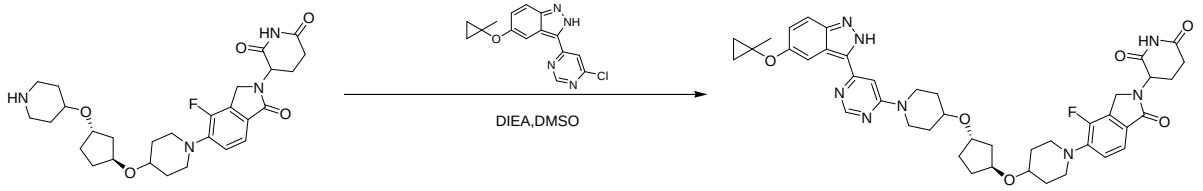
A una mezcla de 4-[(1S,3S)-3-[(1-benciloxicarbonil-4-piperidil)oxi]ciclopentoxi]piperidina-1-carboxilato de bencilo y 4-[(1R,3R)-3-[(1-benciloxicarbonil-4-piperidil)oxi]ciclopentoxi]piperidina-1-carboxilato de bencilo (1,37 g, 2,55 mmol, 1 eq.) en EtOH (10 mL) y EA (10 mL) se le agregó Pd/C (500 mg, 10% de pureza, 1,00 eq.) en una porción a 25 °C en N2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas en H2(15 psi). TLC(éter de petróleo: Acetato de etilo=3/1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida a 45 °C. El residuo se utilizó en la

siguiente etapa directamente sin purificación adicional. La mezcla de productos de 4-[(1S,3S)-3-(4-piperidiloxi)ciclopentoxi]piperidina y 4-[(1R,3R)-3-(4-piperidiloxi)ciclopentoxi]piperidina (880 mg, en bruto) se obtuvo como un líquido amarillo claro.



Etapa 4:

A una solución de 4-[(1S,3S)-3-(4-piperidiloxi)ciclopentoxi]piperidina y 4-[(1R,3R)-3-(4-piperidiloxi)ciclopentoxi]piperidina (500 mg, 1,86 mmol, 2 eq.) y 3-(5-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (317,75 mg, 931,47 umol, 1 eq.) en DMSO (4 mL) se le agregaron Cs_2CO_3 (606,98 mg, 1,86 mmol, 2 eq.) y CATALIZADOR PD-PEPPSI (TM)-IPENT (73,93 mg, 93,15 umol, 0,1 eq.) en N_2. Después de la adición, la mezcla se agitó a 90 °C durante 10 horas en N_2. LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa(Xtimate C18 100*30mm*10um; fase móvil: [agua(FA)-ACN];B %: 0%-35% ,35 min) para proporcionar 3-[4-fluoro-1-oxo-5-[4-[(1S,3S)-3-(4-piperidiloxi)ciclopentoxi]-1-piperidil]isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona y 3-[4-fluoro-1-oxo-5-[4-[(1R,3R)-3-(4-piperidiloxi)ciclopentoxi]-1-piperidil]isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (130 mg, 226,23 umol, 24,29% de rendimiento, FA) como un sólido gris.

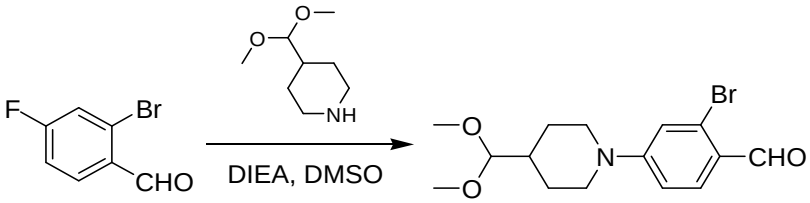


Etapa 5:

A una mezcla de 3-[4-fluoro-1-oxo-5-[4-[(1S,3S)-3-(4-piperidiloxi)ciclopentoxi]-1-piperidil]isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona y 3-[4-fluoro-1-oxo-5-[4-[(1R,3R)-3-(4-piperidiloxi)ciclopentoxi]-1-piperidil]isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (130 mg, 226,23 umol, 1 eq, FA) y 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol (68,04 mg, 226,23 umol, 1 eq) en DMSO (2 mL) se le agregó DIEA (146,19 mg, 1,13 mmol, 197,02 uL, 5 eq) en una porción a 25 °C en N_2. La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a 25 °C y se vertió en agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL*3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL*2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Xtimate C18

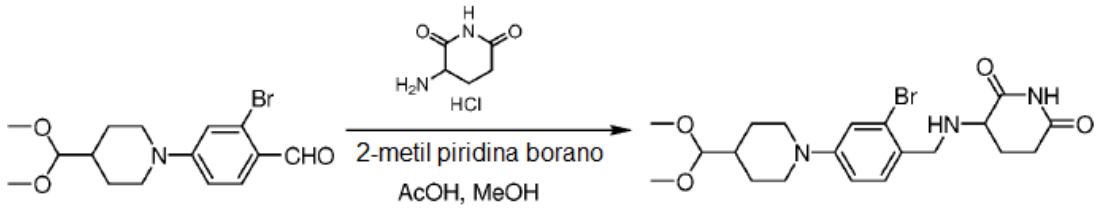
100*30mm*10um; fase móvil: [agua(FA)-ACN];B %: 15%-55% ,35 min) para proporcionar 3-[4-fluoro-5-[4-[(1S,3S)-3-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]oxi]ciclopentoxi]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona y 3-[4-fluoro-5-[4-[(1R,3R)-3-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]oxi]ciclopentoxi]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (102,6 mg, 128,11 umol, 56,63% de rendimiento, 99% de pureza) como un sólido gris.

[0459] Síntesis ilustrativa del Compuesto 241



Etapa 1:

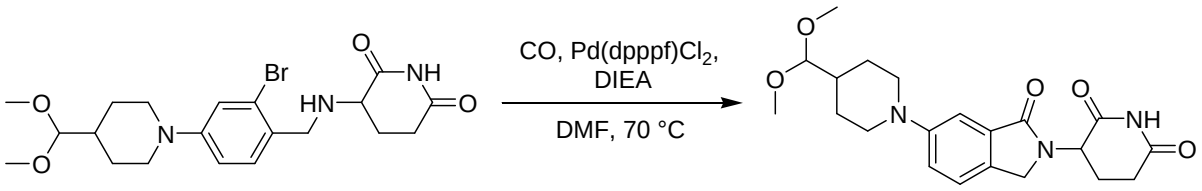
A una solución de 2-bromo-4-fluoro-benzaldehído (1,00 g, 4,93 mmol, 1,0 *eq*.) y 4-(dimetoximetil)piperidina (0,78 g, 4,93 mmol, 1,0 *eq*.) en dimetilsulfóxido (20,0 mL) se agregó diisopropiletilamina (1,91 g, 14,78 mmol, 2,6 mL, 3,0 *eq*.) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 90 °C. LCMS mostró que el material de partida se consumió y se detectó la masa deseada. La mezcla se dividió entre acetato de etilo (100 mL) y agua (100 mL). La capa orgánica separada se lavó con agua, se secó en sulfato de sodio anhidro y se evaporó a sequedad. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (10 % - 30 % de acetato de etilo en éter de petróleo). Se obtuvo 2-bromo-4-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]benzaldehído (1,50 g, 4,38 mmol, 88% de rendimiento, 100% de pureza) como un sólido amarillo, que se detectó mediante HNMR (EW29242-68-P1C1).



Etapa 2:

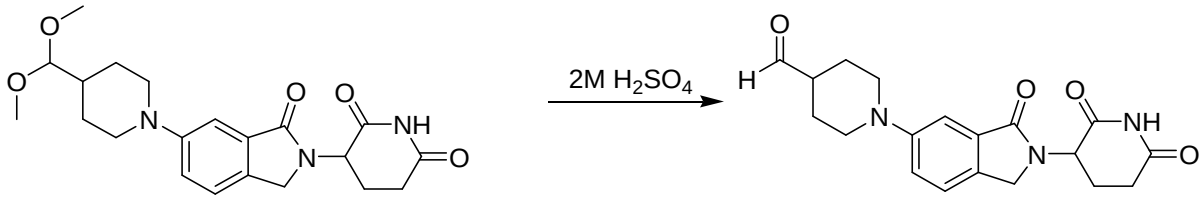
A una solución de 3-aminopiperidina-2,6-diona (0,81 g, 4,91 mmol, 1,2 *eq.*) en metanol (20,0 mL) se agregó trietilamina (0,41 g, 4,09 mmol, 0,6 mL, 1,0 *eq*.), la mezcla se agitó durante 0,5 horas. Luego se agregaron 2-bromo-4-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]benzaldehído (1,40 g, 4,09 mmol, 1,0 *eq*.) y ácido acético (0,24 g, 4,09 mmol, 0,23 mL, 1,0 *eq*.). Después de agitar durante 2 horas a 25 °C, se agregó 2-metil piridina borano (0,87 g, 8,18 mmol, 2,00 *eq*.) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 25 °C. LCMS mostró que el material de partida se consumió y se detectó la masa deseada. La mezcla

se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (metanol al 1% - 10% en diclorometano). El compuesto 3-[[2-bromo-4-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]fenil]metilamino]piperidin-2,6-diona (0,9 g, 1,98 mmol, 48% de rendimiento, 100% de pureza) se obtuvo como un sólido blancuzco, que se detectó por HNMR (EW29242-71-P1C1).



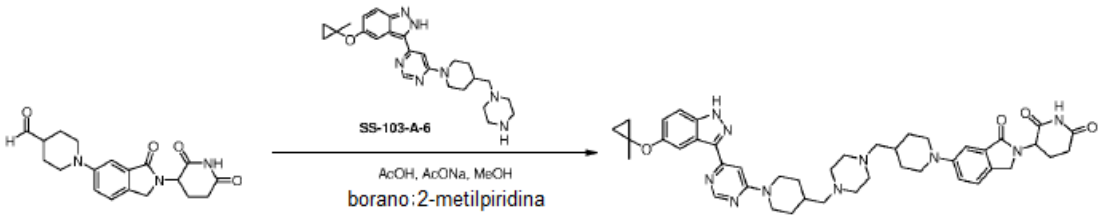
Etapa 3:

A una solución de 3-[[2-bromo-4-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]fenil]metilamino]piperidina-2,6-diona (0,70 g, 1,54 mmol, 1,0 *eq*.) en dimetilformamida (10,0 mL) se le agregó [1,1-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,34 g, 0,46 mmol, 0,3 *eq*.) y diisopropiletilamina (0,59 g, 4,62 mmol, 0,81 mL, 3,0 *eq*.) en atmósfera de nitrógeno. La suspensión se desgasificó y se purgó con óxido carbónico **3** veces. LCMS mostró que parte del material de partida se consumió y se detectó la masa deseada. La mezcla se agitó bajo óxido carbónico (**50** psi) a 80 °C durante 12 horas. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (2 % - 35 % de acetonitrilo + 0,225 % de ácido fórmico en agua, 11 min). El compuesto 3-[6-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (0,31 g, 0,77 mmol, 50% de rendimiento, 100% de pureza) se obtuvo como un sólido blanco, que se detectó mediante HNMR (EW29242-75-P1C1).



Etapa 4:

A una solución de 3-[6-[4-(dimetoximetil)-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (0,25 g, 0,62 mmol, 1,00 *eq*.) en tetrahidrofurano (2,5 mL) se le agregó ácido sulfúrico 2M (0,06 g, 0,62 mmol, 2,5 mL, 1,00 *eq*.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1,5 horas a 40 °C. LCMS mostró que el material de partida se consumió y se detectó la masa deseada. La mezcla se diluyó con agua (2 mL), se neutralizó con bicarbonato de sodio sólido hasta que no se desprendió bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (4 mL) dos veces. Las capas orgánicas se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a sequedad. El producto 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-oxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbaldehído (0,22 g, 0,62 mmol, 99% de rendimiento, 100% de pureza) se obtuvo como un sólido blanco, que se detectó mediante HNMR (EW29242-90-P1C1).



Etapa 5:

A una solución de 5-(1-metilciclopropoxi)-3-[6-[4-(piperazin-1-ilmetil)-1-piperidil]pirimidin-4-il]-2H-indazol (0,07 g, 0,16 mmol, 1,0 *eq*.) en metanol (2,0 mL) se agregó acetato de sodio (0,06 g, 0,78 mmol, 5,0 *eq*.) y se agitó durante 0,5 horas, se agregó 1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-3-oxo-isoindolin-5-il]piperidin-4-carbaldehído (0,06 g, 0,17 mmol, 1,1 *eq*.) y ácido acético (0,02 g, 0,31 mmol, 0,1 mL, 2,0 *eq*.) a la mezcla anterior, la mezcla se agitó durante 0,5 horas, borano; se agregó 2-metilpiridina (0,03 g, 0,31 mmol, 2,00 *eq*.) y la mezcla se agitó durante 1 hora a 25 °C. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (5 % - 29 % de acetonitrilo + 0,225 % de ácido fórmico en agua, 12 min). El producto 3-[6-[4-[[4-[[1-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-4-piperidil]metil]piperazin-1-il]metil]-1-piperidil]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (27 mg, 0,03 mmol, 22% de rendimiento, 98% de pureza) se obtuvo como un sólido rosa.

[0460] Síntesis ilustrativa del Compuesto 242: Se preparó el compuesto **242** de una manera análoga a los compuestos **219** y **223**.

[0461] Síntesis ilustrativa del Compuesto 243: Se preparó el compuesto **243** de una manera análoga a los compuestos **234** y **239**.

[0462] Síntesis ilustrativa del Compuesto 244: Se preparó el compuesto **244** de una manera análoga a los compuestos **210** y **235**.

[0463] Síntesis ilustrativa del Compuesto 245: Se preparó el compuesto **245** de una manera análoga a los compuestos **210** y **219**.

[0464] Síntesis ilustrativa de los Compuestos 246, 255, 256, 257 , 262, 264, 265, 271, 278, 285, 287 y **288:** Se prepararon los compuestos **246, 255, 256, 257 , 262, 264, 265, 271, 278, 285, 287** y **288** de manera análoga al compuesto **211**.

[0465] Síntesis ilustrativa de los Compuestos 247 y 274: Se prepararon los compuestos **247** y **274** de manera análoga al compuesto **224**.

[0466] Síntesis ilustrativa del Compuesto 248: Se preparó el compuesto **248** de una manera análoga a los compuestos **210** y **211**.

[0467] Síntesis ilustrativa del Compuesto 249: Se preparó el compuesto **249** de una manera análoga a los compuestos **213** y **239**.

[0468] Síntesis ilustrativa de los Compuestos 250 y 251: Se prepararon los compuestos **250** y **251** de manera análoga a los compuestos **211** y **224**.

[0469] **Síntesis ilustrativa de los Compuestos 252, 268 y 281:** Se prepararon los compuestos **252, 268** y **281** de manera análoga a los compuestos **211** y **213**.

[0470] **Síntesis ilustrativa de los Compuestos 253, 261, 282 y 283:** Se prepararon los compuestos **253, 261, 282** y **283** de manera análoga a los compuestos **201** y **211**.

[0471] **Síntesis ilustrativa de los Compuestos 254 y 259:** Se prepararon los compuestos **254** y **259** de manera análoga al compuesto **213**.

[0472] **Síntesis ilustrativa de los Compuestos 258 y 260:** Se prepararon los compuestos **258** y **260** de manera análoga al compuesto **234**.

[0473] **Síntesis ilustrativa de los Compuestos 263, 266, 267, 272, 276** y **284:** Se prepararon los compuestos **263, 266 , 267 , 272, 276** y **284** de manera análoga al compuesto **181**.

[0474] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 269:** Se preparó el compuesto **269** de una manera análoga a los compuestos **213** y **219**.

[0475] **Síntesis ilustrativa de los Compuestos 270 y 275:** Se prepararon los compuestos **270** y **275** de manera análoga al compuesto **236**.

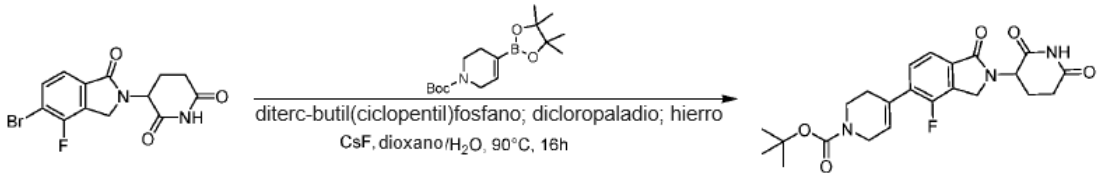
[0476] **Síntesis ilustrativa de los Compuestos 273 y 280:** Se prepararon los compuestos **273** y **280** de manera análoga a los compuestos **211** y **234**.

[0477] Síntesis ilustrativa de los Compuestos **277 y 279:** Se prepararon los compuestos **277** y **279** de manera análoga a los compuestos **211** y **236**.

[0478] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 286:** Se preparó el compuesto **286** de una manera análoga a los compuestos **219** y **234**.

[0479] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 289**: Se preparó el compuesto **289** de una manera análoga al compuesto **181.**

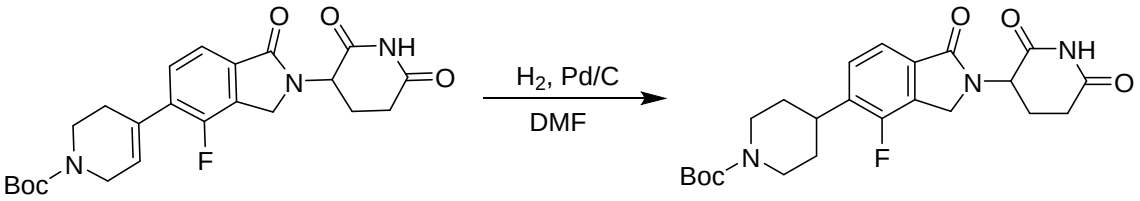
[0480] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 290**: Se preparó el compuesto **290** de manera análoga al compuesto **181** usando 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo intermedio.



Etapa 1:

A una solución de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (2,72 g, 8,79 mmol, 1 *eq*.) y 3-(5-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (3 g, 8,79 mmol, 1 *eq*.) en dioxano (30 mL) y H_2O (3 mL) se le agregó CsF (4,01 g, 26,38 mmol, 972,72 uL, 3 *eq*.) y ditert-butil (ciclopentil)fosfano;dicloropaladio;hierro (573,16 mg, 879,42

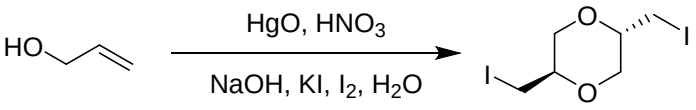
umol, 0,1 *eq*.). La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas en una atmósfera de nitrógeno. LCMS mostró la MS deseada. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; 40 g de columna ultrarrápida de sílice SepaFlash®, eluyente de acetato de etilo al 0~100%/gradiente de éter de petróleo a 60 mL/min). El compuesto 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (3,7 g, 8,34 mmol, 94,87% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.



Etapa 2:

A una solución de 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (1,7 g, 3,83 mmol, 1 *eq*.) en DMF (20 mL) se le agregó Pd/C (2 g, 3,83 mmol, 225,50 uL, 10% de pureza, 1,00 *eq*.) en una atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó con H_2 tres veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (50 psi) a 40 °C durante 16 horas. LCMS mostró la MS deseada. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo y sin purificación. El compuesto 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,23 g, 2,76 mmol, 72,03% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blancuzco.

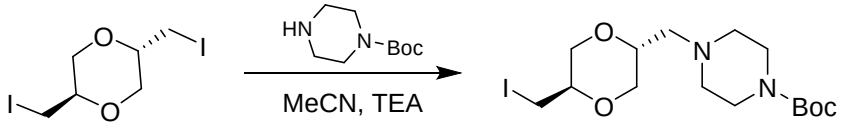
[0481] Síntesis ilustrativa del Compuesto 291: Se preparó el compuesto **291** de manera análoga al compuesto **209** usando 4-[[(2s,5r)-5-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-il]metil]-1,4-dioxan-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo intermedio.



Etapa 1:

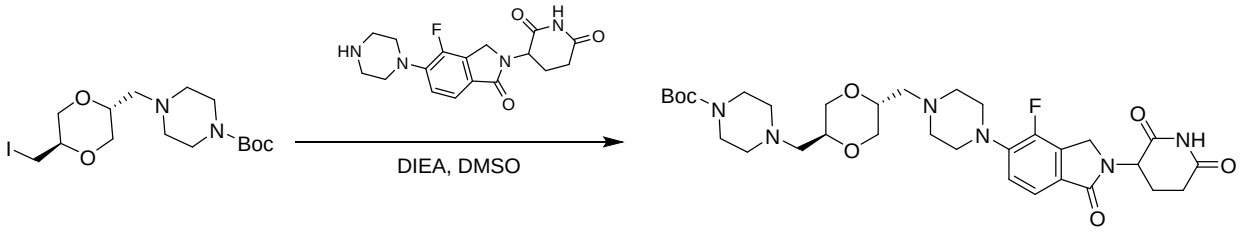
Se disolvieron HgO (50,04 g, 231,04 mmol, 1 *eq*) en HNO_3 (45,85 g, 728,21 mmol, 32,75 mL, 3,15 *eq*) y H_2O (20 mL). Se agregó H_2O adicional (80 mL) y la solución se enfrió a 0 °C. Luego, con agitación y enfriamiento, se agregó prop-2-en-1-ol (28,03 g, 482,62 mmol, 32,82 mL, 2,09 *eq*). Gradualmente se formó un copioso precipitado blanco. La mezcla se dejó reposar 6 horas. (El reposo prolongado de la mezcla de reacción en este punto puede provocar la descomposición del producto). El precipitado se retiró por filtración y se disolvió en hidróxido de sodio acuoso al 10 %. Luego se agregó yoduro de potasio acuoso concentrado hasta que se completó la precipitación de trans-2,5-

bis-(yodomercurimetil)-p-dioxano. Se filtró y se lavó con agua. El sólido húmedo se sometió a reflujo con una solución de I_2 (117,28 g, 462,07 mmol, 93,08 mL, 2 *eq*) y KI (106,53 g, 642,28 mmol, 2,78 *eq*) en H_2O (500 mL) de agua. (Se recomienda un matraz lo suficientemente grande como para que solo un tercio de su volumen esté ocupado por los reactivos. Se agregó tolueno (20 mL) para lavar el yodo que se sublima en el condensador). El reflujo (110 °C) se continuó hasta que el compuesto de mercurio orgánico hubo reaccionado (aproximadamente 48 horas). TLC (éter de petróleo: acetato de etilo =10:1) mostró una nueva mancha. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (400 mL *3). La capa orgánica se lavó con solución de bisulfito de sodio (300 mL*3), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 20% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar trans-2,5-bis (yodometil)-1,4-dioxano (24 g, 65,23 mmol, 28,23% de rendimiento) como un sólido blanco.



Etapa 2:

A una solución de trans-2,5-bis (yodometil)-1,4-dioxano (1,7 g, 4,62 mmol, 1 *eq*.) y piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (774,46 mg, 4,16 mmol, 0,9 *eq*.) en MeCN (6 mL) se le agregó TEA (1,87 g, 18,48 mmol, 2,57 mL, 4 *eq*.) y la reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas en N_2. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo =0:1, PMA) de la reacción mostró una nueva mancha y la MS deseada fue detectada por LCMS. La reacción se inactivó mediante solución de H_2O (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3*40 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con Na_2SO_4, se concentraron al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1) para proporcionar 4-[[(2r,5s)-5-(yodometil)-1,4-dioxan-2-il]metil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (210 mg, 492,62 umol, 10,66% de rendimiento) como un sólido marrón.



Etapa 3:

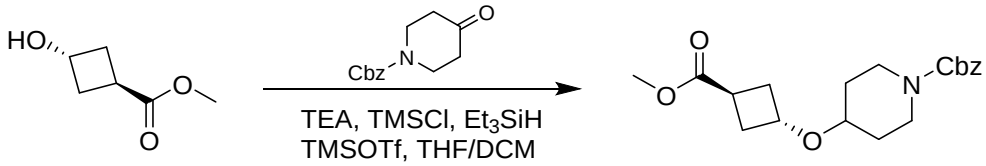
A una mezcla de 4-[[(2r,5s)-5-(yodometil)-1,4-dioxan-2-il]metil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (340 mg, 797,58 umol, 1 *eq*.) y 3-(4-fluoro-1-oxo-5-piperazin-1-il-isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (276,25 mg, 797,58 umol, 1 *eq*.) en DMSO (2 mL) se le agregó DIEA (206,16 mg, 1,60 mmol, 277,85

uL, 2 *eq*.) en una porción a 25 °C en N_2. La mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 12 horas. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo=0:1) y LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se inactivó mediante solución de H_2O (40 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 *40 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo =0/1) para proporcionar 4-[[(2s,5r)-5-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-il]metil]-1,4-dioxan-2-il]metil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 279,19 umol, 35,00% de rendimiento) como un sólido marrón negro. Este compuesto se preparó como una mezcla de diastereómeros de trans-dioxano.

[0482] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 292**: Se preparó el compuesto **292** de manera análoga a los compuestos **181** y **290** usando 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo intermedio.

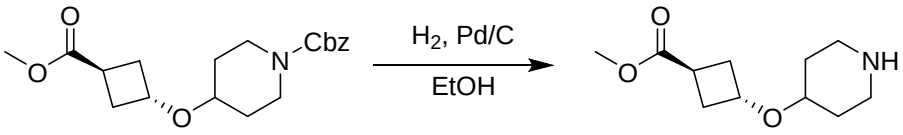
[0483] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 293:** Se preparó el compuesto **293** de manera análoga al compuesto **211** usando *trans*-[3-(4-piperidiloxi)ciclobutil]metanol intermedio.

[0484] **Síntesis ilustrativo del intermedio *trans*-[3-(4-piperidiloxi)ciclobutil]metanol**



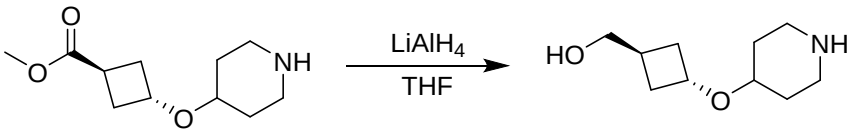
Etapa 1:

A una solución de 3-hidroxiciclobutanocarboxilato de metilo (3,7 g, 28,43 mmol, 1 *eq*.) en THF (10 mL) se le agregó TEA (3,31 g, 32,70 mmol, 4,55 mL, 1,15 *eq*.) y TMSCl (3,40 g, 31,27 mmol, 3,97 mL, 1,1 *eq*.) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. Luego, a una solución agitada del residuo anterior y 4-oxopiperidin-1-carboxilato de bencilo (7,29 g, 31,27 mmol, 6,24 mL, 1,1 *eq*.) en DCM (10 mL) se le agregó Et3SiH (3,80 g, 32,70 mmol, 5,22 mL, 1,15 *eq*.) y TMSOTf (3,16 g, 14,22 mmol, 2,57 mL, 0,5 *eq*.) por goteo a -60 °C, y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C en N_2 durante 1,5 horas. La LCMS mostró la MS deseada. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo=3:1) mostró varias manchas nuevas La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición sat. $NaHCO_3$ (ajustar pH=8) a 0°C y luego diluir con extraído con DCM (20 mL * 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0~16% en éter de petróleo) para dar 4-(3-metoxicarbonilciclobutoxi)piperidina-1-carboxilato de bencilo (5 g, 11,08 mmol, 38,98% de rendimiento, 77% de pureza) como un aceite incoloro



Etapa 2:

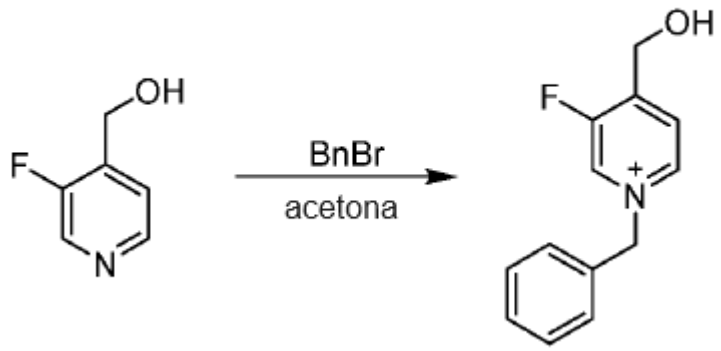
A una mezcla de 4-(3-metoxicarbonilciclobutoxi)piperidina-1-carboxilato de bencilo (5 g, 14,39 mmol, 1 *eq*.) en EtOH (10 mL) se le agregó Pd/C (3 g, 14,39 mmol, 10% de pureza, 1 *eq*.) a 25 °C en H_2 (15 PSI) durante 2 horas. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo=3:1) mostró una nueva mancha principal. El producto resultante se concentró al vacío para proporcionar 3-(4-piperidiloxi)ciclobutanocarboxilato de metilo (3,1 g, en bruto) como un aceite incoloro.



Etapa 3:

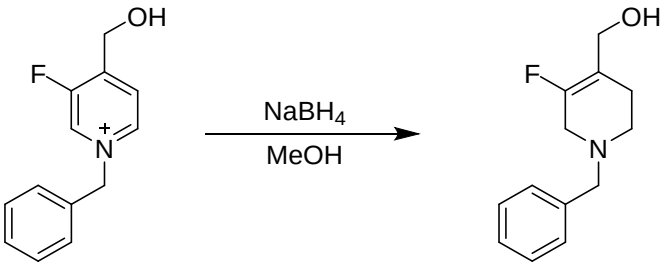
A una solución de 3-(4-piperidiloxi)ciclobutanocarboxilato de metilo (3 g, 14,07 mmol, 1 *eq*.) en THF (10 mL) se agregó $LiAlH_4$ (1,07 g, 28,13 mmol, 2 *eq*.) a 0 °C en N_2 en porciones. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. TLC (Diclorometano: Metanol=5:1, Rf=0,07) no mostró material de partida y una nueva mancha. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (1 mL), seguido de NaOH acuoso al 15% (1 mL) y agua (3 mL). Después de agitarse a temperatura ambiente durante 30min, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite para eliminar el sólido. El filtrado se concentró a sequedad para proporcionar ((1r,3r)-3-(piperidin-4-iloxi)ciclobutil)metanol (2 g, 10,80 mmol, 76,75% de rendimiento) como un sólido blanco.

[0485] Síntesis ilustrativa del Compuesto 294: Se preparó el compuesto **294** de manera análoga al compuesto **181** usando (3s,4r)-3-fluoro-4-formil-piperidin-1-carboxilato de bencilo intermedio.



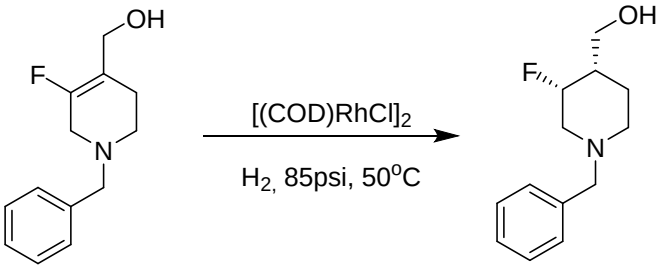
Etapa 1:

A una solución de (3-fluoro-4-piridil)metanol (14,8 g, 116,43 mmol, 1 *eq*) en acetona (130 mL) se le agregó BnBr (21,90 g, 128,07 mmol, 15,21 mL, 1,1 *eq*). La mezcla se agitó a 65 °C durante 16 horas. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo =0:1, Rf=0,1) mostró una nueva mancha. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con MTBE (100 ml). La suspensión se filtró y la torta húmeda se agitó con acetona al 25%/MTBE v/v (200 ml) y se filtró. La masa del filtro se secó al vacío para proporcionar (1-bencil-3-fluoro-piridin-1-ium-4-il)metanol (25 g, 114,55 mmol, 98,39% de rendimiento) como un sólido amarillo.



Etapa 2:

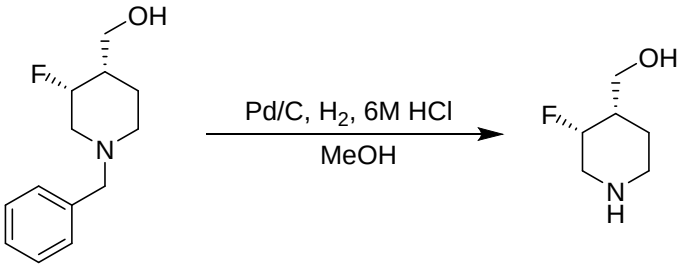
A una solución de (1-bencil-3-fluoro-piridin-1-io-4-il)metanol (25 g, 114,55 mmol, 1 *eq*) en MeOH (300 mL) a 0 °C y luego se agregó $NaBH_4$ (6,50 g, 171,82 mmol, 1,5 *eq*) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo =0:1, Rf=0,6) mostró una nueva mancha. LCMS mostró la MS deseada. La mezcla de reacción se inactivó con 100 mL de NH_4Cl (sat.). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 80 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; 330 g de columna ultrarrápida de sílice SepaFlash®, eluyente de 0~100% de acetato de etilo/gradiente de éter de petróleo a 80 mL/min) para proporcionar (1-bencil-5-fluoro-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)metanol (13 g, 58,75 mmol, 51,29% de rendimiento) como una goma amarilla.



Etapa 3:

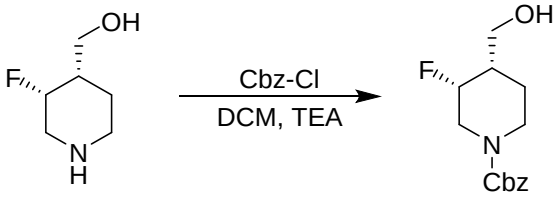
En atmósfera de N_2, se cargó un matraz de fondo redondo de tres bocas con ciclopentano;diciclohexil-[(1R)-1-[2-(2-difenilfosfanilfenil)ciclopentil]etil]fosfano;hierro (22,5 mg, 33,55 umol, 1,48e-3 *eq*) cloroodio;(1Z,5Z)-cicloocta-1,5-dieno (7,5 mg, 15,21 umol, 6,73e-4 *eq*) y DCM desgasificado con nitrógeno seco (10 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente

durante 45 minutos. Se agregó una solución de (1-bencil-5-fluoro-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)metanol (5 g, 22,60 mmol, 1 *eq.*) en MeOH seco (50 mL) a un recipiente a presión de acero inoxidable de 250 mL purgado con nitrógeno. Posteriormente, la solución de catalizador envejecida de lo anterior se agregó al recipiente bajo flujo de nitrógeno. La mezcla resultante se desgasificó tres veces con H_2 y luego (2,0 MPa, aprox. 300 psi) se calentó a 50 °C bajo 2,0 MPa de H_2 durante 36 horas con agitación. LCMS mostró todo el producto deseado. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo =0:1, Rf=0,3) mostró una nueva mancha. El recipiente de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se purgó con nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* para proporcionar un aceite marrón oscuro. Este concentrado se recogió en EtOAc (50 mL) y se agregó $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante media hora y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc (60 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; 330 g de columna ultrarrápida de sílice SepaFlash®, eluyente de 0~100% de acetato de etilo/gradiente de éter de petróleo a 60 mL/min) para proporcionar (((3r,4s)-(1-bencil-3-fluoro-4-piperidil)metanol (2,95 g, 13,21 mmol, 58,47% de rendimiento) como una goma amarilla.



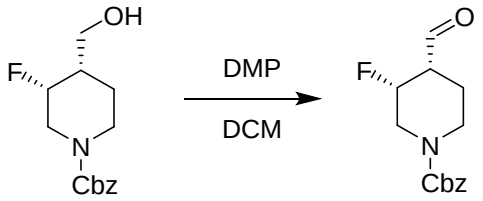
Etapa 4:

A una solución agitada de ((3r,4s)-1-bencil-3-fluoropiperidin-4-il)metanol (2,95 g, 13,21 mmol, 1 *eq*.) en MeOH (10 mL) se agregó Pd/C (300 mg, 13,21 mmol, 10% de pureza, 1 *eq*.) y HCl (6 M, 3 mL, 1,36 *eq*.). La mezcla se purgó con hidrógeno tres veces a 15psi. Después de agitar a 50 °C durante 6 horas, el material de partida se consumió. LCMS no mostró material de partida. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo =0:1, Rf=0,01) mostró una nueva mancha. La mezcla de reacción luego se filtró a través de celite, la almohadilla del filtro se enjuagó con MeOH y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar [(3s,4r)-3-fluoro-4-piperidil]metanol (2,2 g, bruto, HCl) como un sólido blanco.



Etapa 5:

A una solución de [(3s,4r)-3-fluoro-4-piperidil]metanol (2,2 g, 12,97 mmol, 1,18 *eq*, HCl) en DCM (50 mL) se agregó TEA (5,56 g, 54,96 mmol, 7,65 mL, 5 *eq*) a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Luego se agregó CbzCl (3,60 g, 21,10 mmol, 3 mL, 1,92 *eq*.) y se agitó a 0 °C durante 2 h en N_2. LCMS mostró el producto deseado. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo =0:1, Rf=0,5) de la reacción mostró una nueva mancha. La reacción se diluyó con agua (40 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL*3), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar (3s,4r)-3-fluoro-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (2,8 g, 10,48 mmol, 95,30% de rendimiento) como una goma incolora.



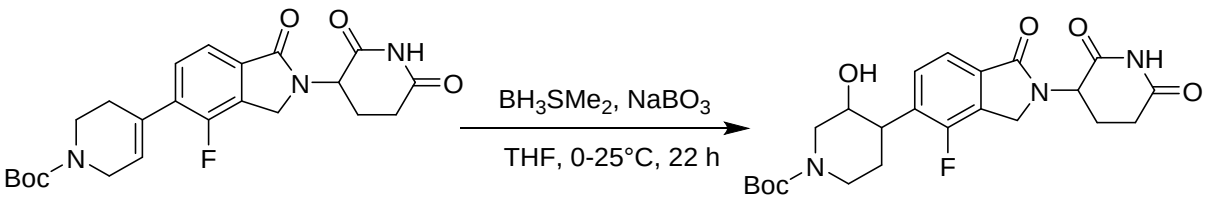
Etapa 6:

A una solución de (3s,4r)-3-fluoro-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato de bencilo (500 mg, 1,87 mmol, 1 *eq*.) en DCM (10 mL) a 20 °C se le agregó DMP (1000,00 mg, 2,36 mmol, 729,93 uL, 1,26 *eq*.) y se agitó a 20 °C durante 1 hora. LCMS mostró el producto deseado. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo =0:1, Rf=0,6) de la reacción mostró una nueva mancha. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de $NaHCO_3$ sat. (ajustar el pH~ 8) a 0 °C y se extrajo con DCM (20 mL*3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaSO_3$ sat. (20 mL*2) y salmuera (10 mL*2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar (3s,4r)-3-fluoro-4-formil-piperidin-1-carboxilato de bencilo (450 mg, en bruto) como una goma incolora.

[0486] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 295**: Se preparó el compuesto **295** de manera análoga al compuesto **181** partiendo de (3S)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo.

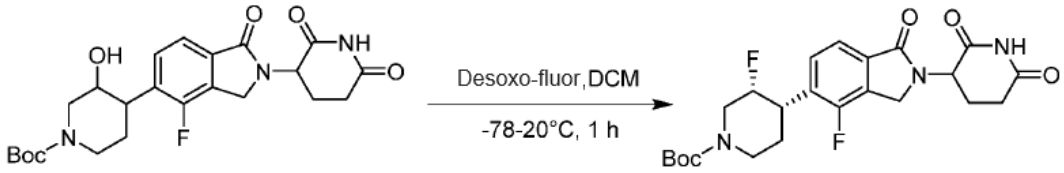
[0487] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 296**: Se preparó el compuesto **296** de manera análoga al compuesto **181** utilizando 4-[[(2r,5s)-5-(yodometil)-1,4-dioxan-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo intermedio.

[0488] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 297**: Se preparó el compuesto **297** de manera análoga al compuesto **181** usando 4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-5-il)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (3r,4s)-terc-butilo intermedio.



Etapa 1:

A una solución de 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (4 g, 9,02 mmol, 1 *eq*.) en THF (400 mL) se le agregó gota a gota BH_3-Me_2S (10 M, 9,02 mL, 10 *eq*.) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas, y luego se agregó gota a gota sodio; 3-oxidodioxaborirano;tetrahidrato (4,16 g, 27,06 mmol, 5,20 mL, 3 *eq*.) en H_2O (20 mL) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 10 horas. LCMS mostró que se detectó la masa deseada. La mezcla de reacción se inactivó con solución saturada de sulfito de sodio (80 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (70 mL × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; 40 g de columna ultrarrápida de sílice SepaFlash®, eluyente de gradiente de metanol/diclorometano 0~15% a 80 mL/min) para proporcionar 4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-3-hidroxi-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 2,67 mmol, 29,55% de rendimiento, 82% de pureza) como un sólido blanco.



Etapa 2:

A una solución de 4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-5-il)-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 3,25 mmol, 1 *eq*.) en DCM (100 mL) se le añadió N-etil-N-(trifluoro-λ4-sulfanil)etanamina (2,10 g, 13,00 mmol, 1,72 mL, 4 *eq*.) a -78 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. TLC (Diclorometano: Metanol = 10:1) indicó que el reactivo 1 se consumió completamente y se formaron nuevas manchas. La mezcla de reacción fue con H_2O (20 mL) y se extrajo con DCM (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; 40 g de columna ultrarrápida de sílice SepaFlash®, eluyente de gradiente de acetato de etilo/éter de petróleo al 0~79% a 100 mL/min) para proporcionar 4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-5-il)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (3r,4s)-terc-butilo (627 mg, 1,35 mmol, 41,62% de rendimiento) como

un sólido blanco.

[0489] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 298**: Se preparó el compuesto **298** de manera análoga al compuesto **211** usando 3-(4-piperidiloxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo intermedio.

[0490] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 299**: Se preparó el compuesto **299** de manera análoga al compuesto **181** usando (3s,4r)-3-fluoro-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de bencilo intermedio.

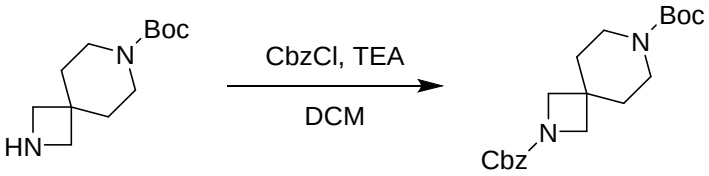
[0491] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 300**: Se preparó el compuesto **300** de manera análoga al compuesto **209** usando *trans*-[3-(4-piperidiloxi)ciclobutil]metanol intermedio.

[0492] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 301**: Se preparó el compuesto **301** de manera análoga al compuesto **209** usando 3-fluoro-3-(hidroximetil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo intermedio.

[0493] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 302**: Se preparó el compuesto **302** de manera análoga al compuesto **211** usando 4-[[(2r,5s)-5-(yodometil)-1,4-dioxan-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo intermedio y 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-1-tritil-pirazolo[3,4-c]piridina.

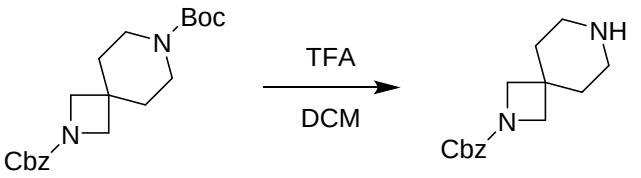
[0494] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 303**: Se preparó el compuesto **303** de manera análoga al compuesto **181** partiendo de (3S)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo.

[0495] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 304**: Se preparó el compuesto **304** de manera análoga al compuesto **181** usando 4-((1r,3r)-3-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)ciclobutoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo intermedio.



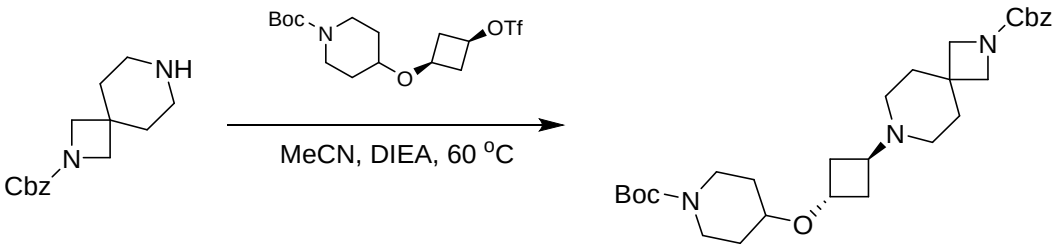
Etapa 1:

A una solución de 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de terc-butilo (3 g, 13,26 mmol, 1 *eq*.) en DCM (30 mL) se agregó CbzCl (2,88 g, 16,88 mmol, 2,4 mL, 1,27 *eq*.) y TEA (4,02 g, 39,77 mmol, 5,54 mL, 3 *eq*.) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. La LC-MS mostró que el reactivo se consumió con un nuevo pico principal con la m/z deseada. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con DCM (20 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; 40 g de columna ultrarrápida de sílice SepaFlash®, eluyente de 0~32% de acetato de etilo/gradiente de éter de petróleo a 100 mL/min) para proporcionar 2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2,7-dicarboxilato de O2-bencilo O7-terc-butilo (2,77 g, 7,68 mmol, 57,97% de rendimiento) como un aceite incoloro.



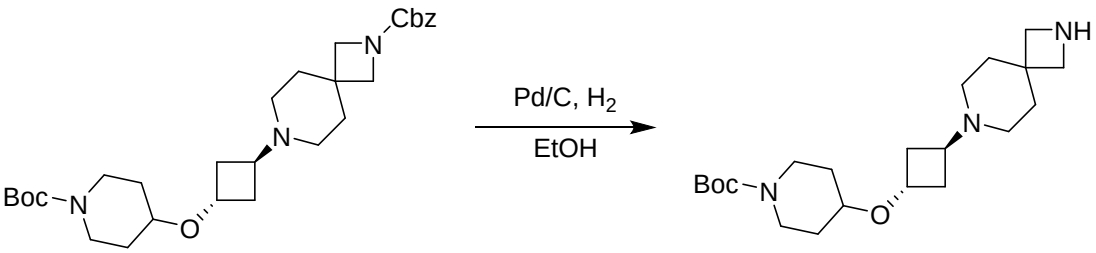
Etapa 2:

A una solución de 2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2,7-dicarboxilato de O2-bencilo O7-terc-butilo (2,77 g, 7,68 mmol, 1 *eq.*) en DCM (10 mL) se le agregó TFA (7,70 g, 67,53 mmol, 5,00 mL, 8,79 *eq*.). La mezcla se agitó a 20 °C durante 30 minutos. La LC-MS mostró que el reactivo se consumió y que estaba presente un nuevo pico principal con la m/z deseada. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el DCM para proporcionar 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de bencilo (3,2 g, en bruto, TFA) como un aceite amarillo.



Etapa 3:

A una solución de 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de bencilo (1,25 g, 4,80 mmol, 1 *eq*.) y 4-[3-(trifluorometilsulfoniloxi)ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,52 g, 6,24 mmol, 1,3 *eq*.) en MeCN (10 mL) se le agregó DIEA (3,10 g, 24,01 mmol, 4,18 mL, 5 *eq*.). La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 horas. LCMS mostró que el reactivo se consumió y se detectó un nuevo pico principal con la m/z deseada. A la mezcla de reacción se le añadió polvo de sílice y se concentró a presión reducida para eliminar el MeCN. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; 40 g de columna ultrarrápida de sílice SepaFlash®, eluyente de gradiente de metanol/diclorometano al 0~8% @ 100 mL/min) para proporcionar 7-[3-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)oxi]ciclobutil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de bencilo (2 g, 3,89 mmol, 81,09% de rendimiento) como un sólido amarillo.

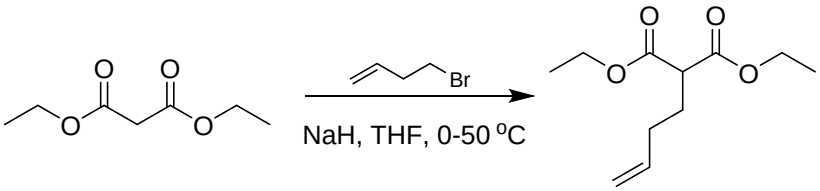


Etapa 4:

Una mezcla de 7-[3-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)oxi]ciclobutil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-

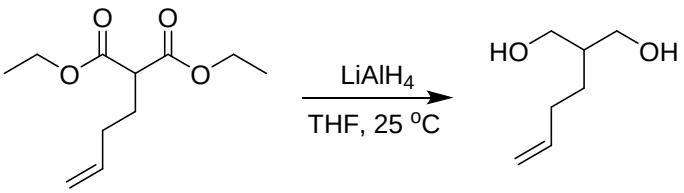
carboxilato de bencilo (1 g, 1,95 mmol, 1 *eq*.) y Pd/C (200 mg, 1,95 mmol, 10% de pureza, 1 *eq*.) en EtOH (10 mL) se desgasificó y se purgó con H_2 durante 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas en atmósfera de H_2. TLC (Diclorometano: Metanol=10:1) indicó que se consumió el reactivo y se formó una nueva mancha. La reacción se limpió de acuerdo con TLC. A la mezcla de reacción se le añadió diatomita, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-((1r,3r)-3-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)ciclobutoxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (526 mg, en bruto) como un aceite incoloro.

[0496] Síntesis ilustrativa del Compuesto 305: Se preparó el compuesto **305** de manera análoga al compuesto **181** usando 4-[[(3r ,6r)-6-(piperazin-1-ilmetil)tetrahidropiran-3-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo intermedio.



Etapa 1:

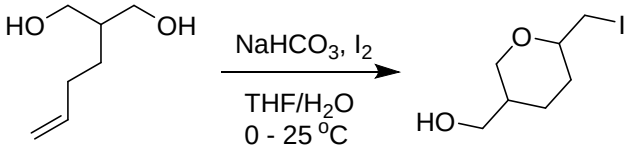
A una solución agitada de propanodioato de dietilo (100 g, 624,35 mmol, 94,34 mL, 1 eq) en THF (800 mL) se le agregó NaH (27,47g, 686,78 mmol, 60% de pureza, 1,1 eq) a 0 °C en porciones. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se agregó 4-bromobut-1-eno (92,72g, 686,78 mmol, 69,71 mL, 1,1 eq) a la mezcla. La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 12 horas. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo = 4:1) mostró que se formó una nueva mancha como producto principal. La mezcla se vertió en NH_4Cl acuoso saturado frío (1 L) y el acuoso se extrajo con acetato de etilo (600 mL * 3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante MPLC (ISCO®; X g de columna flash de sílice SepaFlash®, eluyente de 0~10% de acetato de etilo/gradiente de éter de petróleo a 90 mL/min). Se obtuvo 2-but-3-enilpropanodioato de dietilo (72 g, 336,04 mmol, 53,82% de rendimiento) como un aceite incoloro.



Etapa 2:

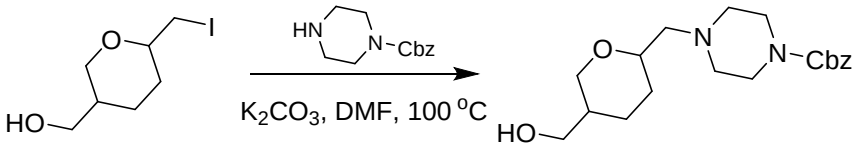
A una solución agitada de 2-but-3-enilpropanodioato de dietilo (72 g, 336,04 mmol, 1 eq) en *t*-BuOH (400 mL) y MeOH (80 mL) se agregó $NaBH_4$ (38,71 g, 1,02 mol, 3,05 eq) en porciones a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 12 horas. TLC (PE : EA=2:1) mostró que el reactivo se

consumió y se formó una nueva mancha. Se agregó ácido clorhídrico (1N) hasta que la solución fue neutra a 0 °C. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (300 mL* 3). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se utilizó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional. 2-But-3-enilpropano-1,3-diol (42 g, 322,62 mmol, 96,01% de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo claro.



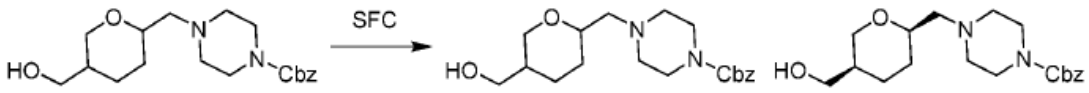
Etapa 3:

A una suspensión agitada de yodo (122,83 g, 483,93 mmol, 97,48 mL, 1,5 eq.) y $NaHCO_3$ (40,65 g, 483,93 mmol, 18,82 mL, 1,5 eq.) en tetraedronfurano (200 mL) y agua (80 mL) se le agregó la solución de 2-but-3-enilpropano-1,3-diol (42 g, 322,62 mmol, 1 eq.) en THF (200 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. LCMS mostró que se detectó la masa deseada. Se agregó $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado (500 mL) a la mezcla lentamente a 0 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 10 minutos. La solución se extrajo con EtOAc (300 ml *3). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (PE:EtOAc = 100:1-1:1). [6-(yodometil)tetrahidropiran-3-il]metanol (34 g, 132,77 mmol, 41,15% de rendimiento) se obtuvo como un aceite amarillo claro.



Etapa 4:

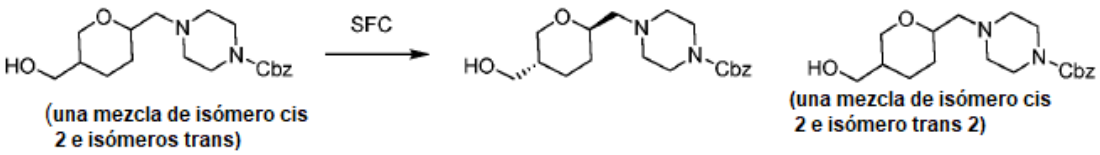
A una solución agitada de [6-(yodometil)tetrahidropiran-3-il]metanol (12,4 g, 48,42 mmol, 1 eq.) en DMF (100 mL) se le agregaron K_2CO_3 (16,73 g, 121,06 mmol, 2,5 eq.) y piperazin-1-carboxilato de bencilo (12,80 g, 58,11 mmol, 11,23 mL, 1,2 eq.). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 horas. LCMS mostró que se detectó la masa deseada. Se agregó agua (300 mL) a la mezcla y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 mL * 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (200 mL * 2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM:MeOH = 100:1-10:1). Se obtuvo 4-[[5-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (13 g, 37,31 mmol, 77,05% de rendimiento) como una mezcla de diastereómeros como un aceite incoloro.



(una mezcla de 1 isómero cis 2 e isómero trans)

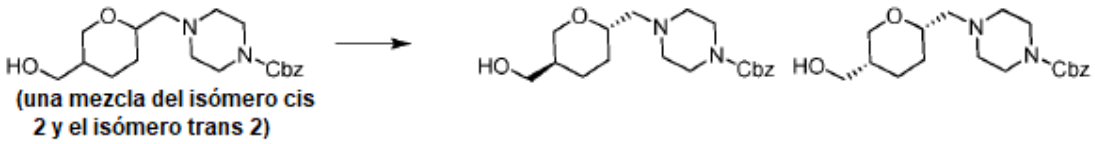
Etapa 5:

El isómero cis 4-(((2R,5S)-5-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)piperazin-1-carboxilato de bencilo o el enantiómero de este (1,53 g, 3,92 mmol, 11,01% de rendimiento, 89,24% de pureza, pico 4: de = 100%, Ta = 1,416 min) se obtuvo mediante purificación SCF de la mezcla diastereomérica de 4-[[5-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (12,40 g, 35,59 mmol, 1 eq.) por SFC. La primera fracción obtenida (10,19 g, 29,25 mmol, 82,19% de rendimiento) fue una mezcla de un único isómero cis (pico 2: Ta = 1,161 min) e isómeros trans (pico 1: Ta = 1,125 min, pico 3: Ta = 1,195 min)



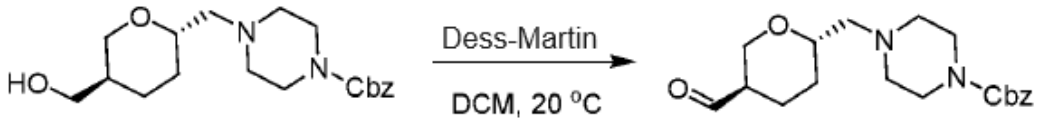
Etapa 6:

El 4-[[(2R,5R)-5-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo o el enantiómero de este (isómero trans confirmado por HSQC, pico 3: de% = 100, Ta = 2,614 min, 3,24 g, 8,86 mmol, 30,31% de rendimiento, 95,32% de pureza) se obtuvo como un aceite amarillo claro mediante resolución SFC de la mezcla diastereomérica de 1 isómero cis y 2 isómeros trans (10,19 g, 29,25 mmol,). Los diastereómeros restantes se obtuvieron como una mezcla (mezcla de isómero cis 2 e isómero trans 2, 4,19 g, 12,03 mmol, 41,14% de rendimiento, pico 1: Ta = 1,156 min, pico2: Ta = 1,244 min) como un aceite amarillo claro.



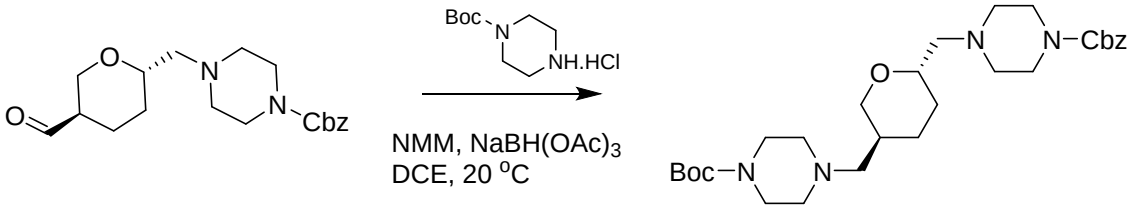
Etapa 7:

El producto trans 4-[[(2S,5S)-5-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato o el enantiómero de este (2,41 g, 6,58 mmol, 54,71% de rendimiento, 95,11% de pureza, aceite amarillo, isómero trans 2, pico 1: de = 100%, Ta = 1,977 min) y el producto cis 4-[[(2S,5R)-5-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo o el enantiómero de este (3,10 g, 8,45 mmol, 70,27% de rendimiento, 94,98% de pureza, aceite amarillo, isómero cis 2, pico 2: de = 100%, Ta = 2,088 min) se obtuvieron mediante separación SFC de los diastereómeros cis y trans.



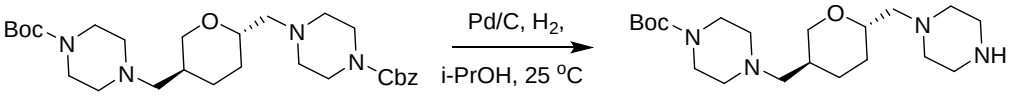
Etapa 8:

A una solución de 4-[[(2S,5S)-5-(hidroximetil)tetrahidropiran-2-il]metil]piperazina-1-carboxilato de bencilo o el enantiómero de este (890 mg, 2,55 mmol, 1 eq) en DCM (2 mL) se le agregó peryodato de Dess-Martin (1,08 g, 2,55 mmol, 790,78 uL, 1 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. La placa de TLC mostró que no quedaba material de partida y se formó un nuevo punto con menos polaridad. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 mL), se neutralizó con bicarbonato de sodio a pH = 7, luego se extrajo con DCM 15 mL (5 mL *3). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar un residuo sin purificación adicional. El compuesto 4-[[(2S,5R)-5-formiltetrahidropiran-2-il]metil]piperazina-1-carboxilato de bencilo o el enantiómero de este (750 mg, 2,17 mmol, 84,76% de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo.



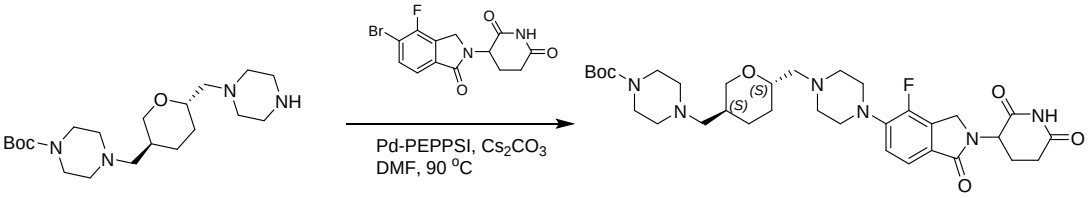
Etapa 9:

A una solución de piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (578,61 mg, 2,60 mmol, 1,2 eq., HCl) en DMF (5 mL) se le agregó NMM (437,97 mg, 4,33 mmol, 476,05 uL, 2 eq.), luego se le agregó 4-[[(2S,5R)-5-formiltetrahidropiran-2-il]metil]piperazina-1-carboxilato de bencilo o el enantiómero de este (750 mg, 2,17 mmol, 1 eq.) y acetato de borohidruro de sodio (917,71 mg, 4,33 mmol, 2 eq.). La mezcla se agitó a 20 °C durante 3 horas. La TLC indicó que se detectó un nuevo punto importante con mayor polaridad. La mezcla de reacción se dividió entre 10 mL de agua y 30 mL de DCM (10 mL *3). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO2, EtOAc: PE = 1:2) para proporcionar 4-[[(3S,6S)-6-[(4-benciloxicarbonilpiperazin-1-il)metil]tetrahidropiran-3-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo o el enantiómero de este (900 mg, 1,74 mmol, 80,46% de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo.



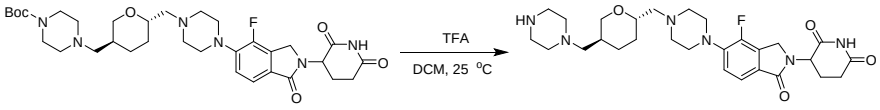
Etapa 10:

Una mezcla de 4-[[(3S,6S)-6-[(4-benciloxicarbonilpiperazin-1-il)metil]tetrahidropiran-3-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo o el enantiómero de este (900 mg, 1,74 mmol, 1 eq.) y Pd/C (90 mg, 10% de pureza) en i-PrOH (10 mL) se desgasificó y se purgó con H_2 tres veces, y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas en atmósfera de H_2. LC-MS mostró que no quedaba reactivo. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El compuesto 4-[[(3S,6S)-6-(piperazin-1-ilmetil)tetrahidropiran-3-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo o el enantiómero de este (560 mg, 1,46 mmol, 84,04% de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco sin purificación adicional.



Etapa 11:

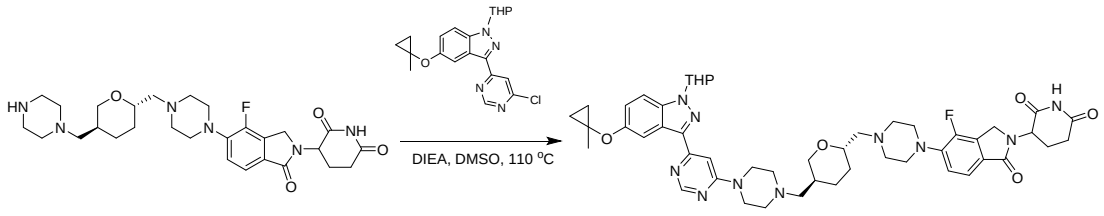
A una solución de 4-[[(3S,6S)-6-(piperazin-1-ilmetil)tetrahidropiran-3-il]metil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo o el enantiómero de este (500 mg, 1,31 mmol, 1,1 eq.) y 3-(5-bromo-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (405,34 mg, 1,19 mmol, 1 eq.) en DMF (2 mL) se le agregó carbonato de cesio (619,44 mg, 1,90 mmol, 1,6 eq.). Después de la adición, la reacción se enjuagó con N_2 3 veces, luego se agregó (SP-4-1)-[1,3-Bis[2,6-bis(1-etilpropil)fenil]-4,5-dicloro-1,3-dihidro-2H-imidazol-2-iliden]dicloro(3-cloropiridina-κN)paladio (102,25 mg, 0,12 mmol, 0,1 eq), la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas en una atmósfera de N_2. LC-MS mostró que se detectó el compuesto deseado. La mezcla de reacción se filtró, luego el filtrado se ajustó a pH = 7 con ácido fórmico y se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Synergi Polar-RP 100*25mm*4um; fase móvil: [agua(TFA)-ACN];B %: 17%-37%,7min) para proporcionar 4-[[(3S,6S)-6-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1il]metil]tetrahidropiran-3-il]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo o el enantiómero de este (150 mg, 233,37 umol, 19,64% de rendimiento) como un sólido amarillo.



Etapa 12:

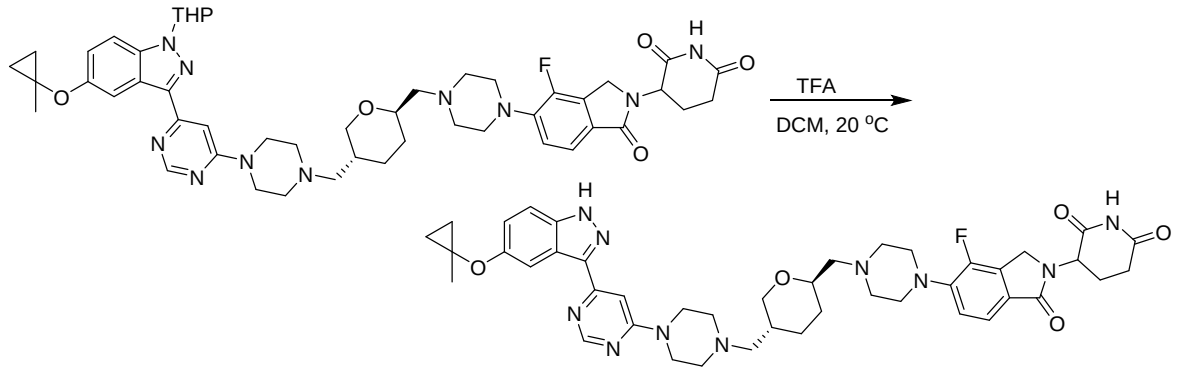
A una solución de 4-[[(3S,6S)-6-[[4-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]piperazin-1-il]metil]tetrahidropiran-3-il]metil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo o el enantiómero de este (60 mg, 0,093 mmol, 1 eq.) en DCM (2 mL) se le agregó TFA (770,00 mg, 6,75 mmol, 0,5 mL, 72,34 eq.). La mezcla se agitó a 25 °C durante 15 minutos. La TLC mostró que se formó una nueva

mancha. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo que proporcionó 3-[4-fluoro-1-oxo-5-[4-[[(2S,5S)-5-(piperazin-1-ilmetil)tetrahidropiran-2-il]metil]piperazin-1-il]isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona o el enantiómero de esta (61 mg, 0,093 mmol, 99,51% de rendimiento, TFA) como un aceite amarillo que se utilizó sin purificación adicional.



Etapa 13:

A una solución de 3-[4-fluoro-1-oxo-5-[4-[[(2S,5S)-5-(piperazin-1-ilmetil)tetrahidropiran-2-il]metil]piperazin-1-il]isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona o el enantiómero de esta (61 mg, 0,093 mmol, 1 eq, sal de TFA) y 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-1-tetrahidropiran-2-il-indazol (35,75 mg, 0,093 mmol, 1 eq) en DMSO (1 mL) se le agregó DIEA (60,03 mg, 0,46 mmol, 0,081 mL, 5 eq). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. LC-MS mostró que se detectó el compuesto deseado. La mezcla de reacción se dividió entre 2 mL de agua y 15 mL de DCM (5 mL *3). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (SiO2, DCM: MeOH = 10:1). Luego se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50mm*3um; fase móvil: [agua(FA)-ACN];B %: 6 %-36 %,7 min). El compuesto 3-[4-fluoro-5-[4-[[(2S,5S)-5-[[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]tetrahidropiran-2-il]metil]piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona o el enantiómero de este (30 mg, 0,033 mmol, 36,25% de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo.



Etapa 14:

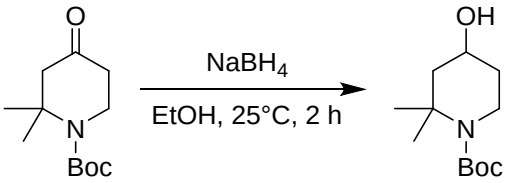
A una solución de 3-[4-fluoro-5-[4-[[(2S,5S)-5-[[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]tetrahidropiran-2-il]metil]piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona o el enantiómero de esta (25 mg, 0,028 mmol, 1 eq) en DCM (1 mL) se le

agregó TFA (1,54 g, 13,51 mmol, 1 mL, 481,38 eq). La mezcla se agitó a 20 °C durante 40 horas. LC-MS mostró que se detectó el compuesto deseado. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50mm*3um; fase móvil: [agua(FA)-ACN];B %: 1 %-29 %,7 min). El compuesto 3-[4-fluoro-5-[4-[[(2S,5S)-5-[[4-[6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il]metil]tetrahidropiran-2il]metil]piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona o el enantiómero de este (5,9 mg, 6,06 umol, 21,59% de rendimiento, 82,86% de pureza) se obtuvo como un sólido amarillo.

[0497] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 306**: Se preparó el compuesto **306** de manera análoga al compuesto **181** usando 3-fluoro-3-(hidroximetil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo intermedio.

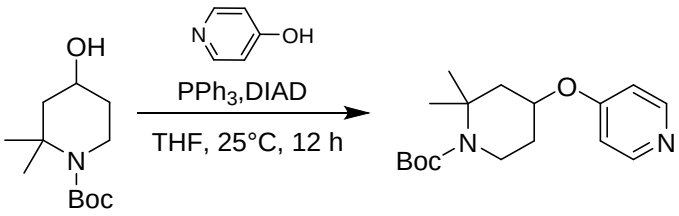
[0498] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 307**: Se preparó el compuesto **307** de una manera análoga al compuesto **209.**

[0499] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 308**: Se preparó el compuesto **308** de manera análoga al compuesto **181** usando (4S)-4-[(1-benciloxicarbonil-4-piperidil)oxi]-2,2-dimetil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo intermedio o el enantiómero de este.



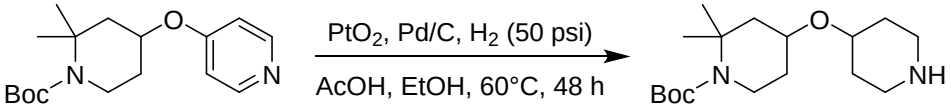
Etapa 1:

A una mezcla de 2,2-dimetil-4-oxo-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (10 g, 43,99 mmol, 1 *eq.*) en etanol (100 mL) se le agregó borohidruro de sodio (9,18 g, 242,62 mmol, 5,51 eq.) en pequeñas porciones a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. TLC mostró que la reacción se había completado. Se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, el etanol se retiró a presión reducida y luego se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto 4-hidroxi-2,2-dimetil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (10 g, bruto) se obtuvo como un aceite incoloro.



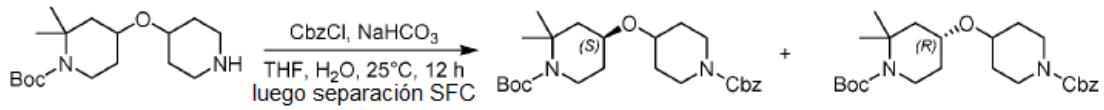
Etapa 2:

A una mezcla de piridin-4-ol (4,98 g, 52,33 mmol, 1,2 *eq*.) y 4-hidroxi-2,2-dimetil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (10 g, 43,61 mmol, 1 *eq*.) en tetrahidrofurano (100 mL) se le agregó trifenilfosfano (17,16 g, 65,41 mmol, 1,5 eq.) y azodicarboxilato de diisopropilo (13,23 g, 65,41 mmol, 12,7 mL, 1,5 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. LCMS mostró que se detectó la m/z deseada. La mezcla se concentró a presión reducida a 40 °C. El residuo se diluyó con éter de petróleo/acetato de etilo (v/v = 3/1) (60 mL) y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo =10/1 a 3/1 a 1/1**).** El producto bruto 2,2-dimetil-4-(4-piridiloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (6,6 g, bruto) se obtuvo como un aceite incoloro



Etapa 3:

A una solución de 2,2-dimetil-4-(4-piridiloxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (6,00 g, 19,6 mmol, 1 *eq*.) en ácido acético (20 mL) se le agregó óxido de platino (1 g, 4,40 mmol) y Pd/C (1 g, 10% de pureza) en atmósfera de nitrógeno. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (50 psi) a 60 °C durante 48 horas. La LCMS mostró que el material inicial se consumió por completo. La mezcla de reacción se filtró y el filtro se concentró. El residuo se disolvió en agua (50 mL) y se neutralizó mediante una solución de hidróxido de sodio 1N hasta pH~9. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mL x 3), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto 2,2-dimetil-4-(4-piperidiloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5,9 g, bruto) se obtuvo como un aceite incoloro.

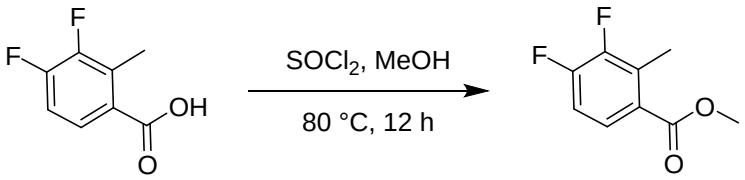


Etapa 4:

A una mezcla de 2,2-dimetil-4-(4-piperidiloxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (5,2 g, 16,64 mmol, 1 *eq*.) en tetrahidrofurano (100 mL) y agua (50 mL) se le agregó cloroformiato de bencilo (4,26 g, 24,9 mmol, 3,6 mL, 1,5 eq.) e hidrogenocarbonato de sodio (2,80 g, 33,3 mmol, 2 eq.) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo = 20/1 a 10/1). El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex luna C18 (250*70mm,10 um); fase móvil: [agua(FA)-ACN];B %: 70 %-

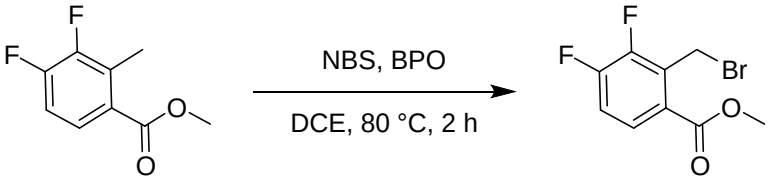
100 %,21 min). El residuo se separó adicionalmente mediante SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*30 mm, 10um); fase móvil: [0,1 % NH3H2O MEOH];B %: 45 %-45 %,5,2 min). El compuesto (4S)-4-[(1-benciloxicarbonil-4-piperidil)oxi]-2,2-dimetil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo o el enantiómero de este (1,25 g, 2,80 mmol, 22,32% de rendimiento) se obtuvo como un aceite incoloro (Ta = 1,3 min). El compuesto (4R)-4-[(1-benciloxicarbonil-4-piperidil)oxi]-2,2-dimetil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo o el enantiómero de este (1,25 g, 2,80 mmol, 22,32% de rendimiento) se obtuvo como un aceite incoloro (Ta = 2,2 min).

[0500] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 309**: Se preparó el compuesto **309** de manera análoga al compuesto **209** usando 4-[1-[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]-1-metil-etil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo intermedio.



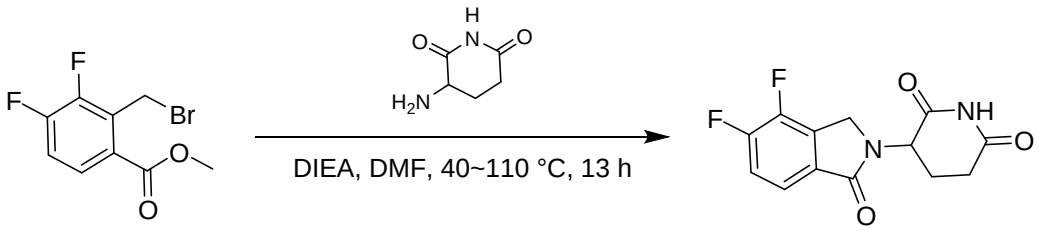
Etapa 1:

A una solución de ácido 3,4-difluoro-2-metil-benzoico (50,00 g, 290,48 mmol, 1 *eq.*) en metanol (500 mL) se le agregó cloruro de tionilo (103,68 g, 871,44 mmol, 63,2 mL, 3 *eq*.) por goteo. La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. La cromatografía en capa fina mostró que la reacción se había completado. La mezcla se vertió en agua con hielo (1 L) gota a gota a 0 °C y el sólido se filtró. El sólido se disolvió en acetato de etilo (10 mL), se filtró y se concentró para proporcionar 3,4-difluoro-2-metil-benzoato de metilo (51,00 g, 273,97 mmol, 94% de rendimiento) como un sólido blanco.



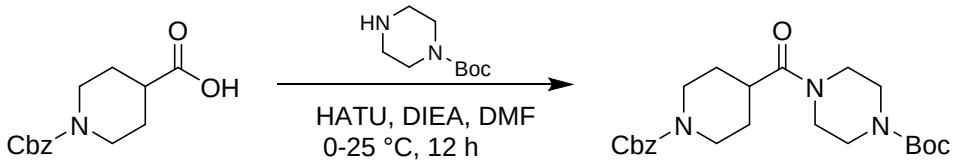
Etapa 2:

A una mezcla de 3,4-difluoro-2-metil-benzoato de metilo (40,00 g, 214,87 mmol, 1 *eq*) en 1,2-dicloroetano (400 mL) se le agregó n-bromosuccinimida (57,37 g, 322,31 mmol, 1,5 *eq*) y peróxido de benzoilo (520 mg, 2,15 mmol, 0,01 *eq*). La mezcla se desgasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. La cromatografía en capa fina indicó que la reacción se había completado. La mezcla se enfrió a 20 °C, luego se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 1:0 a 20:1) para proporcionar 2-(bromometil)-3,4-difluoro-benzoatode metilo (51,00 g, 192,42 mmol, 89% de rendimiento) como un aceite incoloro.



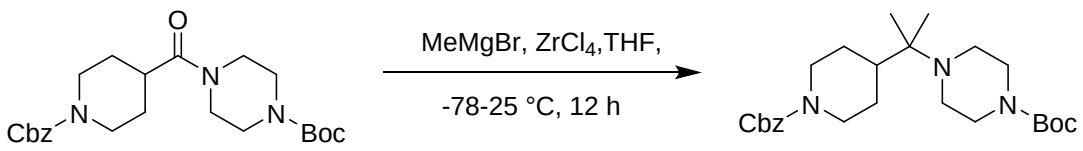
Etapa 3:

A una mezcla de 2-(bromometil)-3,4-difluoro-benzoato de metilo (51,00 g, 192,42 mmol, 1 *eq*.) y 3-aminopiperidin-2,6-diona (33,25 g, 202,04 mmol, 1,05 *eq*., clorhidrato) en N,N-dimetilformamida (600 mL) se le agregó diisopropiletilamina (74,61 g, 577,25 mmol, 100,5 mL, 3 *eq*.). La mezcla se agitó a 40 °C durante 1 hora y luego se calentó a 110 °C durante 12 horas. La cromatografía en capa fina indicó que la reacción se había completado. La mezcla se vertió en agua (800 mL) y se filtró para obtener un sólido. El sólido se disolvió en acetato de etilo (500 mL), se filtró y se obtuvo el sólido. El compuesto 3-(4,5-difluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (29,70 g, 105,99 mmol, 55% de rendimiento) se obtuvo como un sólido gris.



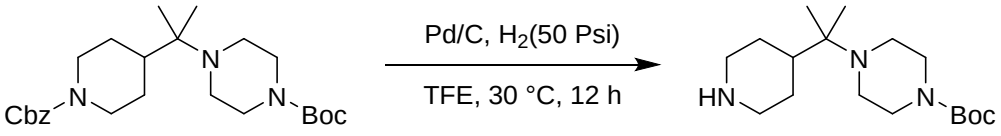
Etapa 4:

A una solución de ácido 1-benciloxicarbonilpiperidin-4-carboxílico (25 g, 94,95 mmol, 1 *eq*.) y piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (17,69 g, 94,95 mmol, 1 *eq*.) en *N,N*-dimetilformamida (500 mL) se agregó diisopropiletilamina (36,82 g, 284,86 mmol, 49,62 mL, 3 eq.) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-n,n,n',n'-tetrametiluronio (43,32 g, 113,94 mmol, 1,2 *eq*.) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. LCMS mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se inactivó con agua (1000 mL) a 20 °C y se extrajo con acetato de etilo (2000 mL × 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1500 mL × 3), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro**,** se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (ISCO®; 80 g de columna ultrarrápida de sílice SepaFlash®, eluyente de 0~100% de acetato de etilo/gradiente de éter de petróleo a 60 mL/min), y el producto bruto se trituró con acetato de etilo (500 mL) a 20 °C durante 5 minutos. El compuesto 4-(1-benciloxicarbonilpiperidin-4-carbonil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (52 g, 120,50 mmol, 63% de rendimiento, 100% de pureza) se obtuvo como un aceite amarillo.



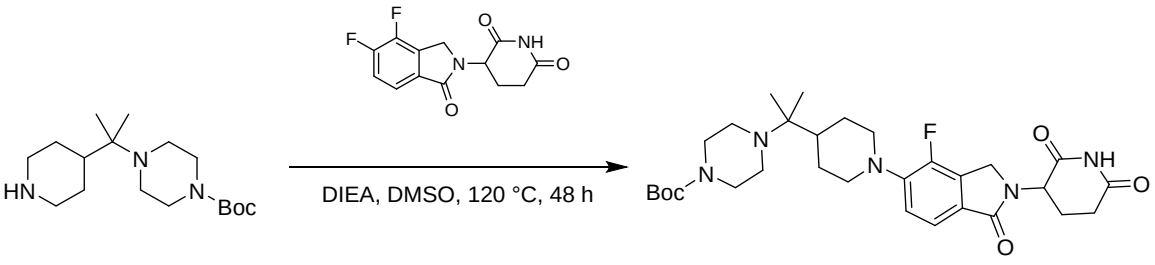
Etapa 5:

A una mezcla de cloruro de circonio (17,28 g, 74,16 mmol, 6,17 mL, 1,6 eq.) en tetrahidrofurano (500 mL) se le agregó una solución de 4-(1-benciloxicarbonilpiperidin-4-carbonil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (20 g, 46,35 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (1 L) por goteo a -78 °C durante un período de 30 minutos en nitrógeno. Luego se agregó bromuro de metil magnesio (3 M, 77,25 mL, 5 eq.) a -78 °C y se agitó durante 30 minutos. La mezcla resultante se calentó a 25 °C y se agitó durante 11 horas. LCMS mostró que la reacción estaba completa. La reacción se inactivó mediante solución acuosa de cloruro de amonio saturado (1 L) y se agitó durante 15 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (1 L × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (1 L × 2), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa semipreparativa (columna: Phenomenex luna c18 250mm*100mm*10um; fase móvil: [agua(TFA)-ACN];B %: 25 %-50 %,18 min). El compuesto 4-[1-(1-benciloxicarbonil-4-piperidil)-1-metil-etil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (23 g, 51,62 mmol, 56 % de rendimiento) se obtuvo como un aceite incoloro.



Etapa 6:

A una solución de 4-[1-(1-benciloxicarbonil-4-piperidil)-1-metil-etil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (5 g, 11,22 mmol, 1 eq.) en trifluoroetanol (50 mL) se le agregó paladio sobre carbono (2 g, 10% de pureza) en nitrógeno. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con hidrógeno varias veces. La mezcla se agitó bajo hidrógeno (50psi) a 30 °C durante 12 horas. LCMS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. Se agregó agua (100 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 mL × 3), la fase acuosa se vertió en bicarbonato de sodio acuoso (100 mL) para ajustar el pH alrededor de 6~7, luego se extrajo con acetato de etilo (200 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 mL x 3), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El compuesto 4-[1-metil-1-(4-piperidil)etil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (3,9 g, 9,17 mmol, 81,69% de rendimiento, trifluoroacetato) se obtuvo como un aceite incoloro.



Etapa 7:

A una solución de 4-[1-metil-1-(4-piperidil)etil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,14 g, 2,68 mmol, 1,5 eq, trifluoroacetato) en dimetilsulfóxido (5 mL) se le agregó diisopropiletilamina (1,15 g, 8,92 mmol, 1,55 mL, 5 eq) y 3-(4,5-difluoro-1-oxo -isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona (500 mg, 1,78 mmol, 1 eq). La mezcla se agitó a 120 °C durante 48 horas. LCMS mostró que la reacción estaba completa. Se agregó agua (10 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 mL x 3), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo. El producto bruto se purificó mediante recristalización en metanol (15 mL). El compuesto 4-[1-[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]-1-metil-etil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (280 mg, 0,49 mmol, 27 % de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco.

[0501] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 310**: Se preparó el compuesto **310** de manera análoga al compuesto **309** usando los intermedios 3-(4,5-difluoro-1-oxo-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona y (4R)-4-[(1-benciloxicarbonil-4-piperidil)oxi]-2,2-dimetil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo o el enantiómero de estos.

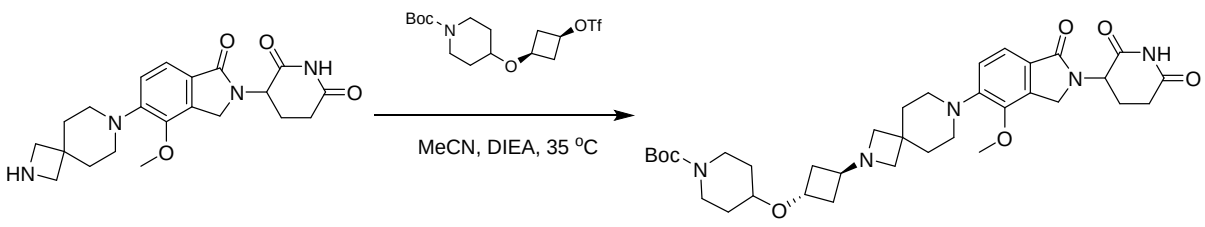
[0502] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 311**: Se preparó el compuesto **311** de manera análoga al compuesto **181** partiendo de (3R)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo.

[0503] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 312**: Se preparó el compuesto **312** de una manera análoga al compuesto **211.**

[0504] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 313**: Se preparó el compuesto **313** de manera análoga al compuesto **310** usando (4S)-4-[(1-benciloxicarbonil-4-piperidil)oxi]-2,2-dimetil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo intermedio o el enantiómero de este.

[0505] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 314**: Se preparó el compuesto **314** de manera análoga al compuesto **211** usando *trans*-[3-(4-piperidiloxi)ciclobutil]metanol intermedio.

[0506] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 315**: Se preparó el compuesto **315** de manera análoga al compuesto **211** usando el intermedio para dar 4-[3-[7-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-metoxi-1-oxo-isoindolin-5-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo.



Etapa 1:

A una solución de 4-((1s,3s)-3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (404,98 mg, 1,00 mmol, 1 eq.) y 3-[5-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)-4-metoxi-1-oxo-isoindolin-

2-il]piperidin-2,6-diona (400 mg, 1,00 mmol, 1 *eq*.) en MeCN (10 mL) se le agregó DIEA (1,30 g, 10,04 mmol, 1,75 mL, 10 eq.) y la mezcla se agitó a 35 °C durante 48 horas para proporcionar una solución amarilla. LCMS mostró la MS deseada. TLC (Diclorometano: Metanol=10:1) mostró varias manchas nuevas. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (20 mL). La mezcla se extrajo con DCM (20 mL*3) y la fase orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 10% de metanol en diclorometano) para proporcionar 4-[3-[7-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-metoxi-1-oxo-isoindolin-5-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]ciclobutoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 187,18 umol, 18,65% de rendimiento, 61% de pureza) como un sólido blanco.

[0507] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 316**: Se preparó el compuesto **316** de manera análoga al compuesto **211** usando (4S)-4-[(1-benciloxicarbonil-4-piperidil)oxi]-2,2-dimetil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo intermedio o el enantiómero de este.

[0508] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 317**: Se preparó el compuesto **317** de manera análoga al compuesto **209** partiendo de 5,5-difluoro-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo y usando (3S)-4-(2-cloroetil)-3-metil-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo intermedio.

[0509] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 318**: Se preparó el compuesto **318** de manera análoga al compuesto **211** usando 4-[1-metil-1-(4-piperidil)etil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo intermedio.

[0510] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 319**: Se preparó el compuesto **319** de manera análoga al compuesto **211** usando (4R)-4-[(1-benciloxicarbonil-4-piperidil)oxi]-2,2-dimetil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo intermedio o el enantiómero de este.

[0511] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 320**: Se preparó el compuesto **320** de manera análoga al compuesto **181** usando 4-[1-metil-1-(4-piperidil)etil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo intermedio.

[0512] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 321**: Se preparó el compuesto **321** de manera análoga al compuesto **309** partiendo de 3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo o el enantiómero de este o el enantiómero de este.

[0513] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 322**: Se preparó el compuesto **322** de manera análoga al compuesto **211** usando 4-[1-metil-1-(4-piperidil)etil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo intermedio o el enantiómero de este.

[0514] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 323**: Se preparó el compuesto **323** de manera análoga al compuesto **309** usando 4-[3-(trifluorometilsulfoniloxi)ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de *cis*-terc-butilo intermedio.

[0515] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 324**: Se preparó el compuesto **324** de una manera

análoga al compuesto **211.**

[0516] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 325**: Se preparó el compuesto **325** de manera análoga al compuesto **211** usando (4S)-4-[(1-benciloxicarbonil-4-piperidil)oxi]-2,2-dimetil-piperidin-1-carboxilato de terc-butilo intermedio o el enantiómero de este.

[0517] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 326**: Se preparó el compuesto **326** de manera análoga al compuesto **209** usando 4-[*cis-3-(*trifluorometilsulfoniloxi)ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo intermedio.

[0518] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 327**: Se preparó el compuesto **327** de manera análoga al compuesto **181** usando a partir de 3-(hidroximetil) pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo.

[0519] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 328**: Se preparó el compuesto **328** de manera análoga al compuesto **211** usando a partir de 3-(hidroximetil) pirrolidin-1-carboxilato de (R)-terc-butilo.

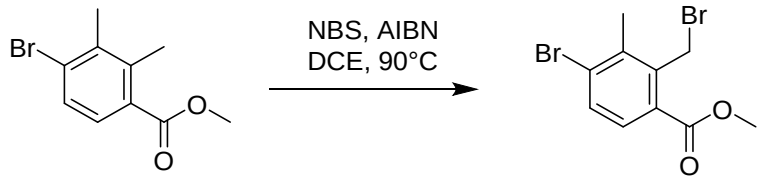
[0520] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 329**: Se preparó el compuesto **329** de manera análoga al compuesto **290** usando el intermedio 3-(5-bromo-4-metoxi-1-oxo-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona.

[0521] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 330**: Se preparó el compuesto **330** de manera análoga al compuesto **309** partiendo de 3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de (S)-terc-butilo.

[0522] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 331**: Se preparó el compuesto **331** de manera análoga al compuesto **211** usando 4-[1-metil-1-(4-piperidil)etil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo intermedio.

[0523] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 332**: Se preparó el compuesto **332** de manera análoga al compuesto **211** partiendo de 5,5-difluoro-2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de bencilo.

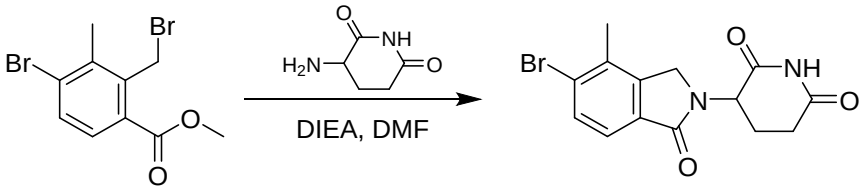
[0524] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 333**: Se preparó el compuesto **333** de manera análoga al compuesto **209** usando el intermedio 3-(5-bromo-4-metil-1-oxo-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona.



Etapa 1:

A una solución agitada de 4-bromo-2,3-dimetil-benzoato de metilo (1 g, 4,11 mmol, 1 *eq*) en DCE (10 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó NBS (878,58 mg, 4,94 mmol, 1,2 *eq*) seguido de 2-[(E)-(1-ciano-1-metil-etil)azo]-2-metil-propanonitrilo (33,77 mg, 205,68 umol, 0,05 *eq*) y la

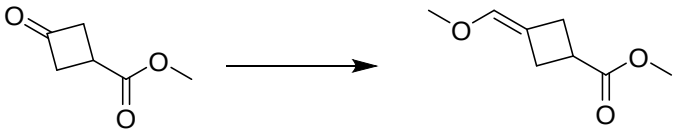
mezcla resultante se agitó vigorosamente a 90 °C durante 2 horas. TLC mostró que el completado se completó. El residuo se vertió en agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL * 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo) para proporcionar 4-bromo-2-(bromometil)-3-metil-benzoatode metilo (1,4 g, bruto) como un aceite amarillo.



Etapa 2:

A una mezcla de 4-bromo-2-(bromometil)-3-metil-benzoato de metilo (1,4 g, 4,35 mmol, 1 *eq*.) y 3-aminopiperidin-2,6-diona (858,75 mg, 5,22 mmol, 1,2 *eq*., HCl) en DMF (10 mL) se le agregó DIEA (2,81 g, 21,74 mmol, 3,79 mL, 5 *eq*.) en una porción a 20 °C en N_2. La mezcla se agitó a 85 °C durante 10 horas. LCMS mostró un nuevo pico con la MS deseada. La mezcla de reacción se concentró al vacío y la mezcla resultante se trituró con MeCN (20 mL) y H_2O (20 mL) a 20ºC. El producto bruto se filtró y el sólido se concentró al vacío para proporcionar 3-(5-bromo-4-metil-1-oxo-isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (800 mg, 2,37 mmol, 54,57% de rendimiento) como un sólido gris oscuro

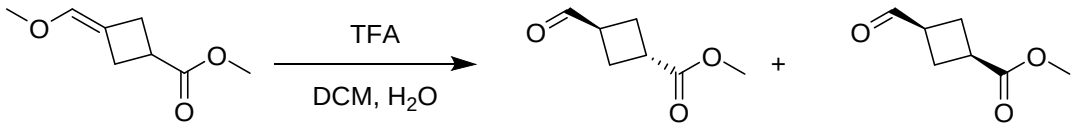
[0525] Síntesis ilustrativa del Compuesto 334: Se preparó el compuesto **334** de manera análoga al compuesto **209** usando 4-(((1r,3r)-3-formilciclobutil)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo intermedio.



Etapa 1:

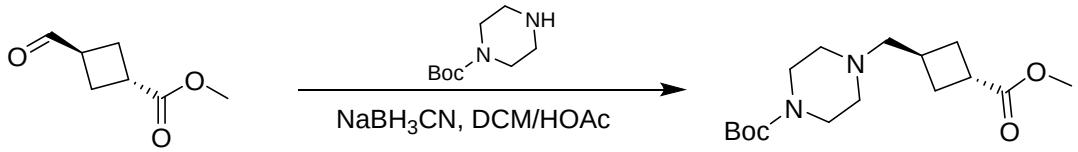
A una mezcla de metoximetil(trifenil)fosfonio;cloruro (80,26 g, 234,15 mmol,1,5 *eq.*) en THF (50 mL) se le agregó NaHMDS (1 M, 234,15 mL, 1,5 *eq*.) a -40 °C en N_2. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos, luego se enfrió a -40 °C y se agregó una solución de 3-oxociclobutanocarboxilato de metilo (20 g, 156,10 mmol, 1 *eq*.) en THF (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas. TLC mostró que la reacción se había completado. El residuo se vertió en sat. NH_4Cl (100 mL). La fase acuosa se extrajo con MTBE (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (220 nm, 0-2% (2

min) de MTBE en éter de petróleo, 2% (10 min) de MTBE en éter de petróleo) para proporcionar 3-(metoximetilen)ciclobutanocarboxilato de metilo (9,4 g, 60,19 mmol, 38,56% de rendimiento) como un aceite incoloro.



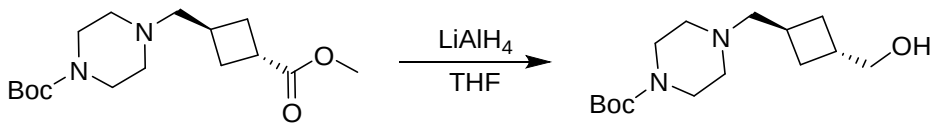
Etapa 2:

A una solución del 3-(metoximetilen)ciclobutanocarboxilato de metilo (9,3 g, 59,55 mmol, 1 *eq*.) en DCM (50 mL) se le agregó TFA (13,58 g, 119,09 mmol, 8,82 mL, 2 *eq*.) y H_2O (5 mL). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 2 horas. TLC mostró que la reacción se había completado. El residuo se vertió en agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL * 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (220 nm, 80 g, 0-10% (10 min) de MTBE en éter de petróleo, 10% (30 min) de MTBE en éter de petróleo) para proporcionar 3-formilciclobutanocarboxilato de trans-metilo (1,7 g, 11,96 mmol, 20,08% de rendimiento) y 3-formilciclobutanocarboxilato de cis-metilo (3,4 g, 23,92 mmol, 40,17% de rendimiento) como un aceite incoloro.



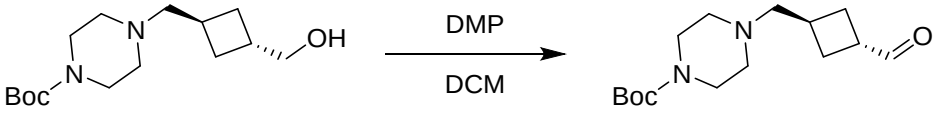
Etapa 3:

A una mezcla de 3-formilciclobutanocarboxilato de trans-metilo (1,5 g, 10,55 mmol, 1 *eq*.) y piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (3,93 g, 21,10 mmol, 4,08 mL, 2 *eq*.) en DCM (30 mL) y HOAc (1 mL) se le agregó $NaBH_3CN$ (1,33 g, 21,10 mmol, 2 *eq*.) en una porción a 25 °C en N_2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. TLC y LCMS indicaron que la reacción se había completado. El residuo se vertió en agua (30 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (30 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL * 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-38% (25 min) de acetato de etilo en éter de petróleo, 38% (25 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-[(3-metoxicarbonilciclobutil)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 4,80 mmol, 45,49% de rendimiento) como un aceite incoloro.



Etapa 4:

A una mezcla de 4-[(3-metoxicarbonilciclobutil)metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 4,80 mmol, 1 *eq*.) en THF (30 mL) se le agregó $LiAlH_4$ (364,43 mg, 9,60 mmol, 27,09 mL, 2 *eq*.) a 0 °C en N_2. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. TLC mostró que la reacción se había completado. El residuo se vertió en H_2O (1 mL), NaOH (1 mL, 15 %), H_2O (3 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (40 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (40 mL * 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-100% de éter de petróleo en éter de petróleo) para proporcionar 4-[[3-(hidroximetil)ciclobutil]metil]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,2 g, 4,01 mmol, 83,51% de rendimiento, 95% de pureza) como un aceite amarillo.



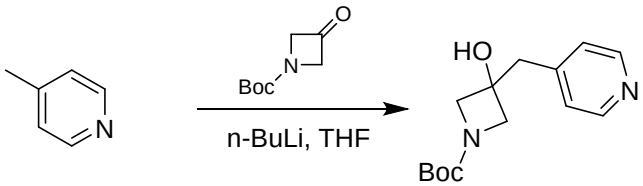
Etapa 5:

A una mezcla de 4-[[3-(hidroximetil)ciclobutil]metil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 1,41 mmol, 1 *eq*.) en DCM (10 mL) se le agregó DMP (1,19 g, 2,81 mmol, 870,89 uL, 2 *eq*.) en una porción a 25 °C en N_2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora para proporcionar una solución amarilla. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo =0:1) mostró que el material de partida se consumió por completo. El residuo se vertió en $NaHCO_3$ para ajustar el pH = 7-8 y Na_2SO_3 (20 mL). La fase acuosa se extrajo con DCM (30 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (30 mL * 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 4-(((1r,3r)-3-formilciclobutil)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (400 mg, en bruto) como un aceite amarillo.

[0526] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 335**: Se preparó el compuesto **335** de manera análoga al compuesto **309** usando 4-[*cis-3-(*trifluorometilsulfoniloxi)ciclobutoxi]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo intermedio.

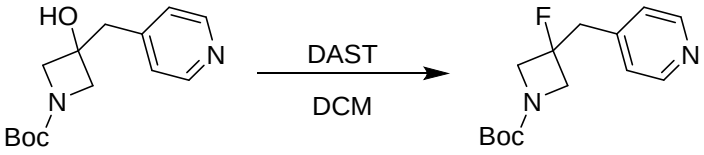
[0527] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 336**: Se preparó el compuesto **336** de una manera análoga al compuesto **317.**

[0528] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 337**: Se preparó el compuesto **337** de manera análoga a los compuestos **209** y **309** usando 3-fluoro-3-(4-piperidilmetil)azetidin-1-carboxilato de terc-butilo intermedio.



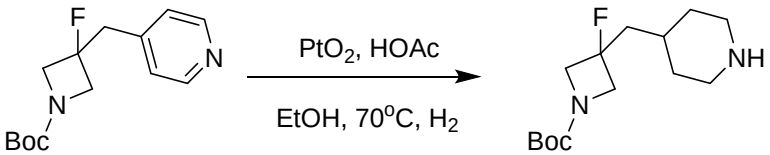
Etapa 1:

Se agregó n-BuLi (2,5 M, 10,31 mL, 1,2 *eq*.) gota a gota a 4-metilpiridina (2 g, 21,48 mmol, 2,11 mL, 1 *eq*.) en THF (20 mL a -70 °C en N_2. La mezcla se agitó a -70 °C durante 3 horas para proporcionar una solución naranja, luego se agregó gota a gota 3-oxoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,68 g, 21,48 mmol, 1 *eq*.) en THF (10 mL), y la solución se agitó a 20 °C durante 2 horas para proporcionar una solución de color amarillo claro. TLC y LCMS mostraron que la reacción se había completado. El residuo se vertió en agua (20 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (20 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL * 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (40 g, 0-60% (30 minutos) de acetato de etilo en éter de petróleo, 60% (15 min) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 3-hidroxi-3-(4-piridilmetil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,31 g, 12,52 mmol, 58,31% de rendimiento) como una goma amarilla.



Etapa 2:

A una mezcla de 3-hidroxi-3-(4-piridilmetil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,31 g, 12,52 mmol, 1 *eq*.) en DCM (100 mL) se le agregó DAST (2,42 g, 15,03 mmol, 1,99 mL, 1,2 *eq*.) por goteo a -40 °C en N_2. La reacción luego se calentó a 20 °C y se agitó durante 30 minutos para proporcionar una solución naranja. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo =1:1, Rf= 0,74) no mostró material de partida y una nueva mancha. La reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó con $NaHCO_3$ acuoso hasta pH=7-8. La fase acuosa se extrajo con DCM (10 mL * 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 mL * 2), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (40 g, 0-18% (15 minutos) de acetato de etilo en éter de petróleo, 18% (15 minutos) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 3-fluoro-3-(4-piridilmetil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,33 g, 8,75 mmol, 69,87% de rendimiento) como un sólido amarillo claro.



Etapa 3:

A una solución de 3-fluoro-3-(4-piridilmetil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,33 g, 8,75 mmol, 1 *eq*.) en EtOH (20 mL) y HOAc (525,39 mg, 8,75 mmol, 500,37 uL, 1 *eq*.) se le agregó PtO_2 (298,01 mg, 1,31 mmol, 0,15 *eq*.) a 25 °C. La mezcla se agitó a 70 °C durante 24 horas en H_2 (50 psi). TLC

mostró que la reacción se había completado. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla se lavó con EtOH (100 mL × 3). Los filtrados combinados se concentraron a sequedad para proporcionar 3-fluoro-3-(4-piperidilmetil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,8 g, bruto) como un aceite incoloro.

[0529] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 338**: Se preparó el compuesto **338** de manera análoga al compuesto **211** usando el intermedio 3-(6-cloropirimidin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-1-tritil-pirazolo[3,4-c]piridina.

[0530] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 339**: Se preparó el compuesto **339** de una manera análoga al compuesto **209.**

[0531] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 340**: Se preparó el compuesto **340** de una manera análoga al compuesto **211.**

[0532] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 341**: Se preparó el compuesto **341** de una manera análoga al compuesto **211.**

[0533] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 342**: Se preparó el compuesto **342** de manera análoga al compuesto **297** usando el intermedio 3-(5-bromo-1-oxo-isoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona y 4-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-5-il)-3-fluoropiperidin-1-carboxilato de (3r,4s)-terc-butilo.

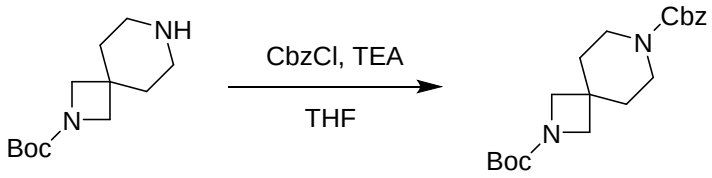
[0534] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 343**: Se preparó el compuesto **343** de una manera análoga al compuesto **209.**

[0535] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 344**: Se preparó el compuesto **344** de manera análoga al compuesto **211** usando 4-((1s,3s)-3-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)ciclobutoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo intermedio.

[0536] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 345**: Se preparó el compuesto **345** de manera análoga al compuesto **211** usando 3-fluoro-3-(4-piperidilmetil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo intermedio.

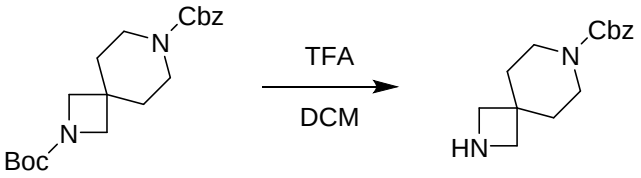
[0537] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 346**: Se preparó el compuesto **346** de una manera análoga al compuesto **209.**

[0538] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 347**: Se preparó el compuesto **347** de manera análoga al compuesto **211** usando 2-((1r,3r)-3-(piperidin-4-iloxi)ciclobutil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de bencilo intermedio.



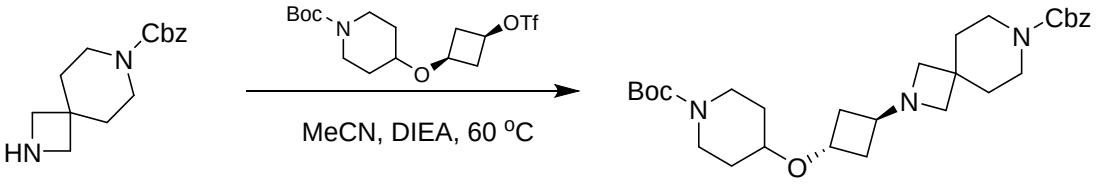
Etapa 1:

A una solución de 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (3 g, 13,26 mmol, 1 *eq*.) y TEA (1,61 g, 15,91 mmol, 2,21 mL, 1,2 *eq*.) en THF (20 mL) se le agregó CbzCl (2,71 g, 15,91 mmol, 2,26 mL, 1,2 *eq*.) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas para proporcionar una solución amarilla. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo =3:1, Rf=0,17) no mostró material de partida y una nueva mancha. El producto resultante se vertió en H_20 (20 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL*3). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 20% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2,7-dicarboxilato de O7-bencilo O2-terc-butilo (3,5 g, 9,71 mmol, 73,25% de rendimiento) como un aceite incoloro.



Etapa 2:

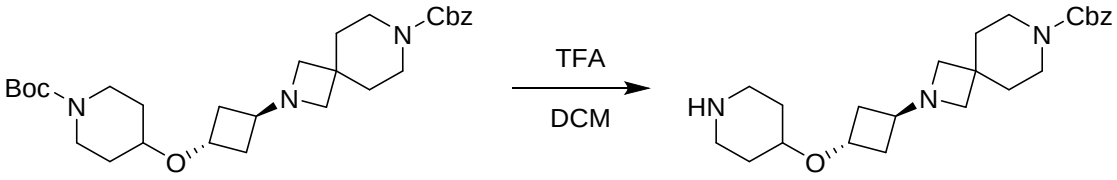
A una solución de 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-2,7-dicarboxilato de O7-bencilo O2-terc-butilo (3,5 g, 9,71 mmol, 1 *eq.*) en DCM (5 mL) se le agregó TFA (6,16 g, 54,03 mmol, 4 mL, 5,56 *eq*.). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo=3:1) mostró una nueva mancha y LCMS mostró la MS deseada. Se agregó $NaHCO_3$ acuoso para ajustar el pH=7-8. La fase acuosa se extrajo con DCM (15 mL * 3). La capa orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar 2,7-diazaespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de bencilo (2 g, 7,68 mmol, 79,12% de rendimiento) como un aceite incoloro.



Etapa 3:

A una solución de 2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de bencilo (1,4 g, 5,38 mmol, 1 *eq*.) y 4-[3-(trifluorometilsulfoniloxi)ciclobutoxi]piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,82 g, 6,99 mmol, 1,3 *eq*.) en MeCN (15 mL) se le agregó DIEA (2,09 g, 16,13 mmol, 2,81 mL, 3 *eq*.) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 12 horas para proporcionar una solución amarilla. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo =0:1, Rf=0,01) mostró varias manchas nuevas. TLC (Diclorometano: Metanol=10:1, Rf=0,6) mostró varias manchas nuevas. El producto resultante se vertió en H_2O (10 mL). La mezcla se extrajo con DCM (20 mL*3). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna

de gel de sílice (0 a 100% de acetato de etilo en éter de petróleo). El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 10% de metanol en diclorometano) 2-[3-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)oxi]ciclobutil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de bencilo (1,67 g, 2,41 mmol, 44,74% de rendimiento, 74% de pureza) como una goma amarilla clara.



Etapa 4:

A una solución de 2-[3-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)oxi]ciclobutil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de bencilo (1,3 g, 2,53 mmol, 1 *eq*.) en DCM (5 mL) se le agregó TFA (3,08 g, 27,01 mmol, 2 mL, 10,67 *eq*.). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. TLC (Diclorometano: Metanol=10:1) mostró una nueva mancha y LCMS mostró la MS deseada. Se agregó $NaHCO_3$ acuoso para ajustar el pH=7-8. La fase acuosa se extrajo con DCM (15 mL * 3). La capa orgánica se concentró a presión reducida para proporcionar 2-((1r,3r)-3-(piperidin-4-iloxi)ciclobutil)-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-7-carboxilato de bencilo (930 mg, 2,25 mmol, 88,86% de rendimiento) como un sólido blanco.

[0539] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 348**: Se preparó el compuesto **348** de una manera análoga al compuesto **234.**

[0540] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 349**: Se preparó el compuesto **349** de manera análoga a los compuestos **181** y **211.**

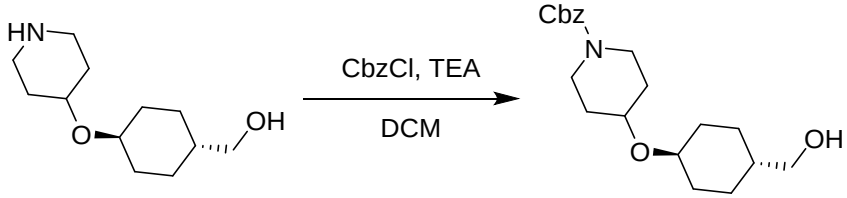
[0541] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 350**: Se preparó el compuesto **350** de una manera análoga al compuesto **309.**

[0542] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 351**: Se preparó el compuesto **351** de manera análoga al compuesto **209** usando el intermedio ((1r,3r)-3-(piperidin-4-iloxi)ciclobutil)metanol.

[0543] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 352**: Se preparó el compuesto **352** de una manera análoga al compuesto **234.**

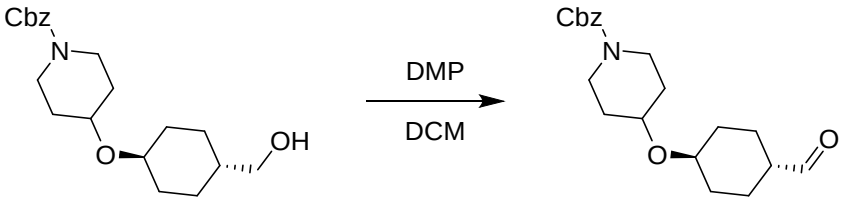
[0544] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 353**: Se preparó el compuesto **353** de una manera análoga al compuesto **309.**

[0545] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 354**:



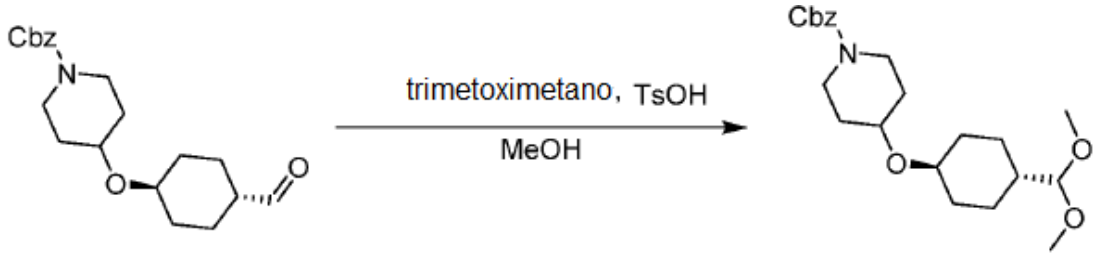
Etapa 1:

A una mezcla de [4-(4-piperidiloxi)ciclohexil]metanol (30 g, 140,64 mmol, 1 *eq*.) en DCM (300 mL) se le agregaron CbzCl (31,19 g, 182,83 mmol, 25,99 mL, 1,3 *eq*.) y TEA (42,69 g, 421,91 mmol, 58,72 mL, 3 *eq*.) a 0 °C en N_2. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora para dar una suspensión de color amarillo claro. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo=1:1, Rf=0,3) mostró una nueva mancha de reacción. La reacción se inactivó mediante la adición de H_2O (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-100% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-[4-(hidroximetil)ciclohexoxi]piperidina-1-carboxilato de bencilo (37 g, 106,49 mmol, 75,72% de rendimiento) como un aceite incoloro.



Etapa 2:

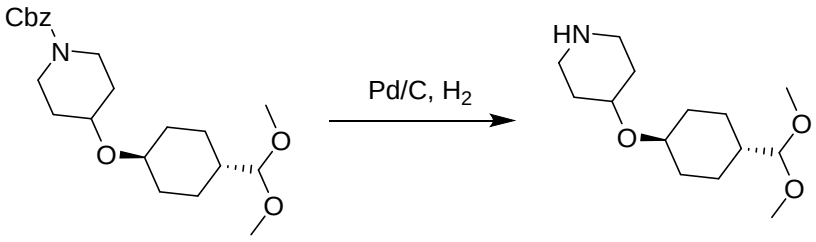
Se agregó una solución de 4-[4-(hidroximetil)ciclohexoxi]piperidina-1-carboxilato de bencilo (37 g, 106,49 mmol, 1 *eq*.) en DCM (200 mL), DMP (55,50 g, 130,85 mmol, 40,51 mL, 1,23 *eq*.) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas para proporcionar una solución amarilla. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo=1:1, Rf=0,6) mostró la nueva mancha de reacción. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición de sat. $NaHCO_3$ hasta pH~ 8, y se extrajo con DCM (100 mL * 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con sat. Na_2SO_3 (100 mL * 2) y salmuera (60 mL * 2), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo =100/1, 1/1) para proporcionar 4-(4-formilciclohexoxi)piperidina-1-carboxilato de bencilo (30 g, 85,98 mmol, 80,74% de rendimiento, 99% de pureza) como un aceite incoloro.



Etapa 3:

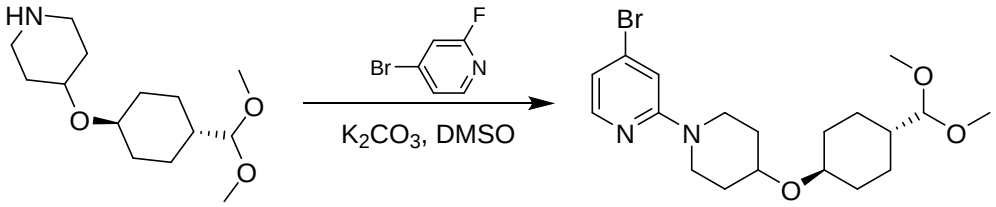
A una mezcla de 4-(4-formilciclohexoxi)piperidin-1-carboxilato de bencilo (30 g, 86,85 mmol, 1 *eq*.) en MeOH (200 mL) se le agregó TosOH (747,77 mg, 4,34 mmol, 0,05 *eq*.) y trimetoximetano (46,08 g, 434,24 mmol, 47,60 mL, 5 *eq*.) en una porción a 25 °C en N_2. La mezcla se agitó a 25 °C durante

2 horas. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo=3:1, Rf=0,5) mostró la nueva mancha de reacción. La reacción se inactivó con H_2O (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3*200 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0-30% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-[4-(dimetoximetil)ciclohexoxi]piperidina-1-carboxilato de bencilo (31 g, 75,22 mmol, 86,62% de rendimiento, 95% de pureza) como un aceite incoloro.



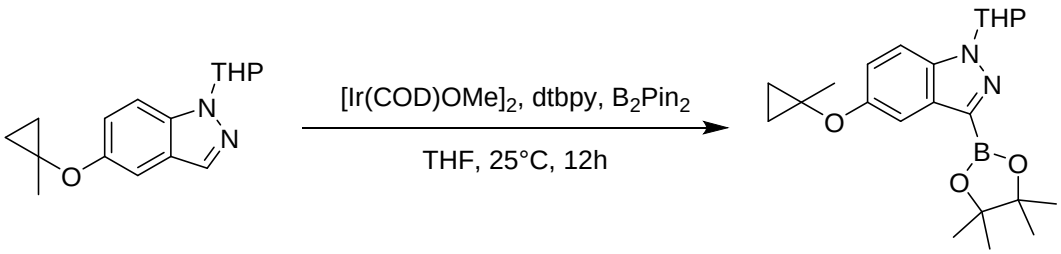
Etapa 4:

A una mezcla de 4-[4-(dimetoximetil)ciclohexoxi]piperidina-1-carboxilato de bencilo (31 g, 79,18 mmol, 1 *eq*.) en EtOH (200 mL) se le agregó Pd/C (8 g, 79,18 mmol, 10% de pureza, 1 *eq*.) a 25 °C en H_2 (15 PSI) durante 16 horas. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo=3:1) mostró una nueva mancha. El residuo se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 4-[4-(dimetoximetil)ciclohexoxi]piperidina (18,6 g, 72,27 mmol, 91,27% de rendimiento) como un sólido blanco.



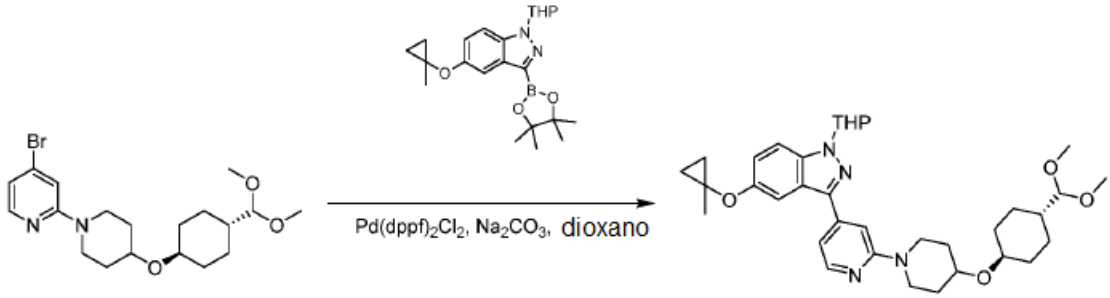
Etapa 5:

A una solución de 4-[4-(dimetoximetil)ciclohexoxi]piperidina (500 mg, 1,94 mmol, 1 *eq*.) en DMSO (5 mL) se le agregó 4-bromo-2-fluoro-piridina (341,90 mg, 1,94 mmol, 1 *eq*.) y DIEA (502,16 mg, 3,89 mmol, 676,77 uL, 2 *eq*.). Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 90 °C durante 1 hora. LCMS mostró la MS y TLC deseadas (éter de petróleo: Acetato de etilo=5:1) mostró una nueva mancha. Después de enfriar, la solución de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 mL) y se lavó con agua (3 x 10 mL). La capa orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 20% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-bromo-2-[4-[4-(dimetoximetil)ciclohexoxi]-1-piperidil]piridina (680 mg, 1,60 mmol, 82,14% de rendimiento, 97% de pureza) como un sólido amarillo.



Etapa 6:

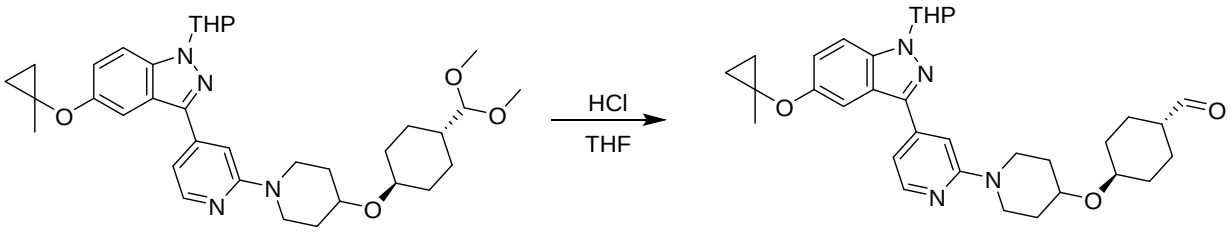
A una solución de 5-(1-metilciclopropoxi)-1-tetrahidropiran-2-il-indazol (5 g, 18,36 mmol, 1 *eq*.) en THF (80 mL) se le agregó Pin_2B_2 (11,66 g, 45,90 mmol, 2,5 *eq*.) y (1Z,5Z)-cicloocta-1,5-dieno; 2,4-dimetil-BLAHbiciclo[1.1.0]butano (1,22 g, 1,84 mmol, 0,1 *eq*.). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas en N_2. LCMS mostró un pico con la MS deseada y TLC (éter de petróleo: acetato de etilo =3:1) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se combinó con una reacción separada para el procesamiento. Las mezclas de reacción combinadas se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 23% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 5-(1-metilciclopropoxi)-1-tetrahidropiran-2-il-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indazol (9,5 g, 17,17 mmol, 93,54% de rendimiento, 72% de pureza) como un sólido amarillo claro. En función de las reacciones combinadas, el rendimiento promedio fue del 77,9 %.



Etapa 7:

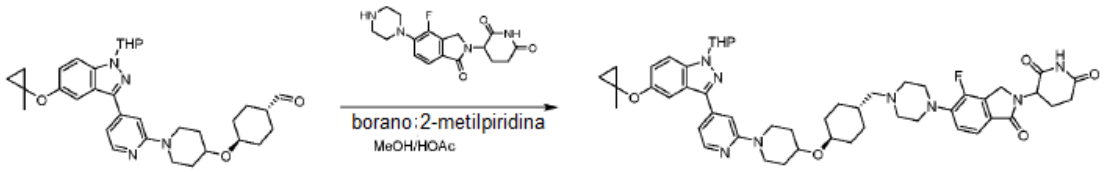
A una solución de 4-bromo-2-[4-[4-(dimetoximetil)ciclohexoxi]-1-piperidil]piridina (415,11 mg, 1,00 mmol, 1 *eq*.) y 5-(1-metilciclopropoxi)-1-tetrahidropiran-2-il-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indazol (400 mg, 1,00 mmol, 1 *eq*.) en dioxano (5 mL) y H_2O (1 mL) se le agregaron $Pd(dppf)Cl_2$ (73,48 mg, 100,43 umol, 0,1 *eq*.) y Na_2CO_3 (319,33 mg, 3,01 mmol, 3 *eq*.). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 80 °C en N_2 durante 16 horas. LCMS mostró un nuevo pico con la MS y TLC deseadas (éter de petróleo: Acetato de etilo=3:1) mostró una nueva mancha. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 20% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 3-[2-[4-[4-(dimetoximetil)ciclohexoxi]-1-piperidil]-4-piridil]-5-(1-metilciclopropoxi)-1-tetrahidropiran-2-il-indazol (560 mg, 787,07 umol, 78,37% de rendimiento, 85%

de pureza) como un aceite marrón.



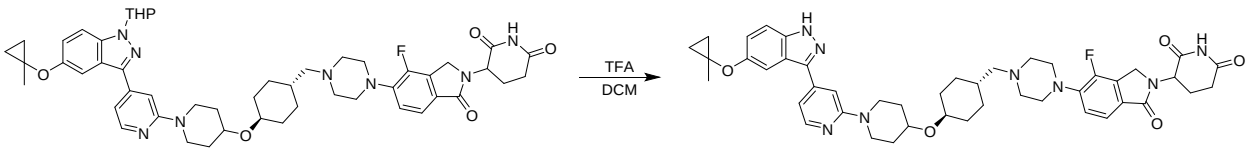
Etapa 8:

A una solución de 3-[2-[4-[4-(dimetoximetil)ciclohexoxi]-1-piperidil]-4-piridil]-5-(1-metilciclopropoxi)-1-tetrahidropiran-2-il-indazol (400 mg, 661,40 umol, 1 *eq*.) en THF (4 mL) se le agregó HCl (2 M, 4 mL, 12,10 *eq*.). Después de la adición, la solución de reacción se agitó a 25 °C durante 10 minutos. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo=3:1) mostró una nueva mancha. Se agregó $NaHCO_3$ a la mezcla de reacción para ajustar el pH=8-9. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 mL) y la capa orgánica se lavó con agua (3 x 15 mL). La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar 4-[[1-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-3-il]-2-piridil]-4-piperidil]oxi]ciclohexanocarbaldehído (300 mg, en bruto) en forma de un sólido amarillo.



Etapa 9:

A una mezcla de 4-[[1-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-3-il]-2-piridil]-4-piperidil]oxi]ciclohexanocarbaldehído (160 mg, 286,37 umol, 1 *eq*.) y 3-(4-fluoro-1-oxo-5-piperazin-1-il-isoindolin-2-il)piperidina-2,6-diona (99,19 mg, 286,37 umol, 1 *eq*.) en MeOH (10 mL) y AcOH (2 mL) se le agregó borano:2-metilpiridina (91,89 mg, 859,12 umol, 3 *eq*.) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. LCMS mostró MS y TLC deseadas (diclorometano : Metanol=10:1) mostró una nueva mancha. Se agregó $NaHCO_3$ a la mezcla de reacción para ajustar el pH=8-9 y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 mL) y los extractos se lavaron con agua (3 x 15 mL). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 10% de metanol en diclorometano) para proporcionar 3-[4-fluoro-5-[4-[[4-[[1-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-3-il]-2-piridil]-4-piperidil]oxi]ciclohexil]metil]piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (200 mg, 195,71 umol, 68,34% de rendimiento, 87% de pureza) como un sólido blanco.



Etapa 10:

A una mezcla de 3-[4-fluoro-5-[4-[[4-[[1-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1-tetrahidropiran-2-il-indazol-3-il]-2-piridil]-4-piperidil]oxi]ciclohexil]metil]piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidina-2,6-diona (150 mg, 168,72 umol, 1 *eq*.) en DCM (5 mL) se le agregó TFA (3,08 g, 27,01 mmol, 2 mL, 160,11 *eq*.) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. LCMS mostró un nuevo pico con la MS deseada. La mezcla se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex C18 75*30mm*3um; fase móvil: [agua(FA)-ACN];B %: 6%-36%, 25 min) para proporcionar 3-[4-fluoro-5-[4-[[4-[[1-[4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]-2-piridil]-4-piperidil]oxi]ciclohexil]metil]piperazin-1-il]-1-oxo-isoindolin-2-il]piperidin-2,6-diona (36,1 mg, 44,69 umol, 26,49% de rendimiento, 99,65% de pureza) como un sólido blanco.

[0546] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 355**: Se preparó el compuesto **355** de una manera análoga al compuesto **209.**

[0547] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 356**: Se preparó el compuesto **356** de manera análoga al compuesto **211 usando 3-(4-piperidiloxi)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo intermedio**.

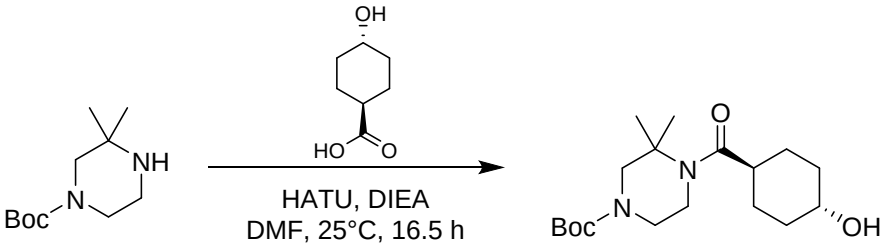
[0548] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 357**: Se preparó el compuesto **357** de una manera análoga al compuesto **211.**

[0549] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 358**: Se preparó el compuesto **358** de una manera análoga al compuesto **78.**

[0550] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 359**: Se preparó el compuesto **359** de manera análoga a los compuestos **181** y **211.**

[0551] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 360**: Se preparó el compuesto **360** de manera análoga a los compuestos **211** y **234.**

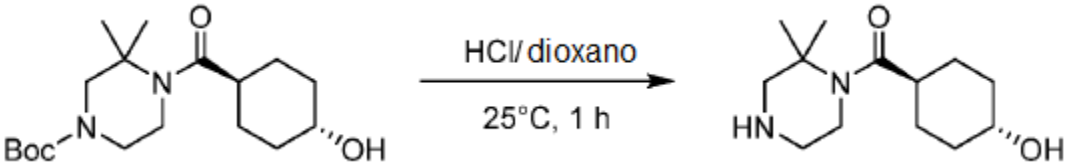
[0552] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 361**: Se preparó el compuesto **361** de manera análoga al compuesto **309** usando 4-(((1r,4r)-4-((2,2-dimetilpiperazin-1-il)metil)ciclohexil)oxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo intermedio.



Etapa 1:

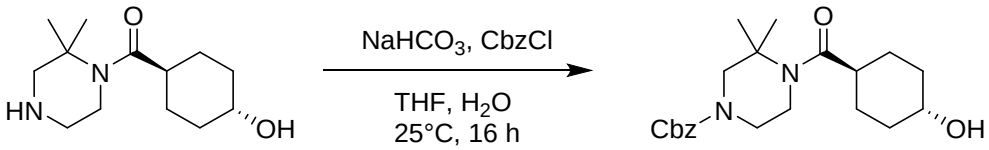
A una mezcla de ácido 4-hidroxiciclohexanocarboxílico (3,1 g, 21,50 mmol, 1 eq.) en dimetilformamida (50 mL) se agregó O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N′,N′-tetrametiluronio (12,26 g, 32,25 mmol, 1,5 eq.) en una porción a 0 °C y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Luego se

agregaron 3,3-dimetilpiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (5,07 g, 23,65 mmol, 1,1 eq.) y diisopropiletilamina (5,56 g, 43,01 mmol, 7,49 mL, 2 eq.) a 0 °C. La mezcla se dejó calentar a 25 °C y se agitó durante 16 horas. LCMS mostró que la reacción estaba completa. Se agregó agua (100 mL) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó primero con 0,5 mol de ácido clorhídrico (70 ml x 1), luego con solución de bicarbonato de sodio saturado (50 ml x 1), luego con agua (50 ml) y finalmente con salmuera (50 ml x 2). La capa orgánica resultante se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto 4-(4-hidroxiciclohexanocarbonil)-3,3-dimetil-piperazin-1-carboxilatode terc-butilo (11,3 g, bruto) se obtuvo como un aceite negro.



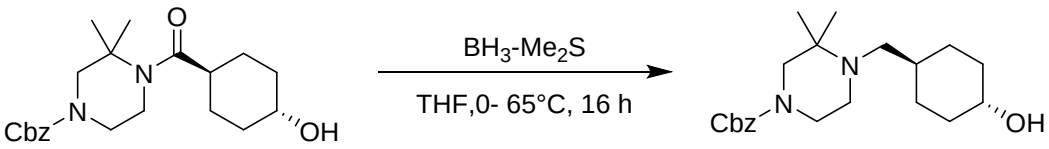
Etapa 2:

A una mezcla de 4-(4-hidroxiciclohexanocarbonil)-3,3-dimetil-piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (7,32 g, 21,50 mmol, 1 eq.) se agregó ácido clorhídrico/dioxano (4 M, 70 mL, 13,02 eq.) en una porción a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. LCMS mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente. El compuesto (2,2-dimetilpiperazin-1-il)-(4-hidroxiciclohexil)metanona (11,2 g, bruto) se obtuvo como un aceite negro.



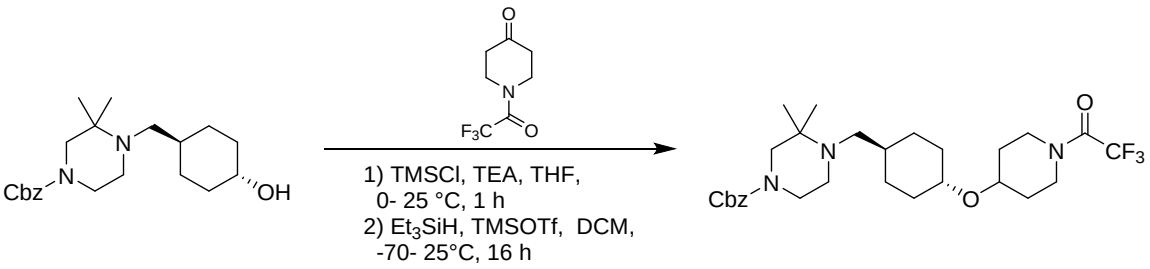
Etapa 3:

A una mezcla de (2,2-dimetilpiperazin-1-il)-(4-hidroxiciclohexil)metanona (5,17 g, 21,51 mmol, 1 eq.) y bicarbonato de sodio (9,04 g, 107,56 mmol, 4,18 mL, 5 eq.) en tetrahidrofurano (10 mL) y agua (5 mL) se le agregó clorofoemato de bencilo (4,04 g, 23,66 mmol, 3,36 mL, 1,1 eq.) en una porción a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. LCMS mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se diluyó con agua (100 mL) y luego se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo =5/1 a 1/2). Se obtuvo 4-(4-hidroxiciclohexanocarbonil)-3,3-dimetil-piperazin-1-carboxilato de bencilo (4,21 g, 11,24 mmol, 52% de rendimiento) como un aceite amarillo.



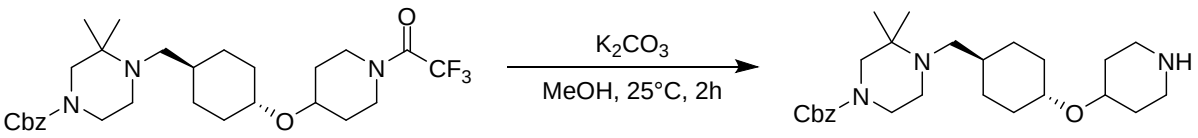
Etapa 4:

A una mezcla de 4-(4-hidroxiciclohexanocarbonil)-3,3-dimetil-piperazin-1-carboxilato de bencilo (4,21 g, 11,24 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (40 mL) se agregó complejo de borano sulfuro de dimetilo (10 M, 6,75 mL, 6 eq.) en una porción a 0 °C. La mezcla se agitó a 65 °C durante 16 horas. LCMS mostró que la reacción estaba completa. La solución se inactivó con solución de ácido clorhídrico 1,0 N (~100 mL). Las impurezas se extrajeron con acetato de etilo (40 mL x 3). La fase acuosa se ajustó a pH=7~8 con una solución de bicarbonato de sodio saturado (~100 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (80 mL x 3), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 4-[(4-hidroxiciclohexil)metil]-3,3-dimetil-piperazin-1-carboxilato de bencilo (2,95 g, 8,18 mmol, 72% de rendimiento) como un aceite amarillo.



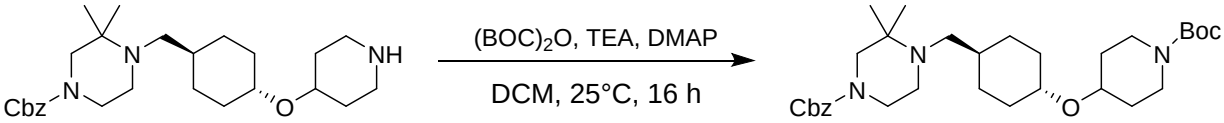
Etapa 5:

A una mezcla de 4-[(4-hidroxiciclohexil)metil]-3,3-dimetil-piperazin-1-carboxilato de bencilo (2,9 g, 8,04 mmol, 1 eq.) en tetrahidrofurano (30 mL) se le agregó clorotrimetilsilano (961,38 mg, 8,85 mmol, 1,12 mL, 1,1 eq.) y trimetilamina (1,22 g, 12,07 mmol, 1,68 mL, 1,5 eq.) en una porción a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La cromatografía en capa fina mostró que la reacción se había completado. La mezcla se concentró a presión reducida a 40 °C. El residuo se disolvió en diclorometano (30 mL) y se agregó 1-(2,2,2-trifluoroacetil)piperidin-4-ona (1,57 g, 8,04 mmol, 1 eq.) y la mezcla se enfrió a -70 °C. Se agregó trietilsilano (1,87 g, 16,09 mmol, 2,57 mL, 2 eq) seguido de la adición lenta de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (1,79 g, 8,04 mmol, 1,45 mL, 1 eq). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. LCMS mostró que la reacción estaba completa. Se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 mL) a la mezcla. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. Se obtuvo 3,3-dimetil-4-[[4-[[1-(2,2,2-trifluoroacetil)-4-piperidil]oxi]ciclohexil]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (4,6 g, bruto) como un aceite amarillo.



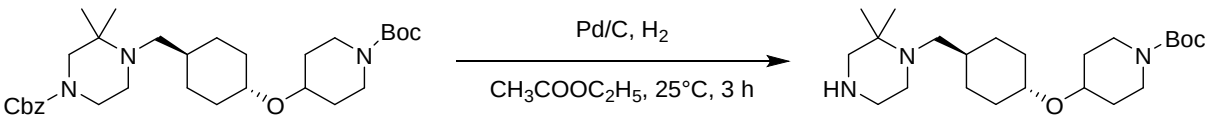
Etapa 6:

A una solución de 3,3-dimetil-4-[[4-[[1-(2,2,2-trifluoroacetil)-4-piperidil]oxi]ciclohexil]metil]piperazin-1-carboxilato de bencilo (2,98 g, 5,52 mmol, 1 eq.) en metanol (30 mL) se le agregó carbonato de potasio (2,29 g, 16,57 mmol, 3 eq.) en una porción a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. La cromatografía en capa fina mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con diclorometano con (30 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 mL), se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se obtuvo 3,3-dimetil-4-[[4-(4-piperidiloxi)ciclohexil]metil]piperazina-1-carboxilato de bencilo (2 g, 4,51 mmol, 81% de rendimiento) como un aceite amarillo como se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Etapa 7:

A una mezcla de 3,3-dimetil-4-[[4-(4-piperidiloxi)ciclohexil]metil]piperazina-1-carboxilato de bencilo (2 g, 4,51 mmol, 1 eq.) y 4-dimetilaminopiridina (55 mg, 0,45 mmol, 0,1 eq.) en diclorometano (20 mL) se agregó trietilamina (912 mg, 9,02 mmol, 1,3 mL, 2 eq.) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,48 g, 6,76 mmol, 1,5 mL, 1,5 eq.) en una porción a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. LCMS mostró que la reacción estaba completa. Se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio de 30 mL. La mezcla se extrajo luego con acetato de etilo (50 mL x 3). La fase orgánica combinada se lavó con solución de bicarbonato de sodio saturado 30 mL, agua 30 mL y salmuera 50 mL, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo =10/1 a 3/1). Se obtuvo 4-[[4-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)oxi]ciclohexil]metil]-3,3-dimetil-piperazin-1-carboxilato de bencilo (1,7 g, 3,13 mmol, 69% de rendimiento) como un aceite amarillo.



Etapa 8:

A una solución de 4-[[4-[(1-terc-butoxicarbonil-4-piperidil)oxi]ciclohexil]metil]-3,3-dimetil-piperazin-1-carboxilato de bencilo (1,7 g, 3,13 mmol, 1 eq.) en acetato de etilo (20 mL) se le agregó paladio sobre carbono (170 mg, 3,13 mmol, 10% de pureza, 1 eq.) en una porción a 25 °C en nitrógeno. La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. LCMS mostró que la

reacción estaba completa. La mezcla de reacción se filtró. Se obtuvo 4-(((1r,4r)-4-((2,2-dimetilpiperazin-1-il)metil)ciclohexil)oxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,28 g, bruto) como un aceite y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[0553] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 362**: Se preparó el compuesto **362** de una manera análoga al compuesto **309.**

[0554] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 363**: Se preparó el compuesto **363** de una manera análoga al compuesto **211.**

[0555] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 364**: Se preparó el compuesto **364** de una manera análoga al compuesto **211.**

[0556] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 365**: Se preparó el compuesto **365** de una manera análoga al compuesto **354.**

[0557] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 366**: Se preparó el compuesto **366** de una manera análoga al compuesto **211.**

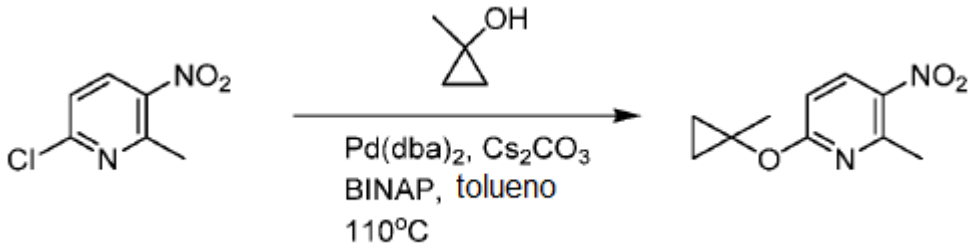
[0558] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 367**: Se preparó el compuesto **367** de manera análoga a los compuestos **354** y **211.**

[0559] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 368**: Se preparó el compuesto **368** de una manera análoga al compuesto **235.**

[0560] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 369**: Se preparó el compuesto **369** de una manera análoga al compuesto **211.**

[0561] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 370**: Se preparó el compuesto **370** de una manera análoga al compuesto **239.**

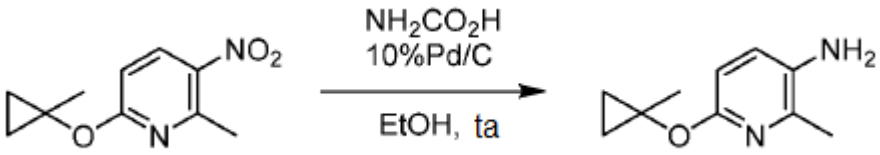
[0562] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 371**: Se preparó el compuesto **371** de manera análoga al compuesto **78** usando el intermedio 3-yodo-5-(1-metilciclopropoxi)-1-tritil-pirazolo[4,3-b]piridina.



Etapa 1:

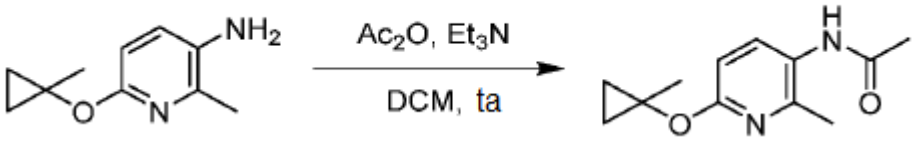
A una mezcla de 6-bromo-2-metil-3-nitro-piridina (6 g, 27,65 mmol, 1 *eq*) y 1-metilciclopropanol (1,99 g, 27,65 mmol, 1 *eq*) en tolueno (10 mL) se le agregó $Pd(dba)_2$ (317,95 mg, 552,94 umol, 0,02 *eq*), Cs_2CO_3 (10,81 g, 33,18 mmol, 1,2 *eq*) y BINAP (1,03 g, 1,66 mmol, 0,06 *eq*) en una porción a 20 °C en N_2. La mezcla se calentó hasta 110 °C y se agitó durante 3 horas. LCMS mostró la MS deseada.

La mezcla se enfrió a 20 °C. El residuo se vertió en agua (10 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL * 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo) para proporcionar 2-metil-6-(1-metilciclopropoxi)-3-nitro-piridina (3,41 g, 16,38 mmol, 59,24% de rendimiento) como un aceite amarillo.



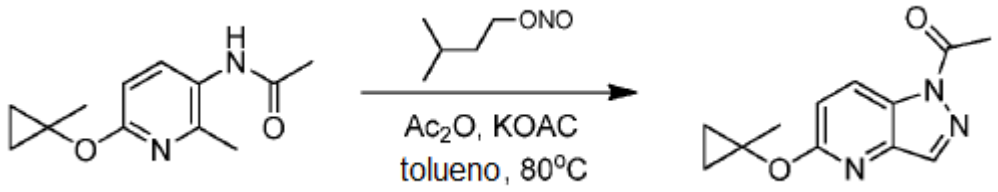
Etapa 2:

A una mezcla de 2-metil-6-(1-metilciclopropoxi)-3-nitro-piridina (3,90 g, 18,73 mmol, 1 *eq*.) en EtOH (10 mL) se le agregó Pd/C (500 mg, 18,73 mmol, 10% de pureza, 1 *eq*.) y formiato de amonio (14,17 g, 224,77 mmol, 12 *eq*.) en una porción a 20 °C en N_2. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora para proporcionar una solución negra. TLC mostró que la reacción estaba completa. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice con la almohadilla se lavó con EtOAc (3 x 200 mL) y los orgánicos se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gel de sílice de malla 100-200, 0-10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 2-metil-6-(1-metilciclopropoxi)piridin-3-amina (3,5 g, en bruto) como un aceite rojo.



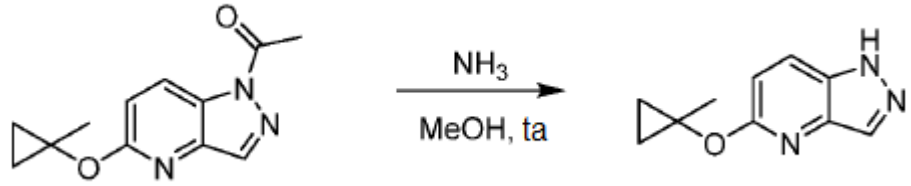
Etapa 3:

A una mezcla de 2-metil-6-(1-metilciclopropoxi)piridin-3-amina (3,54 g, 19,86 mmol, 1 *eq*) y Et_3N (5,02 g, 49,65 mmol, 6,91 mL, 2,5 *eq*) en DCM (10 mL) se agregó Ac_2O (4,06 g, 39,72 mmol, 3,72 mL, 2 *eq*) en una porción a 0 °C en N_2. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos, luego se calentó a 20 °C y se agitó durante 1 hora. La TLC mostró que la reacción se había completado y la LCMS mostró un pico con la MS deseada. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$ saturado (30 mL) para ajustar el pH=7-8 y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 × 50 mL). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (3 x 50 mL), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gel de sílice de malla 100-200, acetato de etilo al 20-40% en éter de petróleo) para proporcionar N-[2-metil-6-(1-metilciclopropoxi)-3-piridil]acetamida (4,2 g, 19,07 mmol, 96,00% de rendimiento) como un aceite rojo.



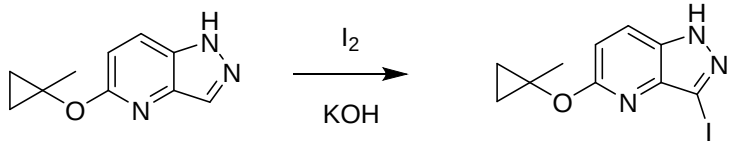
Etapa 4:

A una solución de N-[2-metil-6-(1-metilciclopropoxi)-3-piridil]acetamida (4,20 g, 19,07 mmol, 1 *eq*.) en tolueno (10 mL) se le agregó KOAc (2,81 g, 28,60 mmol, 1,5 *eq*.) y Ac_2O (8,95 g, 87,71 mmol, 8,22 mL, 4,6 *eq*.) a 20 °C, la solución se calentó a 80 °C, luego se agregó gota a gota nitrito de isopentilo (8,93 g, 76,27 mmol, 10,26 mL, 4 *eq*.). La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. TLC y LCMS mostraron que la reacción estaba completa. La reacción se filtró, el sólido resultante se lavó con EtOAc (70 mL) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gel de sílice de malla 100-200, 0-10% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 1-[5-(1-metilciclopropoxi)pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]etanona (2,9 g, 12,54 mmol, 65,77% de rendimiento) como un aceite amarillo.



Etapa 5:

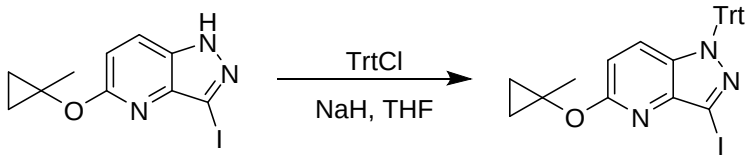
A una solución de 1-[5-(1-metilciclopropoxi)pirazolo[4,3-b]piridin-1-il]etanona (2,90 g, 12,54 mmol, 1 *eq*.) en MeOH (50 mL) se le agregó amoníaco (7 M, 1,79 mL, 1 *eq*.) (NH_3(g)/MeOH) en una porción a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 30 minutos para proporcionar una solución roja. LCMS mostró que la reacción estaba completa. La solución se concentró al vacío para proporcionar 5-(1-metilciclopropoxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (2,7 g, en bruto) como un sólido amarillo.



Etapa 6:

A una solución de 5-(1-metilciclopropoxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (1,3 g, 6,87 mmol, 1 *eq*.) en DMF (15 mL) se le agregó I_2 (3,49 g, 13,74 mmol, 2,77 mL, 2 *eq*.) y KOH (1,16 g, 20,61 mmol, 3 *eq*.). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La TLC (éter de petróleo: acetato de etilo =5:1) mostró una nueva mancha importante y la LCMS mostró un pico con

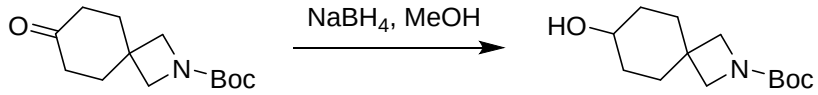
la MS deseada. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de $Na_2S_2O_3$ saturado (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 15% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 3-yodo-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (1,8 g, 5,71 mmol, 83,14% de rendimiento) como un aceite incoloro



Etapa 7:

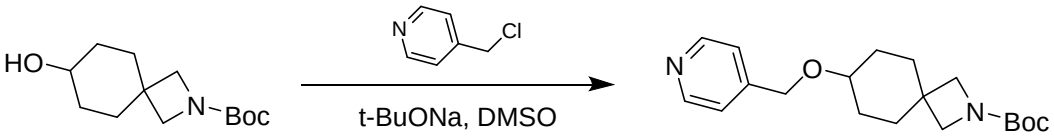
A una mezcla de 3-yodo-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridina (1,8 g, 5,71 mmol, 1 *eq*.) en THF (20 mL) se le agregó NaH (274,19 mg, 6,85 mmol, 60% de pureza, 1,2 *eq*.) en una porción a 0 °C en N_2. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos, luego se agregó [cloro(difenil)metil]benceno (1,91 g, 6,85 mmol, 1,2 *eq*.) y la solución se agitó a 25 °C durante 2 horas. TLC y LCMS mostraron que la reacción estaba completa. El residuo se vertió en agua (20 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 mL * 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (40 g, 0-5% (10 minutos) de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 3-yodo-5-(1-metilciclopropoxi)-1-tritil-pirazolo[4,3-b]piridina (2,7 g, 4,84 mmol, 84,79% de rendimiento) como un sólido blanco.

[0563] Síntesis ilustrativa del Compuesto 372: Se preparó el compuesto **372** de manera análoga al compuesto **209** usando 4-(2-azaspiro[3.5]nonan-7-iloximetil)piperidin-1-carboxilato de bencilo intermedio.



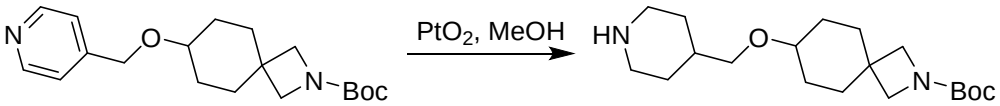
Etapa 1:

A una solución de 7-oxo-2-azaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (1,9 g, 7,94 mmol, 1 *eq.*) en MeOH (20 mL) se le agregó $NaBH_4$ (0,62 g, 16,39 mmol, 2,06 *eq*.) a 0 °C en N_2. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora para proporcionar una solución incolora. TLC (éter de petróleo: Acetato de etilo=3:1, Rf= 0,22) mostró que la reacción se había completado. La mezcla se vertió en HCl (10 mL, 2 M) y se extrajo con DCM (20 mL * 3). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 mL * 2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 7-hidroxi-2-azaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (1,8 g, 7,46 mmol, 93,95% de rendimiento) como un sólido blanco.



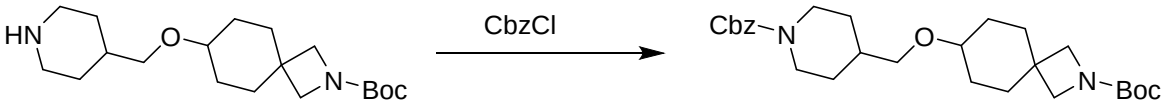
Etapa 2:

A una mezcla de t-BuONa (1,19 g, 12,43 mmol, 2 *eq*.) y 7-hidroxi-2-azaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (1,5 g, 6,22 mmol, 1 *eq*.) en DMSO (10 mL) se le agregó 4-(clorometil)piridina (872,23 mg, 6,84 mmol, 1,1 *eq*.) en una porción a 40 °C en N_2. La mezcla se agitó a 80 °C durante 10 horas. LCMS mostró un pico con la MS deseada. La mezcla se enfrió a 20 °C. El residuo se vertió en agua (10 mL) y se agitó durante 10 minutos. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL * 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se purificó el producto bruto mediante HPLC de fase inversa (columna: Welch Xtimate C18 250*50mm*10um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; B %: 0%-38%, 27 min) para proporcionar 7-(4-piridilmetoxi)-2-azaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (520 mg, 1,56 mmol, 25,17% de rendimiento) como un aceite amarillo.



Etapa 3:

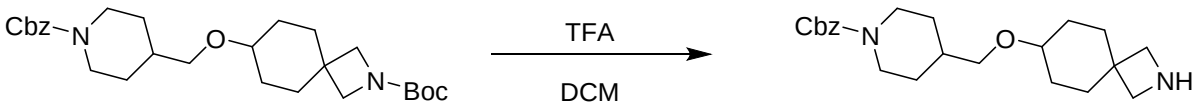
A una solución de 7-(4-piridilmetoxi)-2-azaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (520 mg, 1,56 mmol, 1 *eq*.) en MeOH (10 mL) se le agregó PtO_2 (100 mg, 440,37 umol, 2,82e-1 *eq*.) y HOAc (93,93 mg, 1,56 mmol, 89,46 uL, 1 *eq*.) en N_2. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con H_2 varias veces. La mezcla se agitó bajo H_2 (50 psi) a 70 °C durante 10 horas. LCMS mostró un pico con la MS deseada. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite y la torta de filtro se lavó con EtOAc (20 mL × 3), el filtrado se concentró para proporcionar 7-(4-piperidilmetoxi)-2-azaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (1,13 g, bruto, HOAc) como un aceite amarillo.



Etapa 4:

A una solución de 7-(4-piperidilmetoxi)-2-azaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 1,77 mmol, 1 *eq*.) y $NaHCO_3$ (1,49 g, 17,73 mmol, 689,40 uL, 10 *eq*.) en un solvente mixto de H_2O (10 mL) y MeCN (10 mL) se agregó CbzCl (453,59 mg, 2,66 mmol, 377,99 uL, 1,5 *eq*.) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. TLC mostró que la reacción estaba completa. El residuo se vertió en agua (10 mL). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL * 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (0-15% de

acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 7-[(1-benciloxicarbonil-4-piperidil)metoxi]-2-azaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (790 mg, 1,67 mmol, 94,30% de rendimiento) como un aceite incoloro.



Etapa 5:

A una mezcla de 7-[(1-benciloxicarbonil-4-piperidil)metoxi]-2-azaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (860 mg, 1,82 mmol, 1 *eq*.) en DCM (10 mL) se le agregó TFA (2,40 g, 21,08 mmol, 1,56 mL, 11,59 *eq*.) en una porción a 25 °C en N_2. La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 minutos. LCMS mostró que la reacción estaba completa. El residuo se vertió en $NaHCO_3$ (10 mL) para ajustar el pH=7-8. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL * 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 mL * 2), se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 4-(2-azaspiro[3.5]nonan-7-iloximetil)piperidin-1-carboxilato de bencilo (694 mg, en bruto) como un sólido blanco.

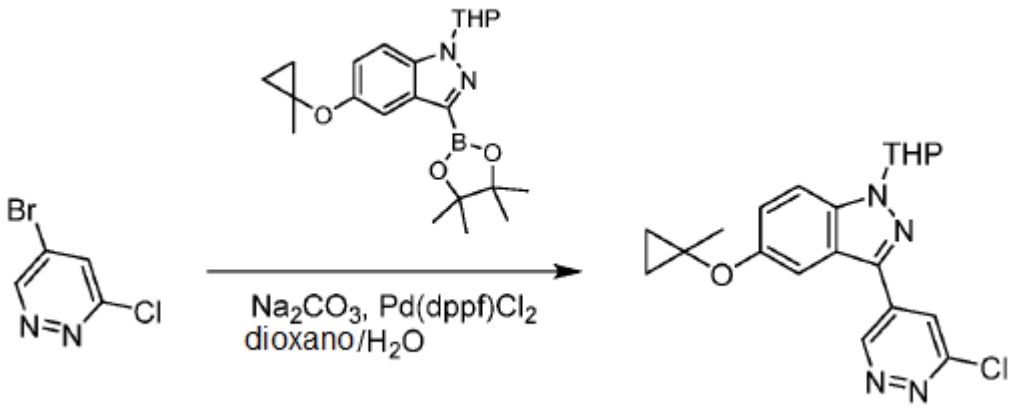
[0564] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 373**: Se preparó el compuesto **373** de una manera análoga al compuesto **219.**

[0565] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 374**: Se preparó el compuesto **374** de una manera análoga al compuesto **209.**

[0566] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 375**: Se preparó el compuesto **375** de una manera análoga al compuesto **78.**

[0567] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 376**: Se preparó el compuesto **376** de una manera análoga al compuesto **181.**

[0568] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 377**: Se preparó el compuesto **377** de manera análoga al compuesto **181** usando el intermedio 3-(6-cloropiridazin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-1-tetrahidropiran-2-il-indazol.



Etapa 1:

A una solución de 5-(1-metilciclopropoxi)-1-tetrahidropiran-2-il-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indazol (180 mg, 451,92 umol, 1 *eq*.) y 5-bromo-3-cloro-piridazina (87,41 mg, 451,92 umol, 1 *eq*.) en dioxano (10 mL) y H_2O (2 mL) se le agregaron $Pd(dppf)Cl_2$ (33,07 mg, 45,19 umol, 0,1 *eq*.) y Na_2CO_3 (143,70 mg, 1,36 mmol, 3 *eq*.). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 100 °C en N_2 durante 16 horas. LCMS mostró un pico con la MS y TLC deseadas (éter de petróleo: Acetato de etilo=3:1) mostró una nueva mancha. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 20% de acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 3-(6-cloropiridazin-4-il)-5-(1-metilciclopropoxi)-1-tetrahidropiran-2-il-indazol (150 mg, 323,50 umol, 71,58% de rendimiento, 83% de pureza) como un sólido blanco.

[0569] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 378**: Se preparó el compuesto **378** de una manera análoga al compuesto **309.**

[0570] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 379**: Se preparó el compuesto **379** de una manera análoga al compuesto **354.**

[0571] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 380**: Se preparó el compuesto **380** de manera análoga a los compuestos **210** y **211**.

[0572] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 381**: Se preparó el compuesto **381** de una manera análoga al compuesto **234.**

[0573] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 382**: Se preparó el compuesto **382** de una manera análoga al compuesto **211.**

[0574] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 383**: Se preparó el compuesto **383** de manera análoga al compuesto **354** usando el intermedio 4-[[1-[2-(2,6-dioxo-3-piperidil)-4-fluoro-1-oxo-isoindolin-5-il]-4-piperidil]oxi]ciclohexanocarbaldehído.

[0575] **Síntesis ilustrativa del Compuesto 384**: Se preparó el compuesto **384** de manera

análoga a los compuestos **354** y **211.**

[0576] **Modalidades específicas**

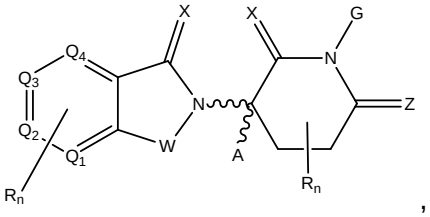
[0577] Un aspecto de la presente descripción se refiere a un compuesto heterobifuncional que tiene la estructura química:

PTM—L—CLM,

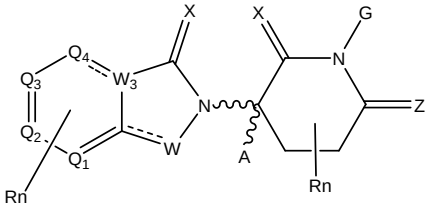
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este,

en donde:

(a) la CLM es un resto de unión a ubiquitina ligasa E3 de micromolécula que se une a una ubiquitina ligasa de cereblon E3 y está representado por la estructura química:

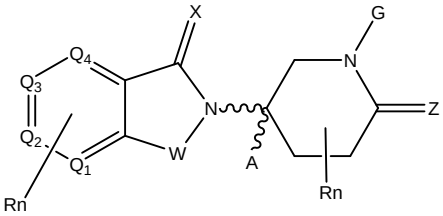


,

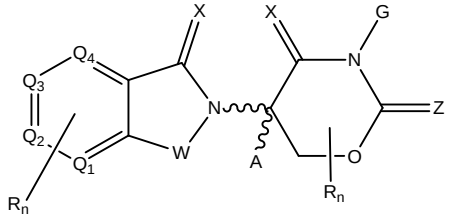


,

(a1) (a2)



o



,

(a3) (a4)

en donde:

W es CH_2, C=O, SO_2 o NH;

cada X se selecciona independientemente de ausente, O y S;

Z está ausente, O o S;

G es H o alquilo lineal o ramificado no sustituido o sustituido;

cada Q_1, Q_2, Q_3 y Q_4 es independientemente N, CH o CR;

A es H o alquilo lineal o ramificado no sustituido o sustituido;

n es un número entero de 1 a 10 (por ejemplo, 1-4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10);

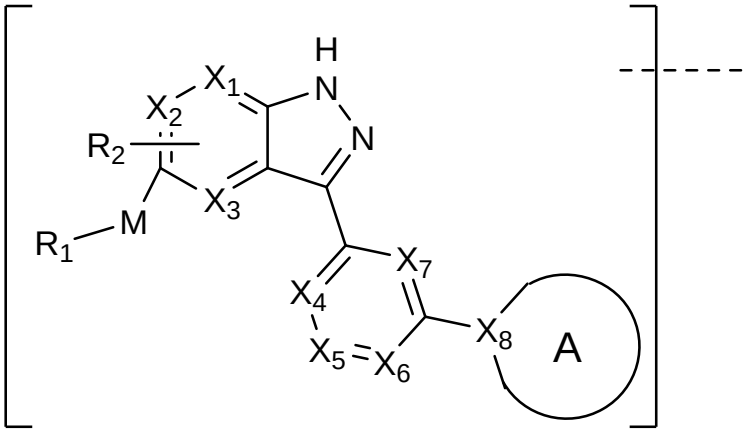
R es un enlace, H, O, -CONR'R", -C(=O)R', -OR', -NR'R", alquilo lineal o ramificado no sustituido o sustituido, grupo alcoxilo opcionalmente sustituido, -Cl, -F, -Br, $-CF_3$ o -CN, en donde un R está unido covalentemente al L; y

R' y R" se seleccionan independientemente de un enlace, H y alquilo opcionalmente sustituido;

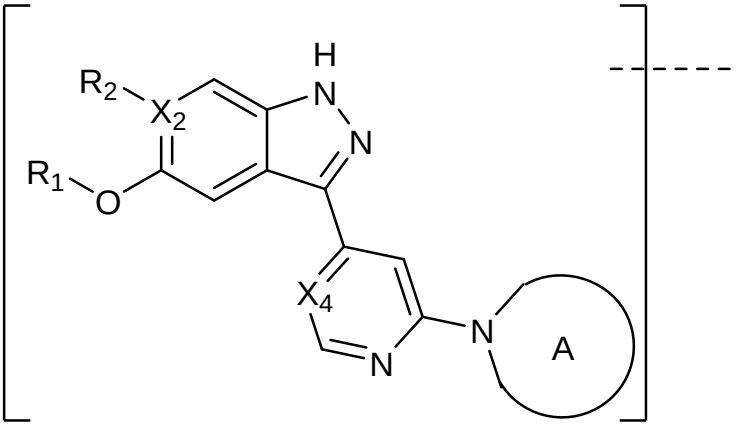
representa un enlace simple o un enlace doble; y

representa un enlace que puede ser estereoespecífico ((R) o (S)) o no estereoespecífico;

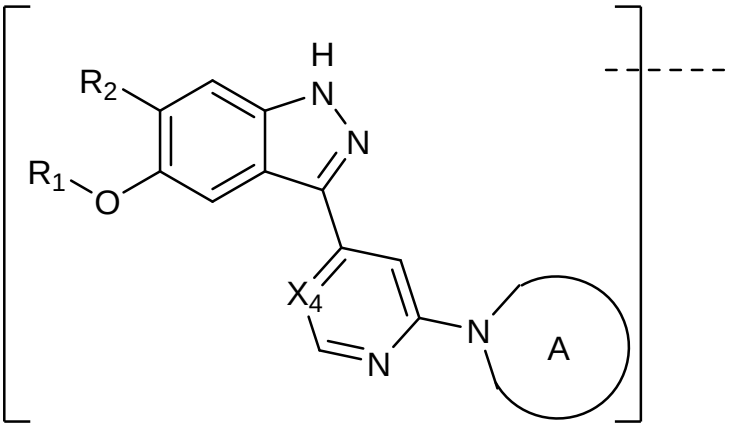
(b) la PTM es un resto de direccionamiento a cinasa 2 repetida rica en leucina (LRRK2) de micromolécula que se une a LRRK2 o una forma mutante de este representado por la estructura química:



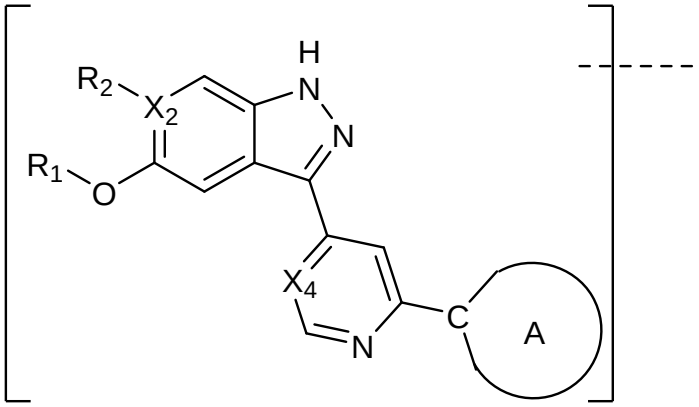
(PTM-IA),



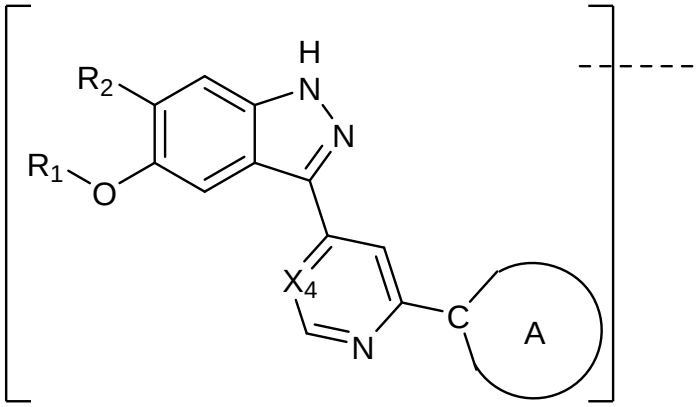
(PTM-IIIA1), o



(PTM-IIIA2), o

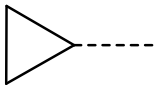
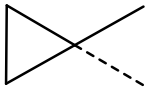


(PTM-IIIA3) o



(PTM-IIIA4),

en donde:

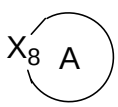
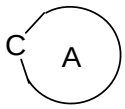
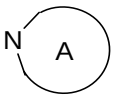
R_1 es un isopropilo, terc-butilo,  o  , en donde  es el punto de unión al átomo de oxígeno de la PTM;

R_2 es hidrógeno, F, Cl, OH, alquilo C1-C3 o fluoroalquilo C1-C3;

X_6 y X_7 son cada uno independientemente CH o N;

X_1, X_2, X_3, X_4 y X_5 son cada uno independientemente un N o CH que está opcionalmente sustituido con R_2 cuando CH;

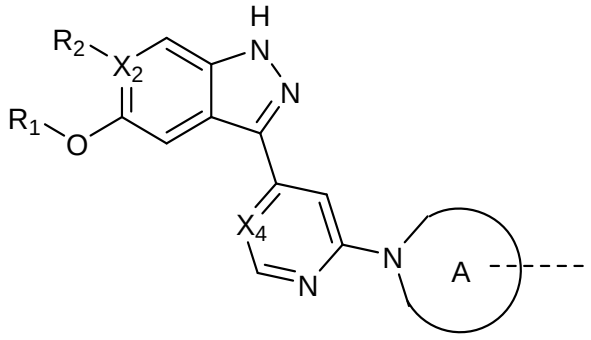
X_8 es CH o N;

 ,  o  es un cicloalquilo, heterocicloalquilo, bicicloalquilo, biheterocicloalquilo, espirocicloalquilo o espiroheterocicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1-4 (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos que se seleccionan de N, O y S (por ejemplo, opcionalmente sustituido con una o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) sustituciones; y

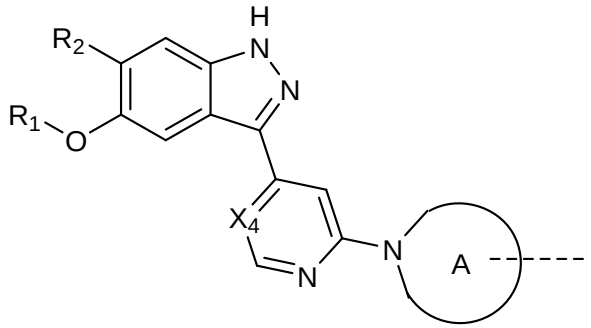
 del PTM indica el punto de unión con la L; y

(c) la L es un grupo enlazador químico que acopla covalentemente la CLM a la PTM.

[0578] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, la PTM está representada por:



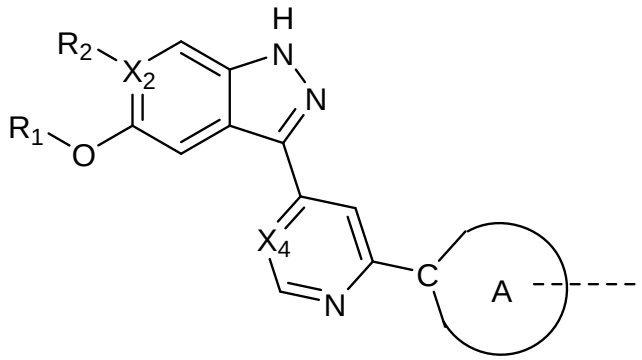
(PTM-IIIB1) o



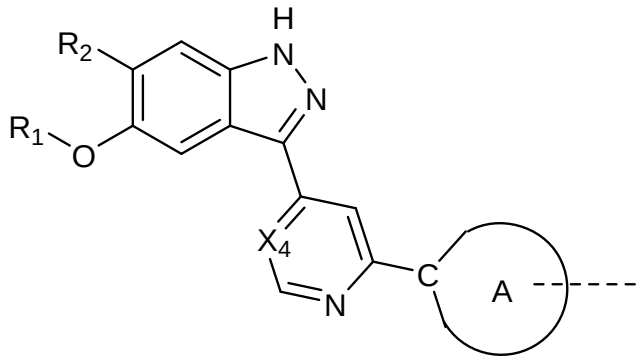
(PTM-IIIB2),

en donde el PTM indica el punto de unión con la L.

[0579] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, la PTM está representada por:



(PTM-IIIB3) o



(PTM-IIIB4),

en donde el PTM indica el punto de unión con la L.

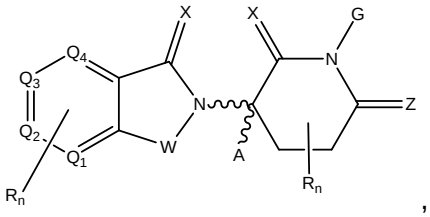
[0580] Un aspecto de la presente descripción se refiere a un compuesto heterobifuncional que tiene la estructura química:

PTM—L—CLM,

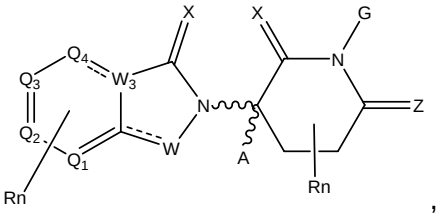
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este,

en donde:

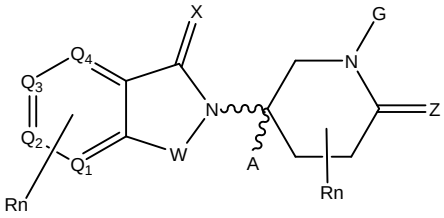
(a) la CLM es un resto de unión a ubiquitina ligasa E3 de micromolécula que se une a una ubiquitina ligasa de cereblon E3 y está representado por la estructura química:



, (a1)

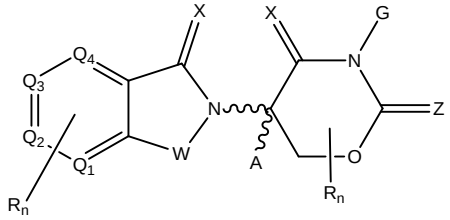


, (a2)



(a3)

o



, (a4)

en donde:

W es CH_2, C=O, SO_2 o NH;

cada X se selecciona independientemente de ausente, O y S;

Z está ausente, O o S;

G es H o alquilo lineal o ramificado no sustituido o sustituido;

cada Q_1, Q_2, Q_3 y Q_4 es independientemente N, CH o CR;

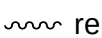
A es H o alquilo lineal o ramificado no sustituido o sustituido;

n es un número entero de 1 a 10 (por ejemplo, 1-4, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10);

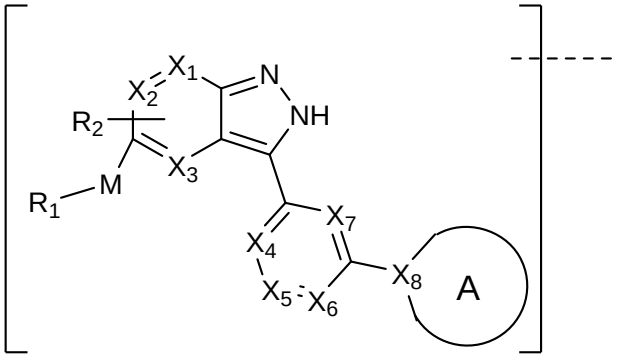
R es un enlace, H, O, -CONR'R", -C(=O)R', -OR', -NR'R", alquilo lineal o ramificado no sustituido o sustituido, grupo alcoxilo opcionalmente sustituido, -Cl, -F, -Br, $-CF_3$ o -CN, en donde un R está unido covalentemente al L; y

R' y R" se seleccionan independientemente de un enlace, H y alquilo opcionalmente sustituido;

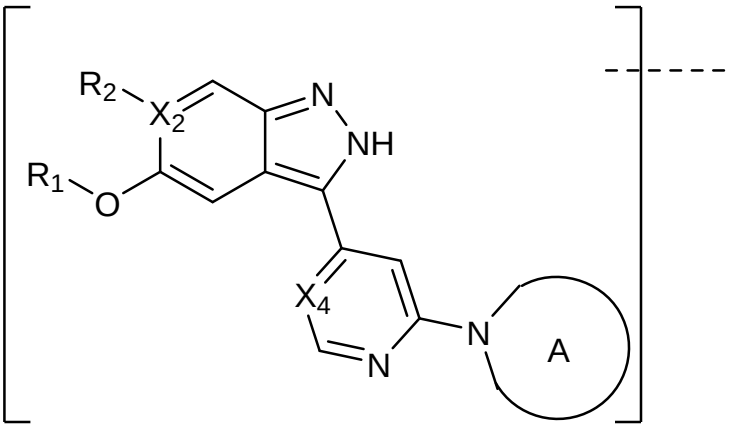
 representa un enlace simple o un enlace doble; y

 representa un enlace que puede ser estereoespecífico ((R) o (S)) o no estereoespecífico;

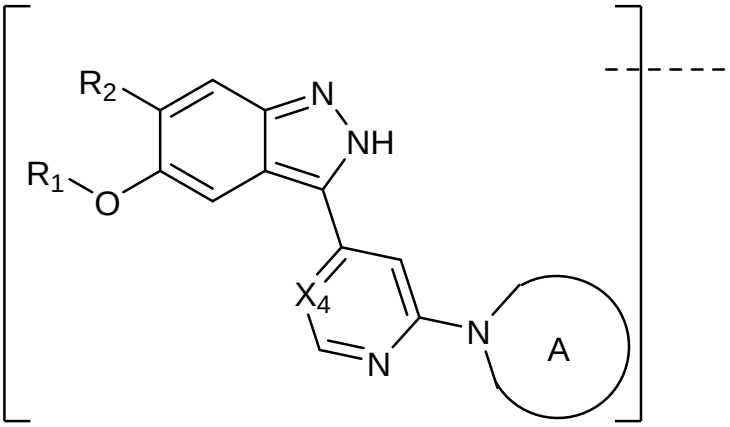
(b) la PTM es un resto de direccionamiento a cinasa 2 repetida rica en leucina (LRRK2) de micromolécula que se une a LRRK2 o una forma mutante de este representado por la estructura química:



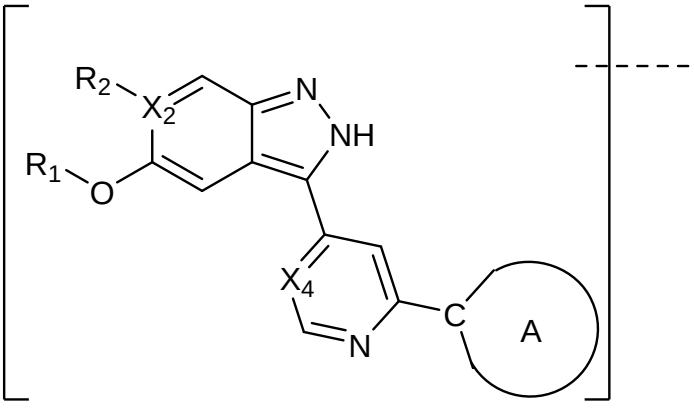
(PTM-IA),



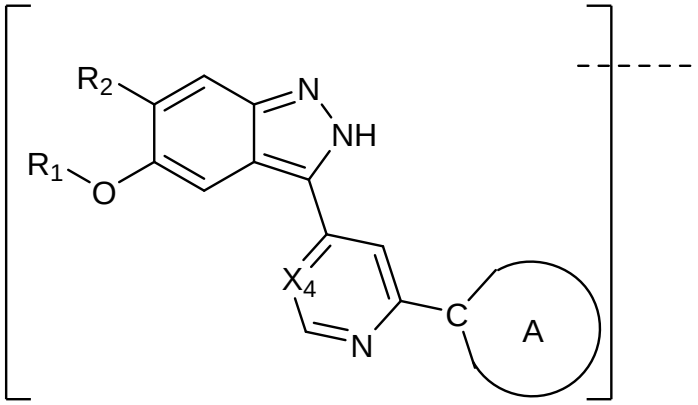
(PTM-IIIA1),



(PTM-IIIA2),

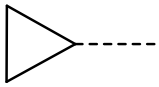
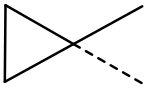


(PTM-IIIA3) o



(PTM-IIIA4),

en donde:

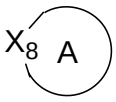
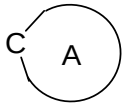
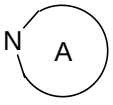
R_1 es un isopropilo, terc-butilo,  o  , en donde  es el punto de unión al átomo de oxígeno de la PTM;

R_2 es hidrógeno, F, Cl, OH, alquilo C1-C3 o fluoroalquilo C1-C3;

X_6 y X_7 son cada uno independientemente CH o N;

X_1, X_2, X_3, X_4 y X_5 son cada uno independientemente un N o CH que está opcionalmente sustituido con R_2 cuando CH;

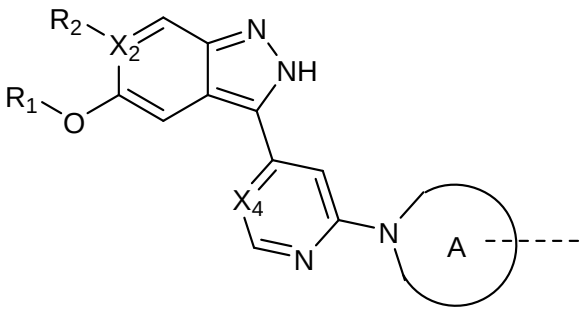
X_8 es CH o N;

 ,  o  es un cicloalquilo, heterocicloalquilo, bicicloalquilo, biheterocicloalquilo, espirocicloalquilo o espiroheterocicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido que contiene 1-4 (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos que se seleccionan de N, O y S (por ejemplo, opcionalmente sustituido con una o más (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) sustituciones; y

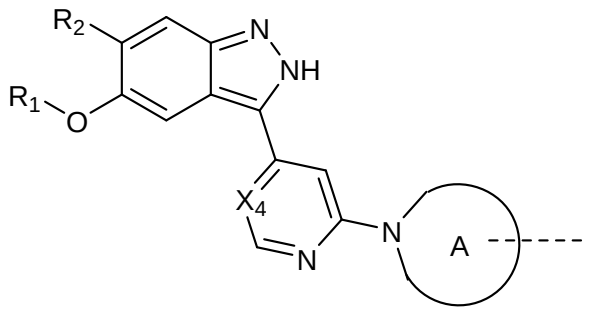
 del PTM indica el punto de unión con la L; y

(c) la L es un enlace o un grupo enlazador químico que acopla covalentemente la CLM a la PTM.

[0581] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, la PTM está representada por:



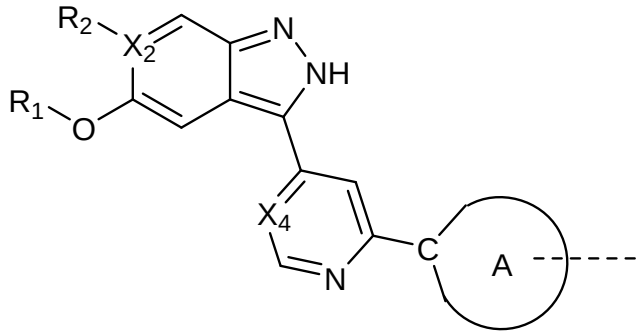
(PTM-IIIB1) o



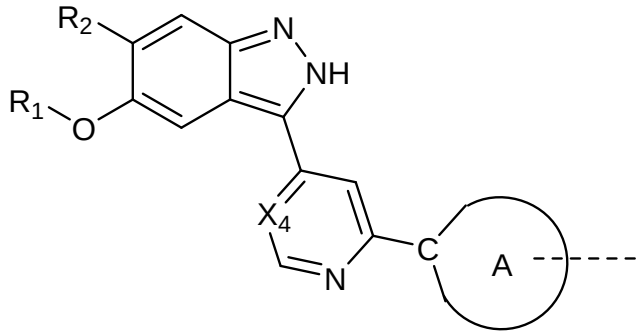
(PTM-IIIB2),

en ⁻⁻⁻ donde el PTM indica el punto de unión con la L.

[0582] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, la PTM está representada por:

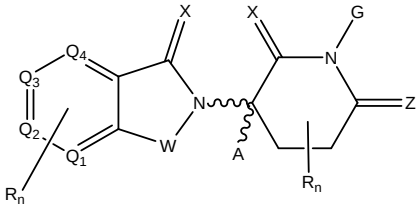


(PTM-IIIB3) o

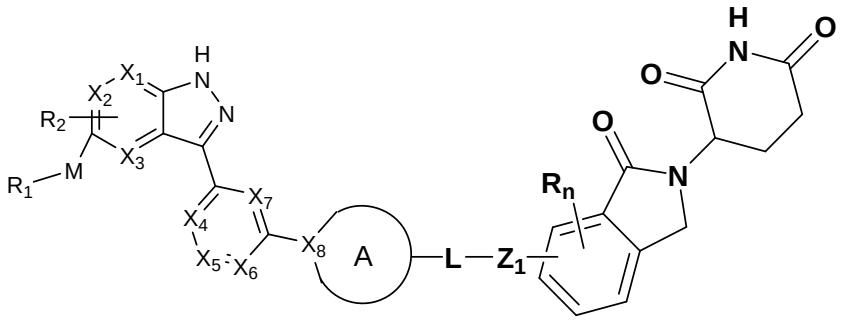


(PTM-IIIB4),

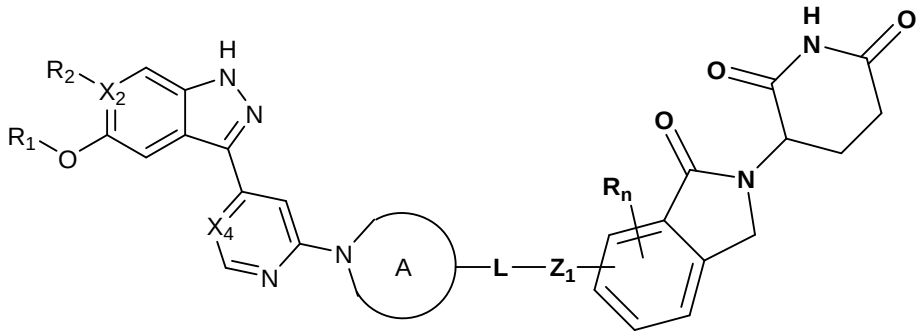
en ⁻⁻⁻ donde el PTM indica el punto de unión con la L.

[0583] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, la CLM está representada por la estructura química:  .

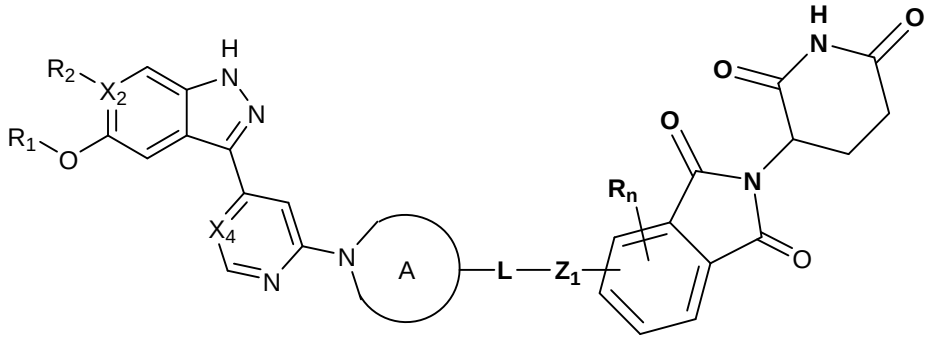
[0584] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, el compuesto se representa por una estructura química que se selecciona de:



(Fórmula Ia),



(Fórmula IIIa) y



(Fórmula IIIb),

en donde:

X_2 es C, CH o N;

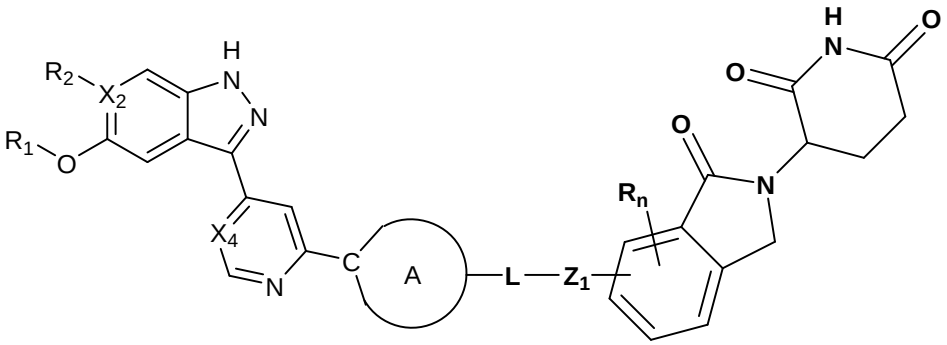
Z_1 es un enlace, un carbono compartido con un grupo cíclico de L o un nitrógeno compartido con un grupo cíclico de L;

n es un número entero de 0 a 3 (por ejemplo, 0, 1, 2 o 3);

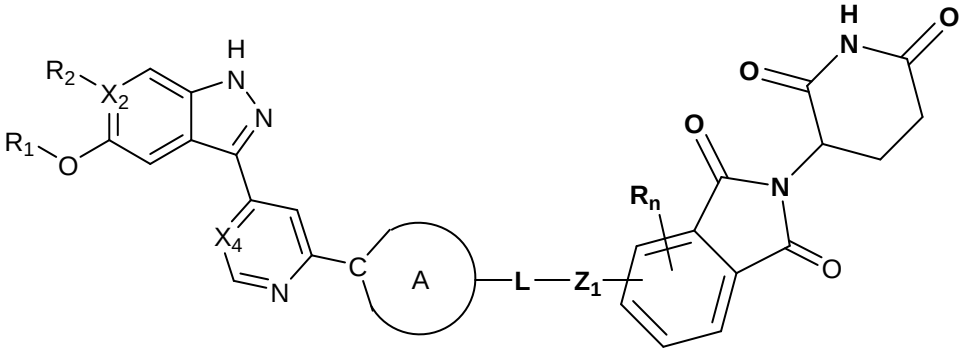
R es un enlace, H, O, OH, N, NH, NH_2, Cl, -F, metilo, metoxi o etoxi; y

R^2 es H, Cl, F, OH, alquilo C1-C3 o fluoralquilo C1-3.

[0585] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, el compuesto se representa por una estructura química que se selecciona de:



(Fórmula IIId) y



(Fórmula IIIe),

en donde:

X_2 es C, CH o N;

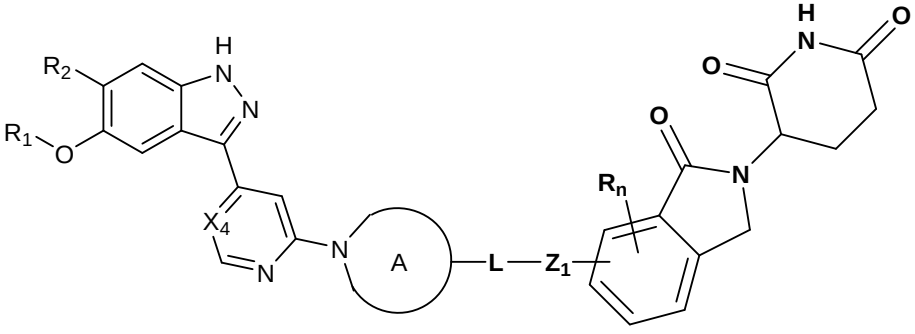
Z_1 es un enlace, un carbono compartido con un grupo cíclico de L o un nitrógeno compartido con un grupo cíclico de L;

n es un número entero de 0 a 3 (por ejemplo, 0, 1, 2 o 3);

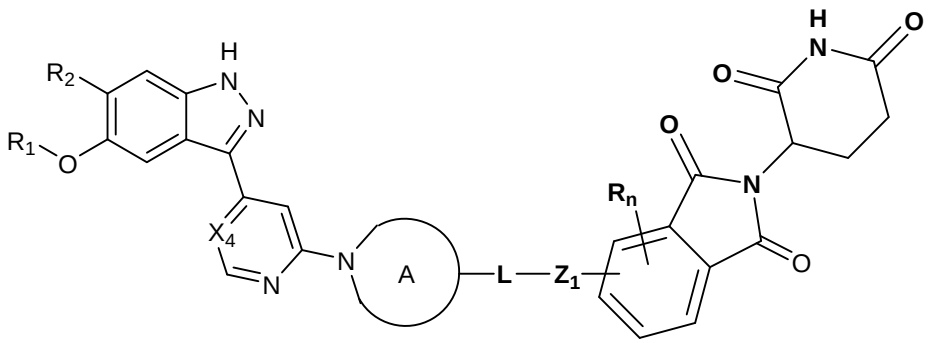
R es un enlace, H, O, OH, N, NH, NH_2, Cl, -F, metilo, metoxi o etoxi; y

R^2 es H, Cl, F, OH, alquilo C1-C3 o fluoralquilo C1-3.

[0586] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, el compuesto se representa por la estructura química:

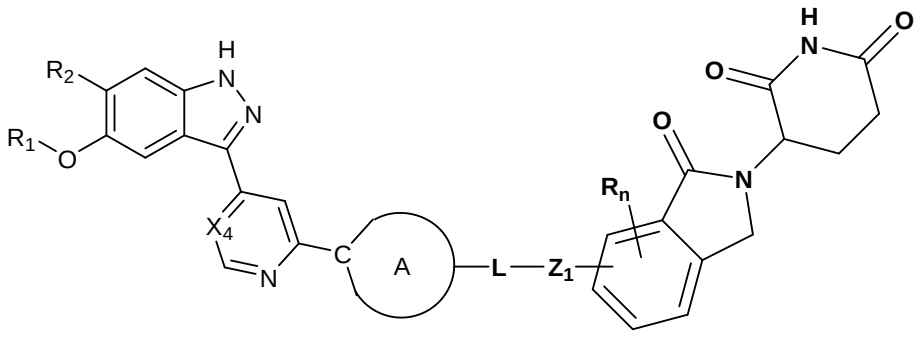


(Fórmula VIa) o

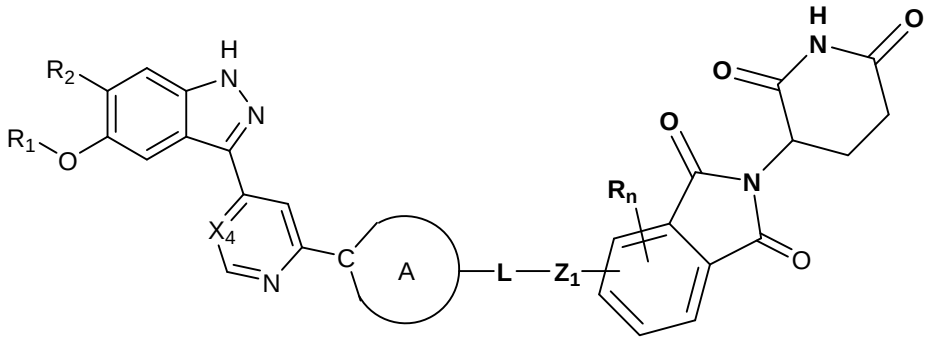


(Fórmula VIb).

[0587] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, el compuesto se representa por la estructura química:



(Fórmula VId) o



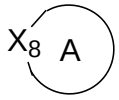
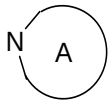
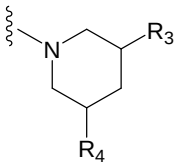
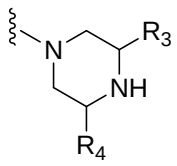
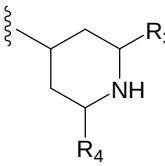
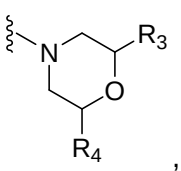
(Fórmula VIe).

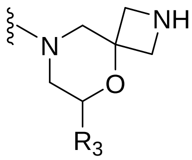
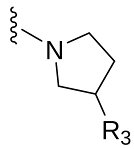
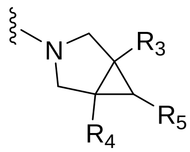
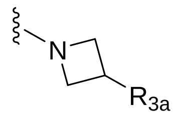
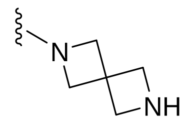
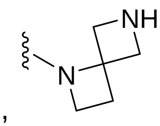
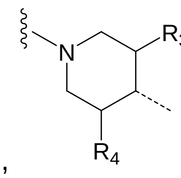
[0588] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente,

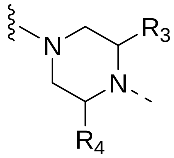
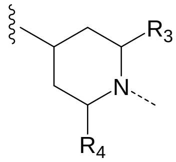
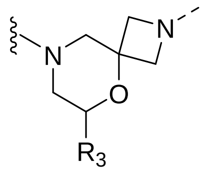
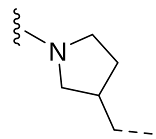
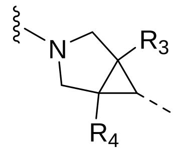
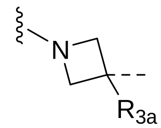
[0589] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, cada R se selecciona de un H, O, OH, NH, NH_2, -Cl, -F, CN, CF_3, alquilo C_{1-3} lineal o ramificado opcionalmente sustituido, alcoxi C_{1-3} lineal o ramificado opcionalmente sustituido

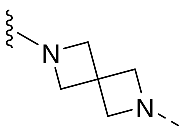
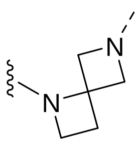
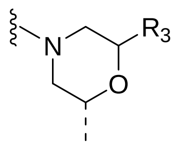
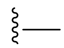
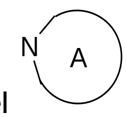
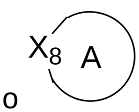
[0590] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, cada R se selecciona de un H, O, OH, NH, NH_2, -Cl, -F, -CN, CF_3, metilo, metoxi y etoxi.

[0591] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, uno o más de:

(a)  o  es  ,  ,  ,  ,

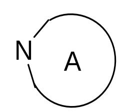
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

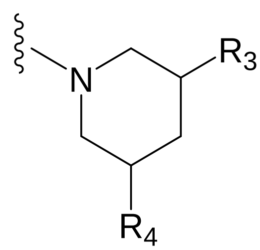
 ,  ,  ,  ,  ,  ,

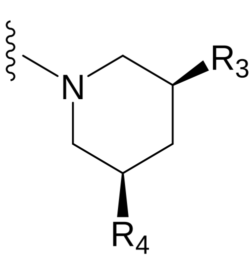
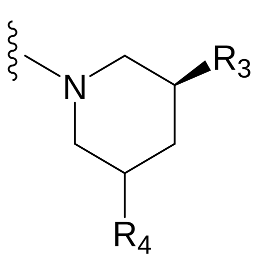
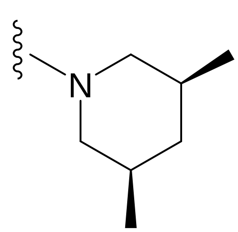
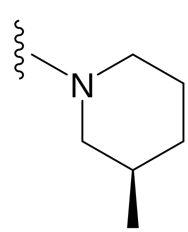
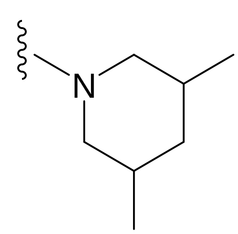
 ,  o  , en donde: R_3 es H o metilo; R_{3a} es H, halógeno (por ejemplo, Cl o F) o metilo; R_4 es H o metilo; R_5 es H o metilo;  indica el punto de unión al PTM; y  indica el punto de unión con el L, y donde  no está presente, el  o  está unido al L a través de un átomo de un N o CH del grupo cíclico, R_3, R_4 o R_5;

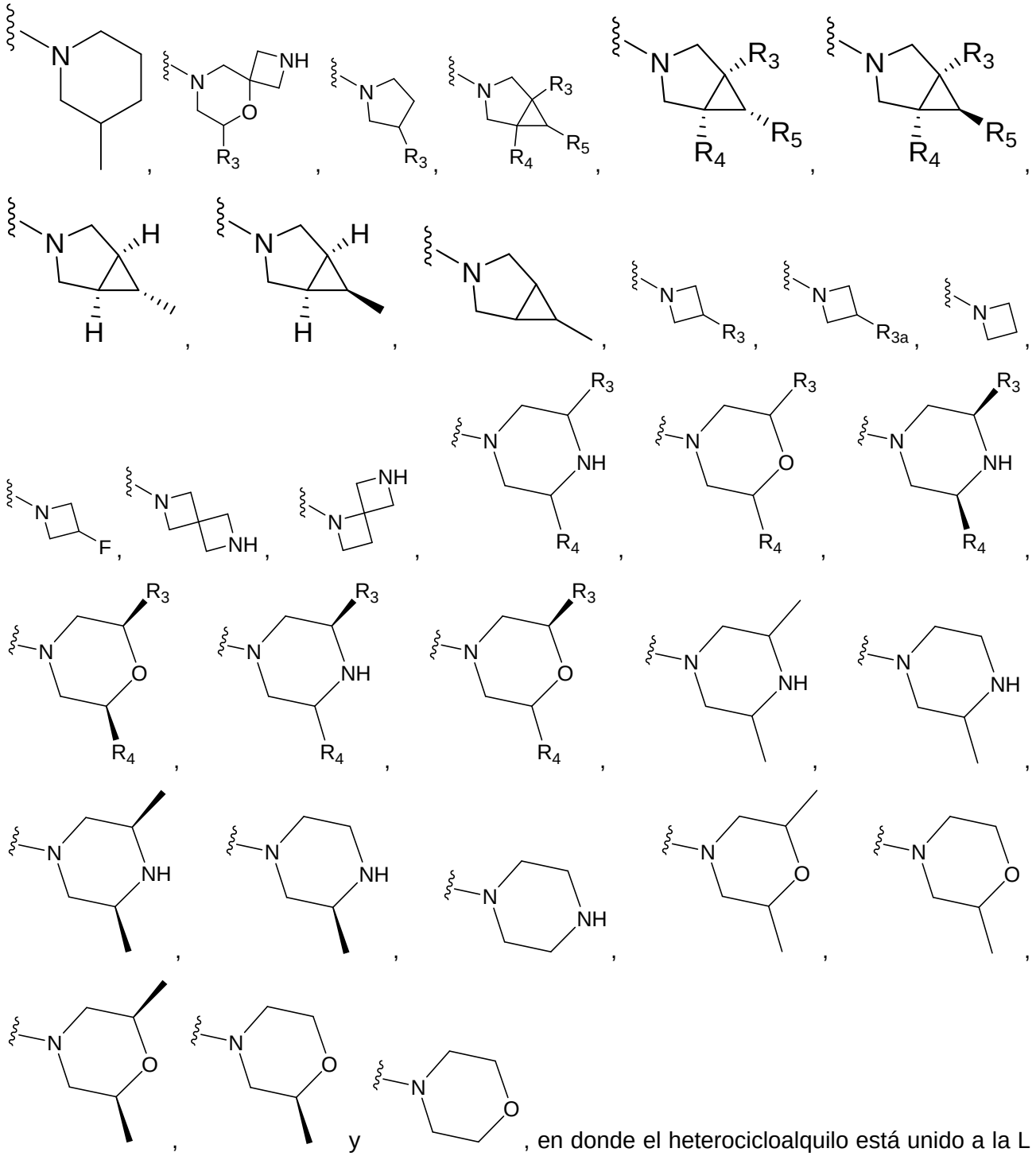
(b) R_2 es H o F; o

(c) combinaciones de estos.

[0592] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente,  se selecciona del grupo que consta de:

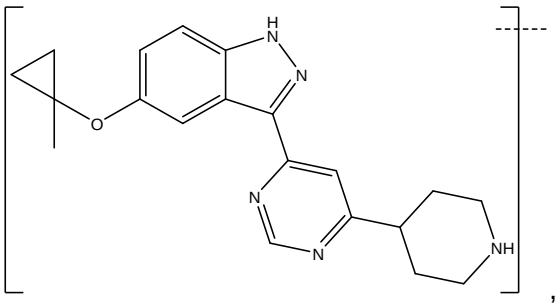
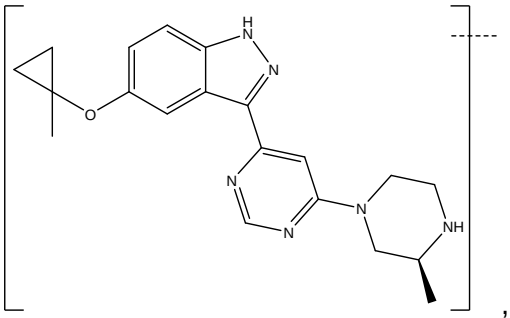
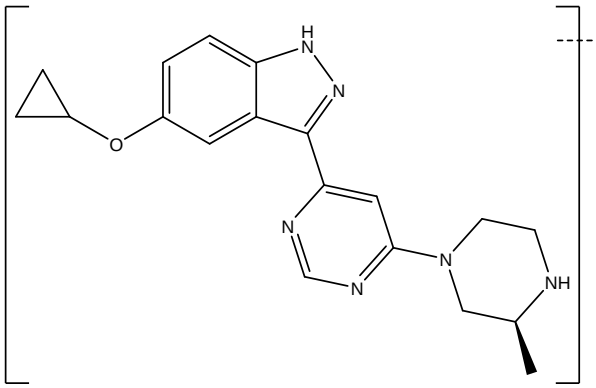
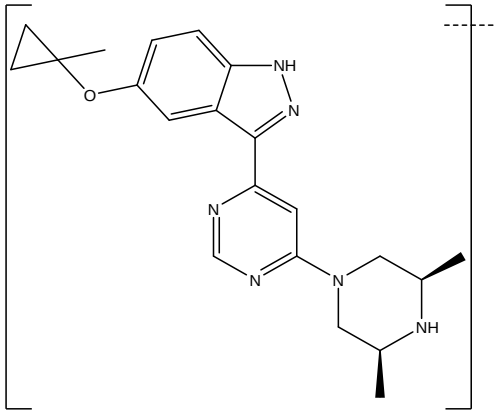
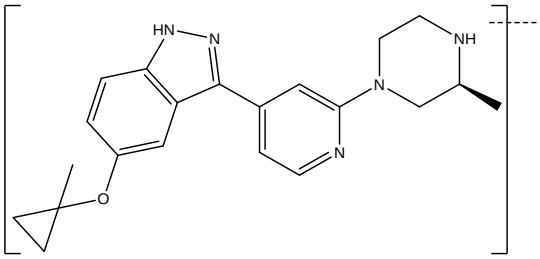
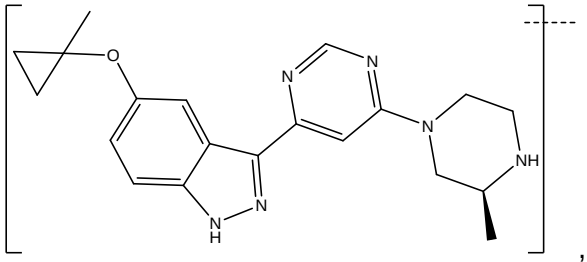
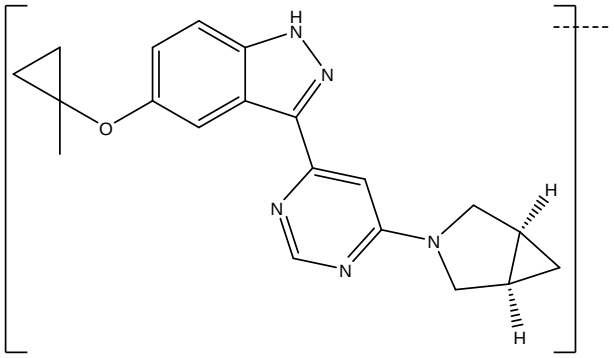
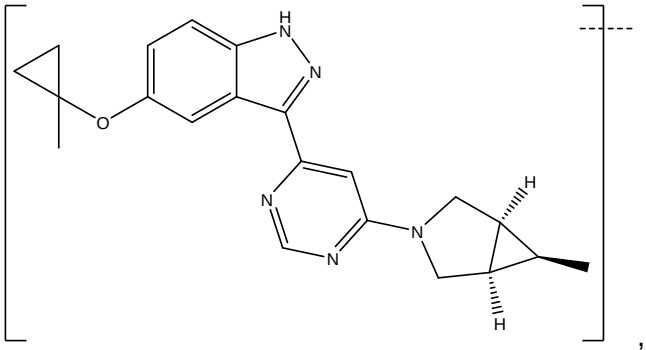
[0593] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente  ,

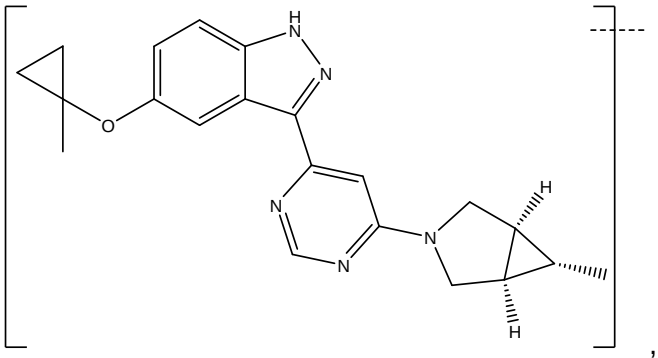
 ,  ,  ,  ,  ,



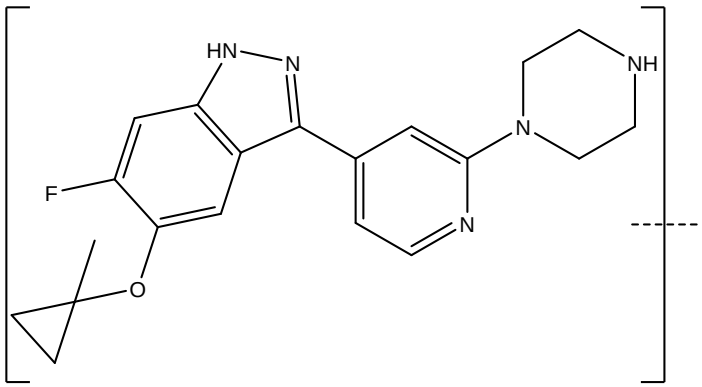
, en donde el heterocicloalquilo está unido a la L o la PTM a través de un átomo del grupo cíclico o un sustituyente de este.

[0594] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, la PTM se representa por la estructura química:

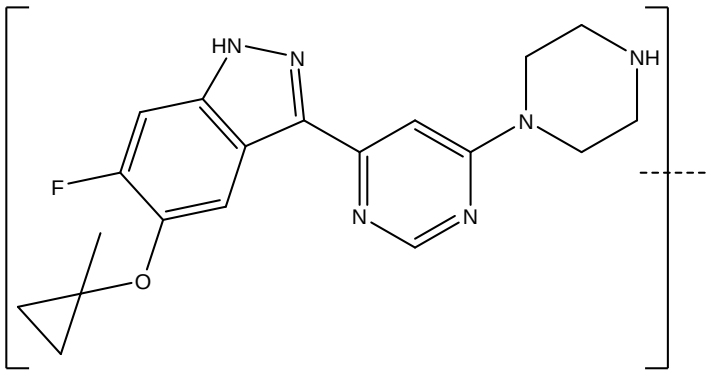

,

,


,

,

,

,

,


H
N
N
O
N
N
N
H
H

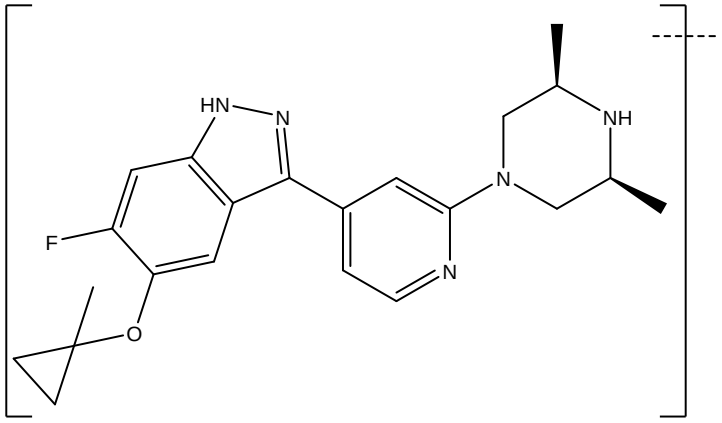
,


HN
N
NH
N
F
N
O

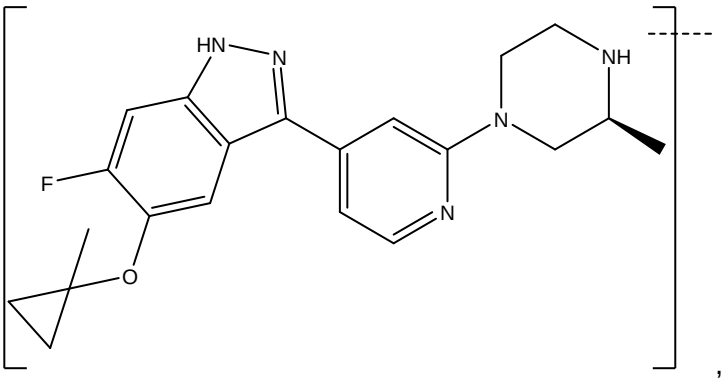
,


HN
N
NH
N
F
N
N
O

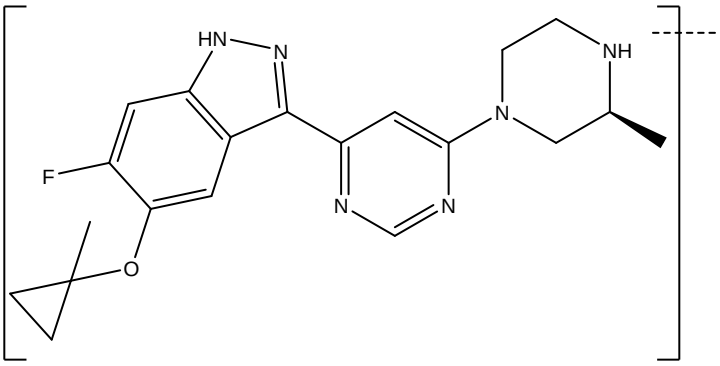
,


HN
N
NH
N
F
N
O

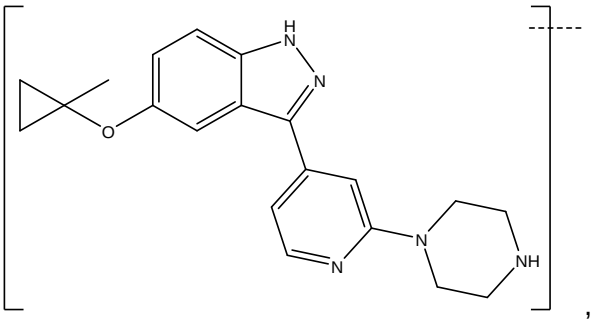
,


HN
N
NH
N
F
N
O

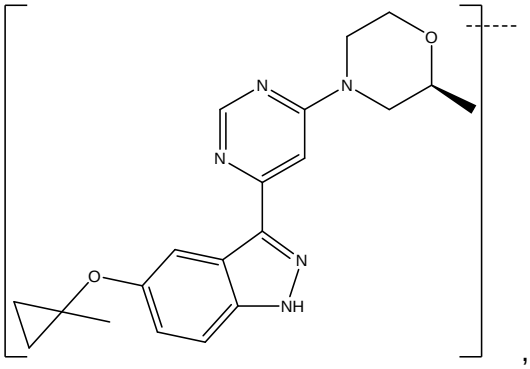
,


HN
N
NH
N
F
N
N
O

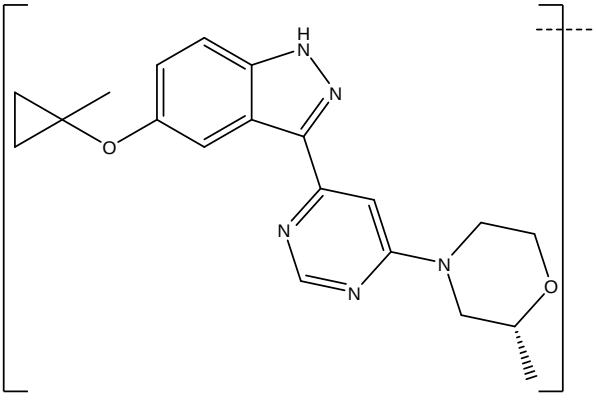
,


H
N
N
O
N
N
NH

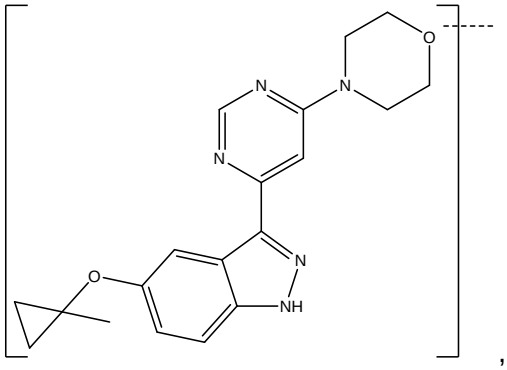
,


O
N
N
N
N
O
NH

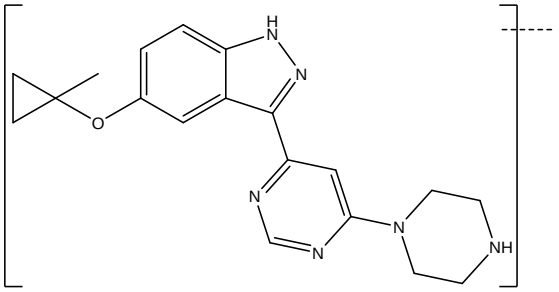
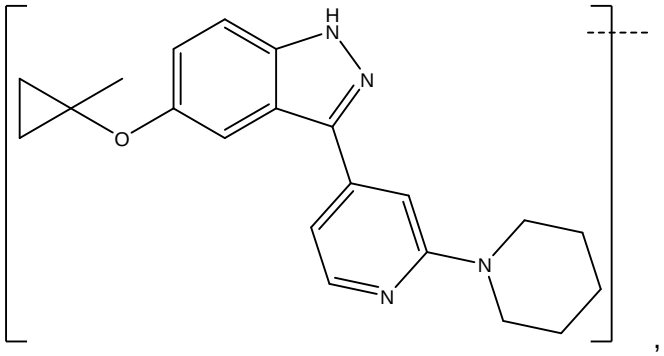
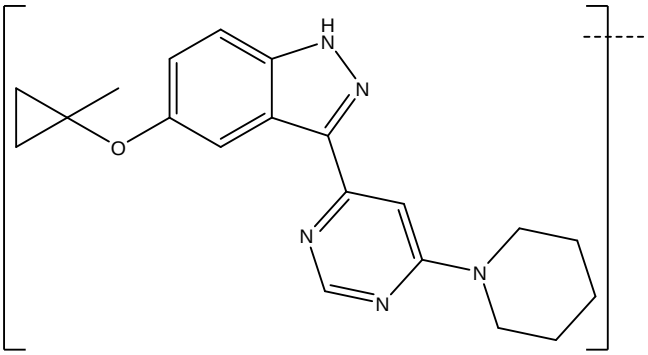
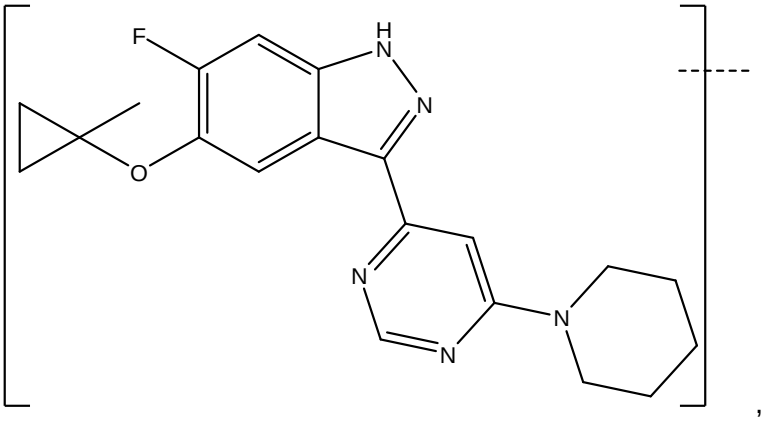
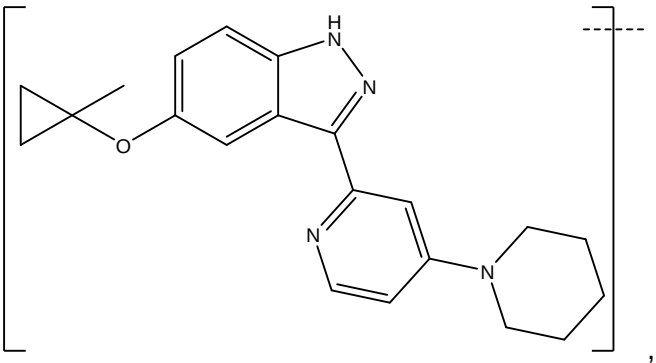
,

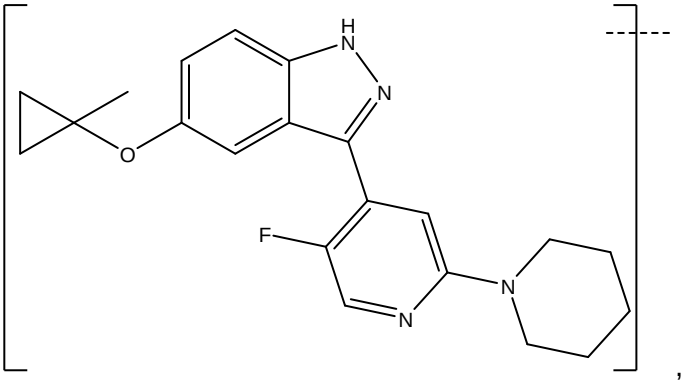

H
N
N
O
N
N
N
O

,

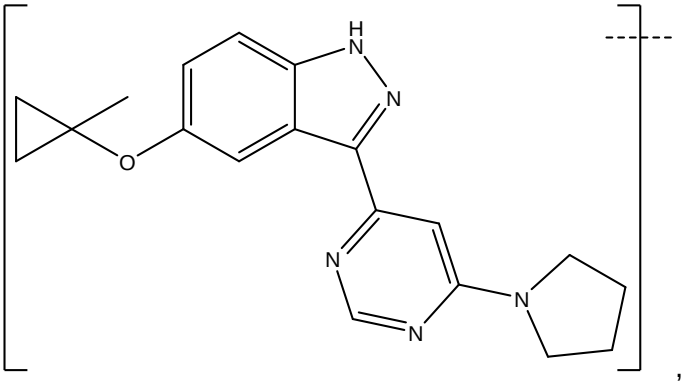

O
N
N
N
N
O
NH

,

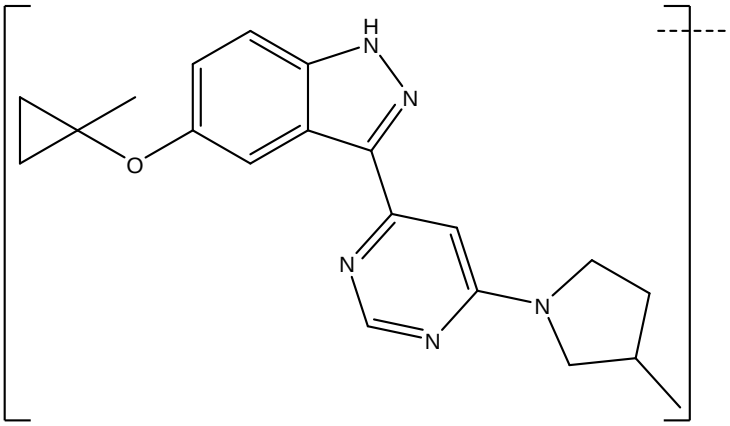

,

,

,

,

,


H
N
N
O
F
N
N

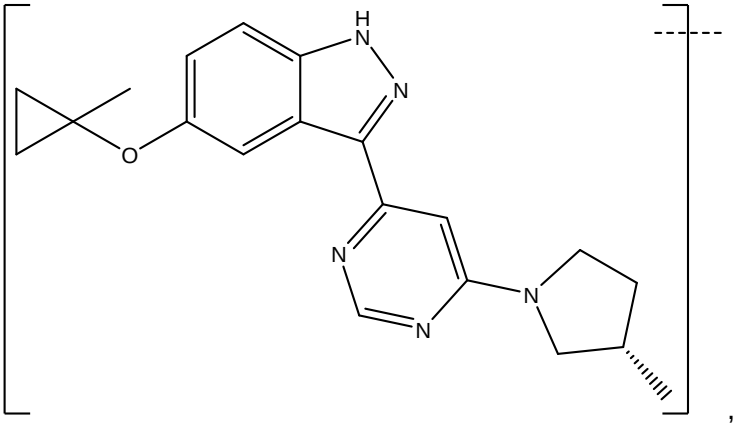
,


H
N
N
O
N
N
N

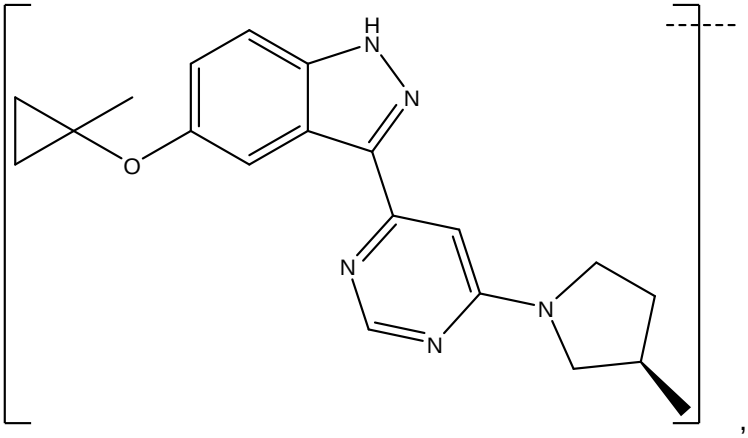
,


H
N
N
O
N
N
N

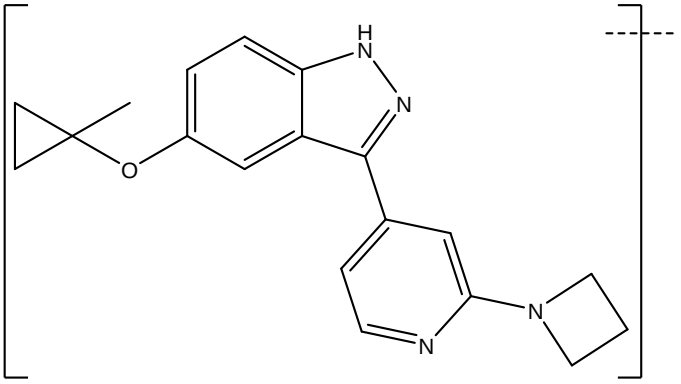
,


H
N
N
O
N
N
N

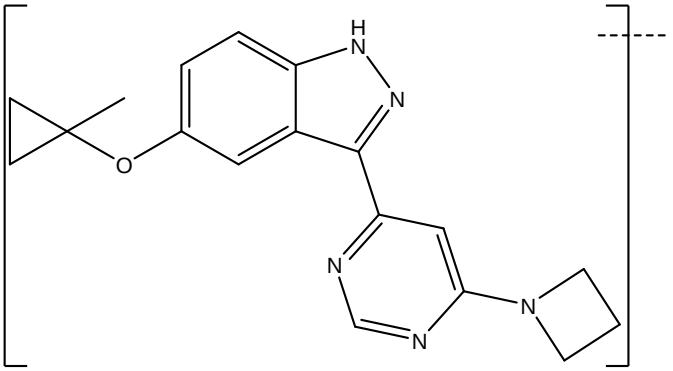
,



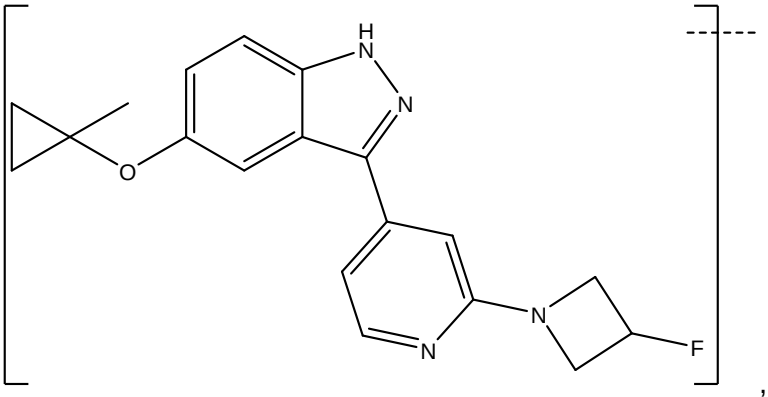
,



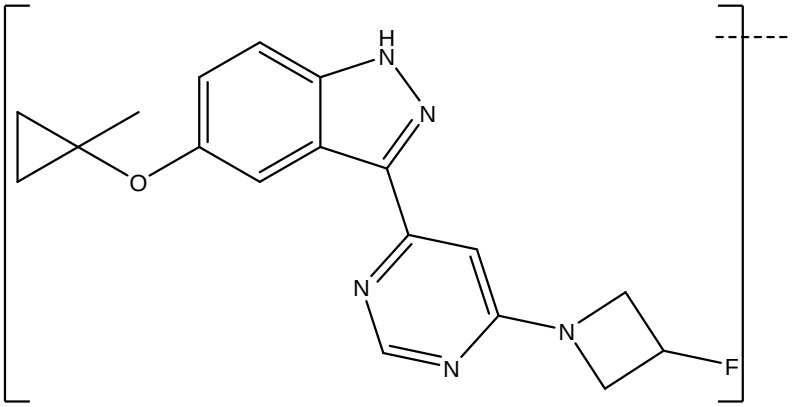
,



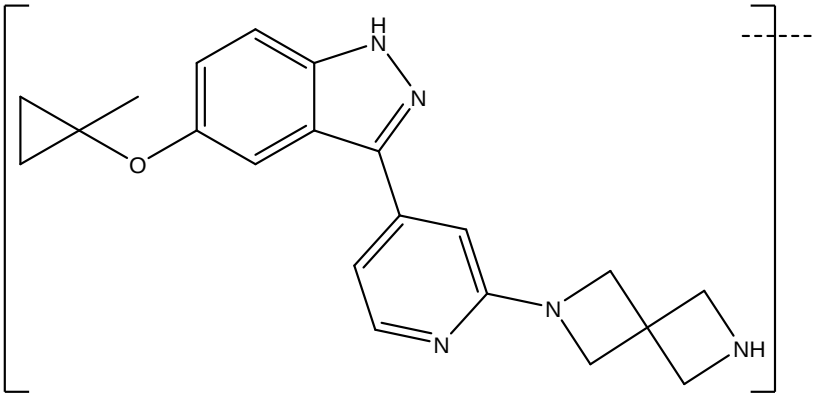
,



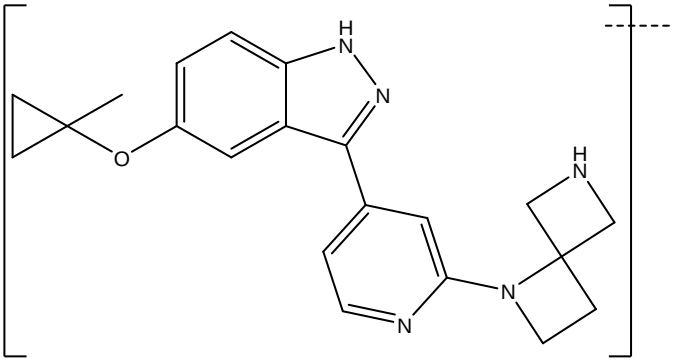
,



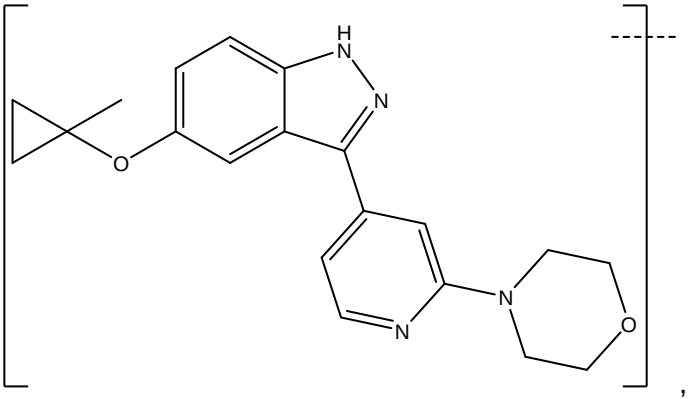
,



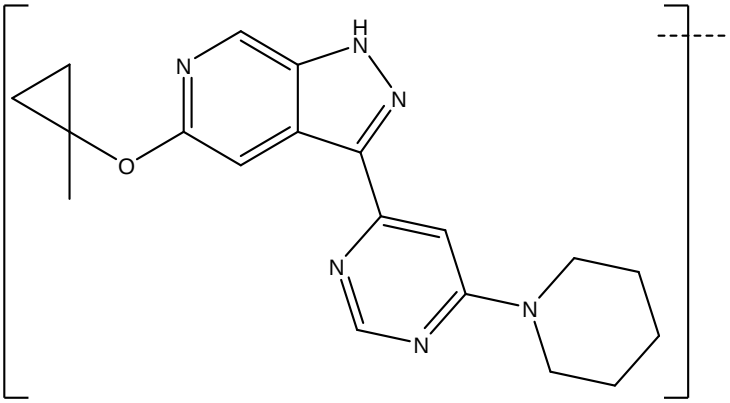
,



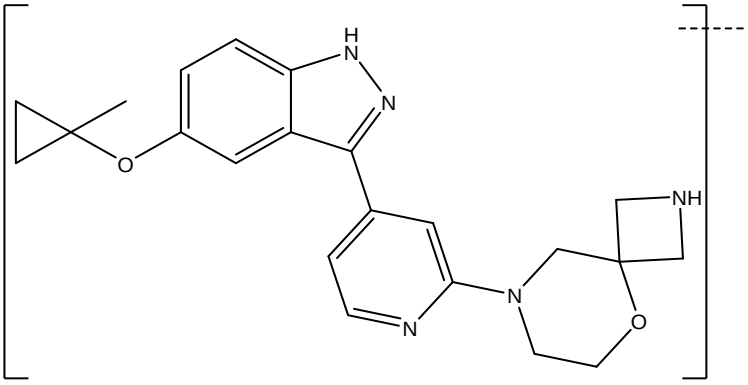
,



,



o



,

en donde ----- indica un sitio de unión de la L.

[0595] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, la L comprende una unidad estructural química representada por la fórmula: $-(A^L)_q-$, en donde:

$-(A^L)_q-$ es un grupo que está conectado al CLM y al PTM;

q es un número entero igual o superior a 1;

cada A^L se selecciona independientemente de $CR^{L1}R^{L2}$, O, S, SO, SO_2, NR^{L3}, SO_2NR^{L3}, $SONR^{L3}$, $CONR^{L3}$, $NR^{L3}CONR^{L4}$, $NR^{L3}SO_2NR^{L4}$, CO, $CR^{L1}=CR^{L2}$, C≡C, cicloalquilo C_{3-11} opcionalmente sustituido con 1-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, espirocicloalquilo C_{5-13} opcionalmente sustituido con 1-9 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, heteociclilo C_{3-11} opcionalmente sustituido con 1-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, espiroheterociclilo C_{5-13} opcionalmente sustituido con 1-8 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, arilo opcionalmente sustituido con 0-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, y heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}; y

R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4} y R^{L5} son, cada uno independientemente, H, halógeno, C_{1-8}alquilo, OC_{1-8}alquilo, SC_{1-8}alquilo, NHC_{1-8}alquilo, $N(C_{1-8}alquilo)_2$, C_{3-11}cicloalquilo, arilo, heteroarilo, C_{3-11}heterociclilo, OC_{3-8}cicloalquilo, SC_{3-8}cicloalquilo, NHC_{3-8}cicloalquilo, $N(C_{3-8}cicloalquilo)_2$, $N(C_{3-8}cicloalquilo)(C_{1-8}alquilo)$, OH, NH_2, SH, SO_2C_{1-8}alquilo, $P(O)(OC_{1-8}alquilo)(C_{1-8}alquilo)$, $P(O)(OC_{1-8}alquilo)_2$, $CC\text{-}C_{1-8}$alquilo, CCH, $CH=CH(C_{1-8}alquilo)$, $C(C_{1-8}alquilo)=CH(C_{1-8}alquilo)$, $C(C_{1-8}alquilo)=C(C_{1-8}alquilo)_2$, $Si(OH)_3$, $Si(C_{1-8}alquilo)_3$, $Si(OH)(C_{1-8}alquilo)_2$, COC_{1-8}alquilo, CO_2H, CN, CF_3, CHF_2, CH_2F, NO_2, SF_5, SO_2NHC_{1-8}alquilo, $SO_2N(C_{1-8}alquilo)_2$, $SONHC_{1-8}$alquilo, $SON(C_{1-8}alquilo)_2$, $CONHC_{1-8}$alquilo,

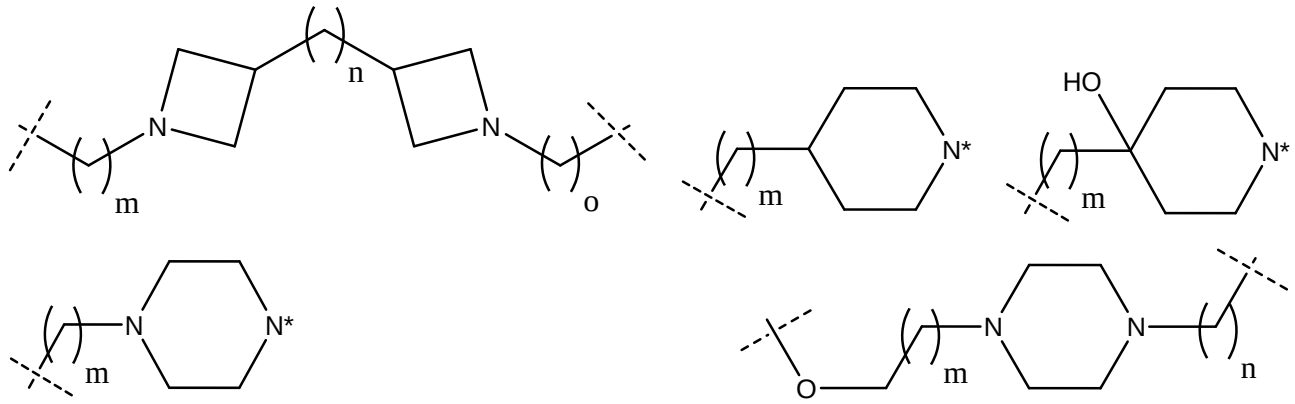
$CON(C_{1-8}alquilo)_2$, $N(C_{1-8}alquilo)CONH(C_{1-8}alquilo)$, $N(C_{1-8}alquilo)CON(C_{1-8}alquilo)_2$, $NHCONH(C_{1-8}alquilo)$, $NHCON(C_{1-8}alquilo)_2$, $NHCONH_2$, $N(C_{1-8}alquilo)SO_2NH(C_{1-8}alquilo)$, $N(C_{1-8}alquilo)SO_2N(C_{1-8}alquilo)_2$, $NH\ SO_2NH(C_{1-8}alquilo)$, $NH\ SO_2N(C_{1-8}alquilo)_2$ o $NH\ SO_2NH_2$.

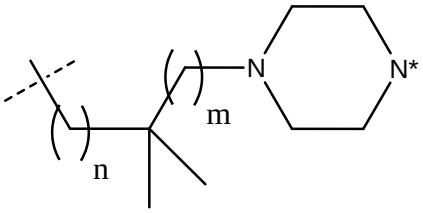
[0596] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, la L incluye un alquilo C_1-C_{50} opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, C_8, C_9, C_{10}, C_{11}, C_{12}, C_{13}, C_{14}, C_{15}, C_{16}, C_{17}, C_{18}, C_{19}, C_{20}, C_{21}, C_{22}, C_{23}, C_{24}, C_{25}, C_{26}, C_{27}, C_{28}, C_{29}, C_{30}, C_{31}, C_{32}, C_{33}, C_{34}, C_{35}, C_{36}, C_{37}, C_{38}, C_{39}, C_{40}, C_{41}, C_{42}, C_{43}, C_{44}, C_{45}, C_{46}, C_{47}, C_{48}, C_{49}, or C_{50}), en donde:

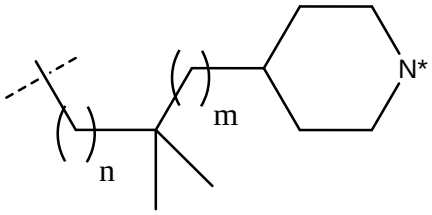
cada carbono se reemplaza opcionalmente con $CR^{L1}R^{L2}$, O, S, SO, SO_2, NR^{L3}, SO_2NR^{L3}, $SONR^{L3}$, $CONR^{L3}$, $NR^{L3}CONR^{L4}$, $NR^{L3}SO_2NR^{L4}$, CO, $CR^{L1}=CR^{L2}$, C≡C, cicloalquilo C_{3-11} opcionalmente sustituido con 1-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, espirocicloalquilo C_{5-13} opcionalmente sustituido con 1-9 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, heteociclilo C_{3-11} opcionalmente sustituido con 1-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, espiroheterociclilo C_{5-13} opcionalmente sustituido con 1-8 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, arilo opcionalmente sustituido con 1-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}, o heteroarilo opcionalmente sustituido con 1-6 grupos R^{L1} y/o R^{L2}; y

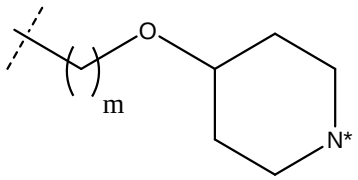
R^{L1}, R^{L2}, R^{L3}, R^{L4} y R^{L5} son, cada uno independientemente, H, halógeno, C_{1-8}alquilo, OC_{1-8}alquilo, SC_{1-8}alquilo, NHC_{1-8}alquilo, $N(C_{1-8}alquilo)_2$, C_{3-11}cicloalquilo, arilo, heteroarilo, C_{3-11}heterociclilo, OC_{3-8}cicloalquilo, SC_{3-8}cicloalquilo, NHC_{3-8}cicloalquilo, $N(C_{3-8}cicloalquilo)_2$, $N(C_{3-8}cicloalquilo)(C_{1-8}alquilo)$, OH, NH_2, SH, SO_2C_{1-8}alquilo, $P(O)(OC_{1-8}alquilo)(C_{1-8}alquilo)$, $P(O)(OC_{1-8}alquilo)_2$, CC-C_{1-8}alquilo, CCH, $CH=CH(C_{1-8}alquilo)$, $C(C_{1-8}alquilo)=CH(C_{1-8}alquilo)$, $C(C_{1-8}alquilo)=C(C_{1-8}alquilo)_2$, $Si(OH)_3$, $Si(C_{1-8}alquilo)_3$, $Si(OH)(C_{1-8}alquilo)_2$, COC_{1-8}alquilo, CO_2H, CN, CF_3, CHF_2, CH_2F, NO_2, SF_5, SO_2NHC_{1-8}alquilo, $SO_2N(C_{1-8}alquilo)_2$, $SONHC_{1-8}$alquilo, $SON(C_{1-8}alquilo)_2$, $CONHC_{1-8}$alquilo, $CON(C_{1-8}alquilo)_2$, $N(C_{1-8}alquilo)CONH(C_{1-8}alquilo)$, $N(C_{1-8}alquilo)CON(C_{1-8}alquilo)_2$, $NHCONH(C_{1-8}alquilo)$, $NHCON(C_{1-8}alquilo)_2$, $NHCONH_2$, $N(C_{1-8}alquilo)SO_2NH(C_{1-8}alquilo)$, $N(C_{1-8}alquilo)SO_2N(C_{1-8}alquilo)_2$, $NH\ SO_2NH(C_{1-8}alquilo)$, $NH\ SO_2N(C_{1-8}alquilo)_2$ o $NH\ SO_2NH_2$.

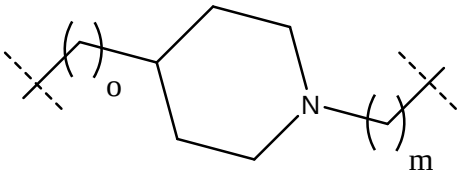
[0597] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, L se selecciona del grupo que consta de:

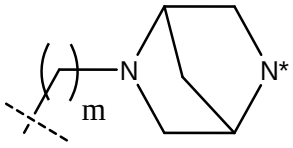


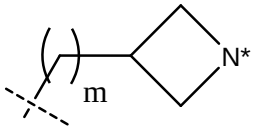

N
N*
m
n

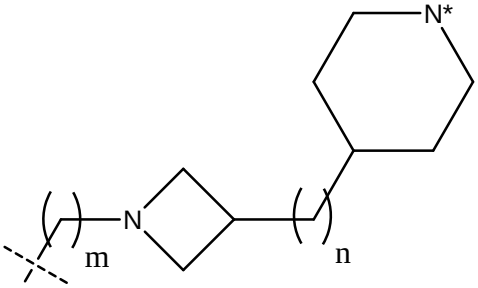

N*
m
n

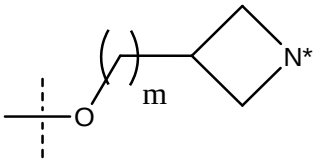

O
m
N*

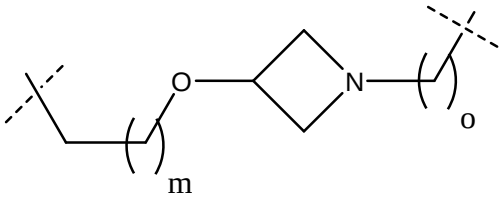

o
N
m

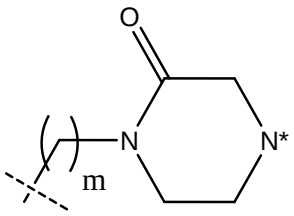

N
N*
m

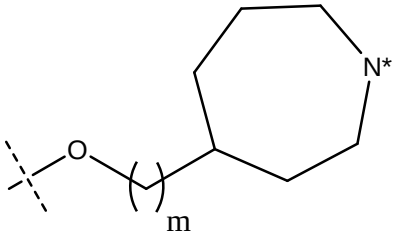

N*
m

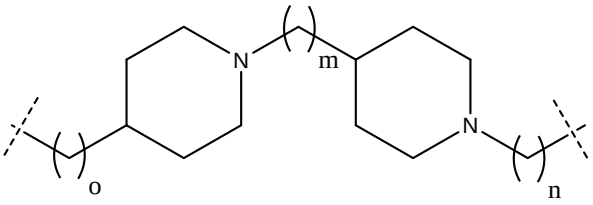

N*
N
m
n

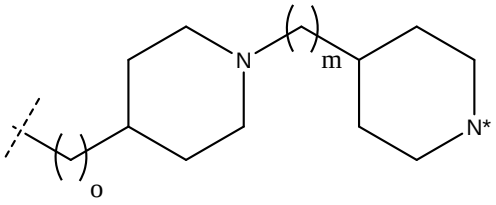

N*
m
O


O
N
o
m

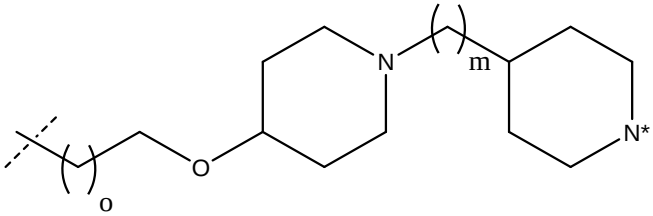

O
N
N*
m

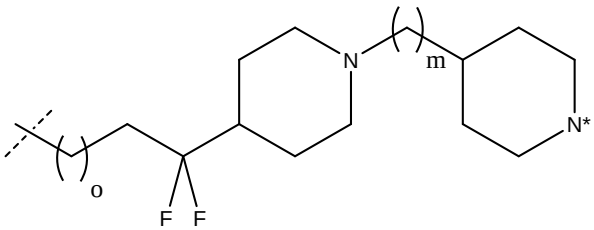

N*
O
m

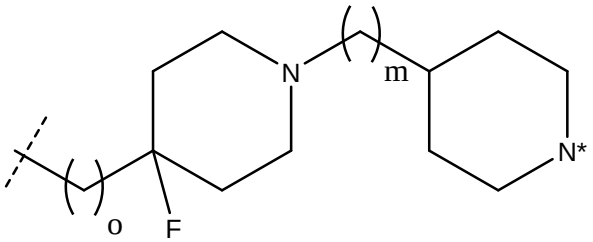

N
m
N
o
n

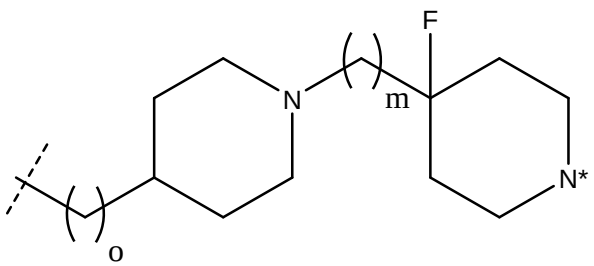

N
m
N*
o

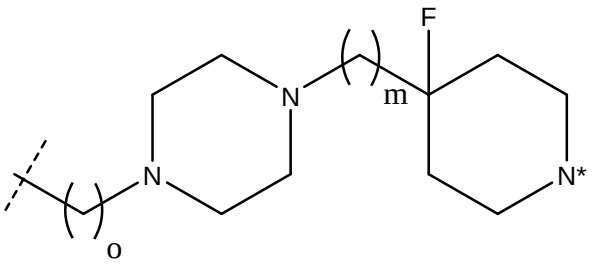
5

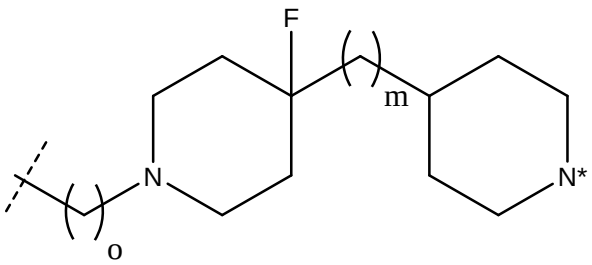

N
m
O
N*
o

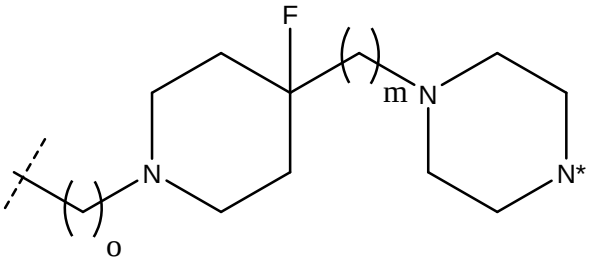

N
m
N*
o
F
F

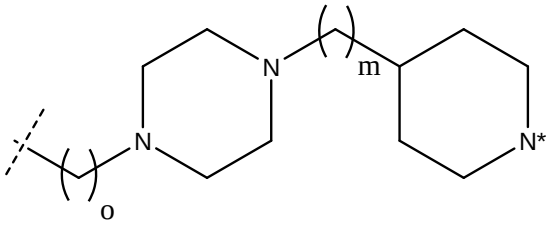

N
m
N*
o
F

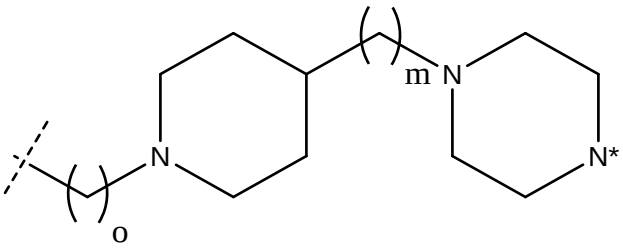

F
N
m
N*
o

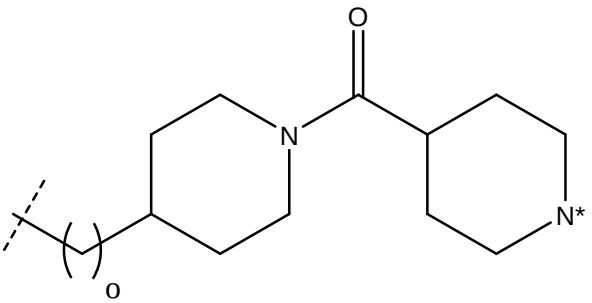

F
m
N
N*
o

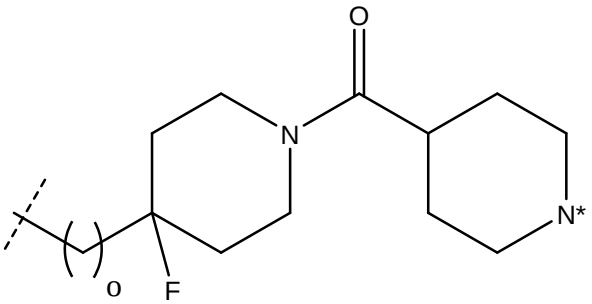

F
m
N
N*
o

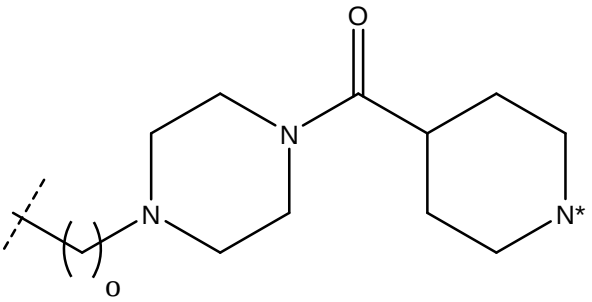

F
m
N
N*
o

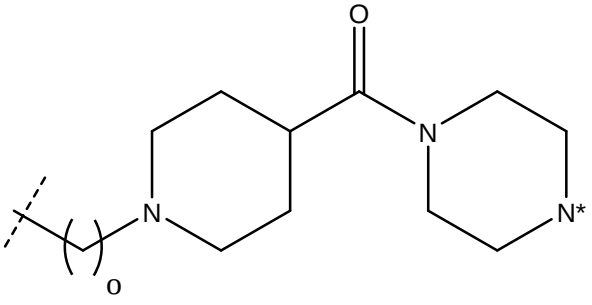

N
m
N
N*
o

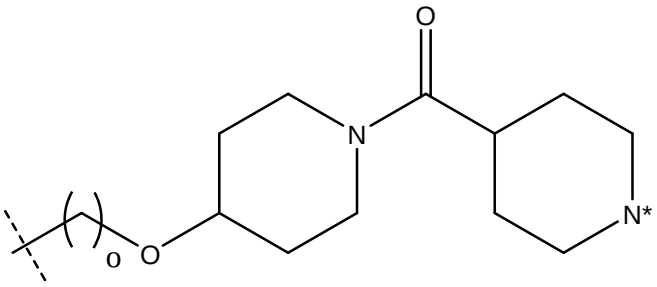

m
N
N
N*
o

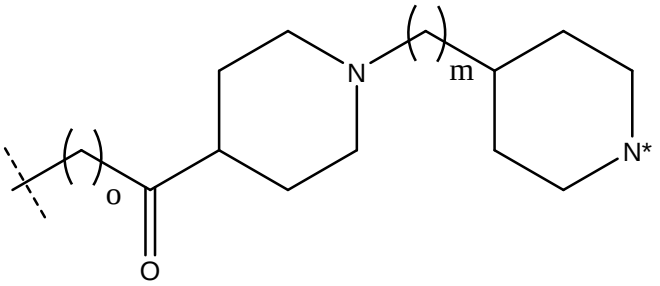

O
N
N*
o

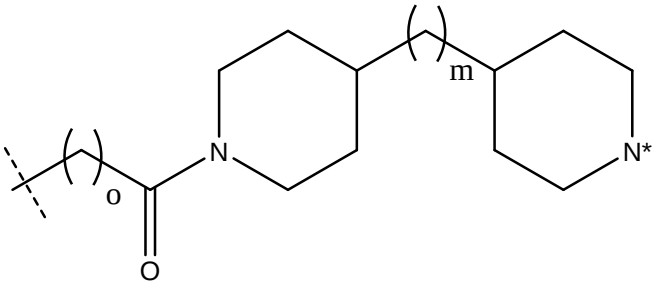

O
N
N*
o
F

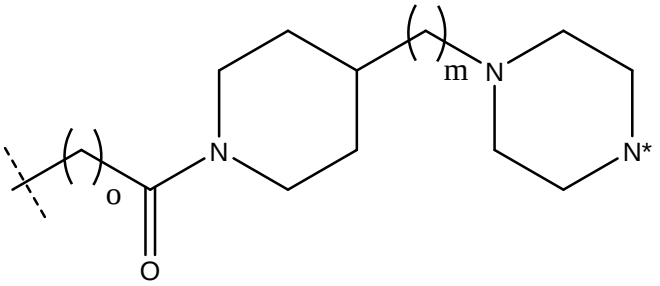

O
N
N*
N
o

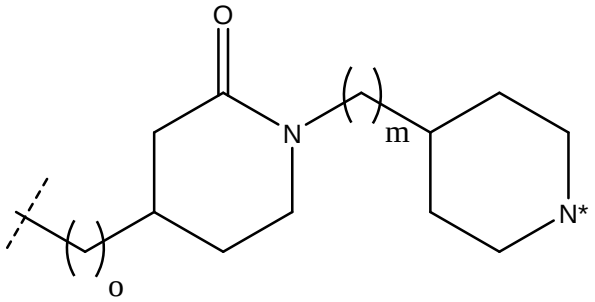

O
N
N*
N
o

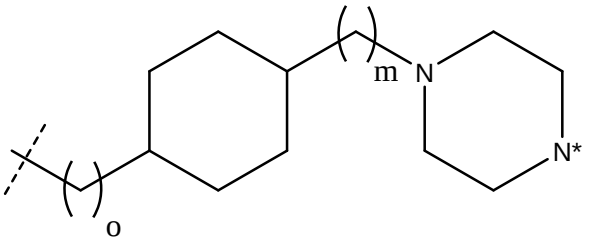

O
N
N*
o
O

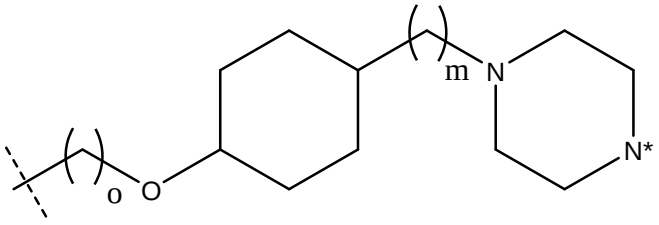


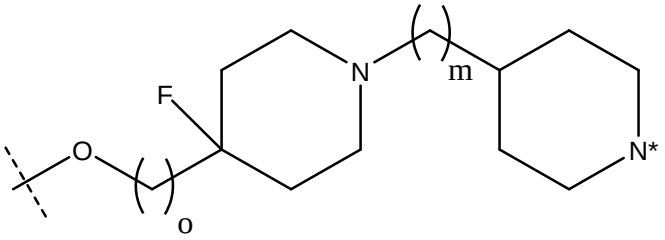


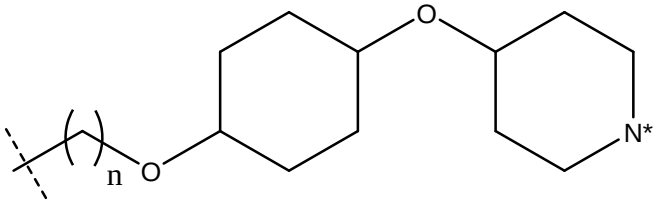


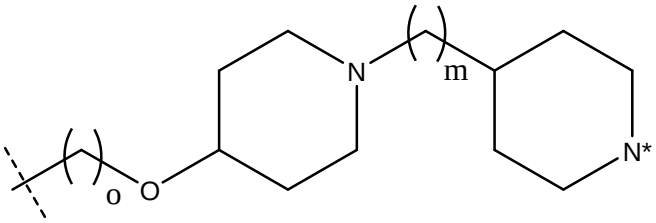


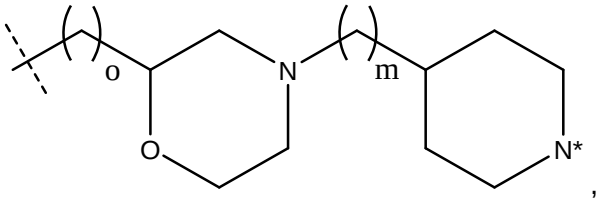




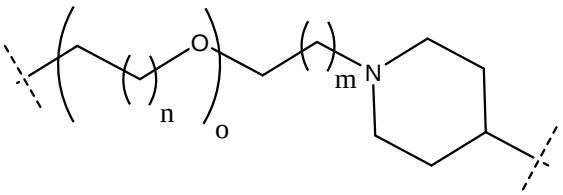


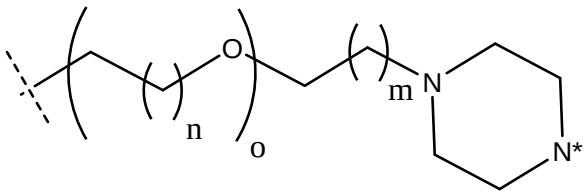


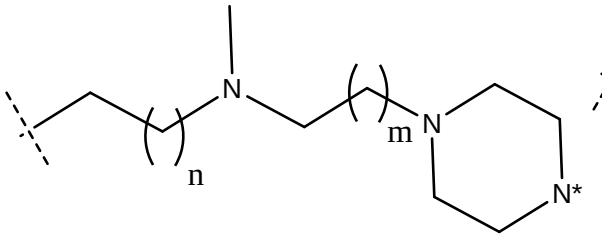


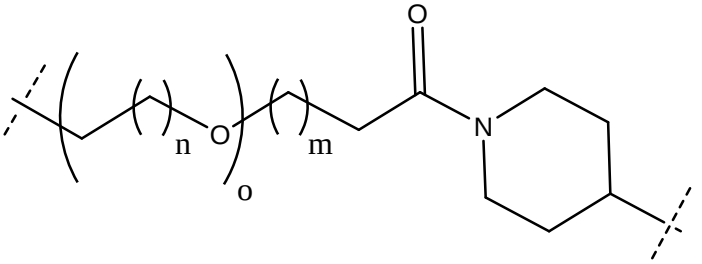


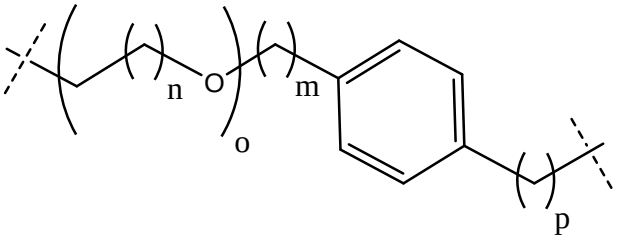
,

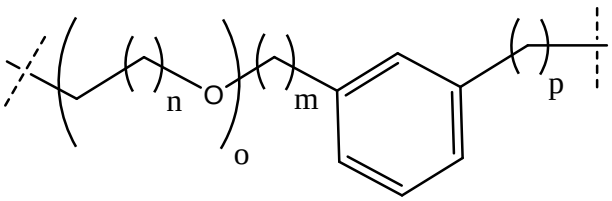


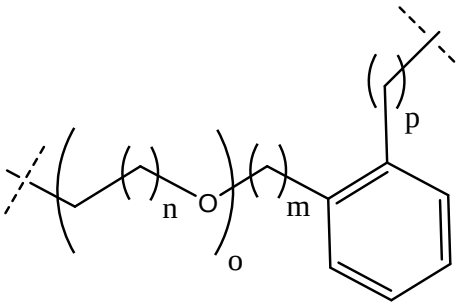


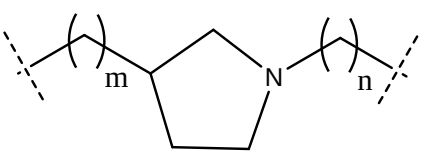




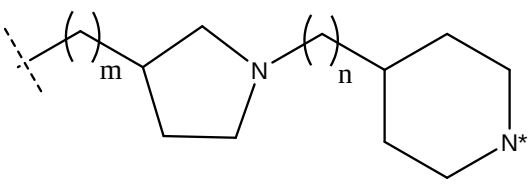


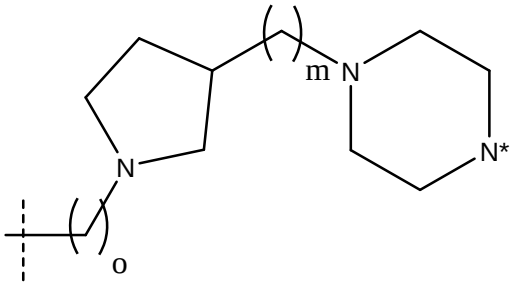


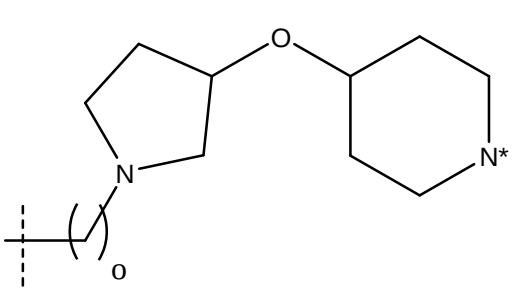


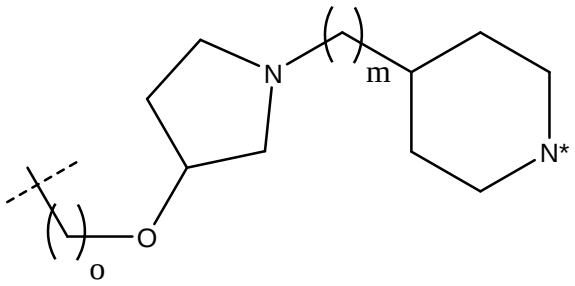


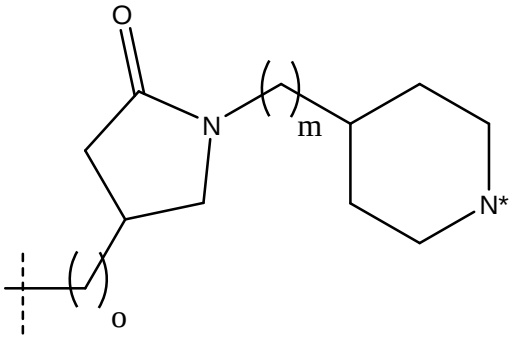
5

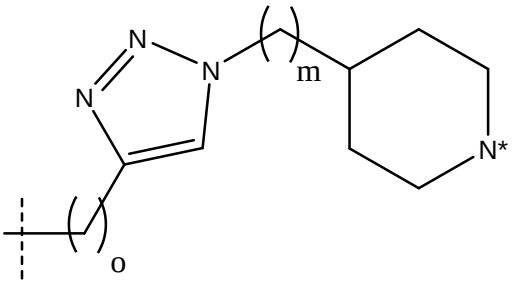


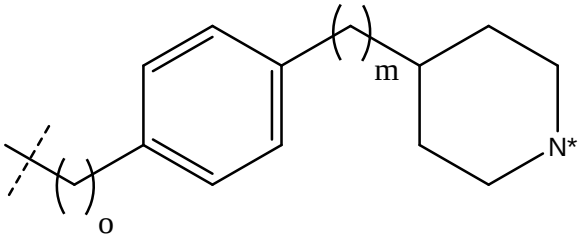


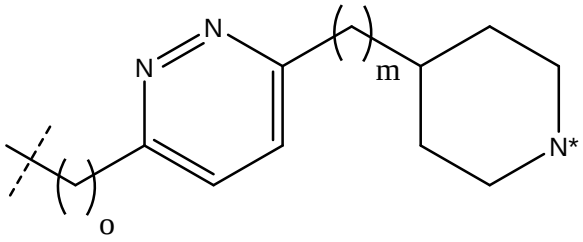


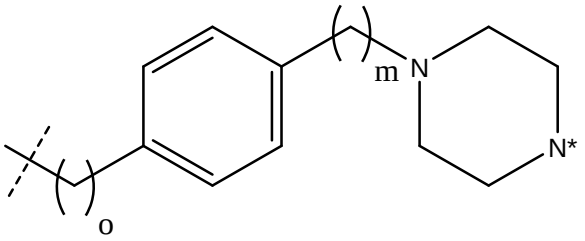


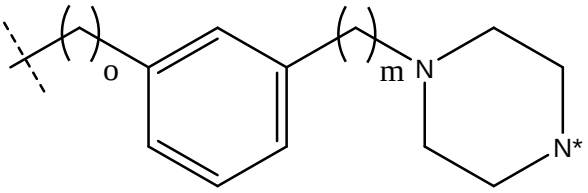


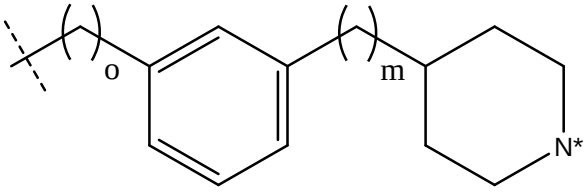


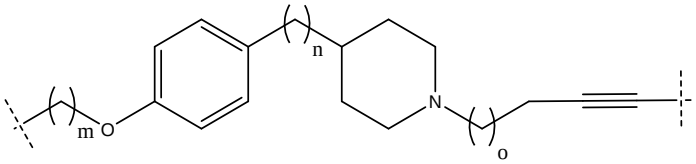


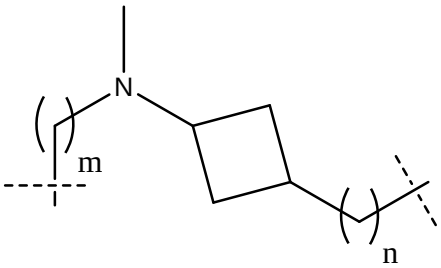


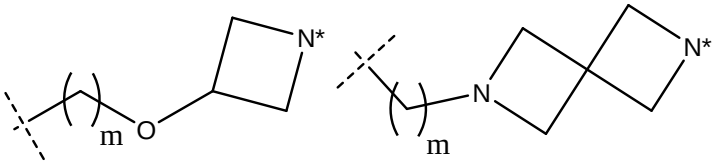


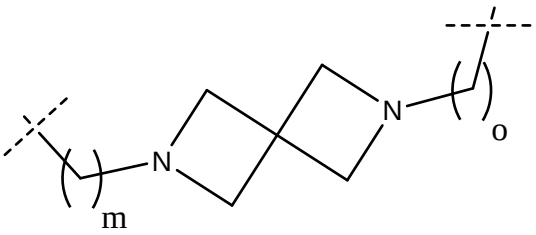


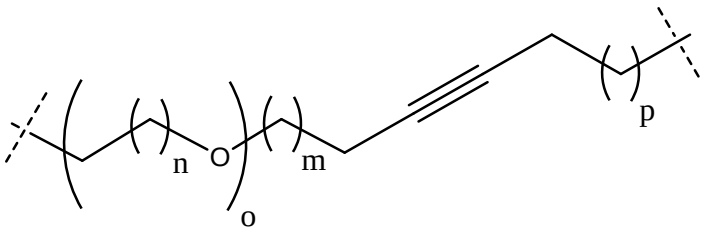


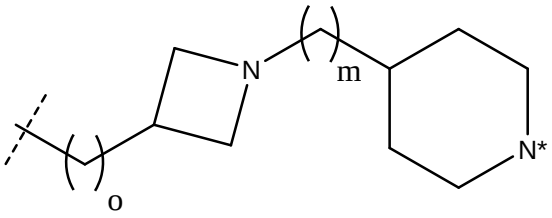


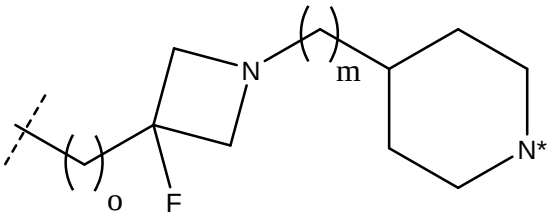


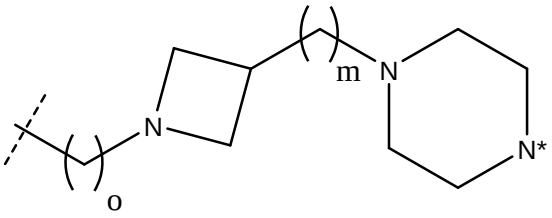


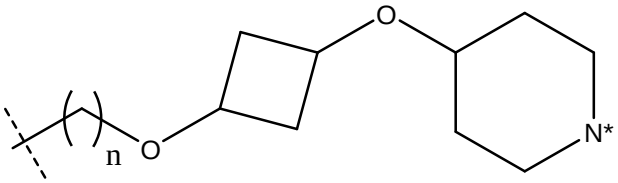


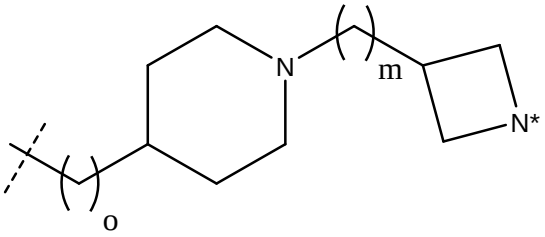


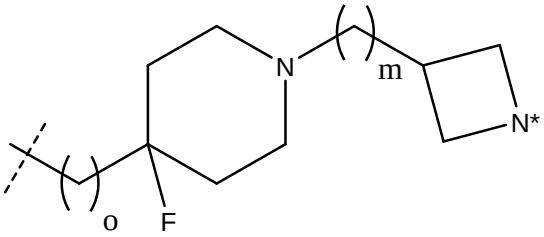


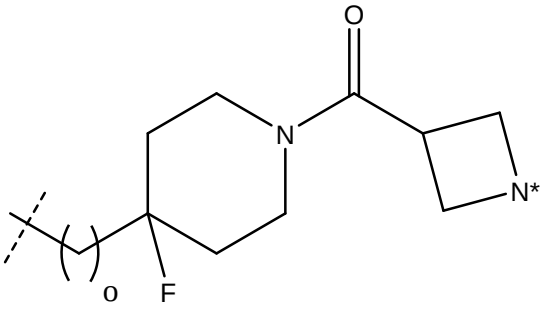


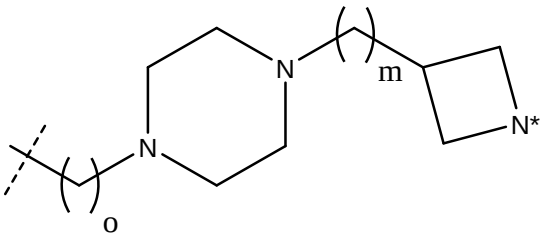


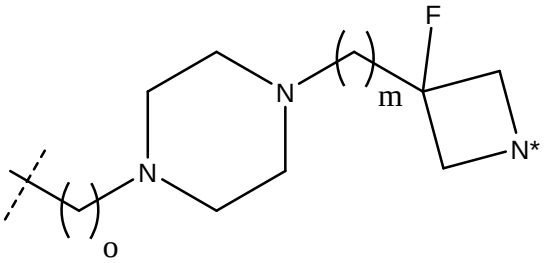


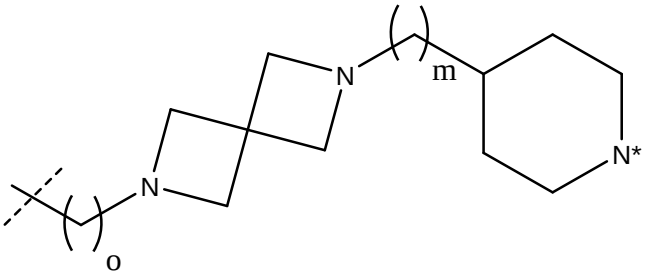












, en

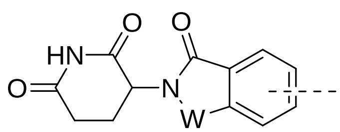
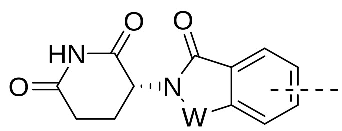
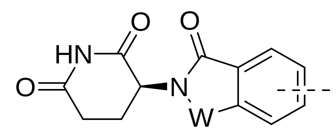
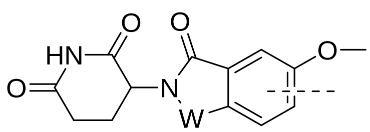
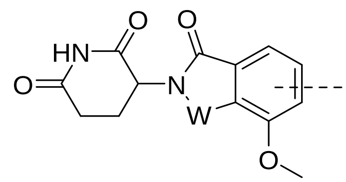
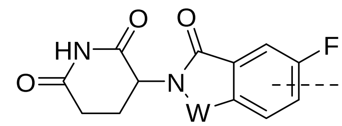
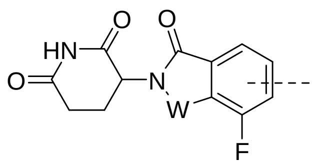
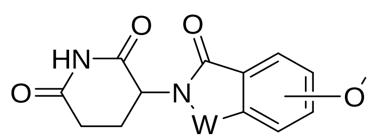
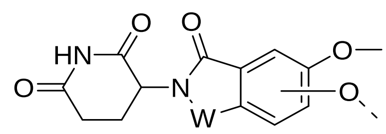
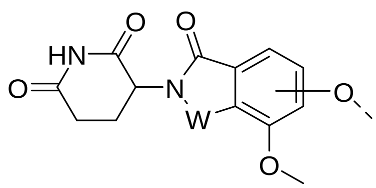
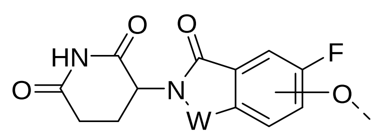
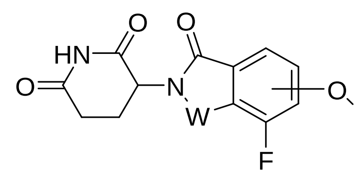
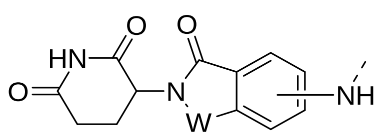
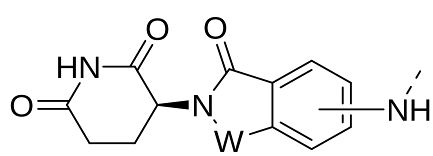
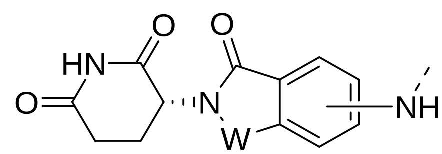
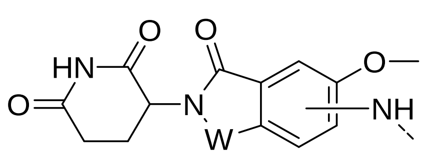
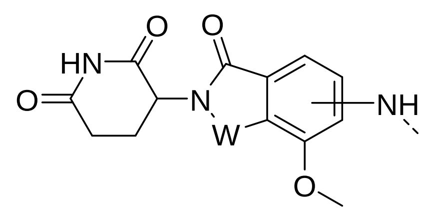
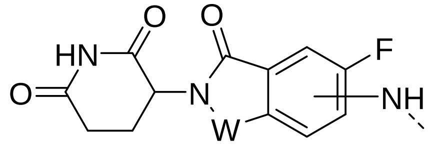
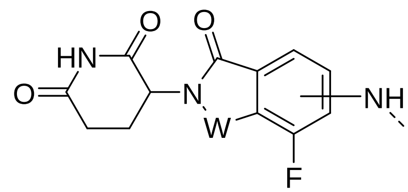
donde:

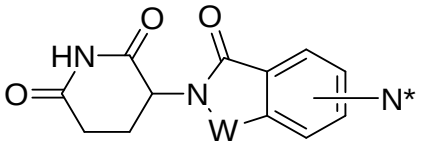
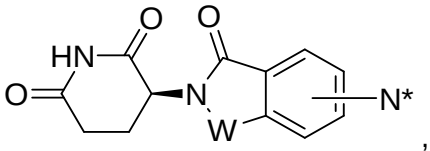
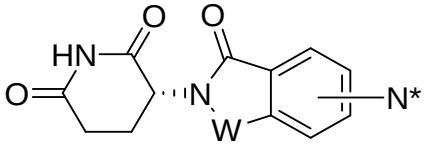
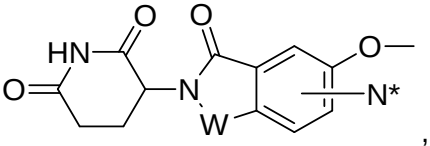
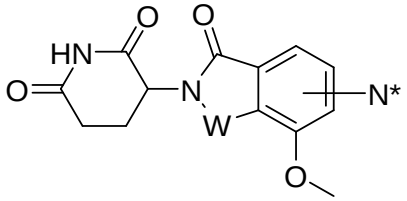
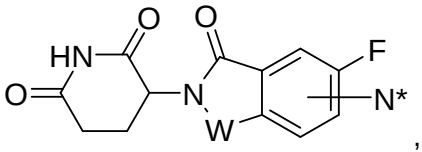
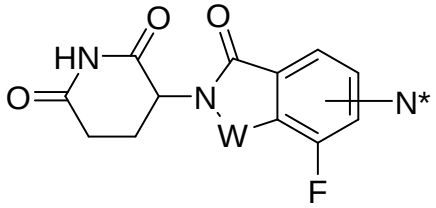
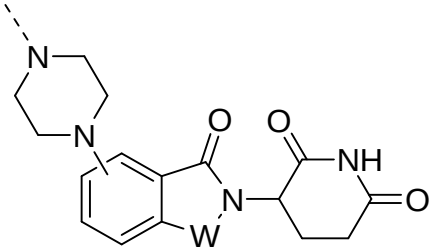
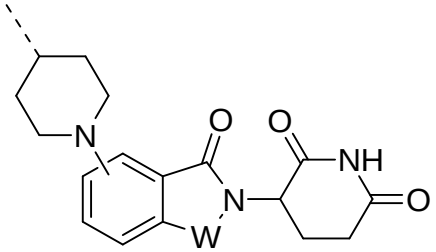
el grupo enlazador químico se sustituye opcionalmente con un halógeno;

N* es un átomo de nitrógeno que está unido covalentemente o compartido con el CLM o el PTM; y cada m, n, o, p, q y r de L es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, ,11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20.

[0598] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, uno o más de:

(a) el CLM está representado por:

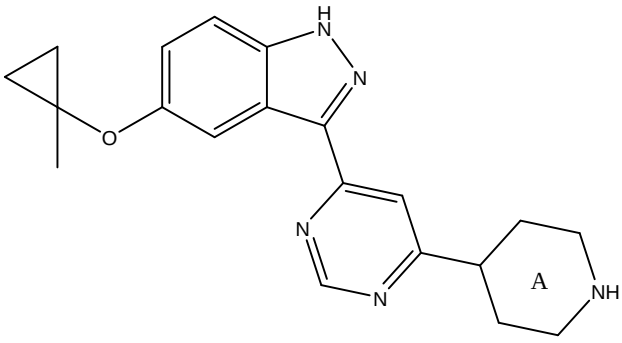
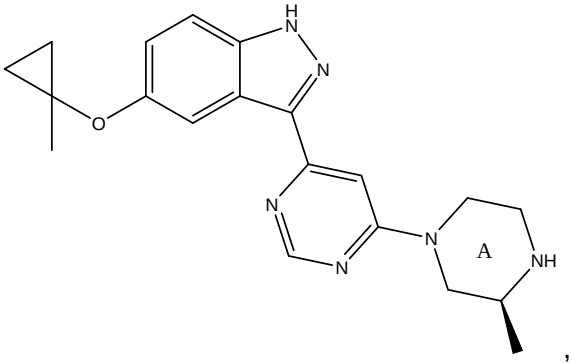

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

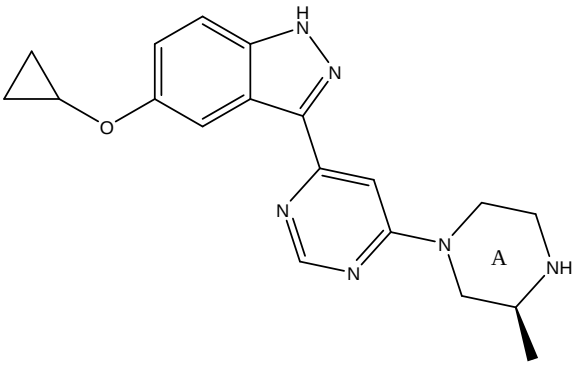

,

,

,

,

,

,

,

o

, en donde:

del ULM indica el punto de unión con la L; y

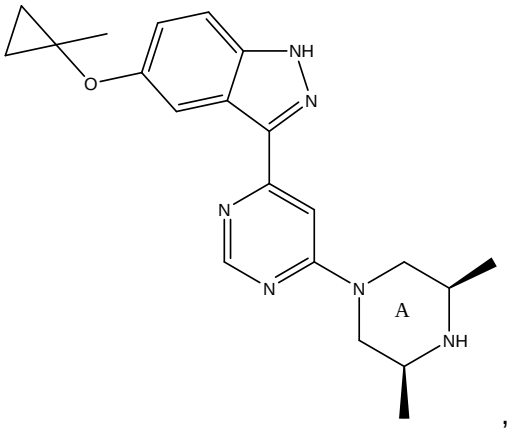
N* es un átomo de nitrógeno que se comparte con L;

(b) el PTM está representado por:

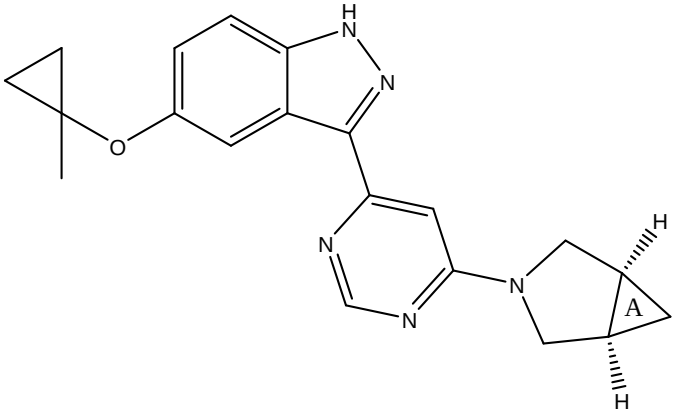

,

,


H
N
N
O
N
N
N
A
NH

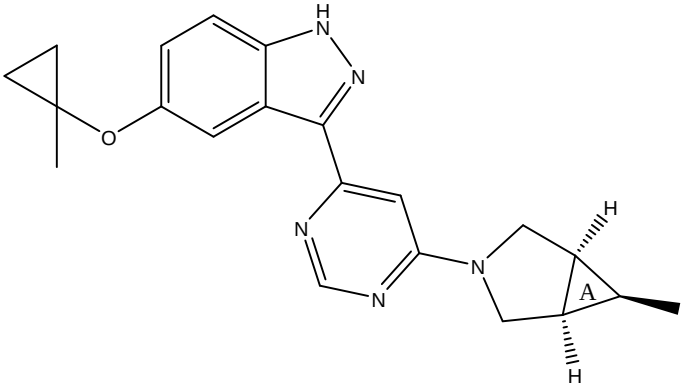
,


NH
N
O
N
N
N
A
NH

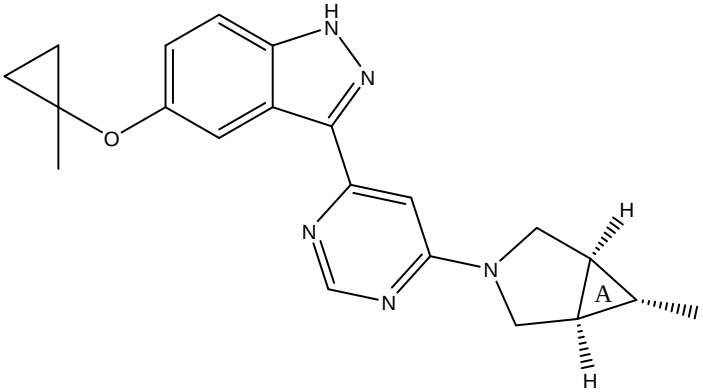
,


H
N
N
O
N
N
N
A
H
H

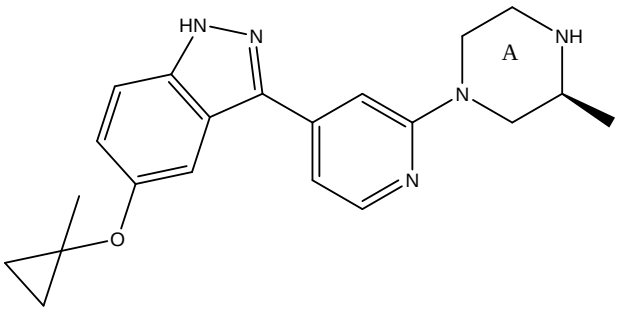
,


H
N
N
O
N
N
N
A
H
H

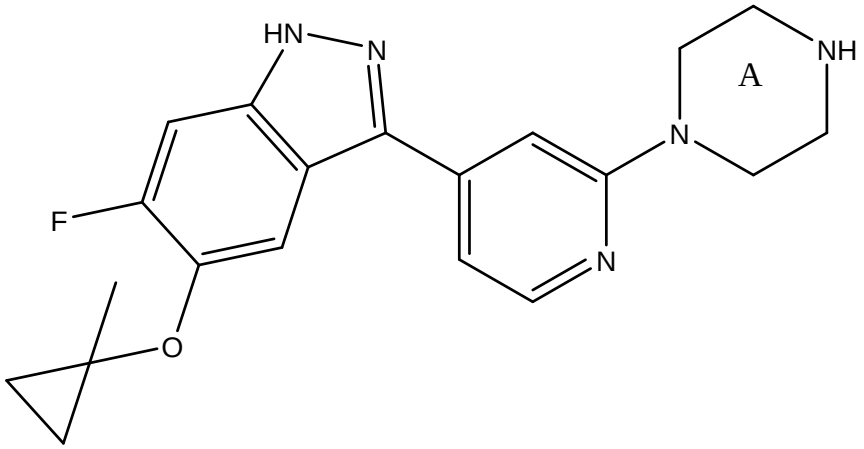
,


H
N
N
O
N
N
N
A
H
H

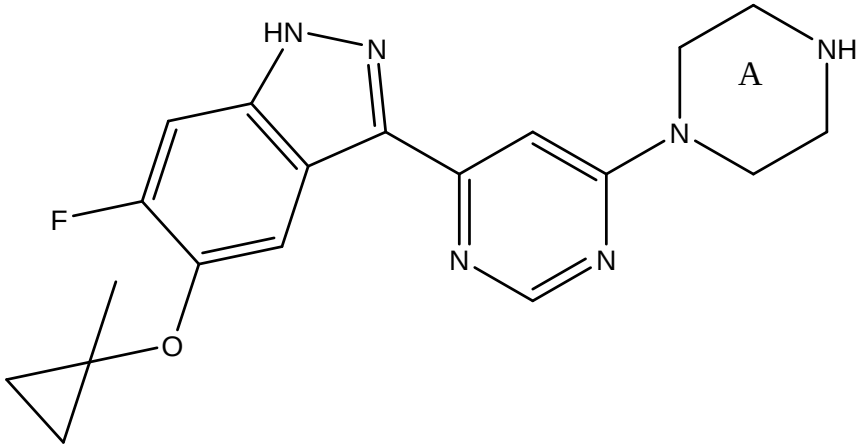
,


HN
N
A
NH
N
N
O

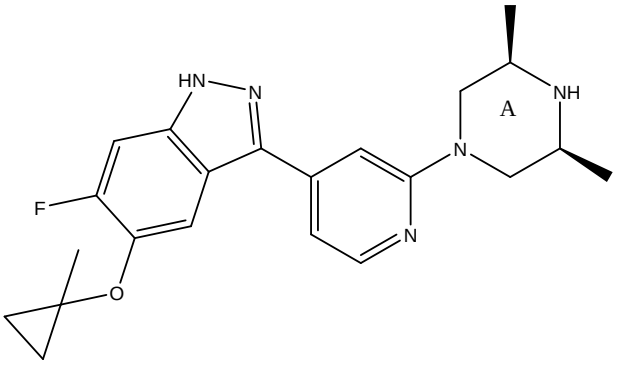
,


HN
N
A
NH
N
F
N
O

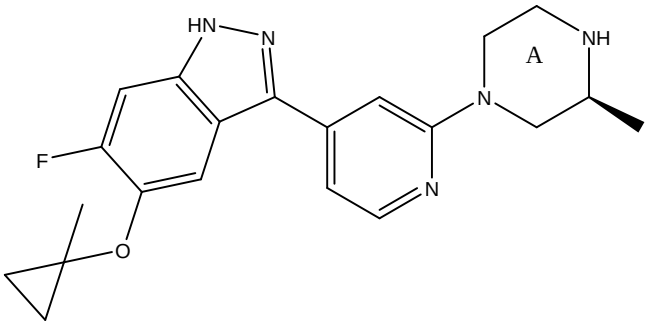
,


HN
N
A
NH
N
F
N
N
O

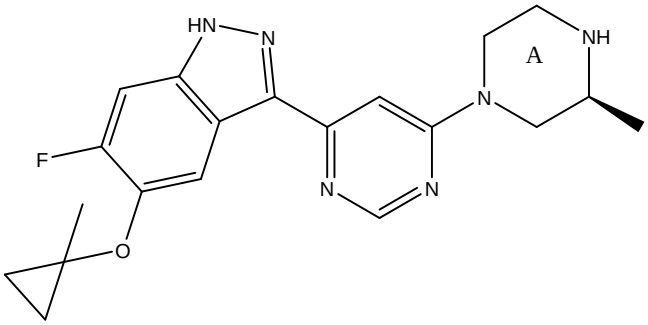
,


HN
N
A
NH
N
F
N
O

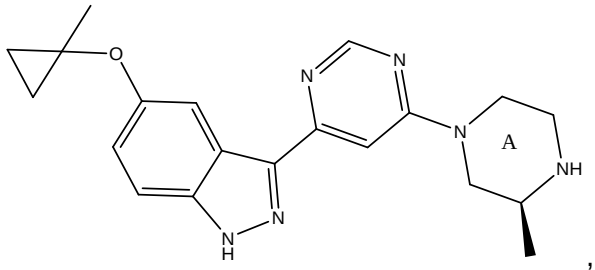
,


HN
N
A
NH
N
F
N
O

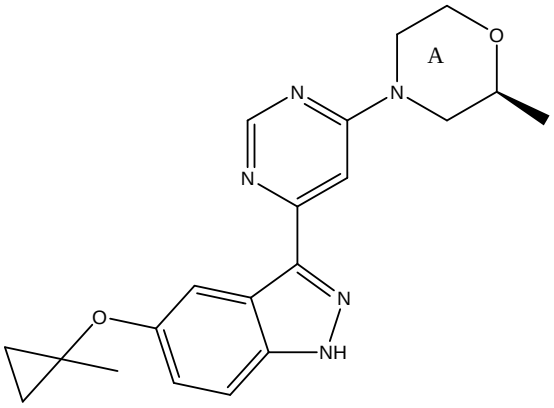
,


HN
N
A
NH
N
F
N
N
O

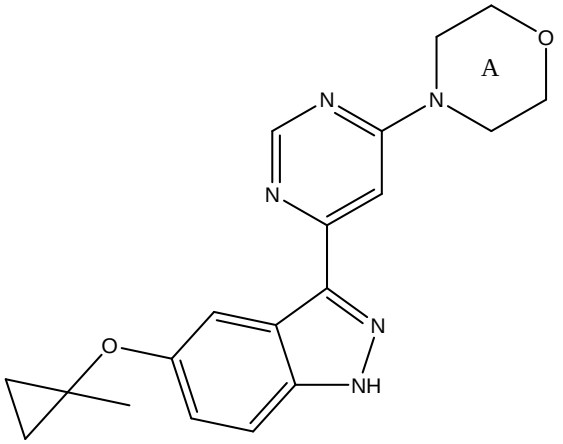
,


O
N
N
N
A
NH
N
H

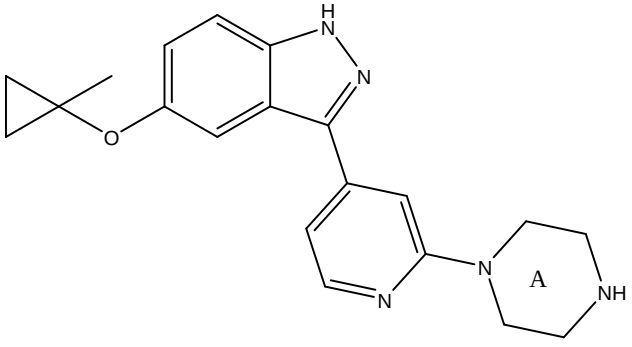
,


A
O
N
N
N
N
O
N
NH

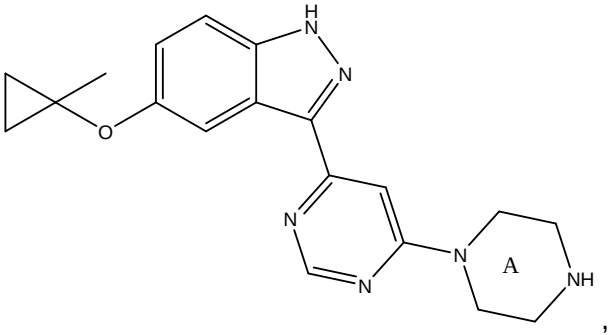
,


A
O
N
N
N
N
O
N
NH

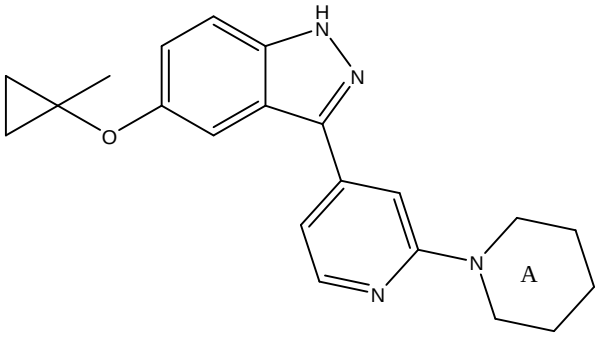
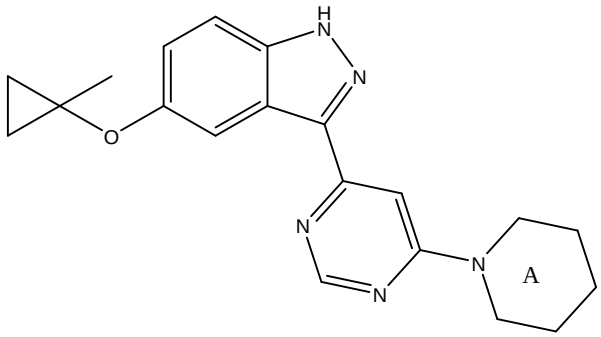
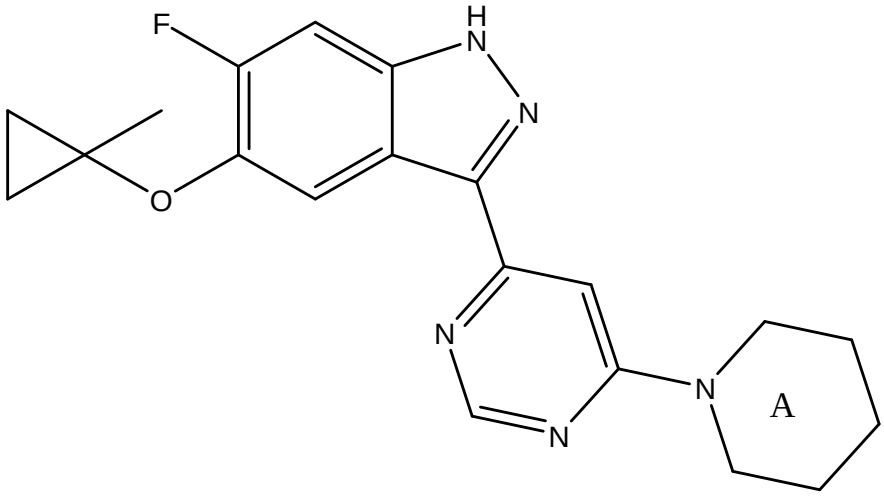
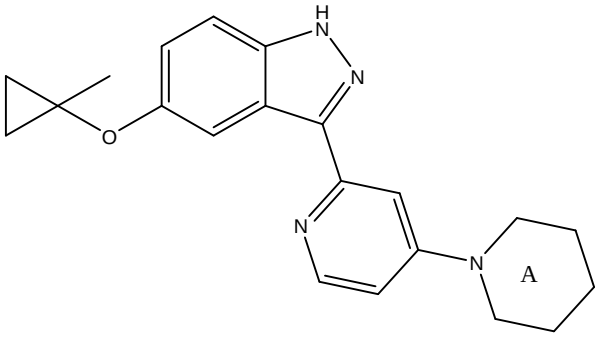
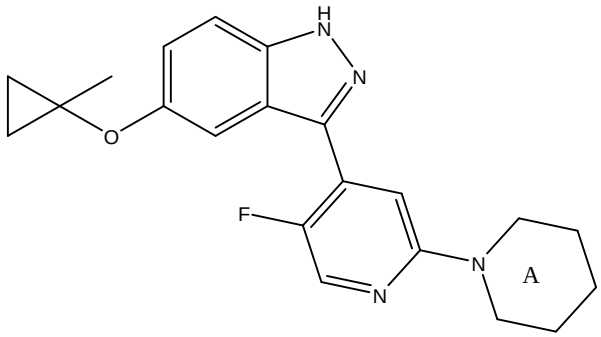
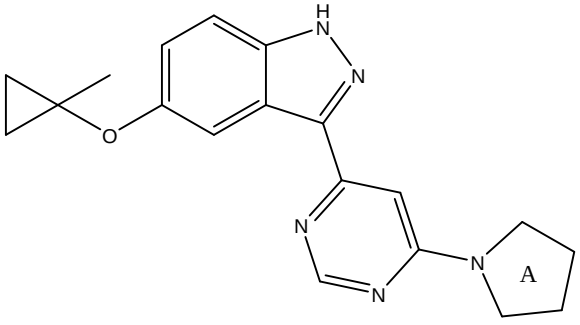
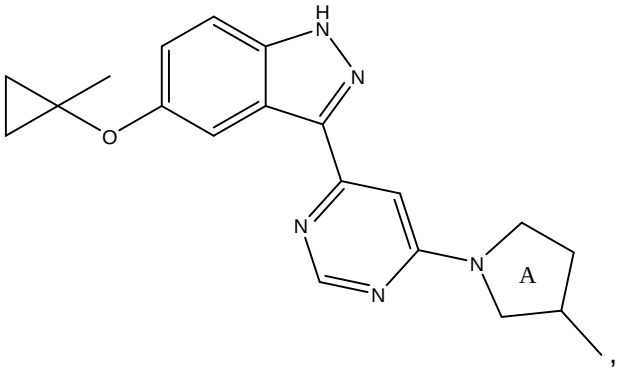
,

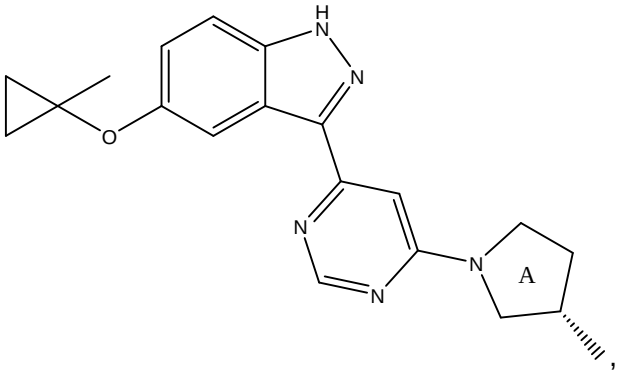
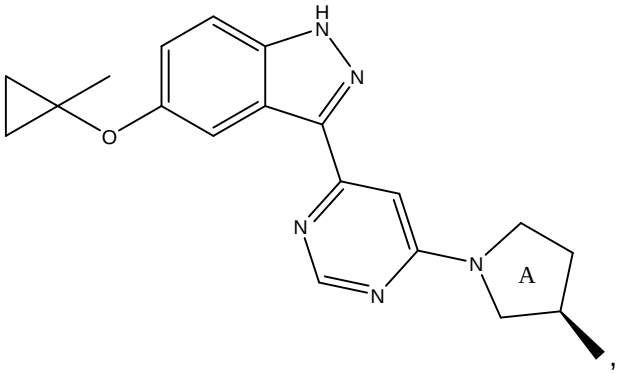
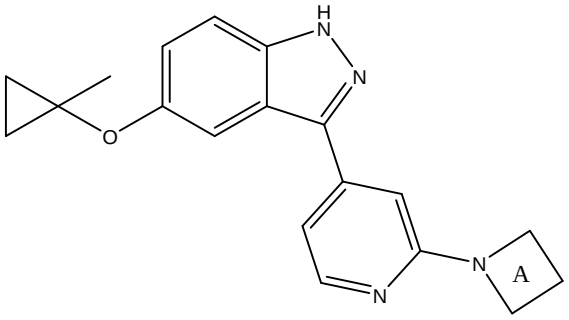
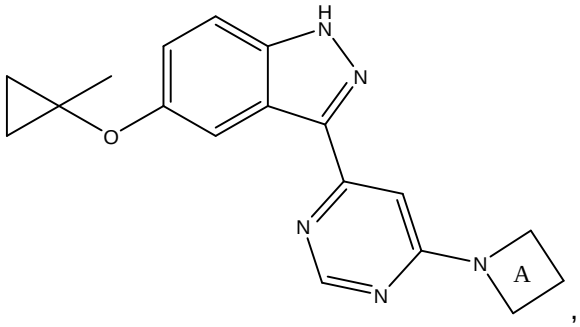
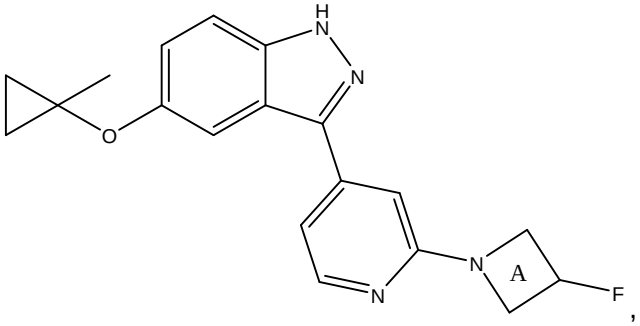
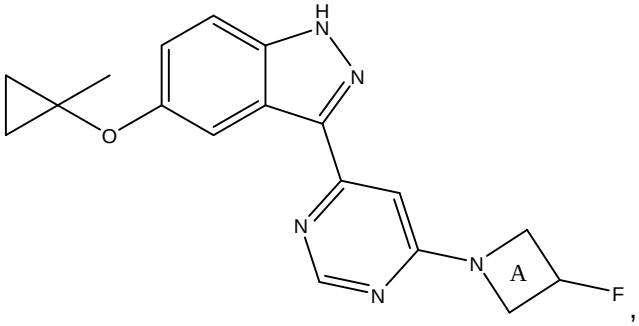
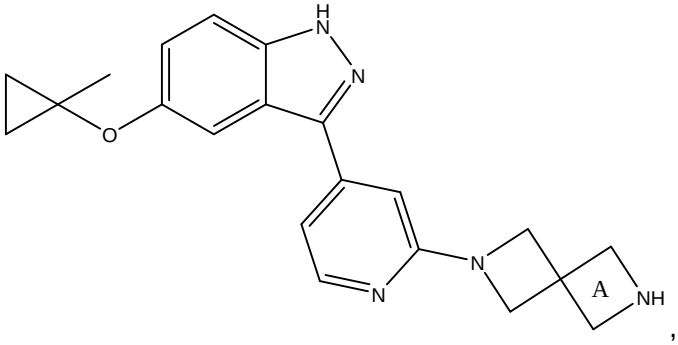
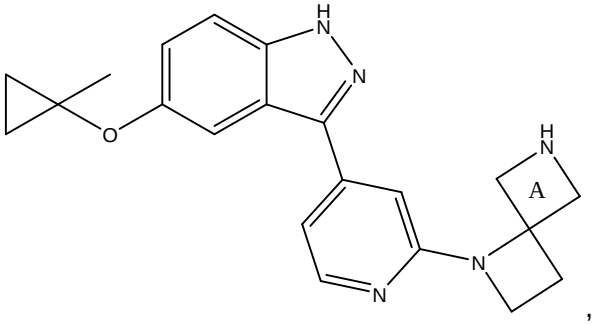

H
N
N
O
N
A
NH

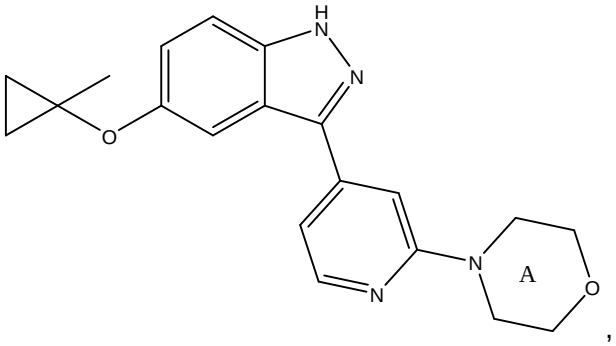
,

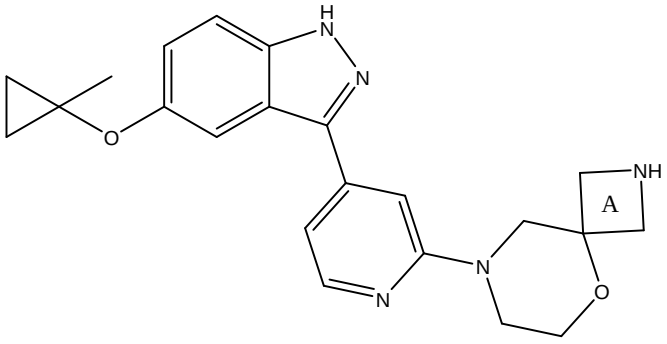

H
N
N
O
N
A
NH

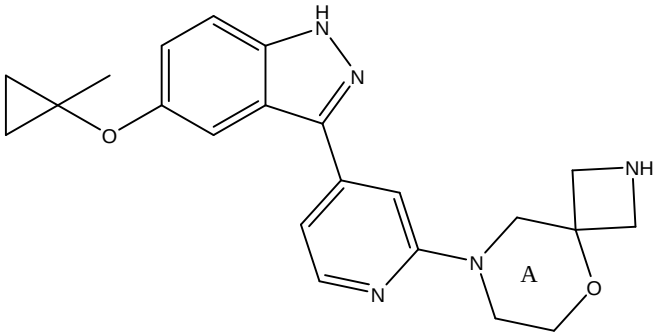
,

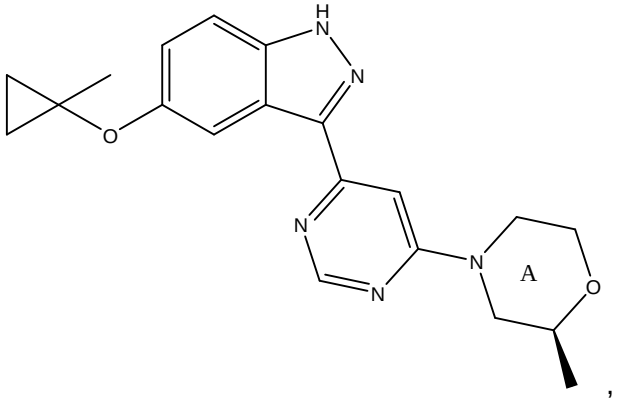

,

,

,

,

,

,

,

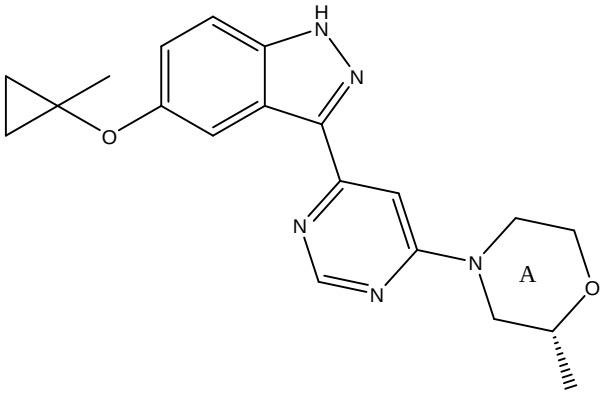

,

,

,

,

,

,

,

,

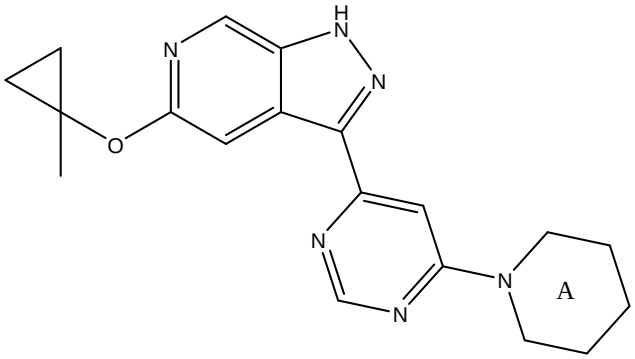

,


,


,

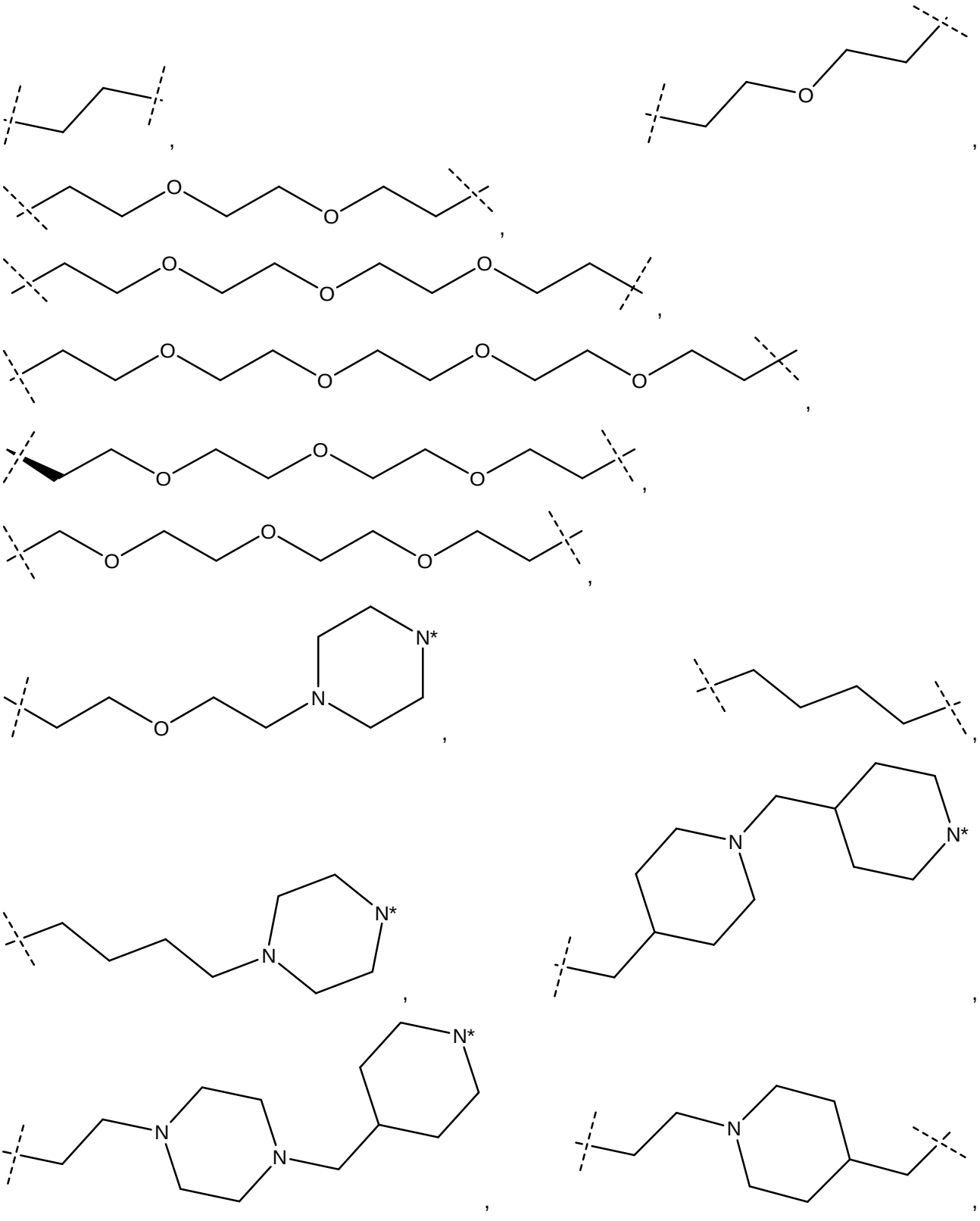

,

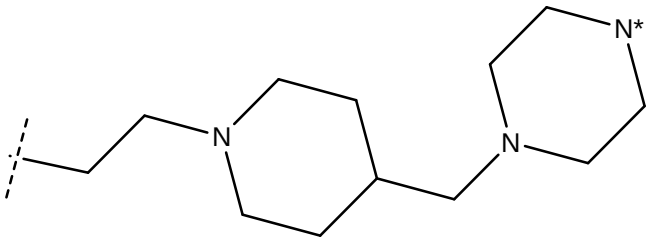

y


,

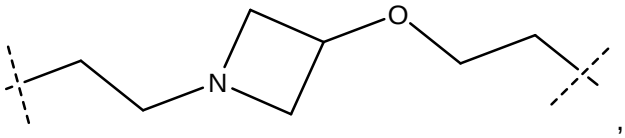
en donde la PTM está unida covalentemente a la L a través de un átomo de heterocicloalquilo A o un sustituyente de este;

(c) L es un grupo enlazador (L) que se selecciona de:

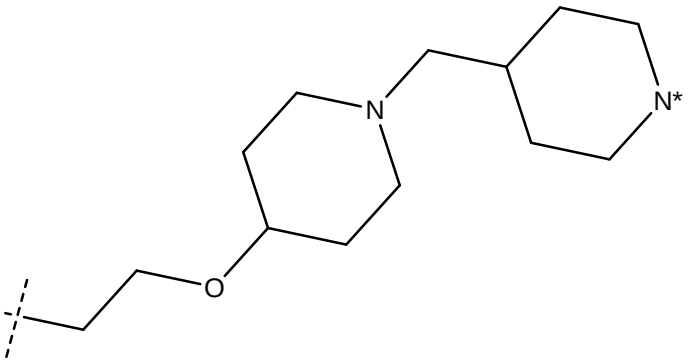



N*
N
N

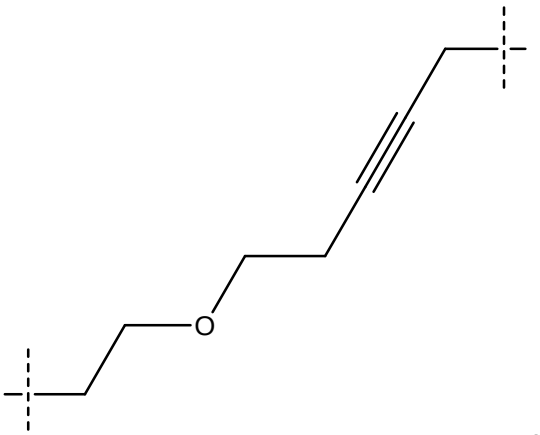
,


O
N

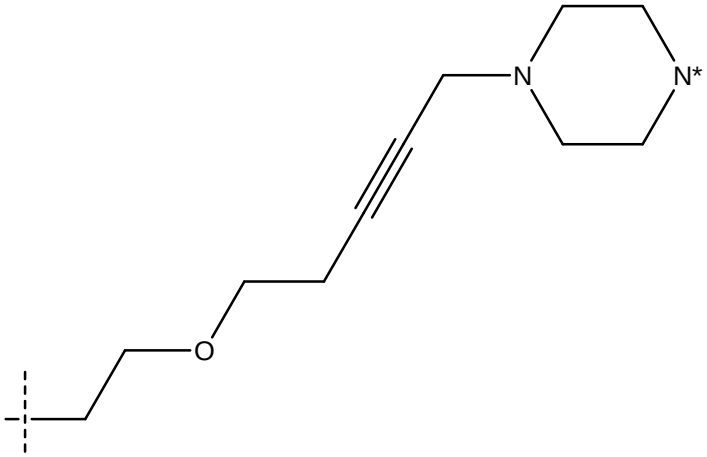
,


N*
N
O

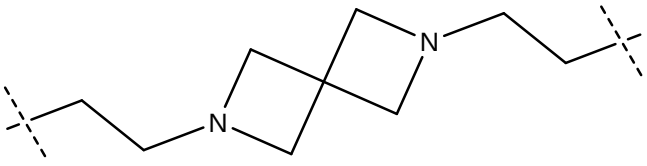
,


O

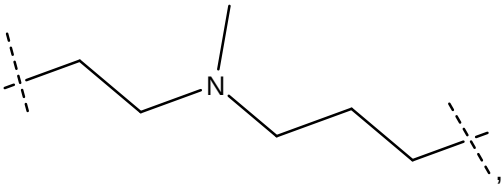
,


N*
N
O

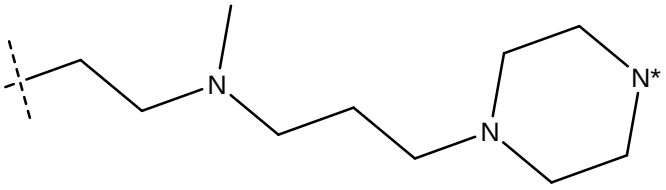
,


N
N

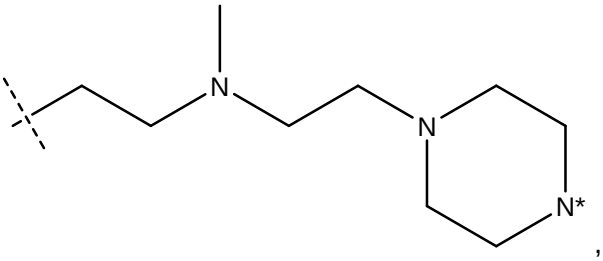
,


N

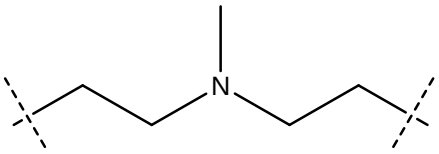
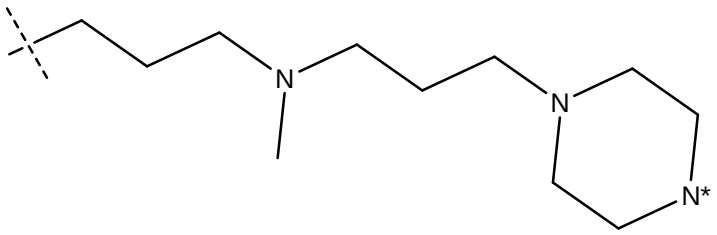
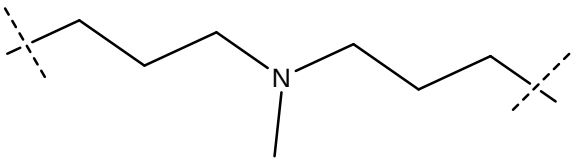
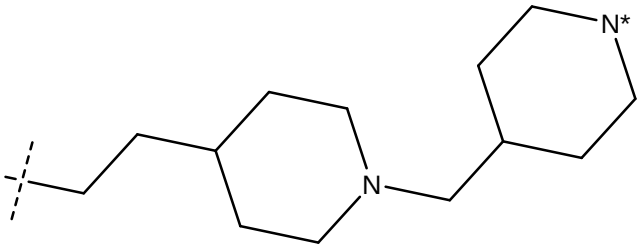
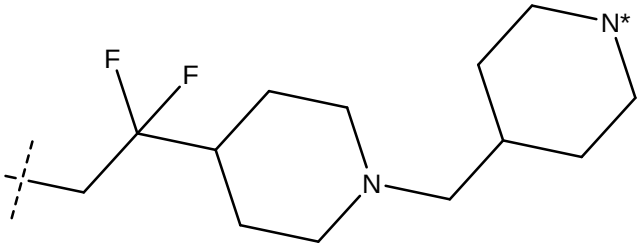
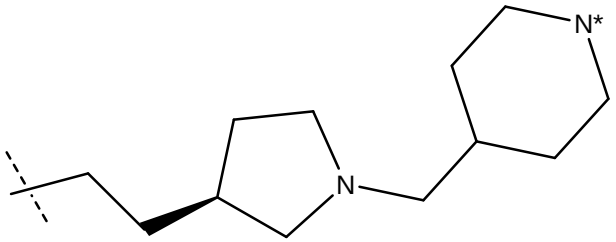
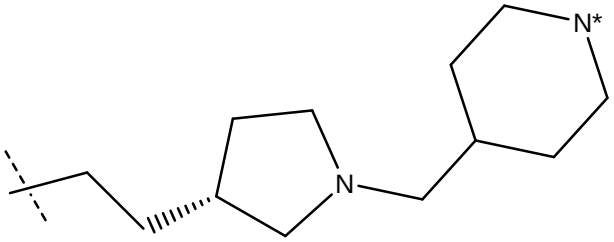
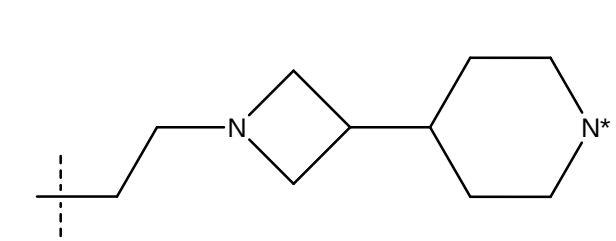
,

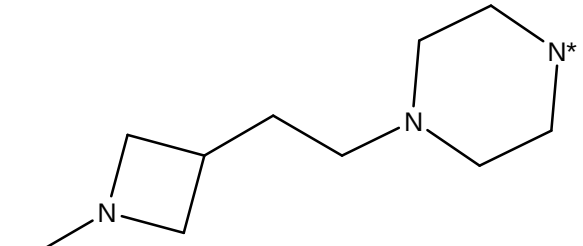
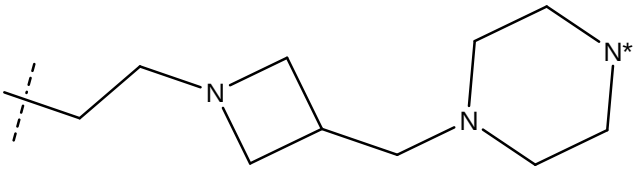

N*
N
N

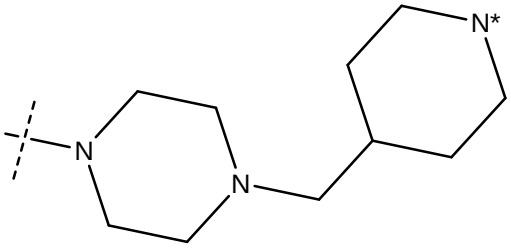
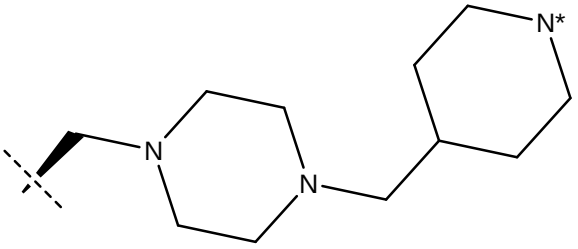
,

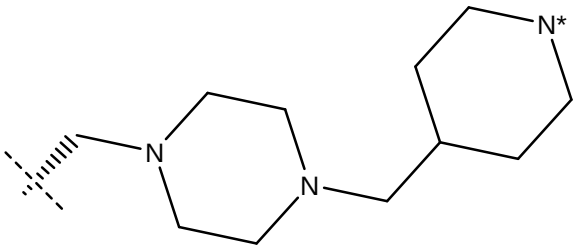
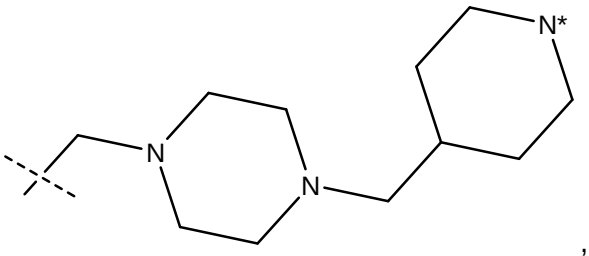
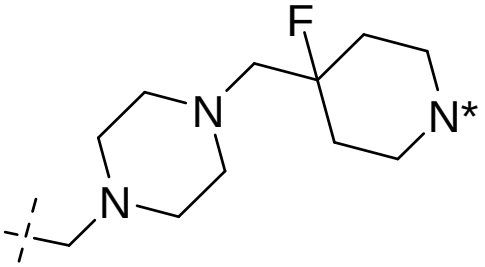
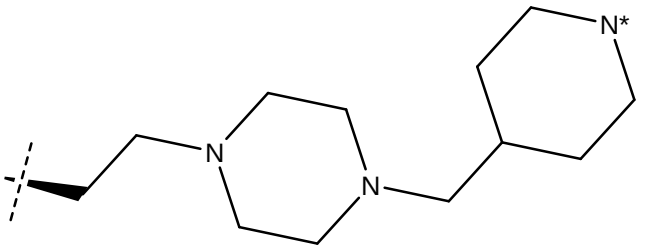
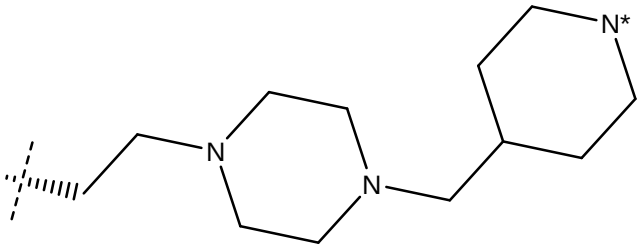
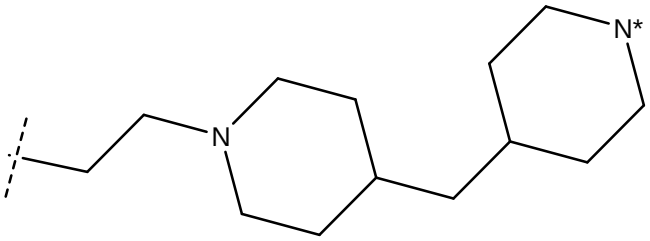
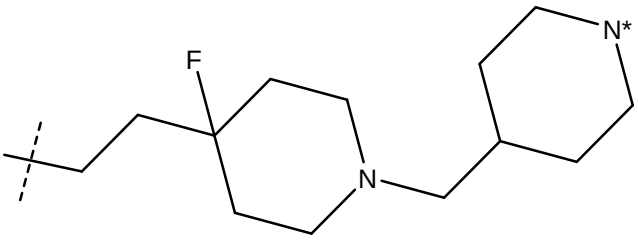
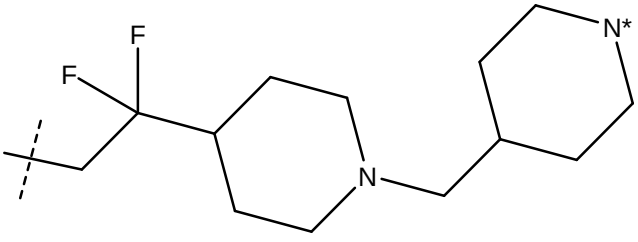

N
N
N*

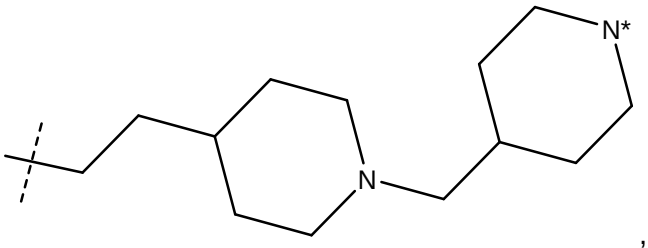
,

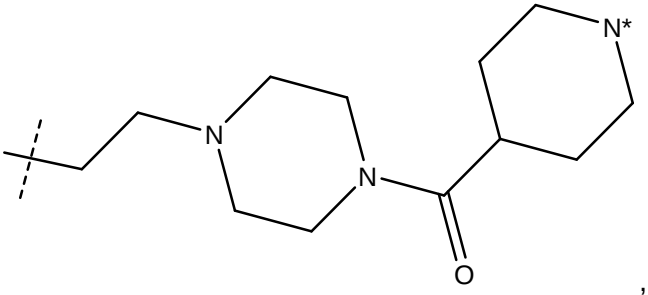









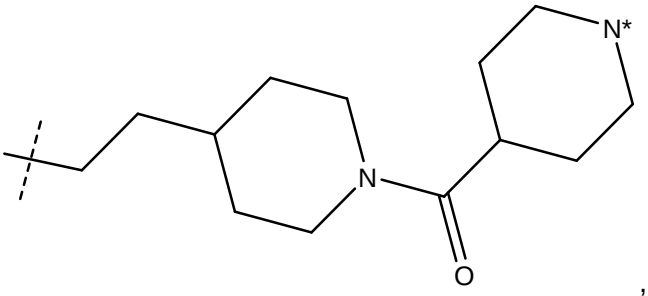



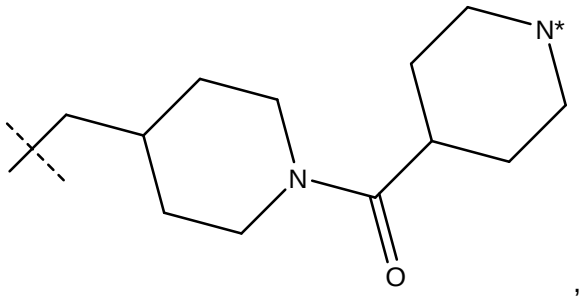



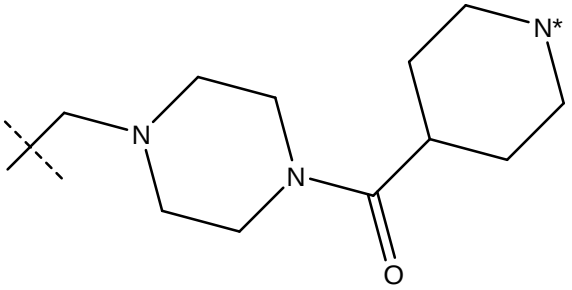

N*
N
N
,

N*
N
N
,

F
N
N*
N
,

N*
N
N
,

N*
N
N
,

N*
N
,

F
N*
N
,

F
F
N*
N
,

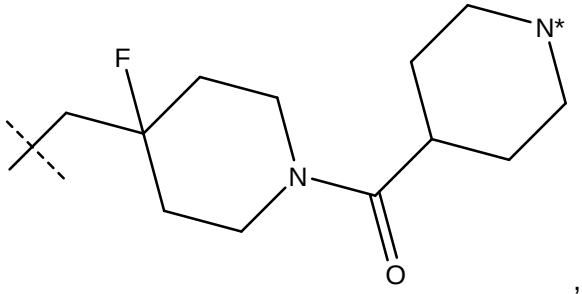

N*
N
,

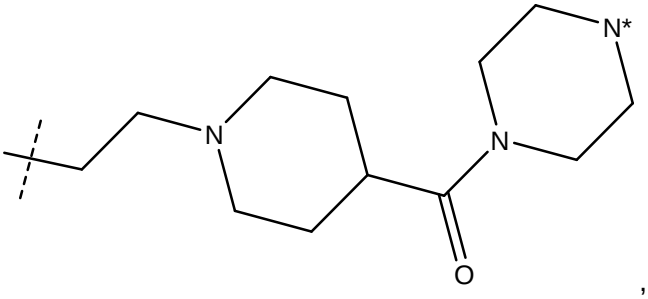

N*
N
N
O
,

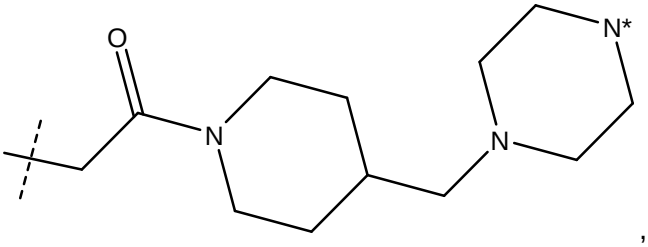

N*
N
O
,

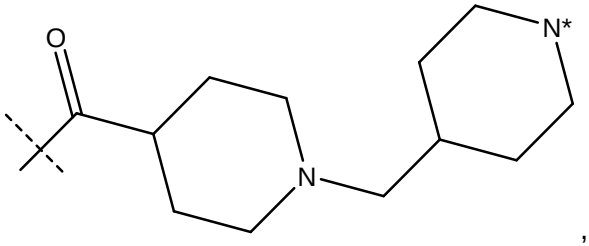

N*
N
O
,

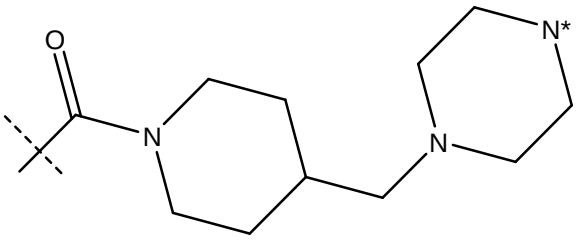
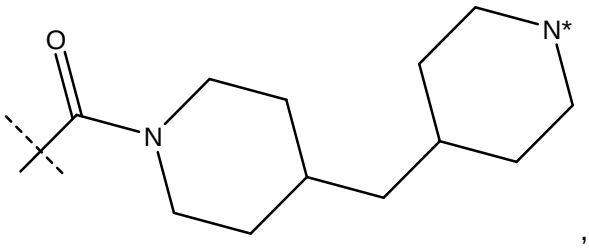
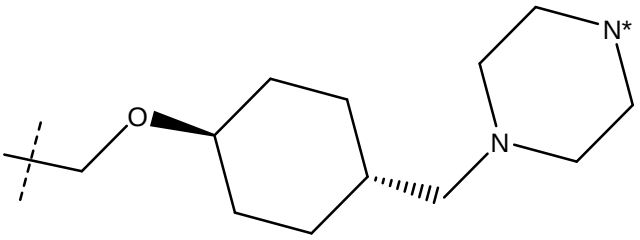
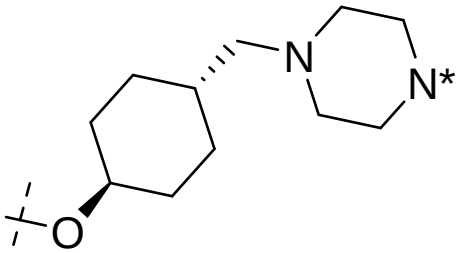
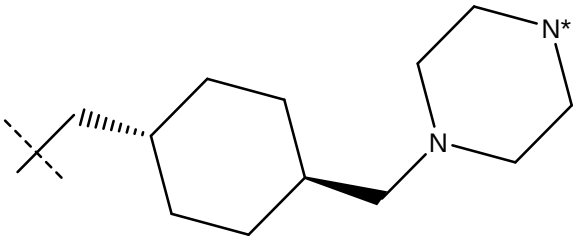
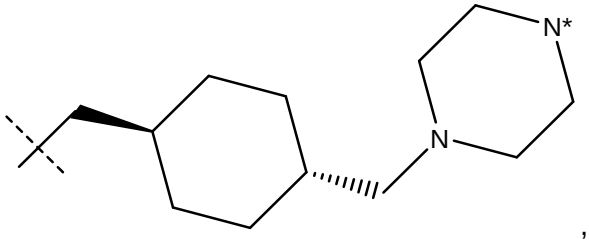
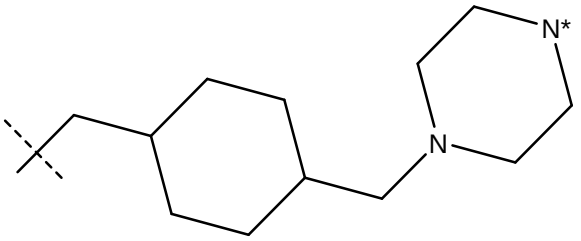
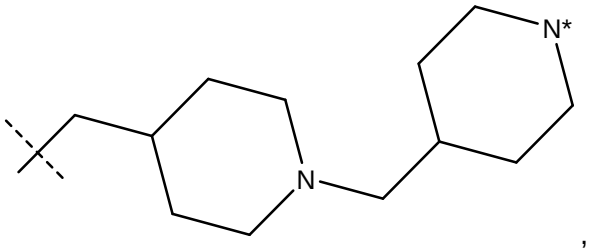
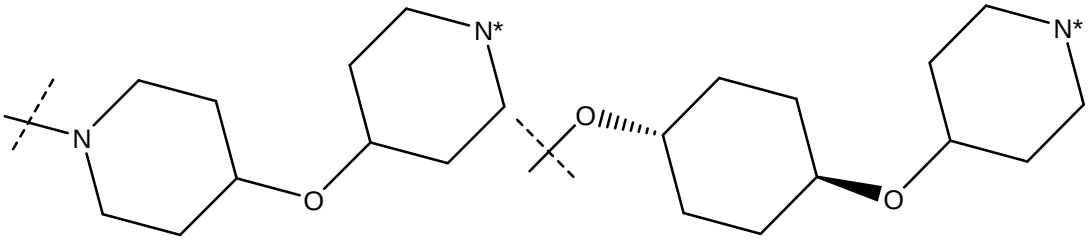
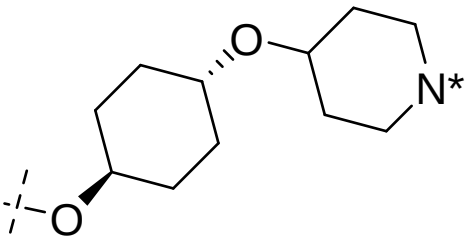
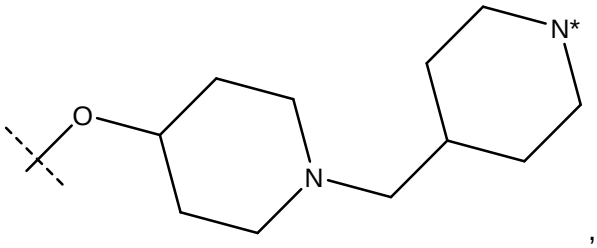

N*
N
N
O
,

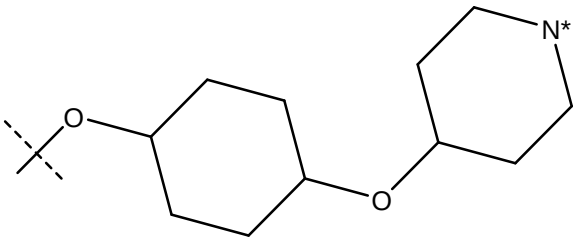
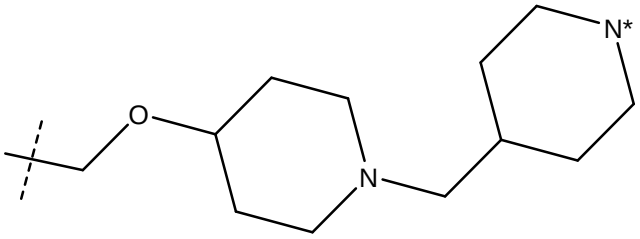
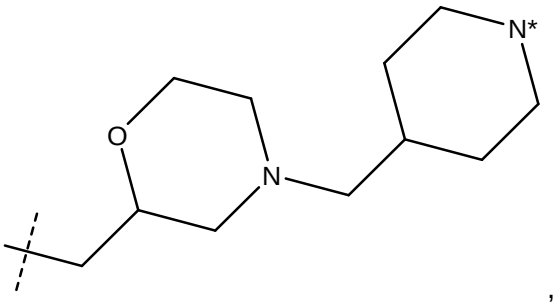
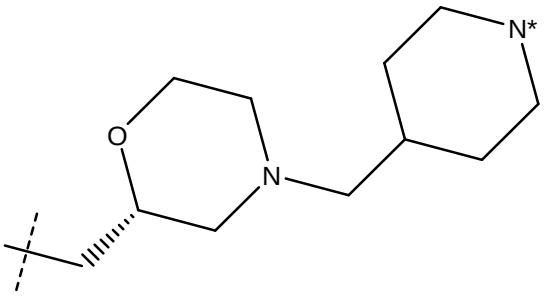
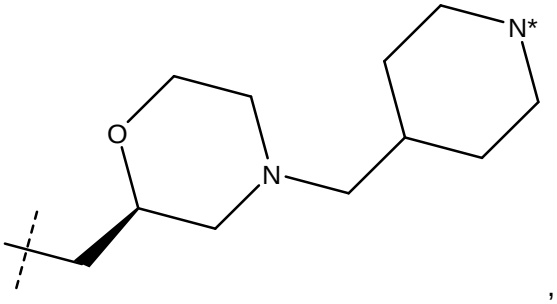
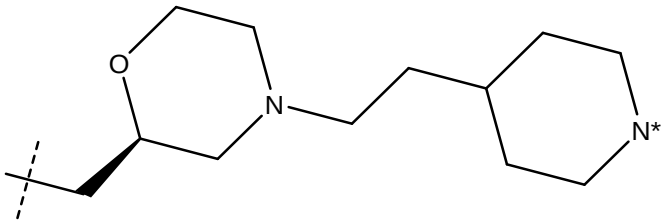
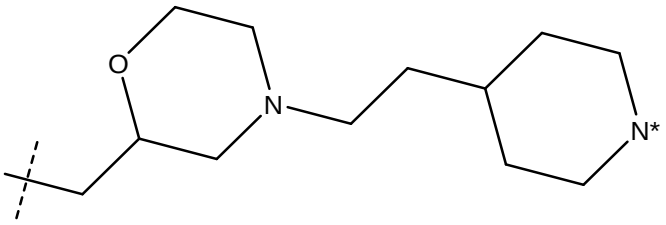
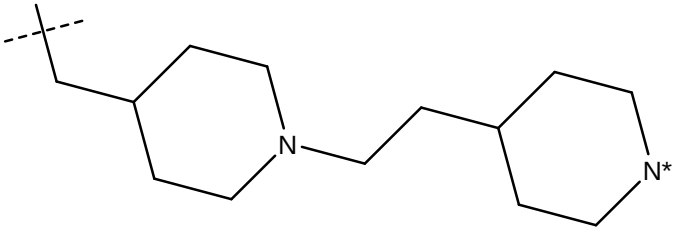
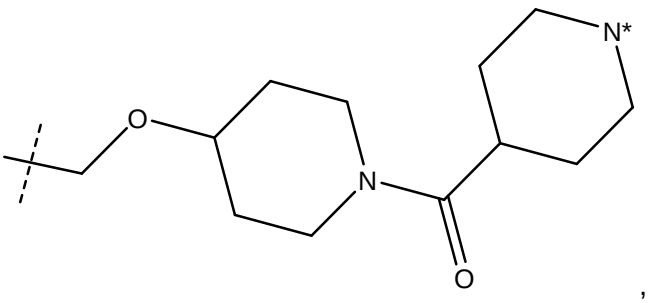
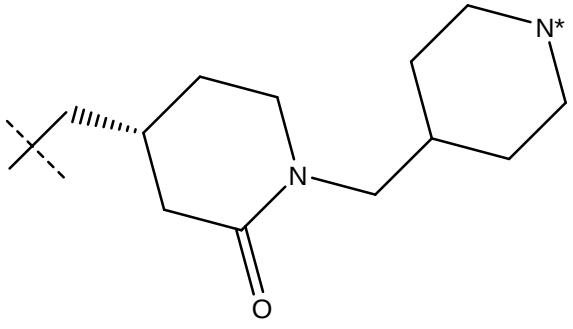

N*
F
N
O
,

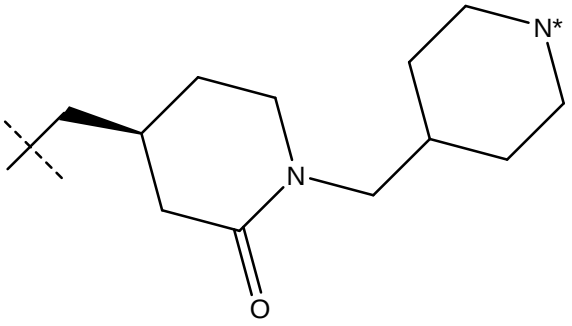
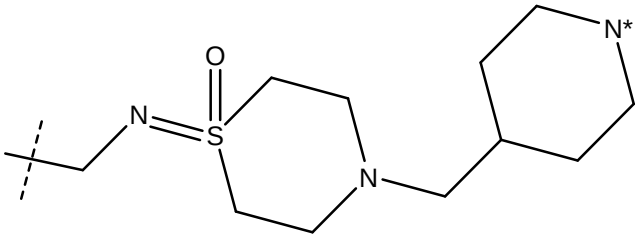
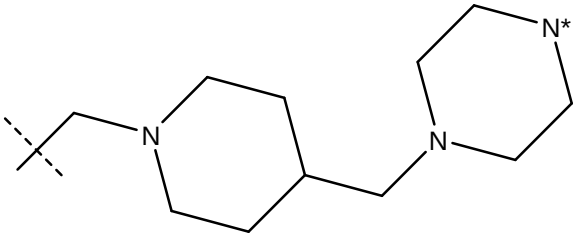
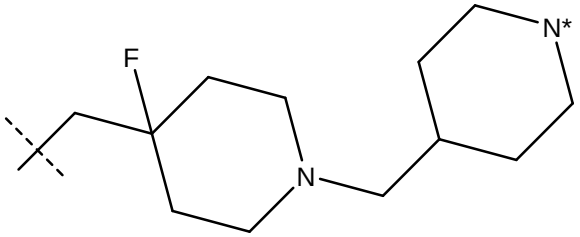
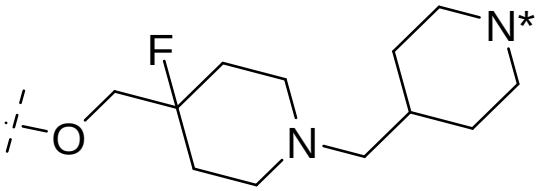
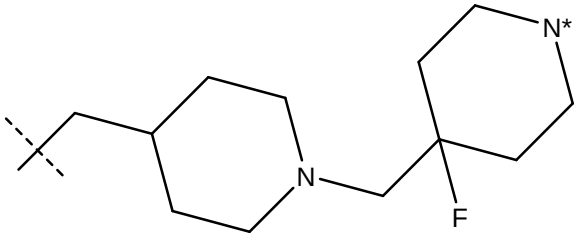
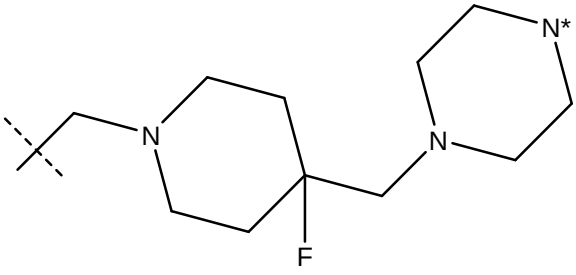
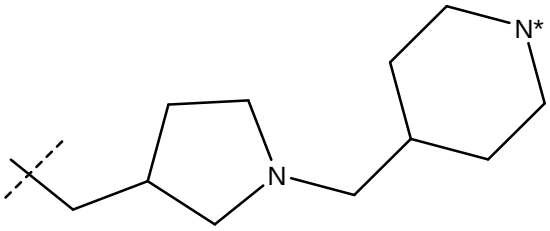
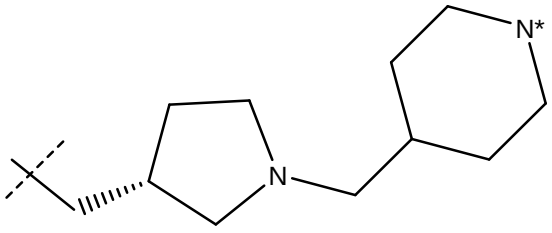
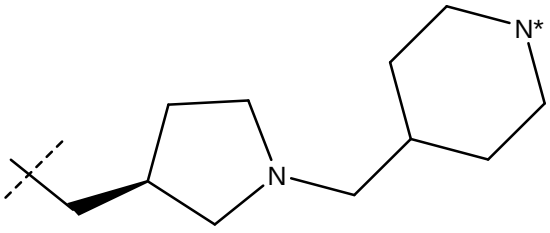
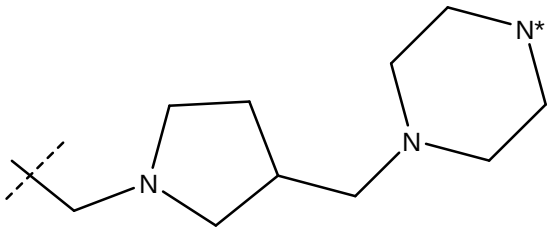
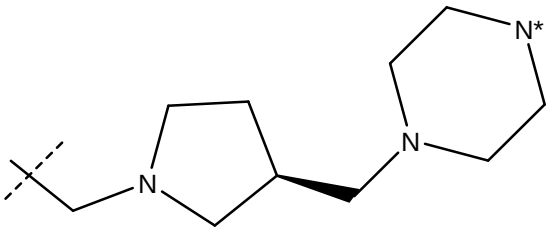

N*
N
N
O
,


O
N*
N
N
,


O
N*
N
,

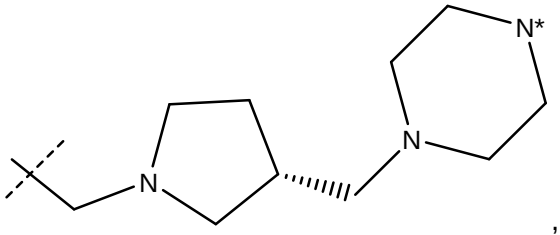
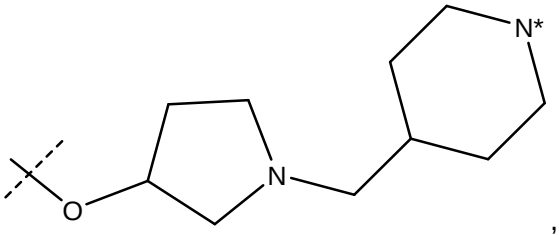
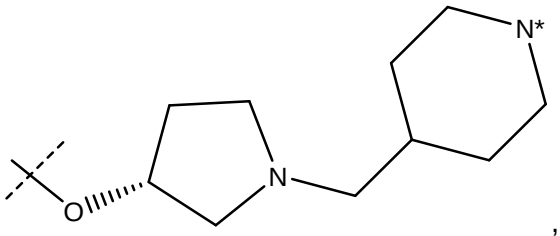
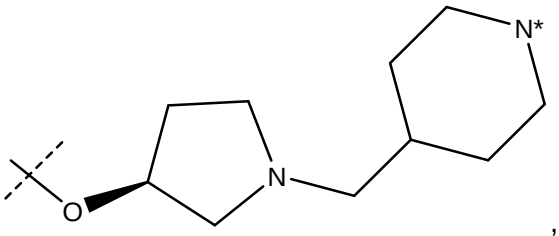
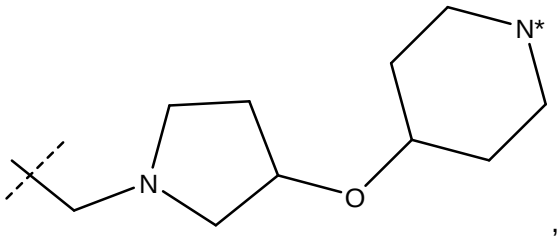
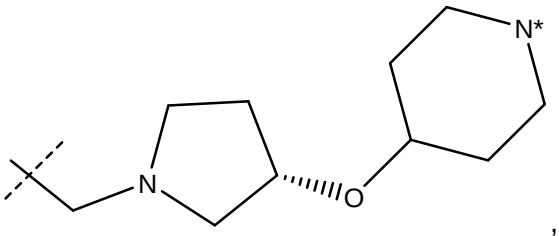
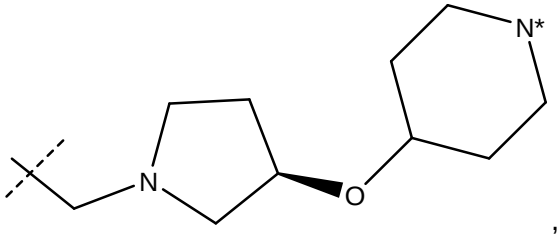
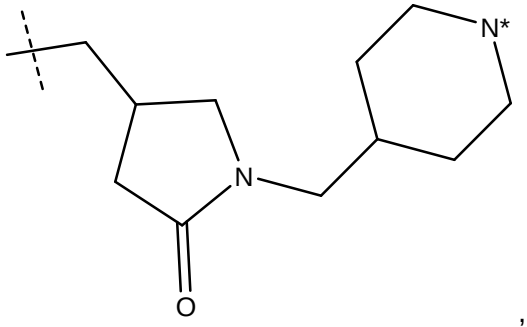
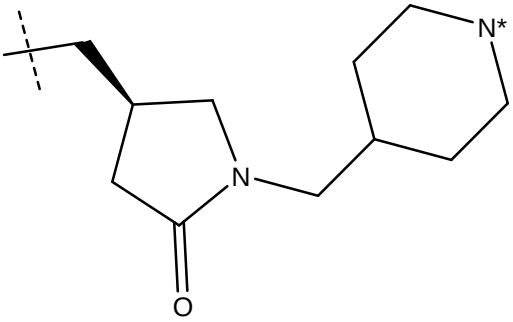
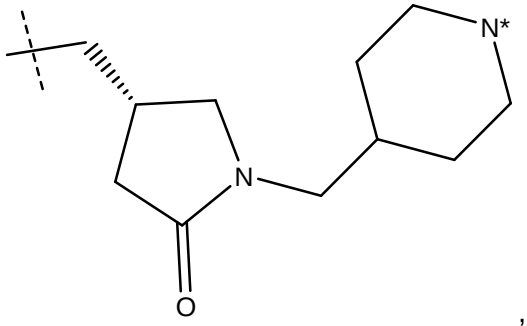
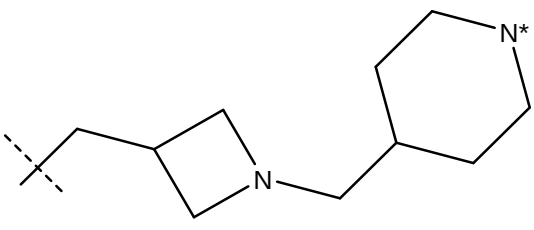
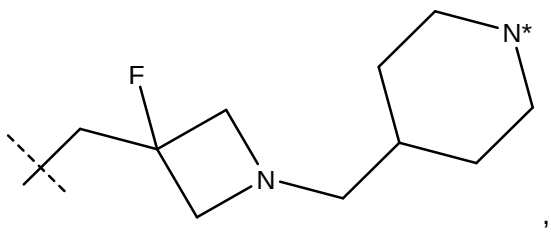

,

,

,

,

,

,

,

,

5
,

,

,

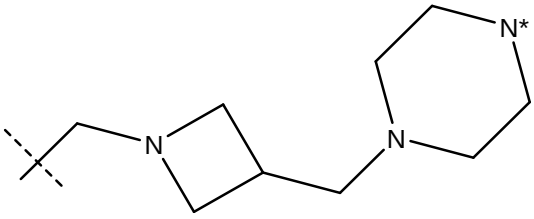
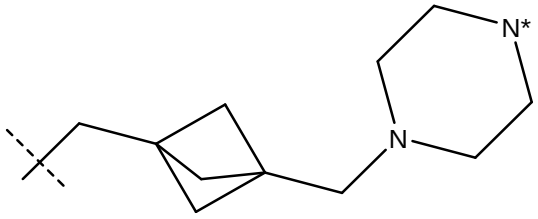
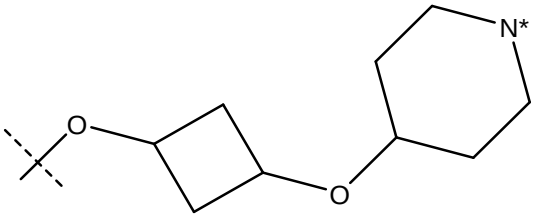
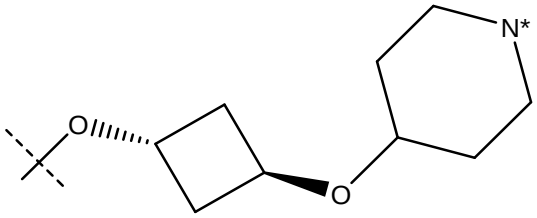
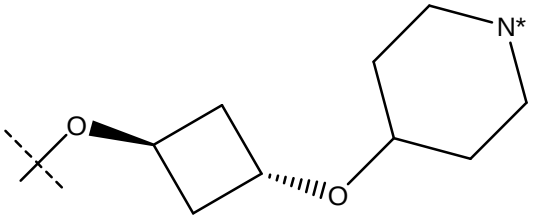
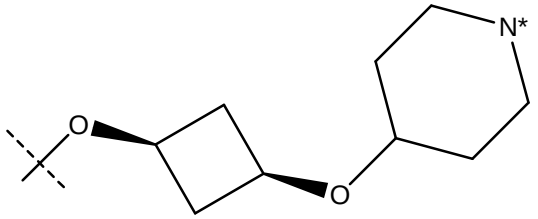
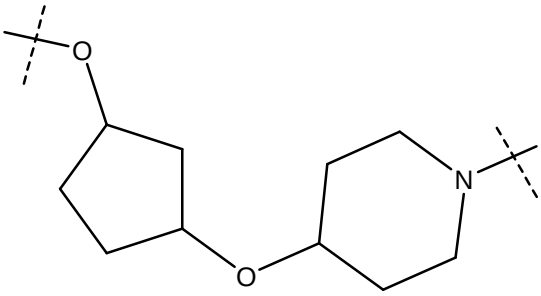
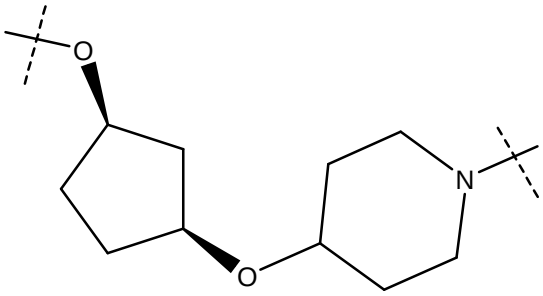
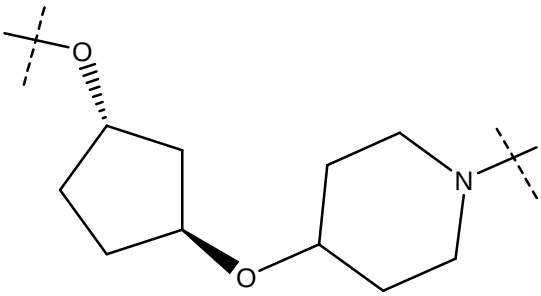
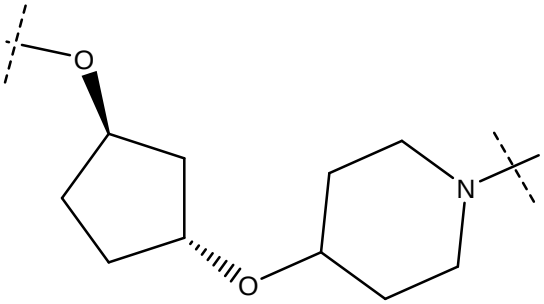
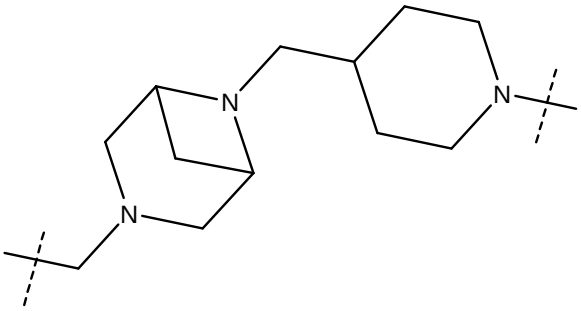
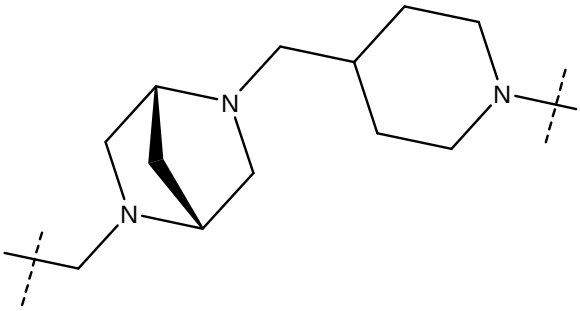

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

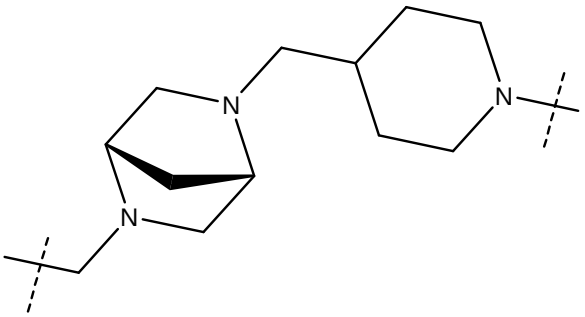
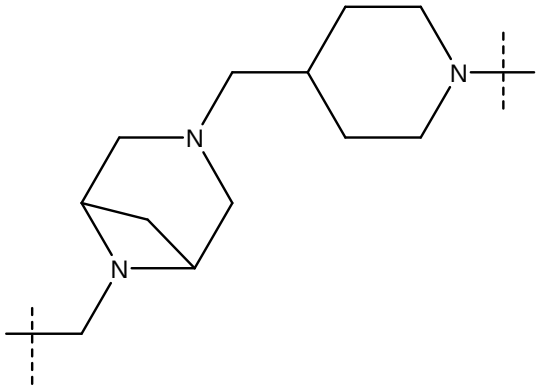
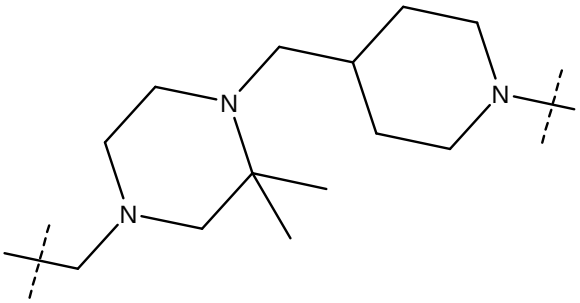
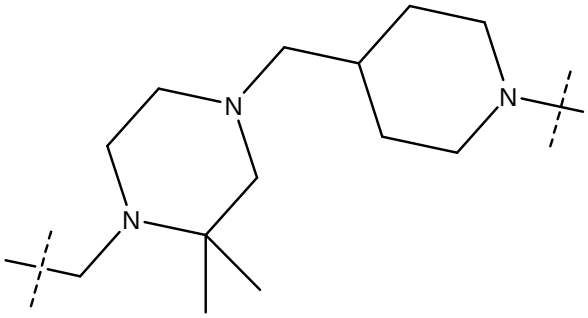
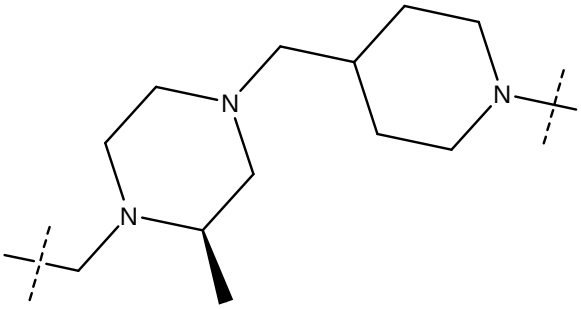
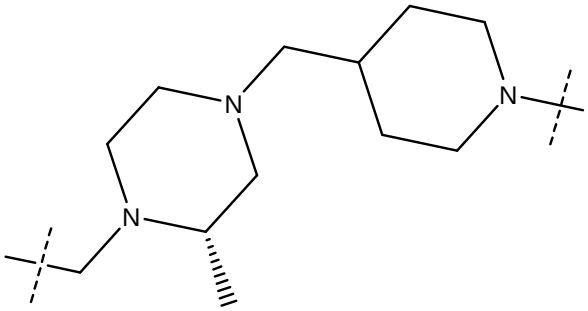
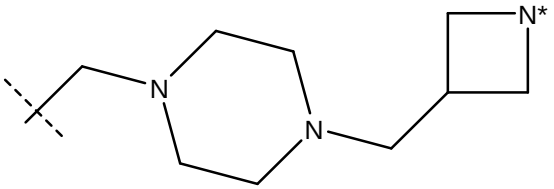
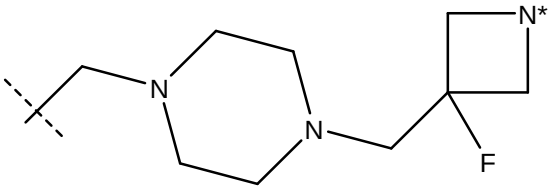
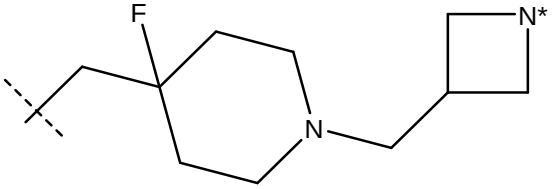
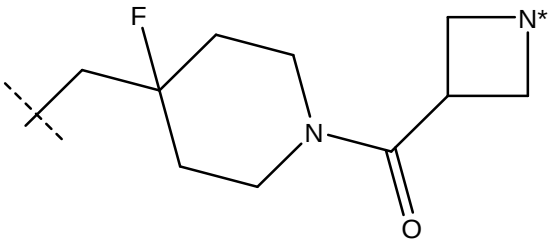
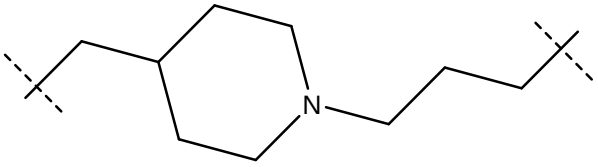
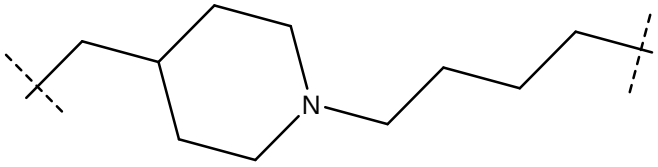

N*
N
O
,

N*
O
N
S
N
,

N*
N
N
,

N*
F
N
,

N*
F
O
N
,

N*
N
F
,

N*
N
N
F
,

N*
N
,

N*
N
,

N*
N
,

N*
N
,

N*
N
,

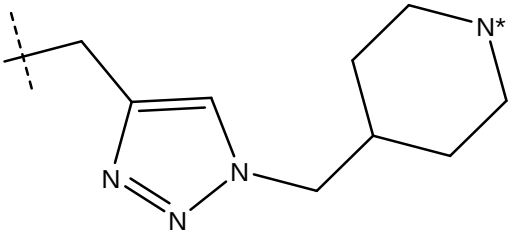
N*
N
N
,

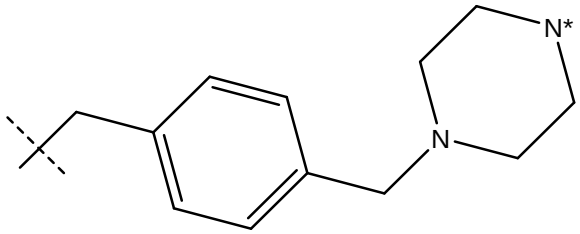
N*
N
N
,

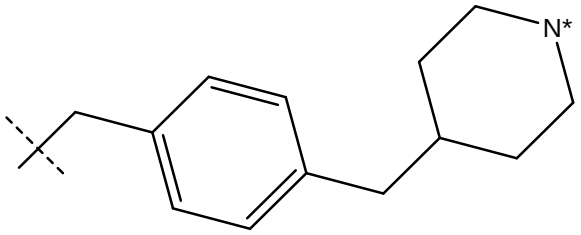

N*
N
N
,

N*
N
O
,

N*
N
O
,

N*
N
O
,

N*
N
O
,

N*
N
O
,

N*
N
O
,

N*
N
O
,

N*
N
O
,

N*
N
O
,

N*
N
,

N*
F
N
,

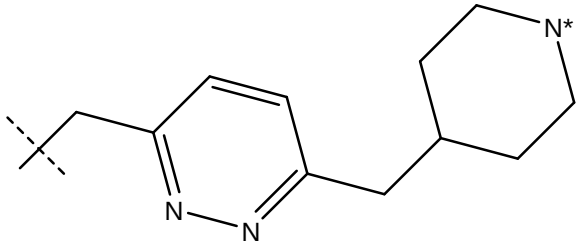

N*
N
N
,

N*
N
,

N*
O
O
,

N*
O
O
,

N*
O
O
,

N*
O
O
,

O
N
O
,

O
N
O
,

O
N
O
,

O
N
O
,

N
N
N
,

N
N
N
,

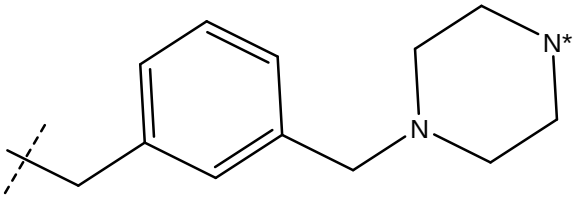













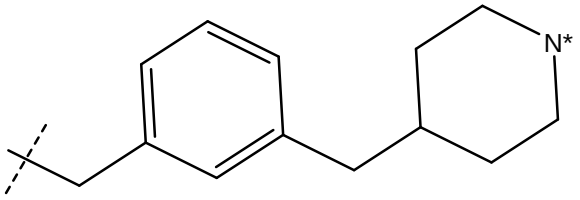


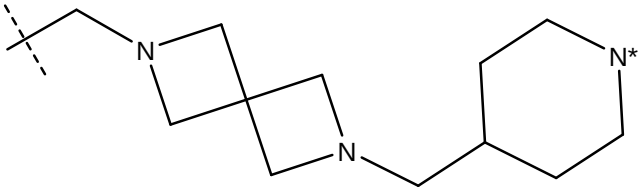
,


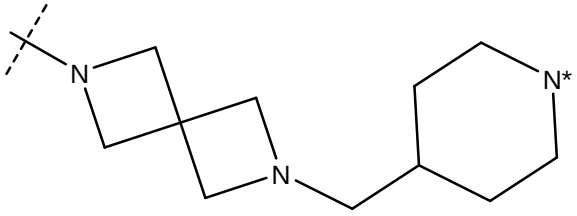
,


,


,


,


,


y


,

en donde:

N* es un átomo de nitrógeno que está unido covalentemente o compartido con el CLM o el PTM; y

 y  representaron el punto de unión al CLM o al PTM; o

(d) una combinación de estos.

[0599] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, una o más de las PTM es una PTM que se selecciona de los compuestos 52-288, la CLM es una CLM que se selecciona de los compuestos 52-288 y la L es una L que se selecciona de los compuestos 52-288.

[0600] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, uno o más de:

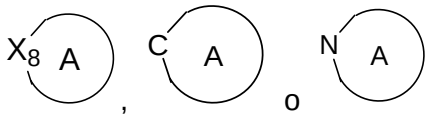
G es H o alquilo C_{1-6} lineal o ramificado no sustituido o sustituido;

A es H o alquilo C_{1-6} lineal o ramificado no sustituido o sustituido;

R es un enlace, H, O, -CONR'R", -C(=O)R', -OR', -NR'R", alquilo C_{1-6} lineal o ramificado no sustituido o sustituido, grupo alcoxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, -Cl, -F, -Br, $-CF_3$ o -CN, en donde un R está unido covalentemente al L;

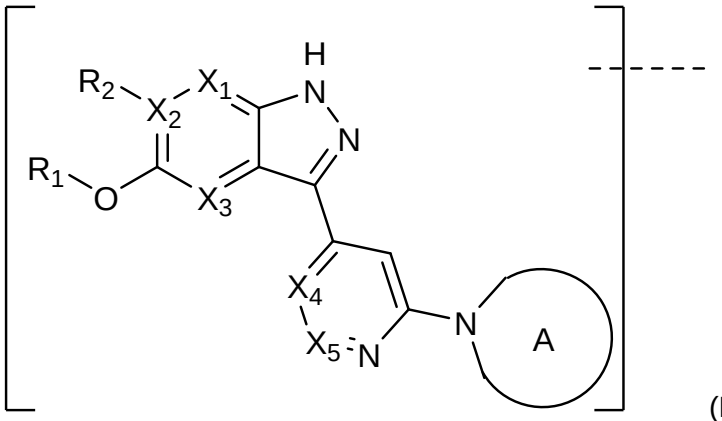
R' y R" se seleccionan independientemente de un enlace, H y alquilo opcionalmente sustituido con

C_{1-6}; y

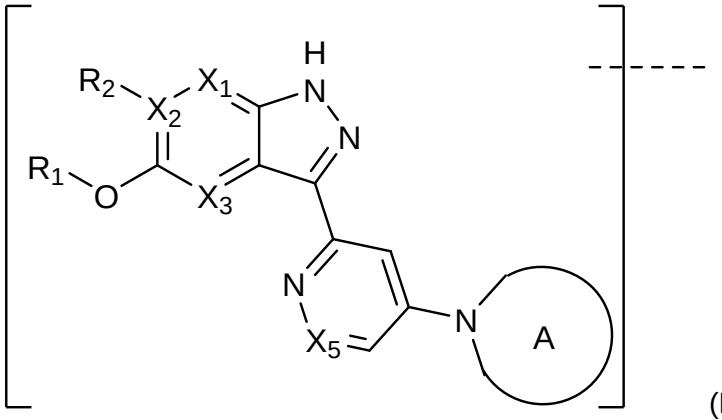


es un cicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 4 (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos, bicicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido, biheterocicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 4 (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos, espirocicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido o espiroheterocicloalquilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 4 (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) heteroátomos, en donde los heteroátomos se seleccionan independientemente de N, O y S.

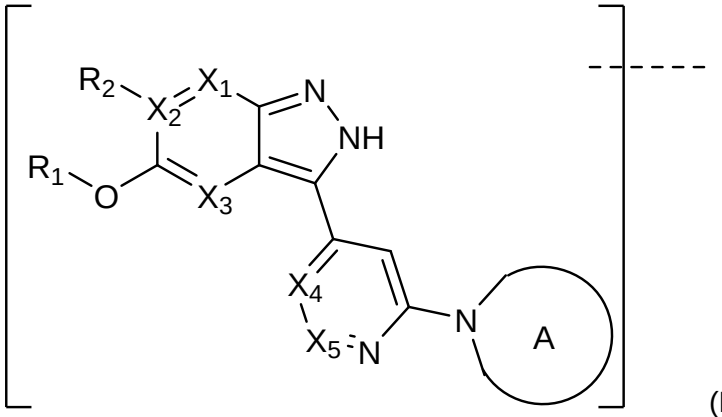
[0601] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, la PTM tiene la estructura química:



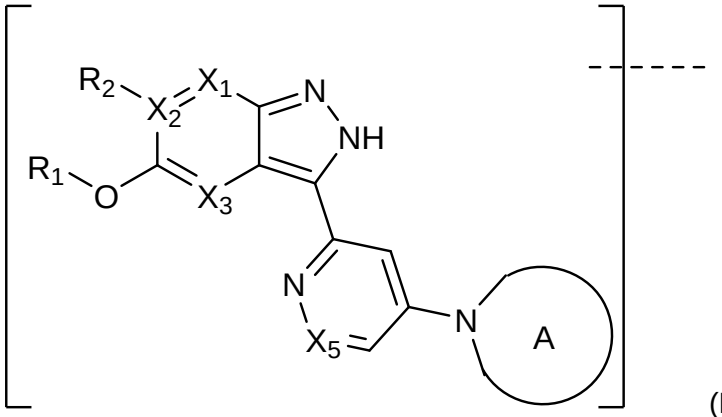
(PTM-IA1),



(PTM-IA2),

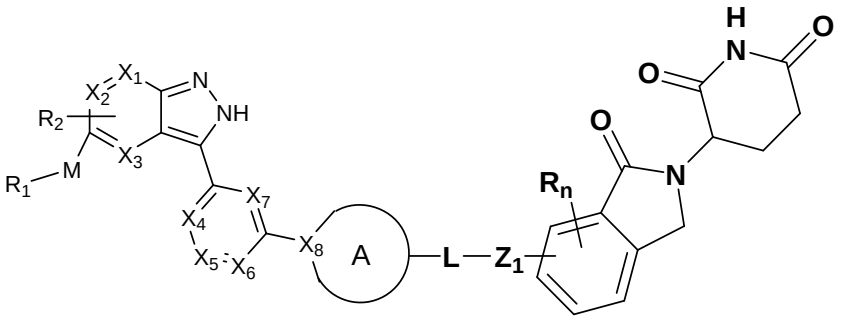


(PTM-IA1) o

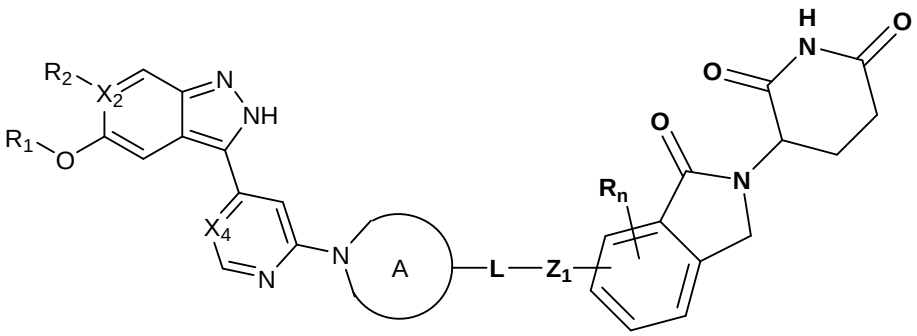


(PTM-IA2).

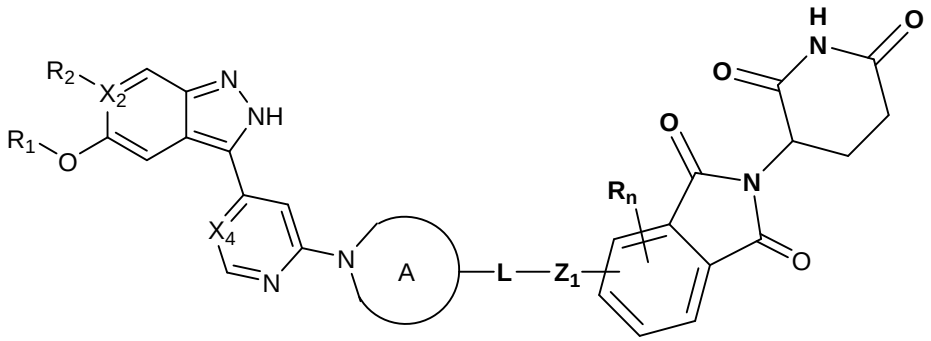
[0602] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, el compuesto tiene la estructura química:



(Fórmula Ia),



(Fórmula IIIa) y



(Fórmula IIIb),

en donde:

X_2 es C, CH o N;

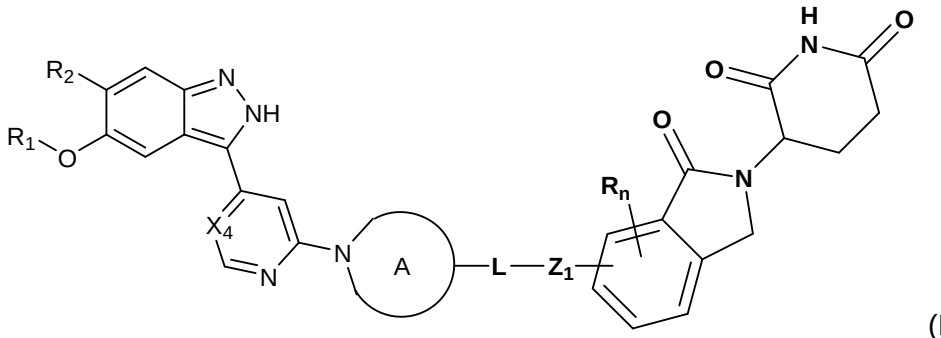
Z_1 es un enlace, un carbono compartido con un grupo cíclico de L o un nitrógeno compartido con un grupo cíclico de L;

n es un número entero de 0 a 3 (por ejemplo, 0, 1, 2 o 3);

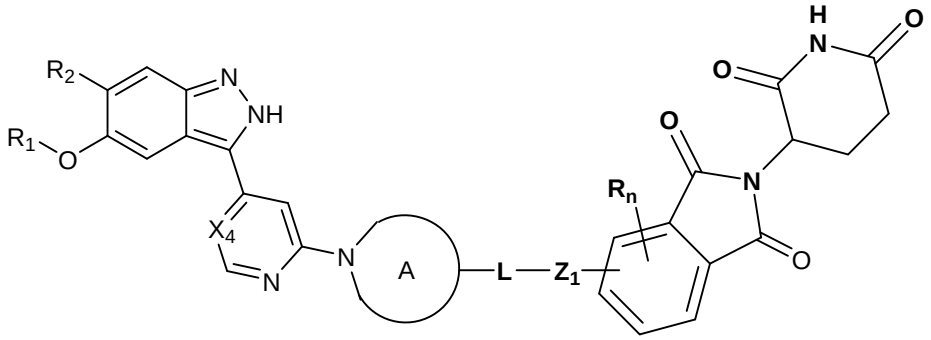
R es un enlace, H, O, OH, N, NH, NH_2, Cl, -F, metilo, metoxi o etoxi; y

R^2 es H, Cl, F, OH, alquilo C1-C3 o fluoralquilo C1-3.

[0603] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, el compuesto se representa por la estructura química:

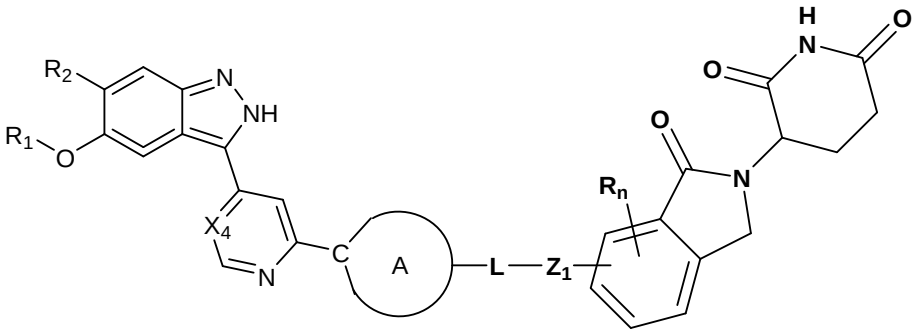


(Fórmula VIa) o

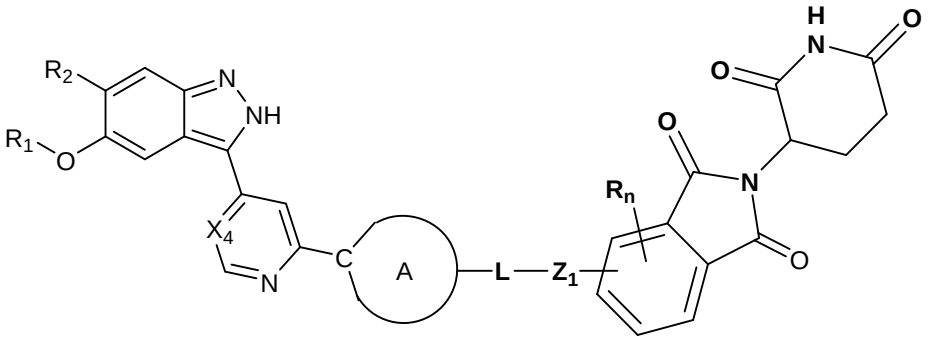


(Fórmula VIb).

[0604] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, el compuesto se representa por la estructura química:

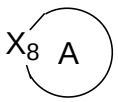
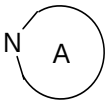
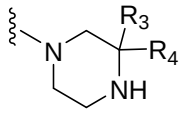
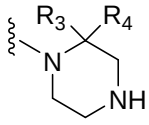
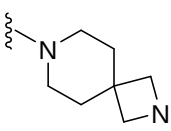
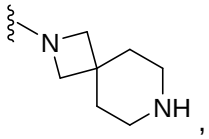
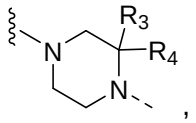
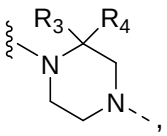
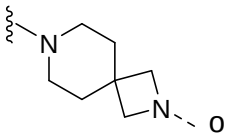
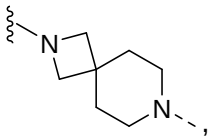


(Fórmula VId) o



(Fórmula VIe).

[0605] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, uno o más de:

(a)  o  es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  o  ,

en donde:

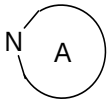
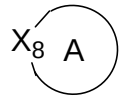
R_3 es H o metilo;

R_{3a} es H, halógeno o metilo;

R_4 es H o metilo;

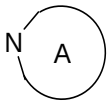
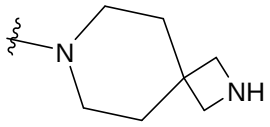
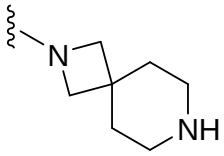
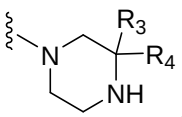
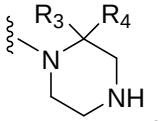
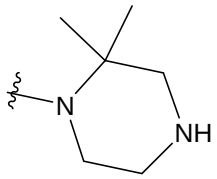
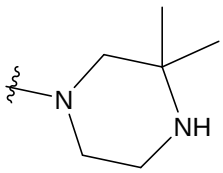
R_5 es H o metilo;

 indica el punto de unión al PTM; y

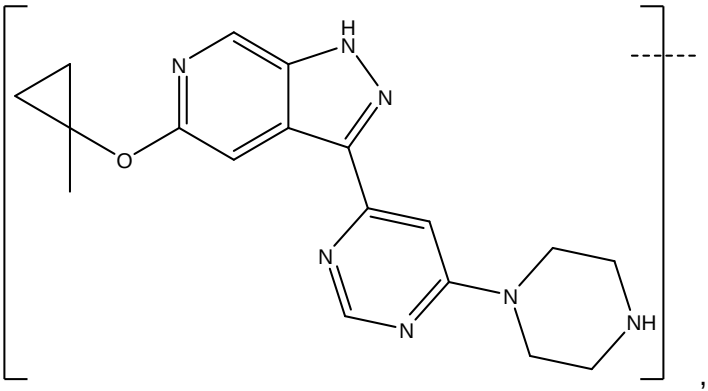
 indica el punto de unión con la L, y donde no está presente, la  o  está unida a la L a través de un átomo de un N o CH del grupo cíclico, R_3 o R_4;

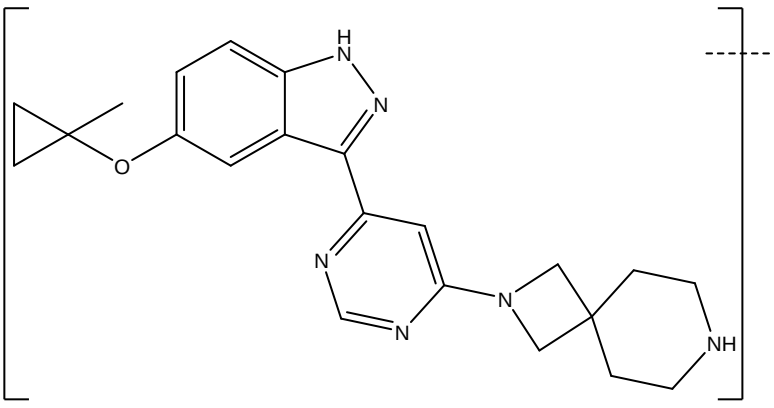
(b) R_2 es H o F; o

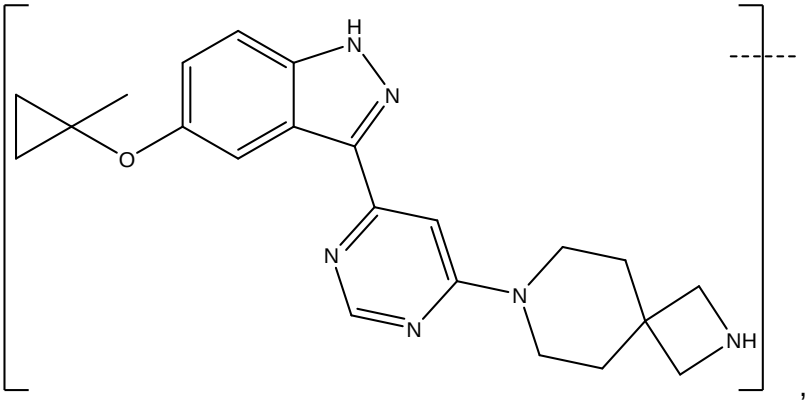
(c) una combinación de estos.

[0606] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente,  se selecciona del grupo que consta de  ,  ,  ,  ,  y  , en donde el heterocicloalquilo está unido a la L o la PTM a través de un átomo del grupo cíclico o un sustituyente de este.

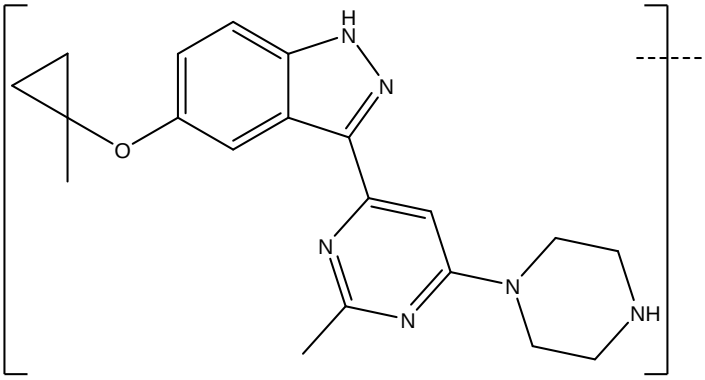
[0607] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, la PTM se representa por la estructura química:

 ,

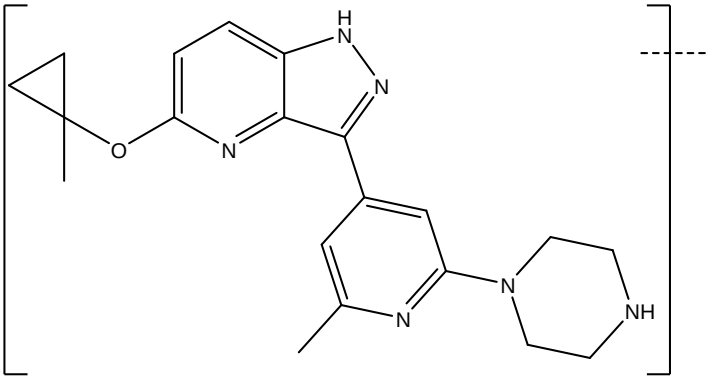
 ,



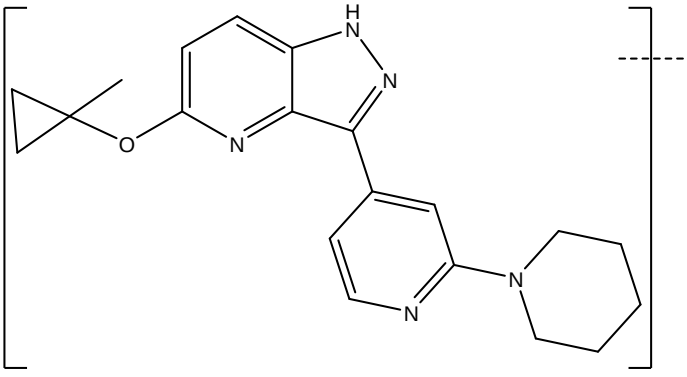
,



,

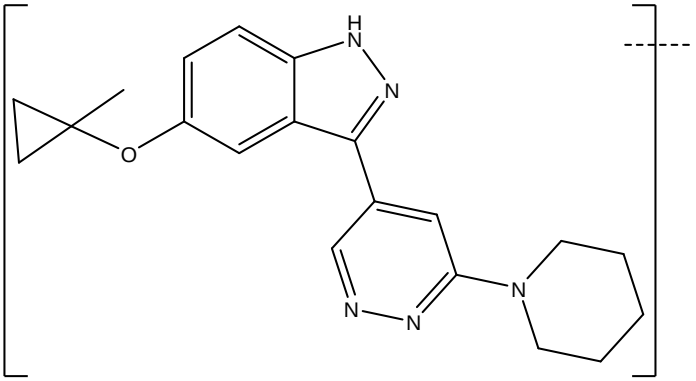


,

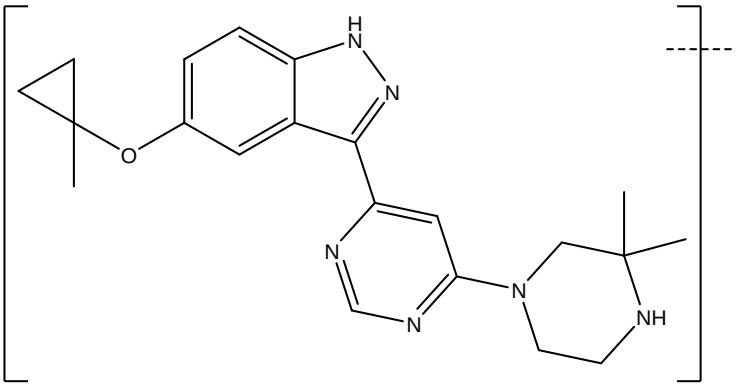


,

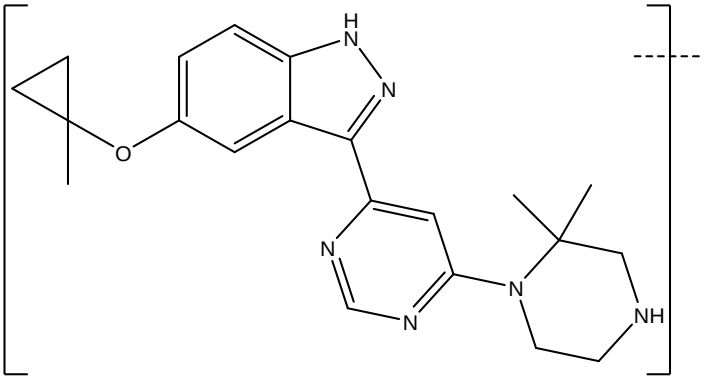
710



,

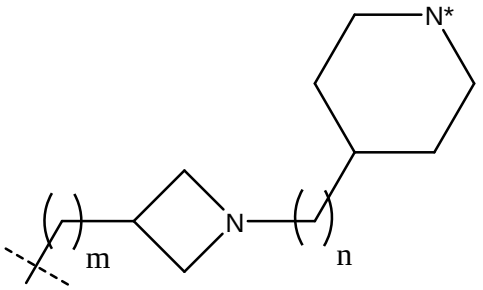


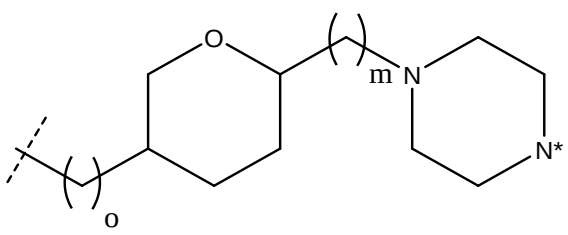
o

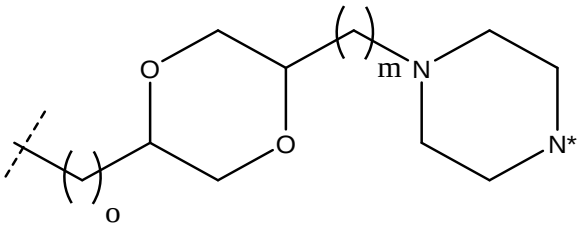


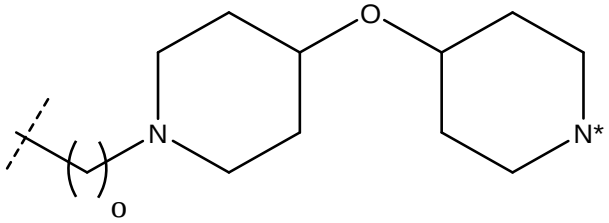
, en donde  indica un sitio de unión de la L.

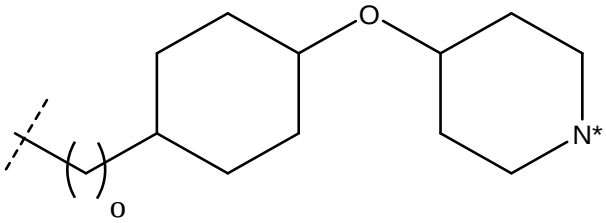
[0608] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, L se selecciona del grupo que consta de:

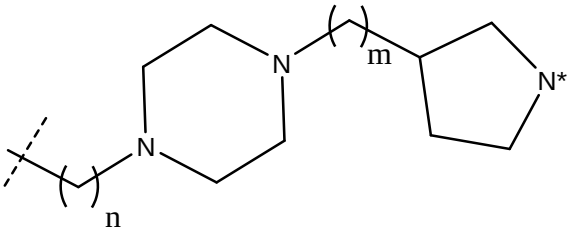


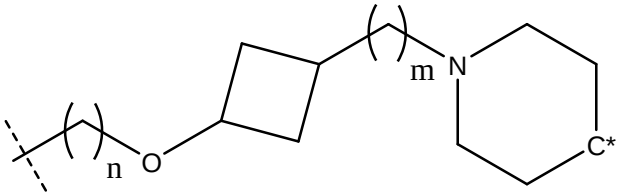


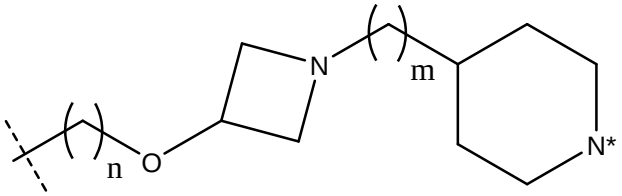


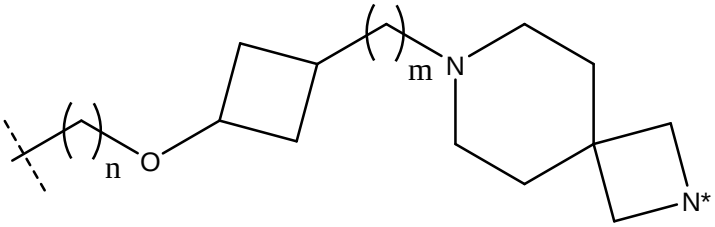


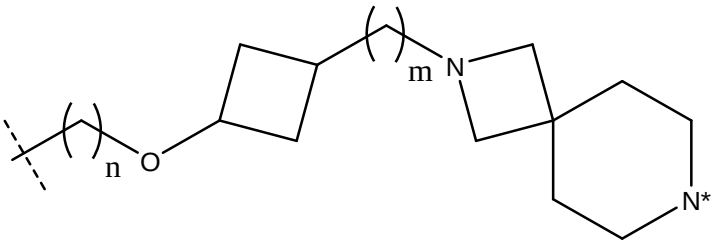


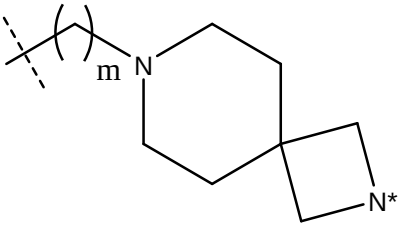


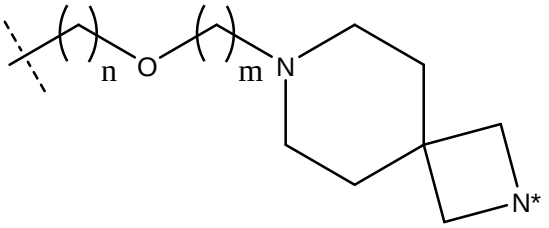


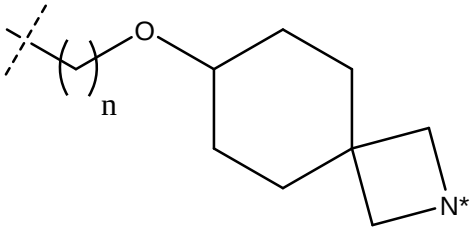


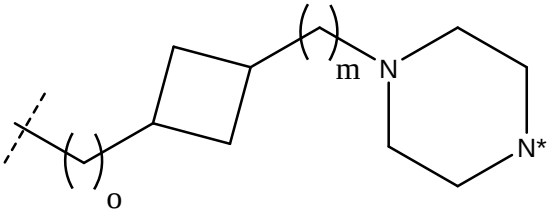


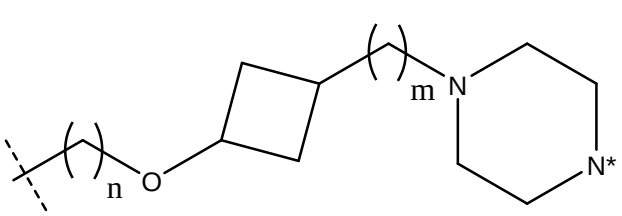


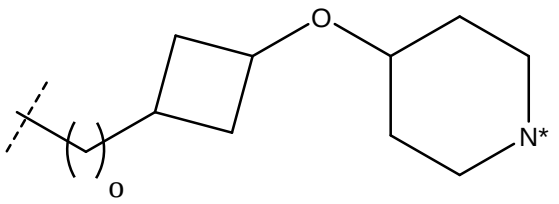












, en donde:

el grupo enlazador químico está opcionalmente sustituido con 0, 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan independientemente de halógeno y metilo (preferentemente halógenos que se seleccionan independientemente);

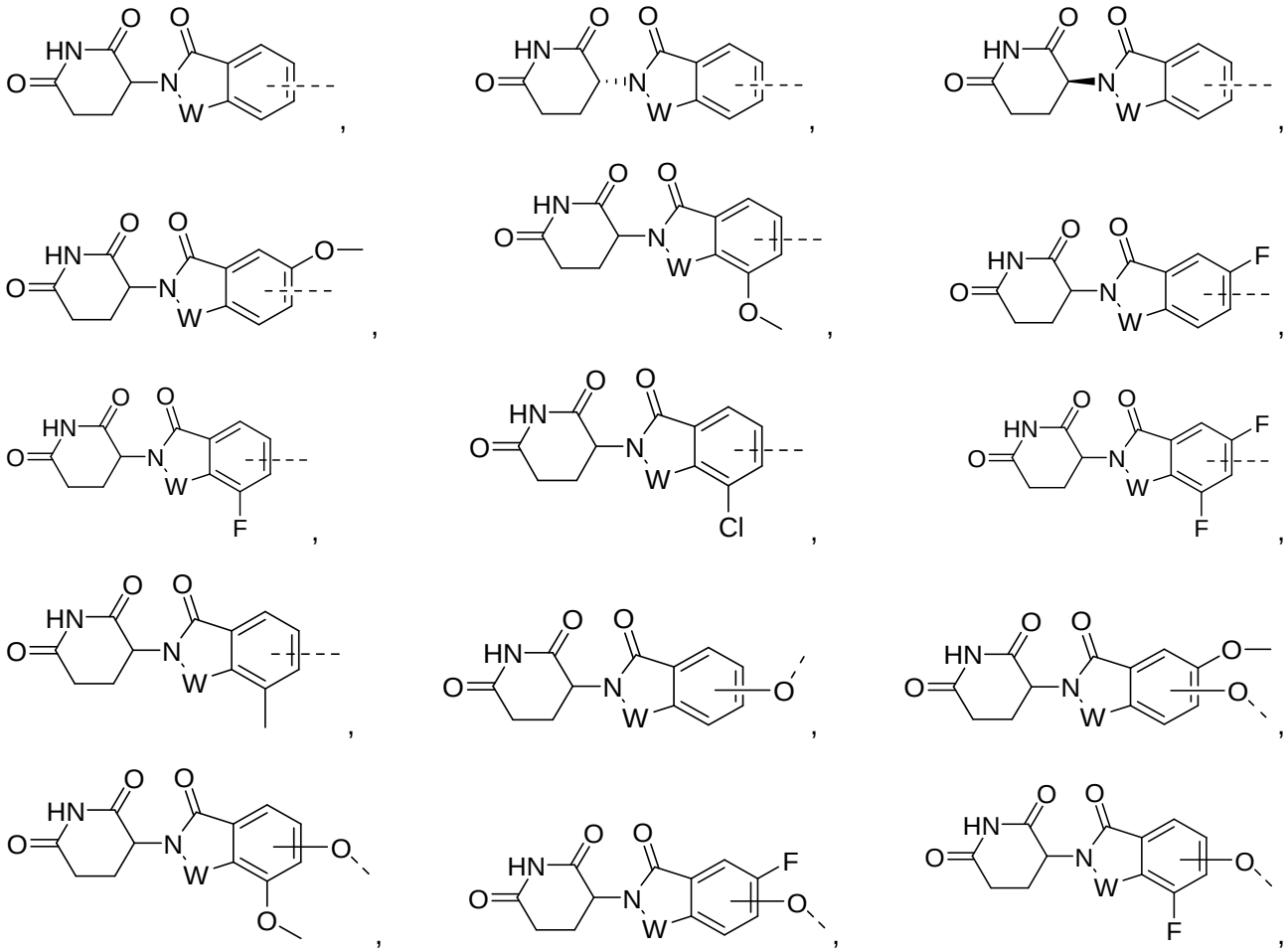
C* es un átomo de carbono que está unido covalentemente o compartido con el CLM o el PTM;

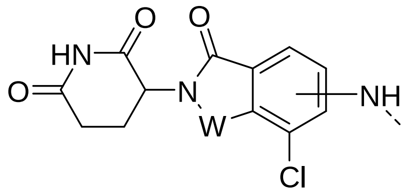
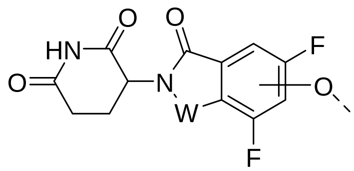
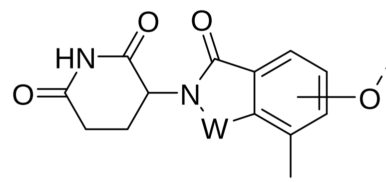
N* es un átomo de nitrógeno que está unido covalentemente o compartido con el CLM o el PTM; y

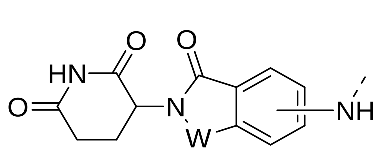
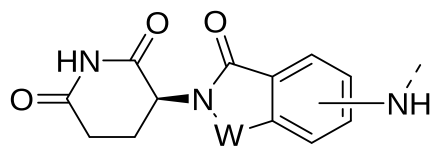
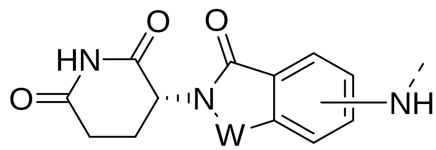
cada m, n y o de L es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, ,11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20.

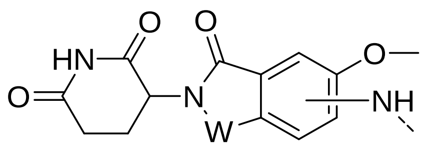
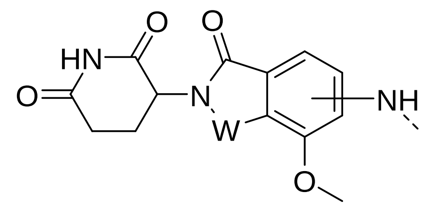
[0609] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, uno o más de:

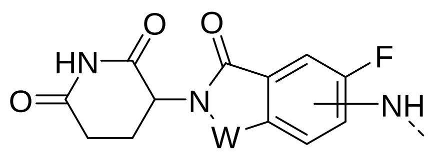
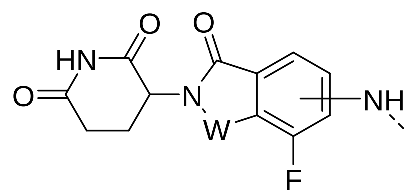
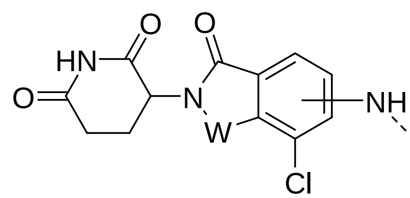
(a) el CLM está representado por:

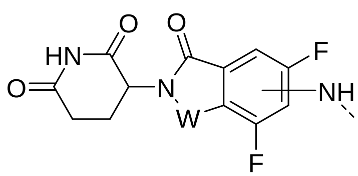
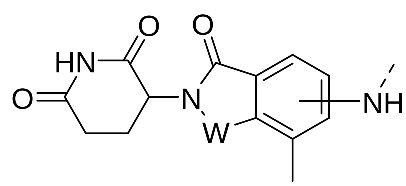
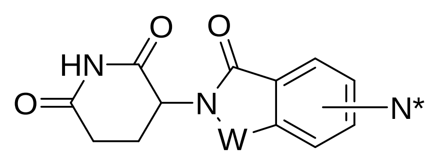


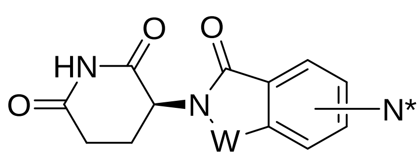
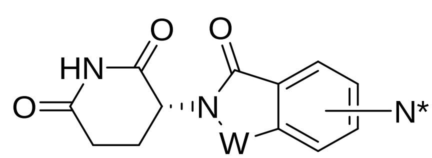
 ,
 ,
 ,

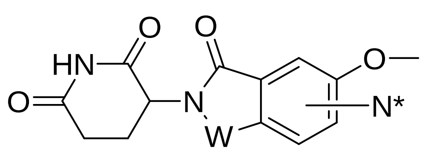
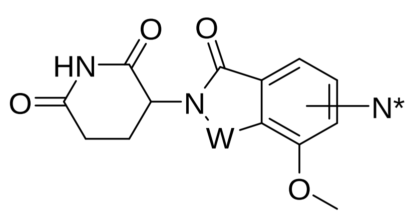
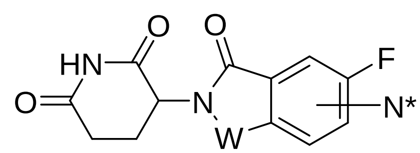
 ,
 ,
 ,

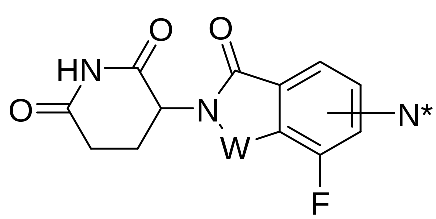
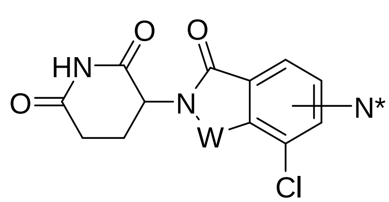
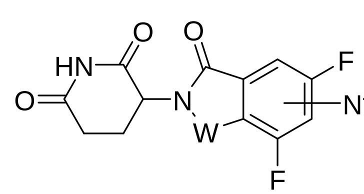
 ,
 ,

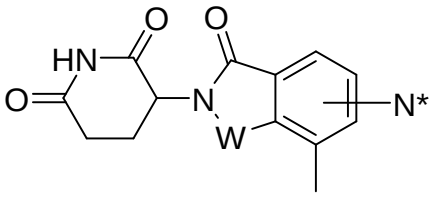
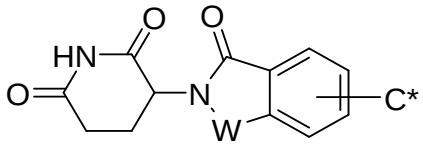
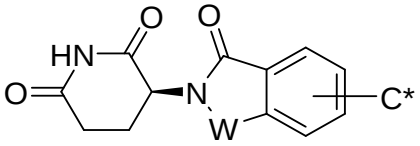
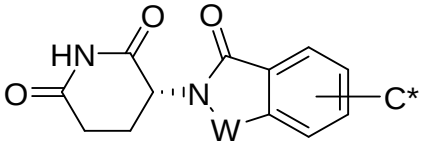
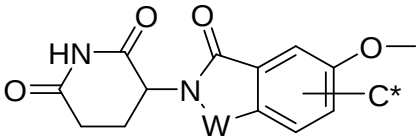
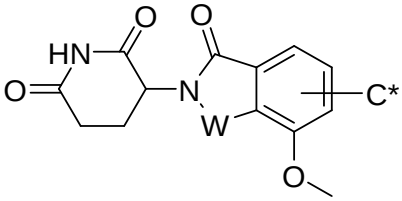
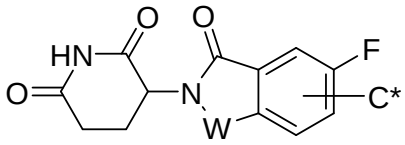
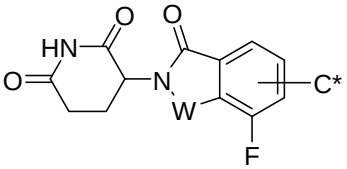
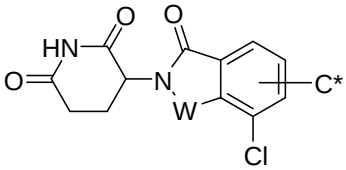
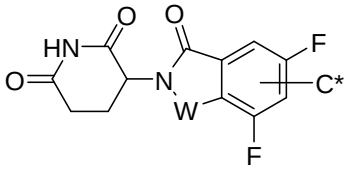
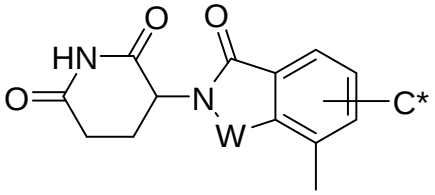
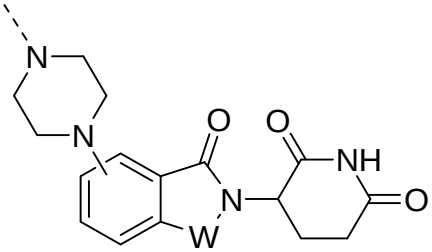
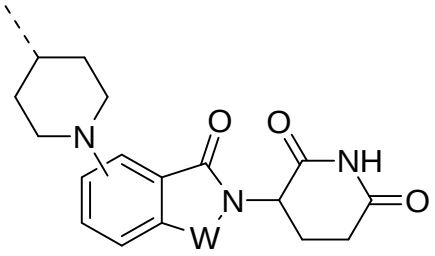
 ,
 ,
 ,

 ,
 ,
 ,

 ,
 ,

 ,
 ,
 ,

 ,
 ,
 ,

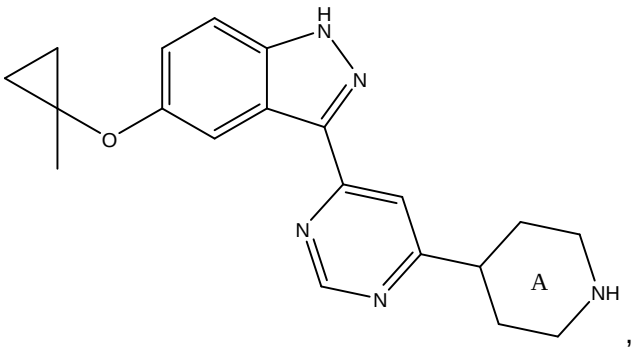

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

o

, en donde:

de la ULM indica el punto de unión con la L;

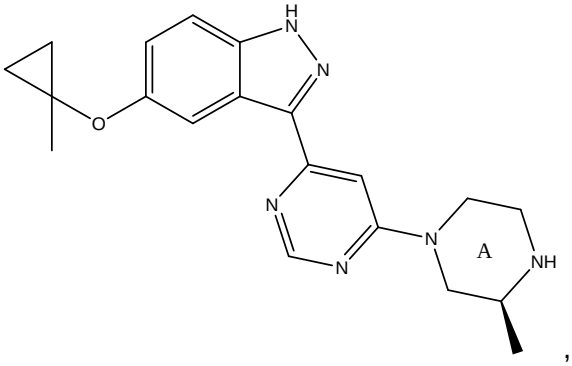
C* es un átomo de carbono que se comparte con el L; y

N* es un átomo de nitrógeno que se comparte con L;

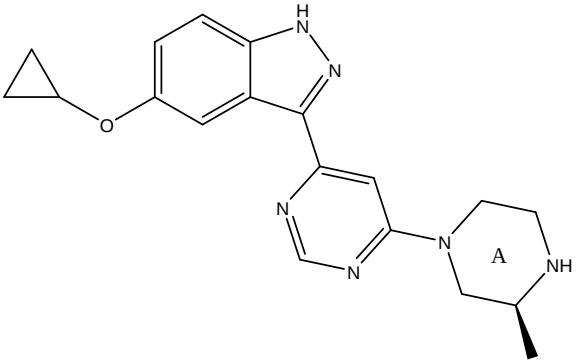
(b) el PTM está representado por:


H
N
N
O
N
N
A
NH

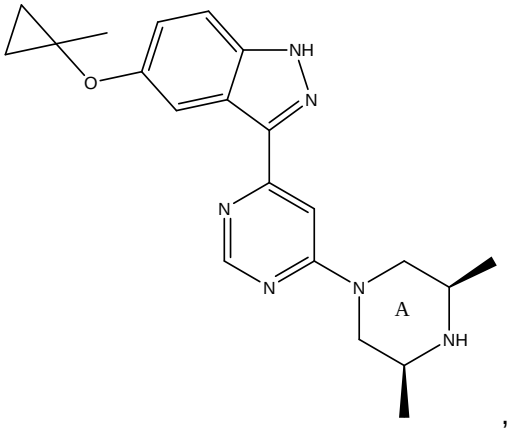
,


H
N
N
O
N
N
N
A
NH

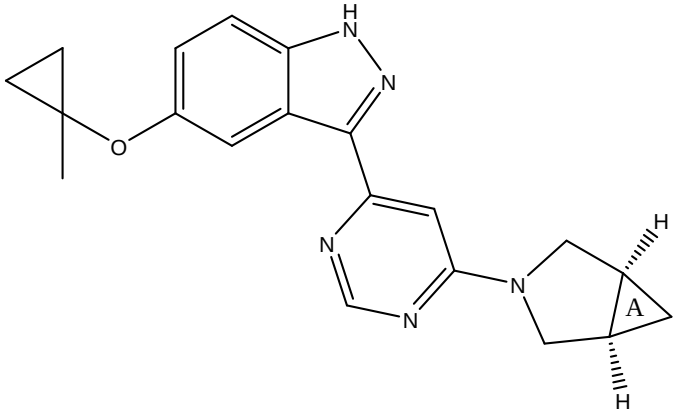
,


H
N
N
O
N
N
N
A
NH

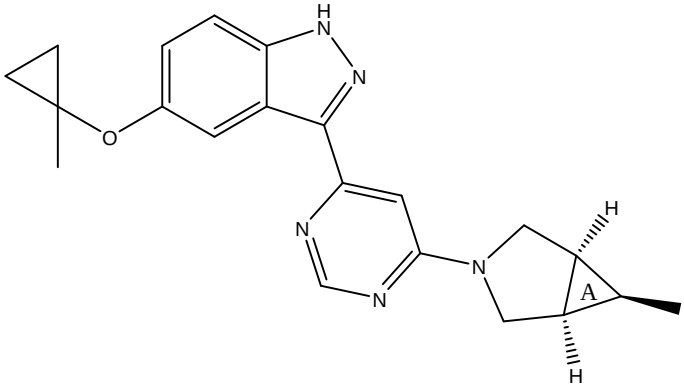
,


NH
N
O
N
N
N
A
NH

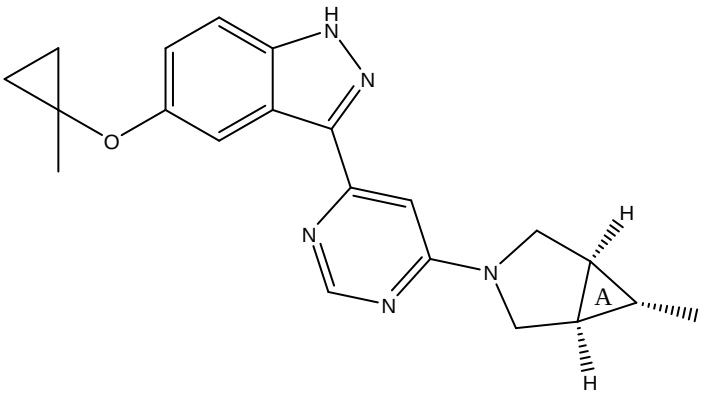
,


H
N
N
O
N
N
N
A
H
H

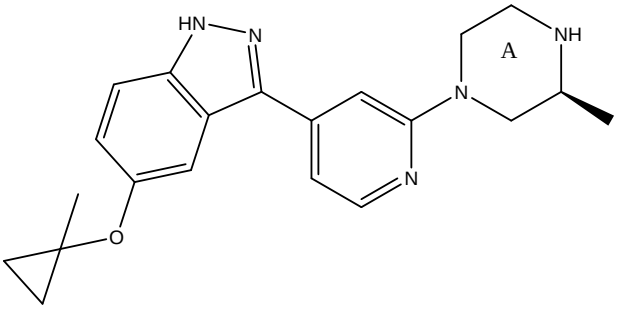
,


H
N
N
O
N
N
N
A
H
H

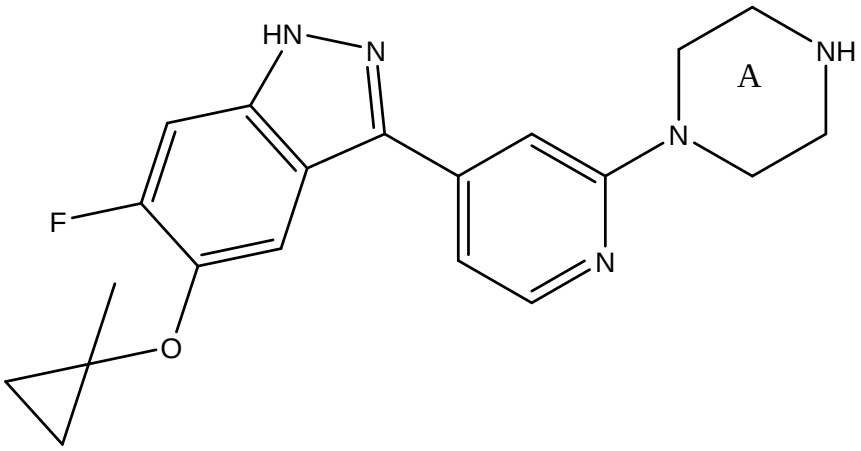
,


H
N
N
O
N
N
N
H
A
H

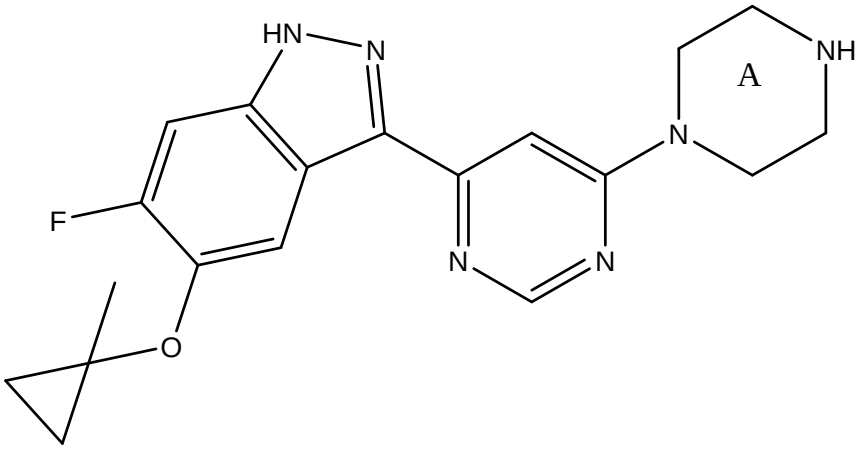
,


HN
N
A
NH
N
N
O

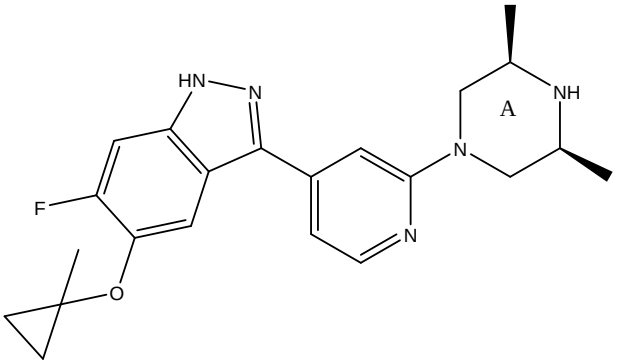
,


HN
N
A
NH
N
F
N
O

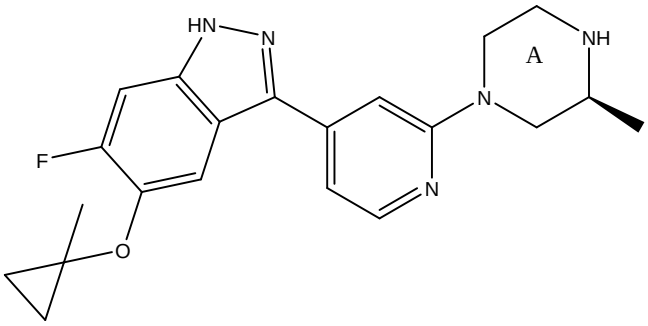
,


HN
N
A
NH
N
F
N
N
O

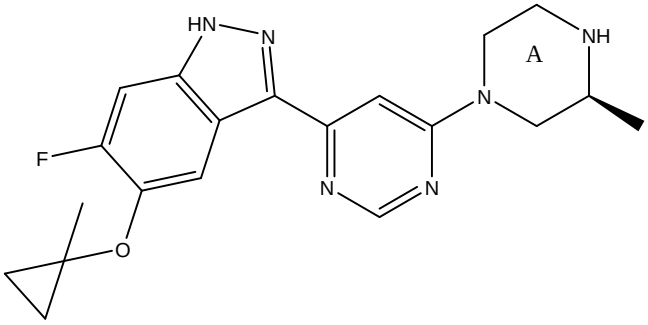
,


HN
N
A
NH
N
F
N
O

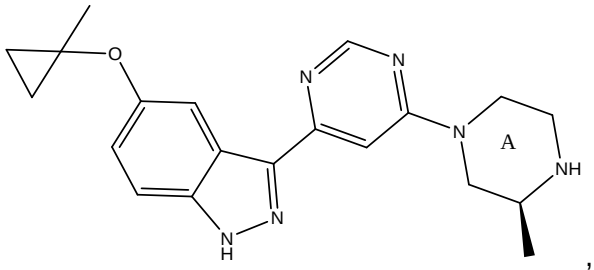
,


HN
N
A
NH
N
F
N
O

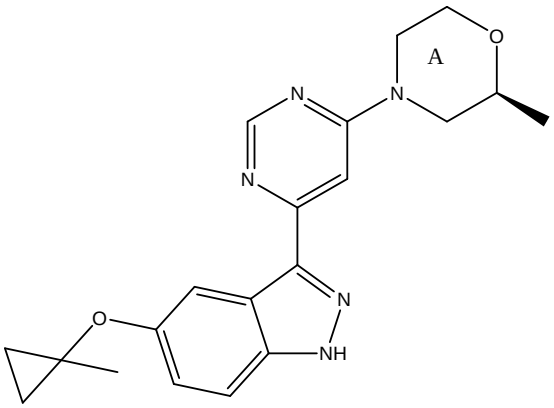
,


HN
N
A
NH
N
F
N
N
O

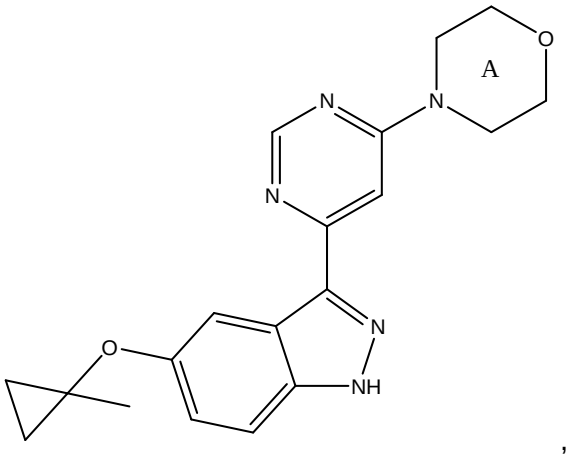
,


O
N
N
A
N
NH
N
N
H

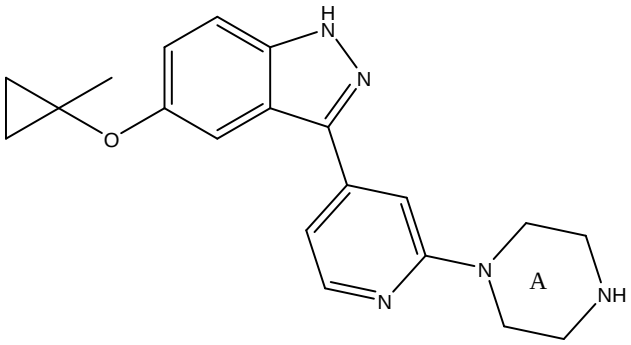
,

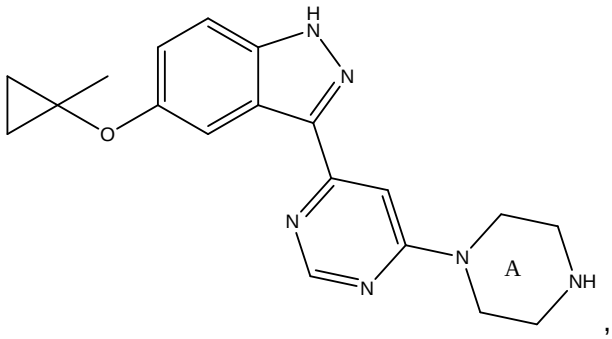

A
O
N
N
N
N
O
NH

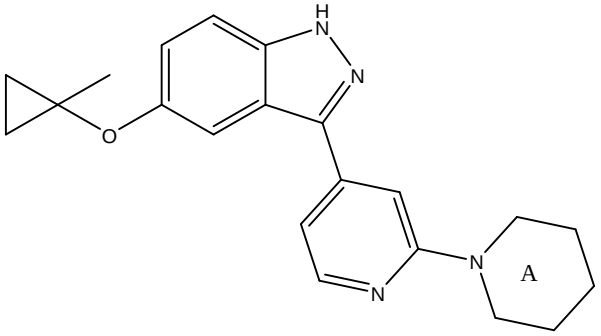
,

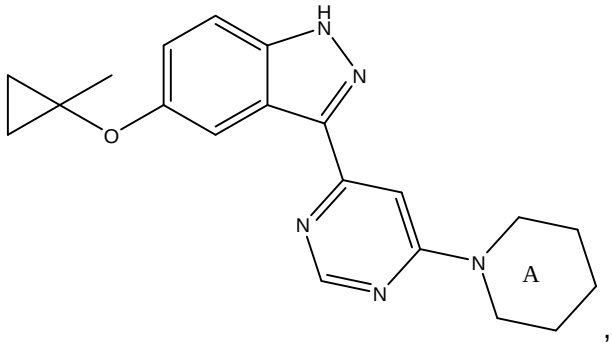

A
O
N
N
N
N
O
NH

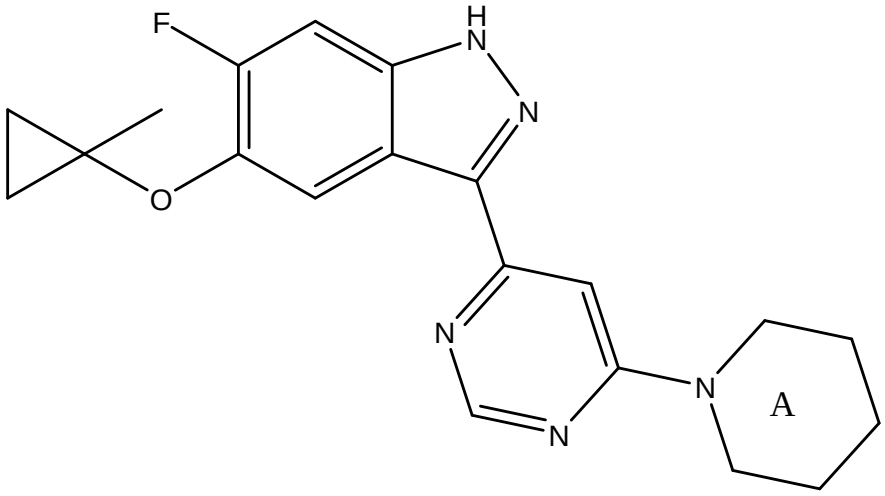
,

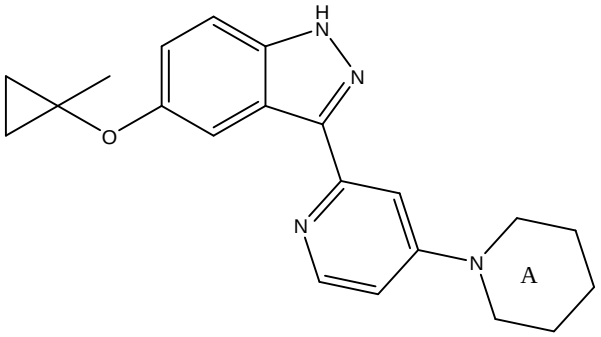

H
N
N
O
N
N
A
NH
,

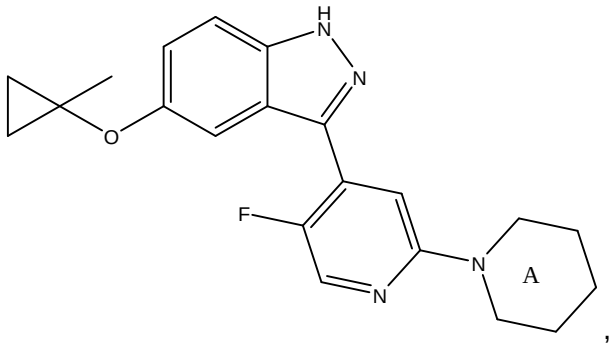

H
N
N
O
N
N
N
A
NH
,

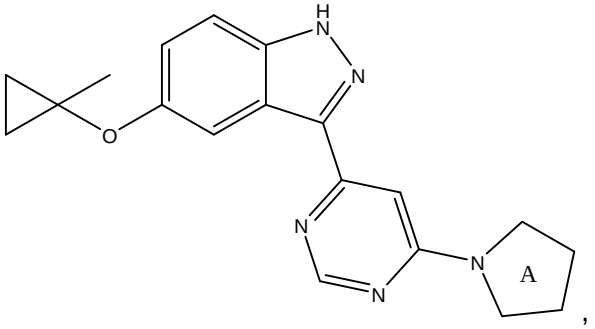
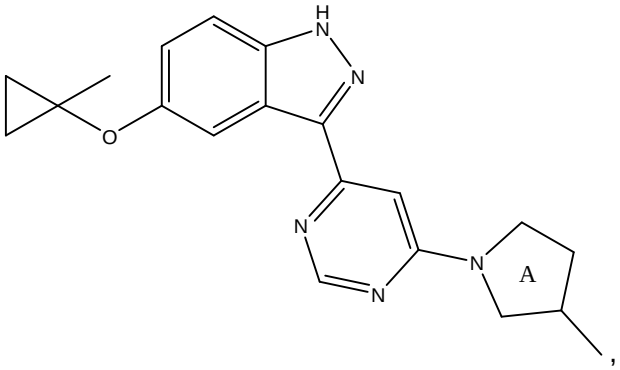
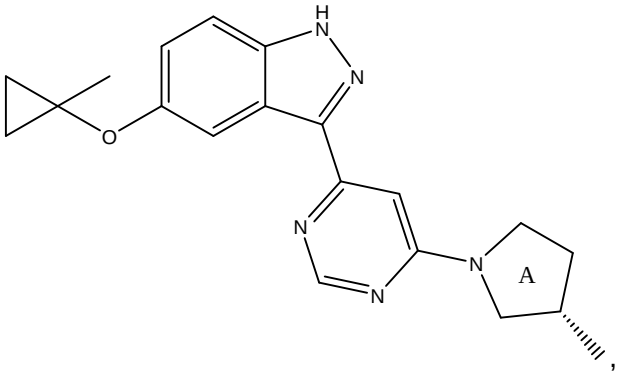
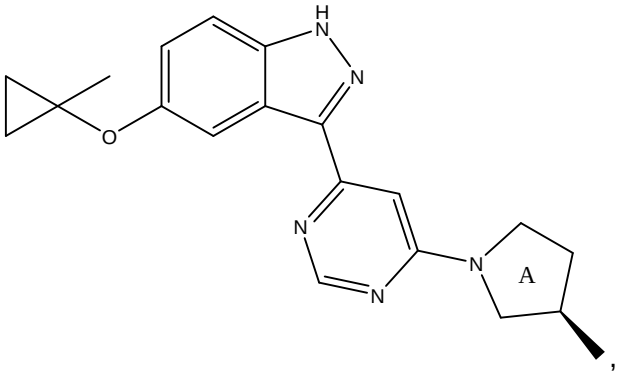
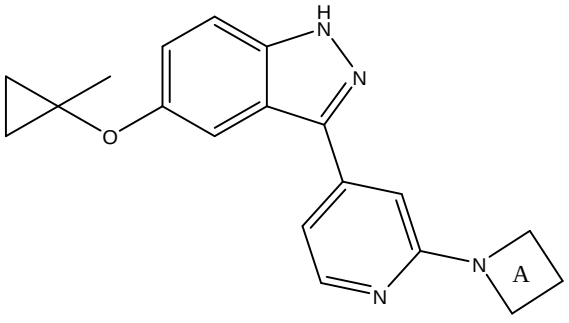
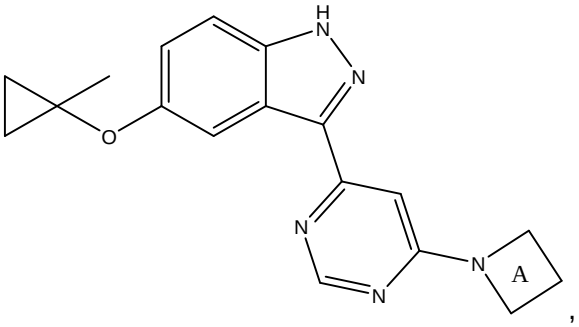
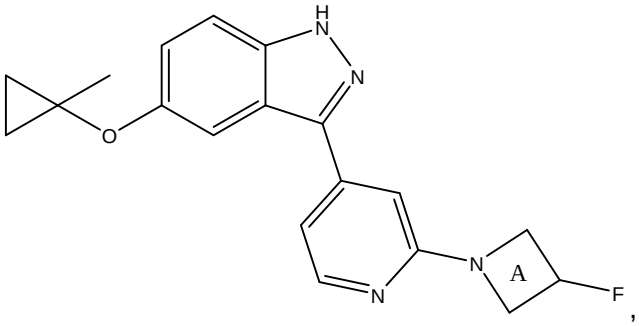
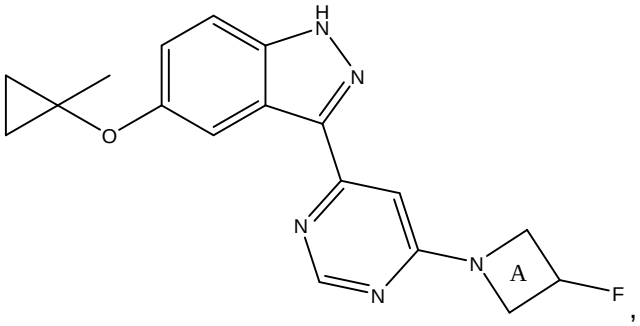

H
N
N
O
N
N
A
,

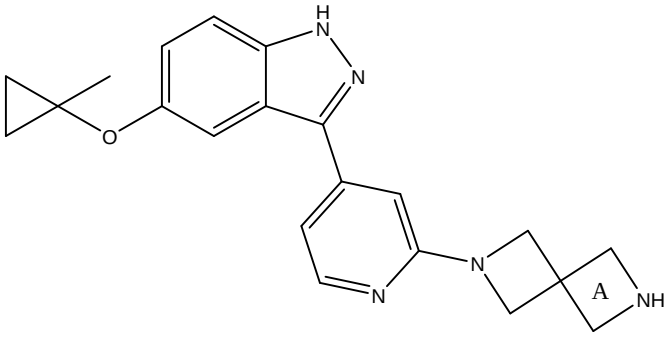
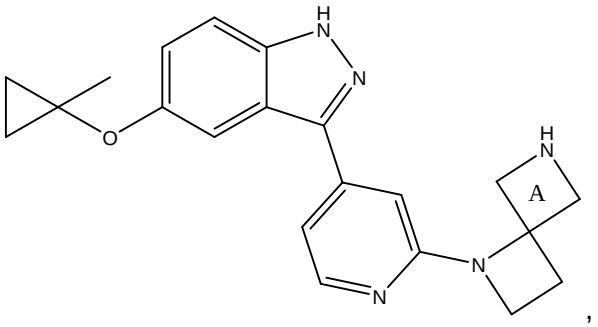
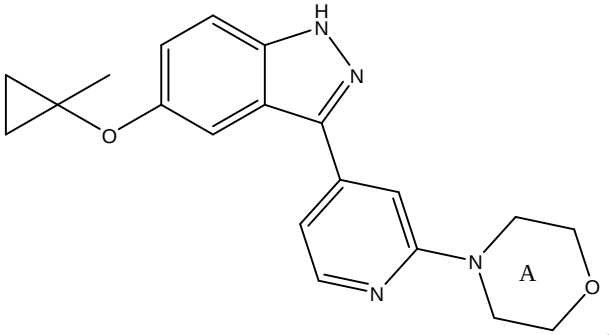
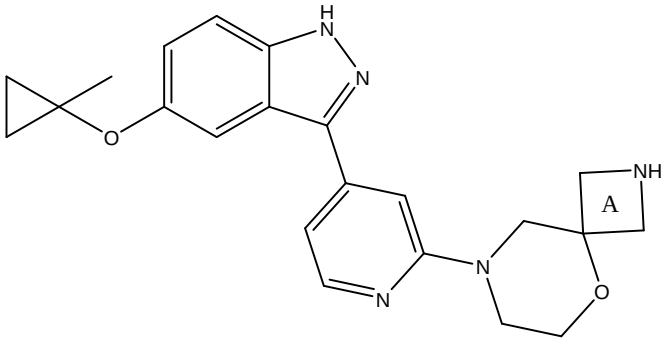
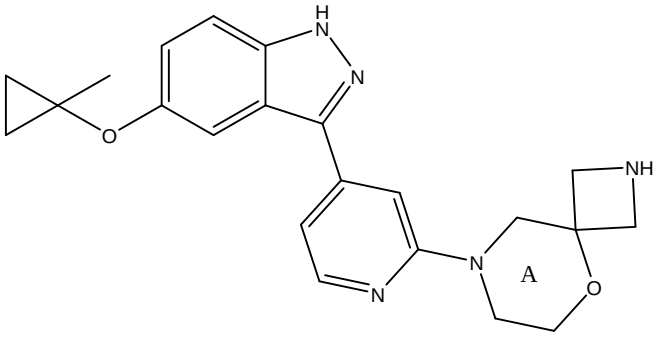
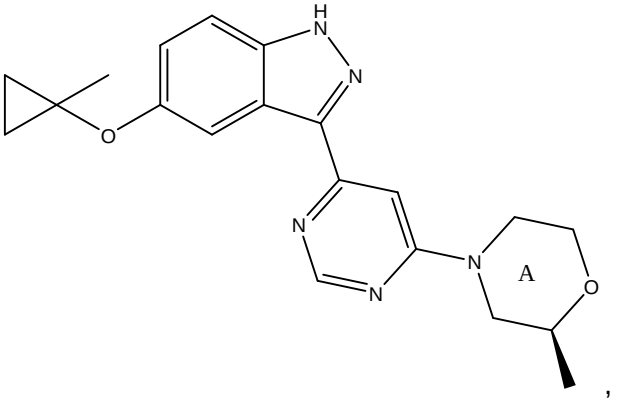

H
N
N
O
N
N
N
A
,

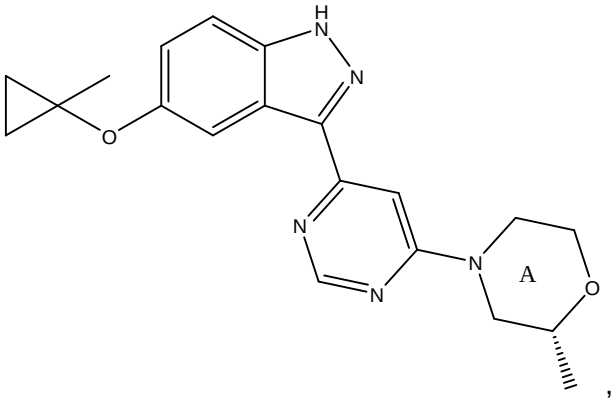
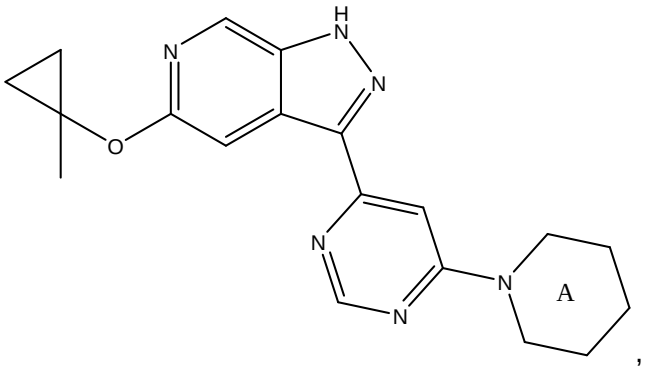
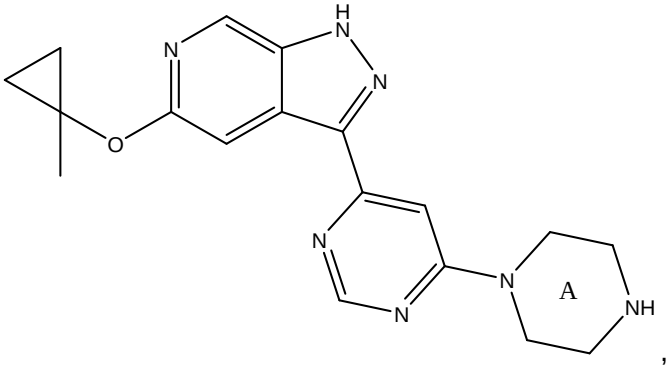
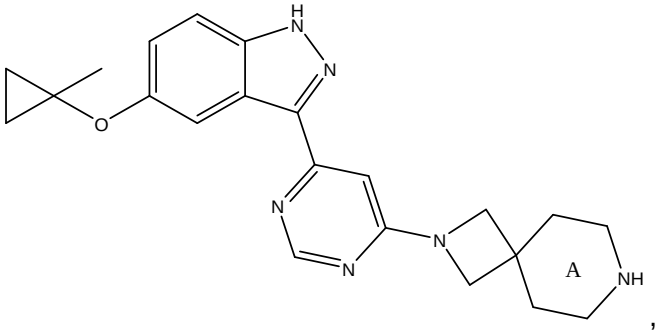
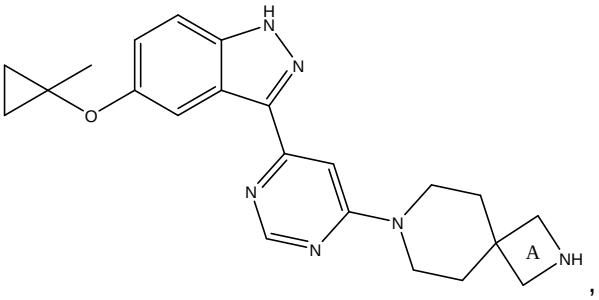
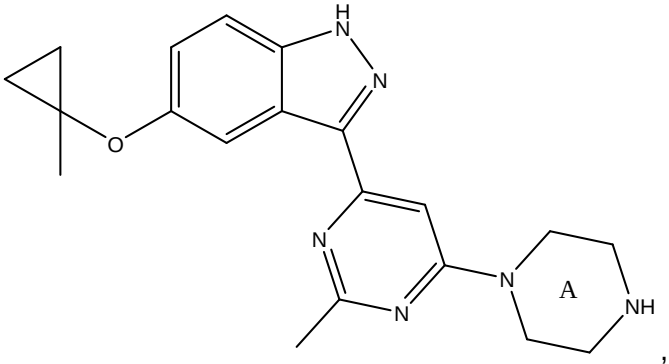

F
H
N
N
O
N
N
N
A
,

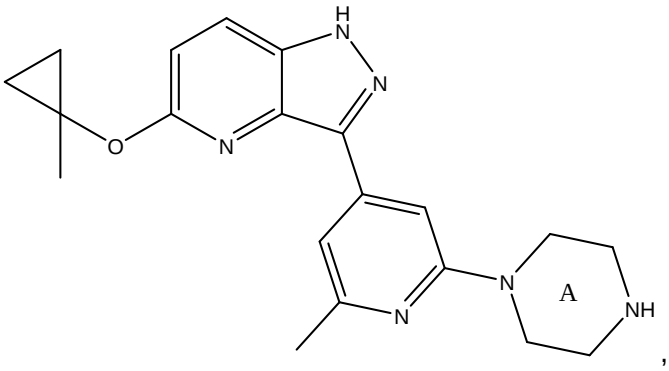

H
N
N
O
N
N
A
,


H
N
N
O
F
N
N
A
,

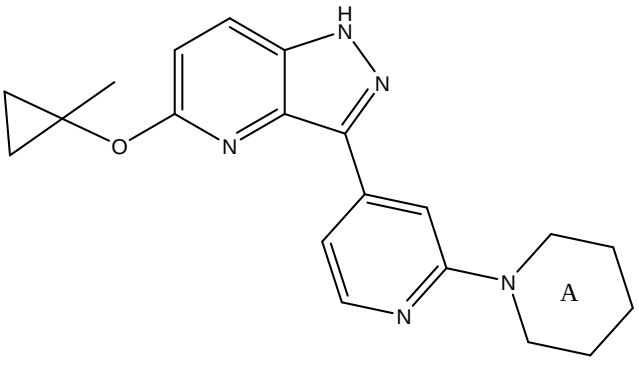

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

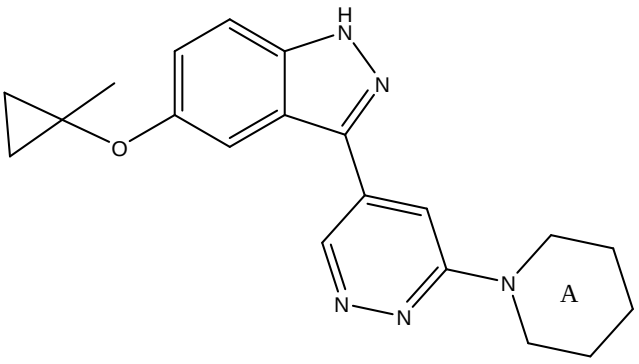

,

,

,

,

,

,



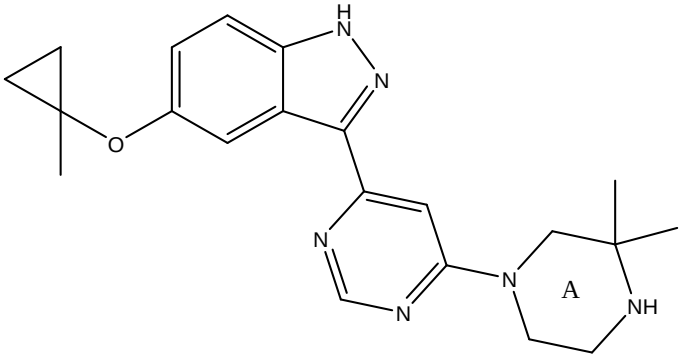
,



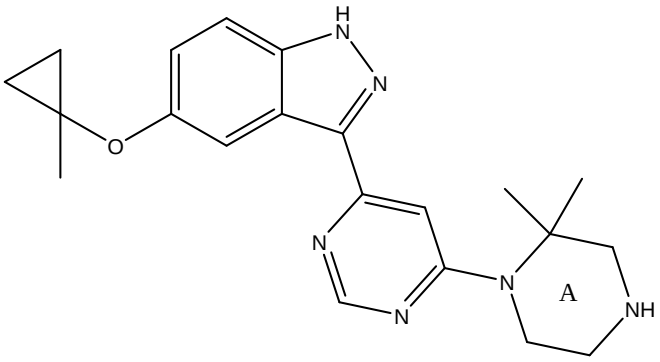
,



,

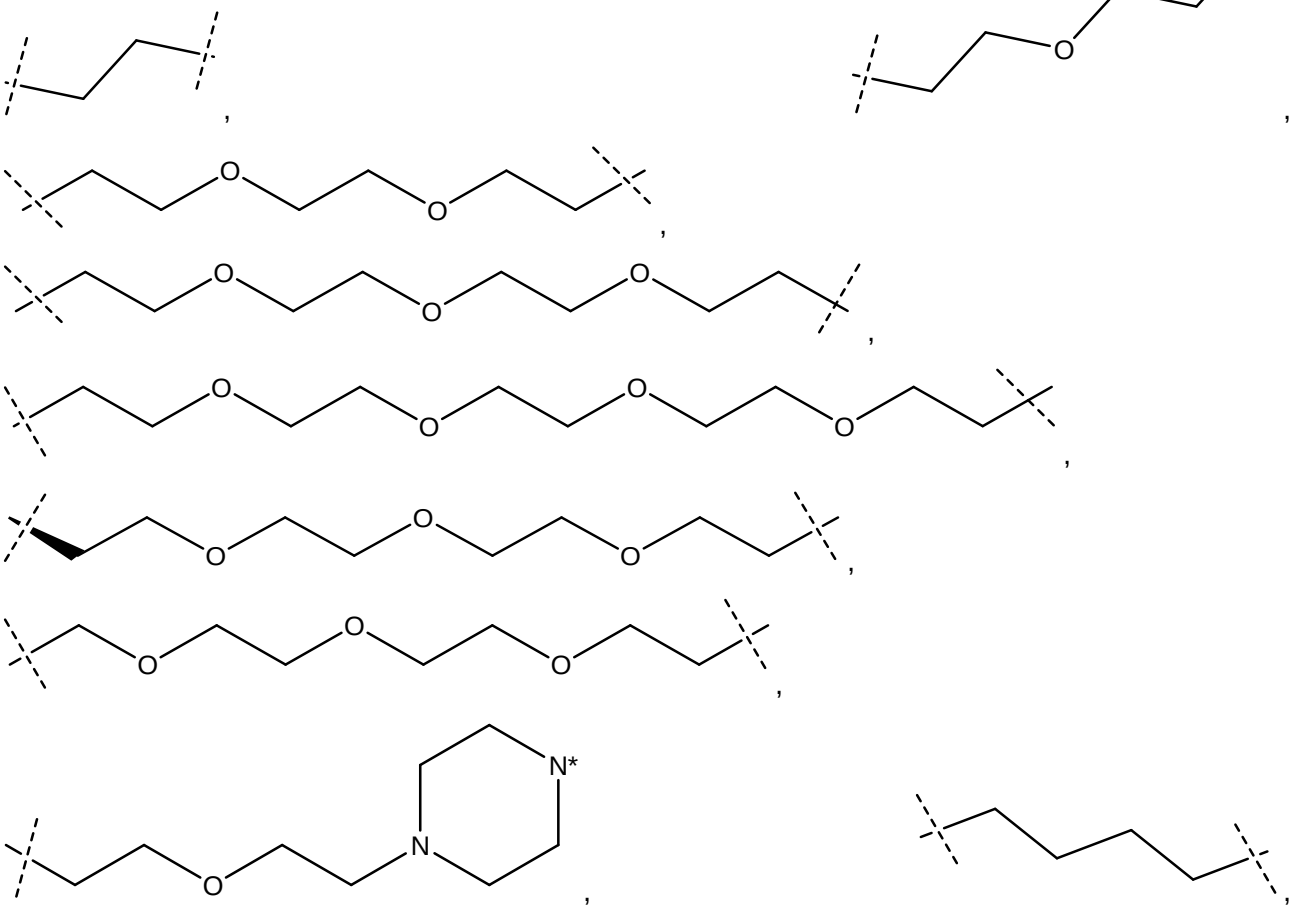


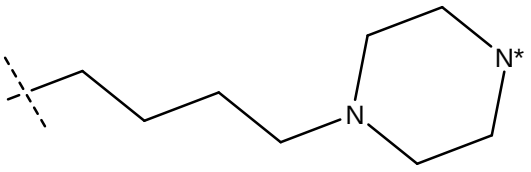
o



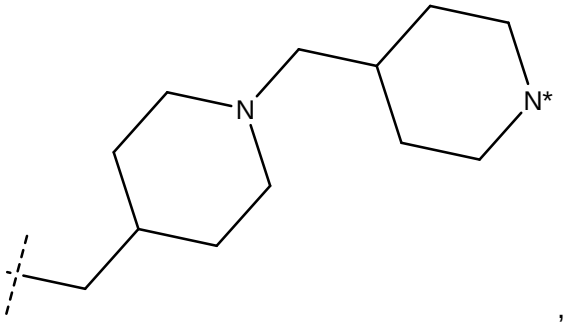
, en donde la PTM está unida covalentemente a la L a través de un átomo de heterocicloalquilo A o un sustituyente de este;

(c) L es un grupo enlazador (L) que se selecciona de:

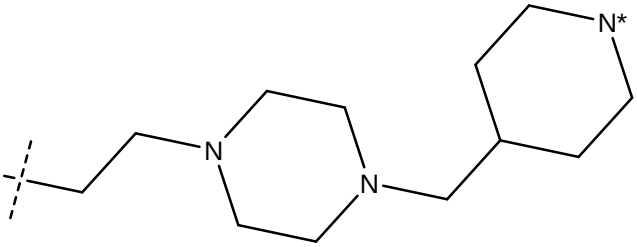



N*
N

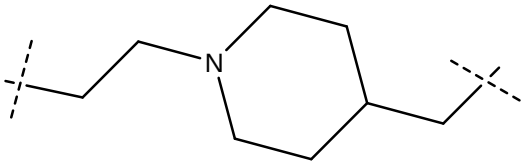
,


N*
N

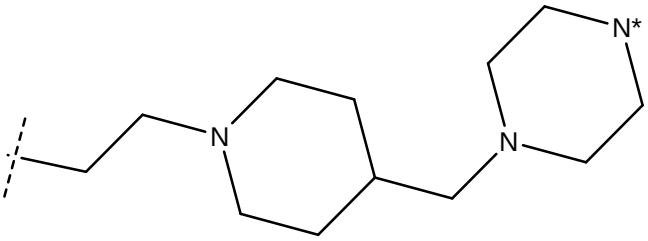
,


N*
N
N

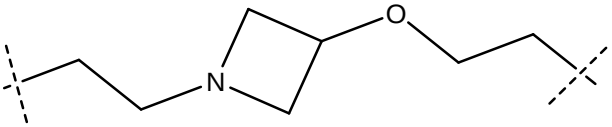
,


N

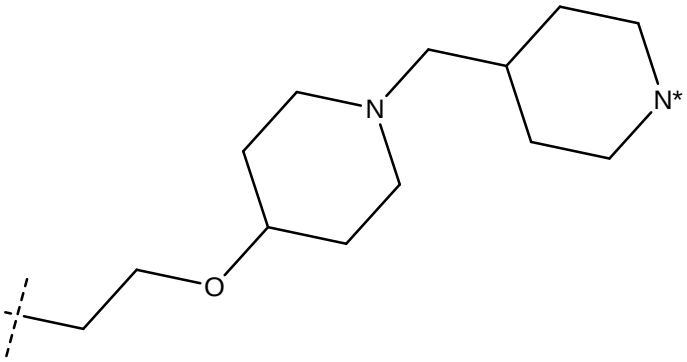
,


N*
N
N

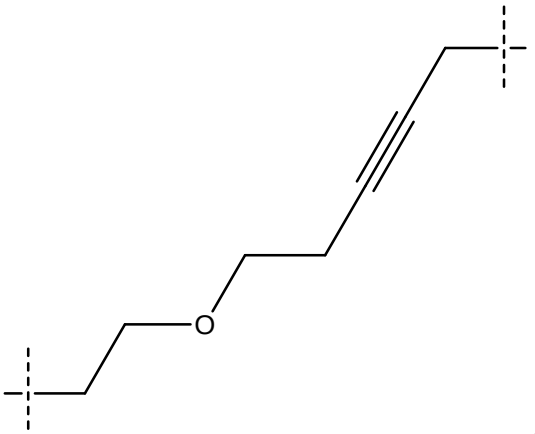
,


O
N

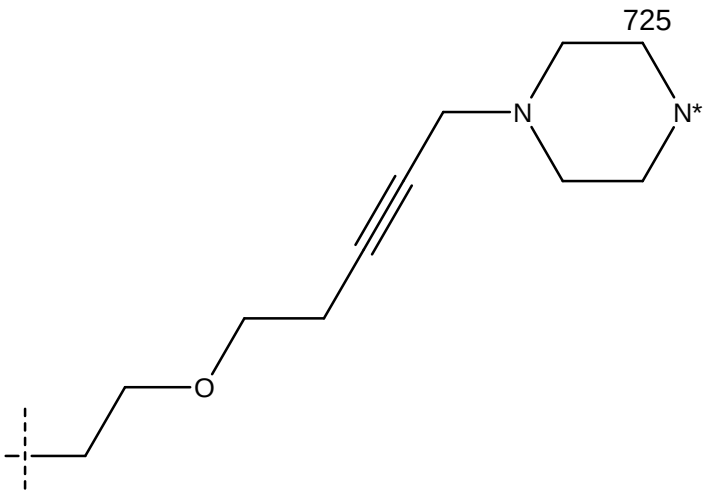
,


N*
N
O

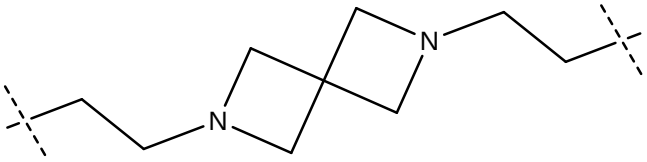
,


O
O

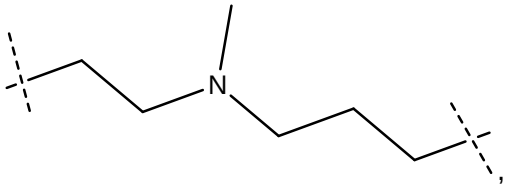
,


N
N*
O

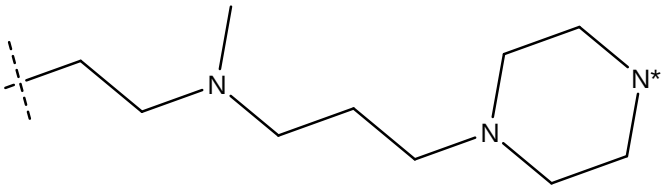
,


N
N

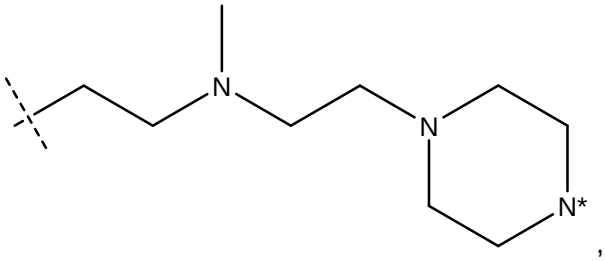
,


N

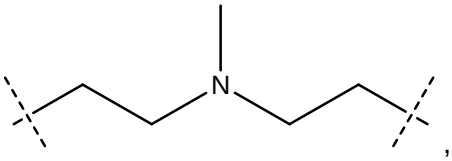
,


N
N
N*

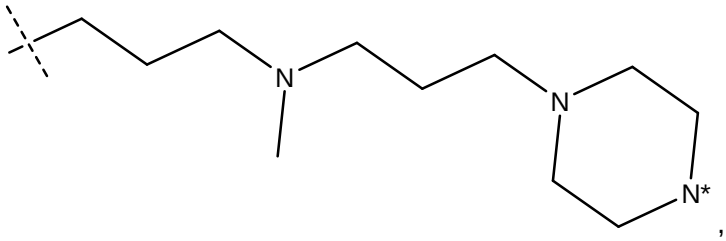
,


N
N
N*

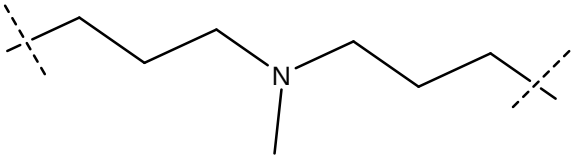
,


N

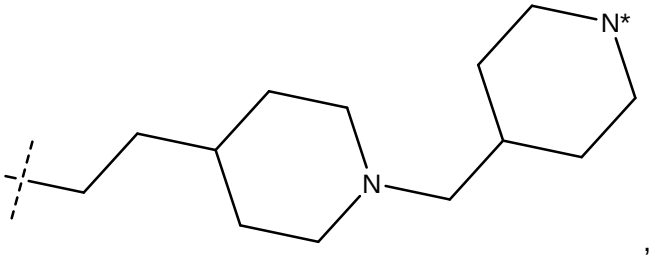
,


N
N
N*

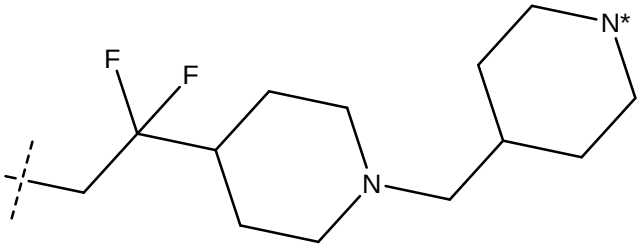
,


N

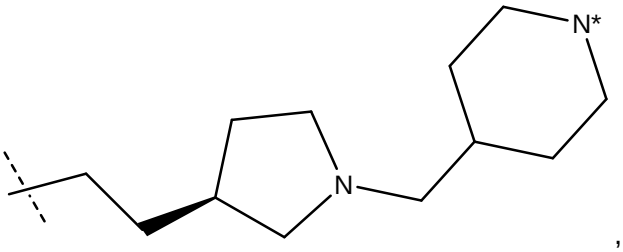
,


N*
N

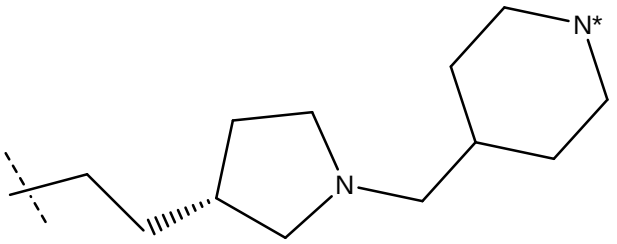
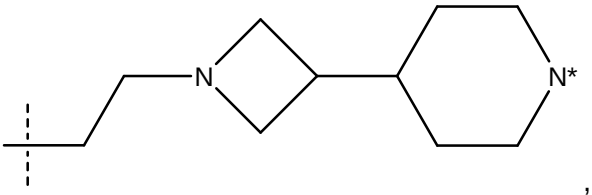
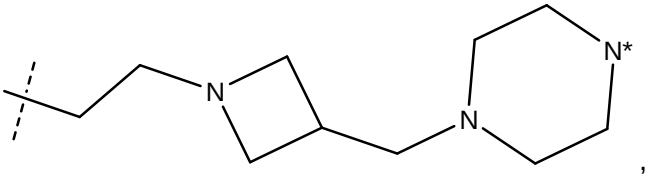
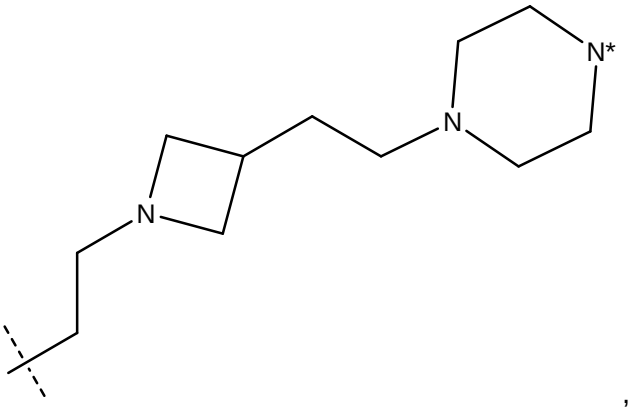
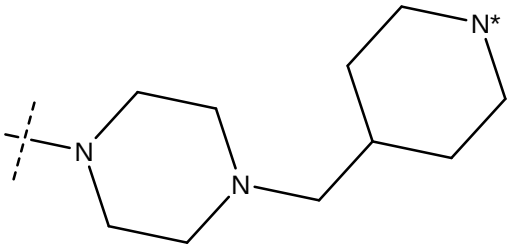
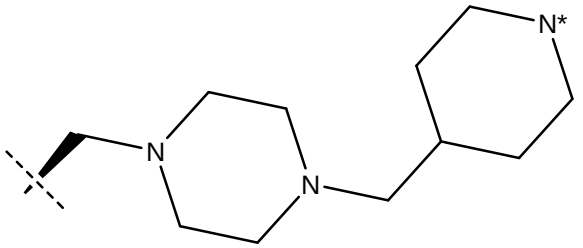
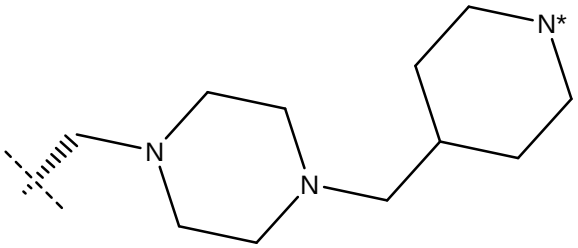
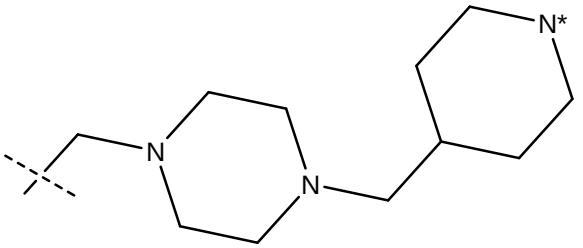
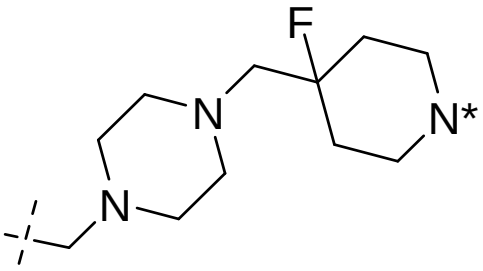
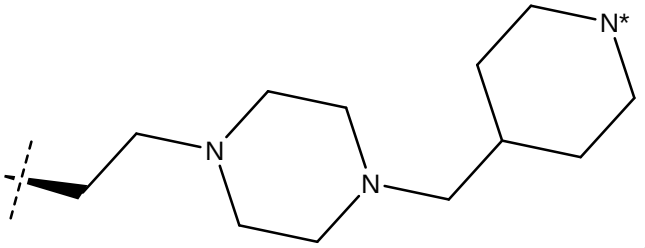
,

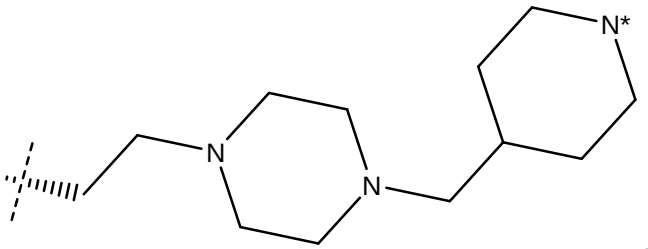

F
F
N*
N

,

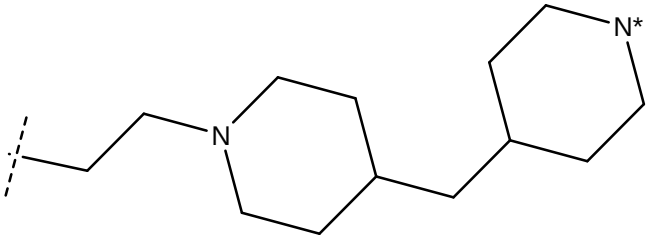

N*
N

,

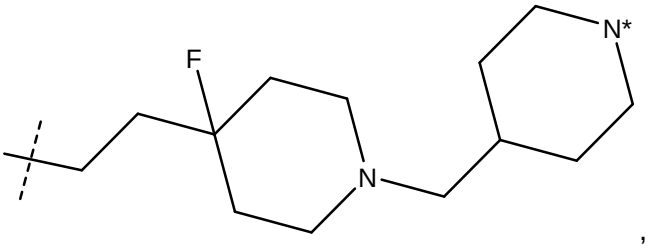

N*
N
,

N
N*
,

N*
N
N
,

N*
N
N
,

N*
N
N
,

N*
N
N
,

N*
N
N
,

N*
N
N
,

F
N
N*
N
,

N*
N
N
,



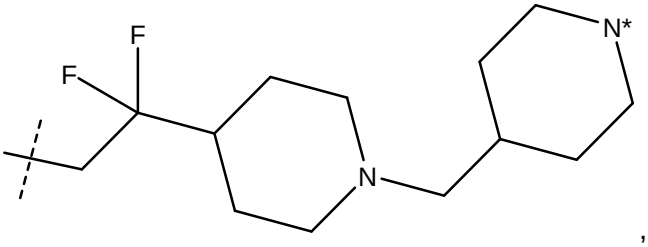
,



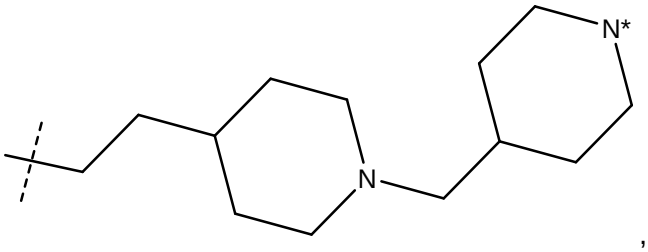
,



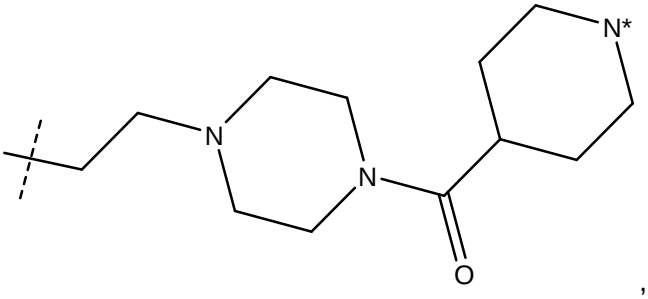
,



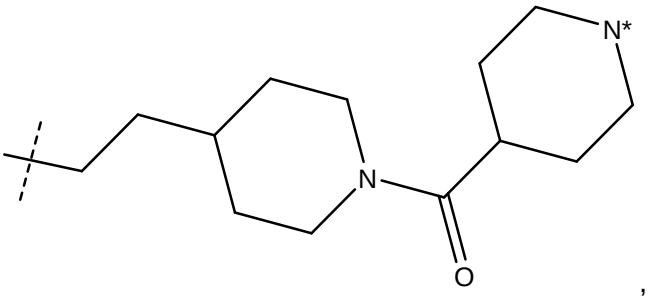
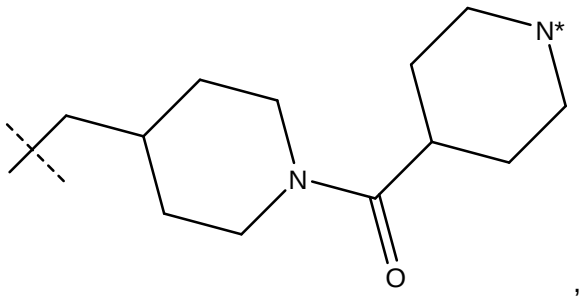
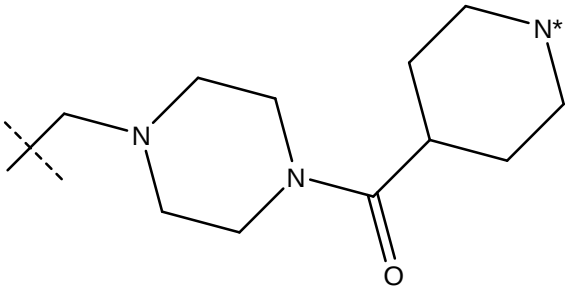
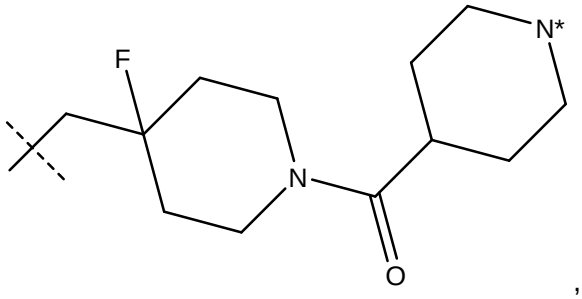
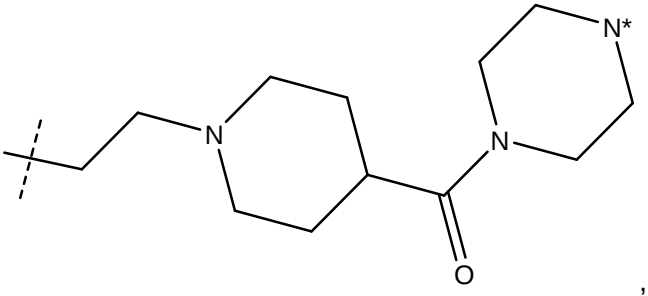
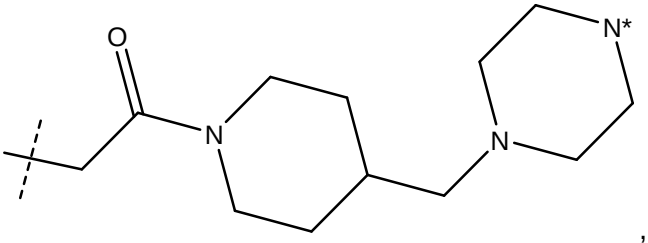
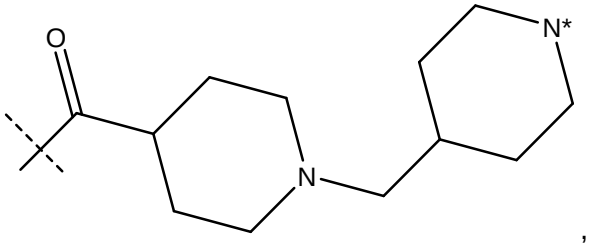
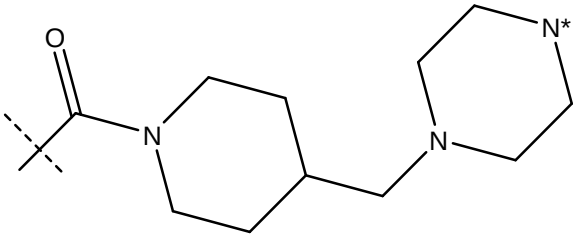
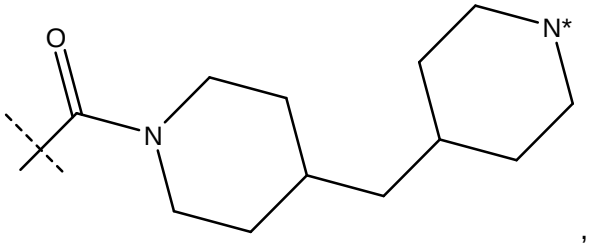
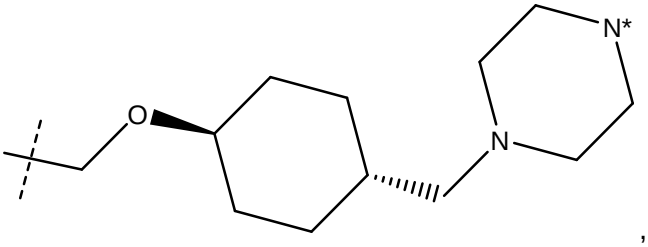
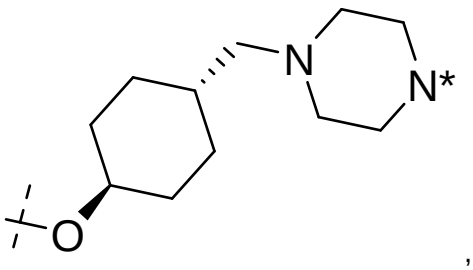
,

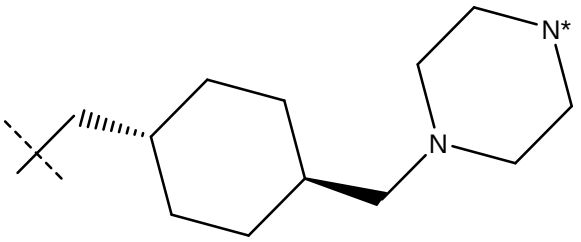
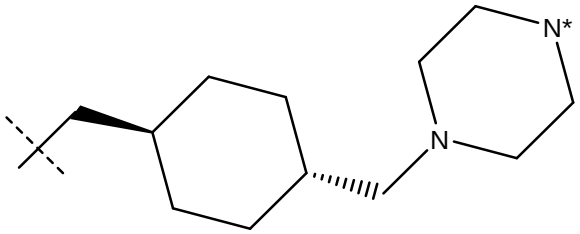
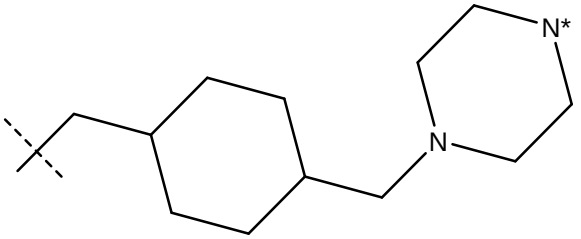
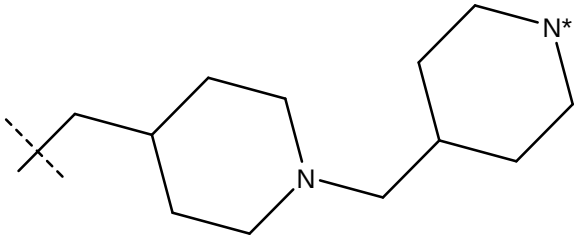
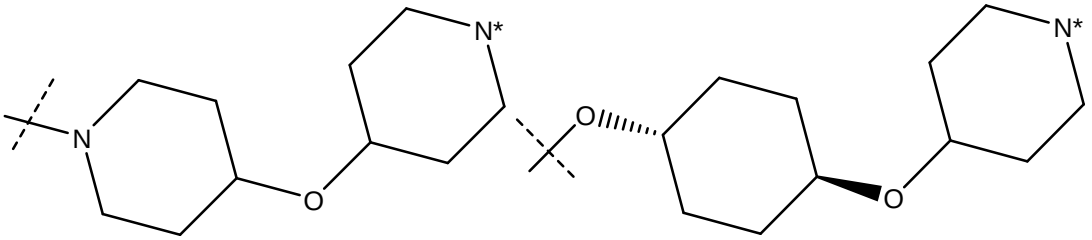
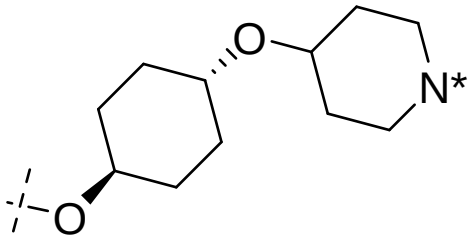
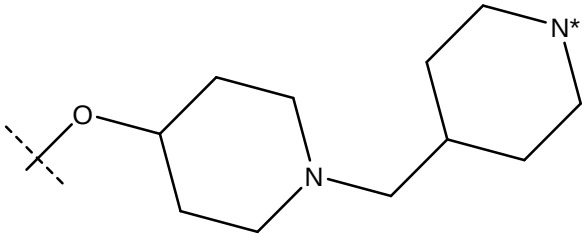
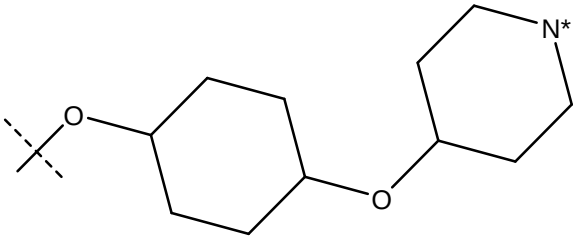
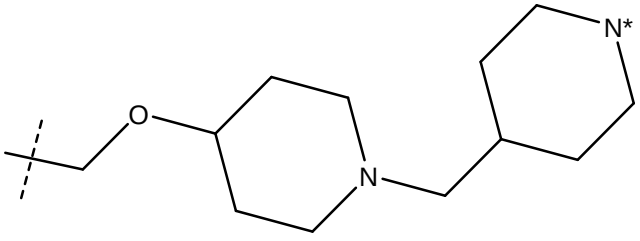
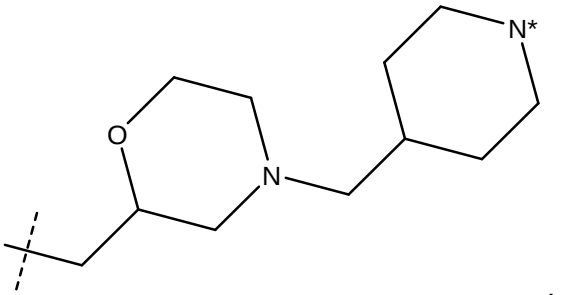


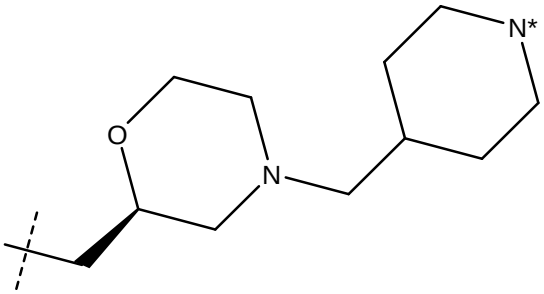
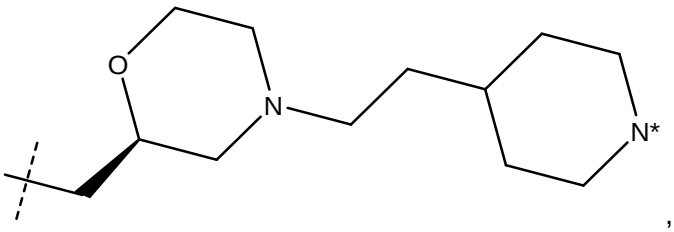
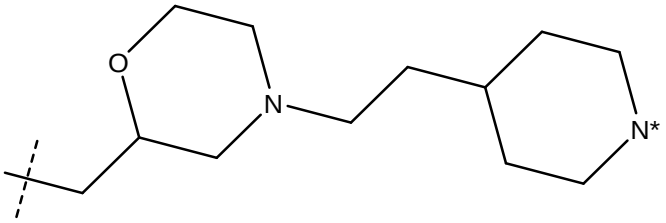
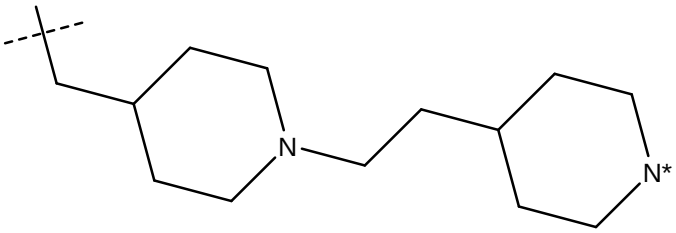
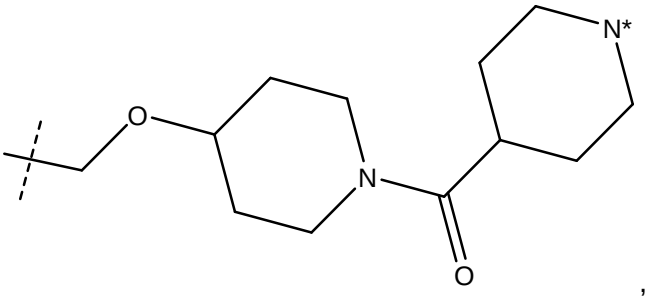
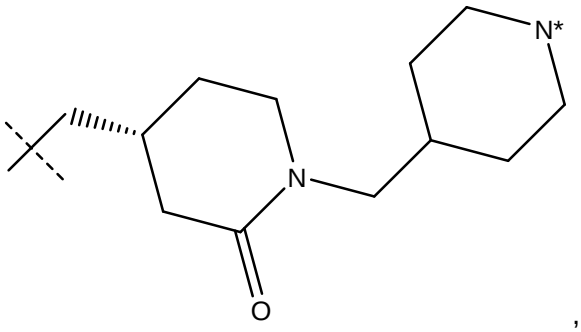
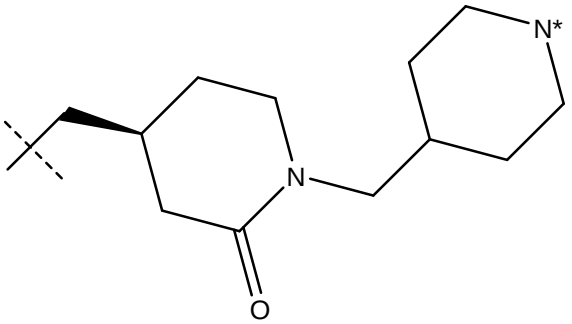
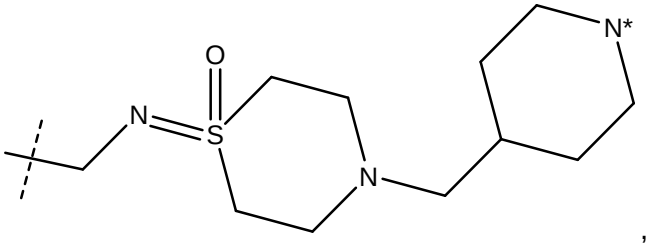
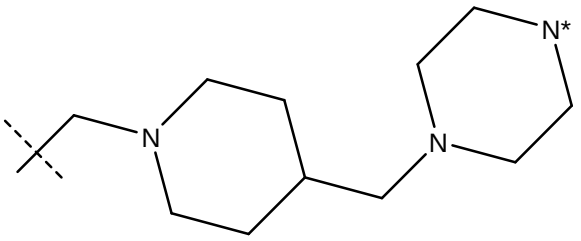
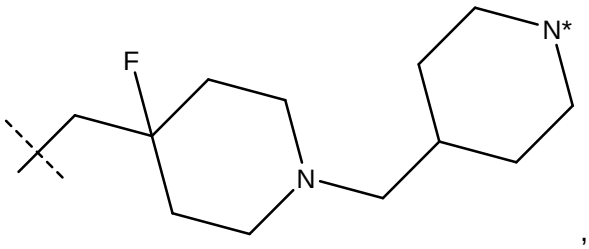
5 ,

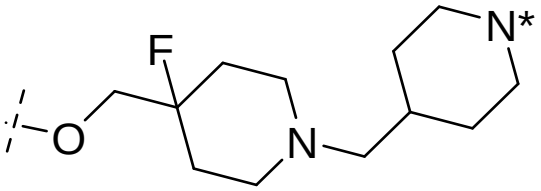
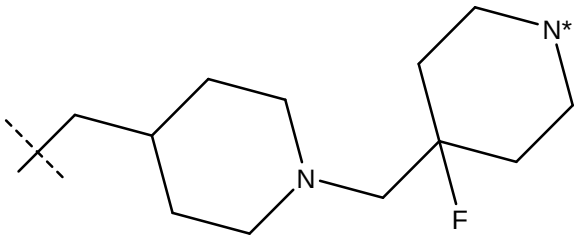
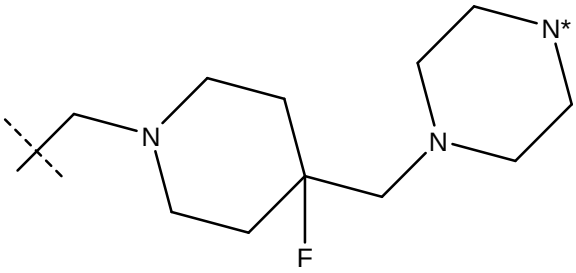
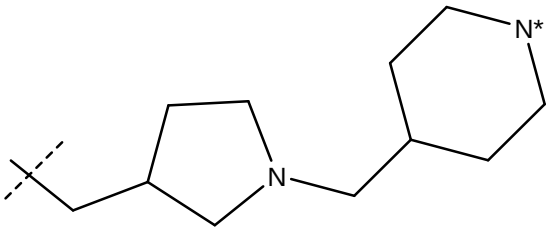
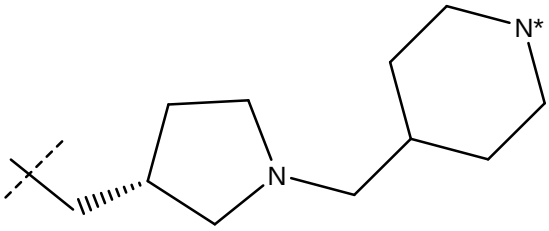
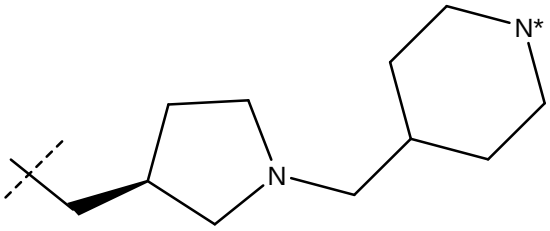
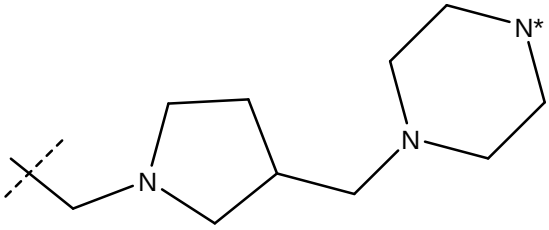
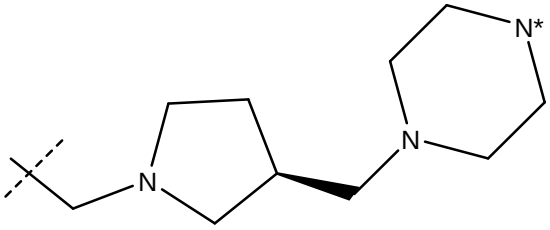
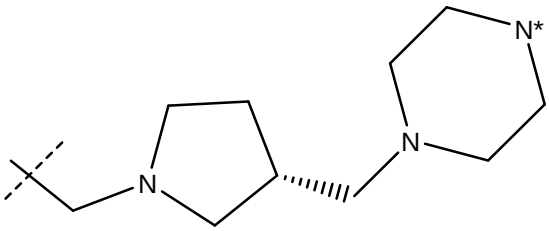
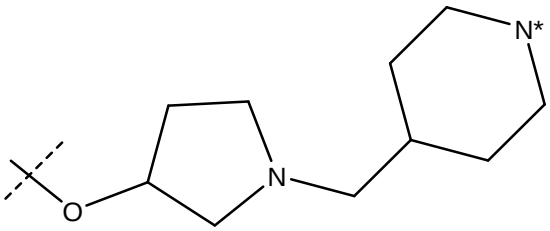
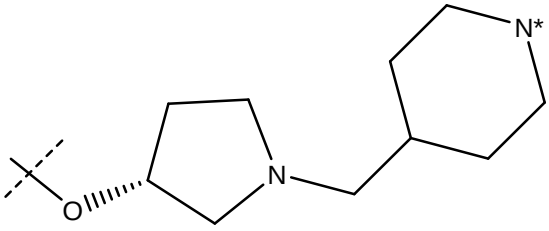
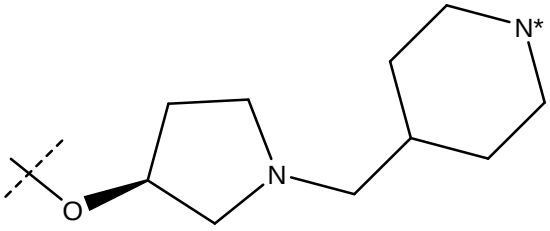


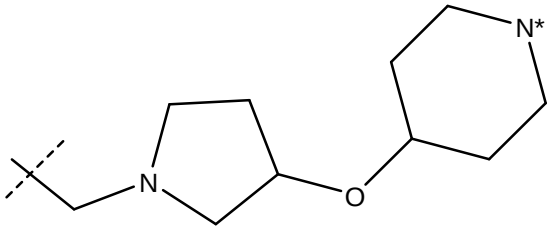
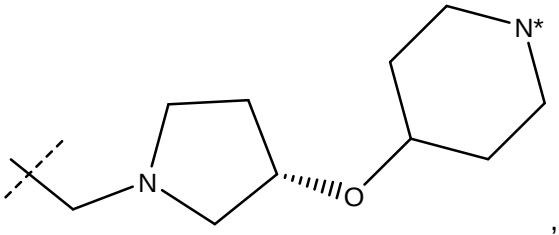
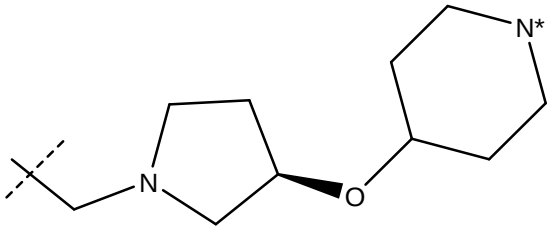
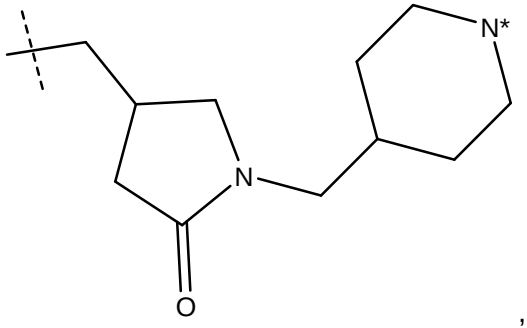
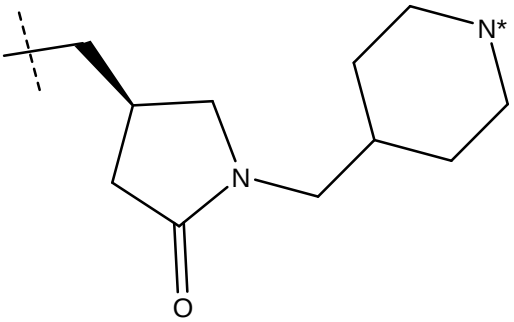
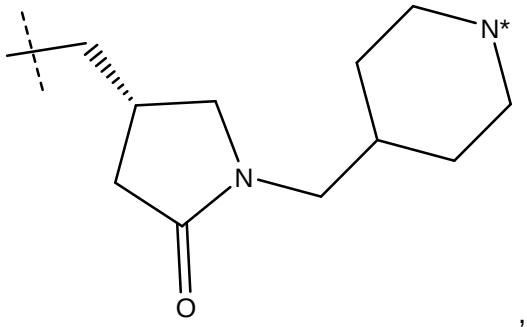
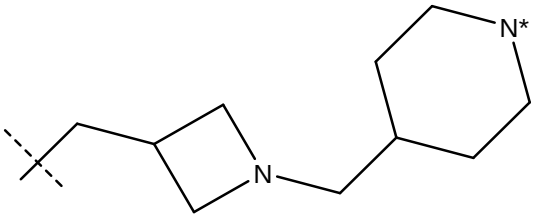
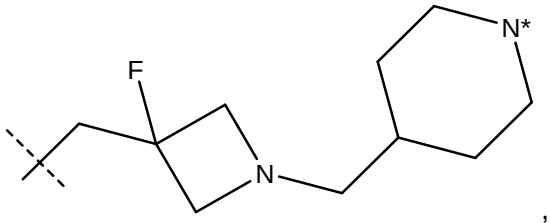
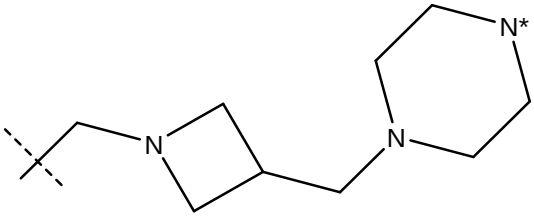
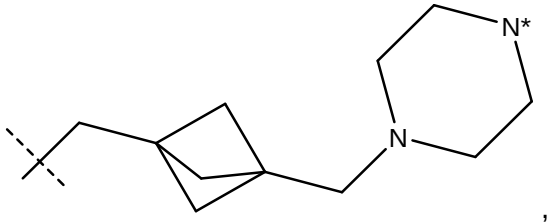
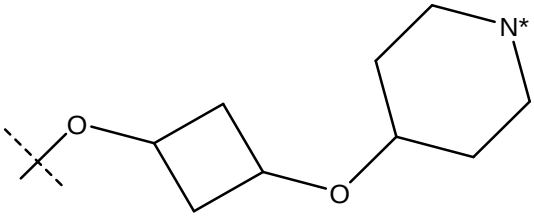
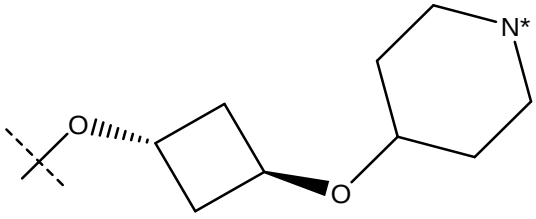
,

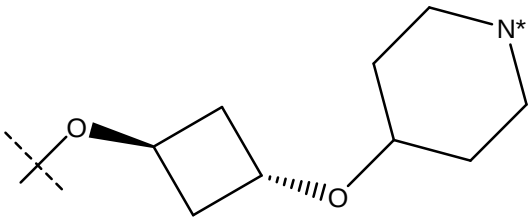
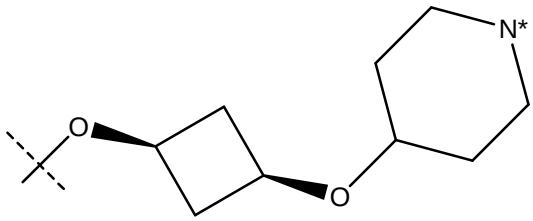
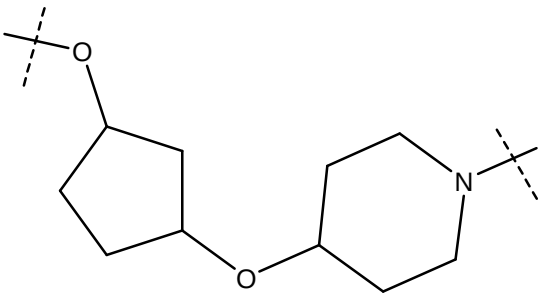
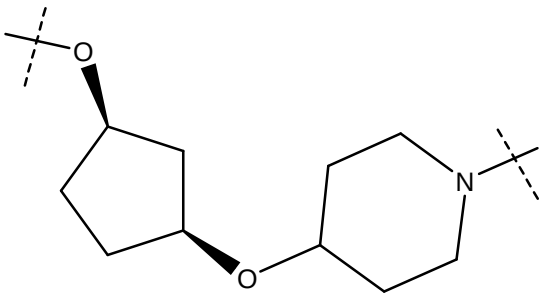
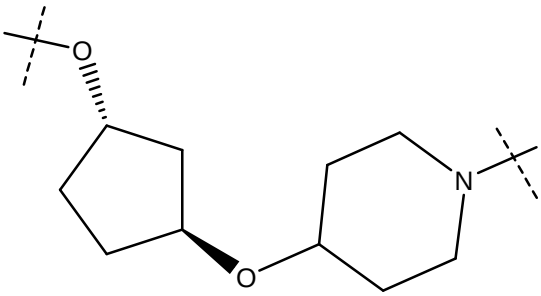
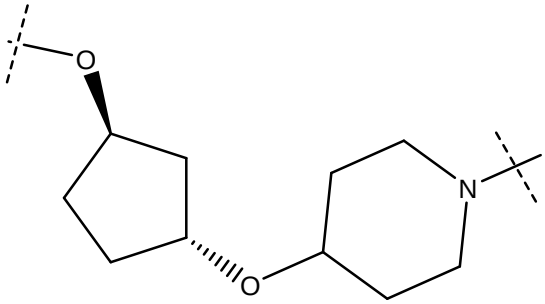
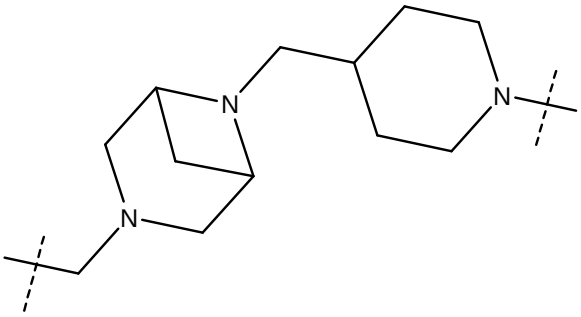
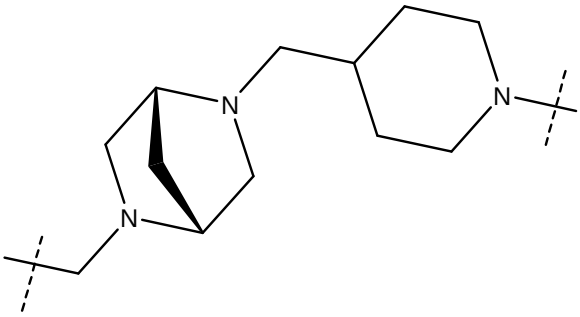
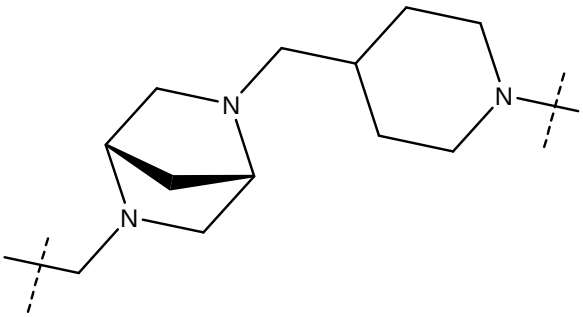
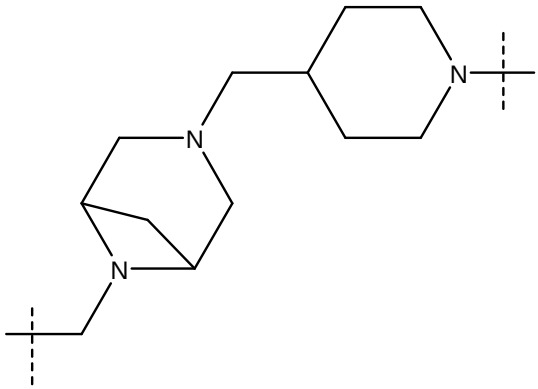

N*
N
O
,

N*
N
O
,

N*
N
N
O
,

F
N*
N
O
,

N*
N
N
O
,

O
N*
N
N
,

O
N*
N
,

O
N*
N
N
,

O
N*
N
,

O
N*
N
,

N
N*
O
,

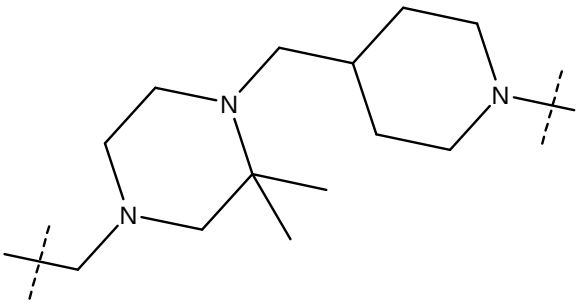
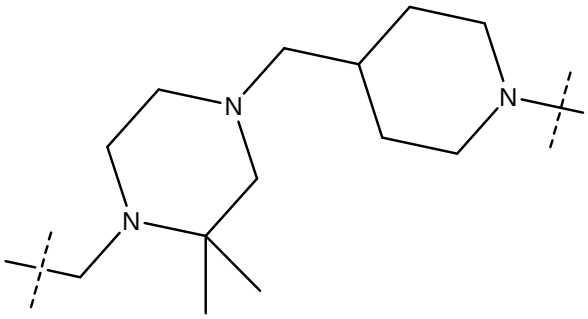
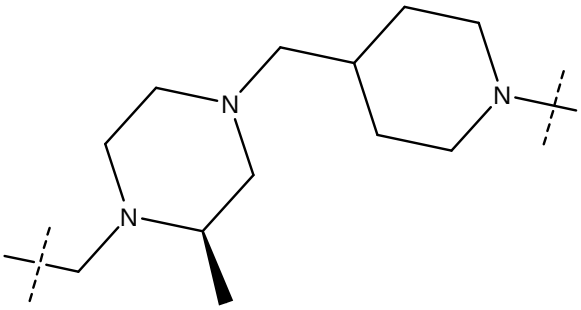
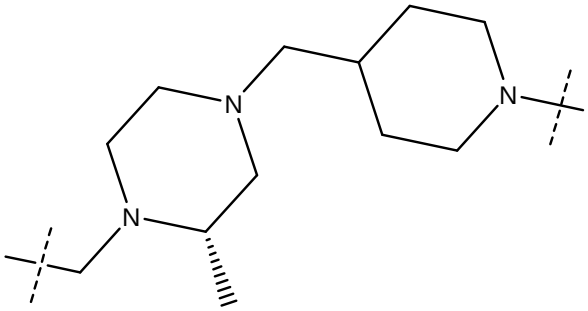
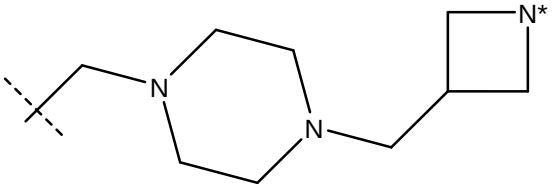
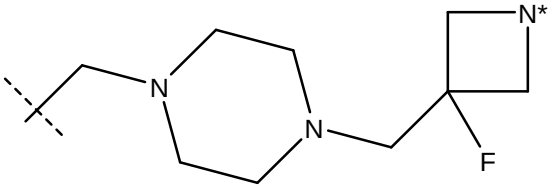
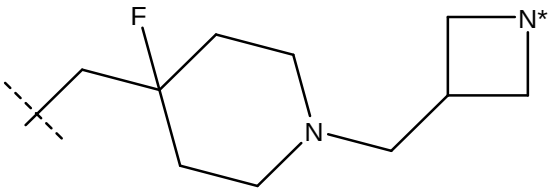
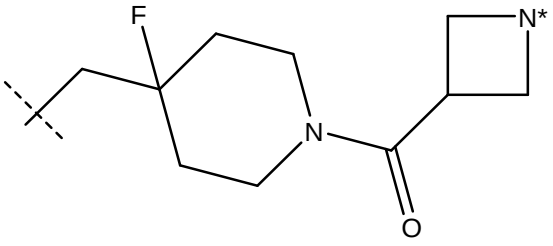
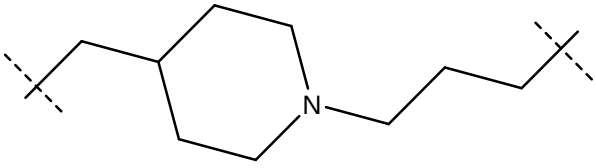
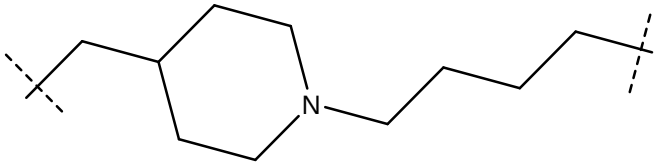
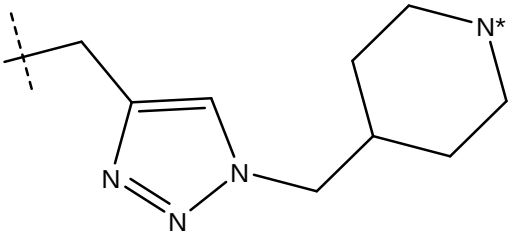
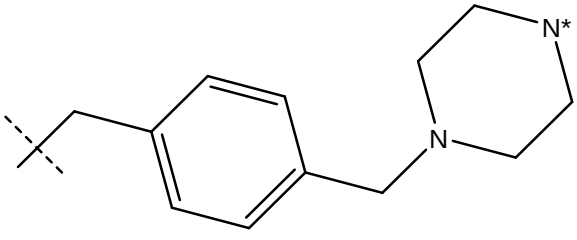











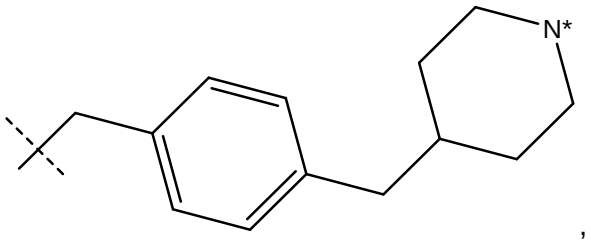
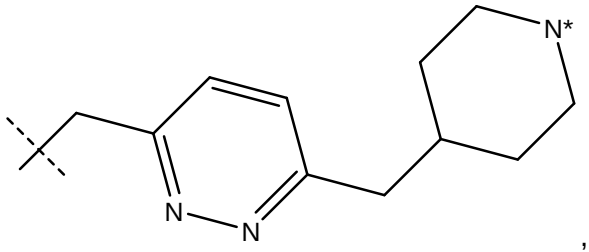
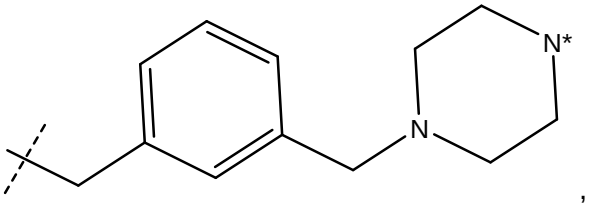
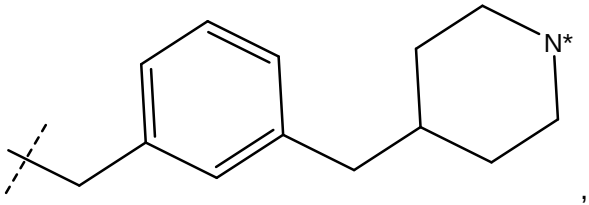
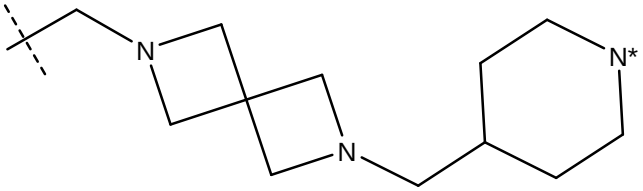
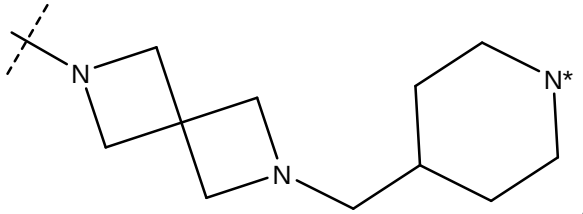
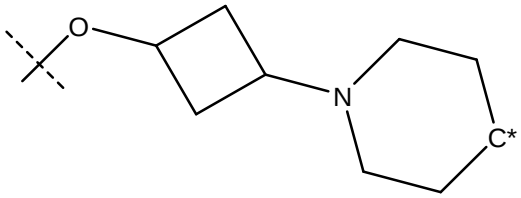
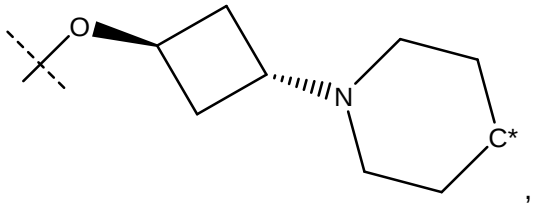
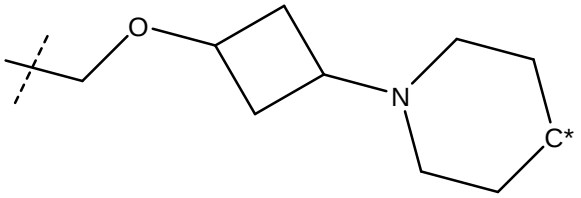
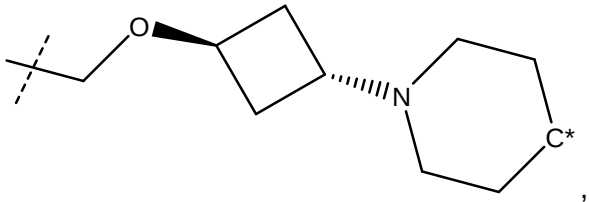
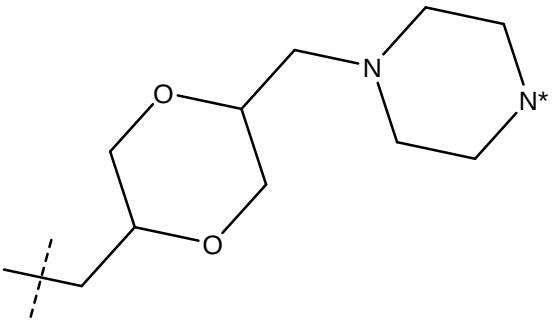
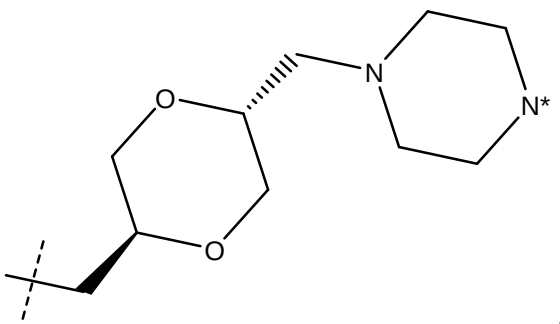
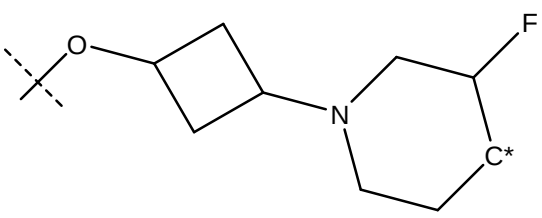
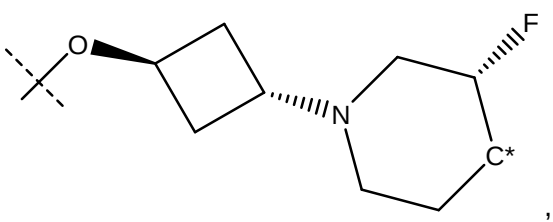


N*
O
N
,

O
N
N*
,

O
N
N*
,

N
N*
,

N*
O
N
O
,

N*
N
O
,

N*
N
O
,

N*
O
N
S
N
,

N*
N
N
,

N*
F
N
,

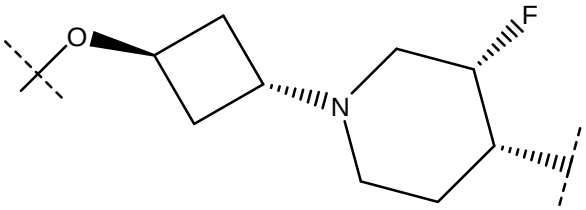
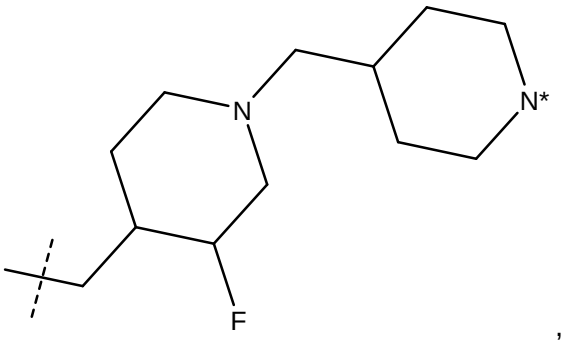
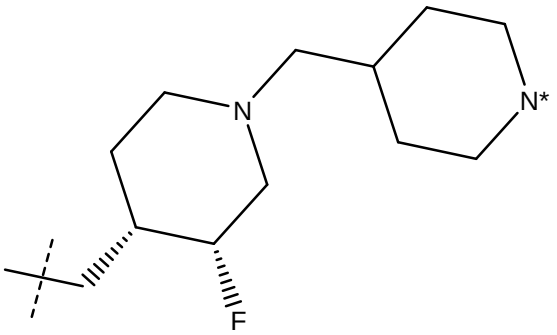
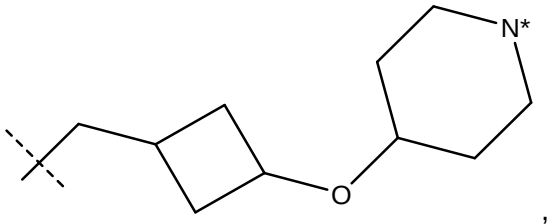
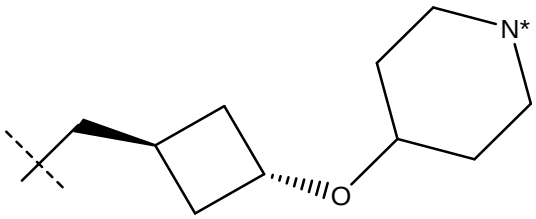
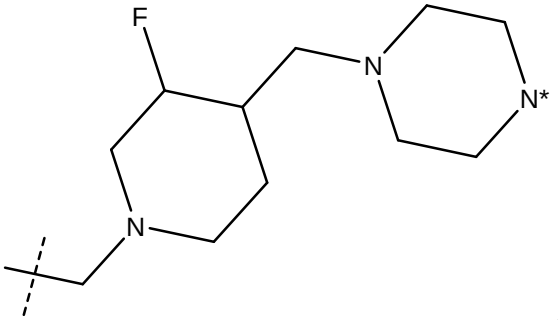
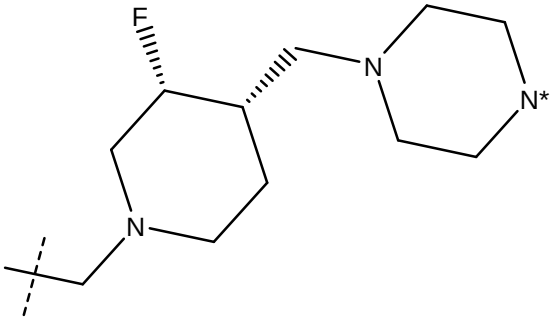
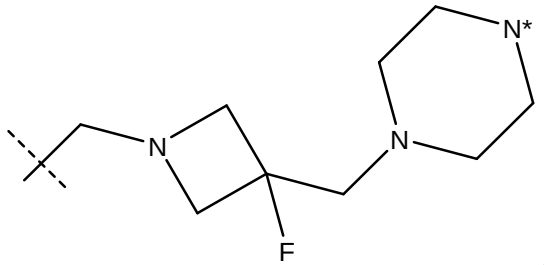
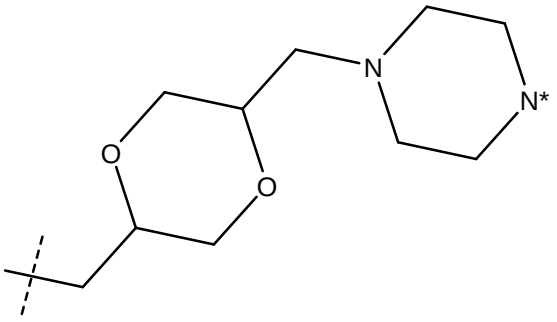
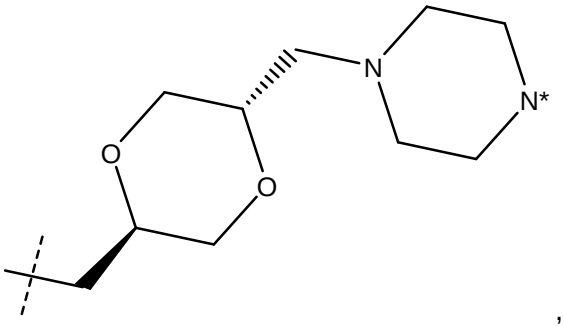

F
O
N
N*
,

N
F
N*
,

N
N
N*
F
,

N
N*
,

N
N*
,

N
N*
,

N
N
N*
,

N
N
N*
,

N
N
N*
,

O
N
N*
,

O
N
N*
,

O
N
N*
,

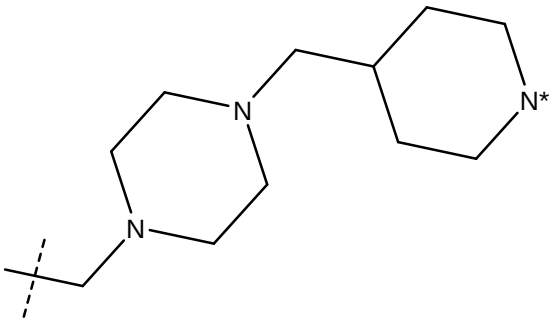

N*
N
O
,

N*
N
O
,

N*
N
O
,

N*
N
O
,

N*
N
O
,

N*
N
O
,

N*
N
,

N*
F
N
,

N*
N
N
,

N*
N
,

N*
O
O
,

N*
O
O
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

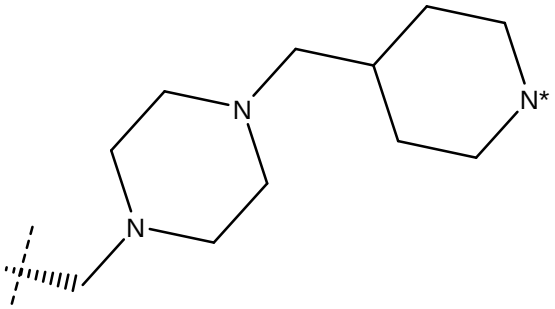

,

,

,

,

,

,

,

,

5 ,

,

,

,


N*
,

N*
N
N
,

N*
N
,

N*
,

N
N*
N
,

N
N*
N
,

O
N
C*
,

O
N
C*
,

O
N
C*
,

O
N
C*
,

N
O
N*
O
,

N
O
N*
O
,

F
O
N
C*
,

F
O
N
C*
,

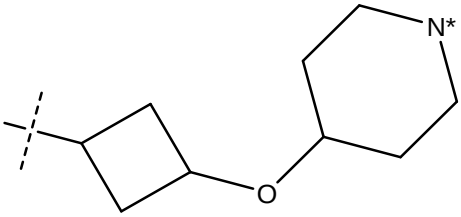

O
F
N
,

N
N*
F
,

N
N*
F
,

N*
O
,

N*
O
,

F
N
N*
N
,

F
N
N*
N
,

N*
N
N
F
,

N
N*
O
O
,

N
N*
O
O
,


N
N
N*

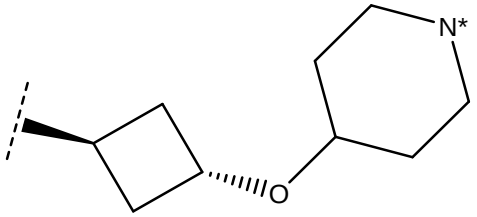
,


N
N
N*

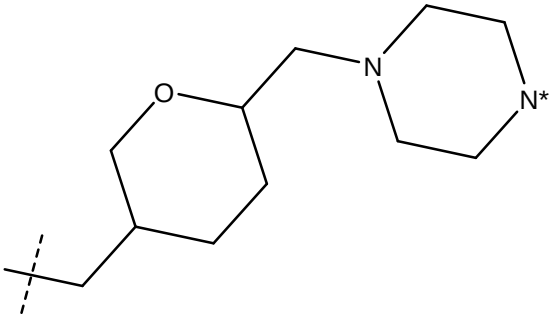
,


O
N*

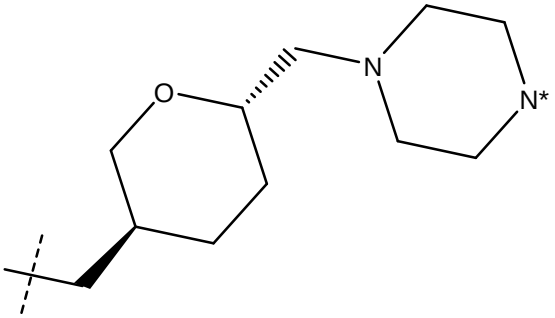
,


O
N*

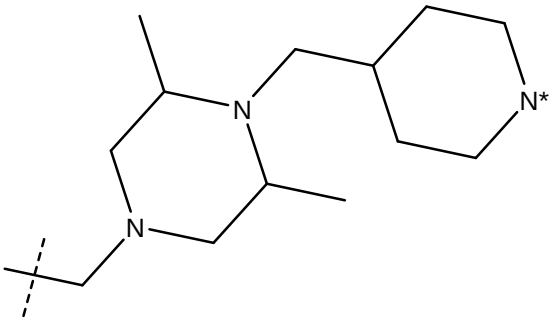
,


O
N
N*

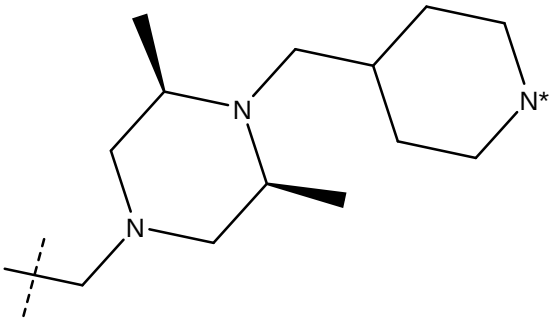
,


O
N
N*

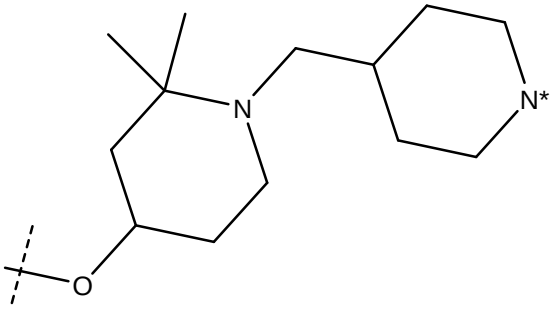
,


N
N
N*

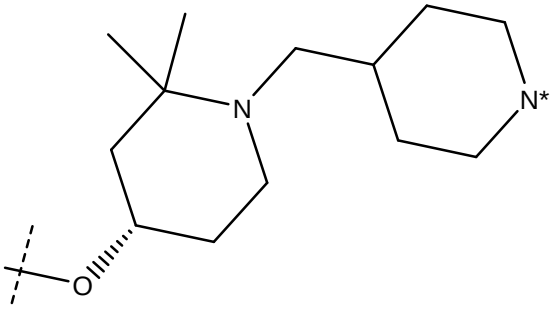
,


N
N
N*

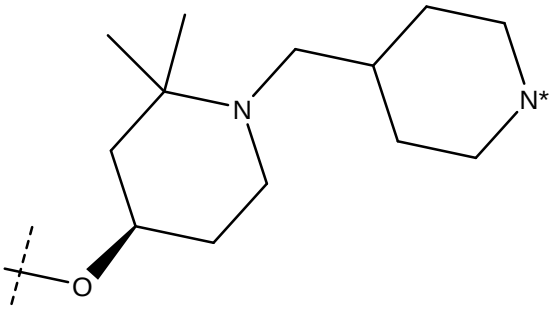
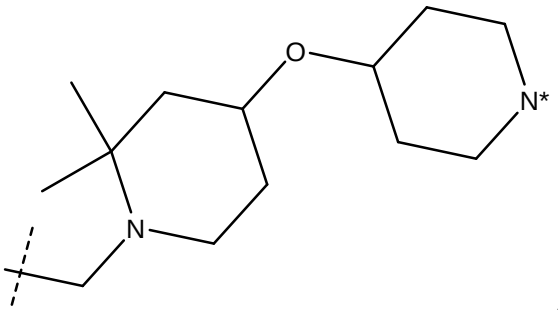
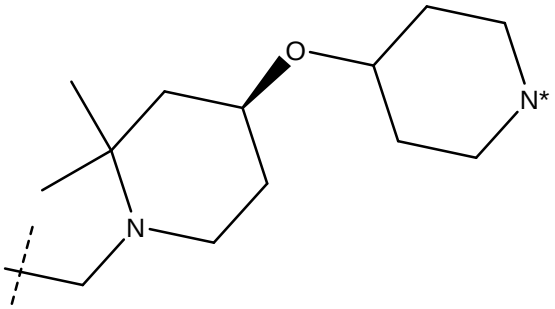
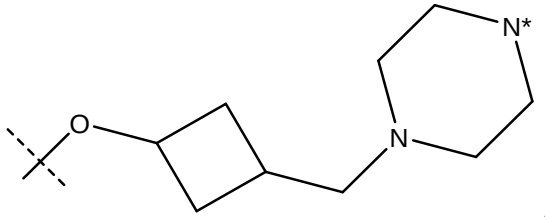
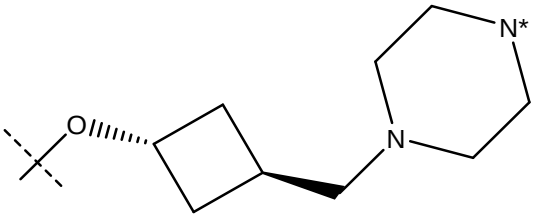
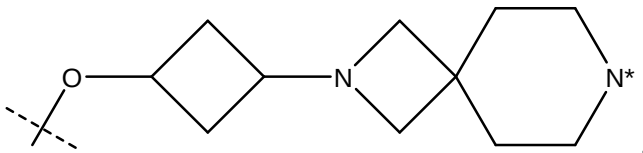
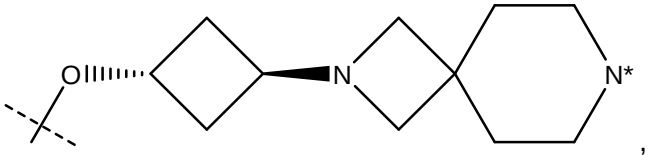
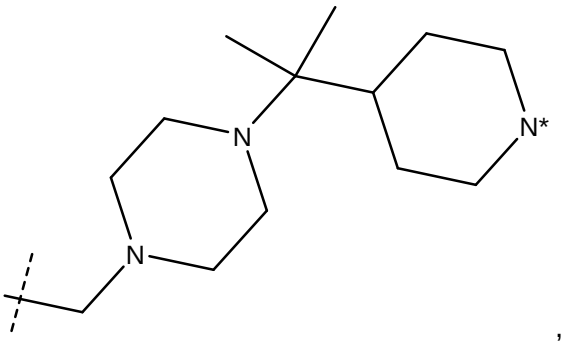
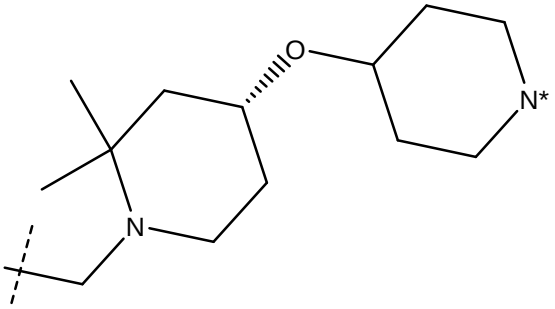
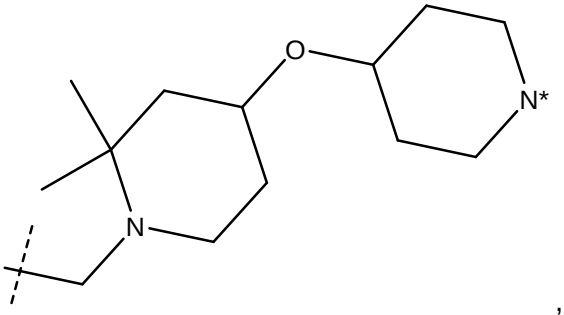
,

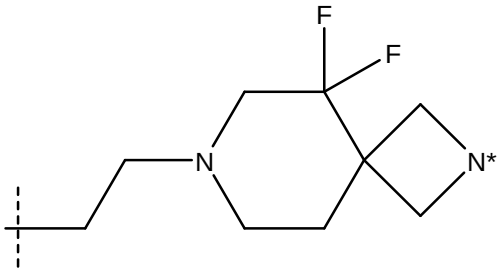

O
N
N*

,

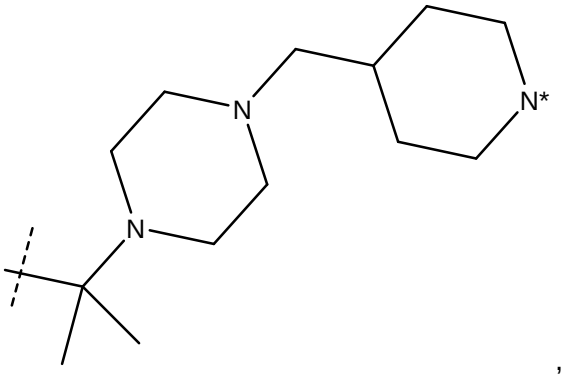

O
N
N*

,

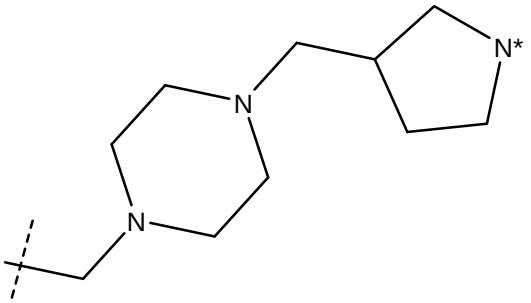

N
N*
O
,

O
N*
N
,

O
N*
N
,

N*
O
N
,

N*
O
N
,

O
N
N*
,

O
N
N*
,

N
N*
N
,

O
N*
N
,

O
N*
N
,


F
F
N
N*

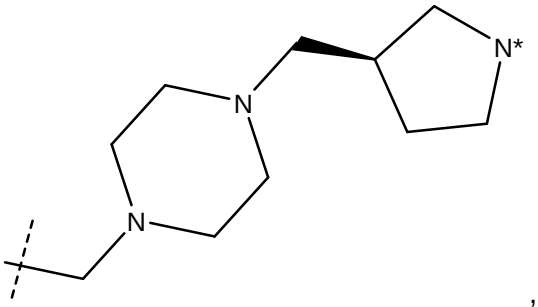
,


N
N
N*

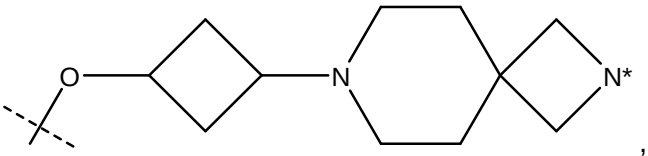
,


N
N
N*

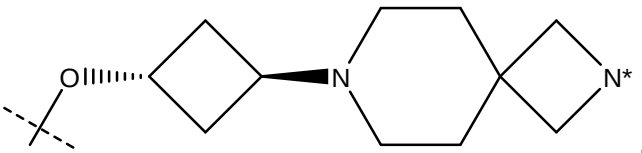
,


N
N
N*

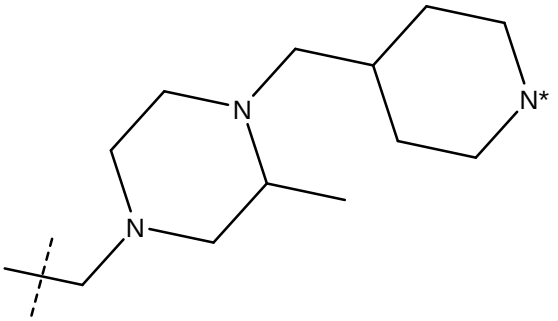
,


O
N
N*

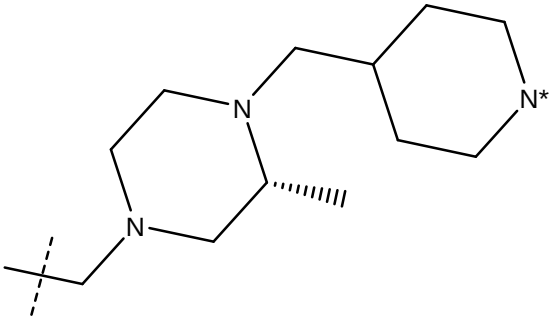
,


O
N
N*

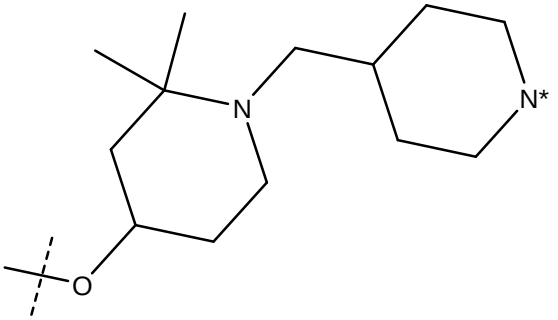
,


N
N
N*

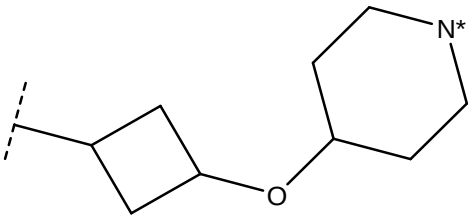
,


N
N
N*

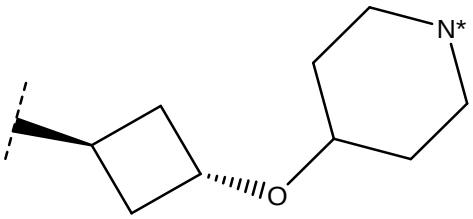
,


N
O
N
N*

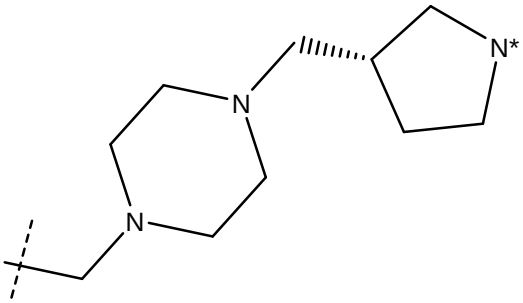
,


N*
O

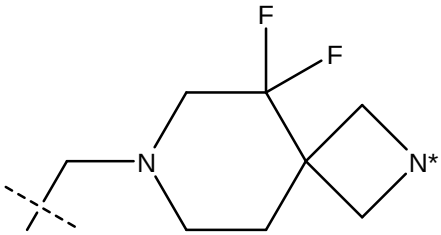
,


N*
O

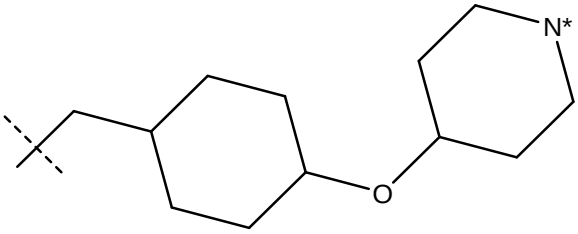
,


N*
N
N

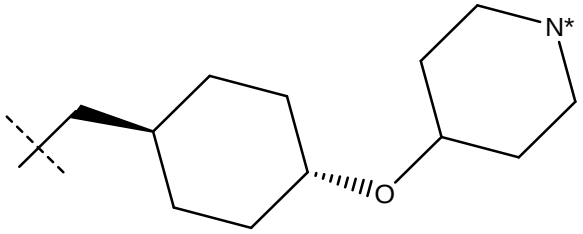
,


F
F
N
N*

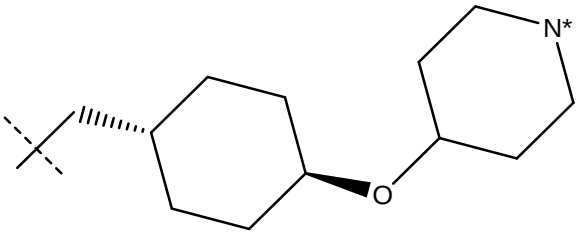
,


N*
O

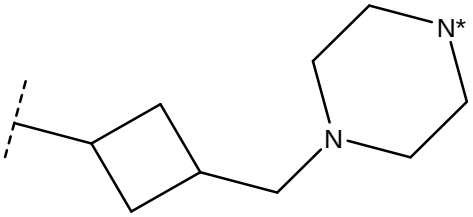
,


N*
O

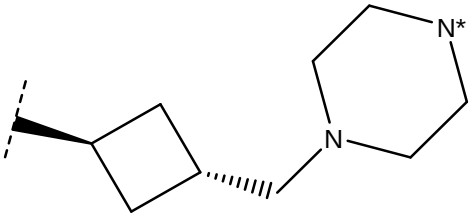
,


N*
O

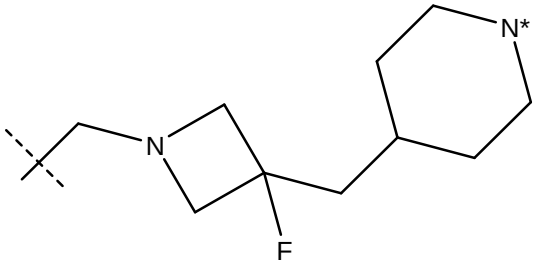
,


N*
N

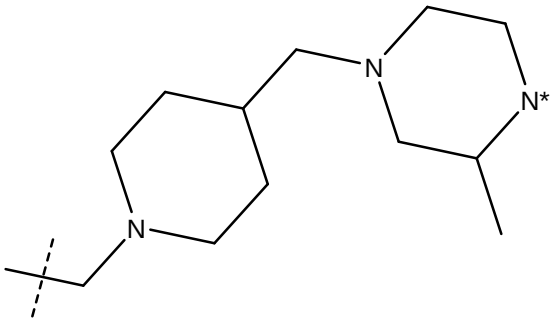
,


N*
N

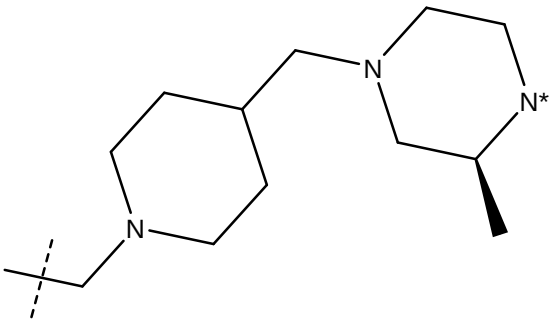
,


N*
N
F

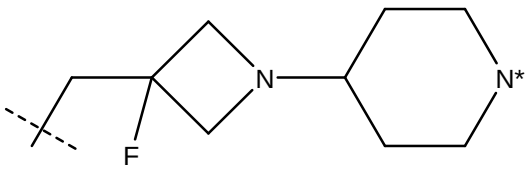
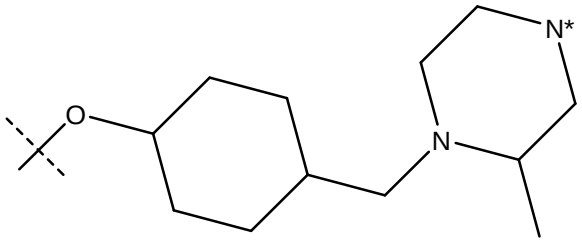
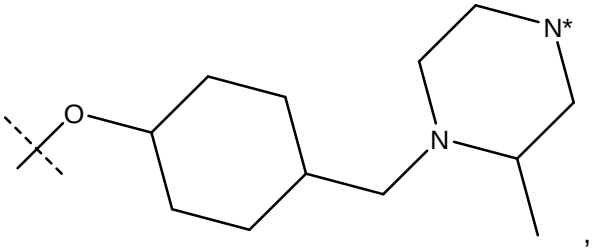
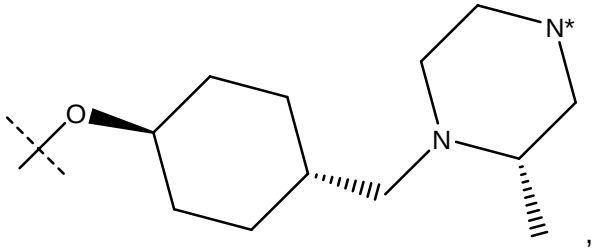
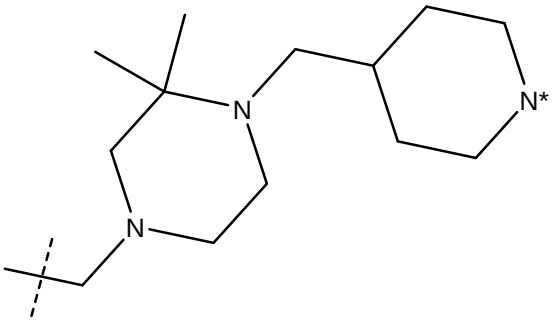
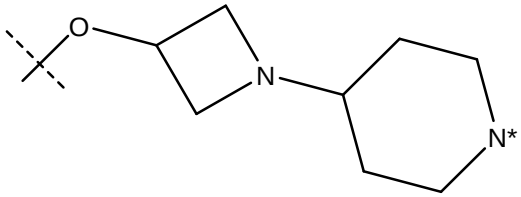
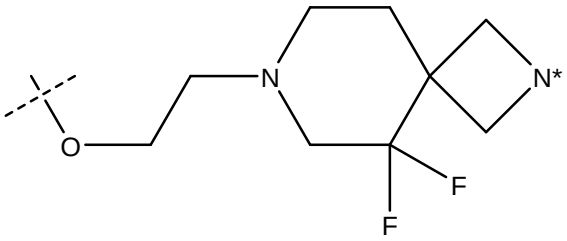
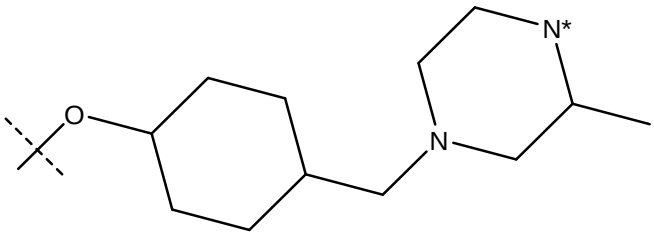
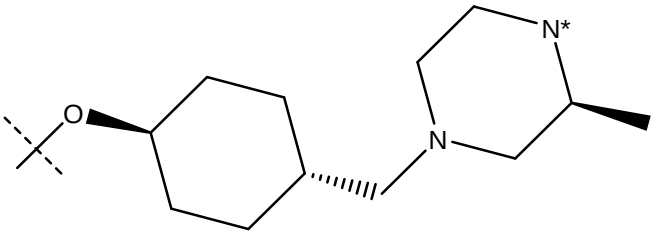
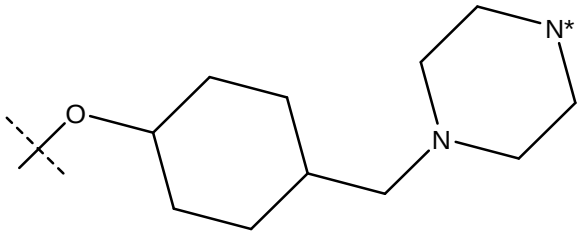
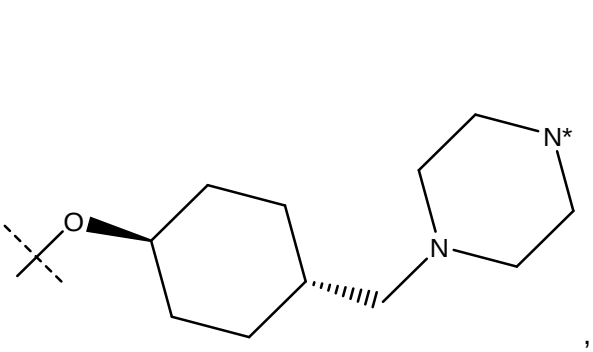
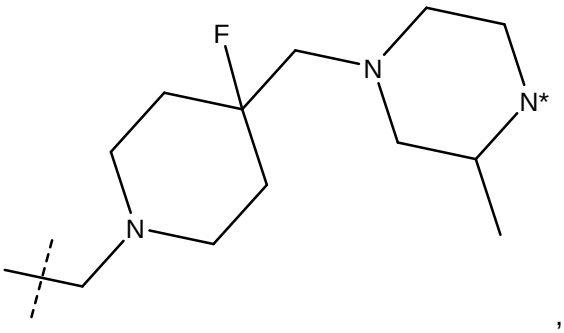
,

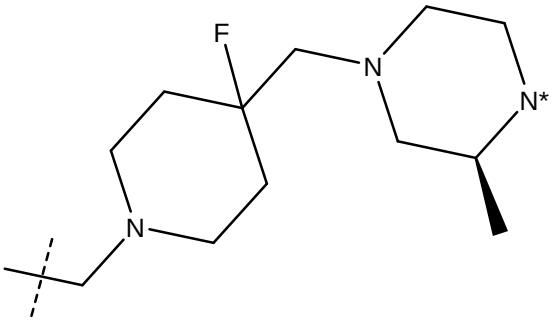

N
N*
N

,

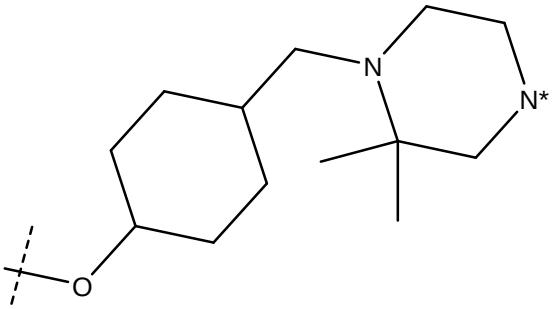

N
N*
N

,

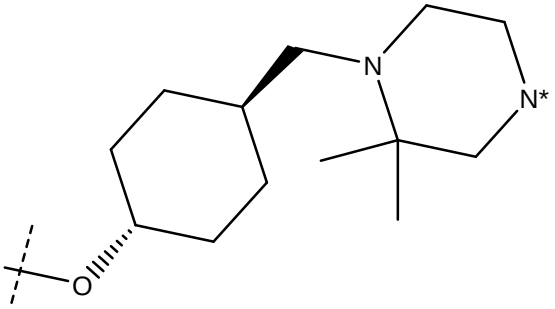

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



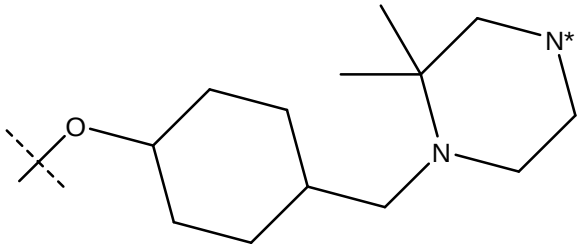
,



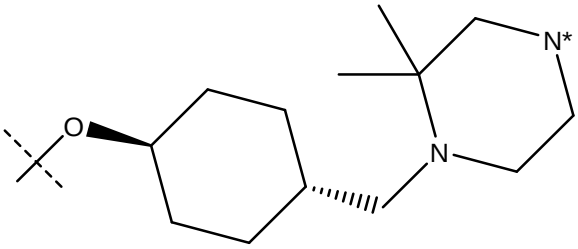
,



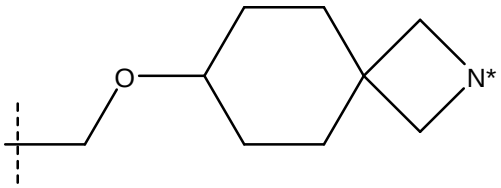
,



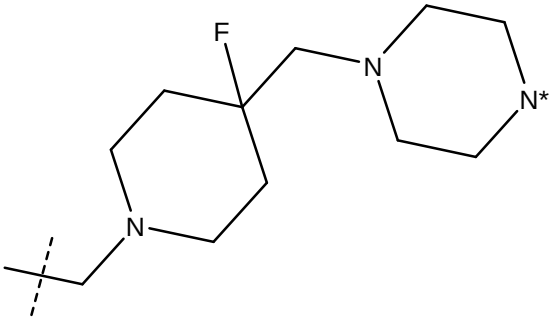
,



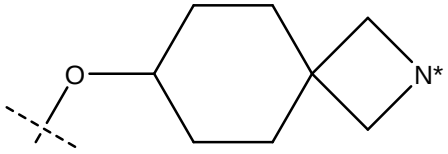
,



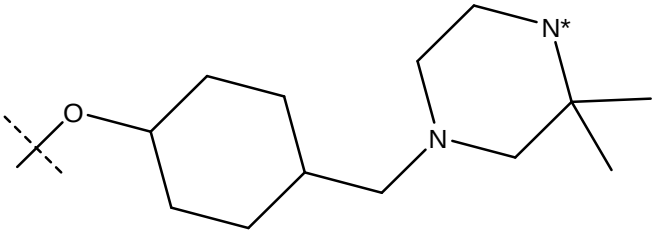
,



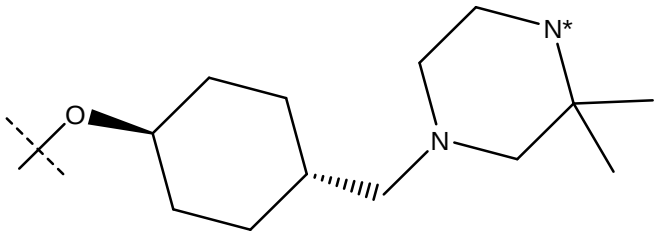
,



,



y



,

en donde:

N* es un átomo de nitrógeno que está unido covalentemente o compartido con el CLM o el PTM;

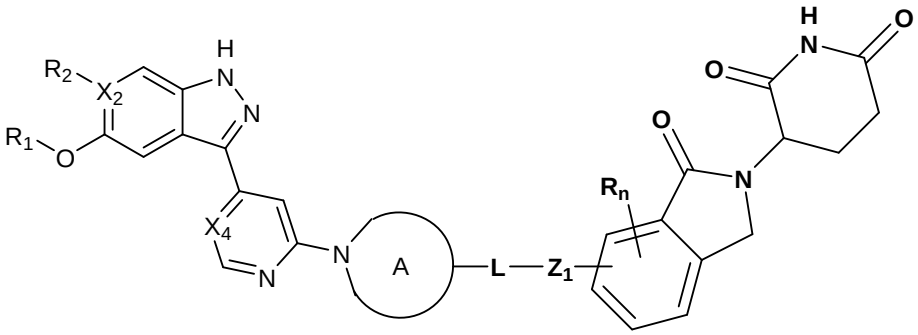
C* es un átomo de carbono que está unido covalentemente o compartido con el CLM o el PTM; y

 representaron el punto de unión al CLM o al PTM; o

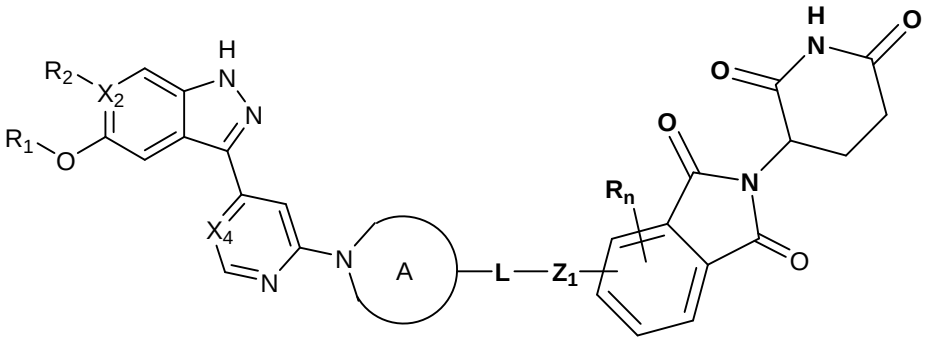
(d) una combinación de estos.

[0610] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, uno o más de: la PTM es una PTM que se selecciona de un compuesto de la Tabla 1, la CLM es una CLM que se selecciona de un compuesto de la Tabla 1, y la L es una L que se selecciona de un compuesto de la Tabla 1.

[0611] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, el compuesto se representa por la estructura química:



(Fórmula IIIa) o



(Fórmula IIIb),

en donde:

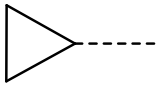
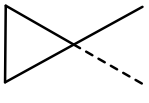
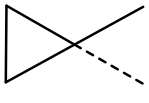
n es 0 o 1;

R es H, OH, -Cl, -F o Br;

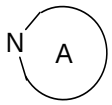
Z_1 es un nitrógeno o carbono compartido con un grupo cíclico de L;

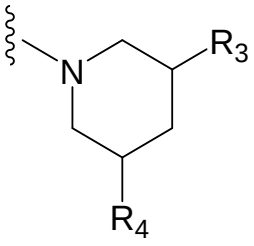
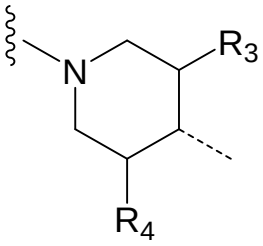
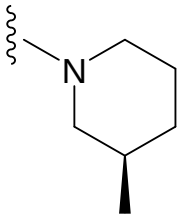
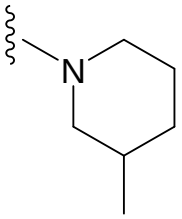
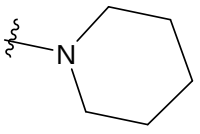
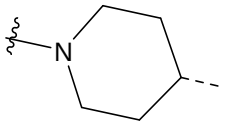
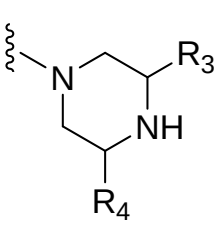
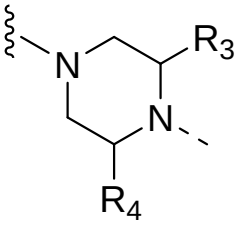
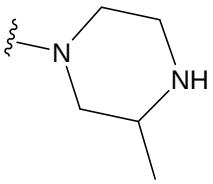
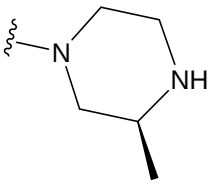
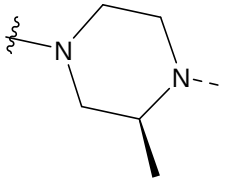
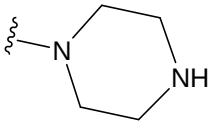
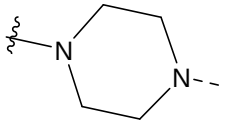
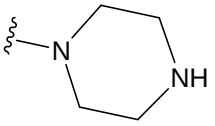
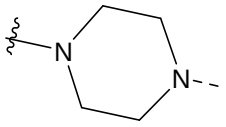
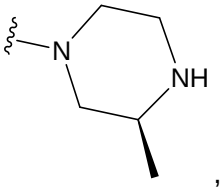
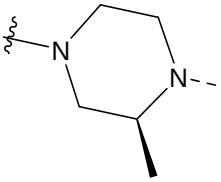
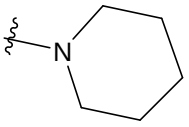
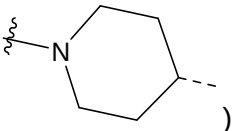
X_2 es C o N;

X_4 es CH o N (preferentemente N);

R_1 es  o  (preferiblemente ), en donde  es el punto de unión al oxígeno de la PTM;

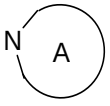
R_2 es un H, -Cl o -F;

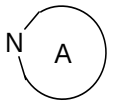
 es:

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  o  , (preferentemente,  ,  ,  ,  ,  o ), en donde:

R_3 es H, metilo o etilo;

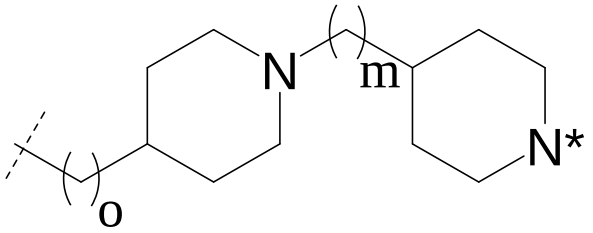
R_4 es H, metilo o etilo;

 indica el punto de unión del  al PTM; y

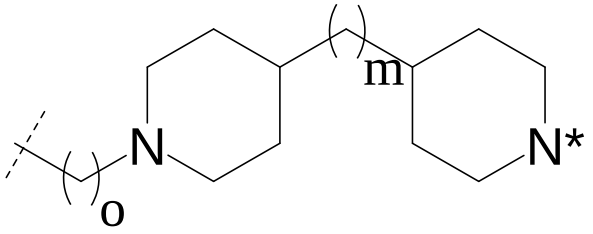


indica el punto de unión de la PTM con la L, y cuando no está presente, puede estar unida a la L a través de un átomo del grupo cíclico (por ejemplo, un carbono o nitrógeno);

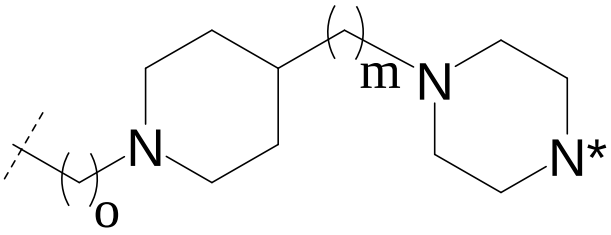
L está representado por la estructura química:



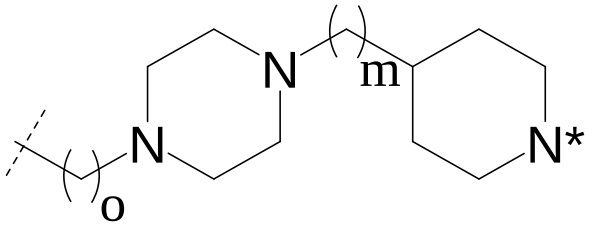
,



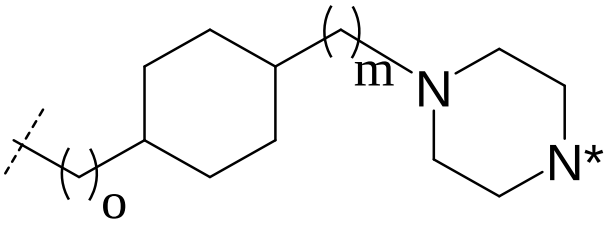
,



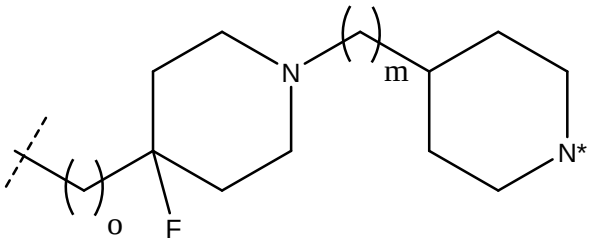
,



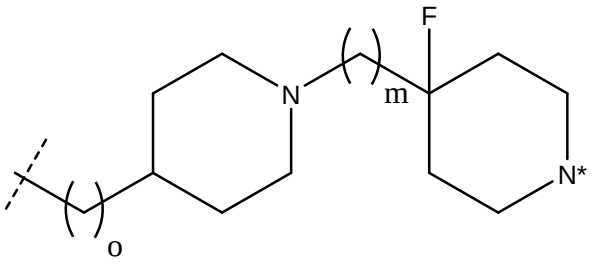
,



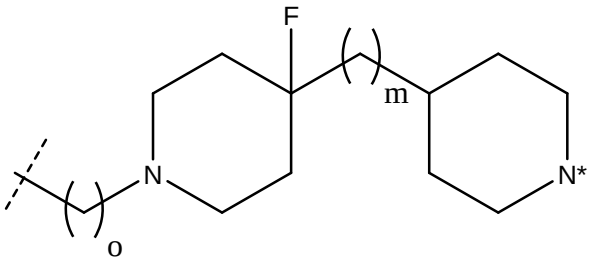
,



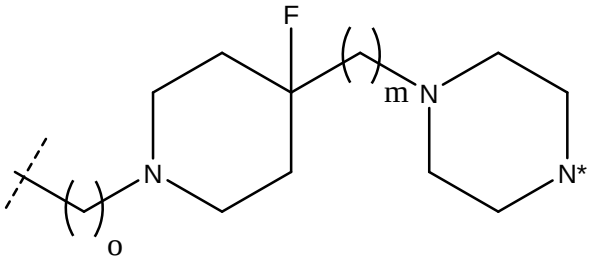
,



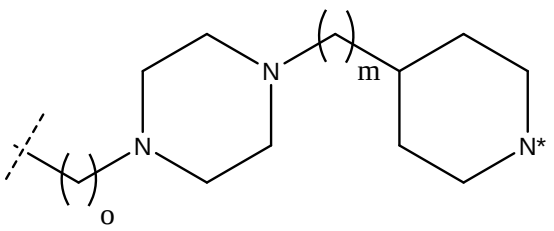
,



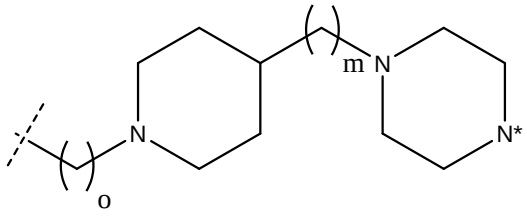
,



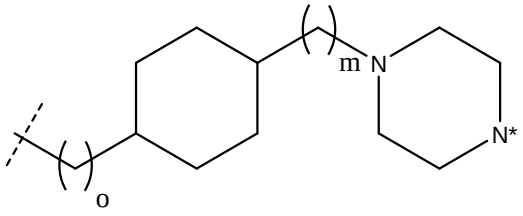
,



,



,



, en donde:

m y n son números enteros que se seleccionan independientemente de 0, 1, 2 o 3 (preferentemente 1); y

la L está opcionalmente sustituida con 0, 1, 2 o 3 (preferentemente 0 o 1) grupos que se seleccionan de: -Cl, -F y alquilo C_{1-3} (por ejemplo, metilo o etilo).

[0612] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, X_2 es C y X_4 es N.

[0613] Un aspecto adicional de la presente descripción se refiere a una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto bifuncional de la presente descripción y un portador farmacéuticamente aceptable.

[0614] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, la composición comprende además un agente bioactivo adicional.

[0615] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, el agente bioactivo adicional es un antiinflamatorio, un agente de quimioterapia o un agente inmunomodulador.

[0616] Otro aspecto de la presente descripción se refiere a una composición que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la presente descripción para tratar una enfermedad, un trastorno o un síntoma relacionado causalmente con LRRK2 en un sujeto, donde la composición es eficaz para tratar o mejorar la enfermedad, trastorno o al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno.

[0617] Un aspecto de la presente descripción se refiere a un método para tratar una enfermedad, trastorno o un síntoma relacionado causalmente con LRRK2, donde el método comprende administrarle una composición que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la presente descripción a un sujeto que lo necesite, donde la composición es eficaz para tratar o mejorar la enfermedad, trastorno o al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno.

[0618] Un aspecto adicional de la presente descripción se refiere a un método para tratar o prevenir una enfermedad, un trastorno o síntoma asociado con LRRK2 que comprende, proporcionar a un paciente que lo necesite y administrarle una cantidad eficaz de un compuesto como se describe en la presente o composición que lo comprende al paciente, donde el compuesto o composición es eficaz para tratar o mejorar la enfermedad, trastorno o al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno.

[0619] En cualquier aspecto o modalidad descrita en la presente, la enfermedad o trastorno es

enfermedad de Parkinson idiopática (PD), PD asociada a mutación de LRRK2, tauopatías primarias, demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Crohn, lepra, neuroinflamación, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Picks, FTDtau, demencia temporal frontal TDP-43, ALS TDP-43, ALS c9orf, enfermedad de Huntington, ataxias espinocerebelosas (SCA) 1, 2, 3, 6, 7 y 17, atrofia palidoluysiana dentatorubral (DRPLA) o enfermedad de Kennedy.

[0620] **Control del nivel de proteínas**

[0621] Esta descripción también proporciona métodos para el control de los niveles de proteínas dentro de una célula. El método se basa en el uso de compuestos como se describe en la presente de modo que la degradación de la proteína diana LRRK2 *in vivo* dará como resultado la reducción de la cantidad de la proteína diana en un sistema biológico, preferentemente para proporcionar un beneficio terapéutico particular.

[0622] Los siguientes ejemplos se utilizan para ayudar a describir la presente descripción, pero no deben considerarse como limitantes de la presente descripción de ninguna manera.

[0623] En determinadas modalidades, la descripción proporciona los siguientes ejemplos de moléculas bifuncionales que degradan LRRK2 (compuestos de la Tabla 1 o compuestos 52-384), que incluyen sales, polimorfos, análogos, derivados y formas deuteradas de estos.

[0624] **Ensayo ilustrativo para evaluar la degradación de LRRK2 impulsada por compuestos heterobifuncionales ilustrativos diseñados para dirigirse a LRRK2**

[0625] El ensayo mide la degradación de LRRK2 de tipo salvaje y G2019S etiquetado con una etiqueta HiBit en el extremo C de la proteína que se expresó a partir de un vector de expresión de mamífero, impulsado por el promotor de ubiquitina en células HEK293. Cada dosis-respuesta del compuesto se repitió en dos días separados, en tres placas separadas cada día.

[0626] **Preparación del plásmido.** Las mezclas de transfección se ensamblaron de la siguiente manera y se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. En un tubo de 15 mL, se mezclaron 5,25mL de Opti-MEM (sin adiciones) con 17 µL de plásmido Luciferasa de Luciérnaga a 1 µg/µL y 158 µL de ADN de plásmido WT a 1 µg/µL (175 µg de ADN total) se mezclaron mediante sacudidas. En un nuevo tubo de 15 mL, se mezclaron 5,25mL de OptiMEM con 17 µL de plásmido Luciferasa de Luciérnaga a 1 µg/µL y 158 µL de ADN de plásmido G2019S a 1 µg/µL (175 µg de ADN total) se mezclaron mediante sacudidas. X-tremeGene HP se mezcló a fondo usando un vórtice. A continuación, se agregaron 175 µL a cada tubo y se agitaron para mezclar. Ambos tubos se dejaron incubar durante 30 minutos a temperatura ambiente.

[0627] Mientras las mezclas de transfección se incubaban, las células HEK293 (adquiridas de ATCC ;ATCC CRL-1573) se cosecharon con tripsina. Una vez que las células se separaron, las células se resuspendieron en 12 mL de OptiMEM + FBS al 5% y se transfirieron a un tubo de 50 mL. Las células se mezclaron bien y se contaron. Usando OptiMEM + FBS al 5%, las células se diluyeron

en dos tubos cónicos de 250 mL a 0,71x10^6 células/mL en 70 mL. Un tubo estaba etiquetado como "WT" y el otro como "G2019S". Las mezclas de transfección WT y G2019S se agregaron gota a gota a los tubos de 250 mL correspondientes. Los tubos se mezclaron primero mediante pipeteo y luego mediante agitación. Los tubos se incubaron a temperatura ambiente durante al menos 5 minutos.

[0628] Cada tubo se agitó antes de dispensar y después de cada tres placas. Se dispensaron setenta microlitros de células con ADN WT o G2019S a siete placas cada una. Tres placas de cada uno se probaron con la placa de compuesto uno (preparación descrita a continuación) y tres placas de cada uno se probaron con la placa de compuesto dos (preparación descrita a continuación). La primera placa de cada conjunto sirvió como placa de "cebado" y no se utilizó para probar los compuestos. Cada placa se incubó en la campana por 10 minutos antes de colocarla en la incubadora a 37 °C por 24 horas.

[0629] **Preparación del compuesto y placas de ensayo.** Se prepararon dos placas compuestas usando placas de polipropileno de 96 pocillos. Los compuestos se formaron a 10mM y se diluyeron a 1mM en 30µL. Cada curva de respuesta a la dosis incluyó un pocillo de DMSO, como un control negativo y para la normalización, y un pocillo de 0,5µM del Compuesto 4 como un control positivo. Además de siete compuestos de prueba, cada placa también incluyó una respuesta a la dosis del Compuesto 4. Las placas compuestas se centrifugaron a 1200 rpm durante 2 minutos.

[0630] Las dos placas de compuesto luego se mezclaron y se diluyeron 2µL en placas intermedias que tenían 248µL de Opti-Mem en cada pocillo. A continuación, se agregaron 10µL de compuestos diluidos de las placas intermedias a cada placa de prueba (tres placas WT y tres G2019S por placa de compuesto para un total de 12 placas de ensayo). Las placas se incubaron durante 24 horas a 37 °C.

[0631] Todas las placas de ensayo y todos los componentes del sistema de ensayo indicador de luciferasa dual Nano-Glo (excepto el sustrato DLR) se equilibraron a temperatura ambiente. A continuación, el amortiguador de luciferasa se mezcló con el frasco ámbar liofilizado hasta que se disolvió por completo, y se agregaron 75 µL de la mezcla de luciferasa a cada pocillo de cada placa de ensayo. Las placas de ensayo se incubaron durante 10 minutos a temperatura ambiente con agitación durante al menos 5 minutos y luego se leyeron en un lector de placas.

[0632] **Desarrollo de placas y análisis de datos.** Se agregó un mililitro de sustrato DLR y 1 mL de proteína LgBiT al amortiguador Stop y Glo, y se agregaron 75 µL de la mezcla a cada pocillo de cada placa. Se agregaron sellos ópticamente transparentes a cada placa y cada placa se incubó durante 20 minutos con agitación durante al menos 10 minutos y luego se leyó en un lector de placas.

[0633] Como se mencionó anteriormente, las placas se procesaron por triplicado y el ensayo se repitió dos veces (total de 6 réplicas por compuesto ilustrativo). Cada célula se examinó en busca de luciferasa de luciérnaga para determinar la cantidad de células y la viabilidad y Nanoluc para la

cuantificación de LRRK2-HiBit.

[0634] Se determinó la relación de (HiBit/luciferasa)*1000 y los datos se normalizaron al % del valor medio de DMSO. El ajuste de la curva se realizó en cada placa individual. Los datos para los compuestos ilustrativos de la Tabla 1 a continuación se muestran en la Tabla 2 en las columnas *G2019S DC50 (nM), **G2019S Dmax (%), *WT DC50 (nM) y **WT Dmax (%).

[0635] **Ensayo ilustrativo para evaluar la degradación de LRRK2 impulsada por compuestos heterobifuncionales ilustrativos diseñados para dirigirse a LRRK2**

[0636] El ensayo mide la degradación de LRRK2 en células donde el extremo C (3') del gen endógeno se ha etiquetado con una secuencia HiBit en células HEK293. Las células también expresan lucisferasa de luciérnaga, expresada a partir de un promotor de citomegalovirus e introducida en las células etiquetadas con HiBit y expresada de forma estable. Se utilizó el sistema de ensayo de indicador de luciferasa dual Nano-Glo® (Promega™, Madison, WI).

[0637] **Día 1 - Preparación del compuesto y placas de ensayo.** Se prepararon dos conjuntos de placas: un conjunto por triplicado para el ensayo HiBit en placas blancas de 384 pocillos y un conjunto por triplicado de placas en placas negras de 384 pocillos para el ensayo de viabilidad de células Alamar Blue. En resumen, el medio de crecimiento (DMEM+Glutamax-10% de suero bovino fetal-1% de penicilina-estreptomicina) de dos matraces T128 se aspiró de los matraces. Las células se lavaron con solución salina amortiguada con fosfato de Dulbecco (dPBS) y se aspiraron. Se agregó tripsina (3 mL por matraz) y los matraces se incubaron durante 2-3 minutos.

[0638] Se agregaron diez mL de OptiMEM-10% bovino fetal-1% de penicilina-estreptomicina (en lo sucesivo, "medio OptiMEM") al matraz y las células y se transfirieron a un tubo cónico de 50 mL. Se realizó un recuento de células (25 ul de células en el vial de Effendorf + 25 ul de tinción con azul tripano) y la densidad celular se ajustó a 15,000 células/45 ul/pocillo (3,33 x 10^5/ml) en medio OptiMEM.

[0639] Se distribuyeron alícuotas de cuarenta y cinco microlitros de la suspensión celular (15,000 células) en cada pocillo de la placa blanca de 384 pocillos. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de colocarse en la incubadora de 37 °C + 5% de CO_2 durante la noche

[0640] **Día 2 - Tratamiento con compuesto.** Los compuestos ilustrativos se prepararon a una concentración inicial de 1 mM y dilución en serie 1:3 para 11 puntos de CRC preparado y almacenado en el congelador. La placa del compuesto maestro se descongeló durante la noche a temperatura ambiente. Se agregó DMSO (20 µL) a la columna 24 de la placa de compuesto maestro para el control negativo y 20 µL de 300 µM del compuesto 4 en la columna 23 como control positivo.

[0641] Placa de compuesto intermedio con DMSO al 4 % en medio OptiMEM. Se agregó DMSO a medio OptiMEM caliente para lograr una solución de DMSO al 4% (aproximadamente 50

mL/placa). Se distribuyeron alícuotas de cien microlitros de OptiMEM-4% DMSO en cada pocillo de microplacas de pocillos profundos de 384 pocillos.

[0642] La placa maestra de compuesto y la placa de compuesto intermedio se centrifugaron.

[0643] Se transfirió un microlitro de compuesto de la placa de compuesto maestro a la placa intermedia (una dilución 1:100). La mezcla diluida se mezcló y se transfirieron 5 µL a la placa de ensayo (una dilución 1:10) para la concentración inicial final de 1 µM. Las placas de ensayo tratadas se incubaron durante 24 horas a 37 °C + CO_2 al 5 %. La placa maestra de compuesto se selló y almacenó a temperatura ambiente para una segunda ejecución que se realizó dentro de una semana.

[0644] **Día 3 - Ensayo HiBit.** Se agregaron cinco microlitros de Alamar Blue a cada pocillo de las placas negras de 384 pocillos. Las placas se incubaron durante 2 horas en la incubadora (37°C + 5% CO_2) y a temperatura ambiente durante una hora. La fluorescencia de cada placa fue leída en un lector de placas para el ensayo de viabilidad Alamar Blue.

[0645] Un conjunto de placas de ensayo blancas se calentó a temperatura ambiente (45 minutos).

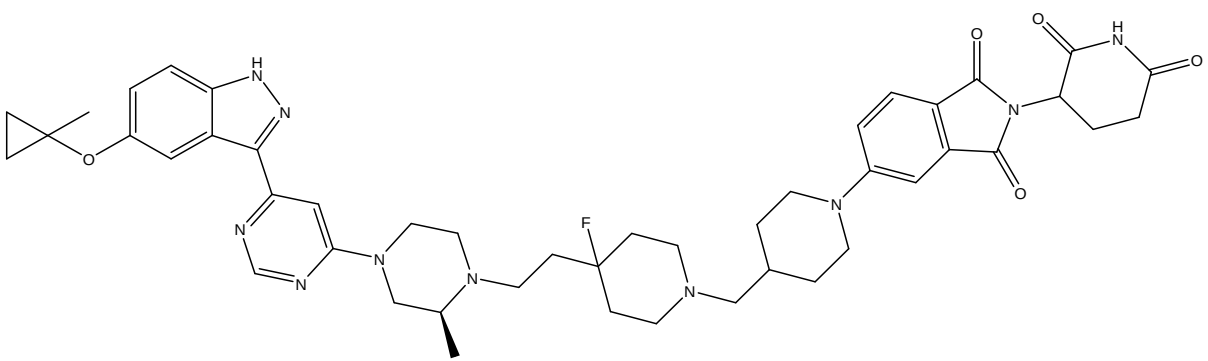
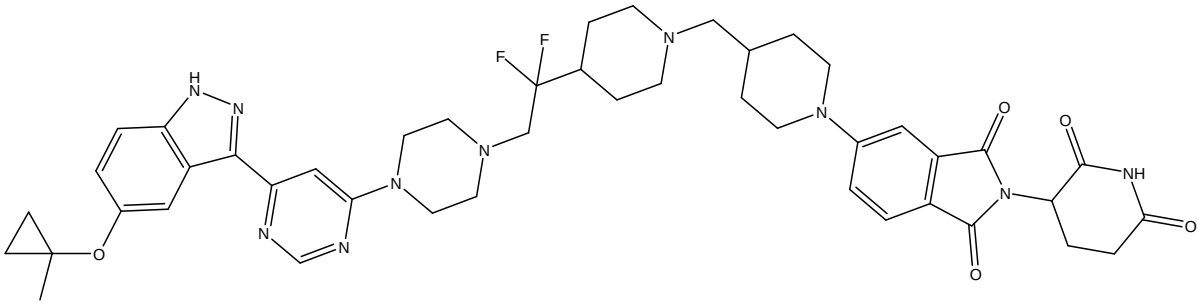
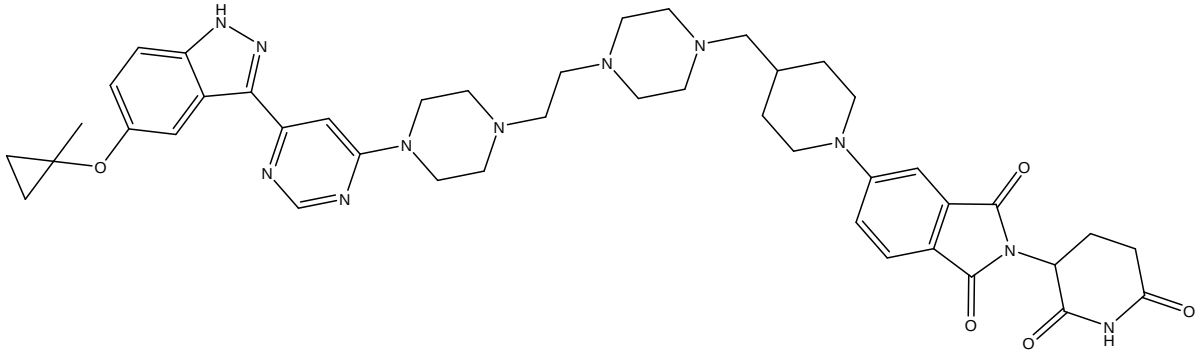
[0646] Se preparó la mezcla de luciferasa One Glo. El medio de las placas de ensayo blancas de 384 pocillos se aspiró. Se agregaron veinticinco µL de la mezcla de luciferasa One Glo a cada pocillo de las placas de ensayo. Las placas se incubaron en el banco (temperatura ambiente) durante 45 minutos, incluyendo 10 minutos de agitación a 700 rpm. La luminiscencia de cada placa fue leída en un lector de placas.

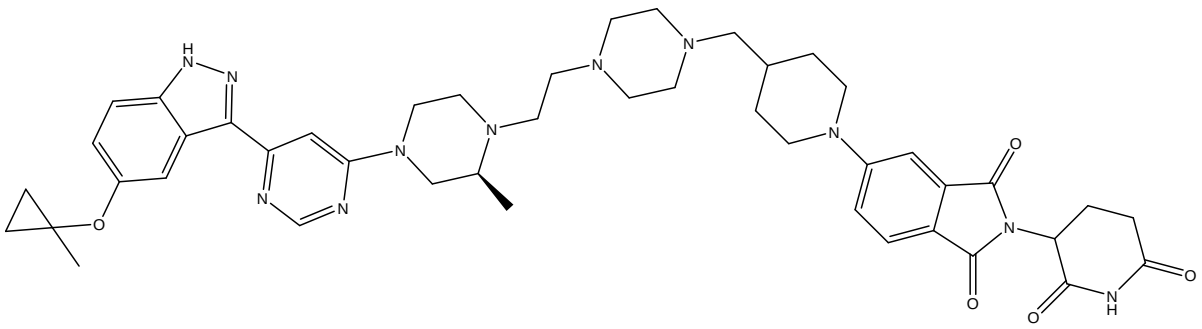
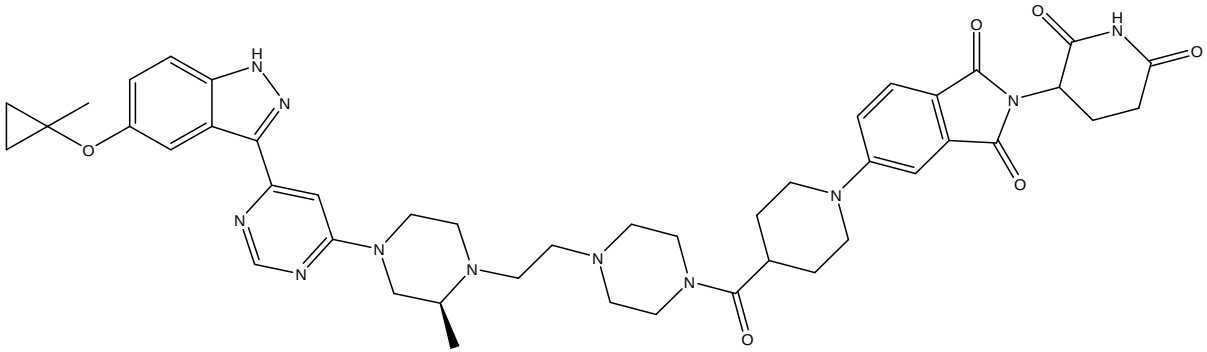
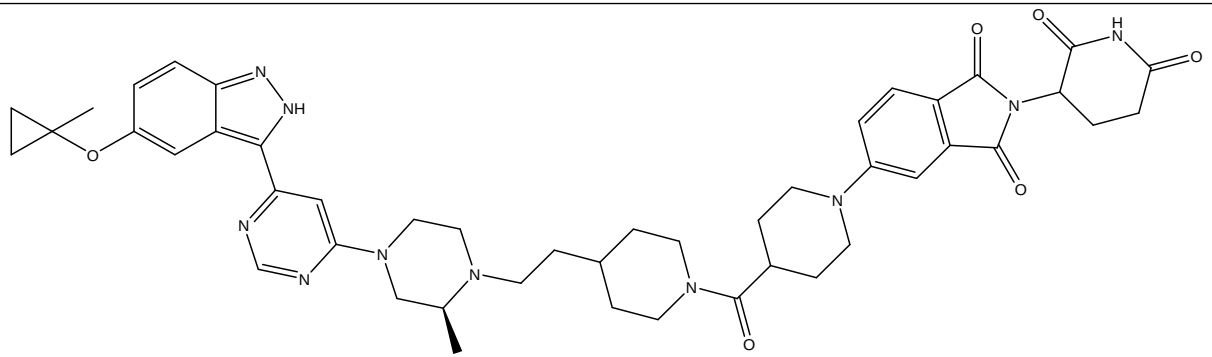
[0647] Se agregaron sustrato DLR 1:100 y dilución de proteína LgBiT 1:100 al amortiguador Promega Stop y Glo y se mezclaron justo antes de la adición a las placas de ensayo. Se agregaron veinticinco microlitros de mezcla de Stop y Glo a cada pocillo. Placas de ensayo incubadas durante al menos 45 minutos, incluyendo 10 minutos de agitación a 700 rpm. La luminiscencia de cada placa fue leída en un lector de placas.

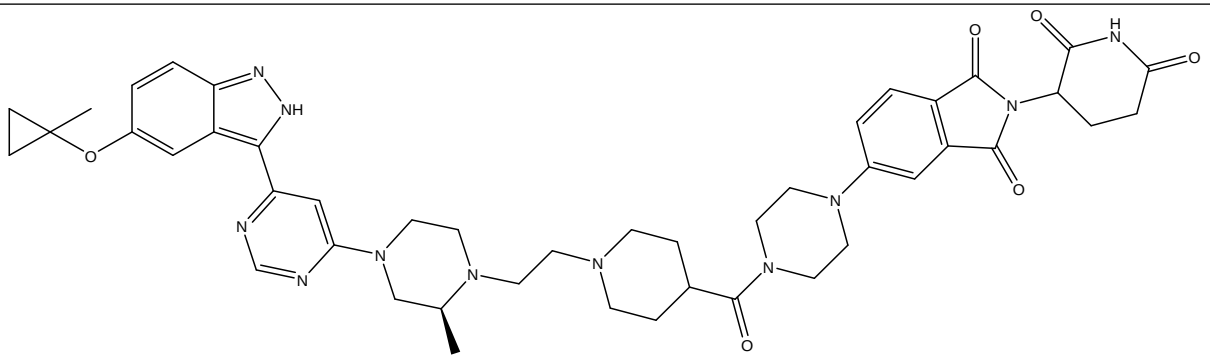
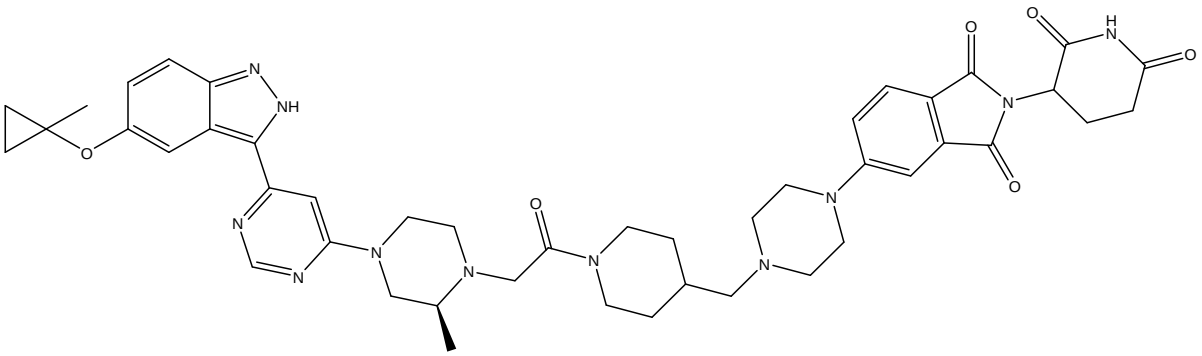
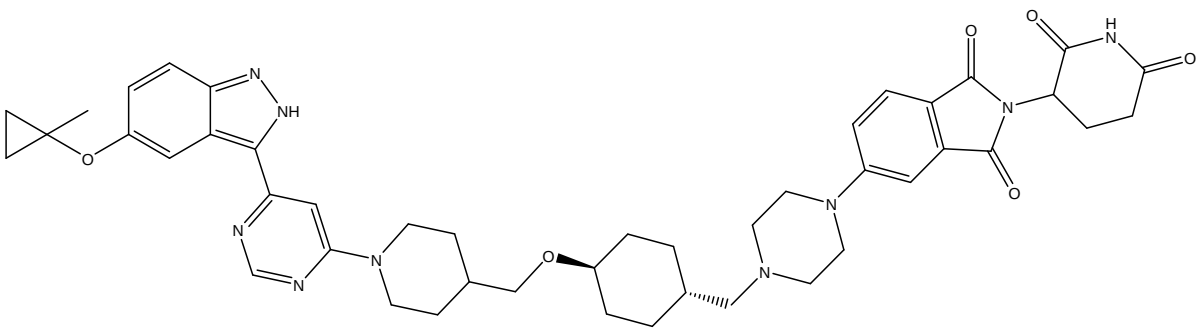
[0648] **Análisis de los ensayos de detección de LRRK2 HiBit.** Como se mencionó anteriormente, las placas se procesaron por triplicado y el ensayo se repitió dos veces (un total de 6 repeticiones para los compuestos ilustrativos). Para cada tratamiento, se tomaron mediciones de luciferasa de luciérnaga para el número de células, viabilidad celular (Alamar Blue) y Nanoluc para la cuantificación LRRK2-HiBit.

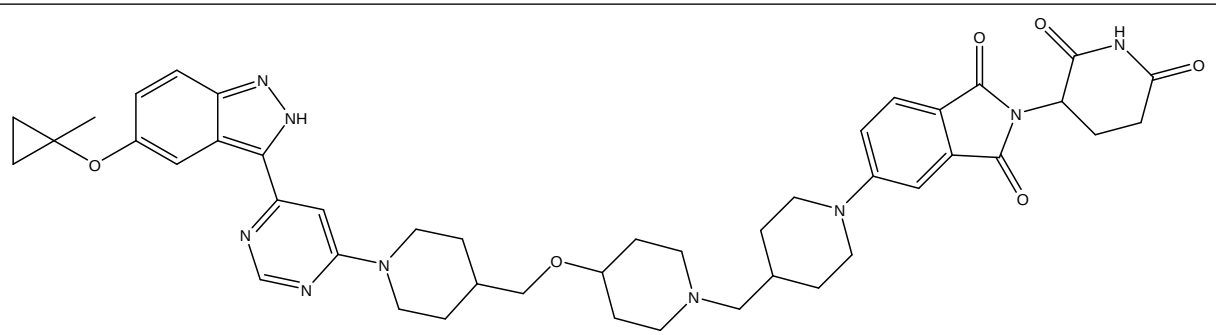
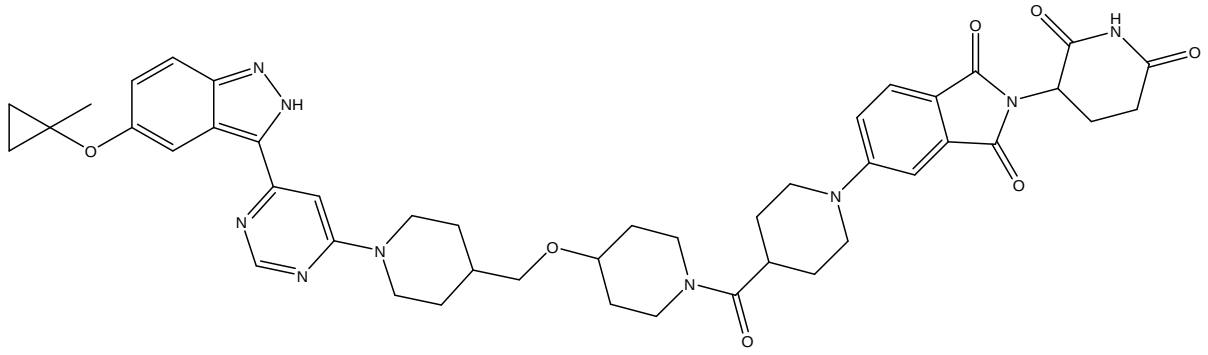
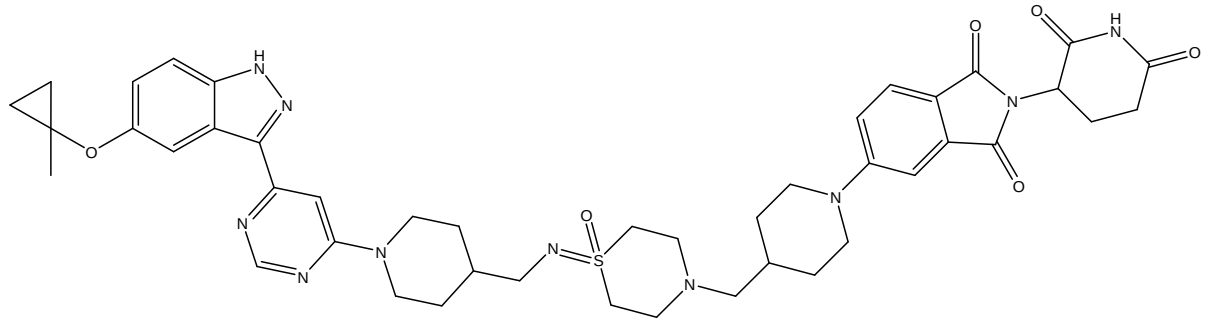
La señal LRRK2 HiBit y alamar blue se normalizó al valor medio de % DMSO para cada placa. El ajuste de la curva se realizó en cada compuesto para repeticiones en tres placas. La fecha para los compuestos ilustrativos de la Tabla 1 a continuación se muestra a continuación en la Tabla 2 en las columnas endógenas *WT DC50 (nM) y **endógenas WT Dmax (%).

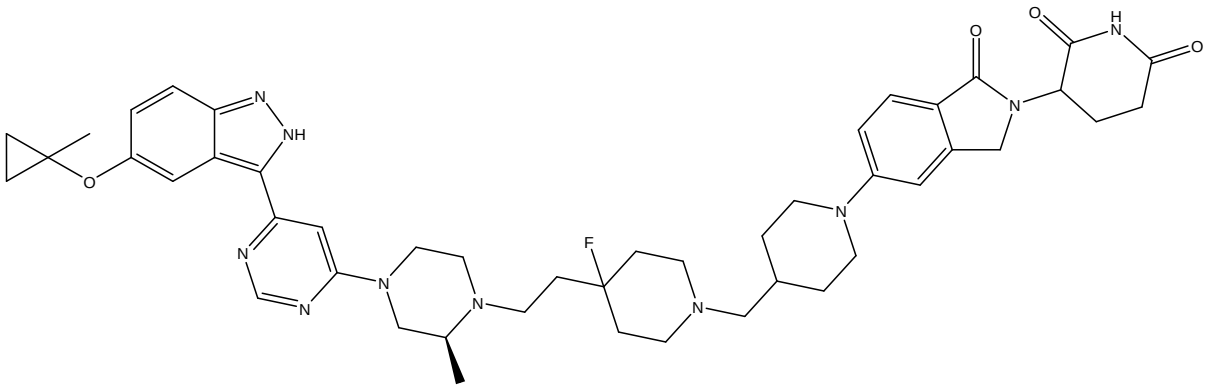
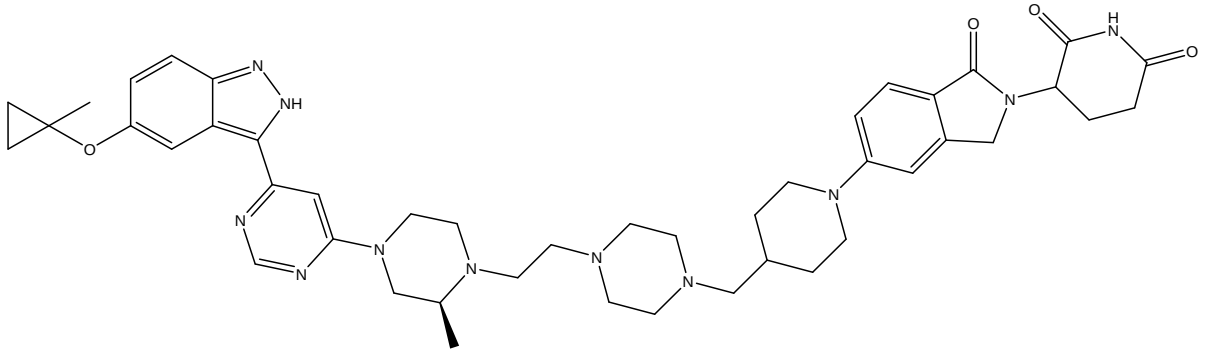
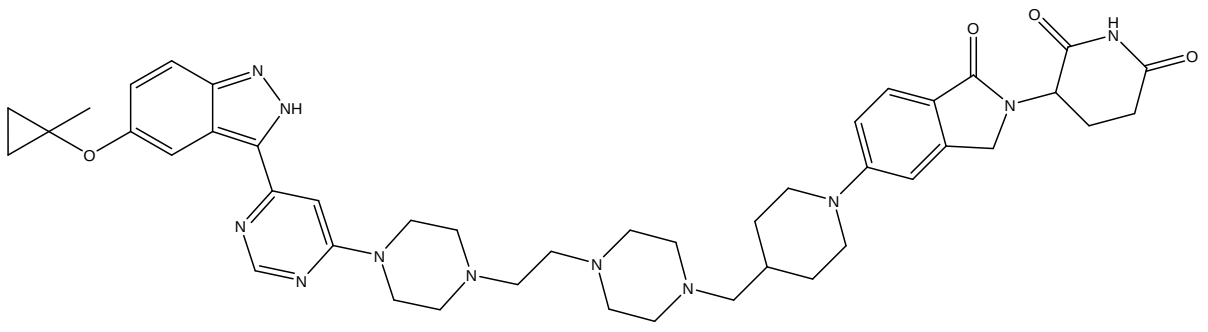
Tabla 1. Compuestos bifuncionales ilustrativos de la presente descripción**

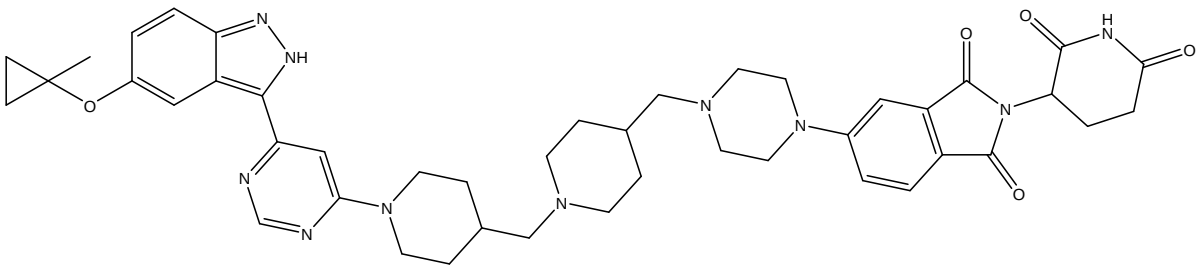
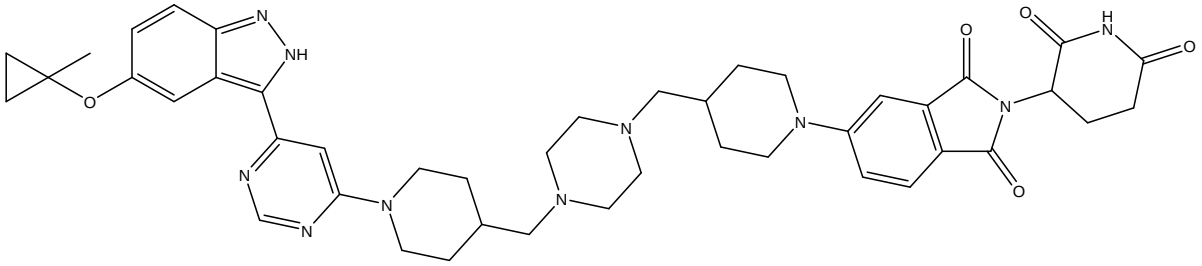
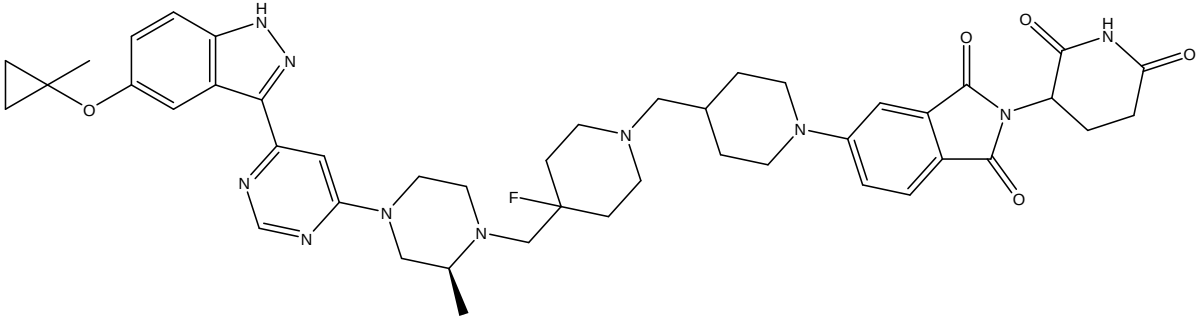
Ej. n.°	Estructura química	Nombre IUPAC
52		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-{4-[(4-fluoro-4-{2-[(2S)-2-metil-4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il]etil}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
53		5-[4-({4-[1,1-difluoro-2-(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)etil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
54		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-[4-({4-[2-(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)etil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona

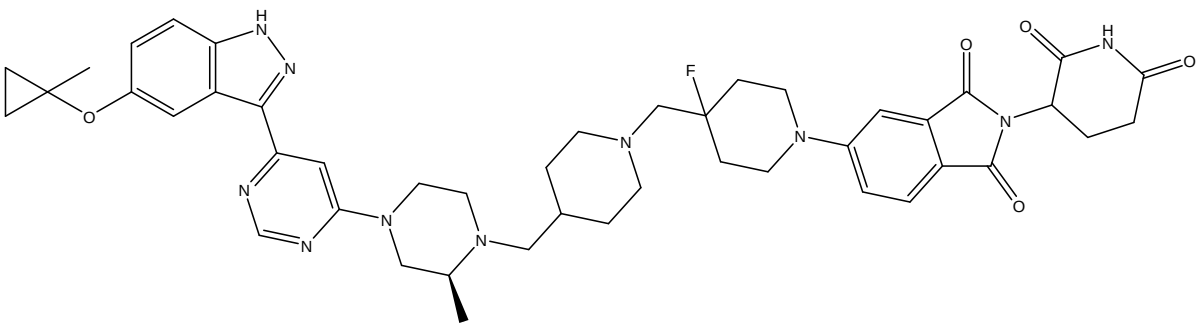
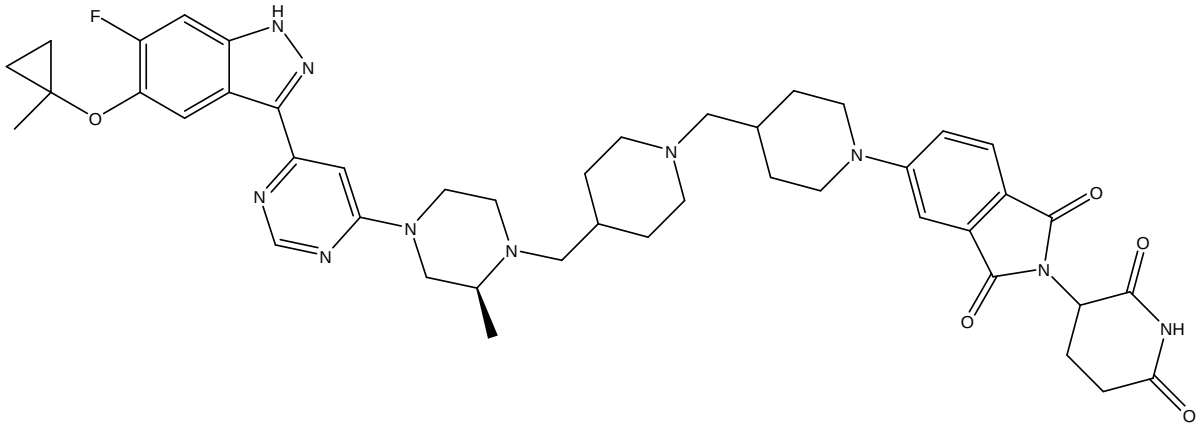
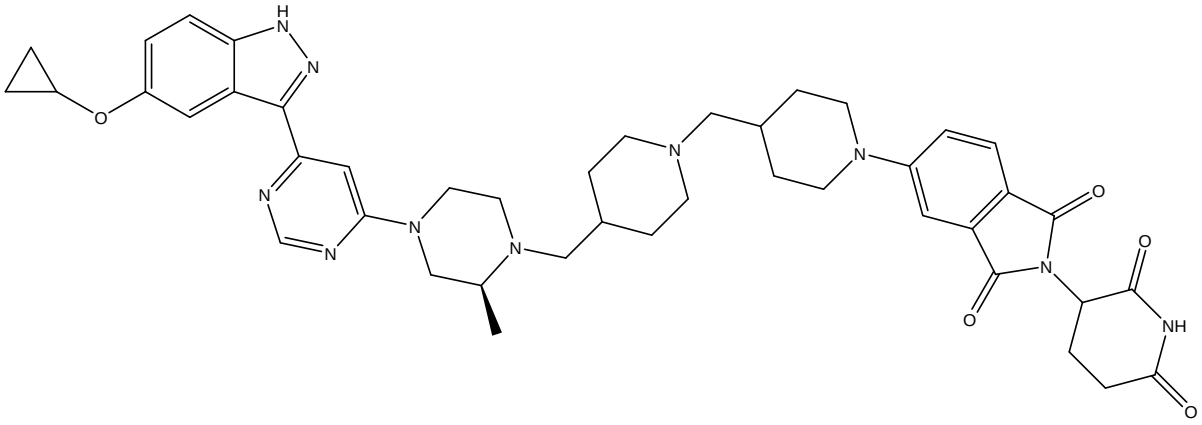
55		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-{4-[(4-{2-[(2S)-2-metil-4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il]etil}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
56		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-[4-(4-{2-[(2S)-2-metil-4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il]etil}piperazina-1-carbonil)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
57		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-[4-(4-{2-[(2S)-2-metil-4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il]etil}piperidin-1-carbonil)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona

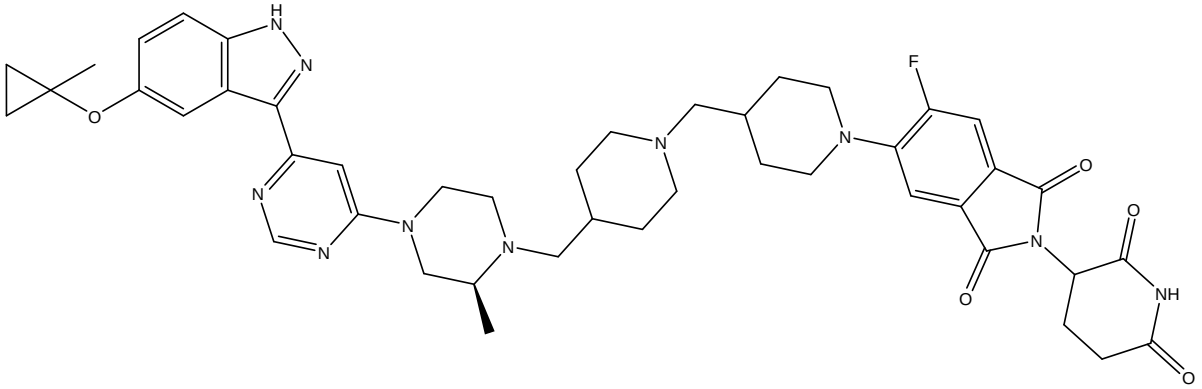
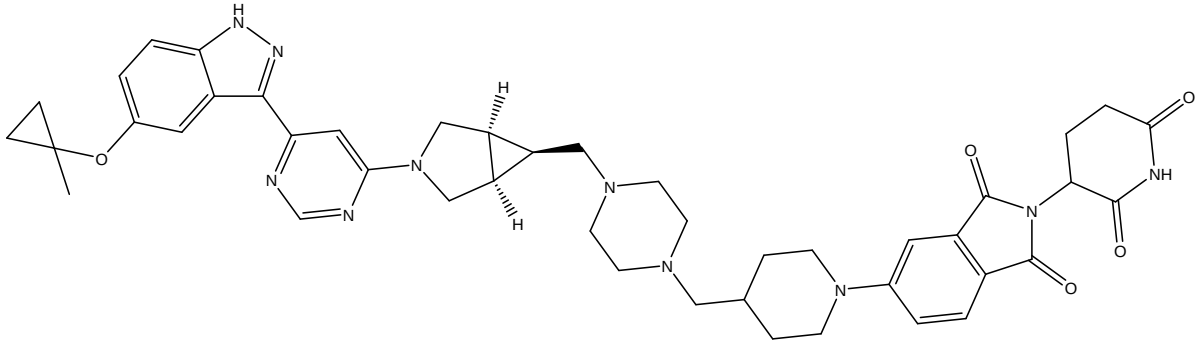
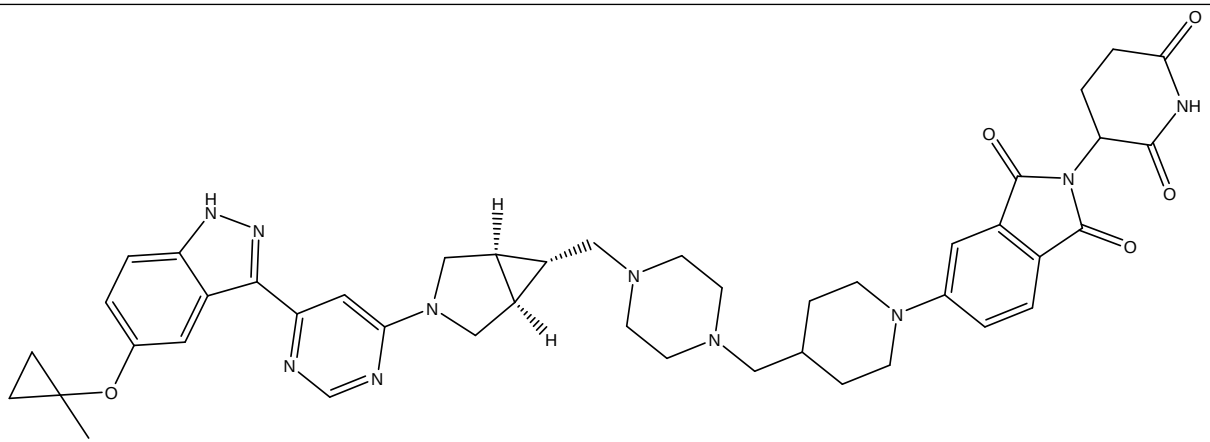
58		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-[4-(1-{2-[(2S)-2-metil-4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il]etil}piperidin-4-carbonil)piperazin-1-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
59		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-{4-[(1-{2-[(2S)-2-metil-4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il]acetil}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
60		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-{[(1r,4r)-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metoxi]ciclohexil]metil}piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona

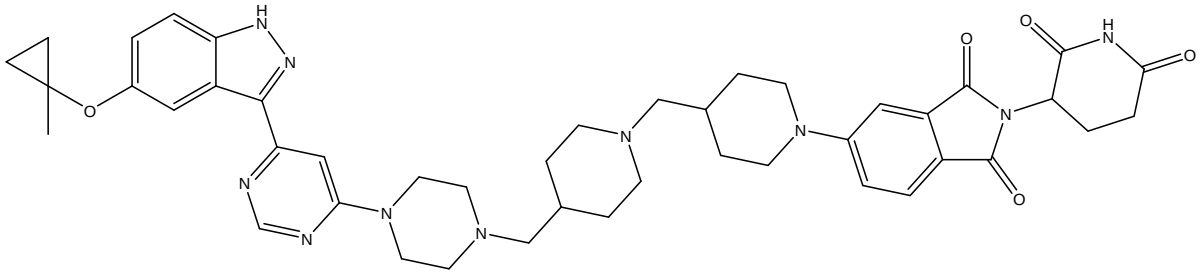
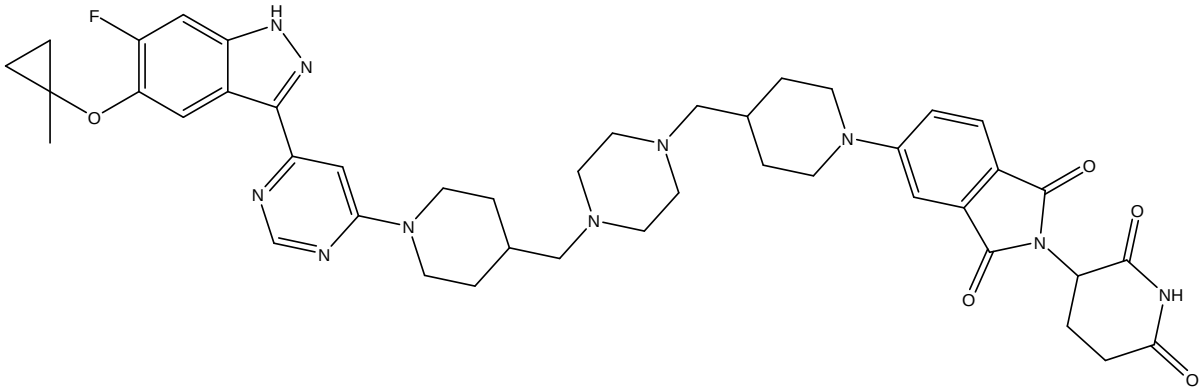
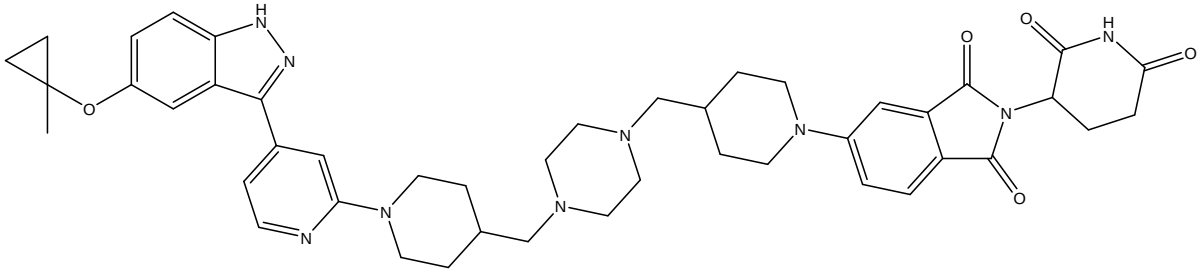
61		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-[4-({4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metoxi]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
62		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-{4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metoxi]piperidin-1-carbonil}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
63		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-{4-[(1-{[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]imino}-1-oxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)metil]piperidin-1-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona

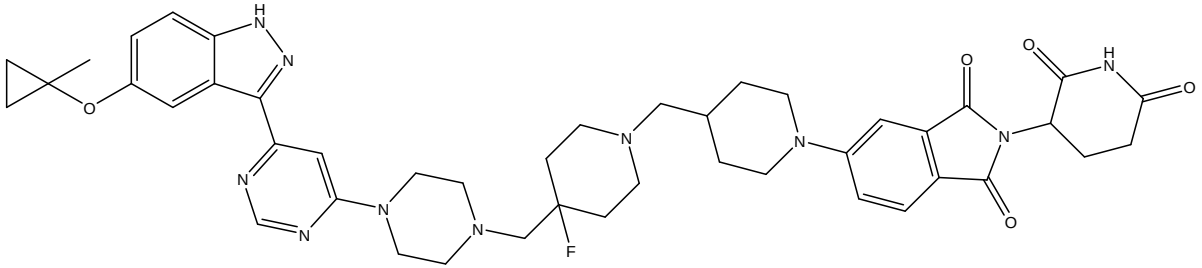
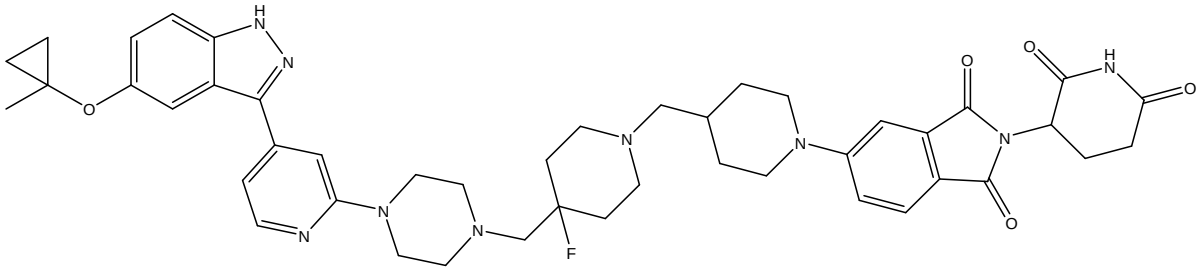
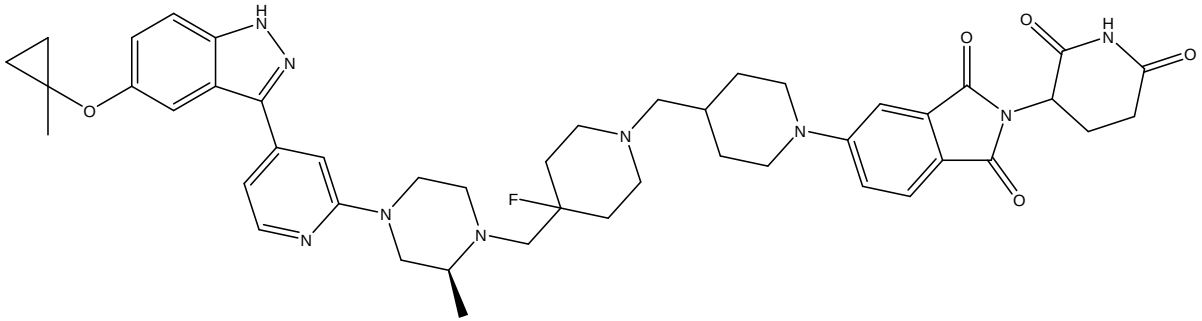
64		3-(5-{4-[(4-fluoro-4-{2-[(2S)-2-metil-4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il]etil}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona
65		3-(5-{4-[(4-{2-[(2S)-2-metil-4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il]etil}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona
66		3-{5-[4-({4-[2-(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)etil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona

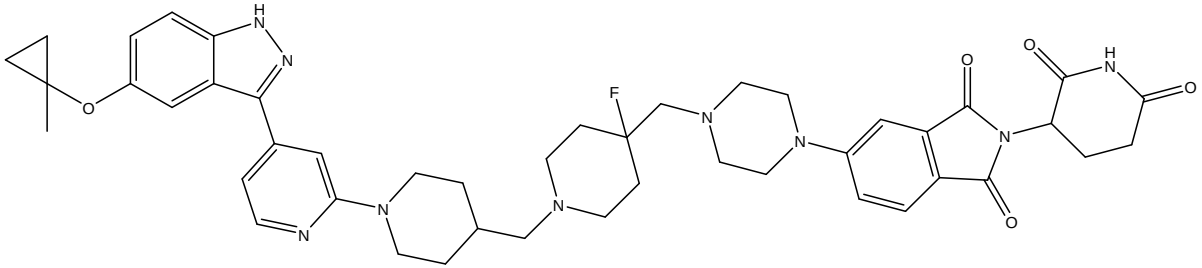
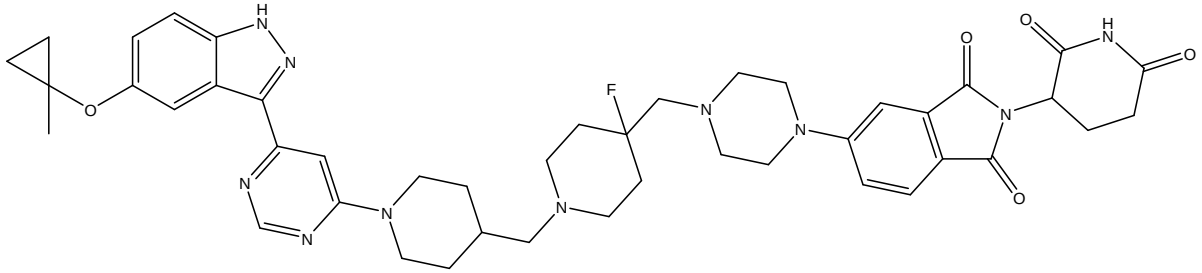
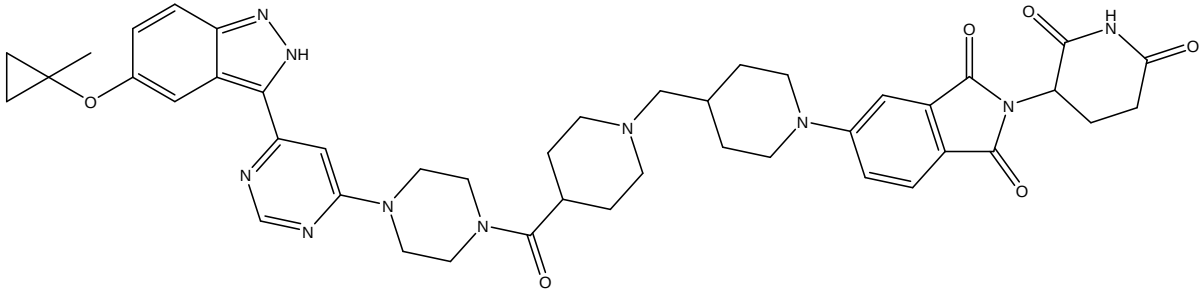
67		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-[4-({1-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
68		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-[4-({4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
69		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-{4-[(4-fluoro-4-{[(2S)-2-metil-4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il]metil}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona

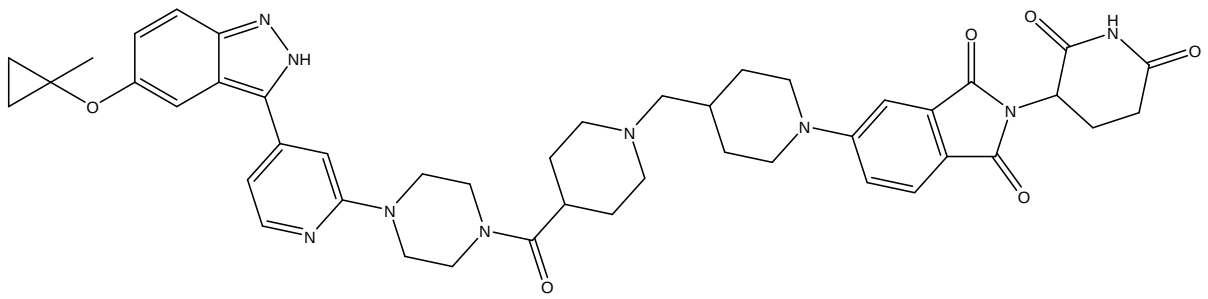
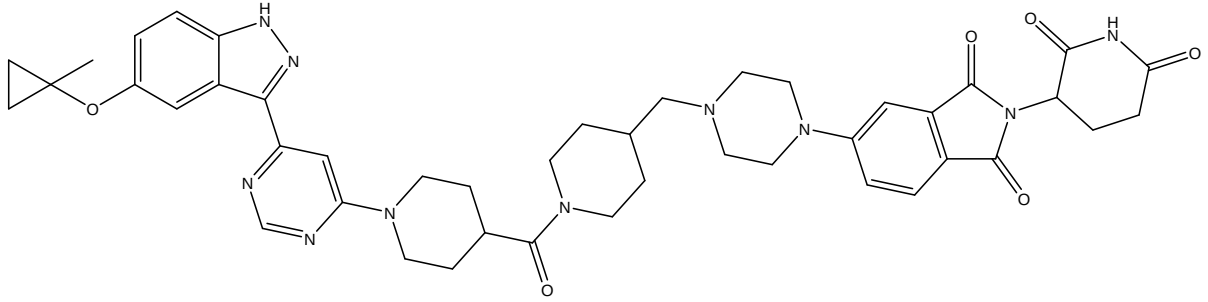
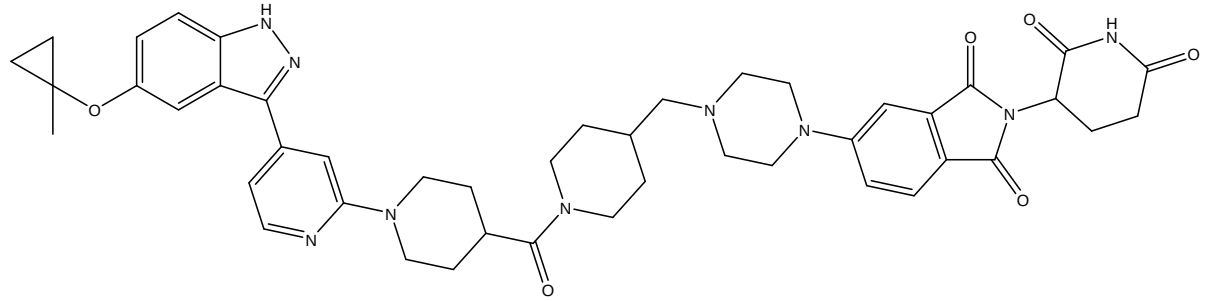
70		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-{4-fluoro-4-[(4-{[(2S)-2-metil-4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il]metil}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
71		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-{4-[(4-{[(2S)-4-{6-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}-2-metilpiperazin-1-il]metil}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
72		5-{4-[(4-{[(2S)-4-[6-(5-ciclopropoxi-1H-indazol-3-il)pirimidin-4-il]-2-metilpiperazin-1-il]metil}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona

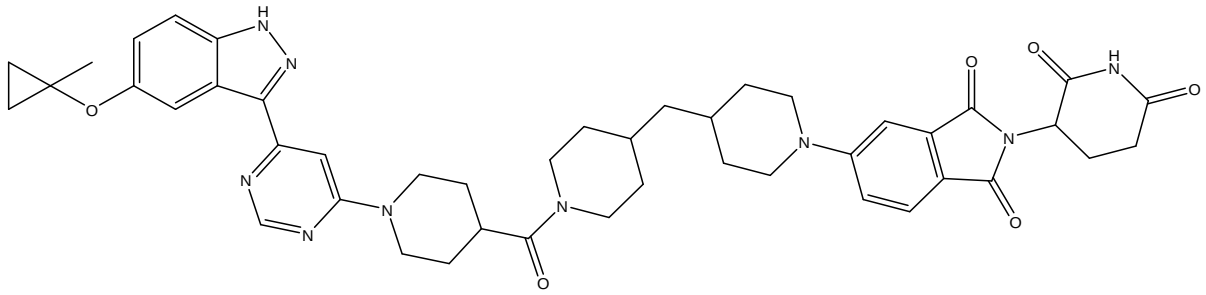
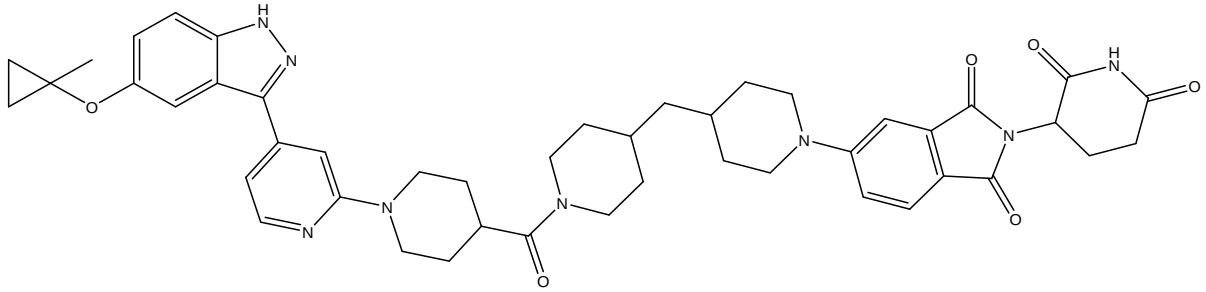
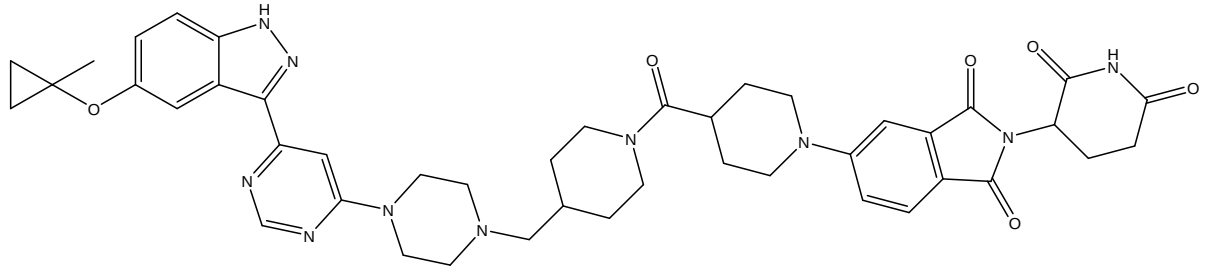
73		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-6-{4-[(4-{[(2S)-2-metil-4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il]metil}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
74		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-{4-[(4-{[(1r,5s,6r)-3-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]metil}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
75		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-{4-[(4-{[(1r,5s,6s)-3-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-il]metil}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona

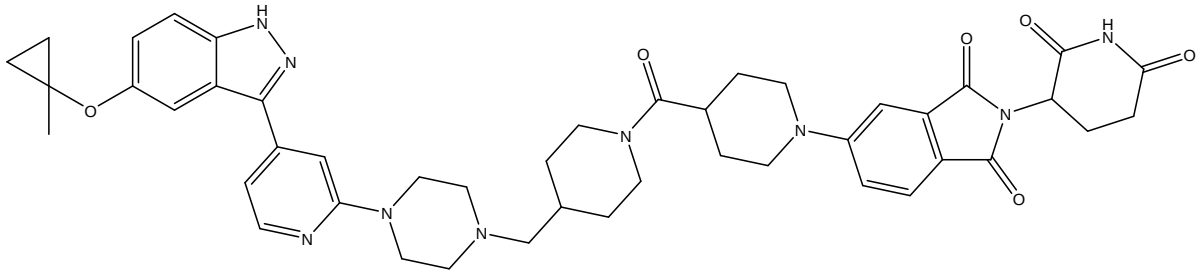
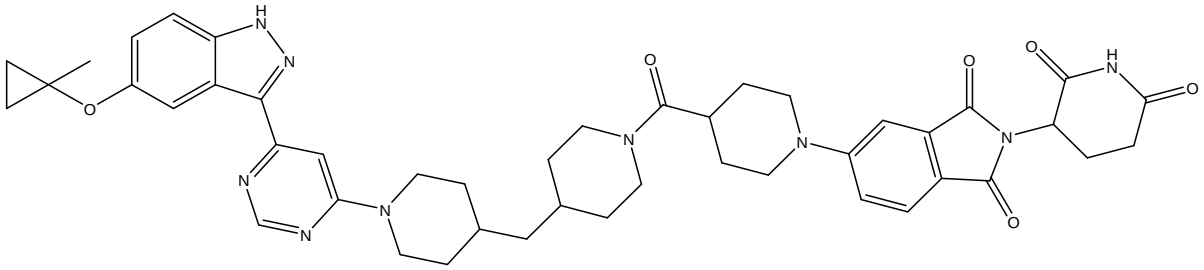
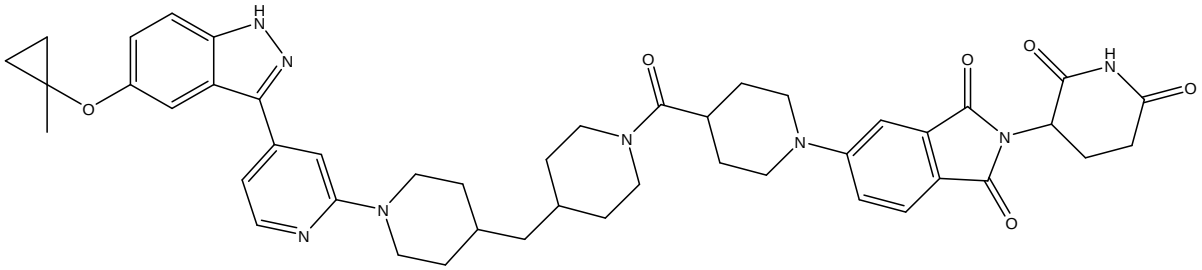
76		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-[4-({4-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
77		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-[4-({4-[(1-{6-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
78		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-[4-({4-[(1-{4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]piridin-2-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona

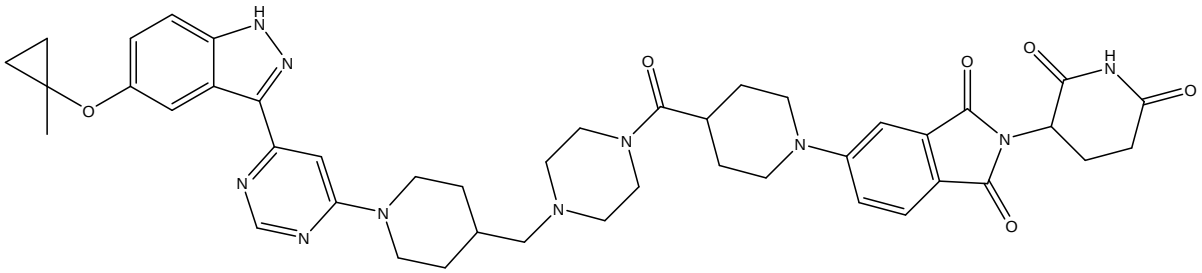
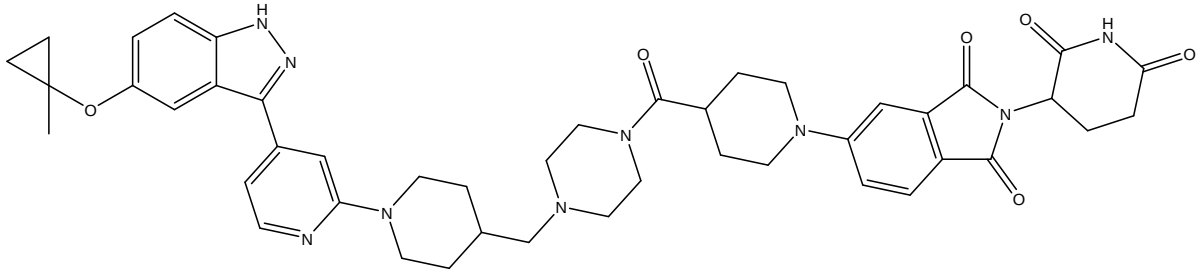
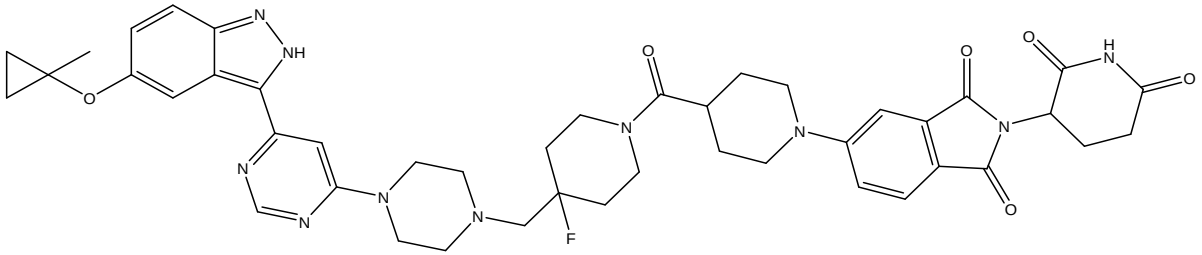
79		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-[4-({4-fluoro-4-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
80		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-[4-({4-fluoro-4-[(4-{4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]piridin-2-il}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
81		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-{4-[(4-fluoro-4-{[(2S)-2-metil-4-{4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]piridin-2-il}piperazin-1-il]metil}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona

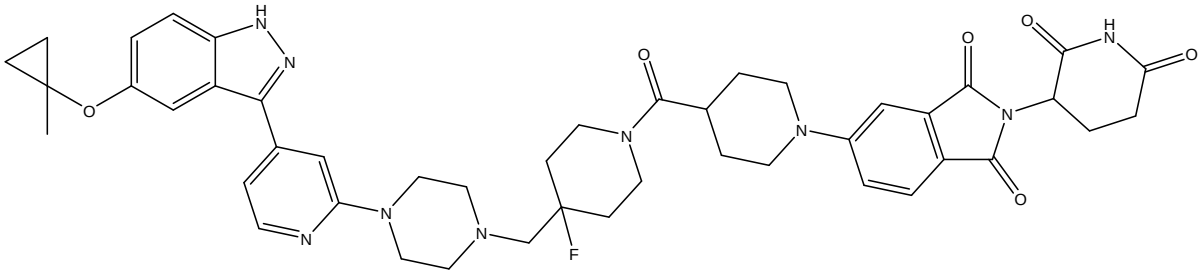
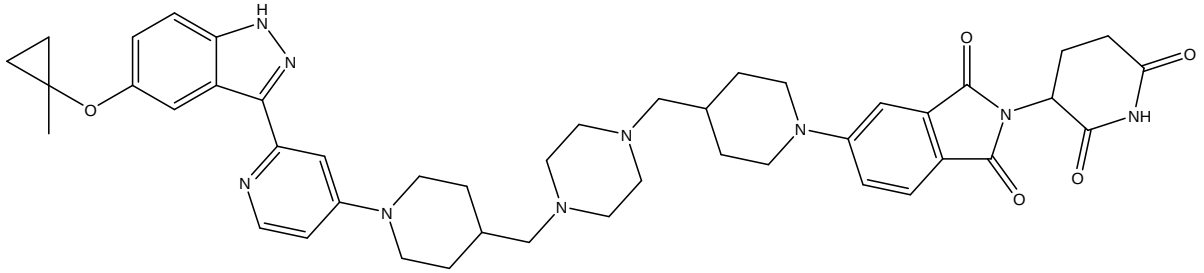
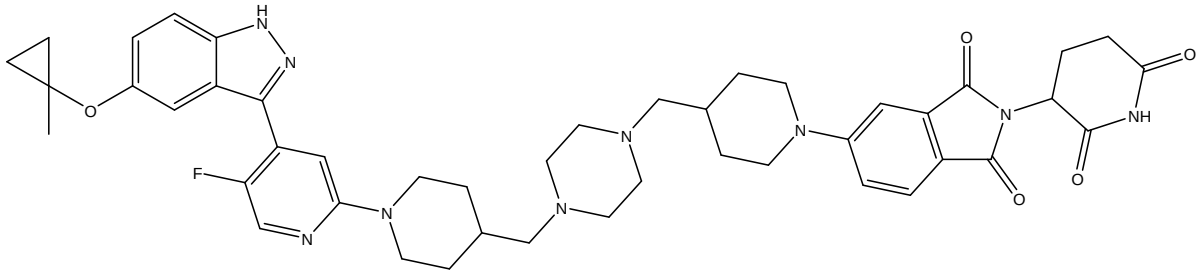
82		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-[4-({4-fluoro-1-[(1-{4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]piridin-2-il}piperidin-4-il)metil]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
83		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-[4-({4-fluoro-1-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
84		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-{[4-(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-carbonil)piperidin-1-il]metil}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona

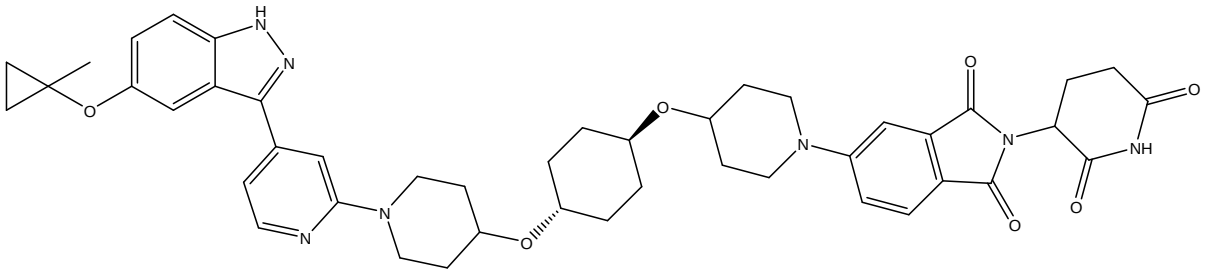
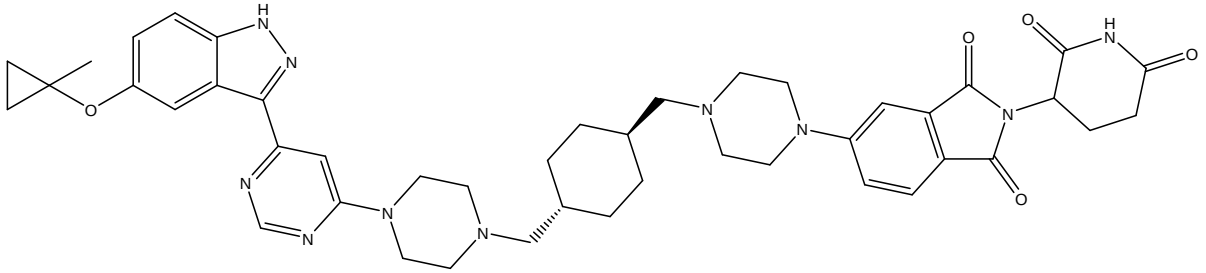
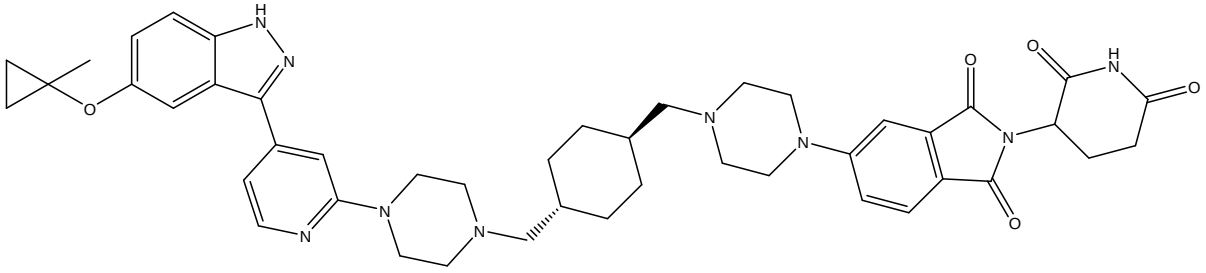
85		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-{[4-(4-{4-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]piridin-2-il}piperazin-1-carbonil)piperidin-1-il]metil}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
86		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-{[1-(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-carbonil)piperidin-4-il]metil}piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
87		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-{[1-(1-{4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]piridin-2-il}piperidin-4-carbonil)piperidin-4-il]metil}piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona

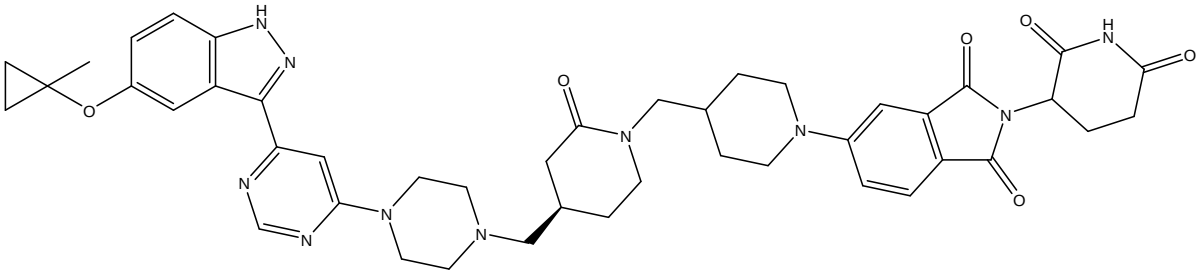
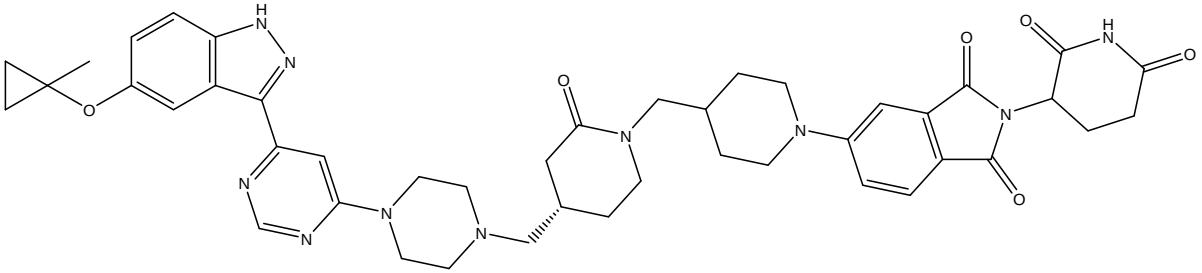
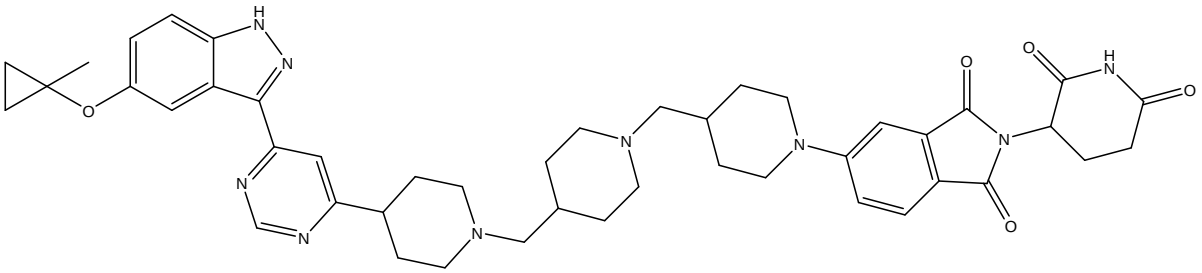
88		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-{[1-(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-carbonil)piperidin-4-il]metil}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
89		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-{[1-(1-{4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]piridin-2-il}piperidin-4-carbonil)piperidin-4-il]metil}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
90		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-{4-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-carbonil}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona

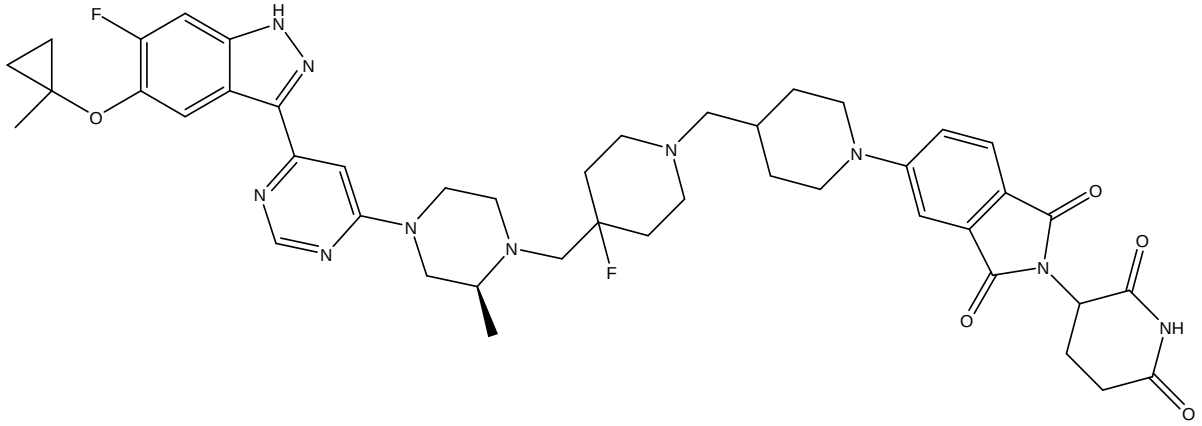
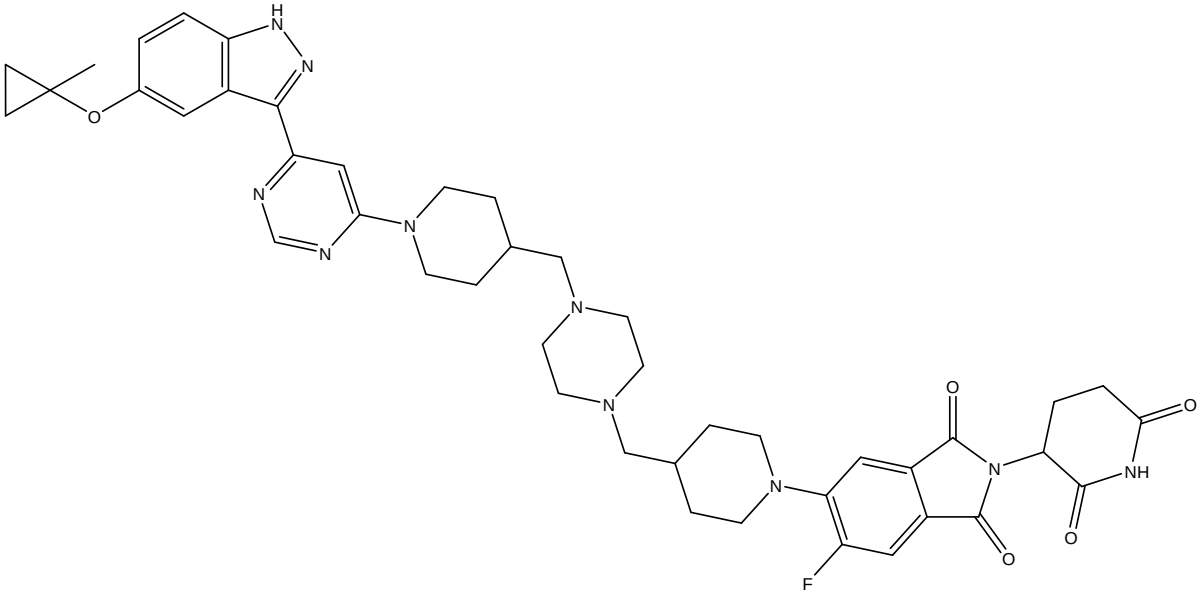
91		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-{4-[(4-{4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]piridin-2-il}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-carbonil}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
92		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-{4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-carbonil}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
93		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-{4-[(1-{4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]piridin-2-il}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-carbonil}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona

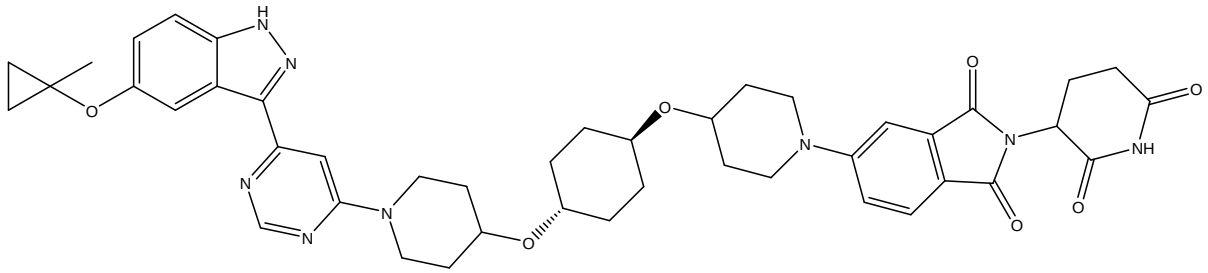
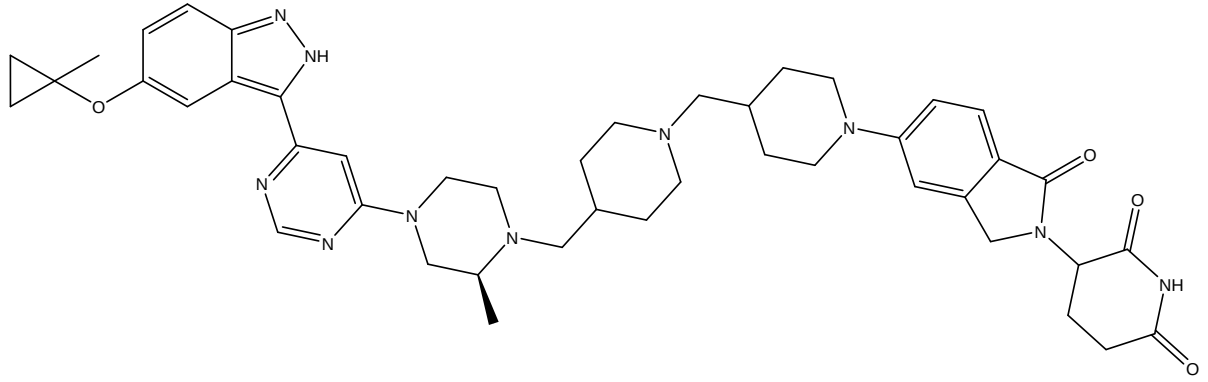
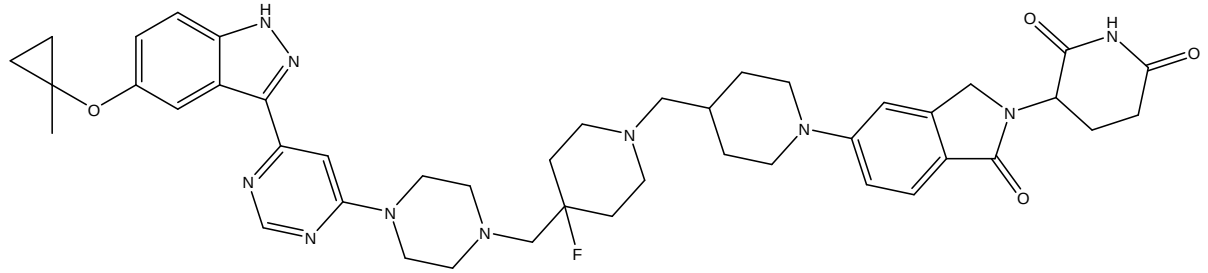
94		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-{4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-carbonil}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
95		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-{4-[(1-{4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]piridin-2-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-carbonil}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
96		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-{4-fluoro-4-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-carbonil}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona

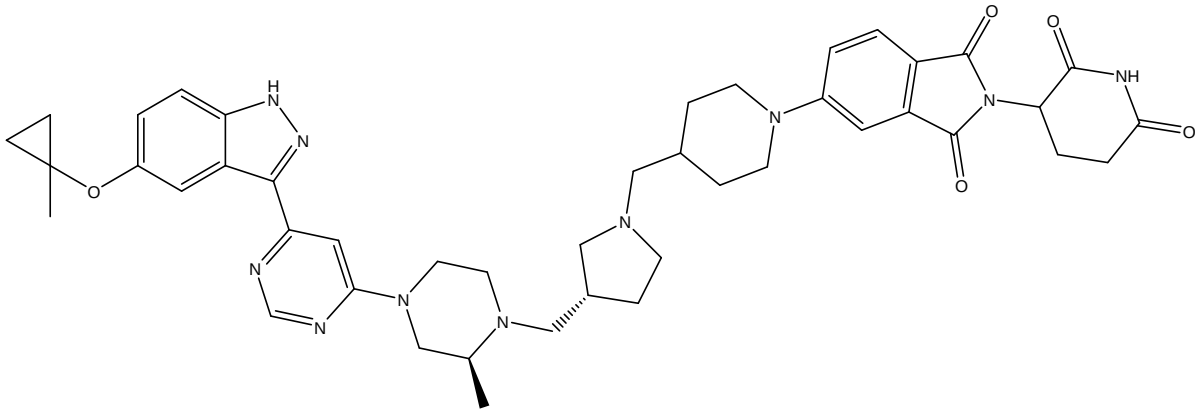
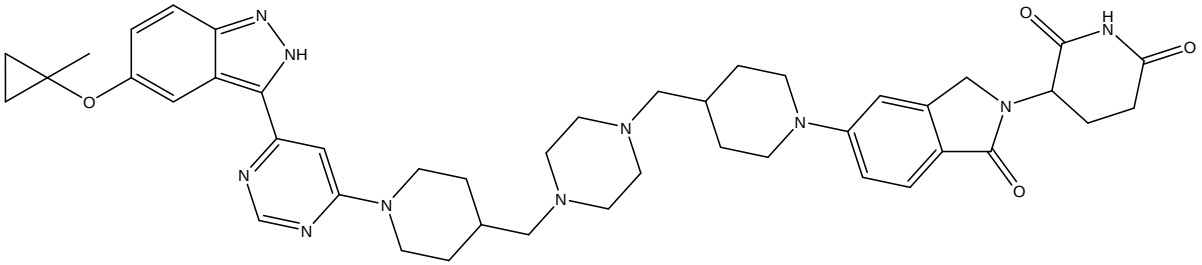
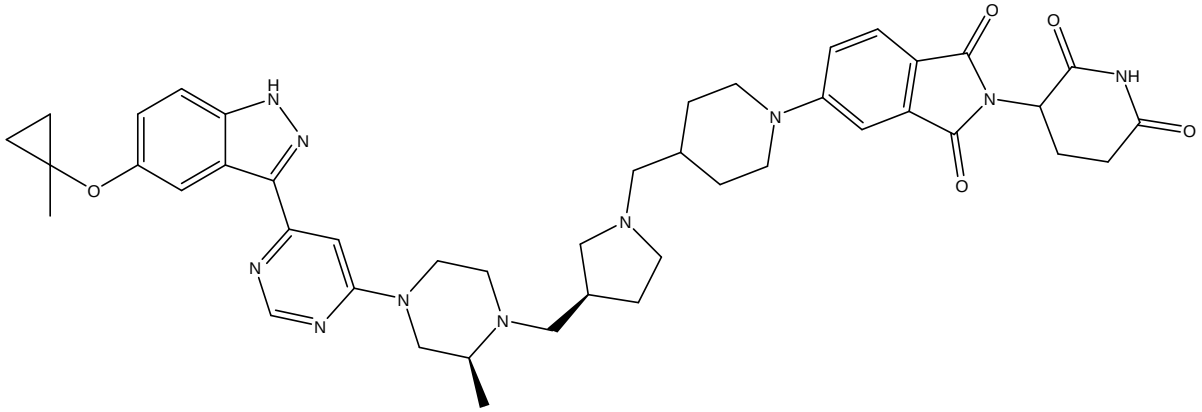
97		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-{4-fluoro-4-[(4-{4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]piridin-2-il}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-carbonil}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
98		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-[4-({4-[(1-{2-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]piridin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
99		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-[4-({4-[(1-{5-fluoro-4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]piridin-2-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona

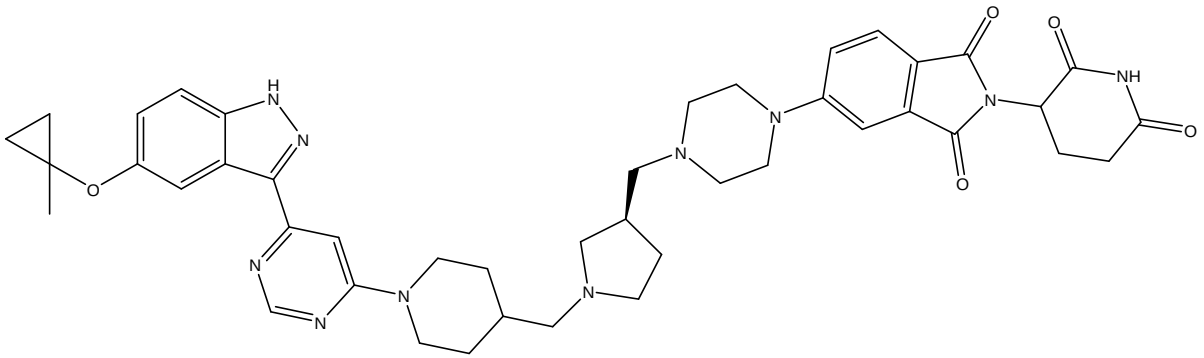
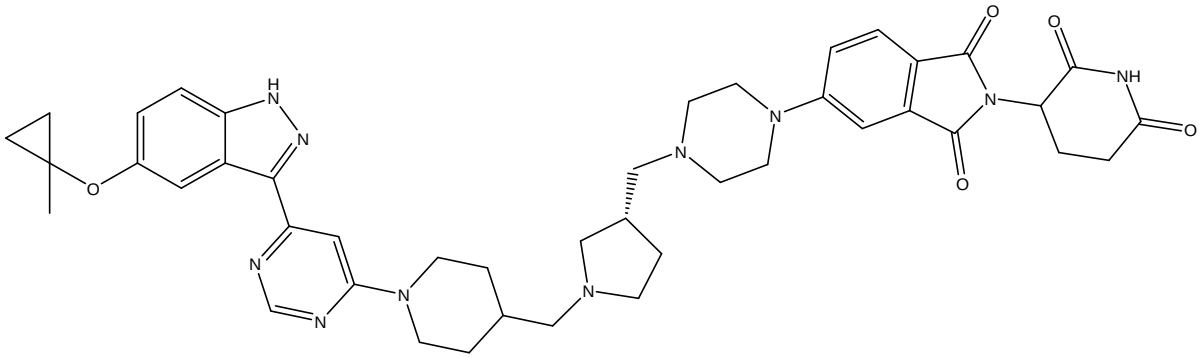
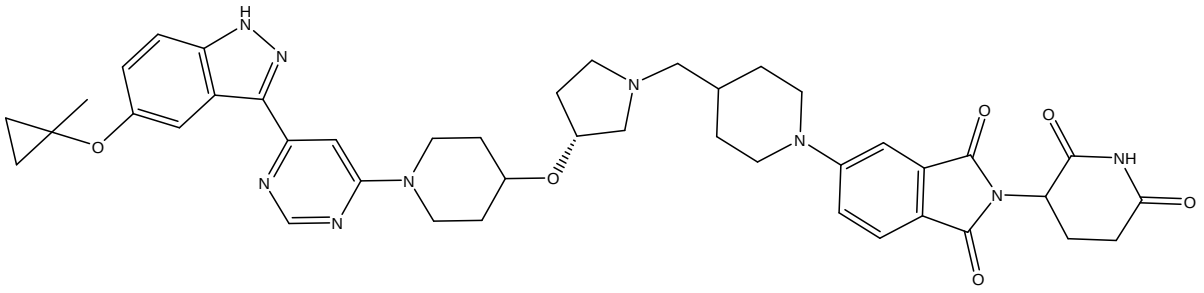
100		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-{[(1r,4r)-4-[(1-{4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]piridin-2-il}piperidin-4-il)oxi]ciclohexil]oxi}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
101		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-{[(1r,4r)-4-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]ciclohexil]metil}piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
102		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-{[(1r,4r)-4-[(4-{4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]piridin-2-il}piperazin-1-il)metil]ciclohexil]metil}piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona

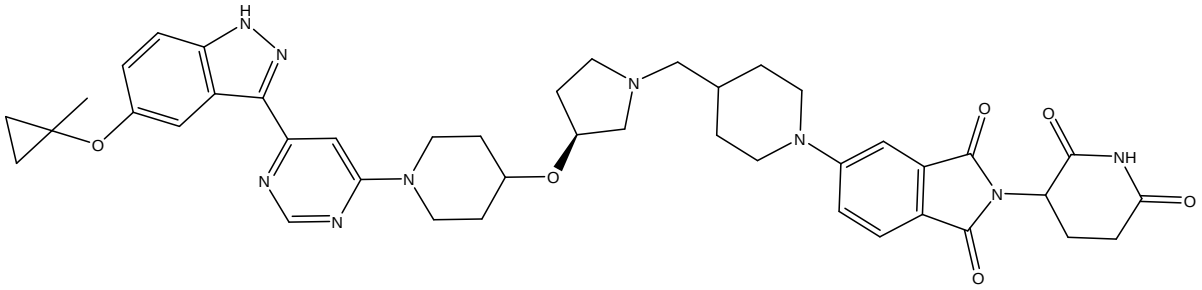
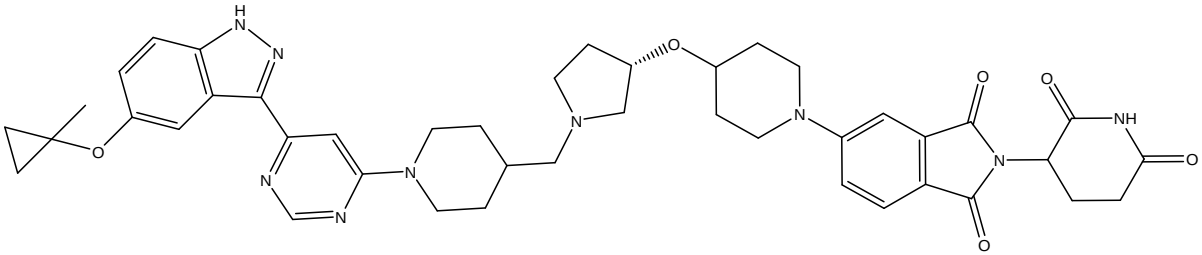
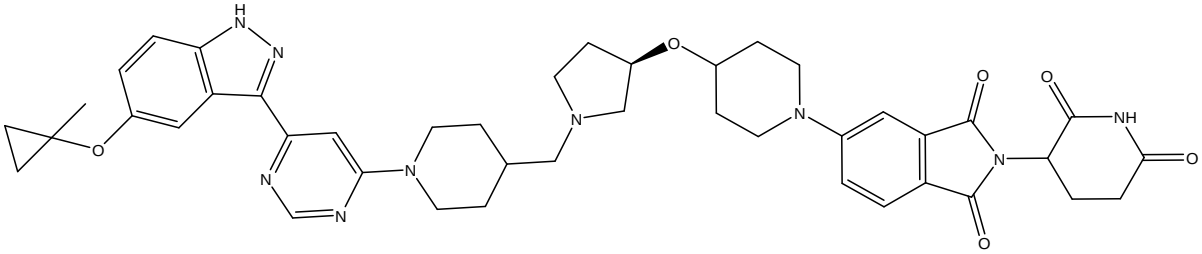
103		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-{[(4R)-4-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]-2-oxopiperidin-1-il]metil}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
104		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-{[(4S)-4-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]-2-oxopiperidin-1-il]metil}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
105		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-[4-({4-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona

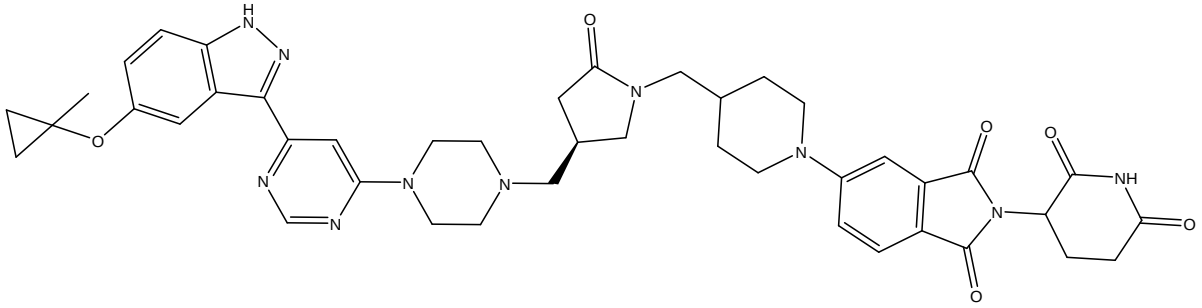
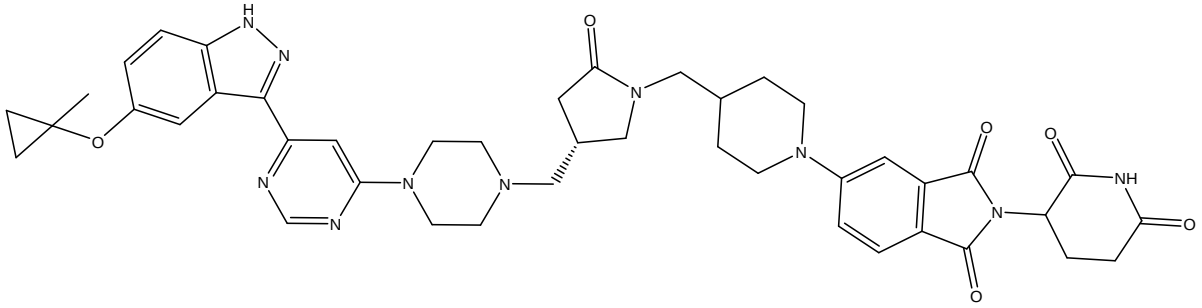
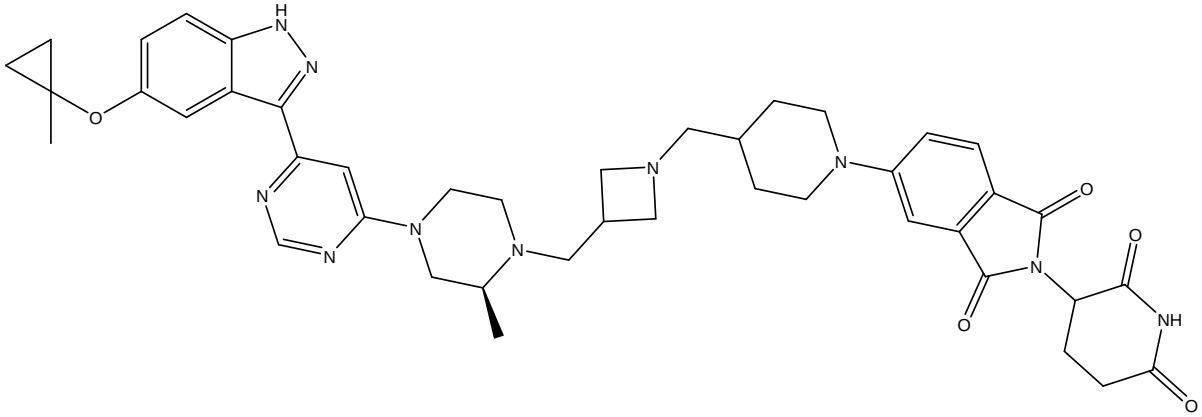
106		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-{4-[(4-fluoro-4-{[(2S)-4-{6-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}-2-metilpiperazin-1-il]metil}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
107		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-fluoro-6-[4-({4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona

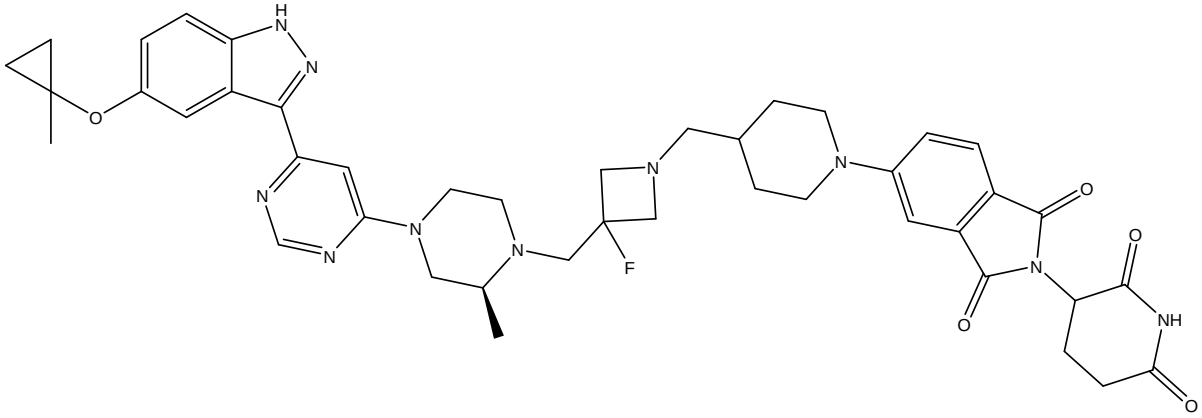
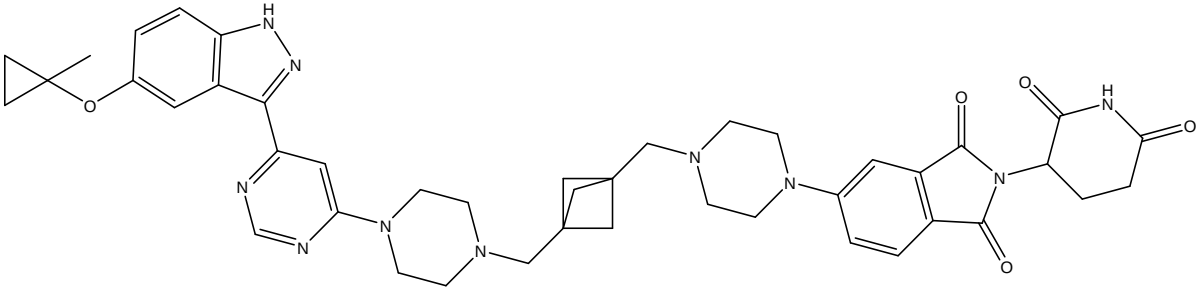
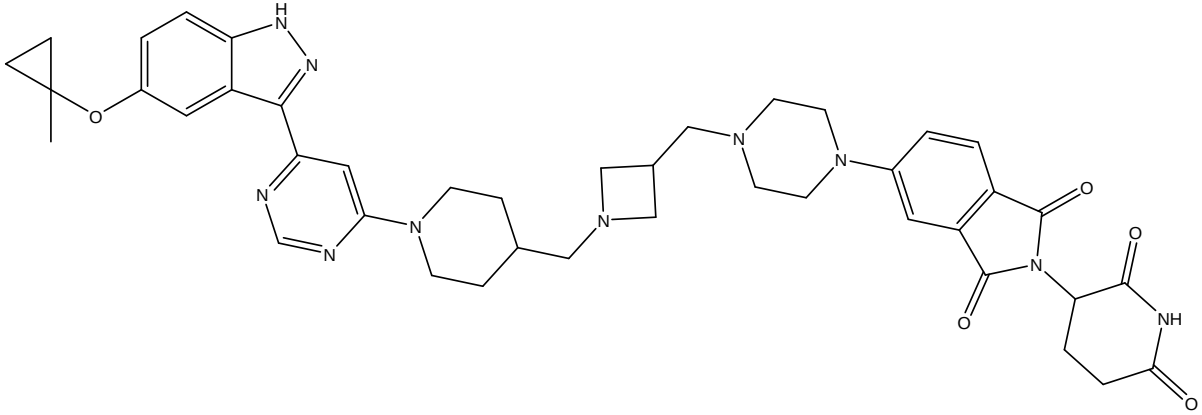
108		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-{[(1r,4r)-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]ciclohexil]oxi}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
109		3-(5-{4-[(4-{[(2S)-2-metil-4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il]metil}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona
110		3-{5-[4-({4-fluoro-4-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona

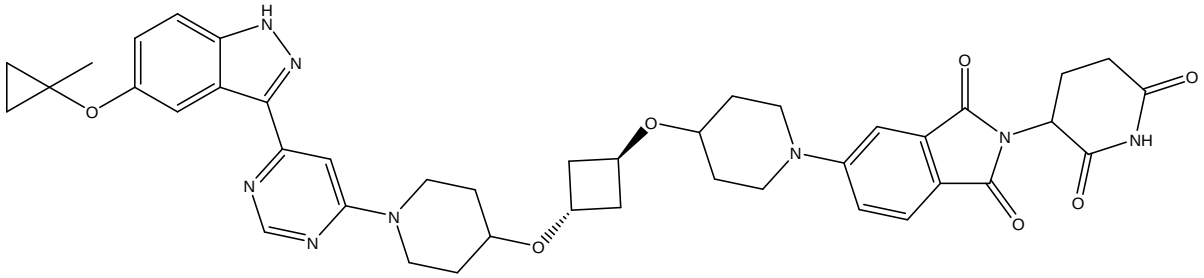
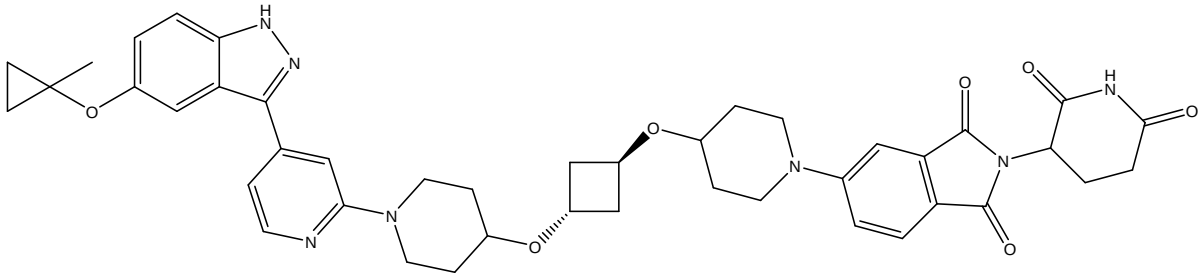
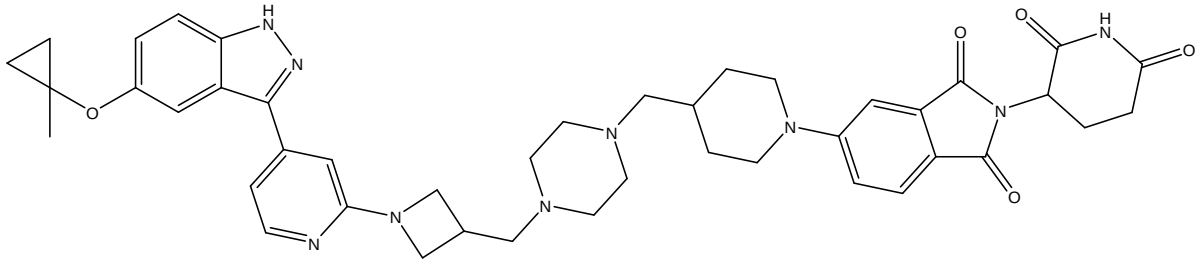
111		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-{[(3S)-3-{[(2S)-2-metil-4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il]metil}pirrolidin-1-il]metil}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
112		3-{5-[4-({4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
113		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-{[(3R)-3-{[(2S)-2-metil-4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il]metil}pirrolidin-1-il]metil}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona

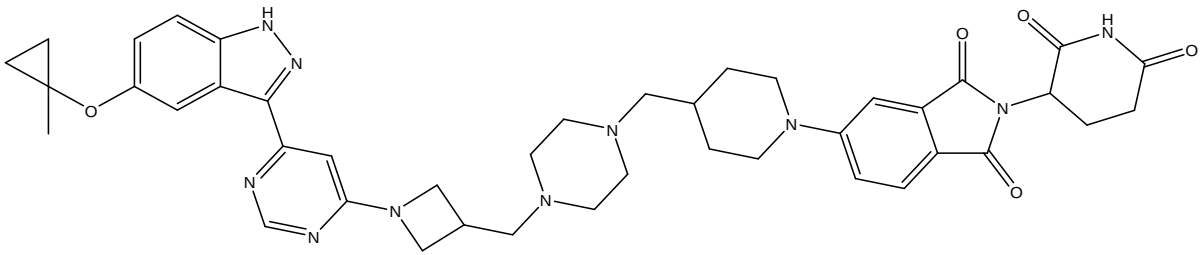
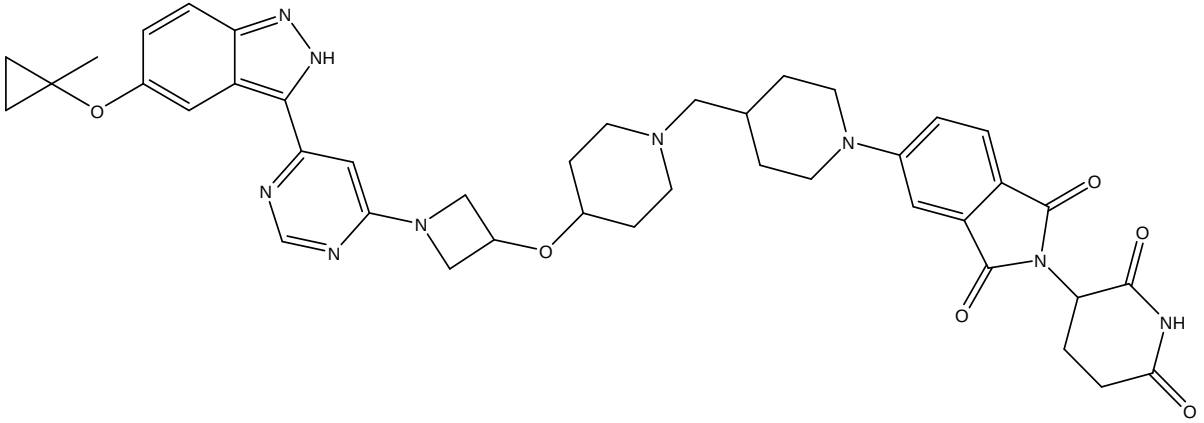
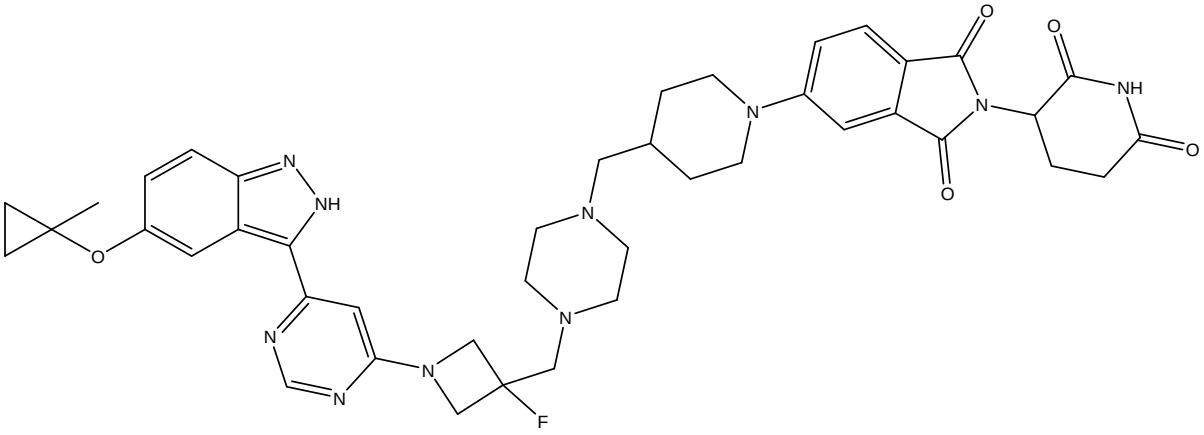
114		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-{[(3S)-1-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]pirrolidin-3-il]metil}piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
115		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-{[(3R)-1-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]pirrolidin-3-il]metil}piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
116		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-{[(3R)-3-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]pirrolidin-1-il]metil}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona

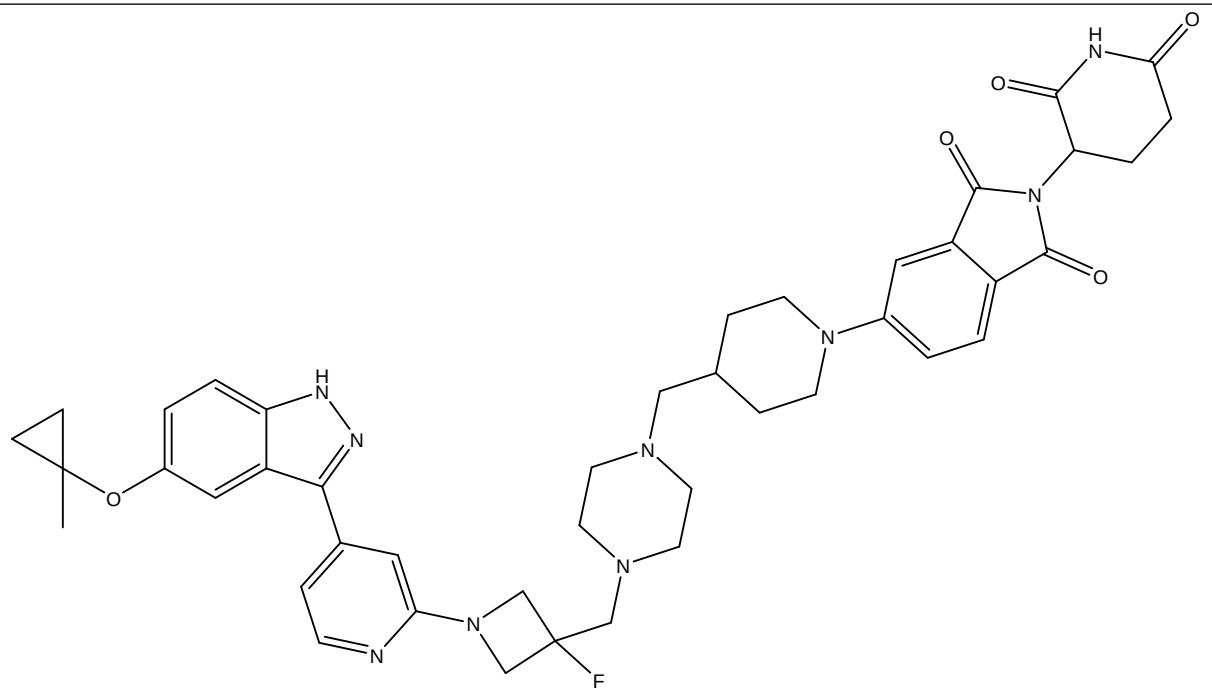
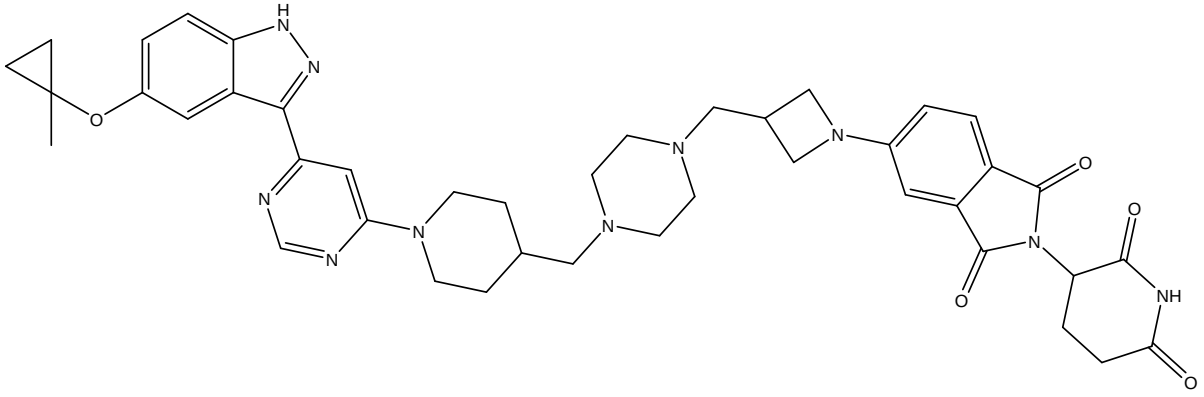
117		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-{[(3S)-3-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]pirrolidin-1-il]metil}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
118		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-{[(3S)-1-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
119		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-{[(3R)-1-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]pirrolidin-3-il]oxi}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona

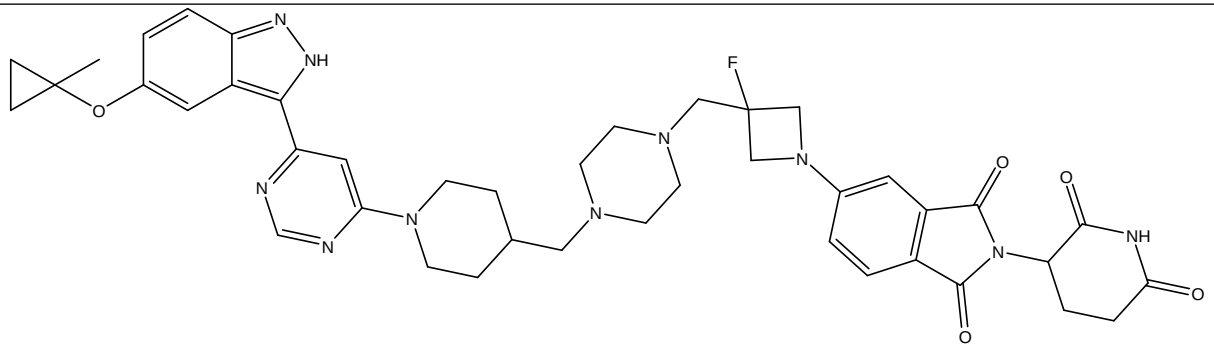
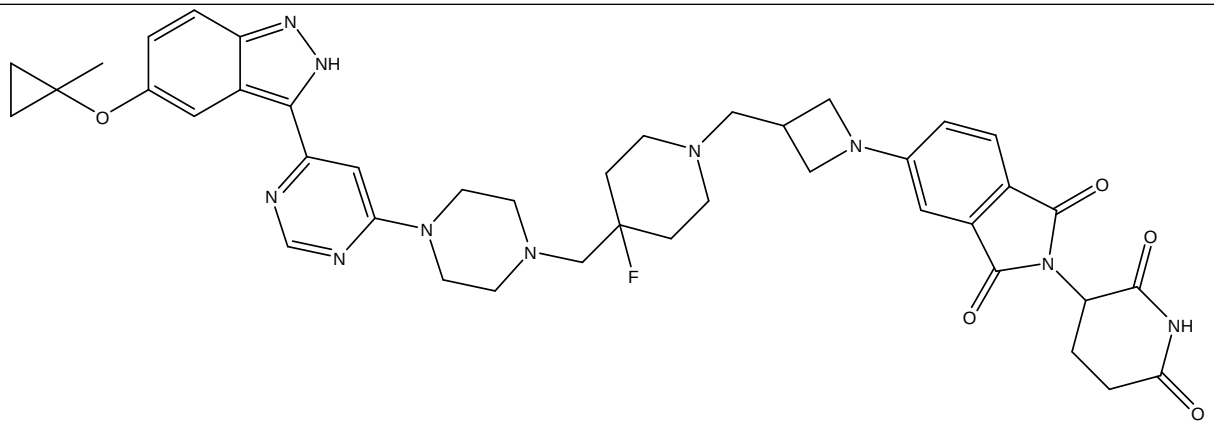
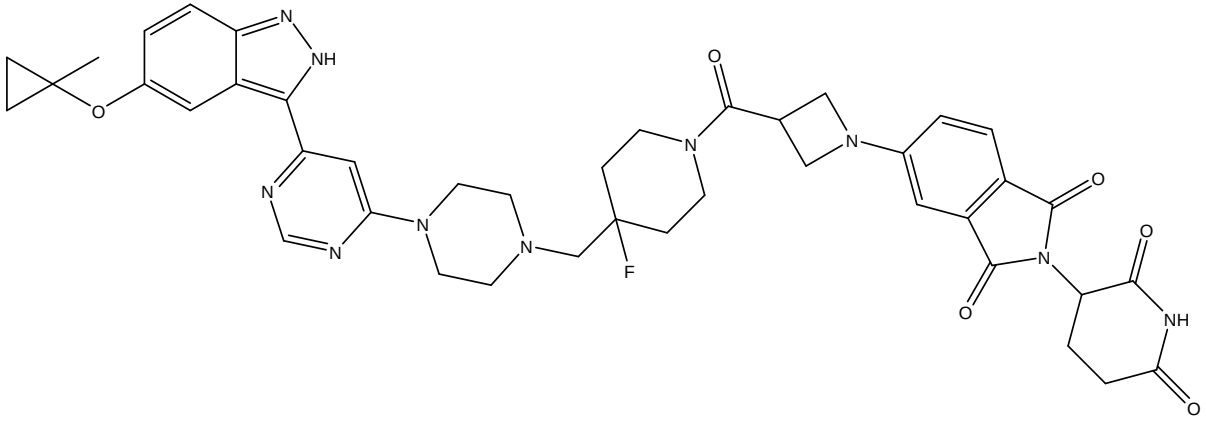
120		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-{[(4R)-4-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]-2-oxopirrolidin-1-il]metil}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
121		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-{[(4S)-4-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]-2-oxopirrolidin-1-il]metil}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
122		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-{4-[(3-{[(2S)-2-metil-4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il]metil}azetidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona

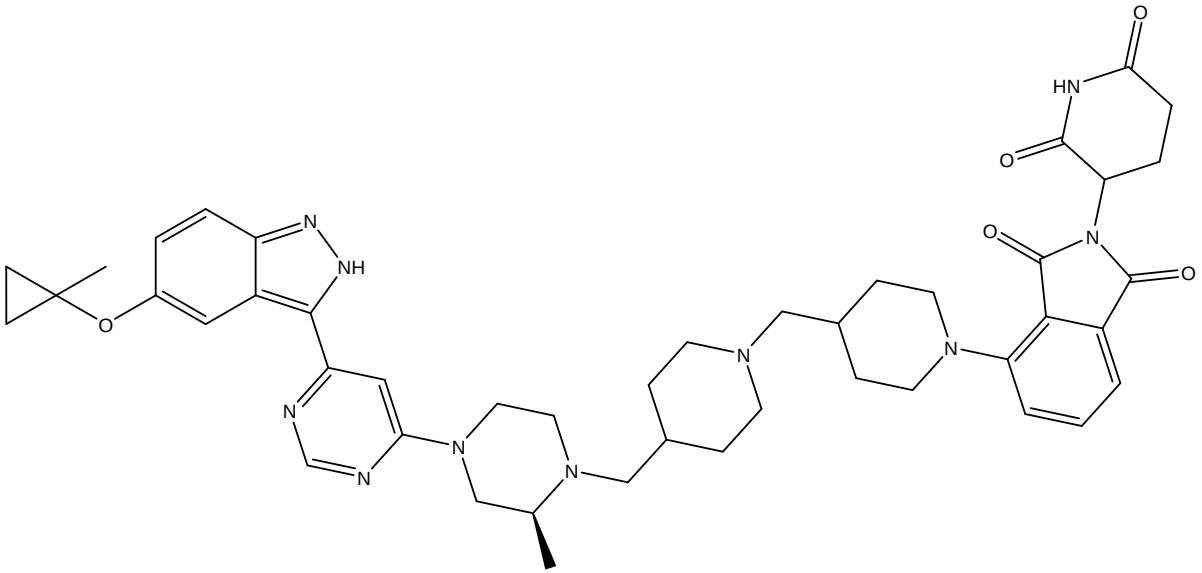
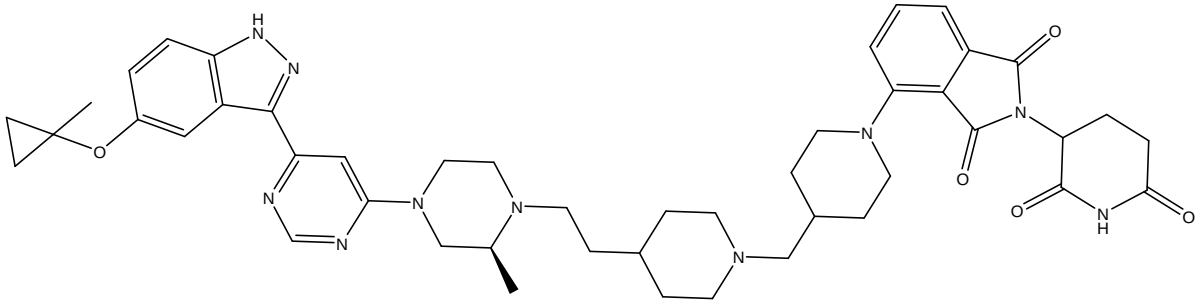
123		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-{4-[(3-fluoro-3-{[(2S)-2-metil-4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il]metil}azetidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
124		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-[4-({3-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]biciclo[1.1.1]pentan-1-il}metil)piperazin-1-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
125		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-[4-({1-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]azetidin-3-il}metil)piperazin-1-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona

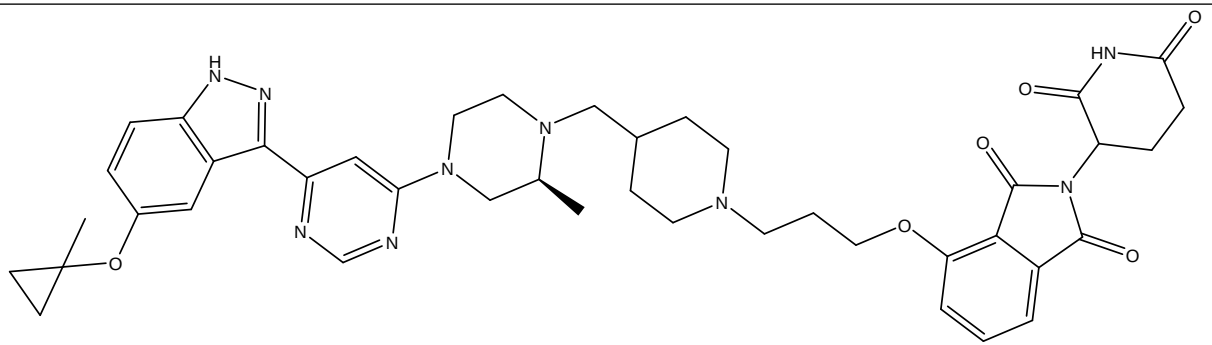
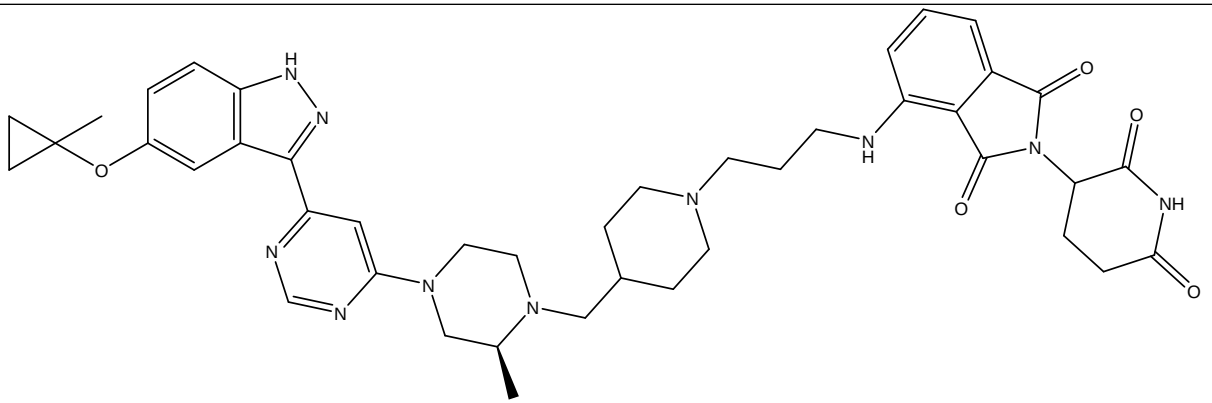
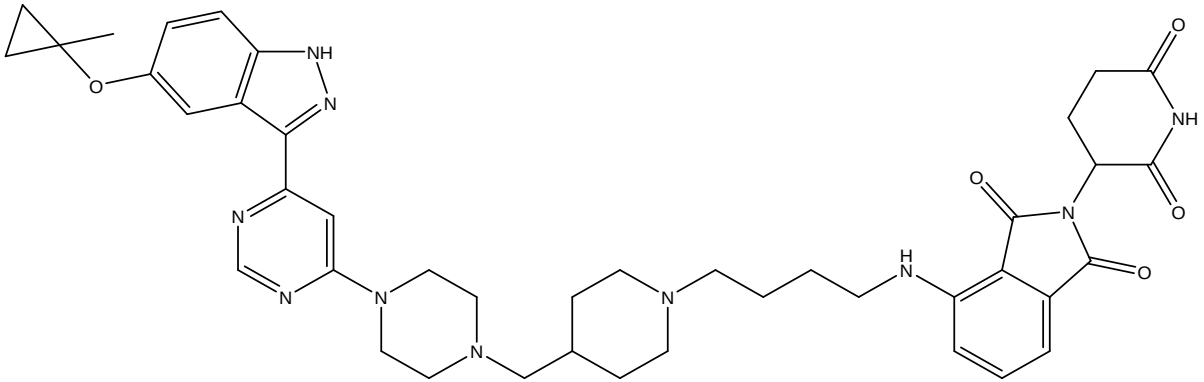
126		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-{4-[(1r,3r)-3-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]ciclobutoxi]piperidin-1-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
127		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-{4-[(1r,3r)-3-[(1-{4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]piridin-2-il}piperidin-4-il)oxi]ciclobutoxi]piperidin-1-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
128		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-[4-({4-[(1-{4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]piridin-2-il}azetidin-3-il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona

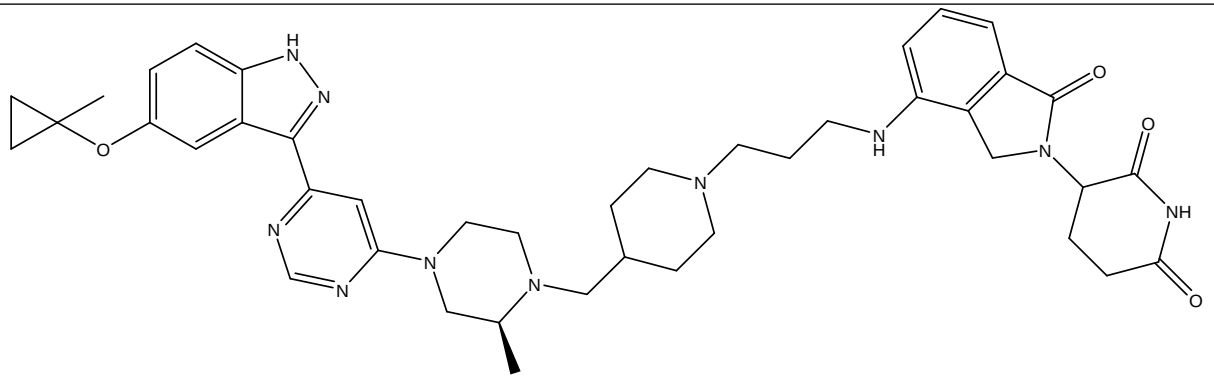
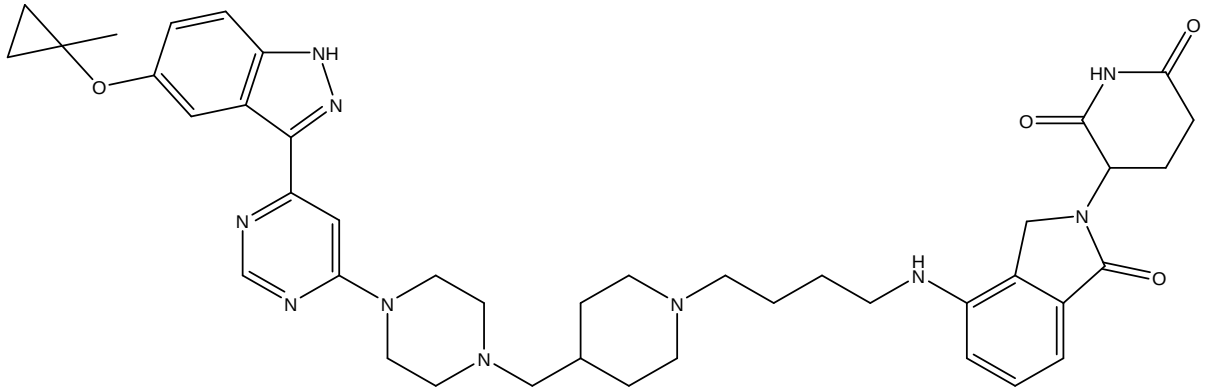
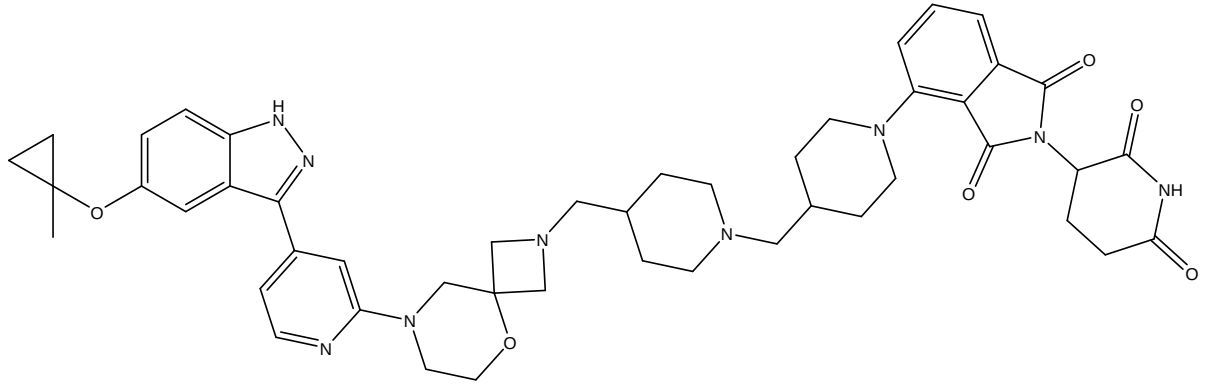
129		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-[4-({4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}azetidin-3-il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
130		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-[4-({4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}azetidin-3-il)oxi]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
131		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-[4-({4-[(3-fluoro-1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}azetidin-3-il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona

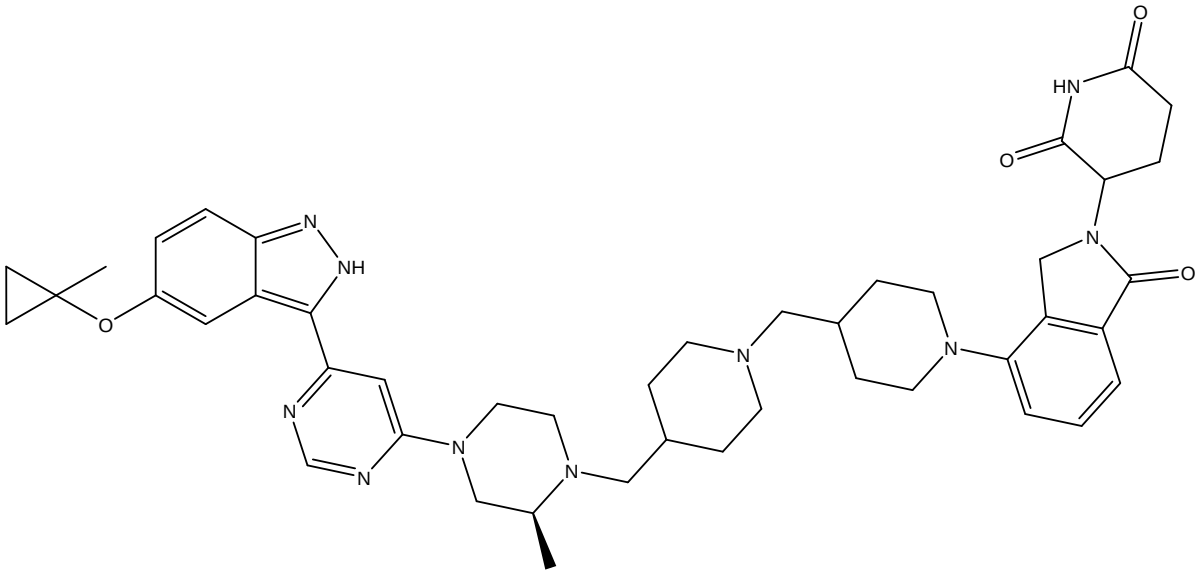
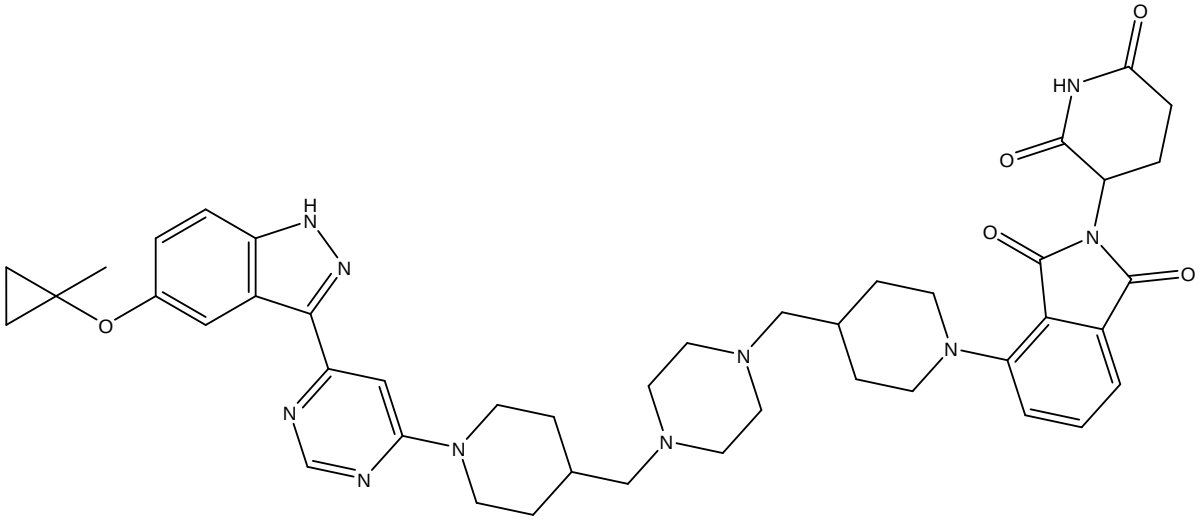
132		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-[4-({4-[(3-fluoro-1-{4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]piridin-2-il}azetidin-3-il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
133		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-[3-({4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)azetidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona

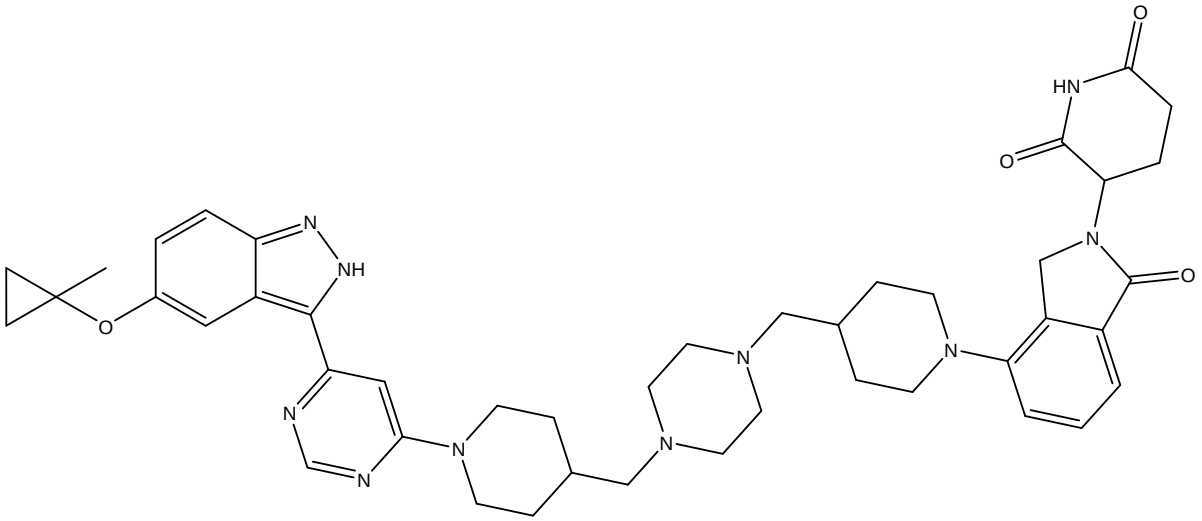
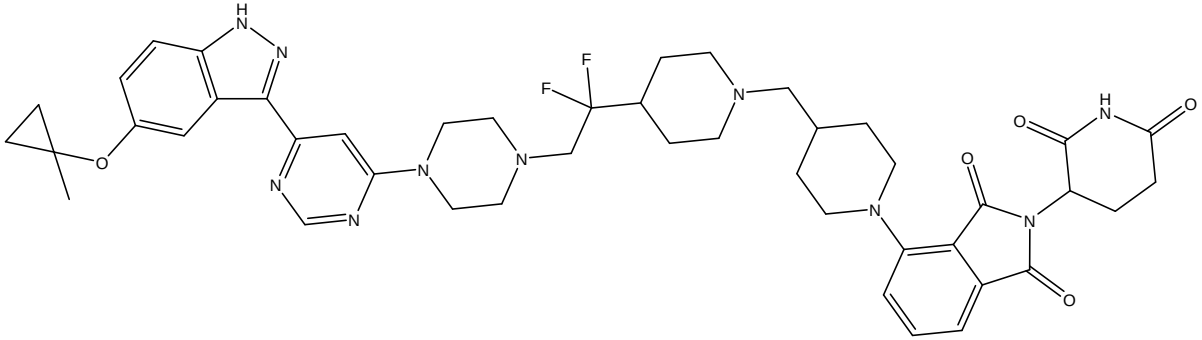
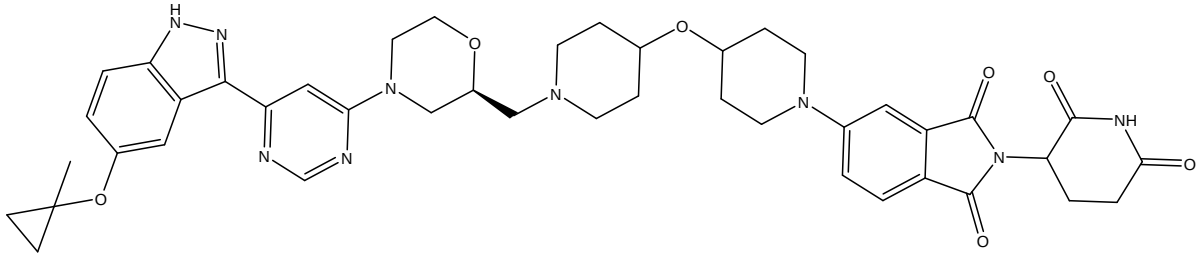
134		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-[3-fluoro-3-({4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)azetidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
135		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-[3-({4-fluoro-4-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}metil)azetidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
136		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(3-{4-fluoro-4-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-carbonil}azetidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona

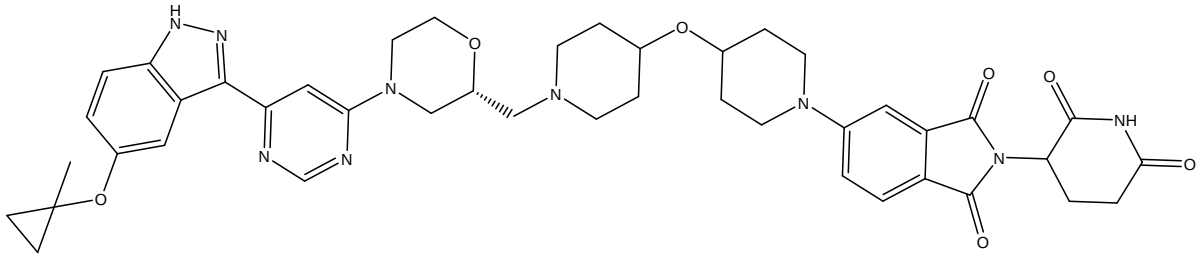
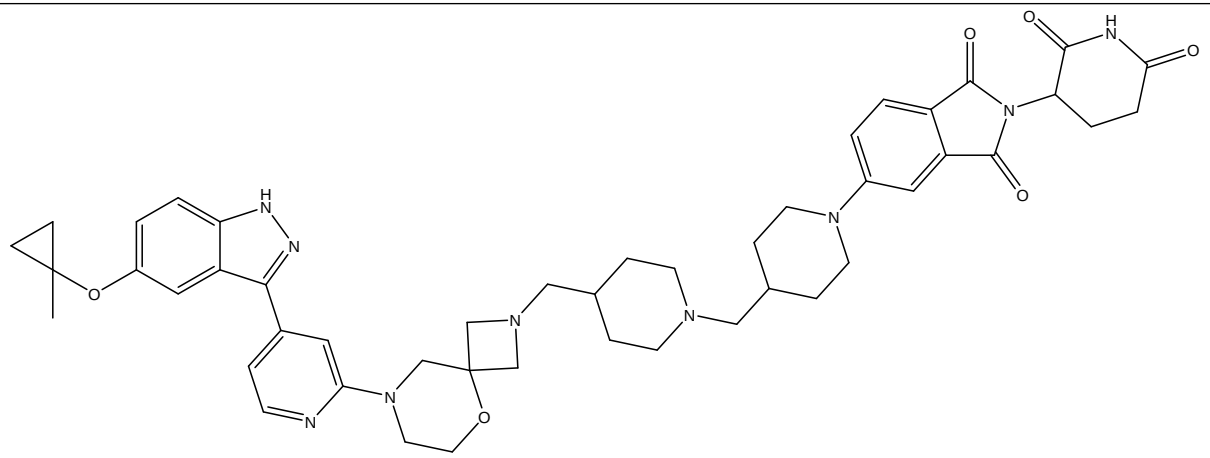
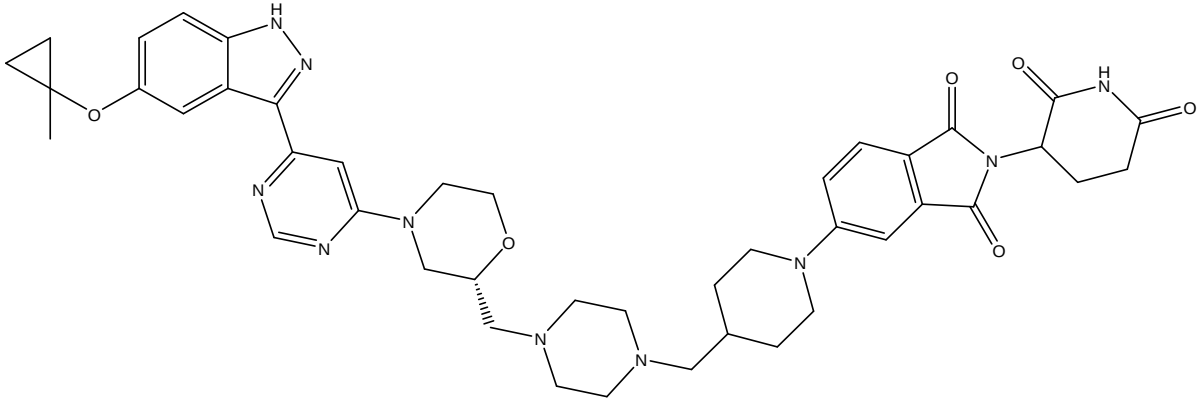
137		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-{4-[(4-{[(2S)-2-metil-4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il]metil}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
138		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-{4-[(4-{2-[(2S)-2-metil-4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il]etil}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona

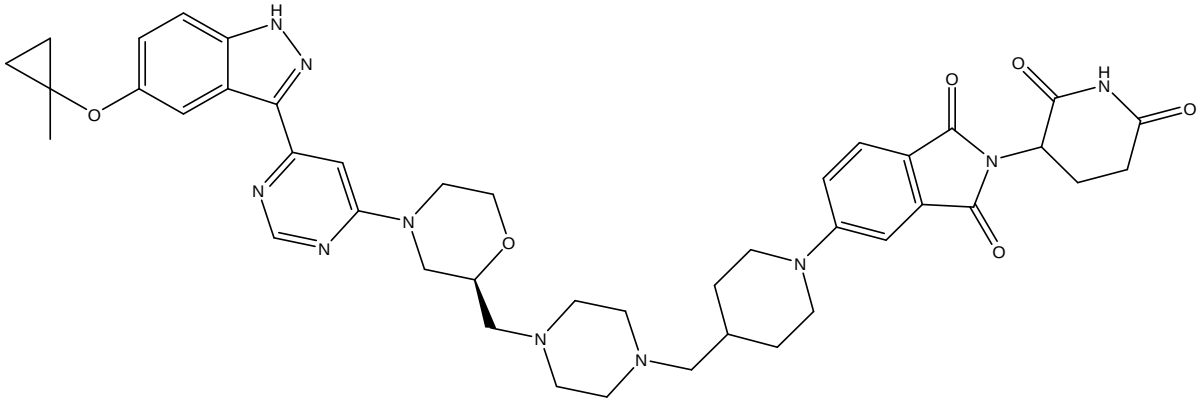
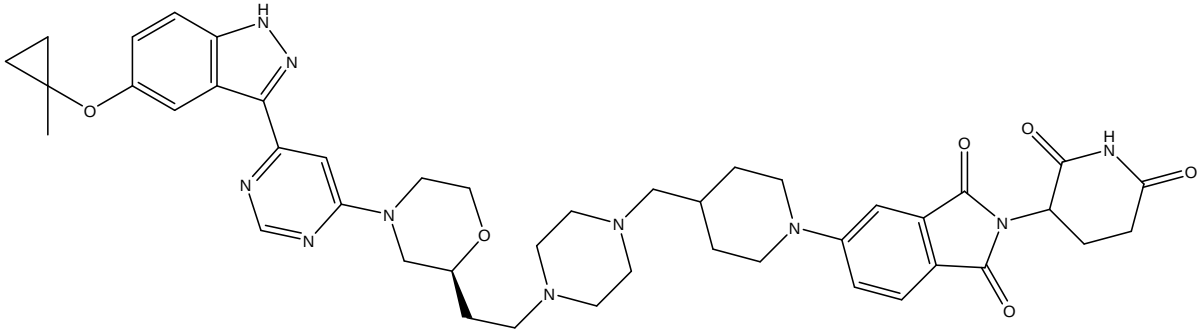
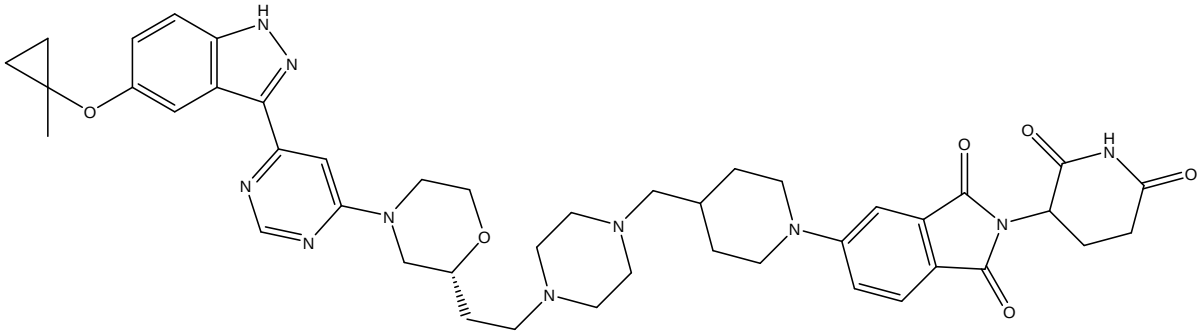
139		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-[3-(4-{[(2S)-2-metil-4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il]metil}piperidin-1-il)propoxi]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
140		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-{[3-(4-{[(2S)-2-metil-4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il]metil}piperidin-1-il)propil]amino}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
141		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-[(4-{4-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}butil)amino]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona

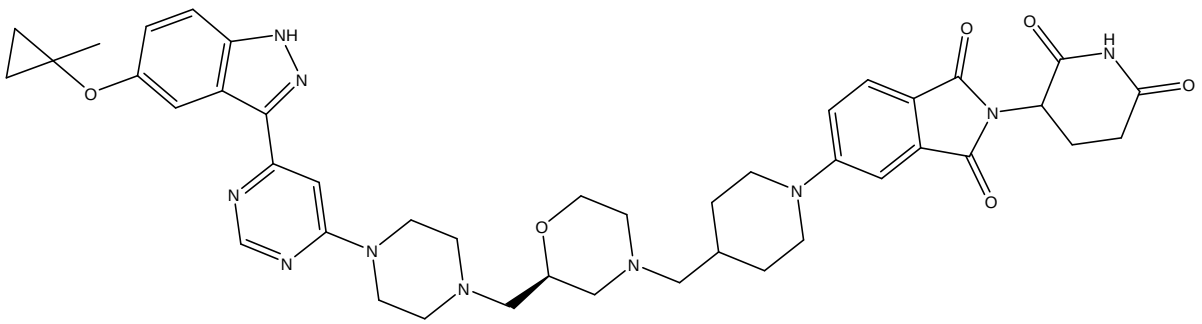
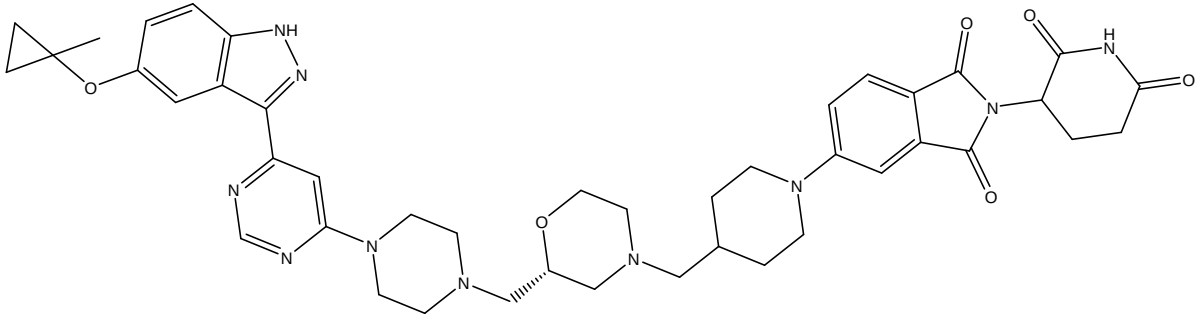
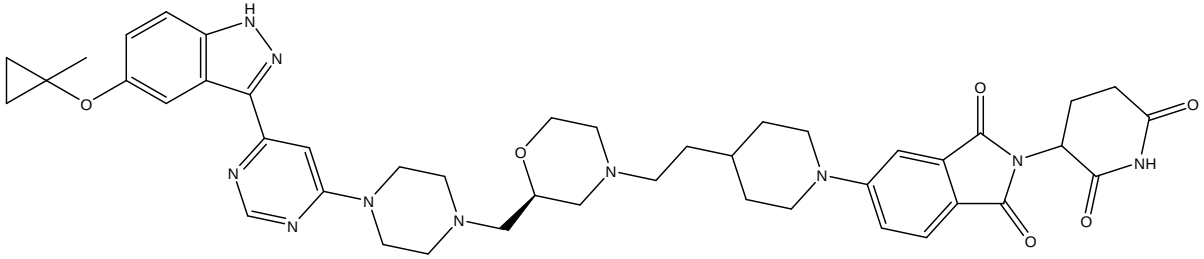
142		3-(4-{[3-(4-{[(2S)-2-metil-4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il]metil}piperidin-1-il)propil]amino}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona
143		3-{4-[(4-{4-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}butil)amino]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
144		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-[4-({4-[(8-{4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]piridin-2-il}-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona

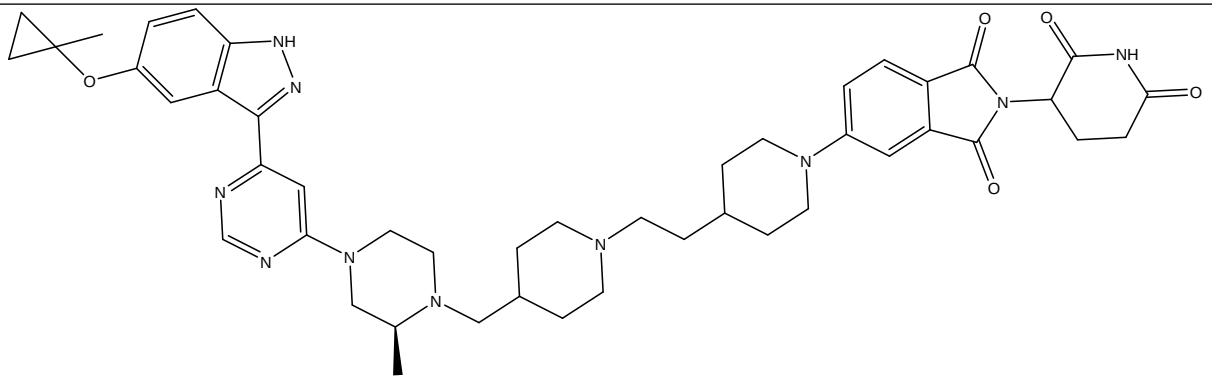
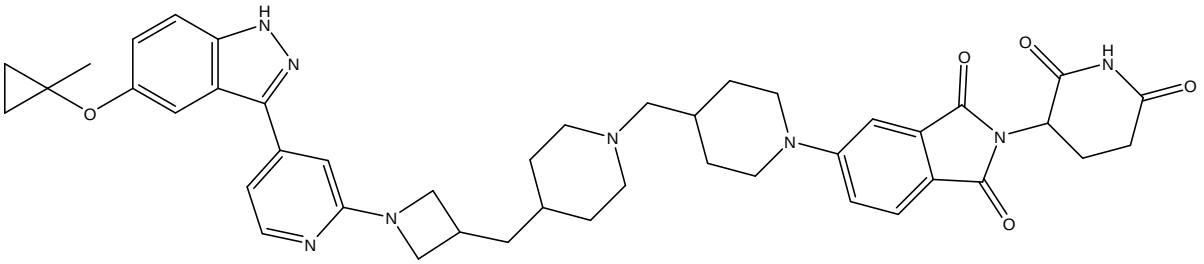
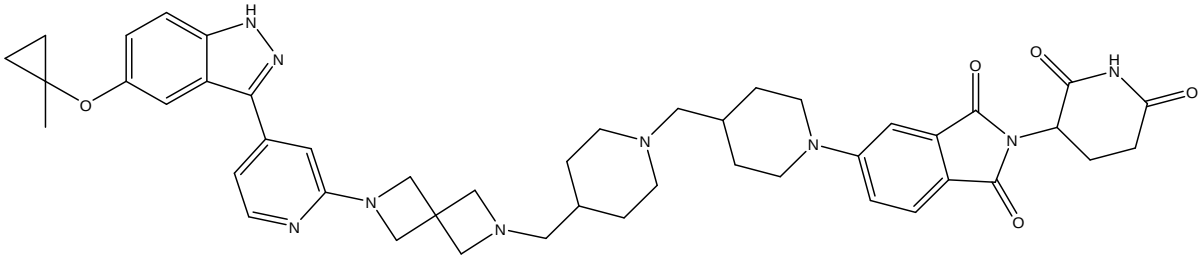
145		3-(4-{4-[(4-{[(2S)-2-metil-4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il]metil}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona
146		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-[4-({4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona

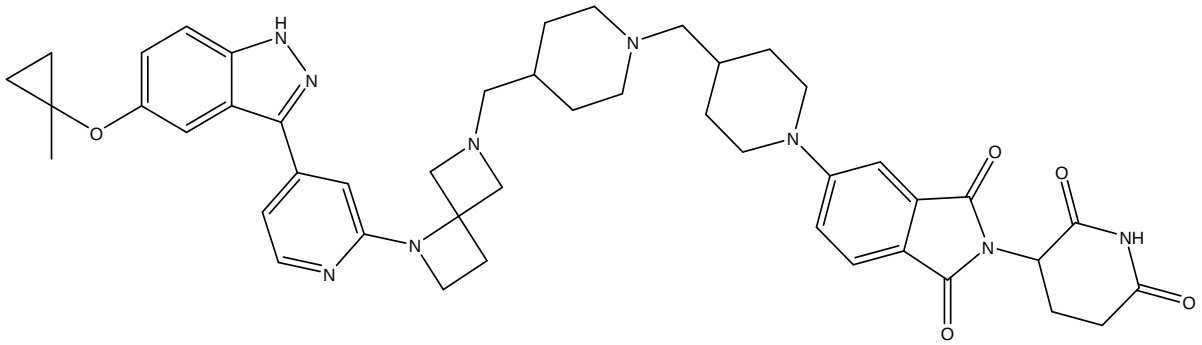
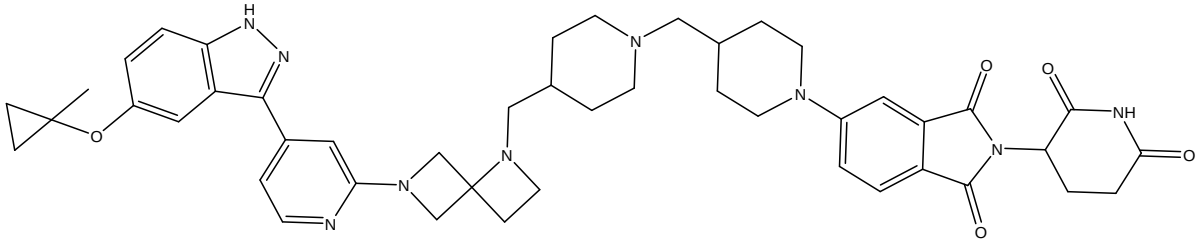
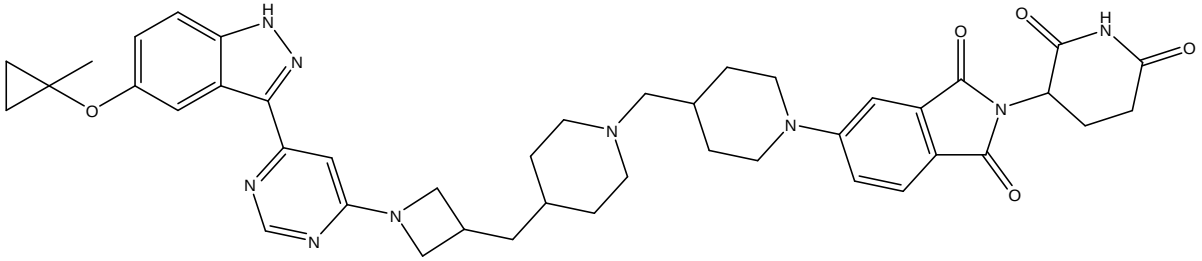
147		3-{4-[4-({4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
148		4-[4-({4-[1,1-difluoro-2-(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)etil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
149		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-{4-[(1-{[(2S)-4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}morfolin-2-il]metil}piperidin-4-il)oxi]piperidin-1-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona

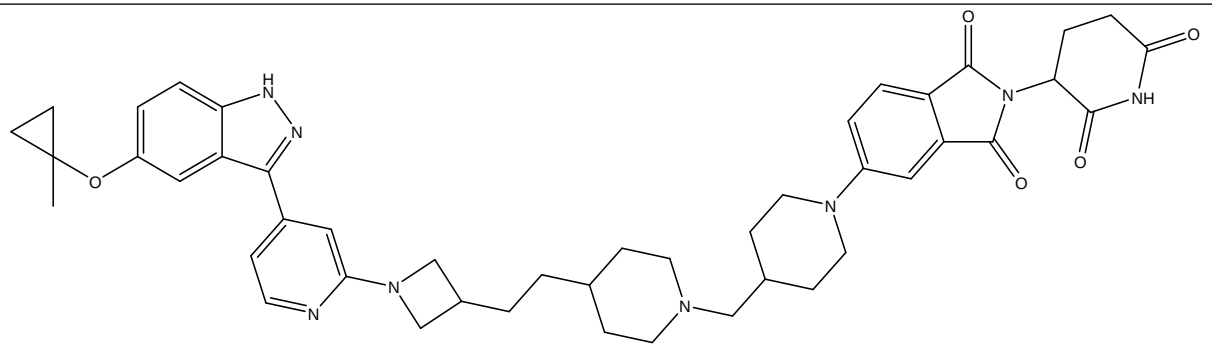
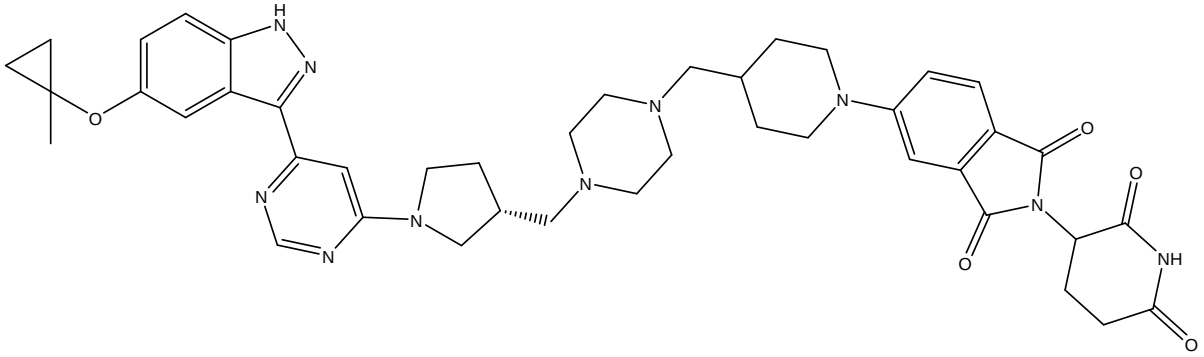
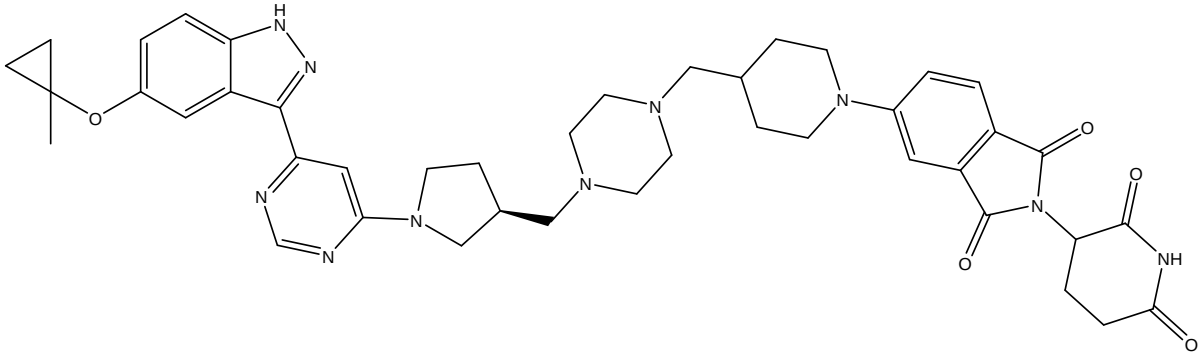
150		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-{4-[(1-{[(2R)-4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}morfolin-2-il]metil}piperidin-4-il)oxi]piperidin-1-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
151		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-[4-({4-[(8-{4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]piridin-2-il}-5-oxa-2,8-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
152		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-{4-[(4-{[(2R)-4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}morfolin-2-il]metil}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona

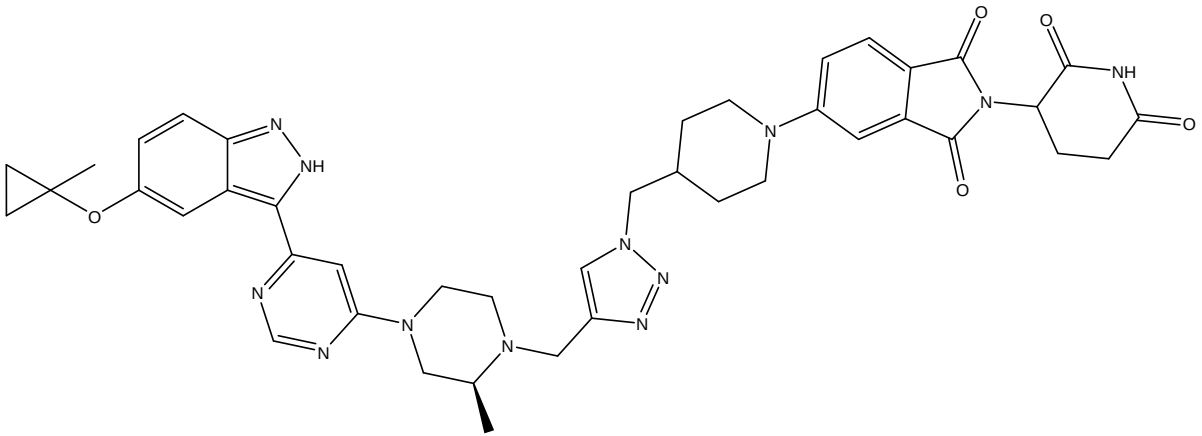
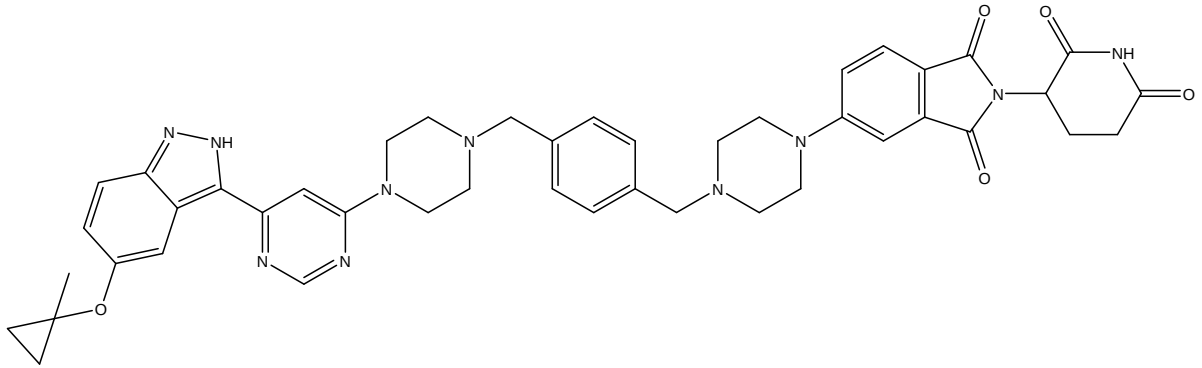
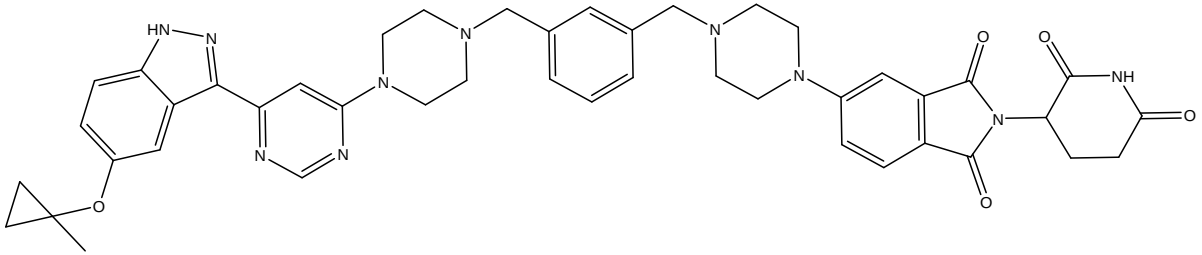
153		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-{4-[(4-{[(2S)-4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}morfolin-2-il]metil}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
154		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-{4-[(4-{2-[(2S)-4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}morfolin-2-il]etil}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
155		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-{4-[(4-{2-[(2R)-4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}morfolin-2-il]etil}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona

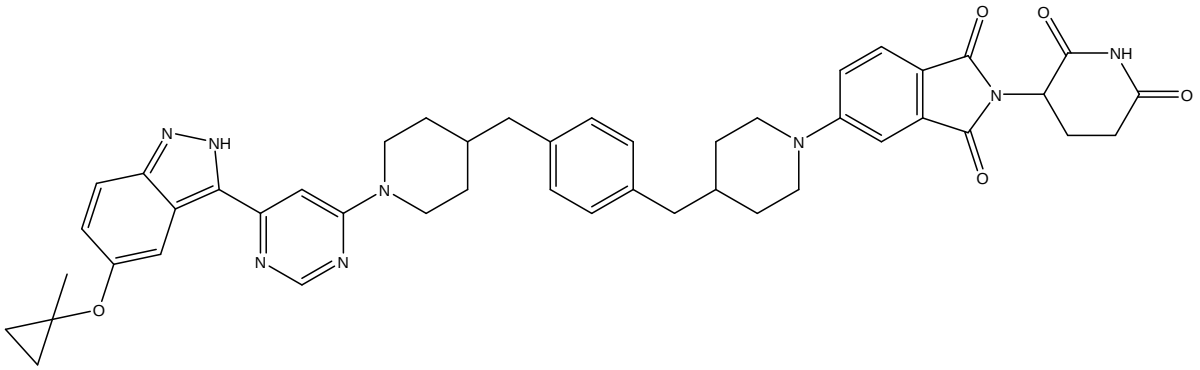
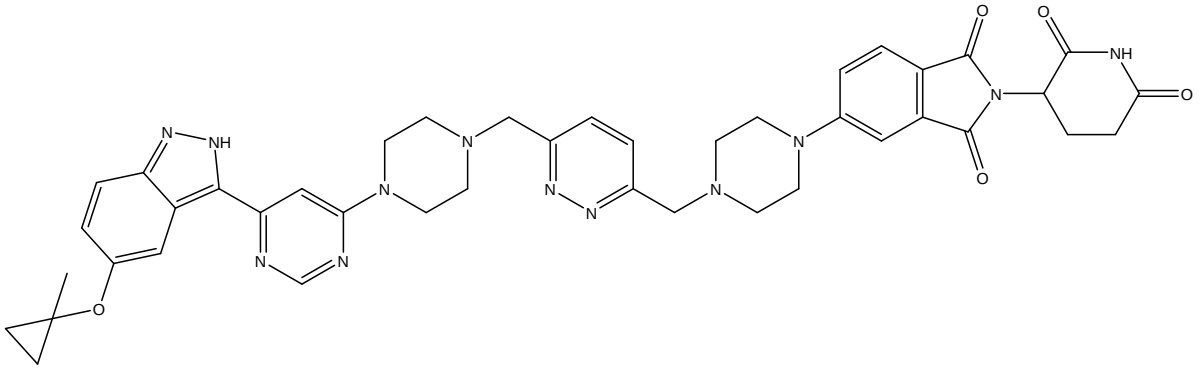
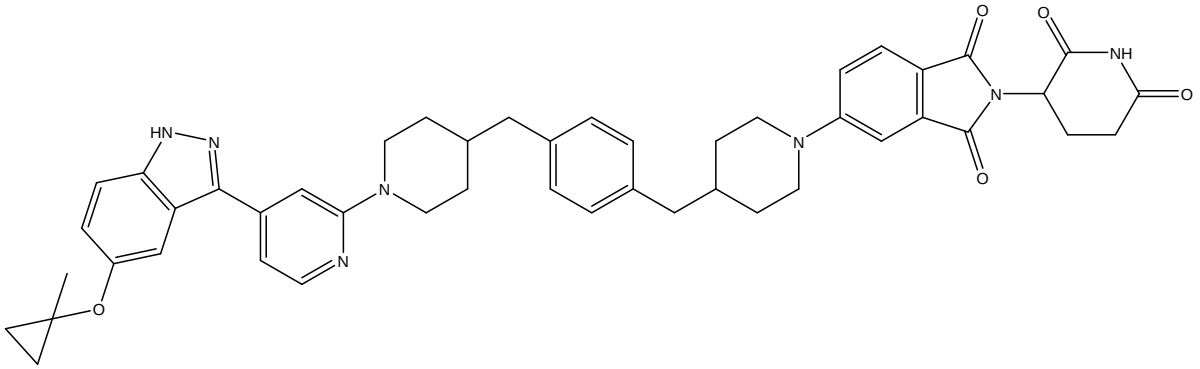
156		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-{[(2R)-2-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]morfolin-4-il]metil}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
157		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-{[(2S)-2-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]morfolin-4-il]metil}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
158		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-(4-{2-[(2R)-2-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]morfolin-4-il]etil}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona

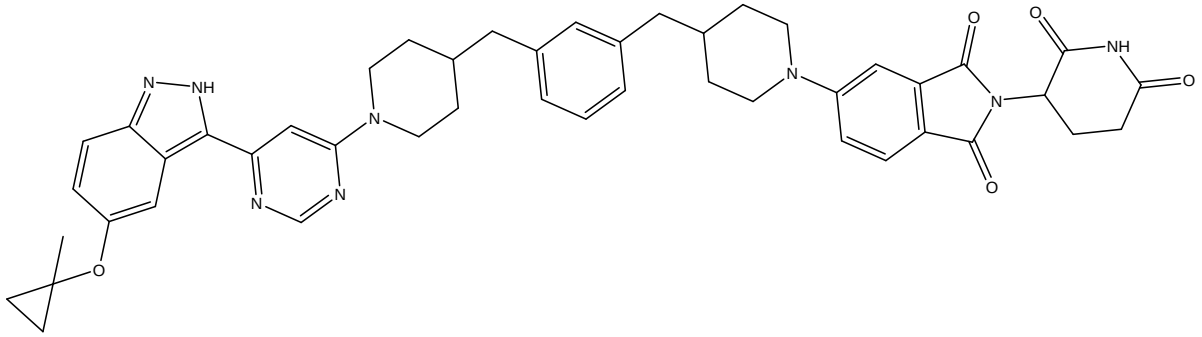
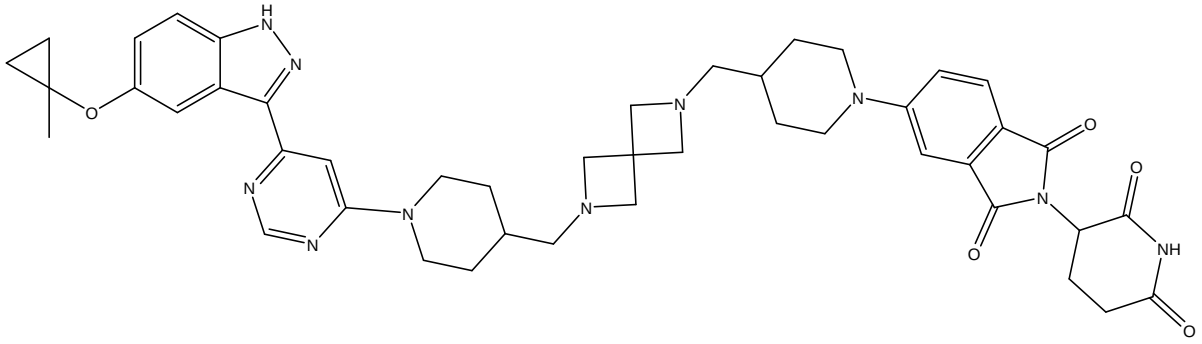
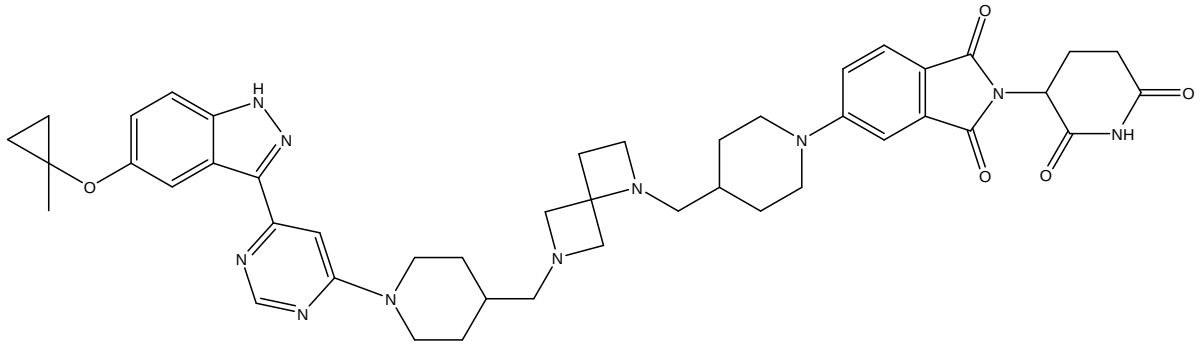
159		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-{4-[2-(4-{[(2S)-2-metil-4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il]metil}piperidin-1-il)etil]piperidin-1-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
160		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-[4-({4-[(1-{4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]piridin-2-il}azetidin-3-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
161		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-[4-({4-[(6-{4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]piridin-2-il}-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona

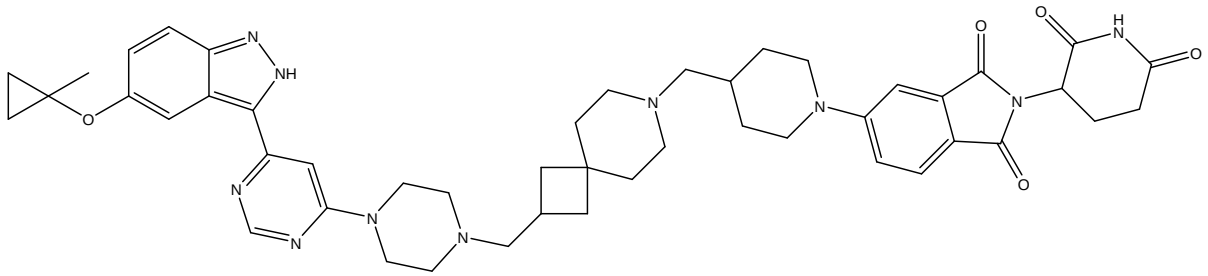
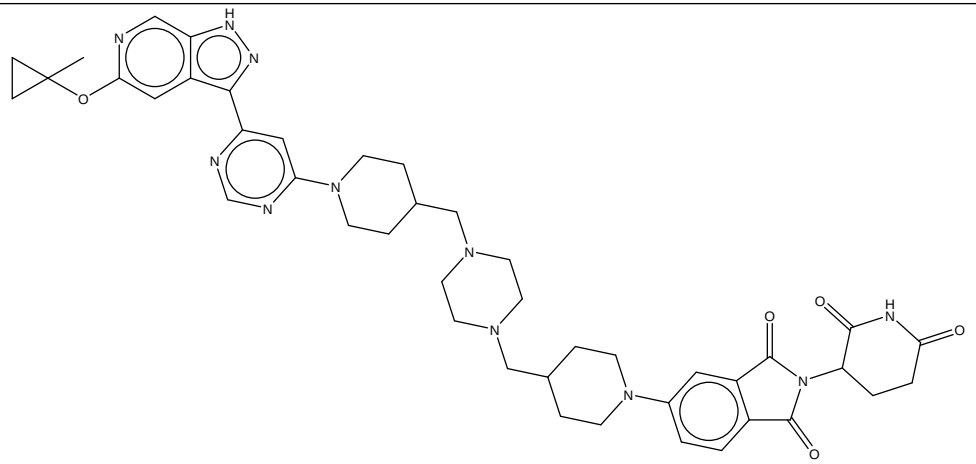
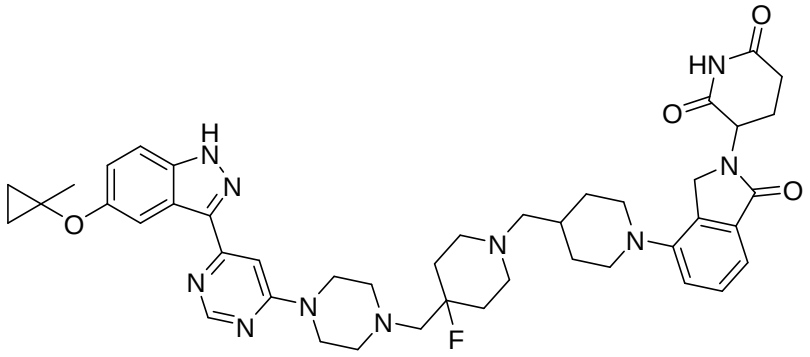
162		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-[4-({4-[(1-{4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]piridin-2-il}-1,6-diazaspiro[3.3]heptan-6-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
163		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-[4-({4-[(6-{4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]piridin-2-il}-1,6-diazaspiro[3.3]heptan-1-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
164		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-[4-({4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}azetidin-3-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona

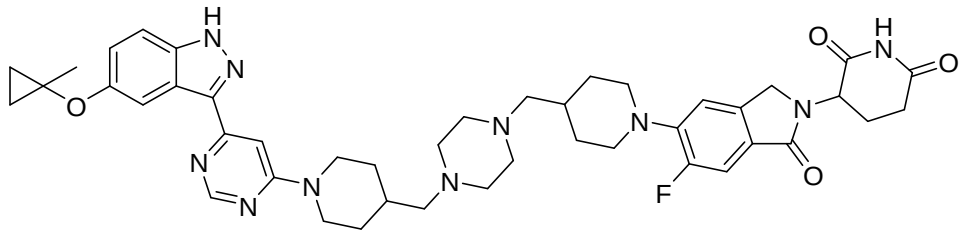
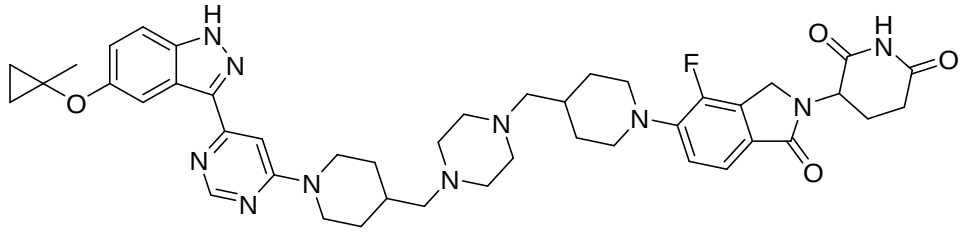
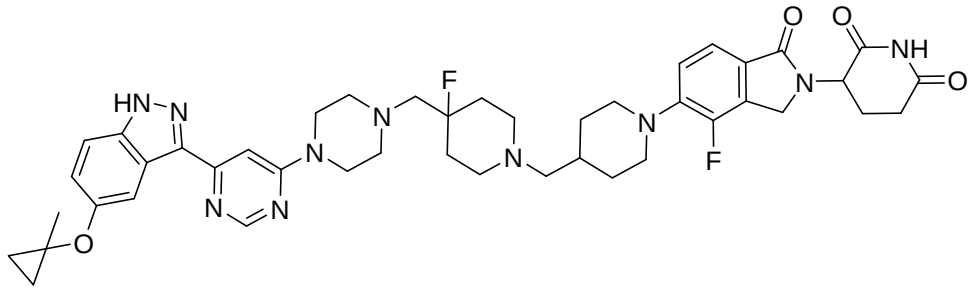
165		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-[4-({4-[2-(1-{4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]piridin-2-il}azetidin-3-il)etil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
166		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-{4-[(4-{[(3R)-1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}pirrolidin-3-il]metil}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
167		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-{4-[(4-{[(3S)-1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}pirrolidin-3-il]metil}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona

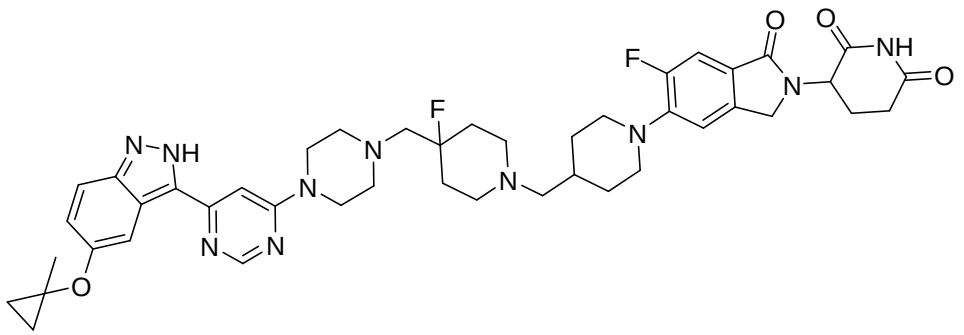
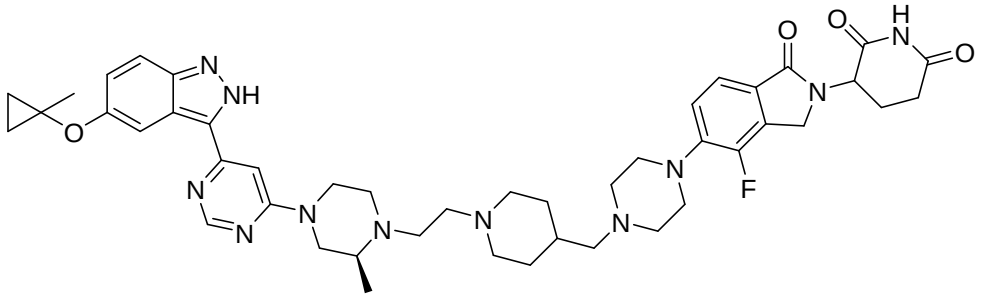
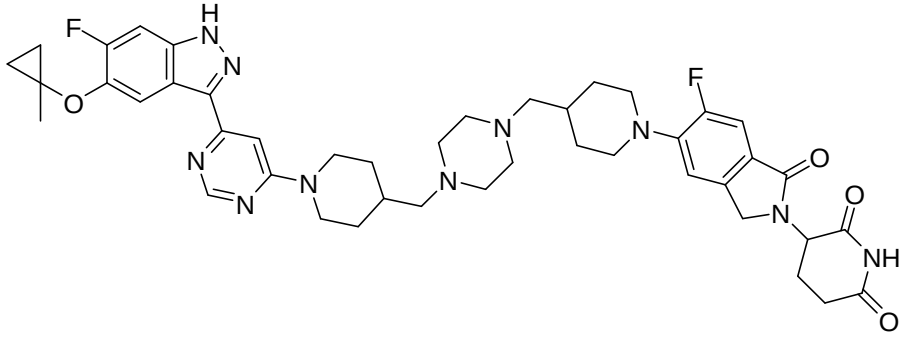
168		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-{4-[(4-{[(2S)-2-metil-4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il]metil}-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil]piperidin-1-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
169		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-[4-({4-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]fenil}metil)piperazin-1-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
170		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-[4-({3-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]fenil}metil)piperazin-1-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona

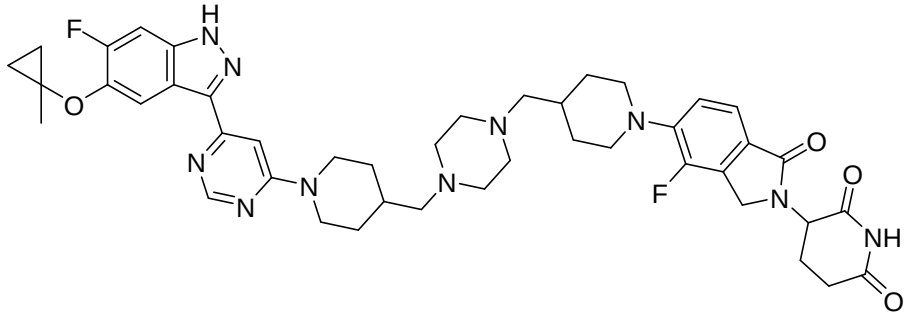
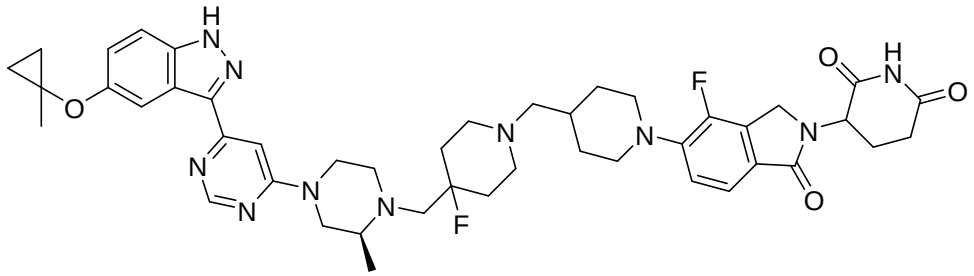
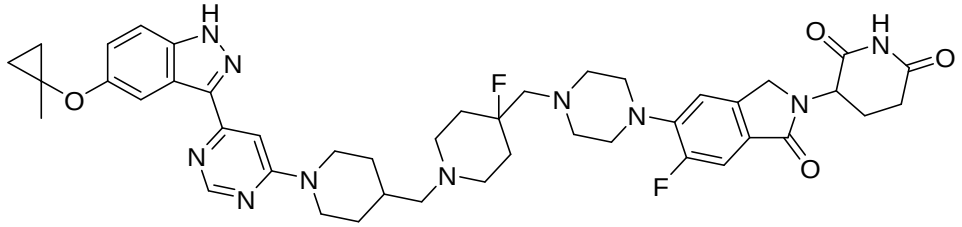
171		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-[4-({4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]fenil}metil)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
172		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-[4-({6-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]piridazin-3-il}metil)piperazin-1-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
173		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-[4-({4-[(1-{4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]piridin-2-il}piperidin-4-il)metil]fenil}metil)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona

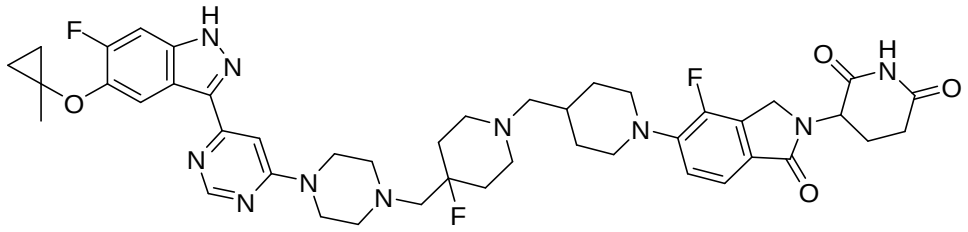
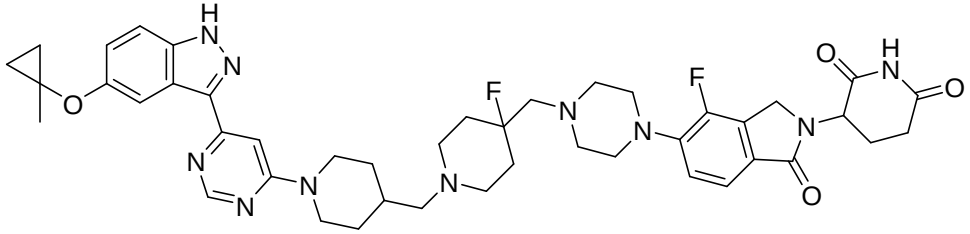
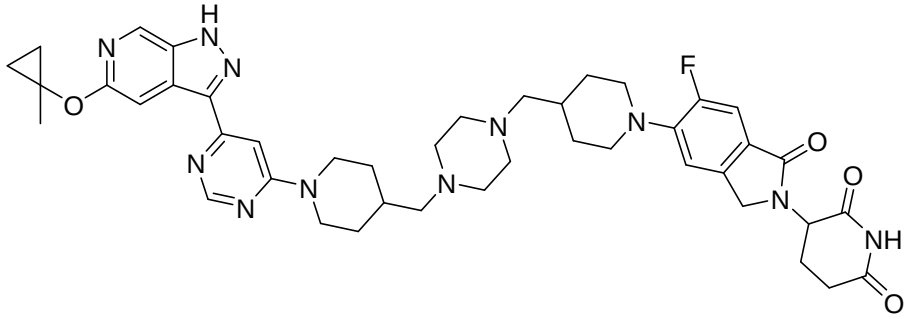
174		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-[4-({3-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]fenil}metil)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
175		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-[4-({6-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]-2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-il}metil)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
176		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-[4-({6-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]-1,6-diazaspiro[3.3]heptan-1-il}metil)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona

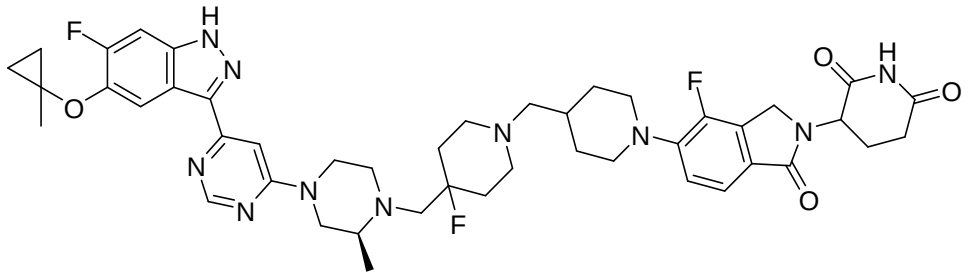
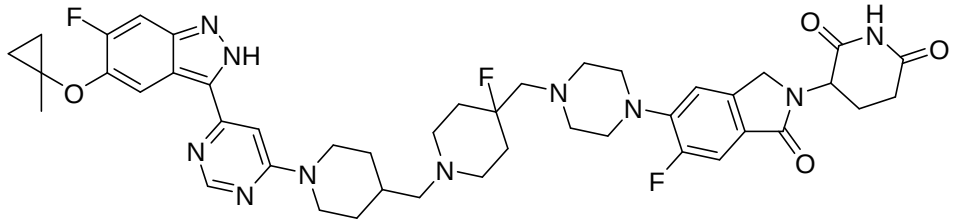
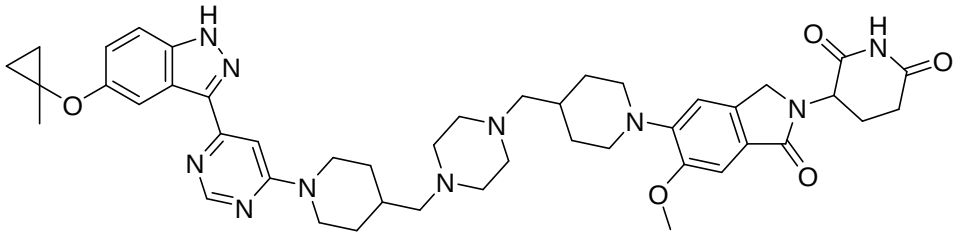
177		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-[4-({2-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il}metil)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
178		2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-[4-({4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona
179		3-{4-[4-({4-fluoro-4-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona

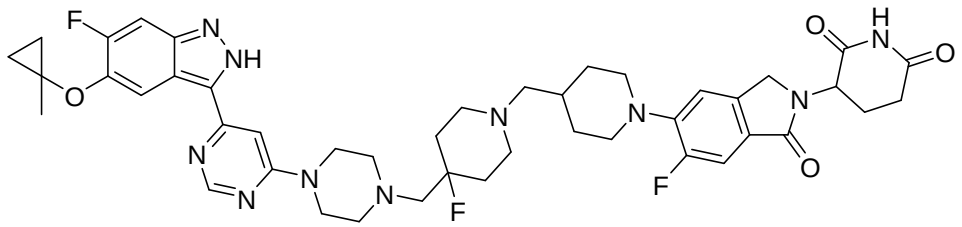
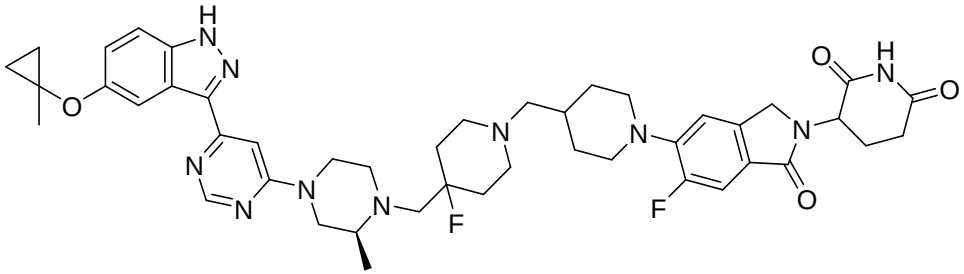
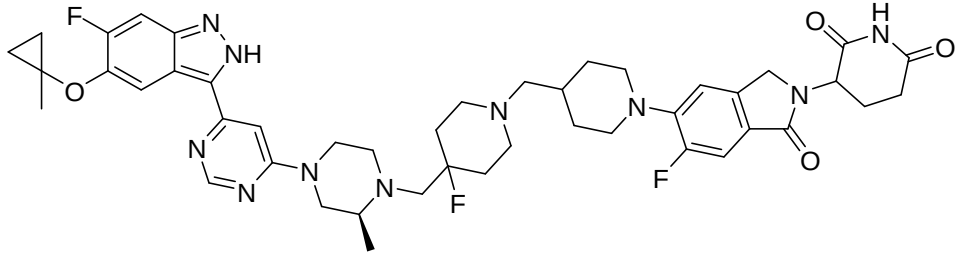
180		3-{6-fluoro-5-[4-({4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
181		3-{4-fluoro-5-[4-({4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
182		3-{4-fluoro-5-[4-({4-fluoro-4-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona

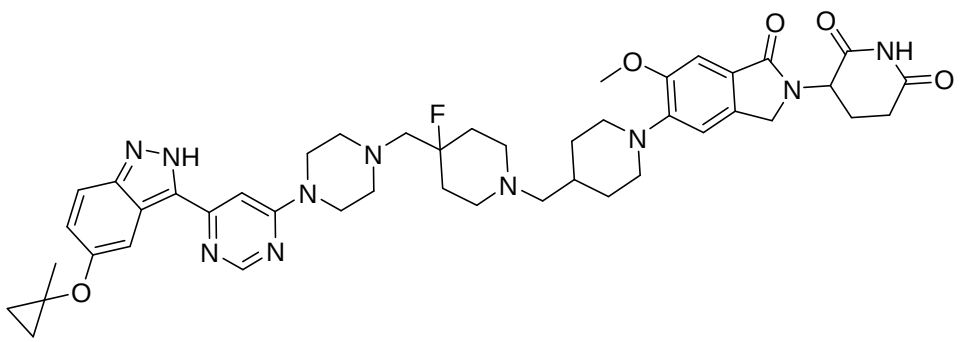
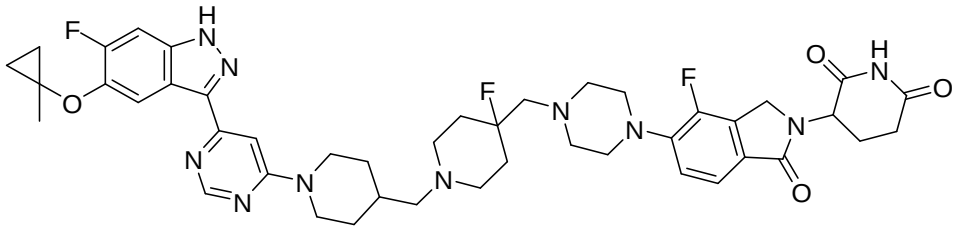
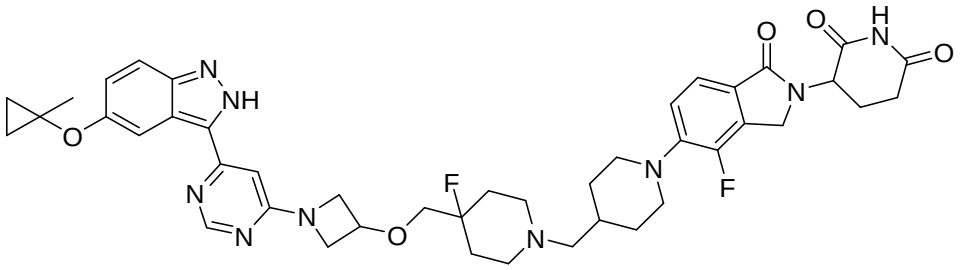
183		3-{6-fluoro-5-[4-({4-fluoro-4-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
184		3-(4-fluoro-5-{4-[(1-{2-[(2S)-2-metil-4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il]etil}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona
185		3-{6-fluoro-5-[4-({4-[(1-{6-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona

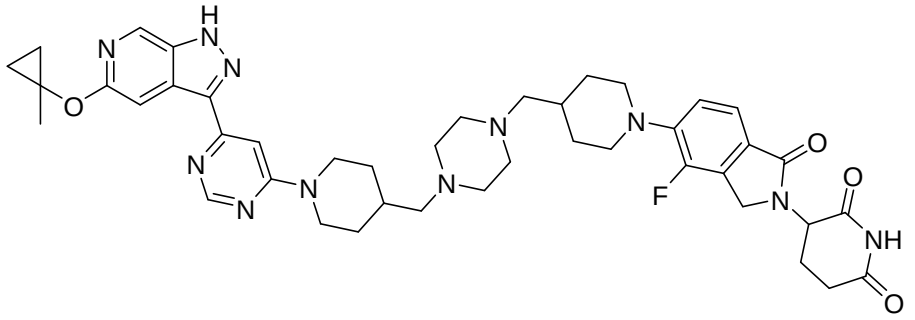
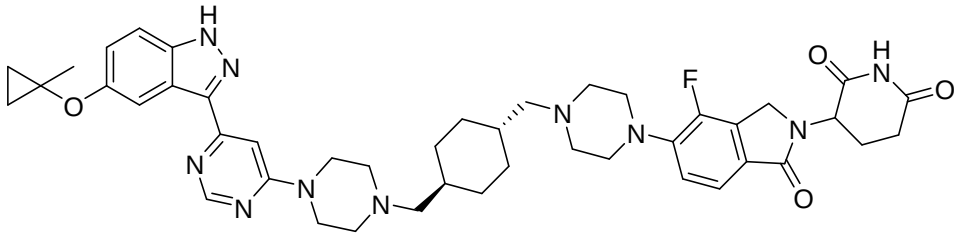
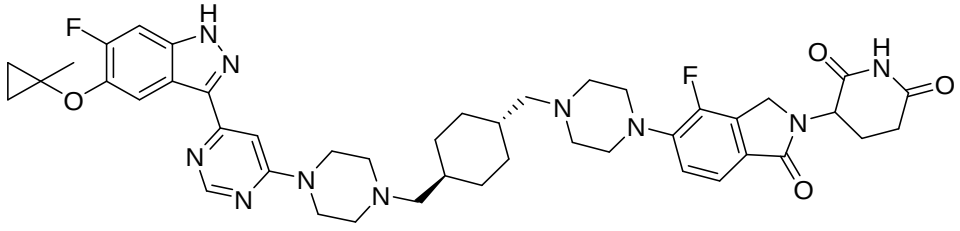
186		3-{4-fluoro-5-[4-({4-[(1-{6-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
187		3-(4-fluoro-5-{4-[(4-fluoro-4-{[(2S)-2-metil-4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il]metil}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona
188		3-{6-fluoro-5-[4-({4-fluoro-1-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona

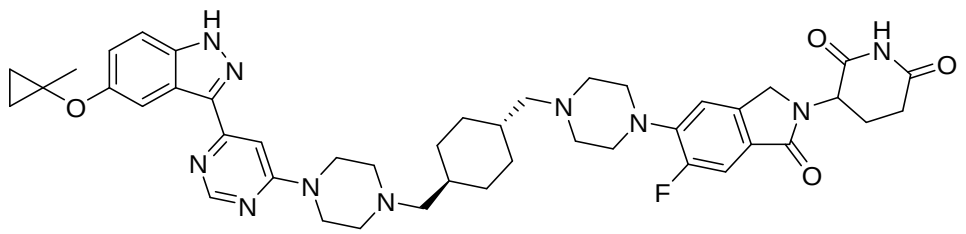
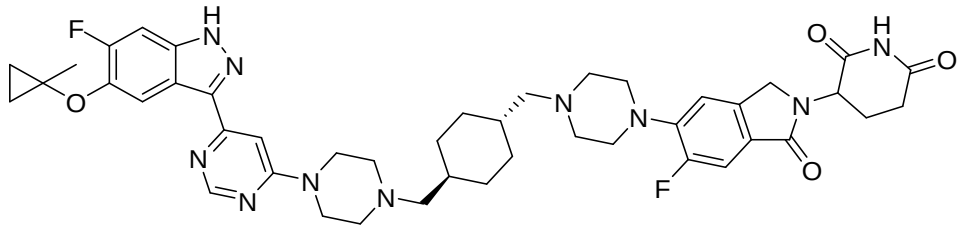
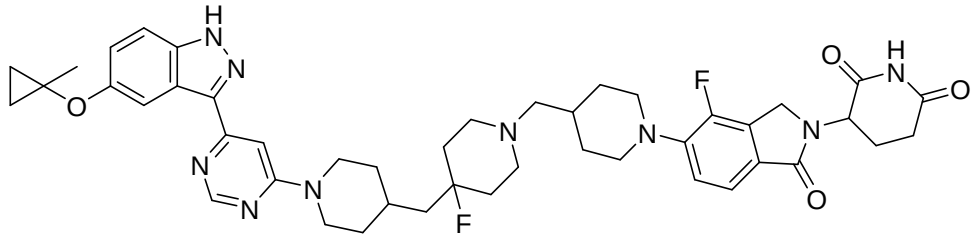
189		3-{4-fluoro-5-[4-({4-fluoro-4-[(4-{6-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
190		3-{4-fluoro-5-[4-({4-fluoro-1-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
191		3-{6-fluoro-5-[4-({4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona

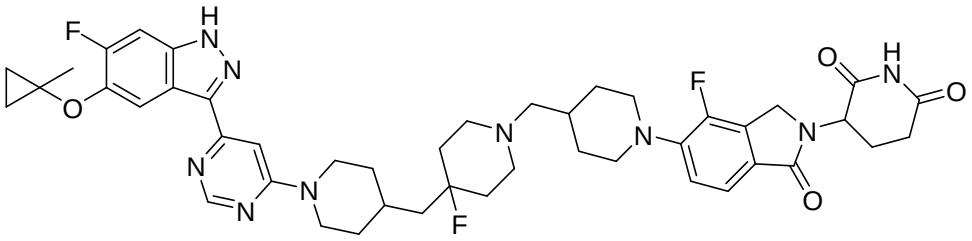
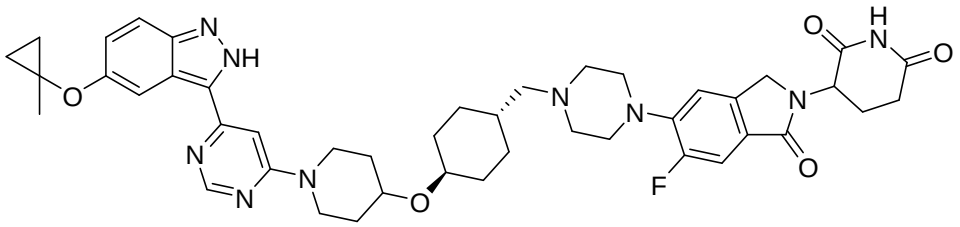
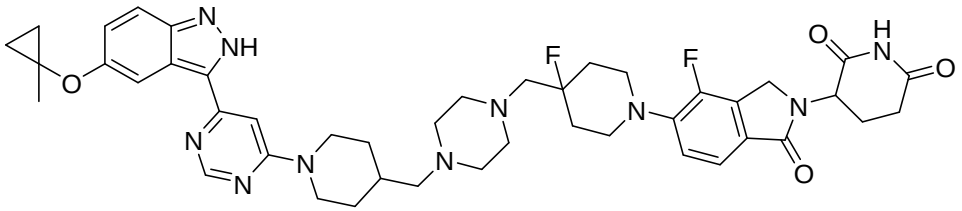
192		3-(4-fluoro-5-{4-[(4-fluoro-4-{[(2S)-4-{6-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}-2-metilpiperazin-1-il]metil}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona
193		3-{6-fluoro-5-[4-({4-fluoro-1-[(1-{6-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
194		3-{6-metoxi-5-[4-({4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona

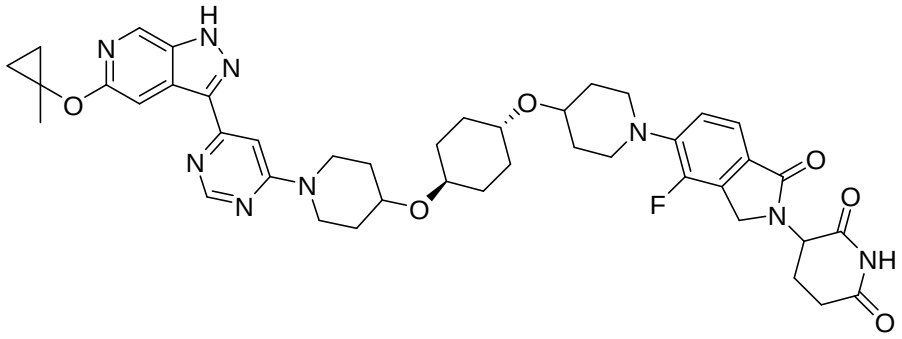
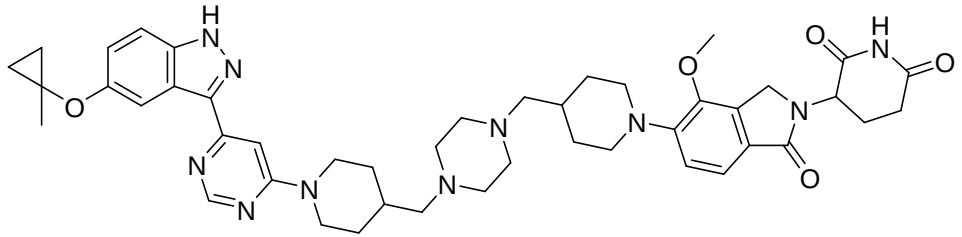
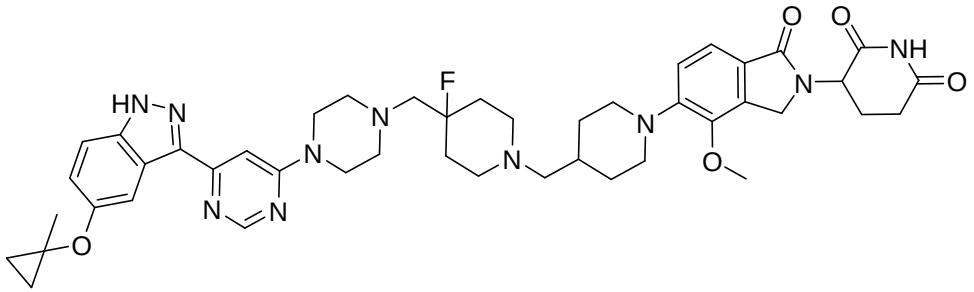
195		3-{6-fluoro-5-[4-({4-fluoro-4-[(4-{6-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
196		3-(6-fluoro-5-{4-[(4-fluoro-4-{[(2S)-2-metil-4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il]metil}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona
197		3-(6-fluoro-5-{4-[(4-fluoro-4-{[(2S)-4-{6-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}-2-metilpiperazin-1-il]metil}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona

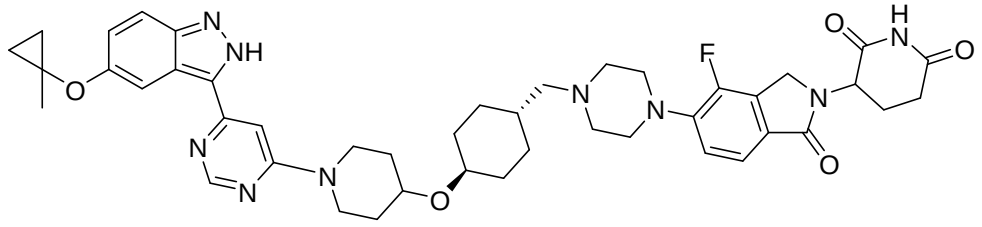
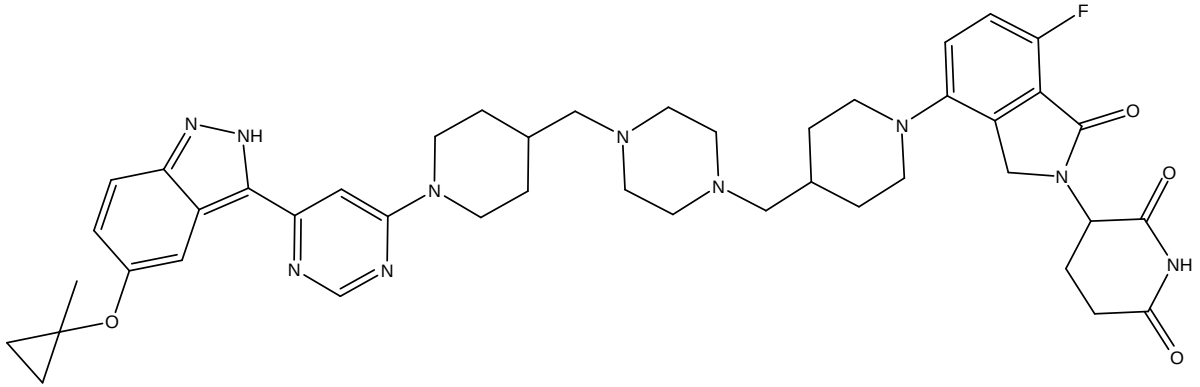
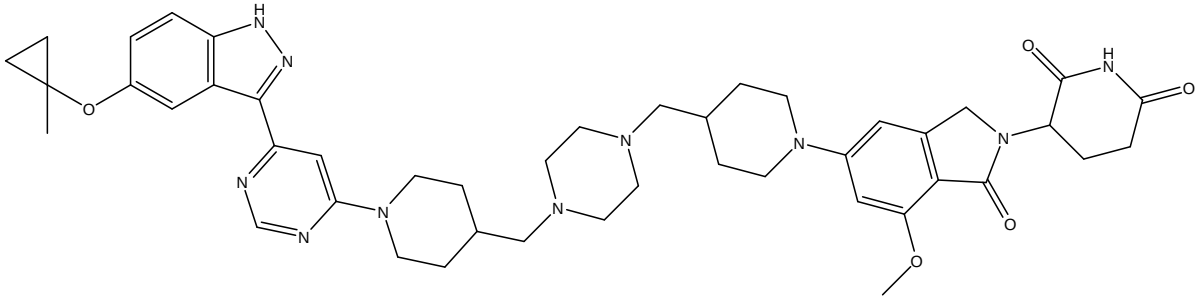
198		3-{5-[4-({4-fluoro-4-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-6-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
199		3-{4-fluoro-5-[4-({4-fluoro-1-[(1-{6-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
200		3-(4-fluoro-5-{4-[(4-fluoro-4-{[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}azetidin-3-il)oxi]metil}piperidin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona

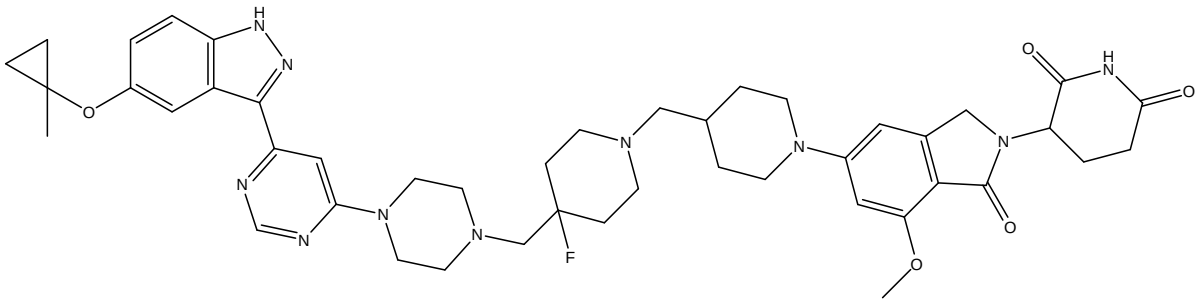
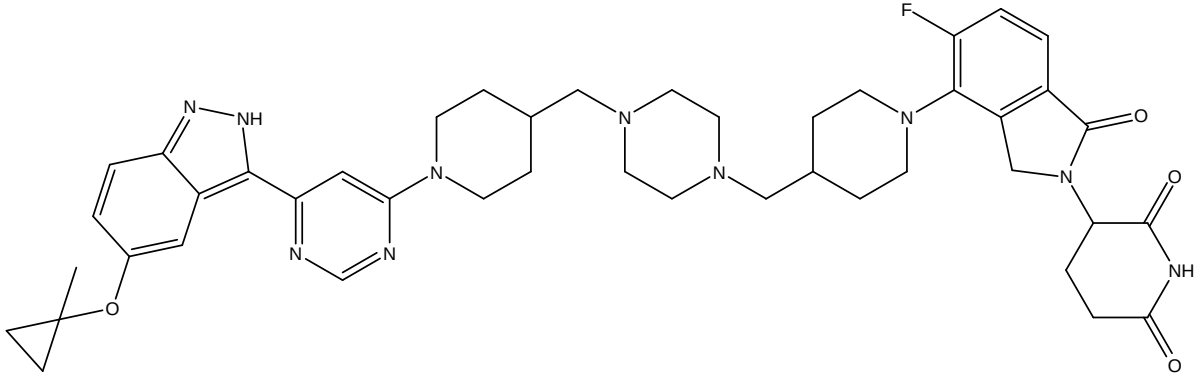
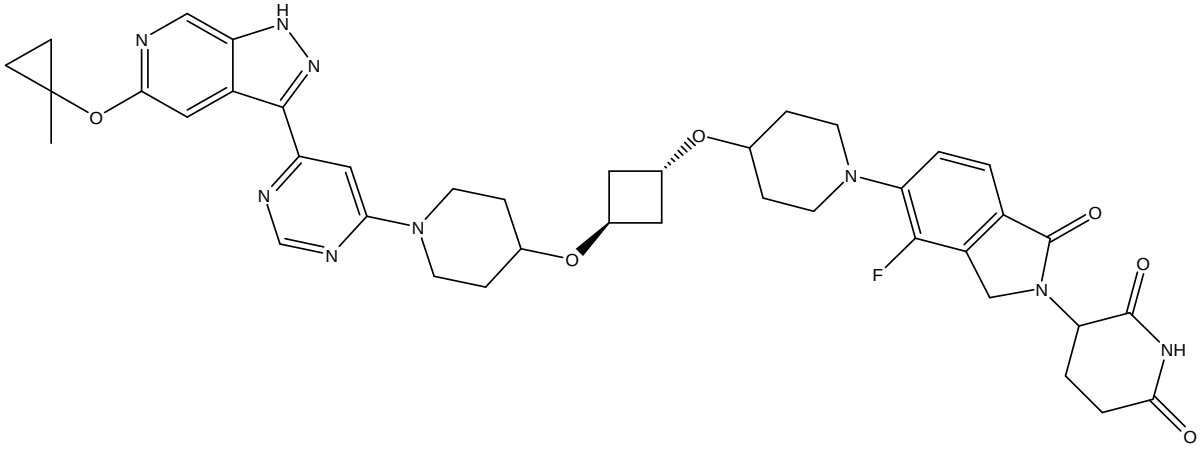
201		3-{4-fluoro-5-[4-({4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
202		3-[4-fluoro-1-oxo-5-(4-{[(1r,4r)-4-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]ciclohexil]metil}piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
203		3-[4-fluoro-1-oxo-5-(4-{[(1r,4r)-4-[(4-{6-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]ciclohexil]metil}piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona

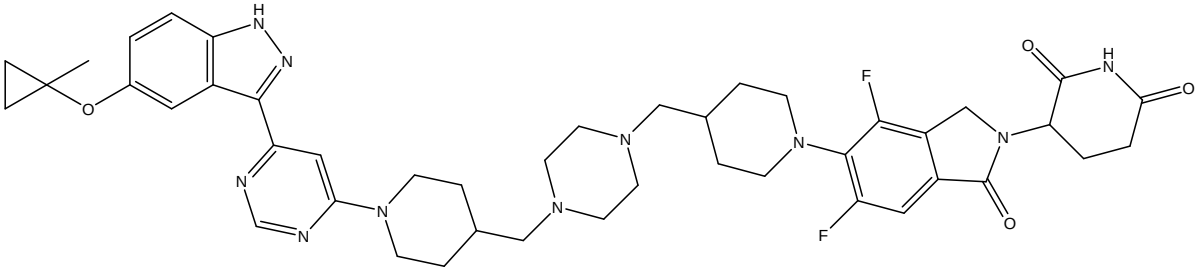
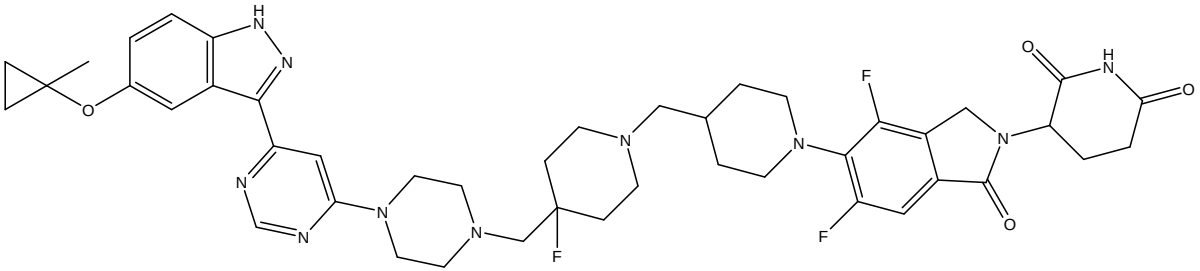
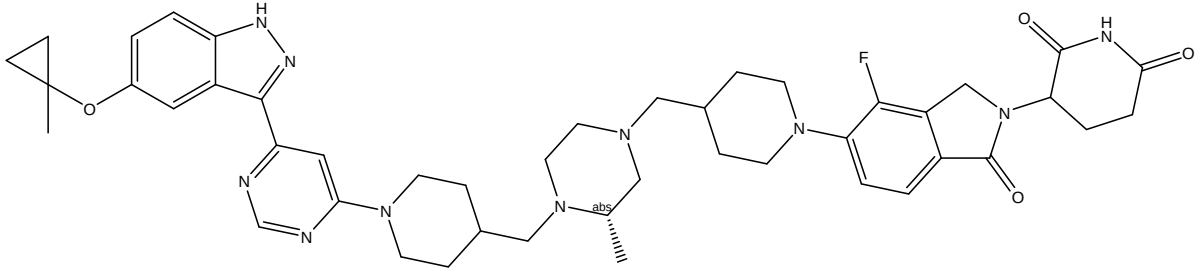
204		3-[6-fluoro-1-oxo-5-(4-{[(1r,4r)-4-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]ciclohexil]metil}piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
205		3-[6-fluoro-1-oxo-5-(4-{[(1r,4r)-4-[(4-{6-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]ciclohexil]metil}piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
206		3-{4-fluoro-5-[4-({4-fluoro-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona

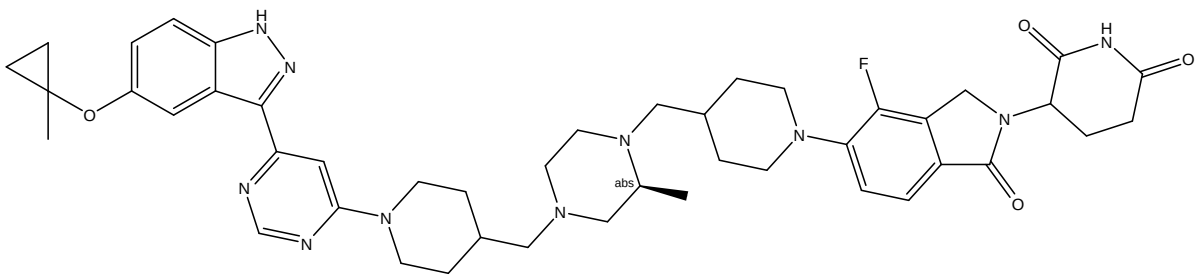
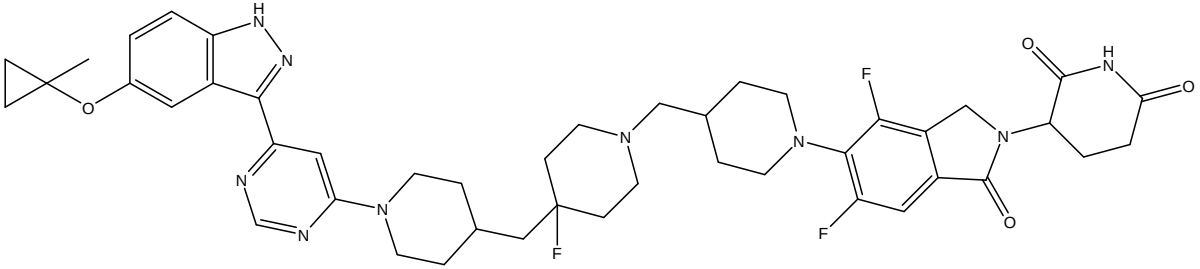
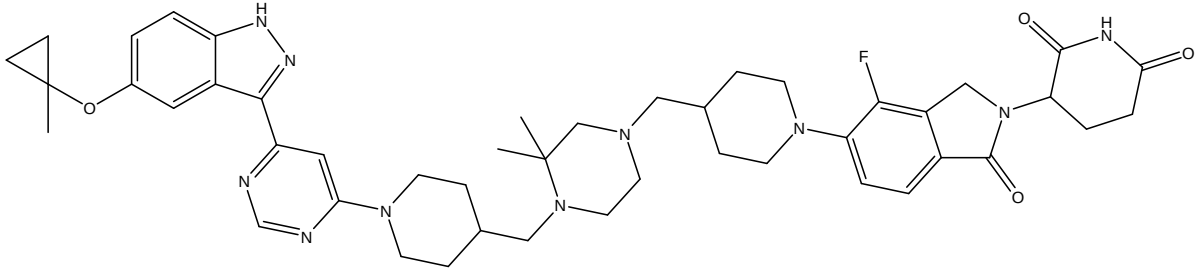
207		3-{4-fluoro-5-[4-({4-fluoro-4-[(1-{6-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
208		3-[6-fluoro-1-oxo-5-(4-{[(1r,4r)-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]ciclohexil]metil}piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
209		3-{4-fluoro-5-[4-fluoro-4-({4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona

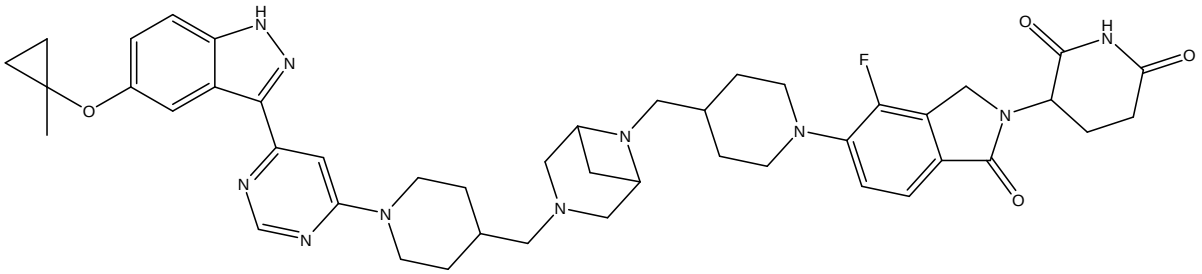
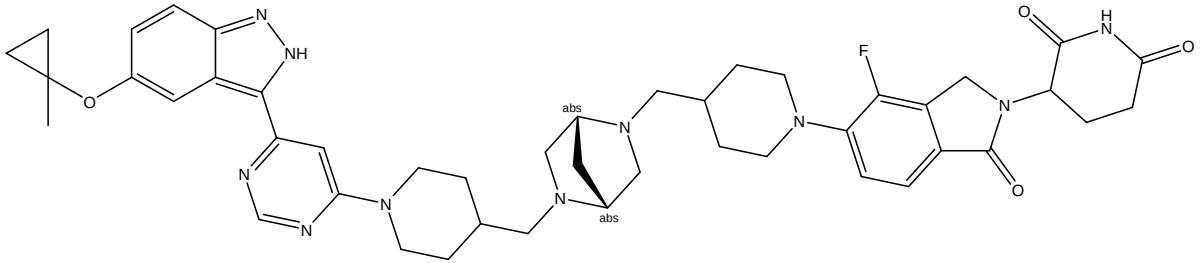
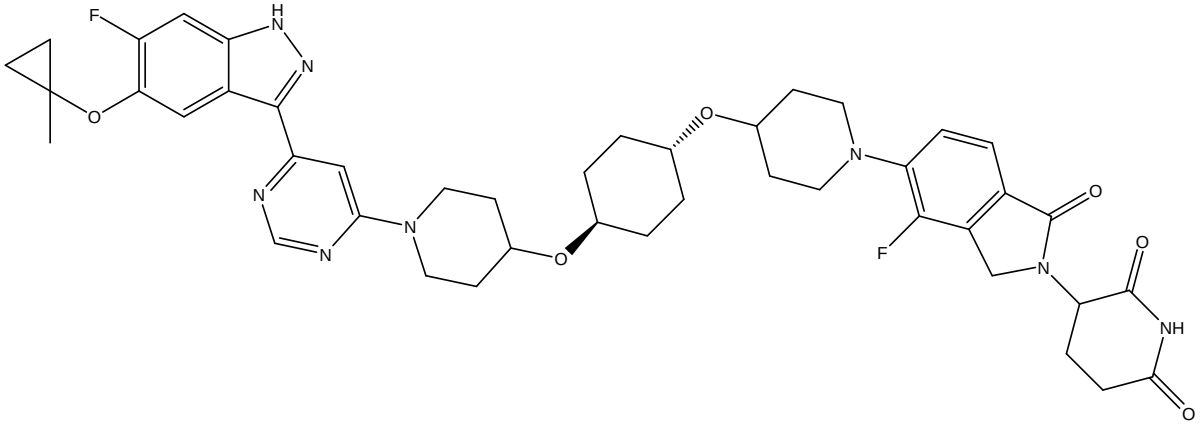
210		3-[4-fluoro-1-oxo-5-(4-{[(1r,4r)-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]ciclohexil]oxi}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
211		3-{4-metoxi-5-[4-({4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
212		3-{5-[4-({4-fluoro-4-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-4-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona

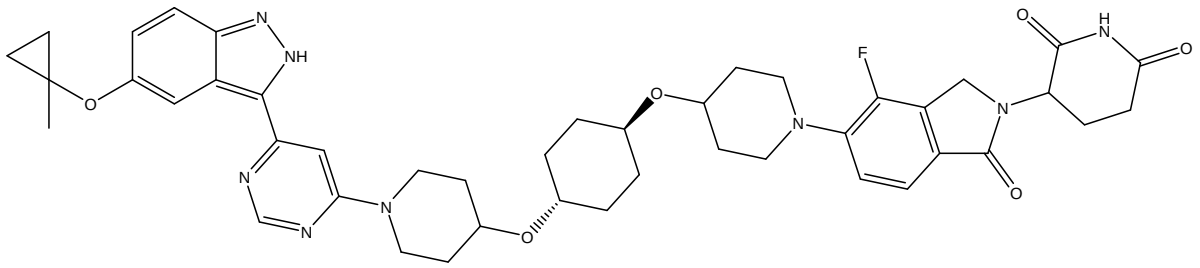
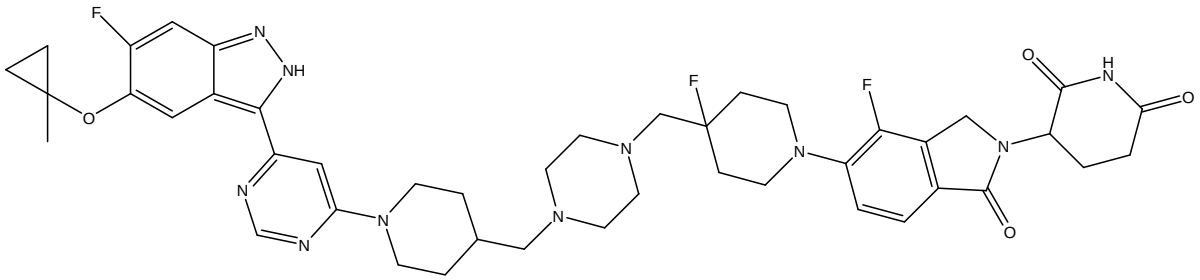
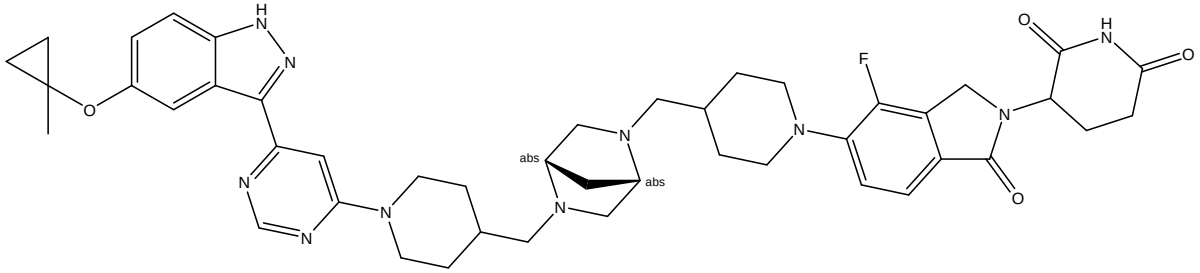
213		3-[4-fluoro-1-oxo-5-(4-{[(1r,4r)-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]ciclohexil]metil}piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
214		3-{7-fluoro-4-[4-({4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
215		3-{7-metoxi-5-[4-({4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona

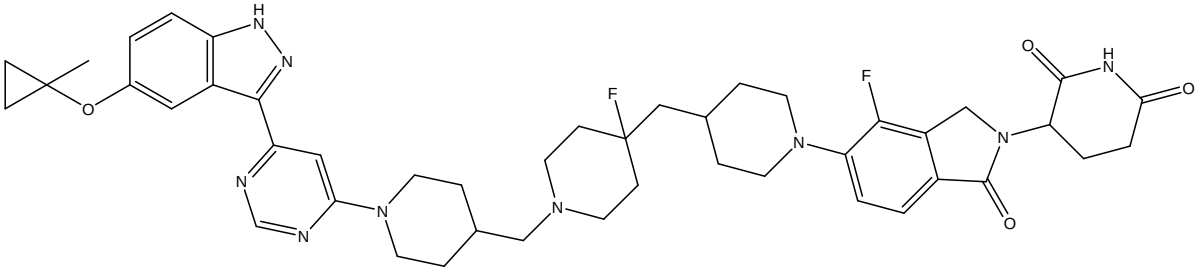
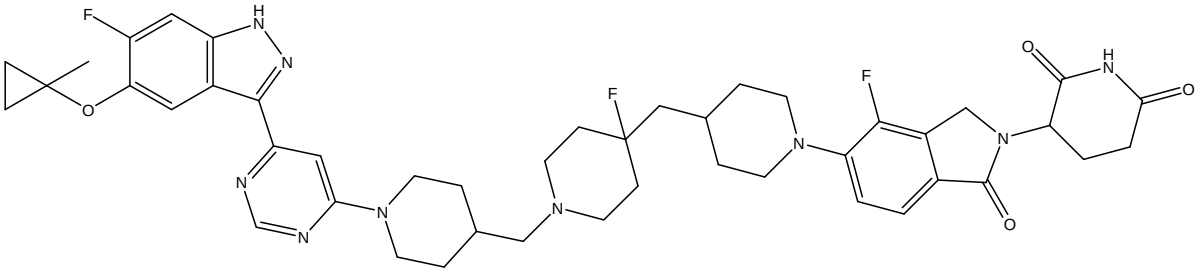
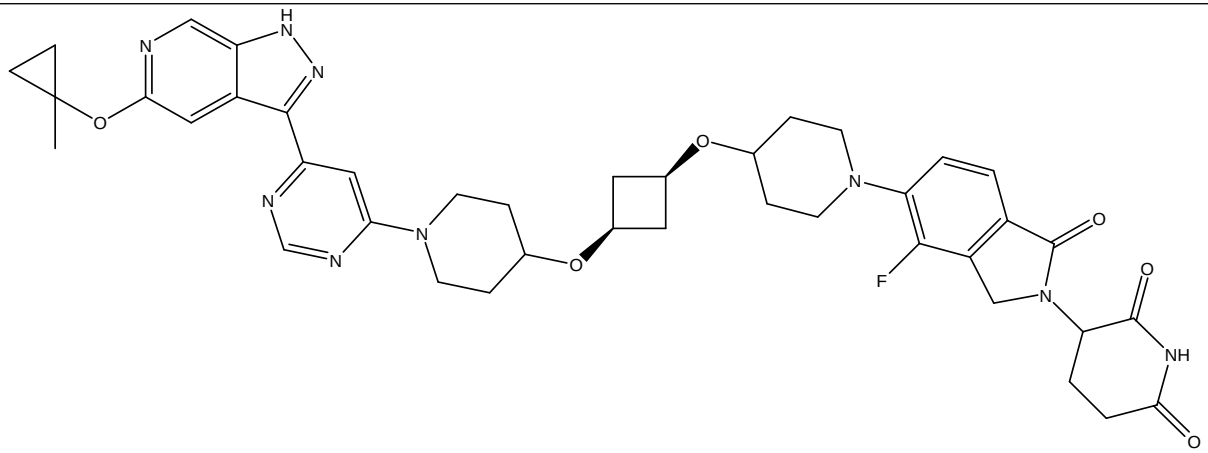
216		3-{5-[4-({4-fluoro-4-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-7-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
217		3-{5-fluoro-4-[4-({4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
218		3-(4-fluoro-1-oxo-5-{4-[(1r,3r)-3-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]ciclobutoxi]piperidin-1-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona

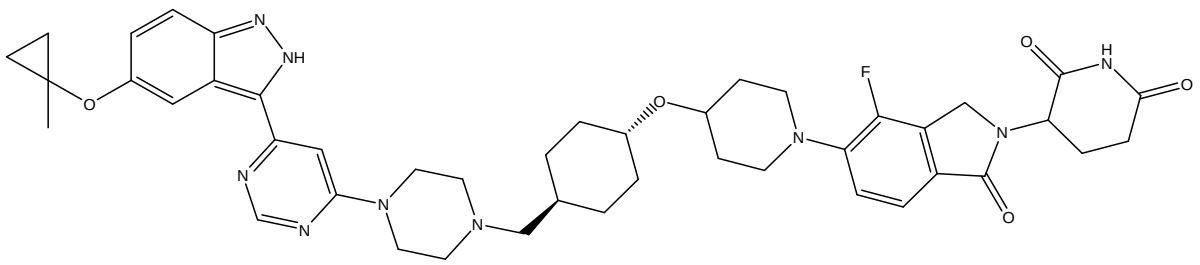
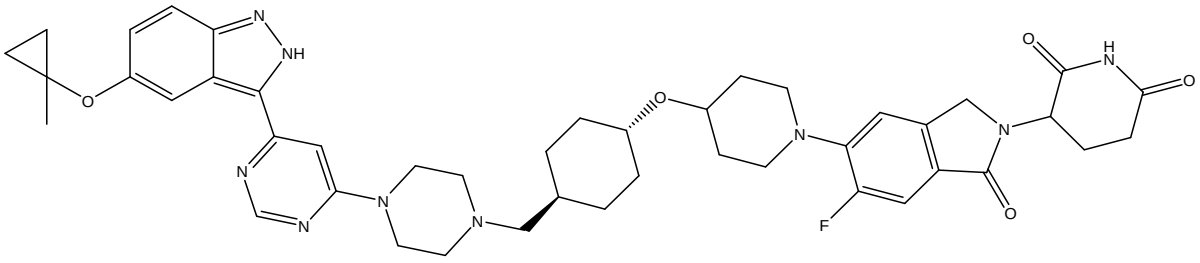
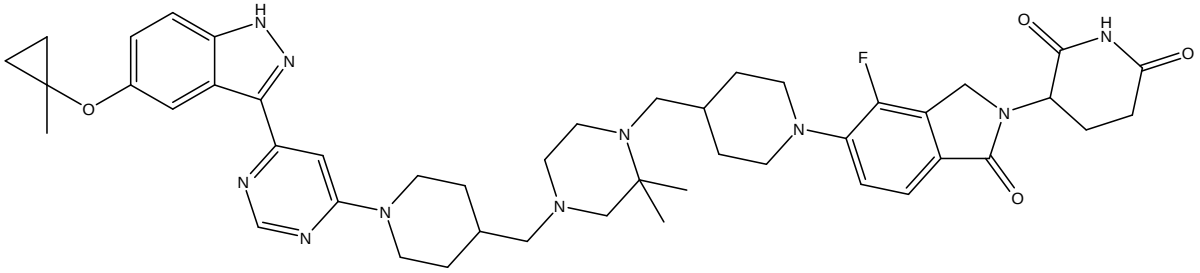
219		3-{4,6-difluoro-5-[4-({4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
220		3-{4,6-difluoro-5-[4-({4-fluoro-4-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
221		3-[4-fluoro-5-(4-{[(3S)-3-metil-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il]metil}piperidin-1-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona

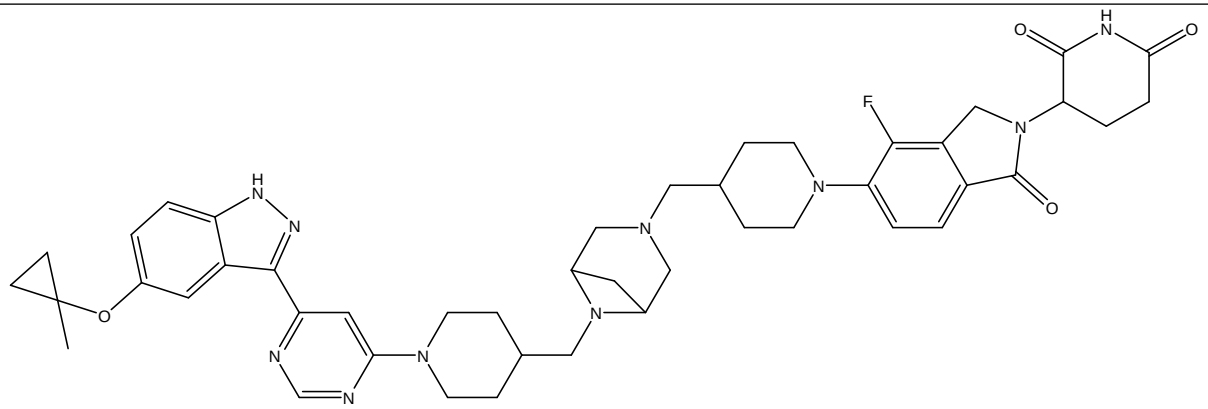
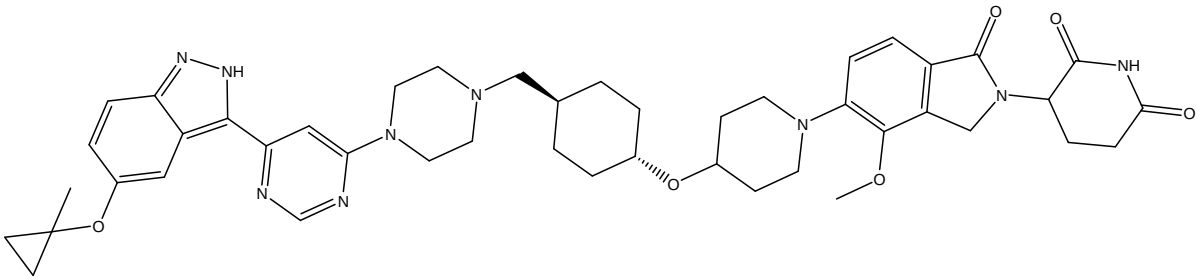
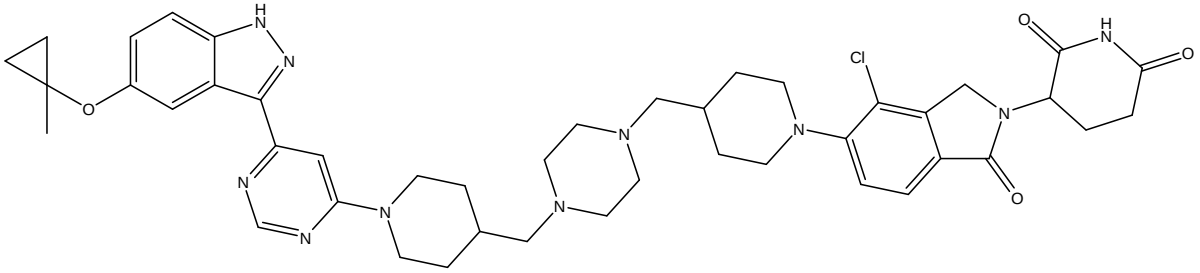
222		3-[4-fluoro-5-(4-{[(2S)-2-metil-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il]metil}piperidin-1-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
223		3-{4,6-difluoro-5-[4-({4-fluoro-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
224		3-{5-[4-({3,3-dimetil-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona

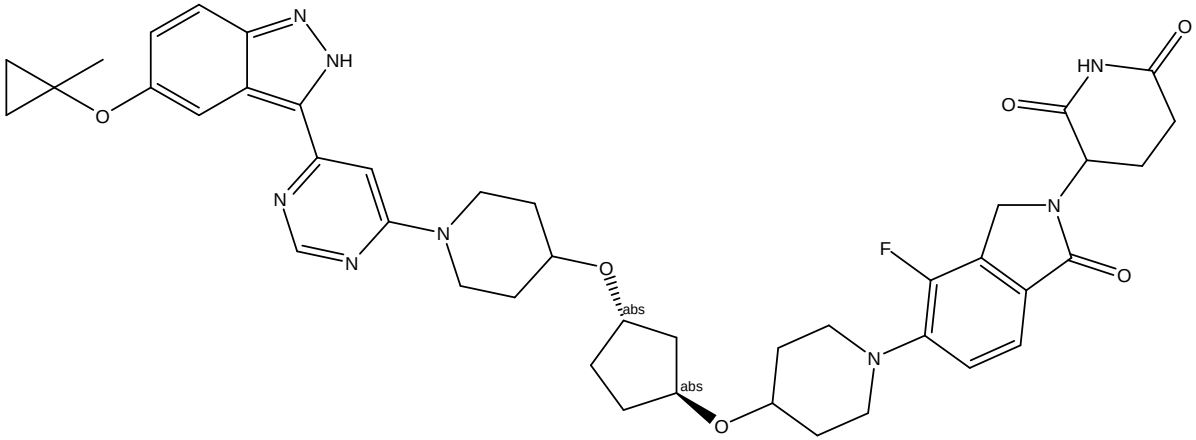
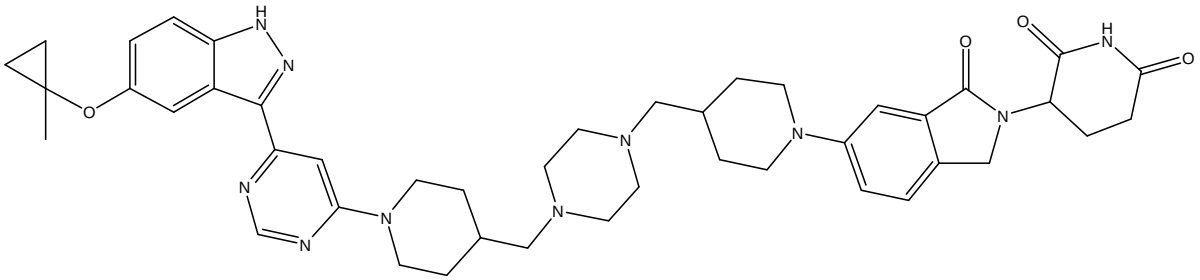
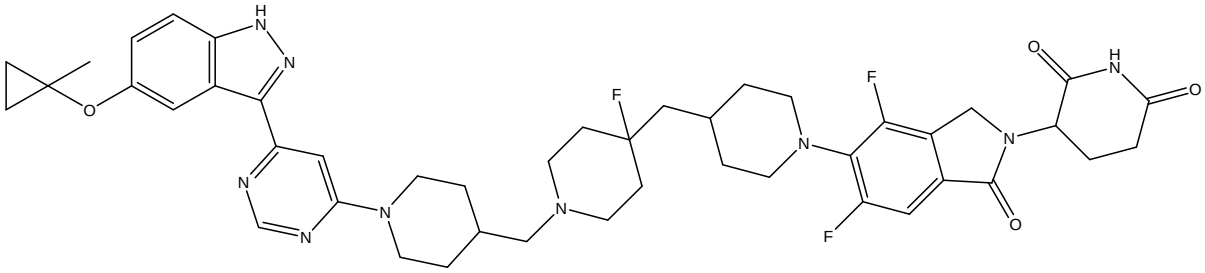
225		3-{4-fluoro-5-[4-({3-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-6-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
226		3-[4-fluoro-5-(4-{[(1R,4R)-5-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]metil}piperidin-1-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
227		3-[4-fluoro-1-oxo-5-(4-{[(1r,4r)-4-[(1-{6-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]ciclohexil]oxi}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidina-2,6-diona

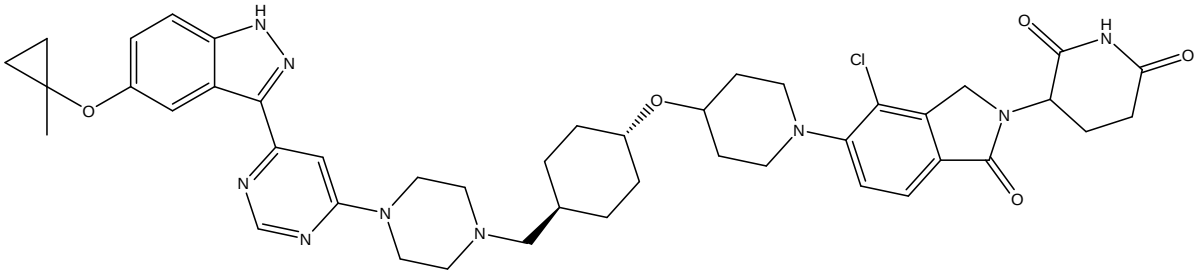
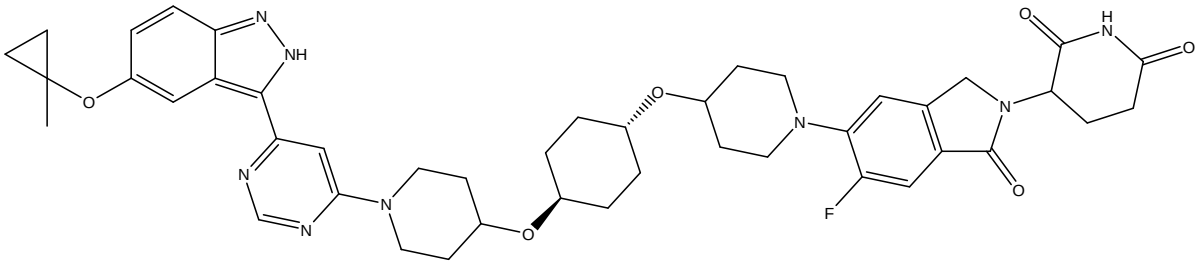
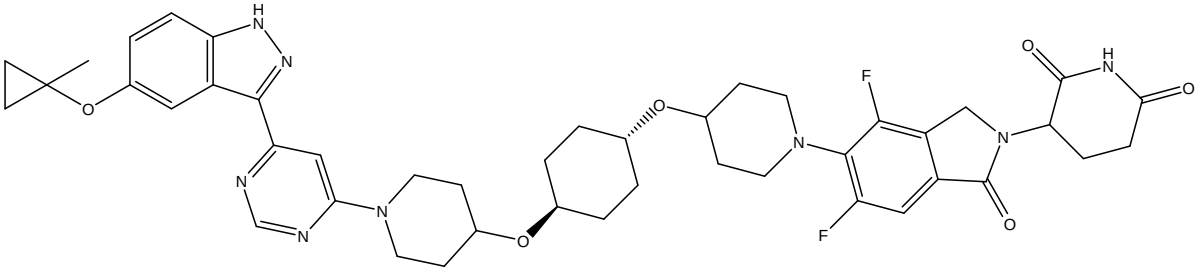
228		3-[4-fluoro-1-oxo-5-(4-{[(1r,4r)-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]ciclohexil]oxi}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidina-2,6-diona
229		3-{4-fluoro-5-[4-fluoro-4-({4-[(1-{6-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
230		3-[4-fluoro-5-(4-{[(1S,4S)-5-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il]metil}piperidin-1-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona

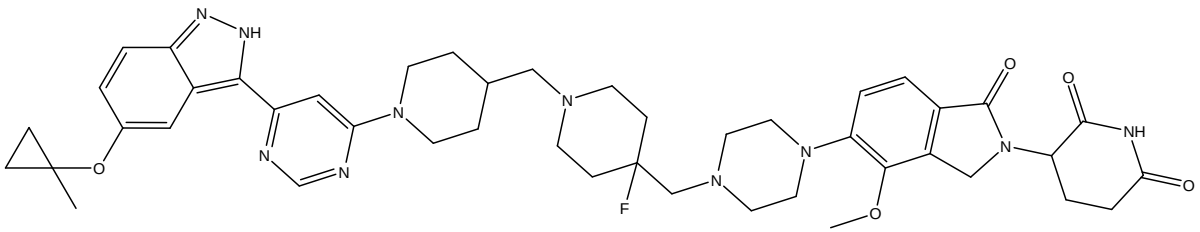
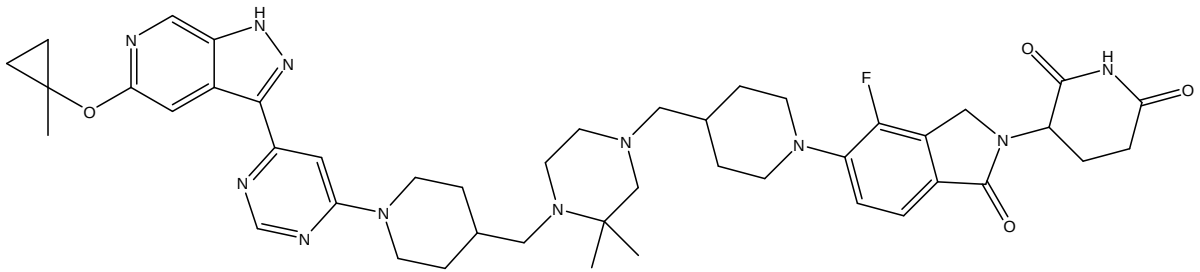
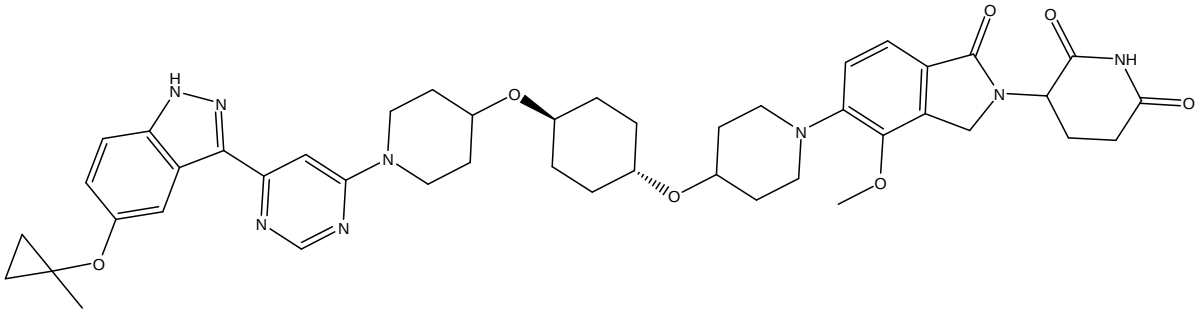
231		3-{4-fluoro-5-[4-({4-fluoro-1-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperidin-4-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
232		3-{4-fluoro-5-[4-({4-fluoro-1-[(1-{6-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperidin-4-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
233		3-(4-fluoro-1-oxo-5-{4-[(1s,3s)-3-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]ciclobutoxi]piperidin-1-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona

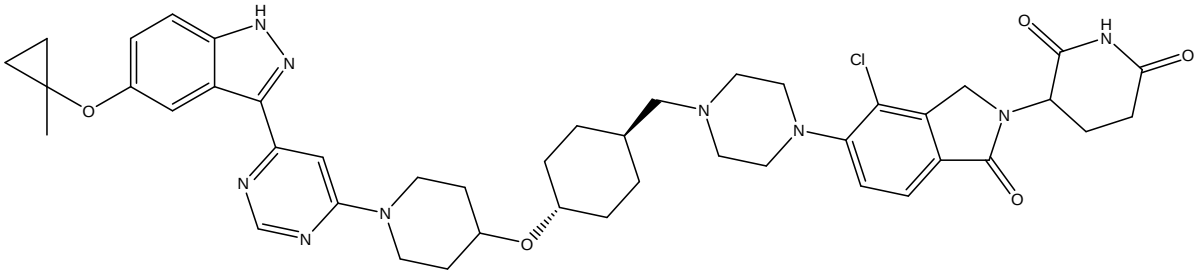
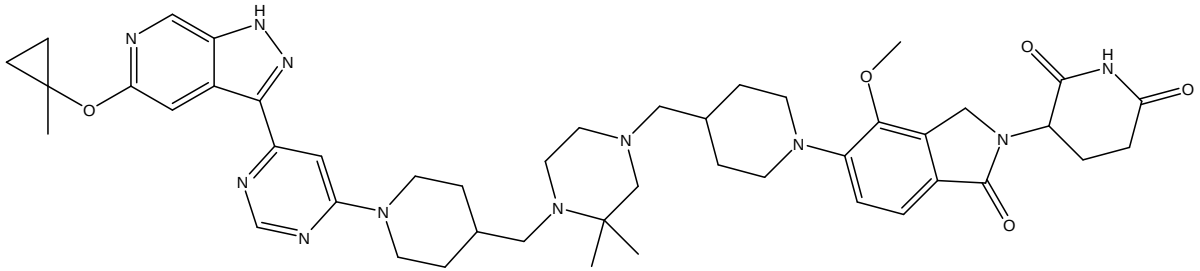
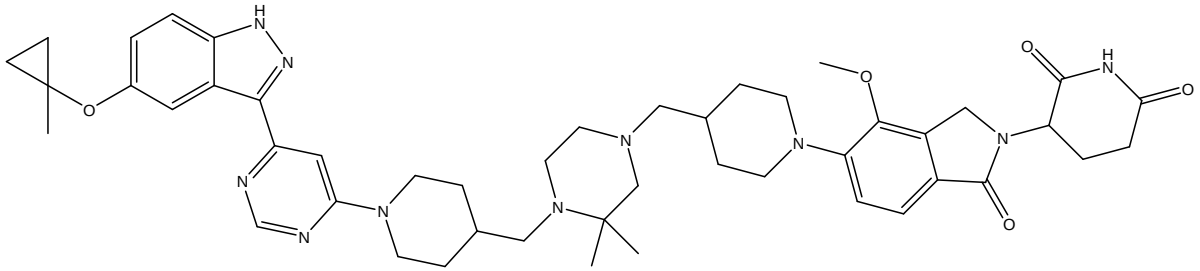
234		3-[4-fluoro-1-oxo-5-(4-{[(1r,4r)-4-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]ciclohexil]oxi}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
235		3-[6-fluoro-1-oxo-5-(4-{[(1r,4r)-4-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]ciclohexil]oxi}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
236		3-{5-[4-({2,2-dimetil-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona

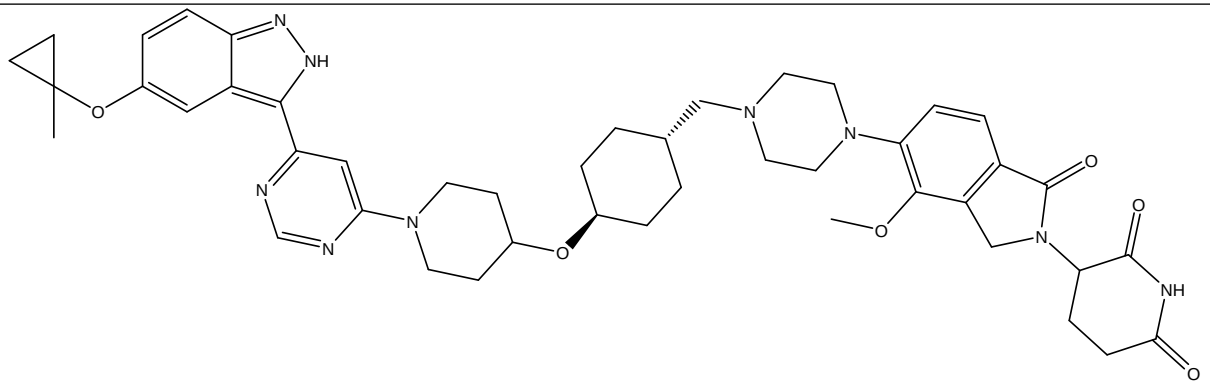
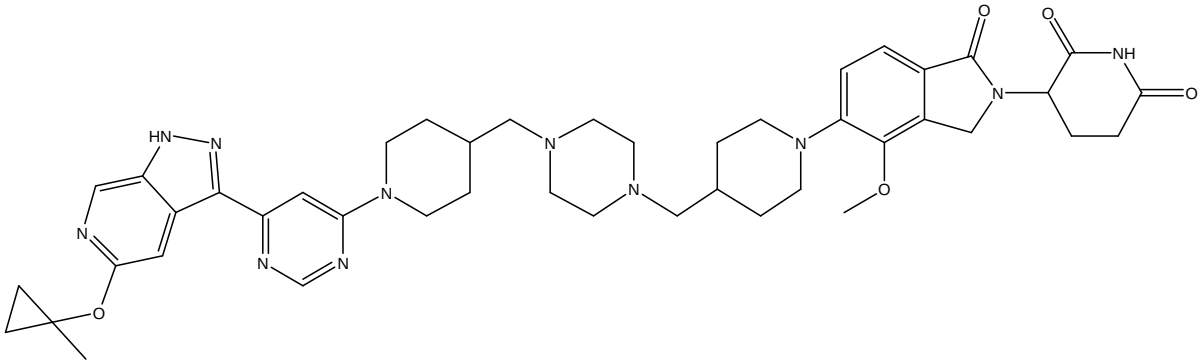
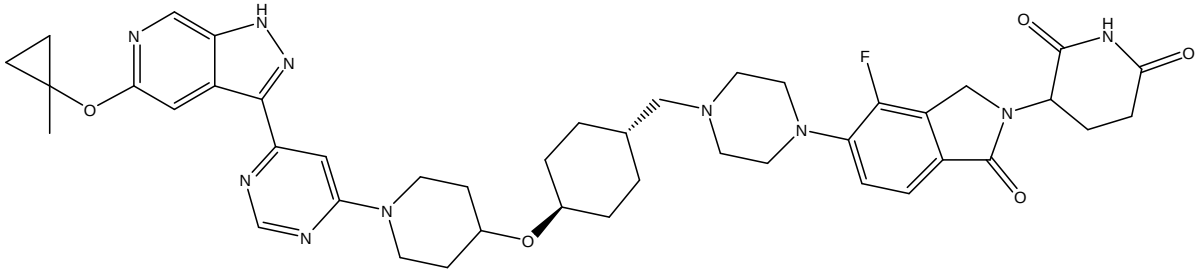
237		3-{4-fluoro-5-[4-({6-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]-3,6-diazabiciclo[3.1.1]heptan-3-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
238		3-[4-metoxi-1-oxo-5-(4-{[(1r,4r)-4-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]ciclohexil]oxi}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
239		3-{4-cloro-5-[4-({4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona

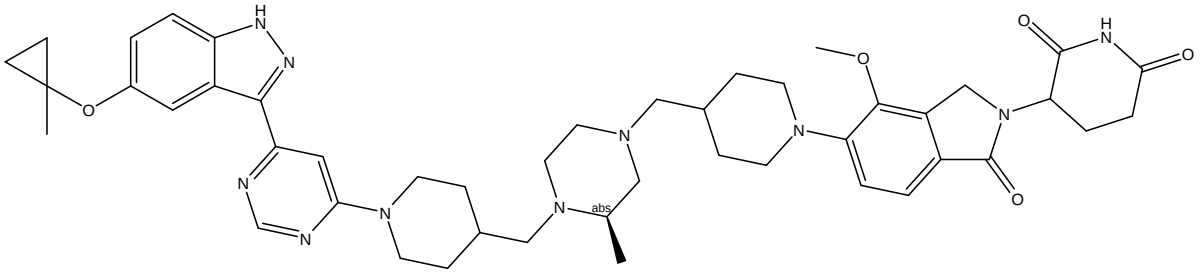
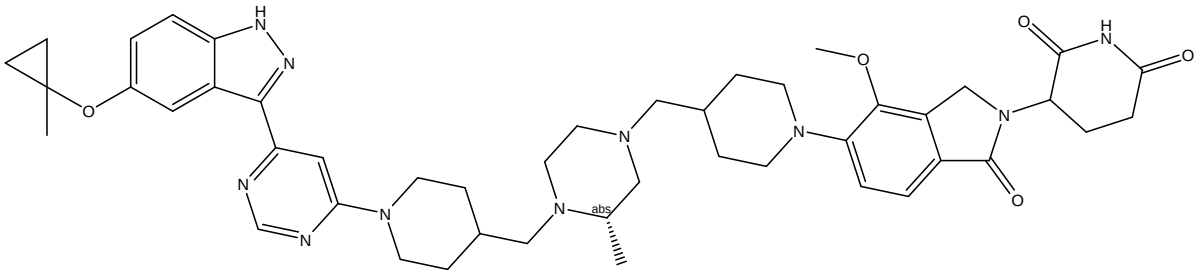
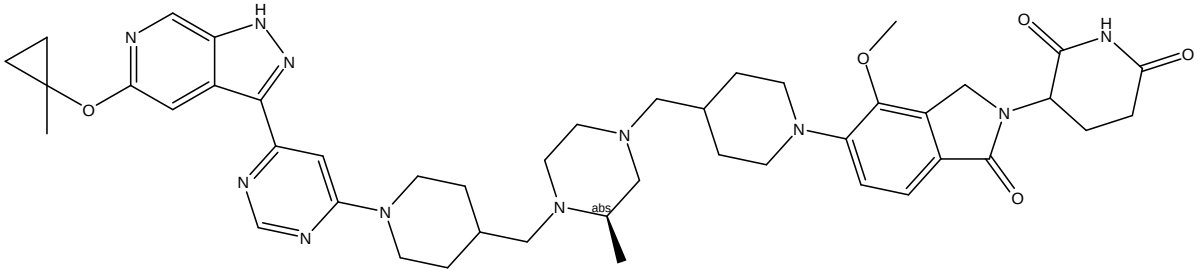
240		3-[4-fluoro-5-(4-{[(1S,3S)-3-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]ciclopentil]oxi}piperidin-1-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidina-2,6-diona
241		3-{6-[4-({4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
242		3-{4,6-difluoro-5-[4-({4-fluoro-1-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperidin-4-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona

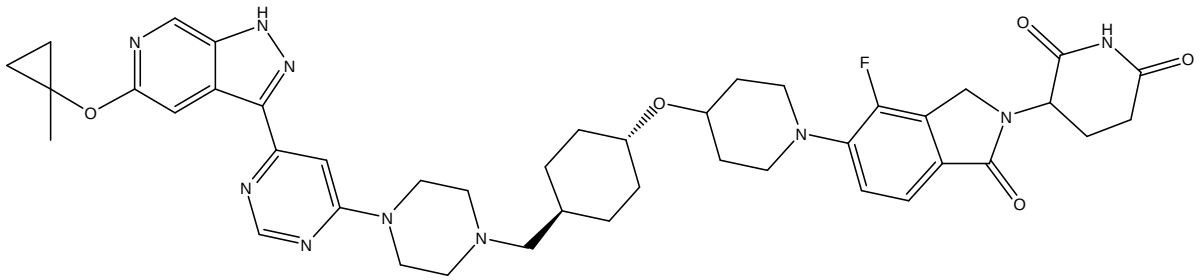
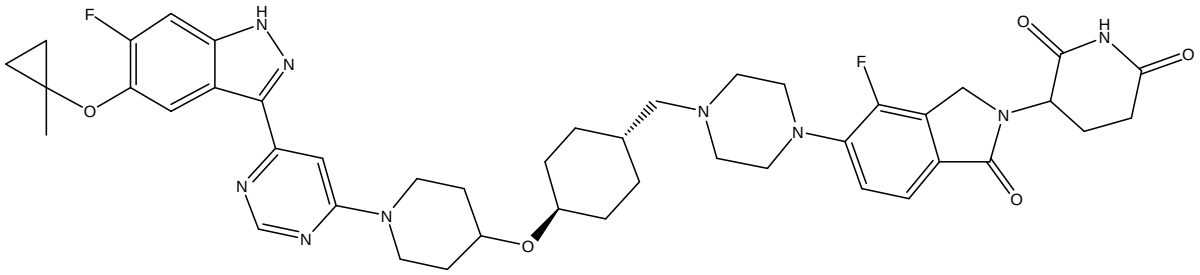
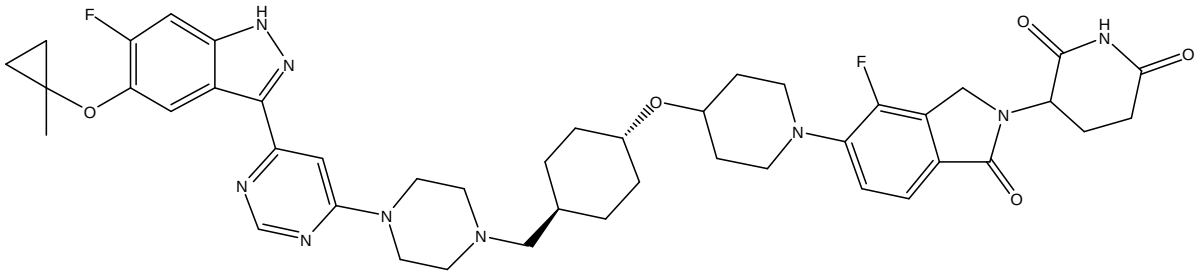
243		3-[4-cloro-1-oxo-5-(4-{[(1r,4r)-4-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]ciclohexil]oxi}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
244		3-[6-fluoro-1-oxo-5-(4-{[(1r,4r)-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]ciclohexil]oxi}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidina-2,6-diona
245		3-[4,6-difluoro-1-oxo-5-(4-{[(1r,4r)-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]ciclohexil]oxi}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidina-2,6-diona

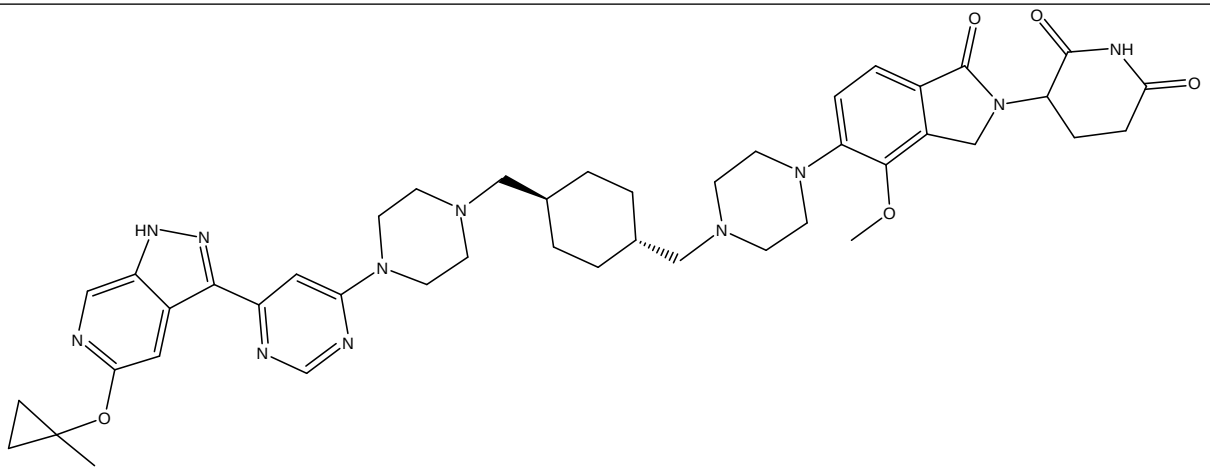
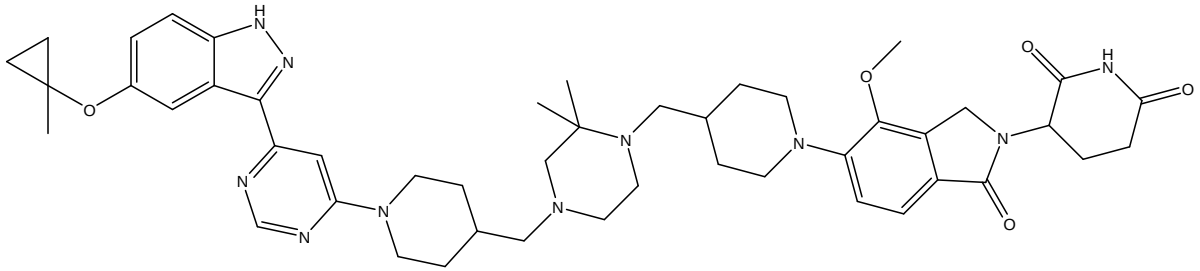
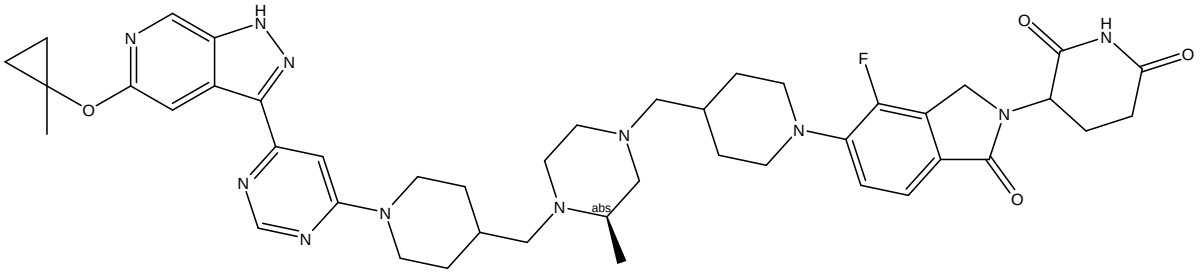
246		3-{5-[4-({4-fluoro-1-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]-4-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
247		3-{5-[4-({3,3-dimetil-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
248		3-[4-metoxi-1-oxo-5-(4-{[(1r,4r)-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]ciclohexil]oxi}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidina-2,6-diona

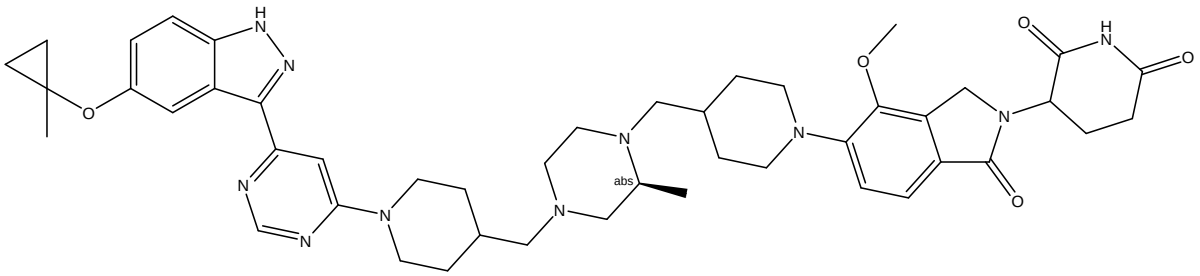
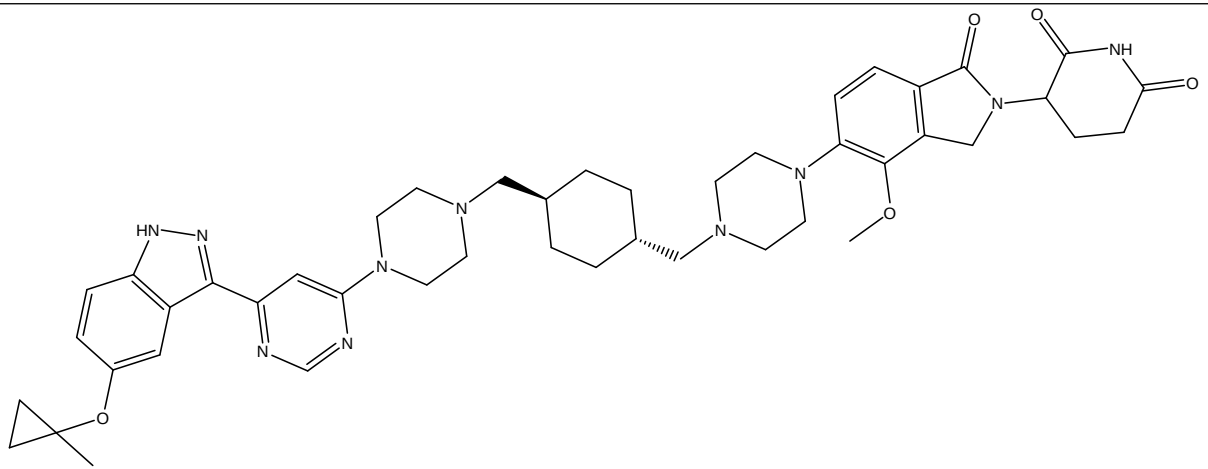
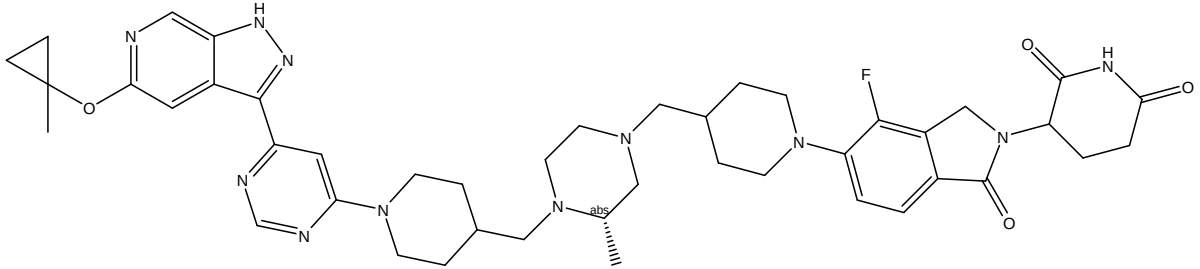
249		3-[4-cloro-1-oxo-5-(4-{[(1r,4r)-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]ciclohexil]metil}piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
250		3-{5-[4-({3,3-dimetil-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-4-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
251		3-{5-[4-({3,3-dimetil-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-4-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona

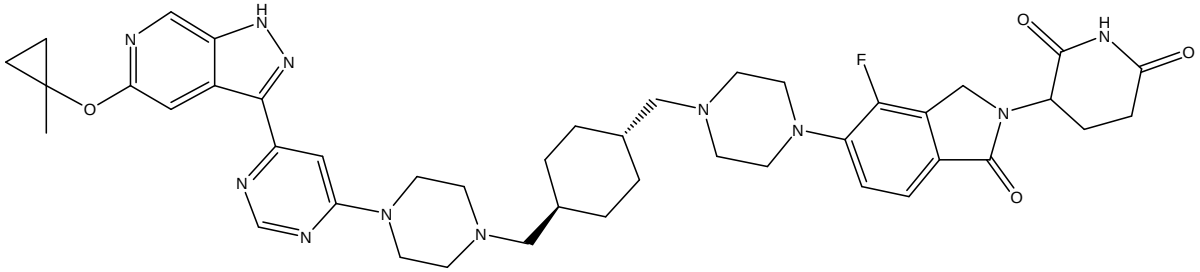
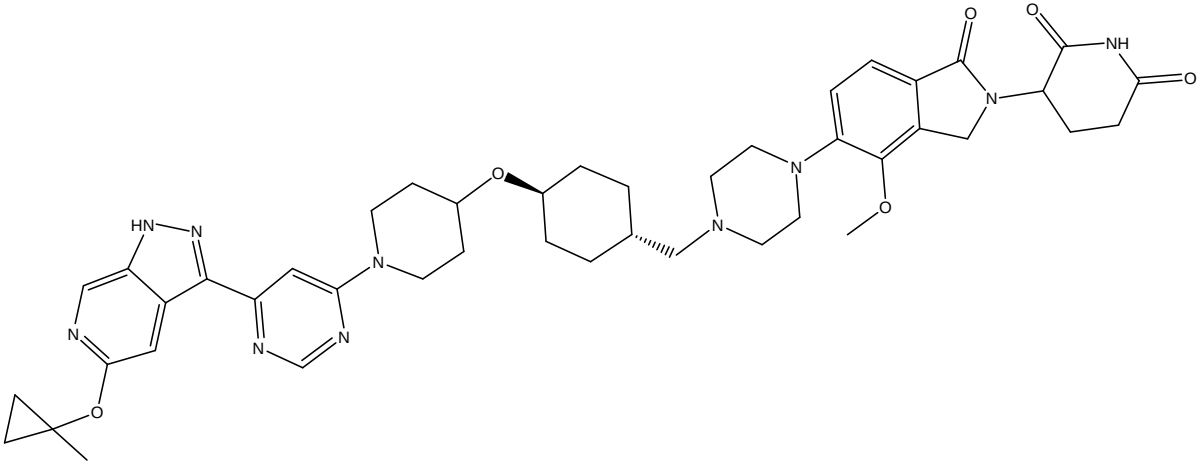
252		3-[4-metoxi-1-oxo-5-(4-{[(1r,4r)-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]ciclohexil]metil}piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
253		3-{4-metoxi-5-[4-({4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
254		3-[4-fluoro-1-oxo-5-(4-{[(1r,4r)-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]ciclohexil]metil}piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona

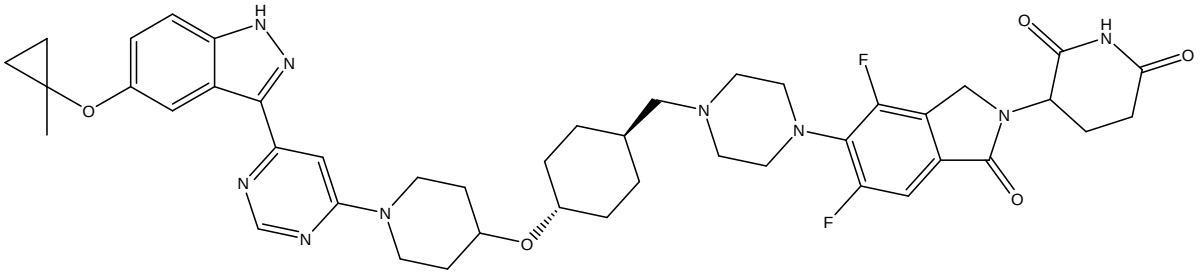
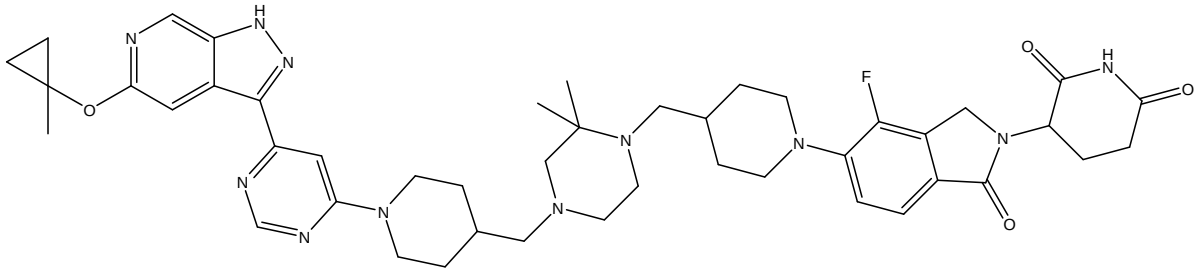
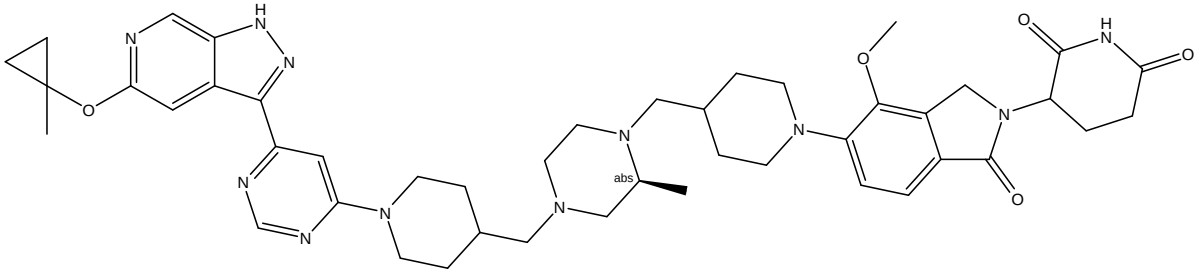
255		3-[4-metoxi-5-(4-{[(3R)-3-metil-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il]metil}piperidin-1-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
256		3-[4-metoxi-5-(4-{[(3S)-3-metil-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il]metil}piperidin-1-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
257		3-[4-metoxi-5-(4-{[(3R)-3-metil-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il]metil}piperidin-1-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona

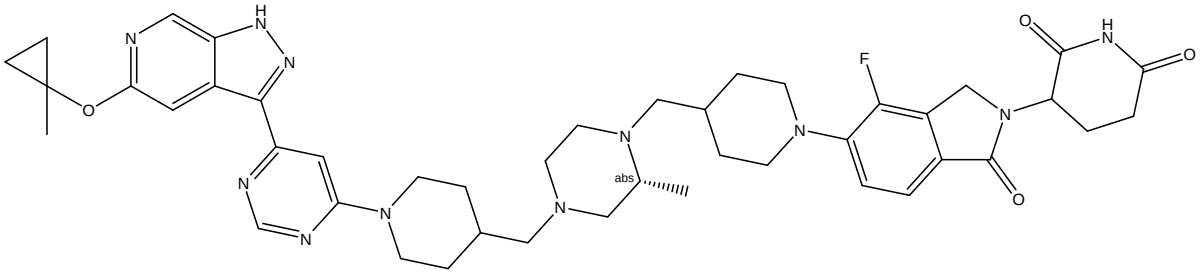
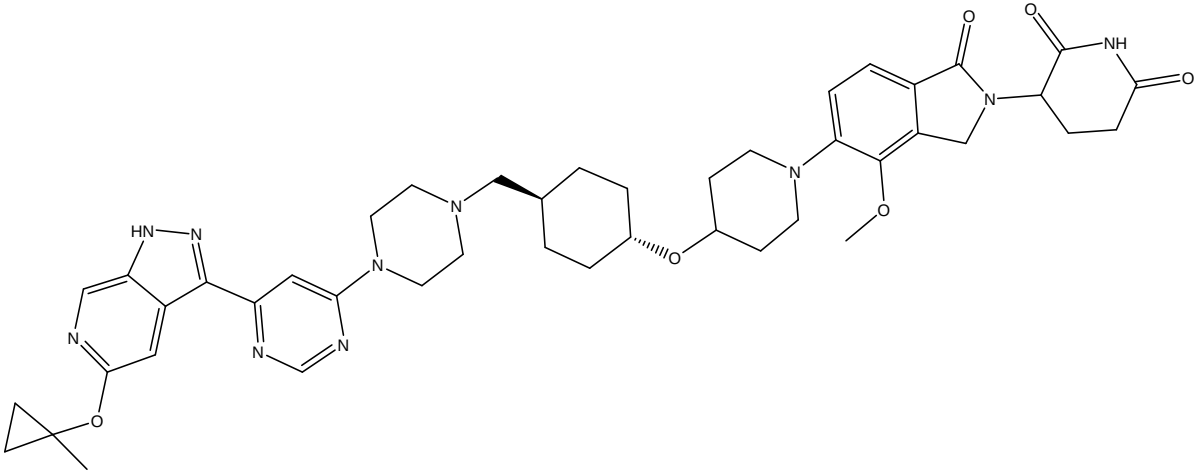
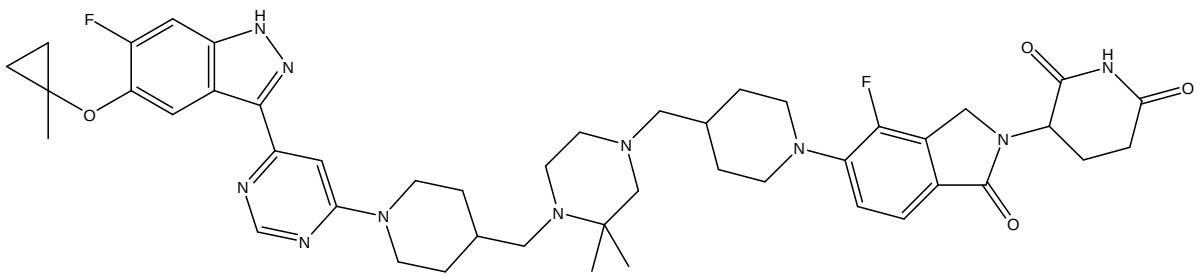
258		3-[4-fluoro-1-oxo-5-(4-{[(1r,4r)-4-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]ciclohexil]oxi}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
259		3-[4-fluoro-1-oxo-5-(4-{[(1r,4r)-4-[(1-{6-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]ciclohexil]metil}piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
260		3-[4-fluoro-1-oxo-5-(4-{[(1r,4r)-4-[(4-{6-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]ciclohexil]oxi}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona

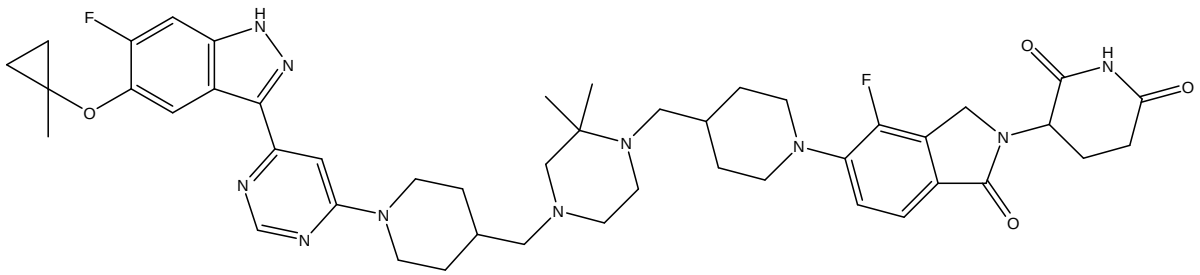
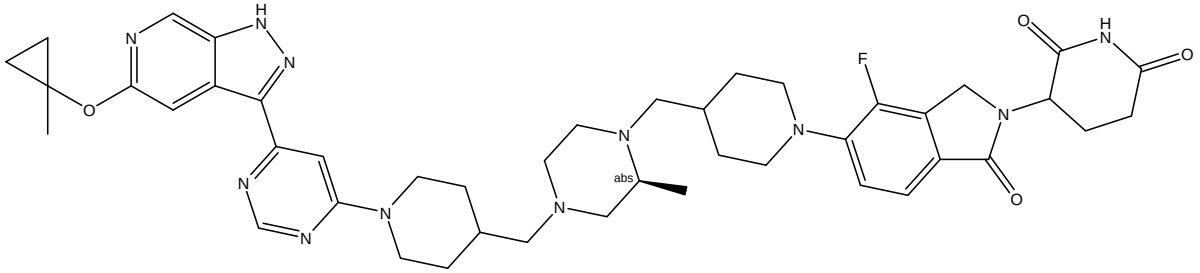
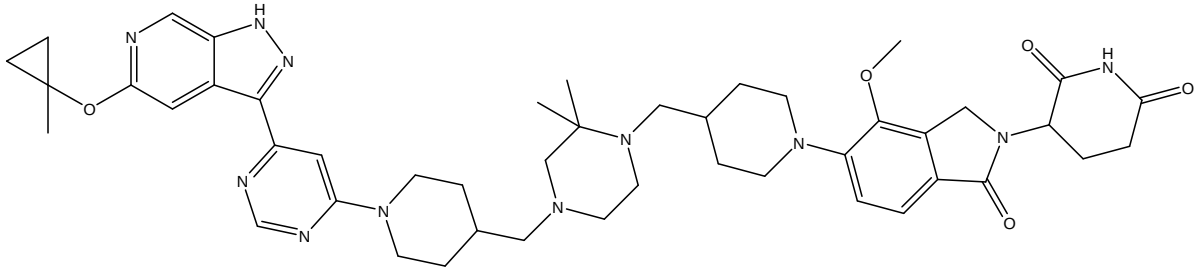
261		3-[4-metoxi-1-oxo-5-(4-{[(1r,4r)-4-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]ciclohexil]metil}piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
262		3-{5-[4-({2,2-dimetil-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-4-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
263		3-[4-fluoro-5-(4-{[(3R)-3-metil-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il]metil}piperidin-1-il)-1-oxo-

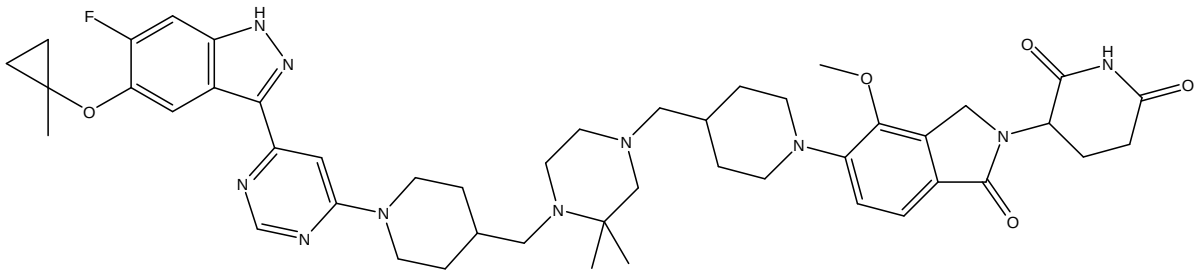
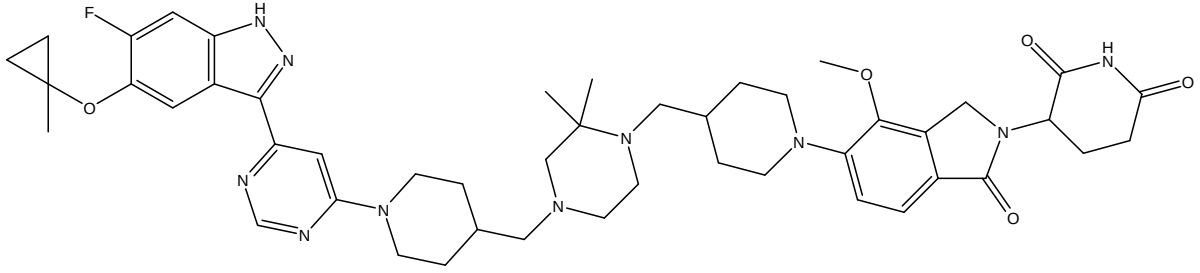
		2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
264		3-[4-metoxi-5-(4-{[(2S)-2-metil-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il]metil}piperidin-1-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
265		3-[4-metoxi-1-oxo-5-(4-{[(1r,4r)-4-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]ciclohexil]metil}piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
266		3-[4-fluoro-5-(4-{[(3S)-3-metil-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-

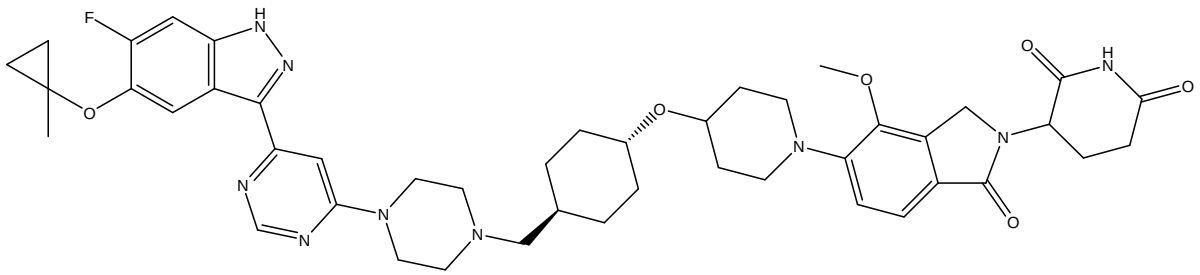
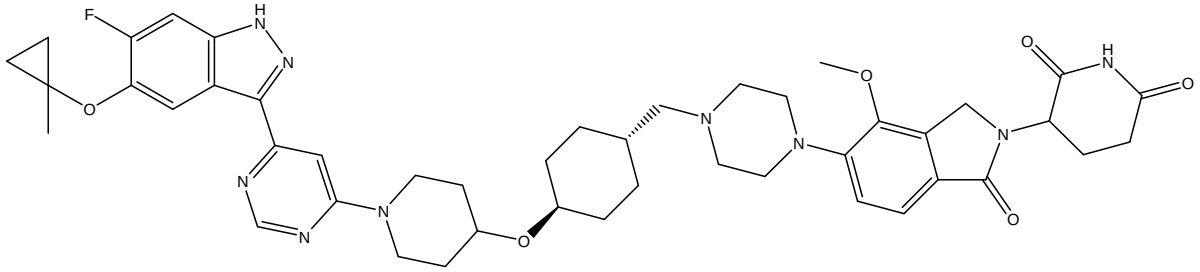
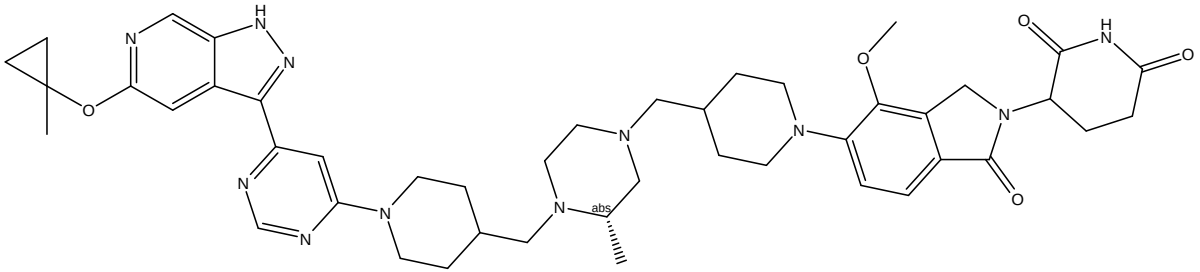
		il)metil]piperazin-1-il]metil}piperidin-1-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
267		3-[4-fluoro-1-oxo-5-(4-{[(1r,4r)-4-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]ciclohexil]metil}piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
268		3-[4-metoxi-1-oxo-5-(4-{[(1r,4r)-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]ciclohexil]metil}piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona

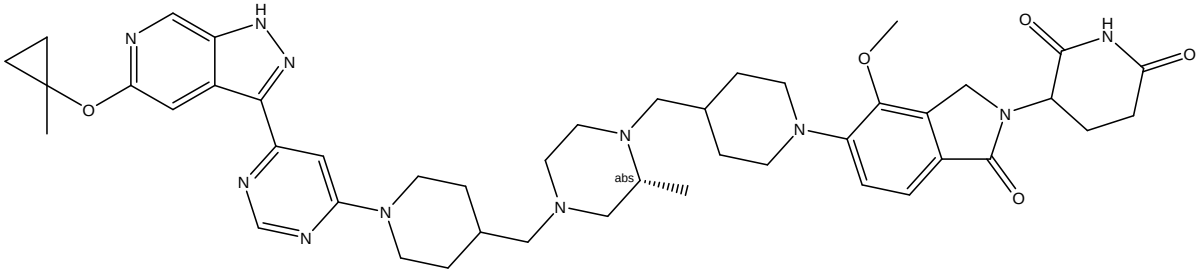
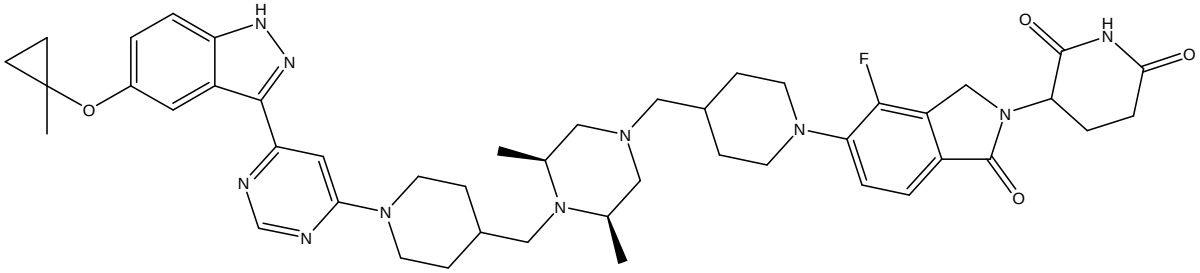
269		3-[4,6-difluoro-1-oxo-5-(4-{[(1r,4r)-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]ciclohexil]metil}piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
270		3-{5-[4-({2,2-dimetil-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
271		3-[4-metoxi-5-(4-{[(2S)-2-metil-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il]metil}piperidin-1-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona

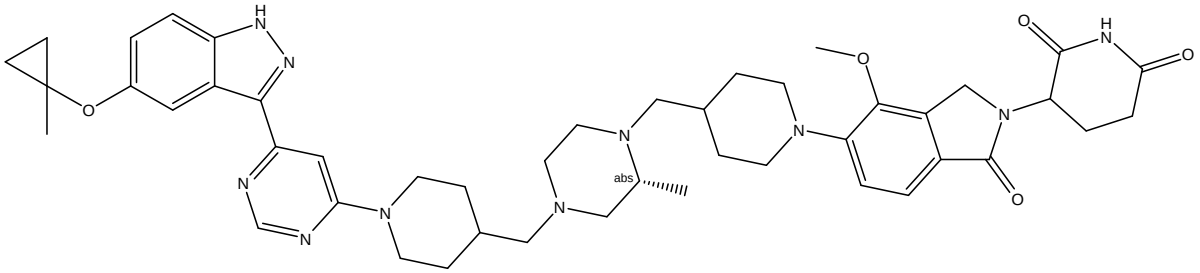
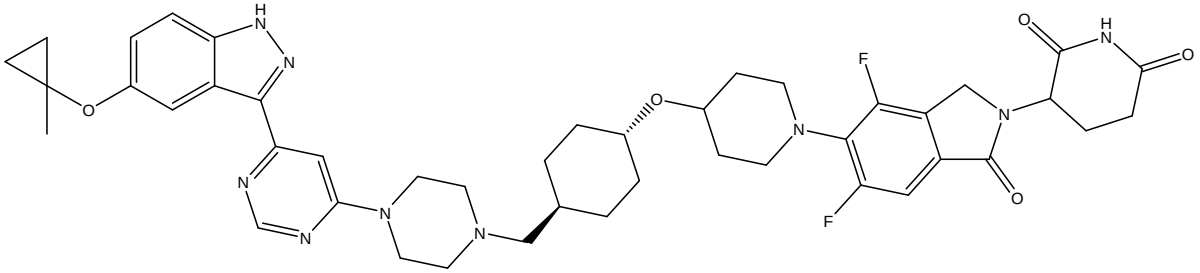
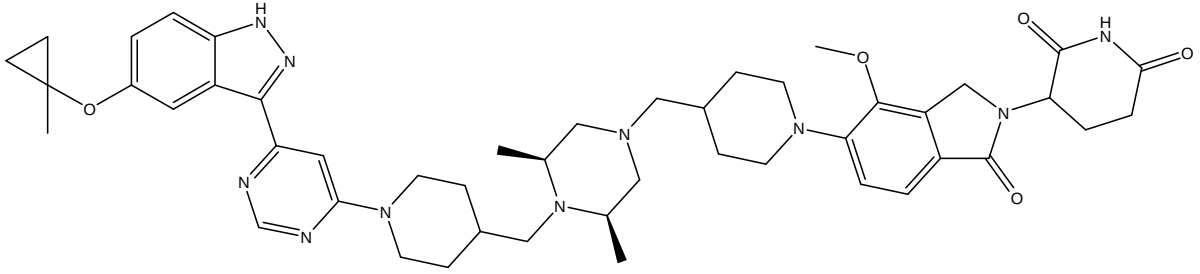
272		3-[4-fluoro-5-(4-{[(2R)-2-metil-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il]metil}piperidin-1-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
273		3-[4-metoxi-1-oxo-5-(4-{[(1r,4r)-4-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]ciclohexil]oxi}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
274		3-{4-fluoro-5-[4-({4-[(1-{6-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]-3,3-dimetilpiperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-

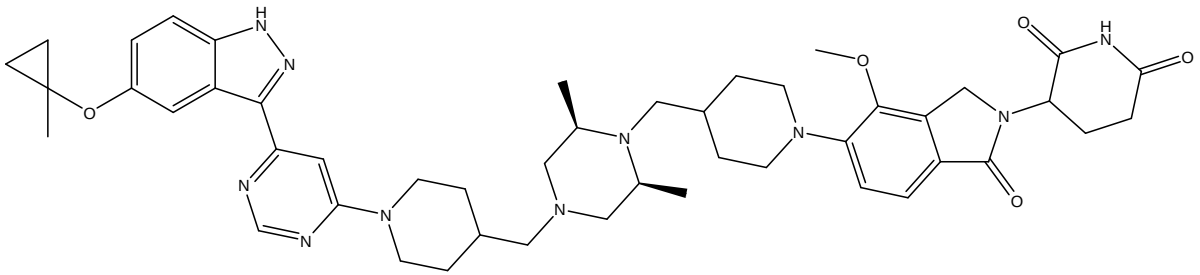
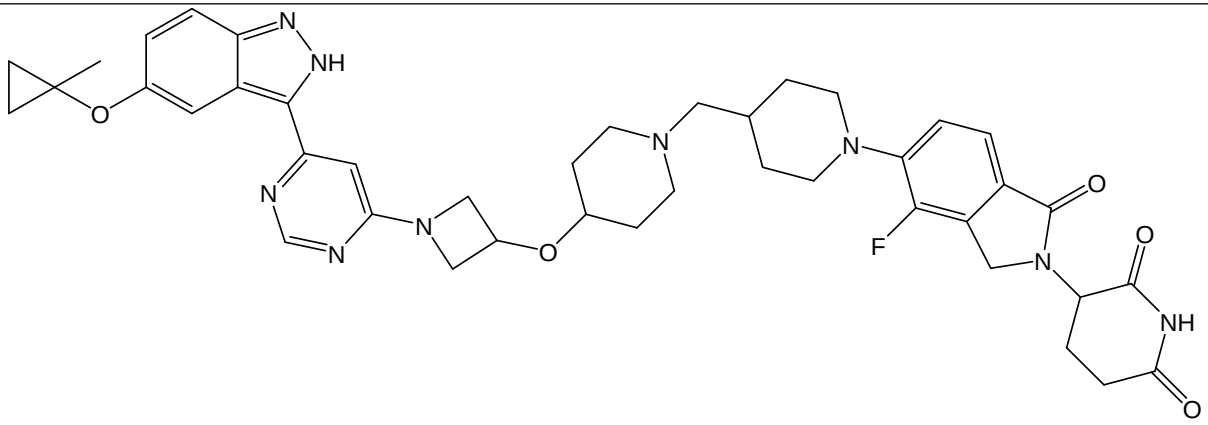
		2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
275		3-{4-fluoro-5-[4-({4-[(1-{6-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]-2,2-dimetilpiperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
276		3-[4-fluoro-5-(4-{[(2S)-2-metil-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il]metil}piperidin-1-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
277		3-{5-[4-({2,2-dimetil-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-4-

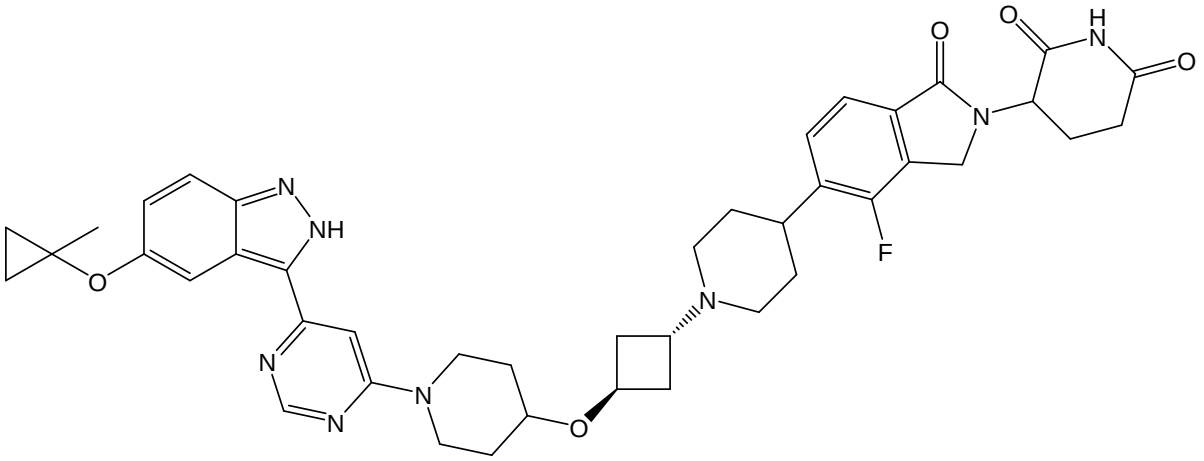
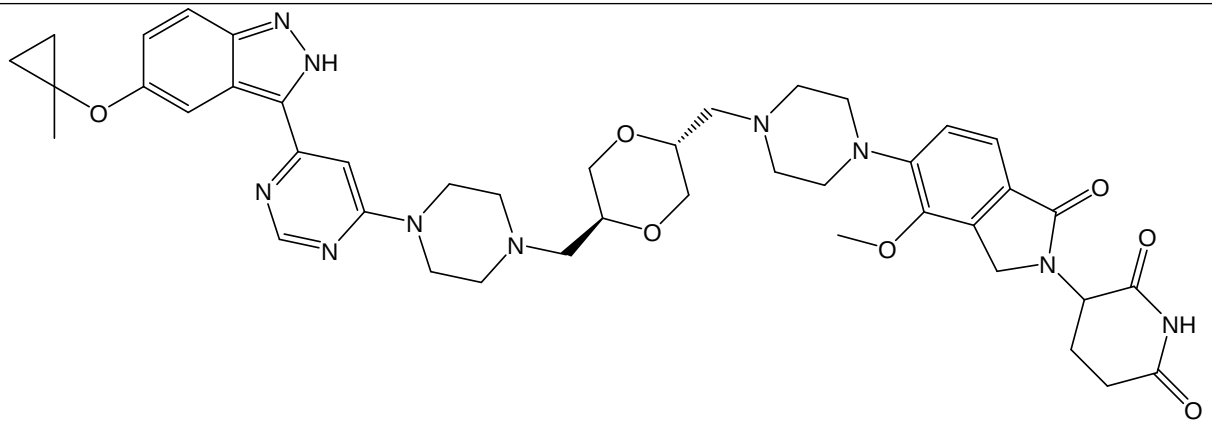
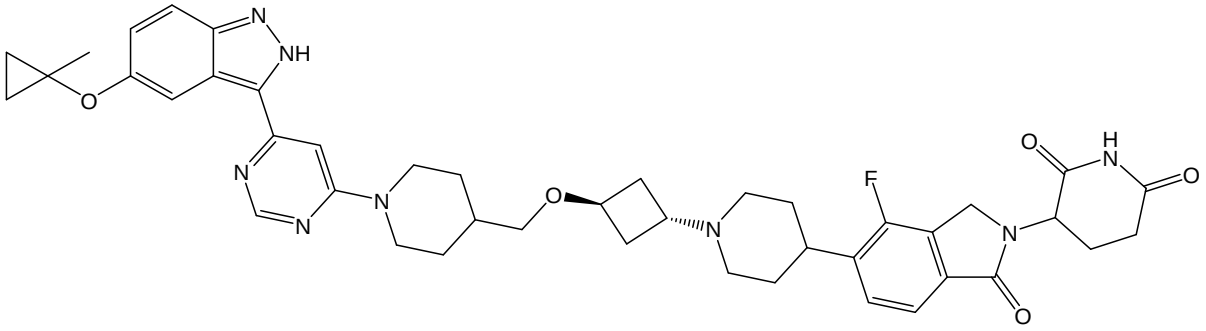
		metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
278		3-{5-[4-({4-[(1-{6-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]-3,3-dimetilpiperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-4-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
279		3-{5-[4-({4-[(1-{6-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]-2,2-dimetilpiperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-4-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona

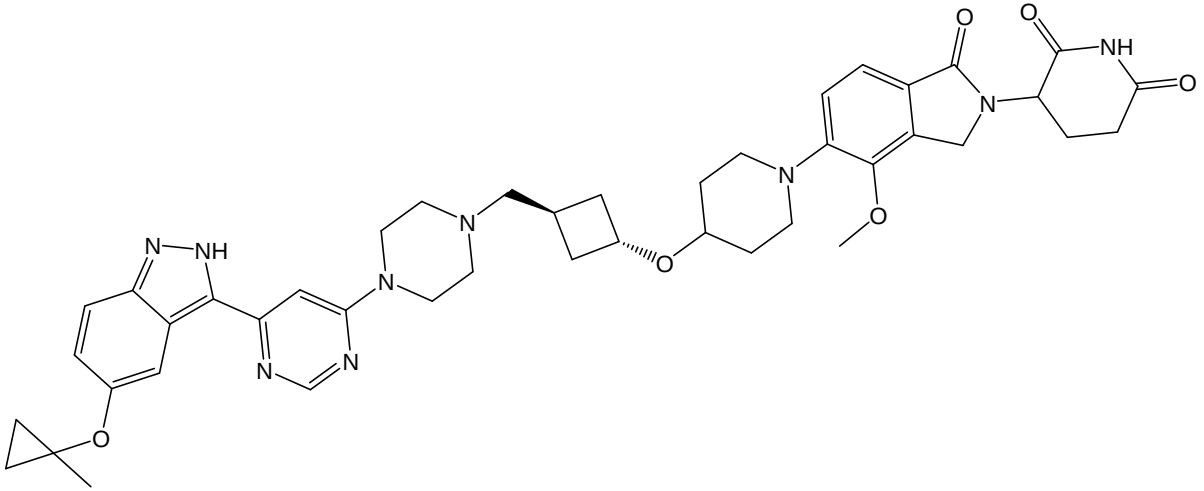
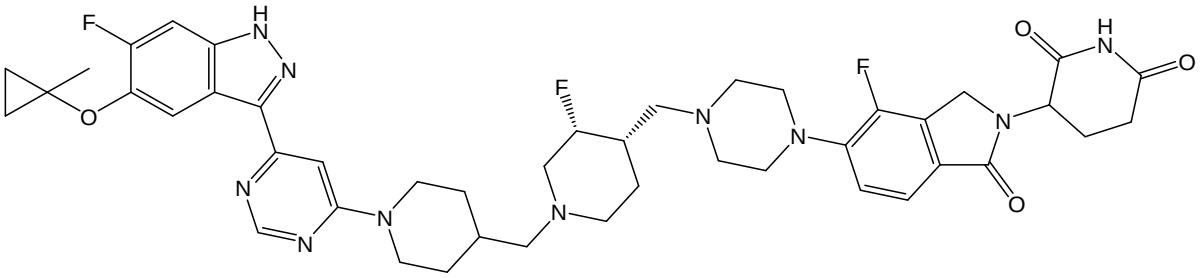
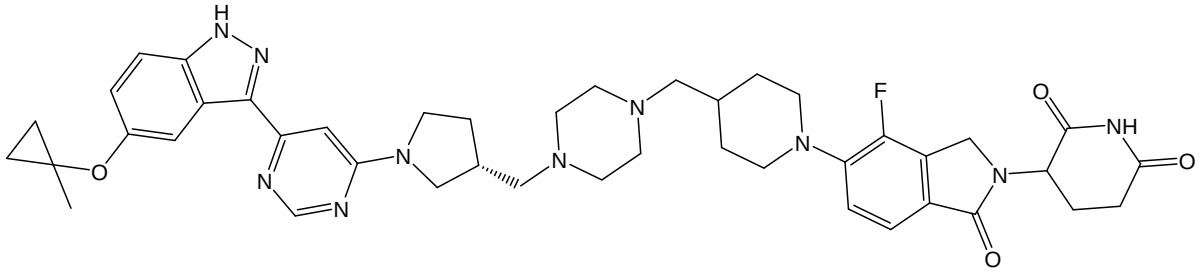
280		3-[4-metoxi-1-oxo-5-(4-{[(1r,4r)-4-[(4-{6-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]ciclohexil]oxi}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
281		3-[4-metoxi-1-oxo-5-(4-{[(1r,4r)-4-[(1-{6-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]ciclohexil]metil}piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
282		3-[4-metoxi-5-(4-{[(3S)-3-metil-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il]metil}piperidin-1-il)-1-oxo-

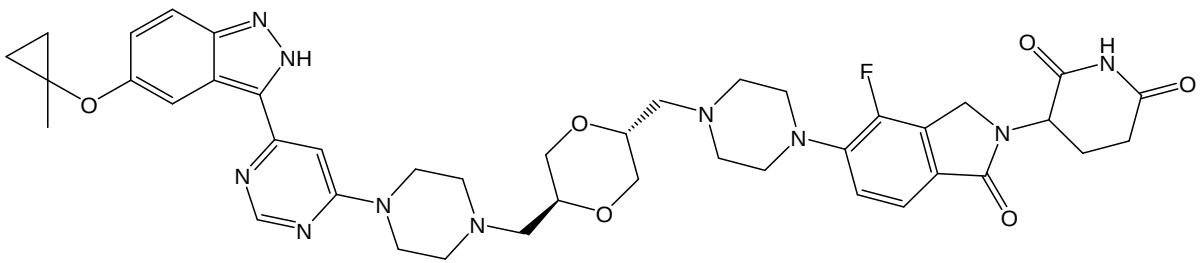
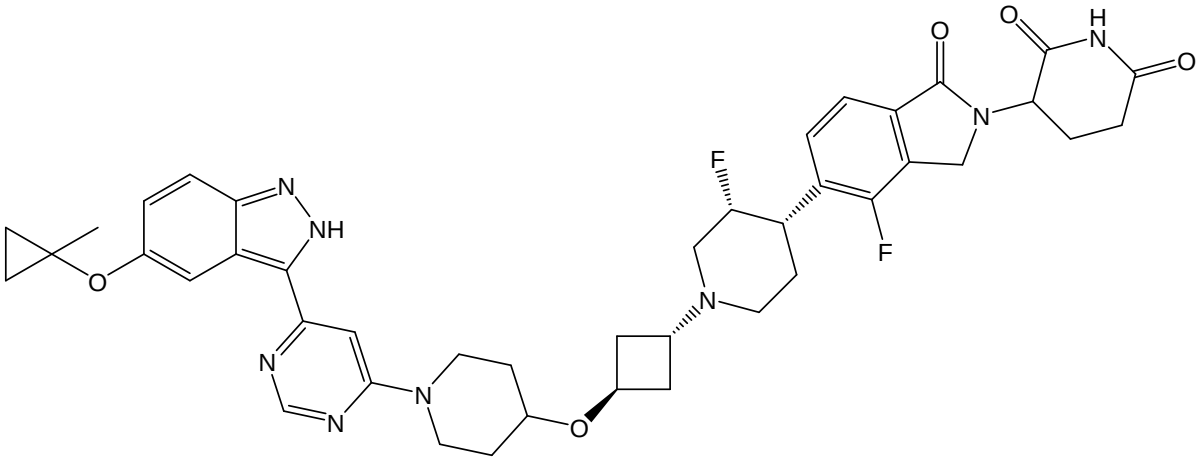
		2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
283		3-[4-metoxi-5-(4-{[(2R)-2-metil-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il]metil}piperidin-1-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
284		3-[5-(4-{[(3R,5S)-3,5-dimetil-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il]metil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona

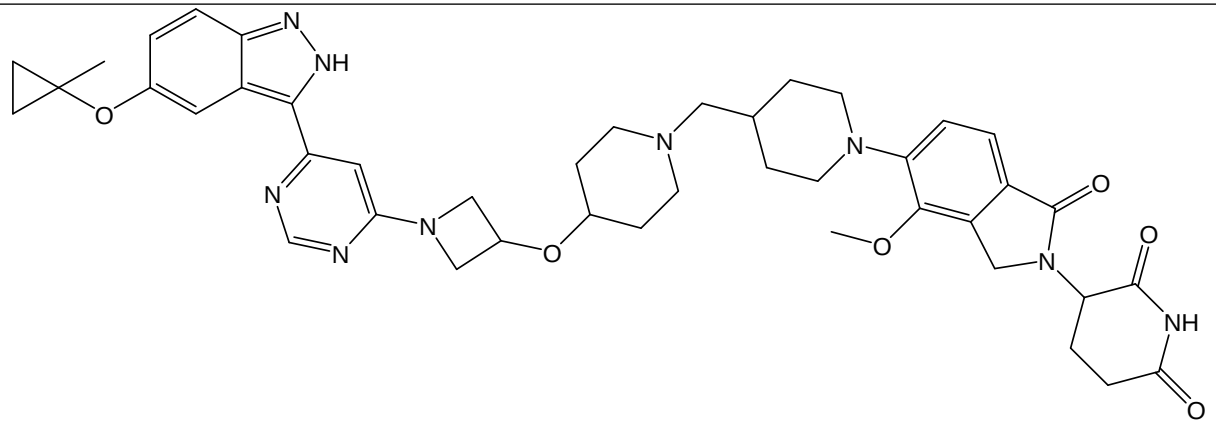
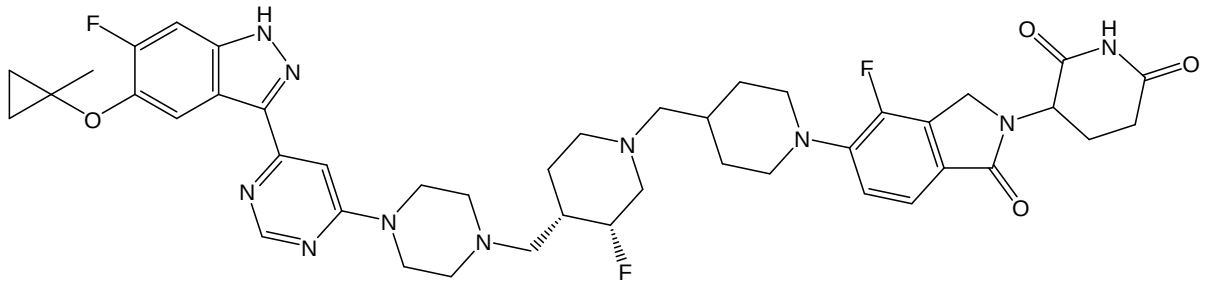
285		3-[4-metoxi-5-(4-{[(2R)-2-metil-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il]metil}piperidin-1-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
286		3-[4,6-difluoro-1-oxo-5-(4-{[(1r,4r)-4-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]ciclohexil]oxi}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
287		3-[5-(4-{[(3R,5S)-3,5-dimetil-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il]metil}piperidin-1-il)-4-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona

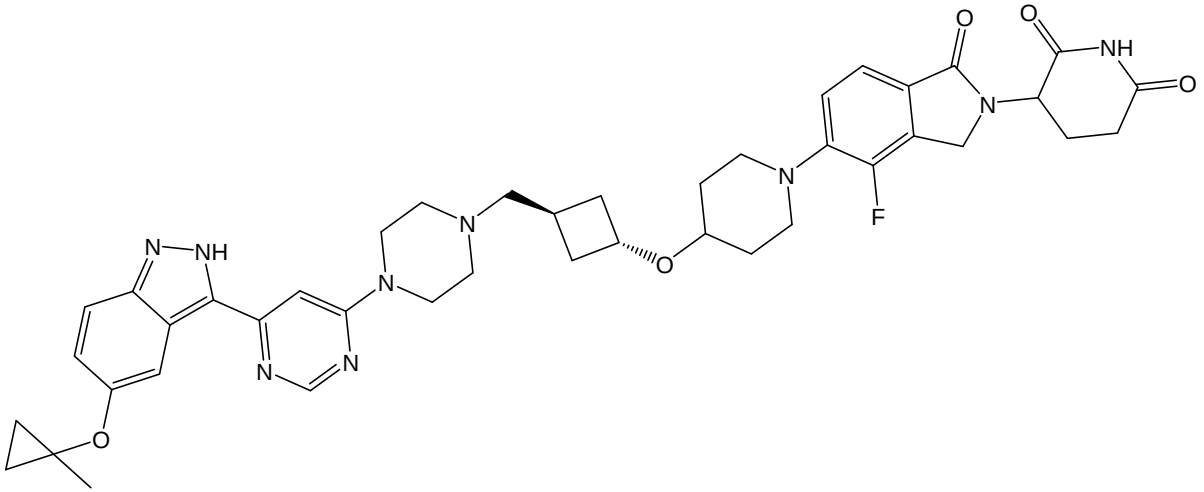
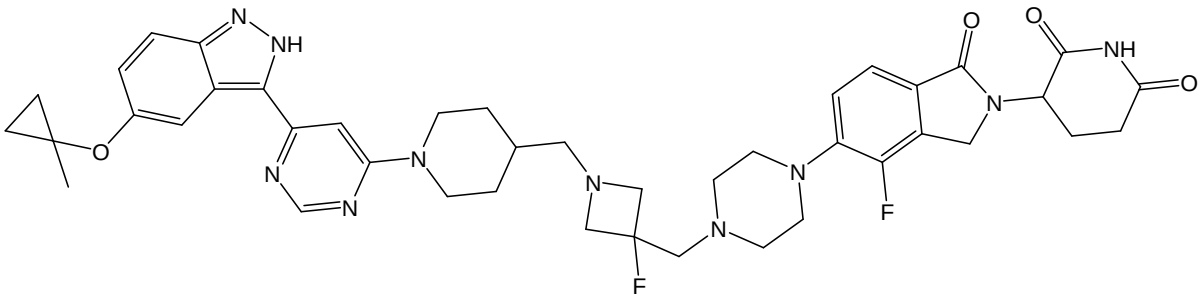
288		3-[5-(4-{[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il]metil}piperidin-1-il)-4-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
289		3-{4-fluoro-5-[4-({4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}azetidin-3-il)oxi]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona

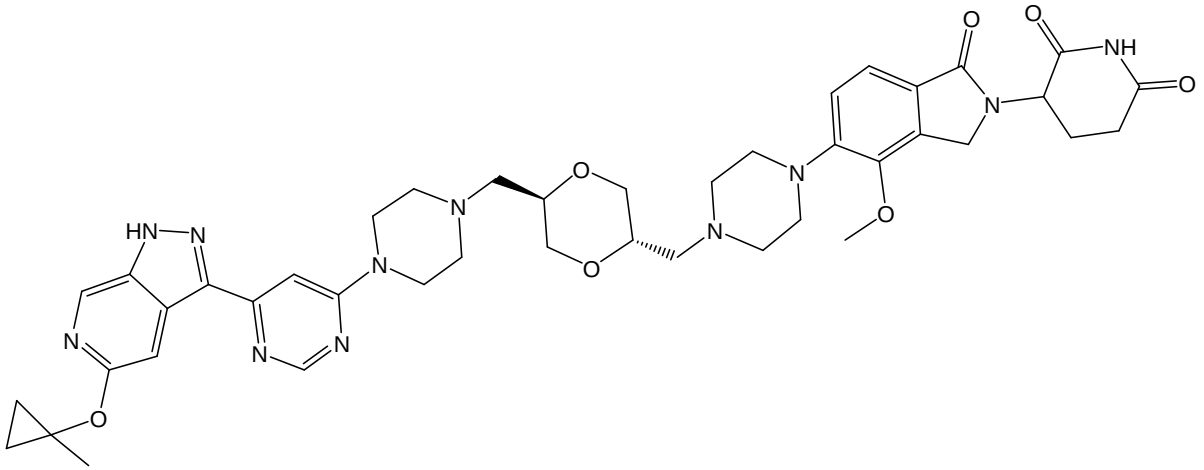
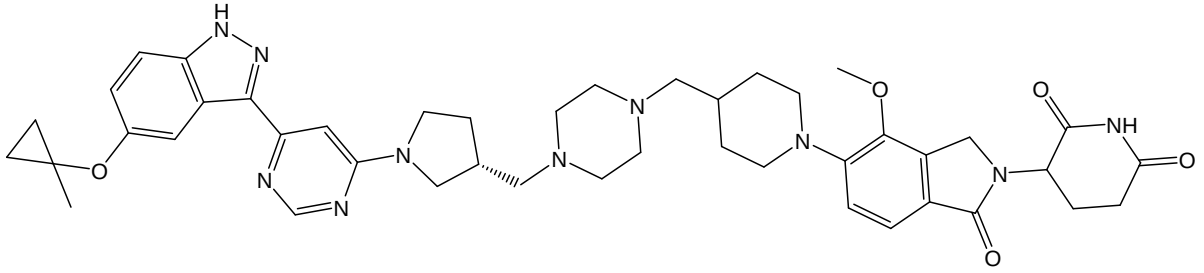
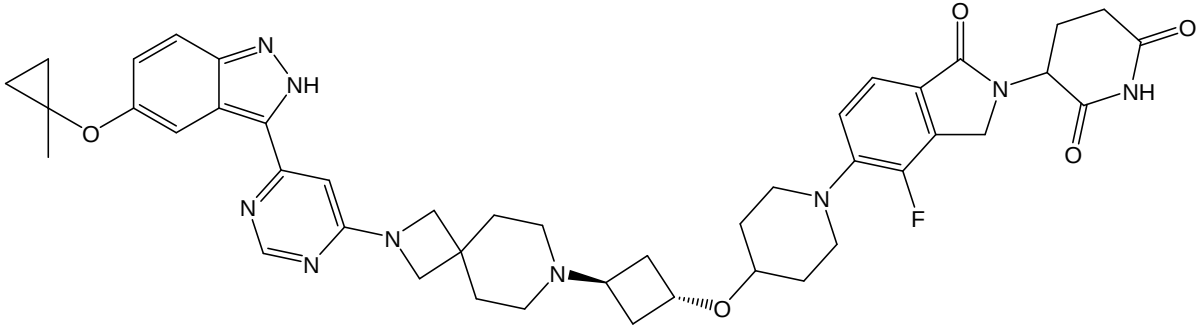
290		3-(4-fluoro-1-oxo-5-{1-[(1r,3r)-3-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]ciclobutil]piperidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona
291		3-[4-metoxi-5-(4-{[(2r,5s)-5-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]-1,4-dioxan-2-il]metil}piperazin-1-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
292		3-(4-fluoro-1-oxo-5-{1-[(1r,3r)-3-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metoxi]ciclobutil]piperidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona

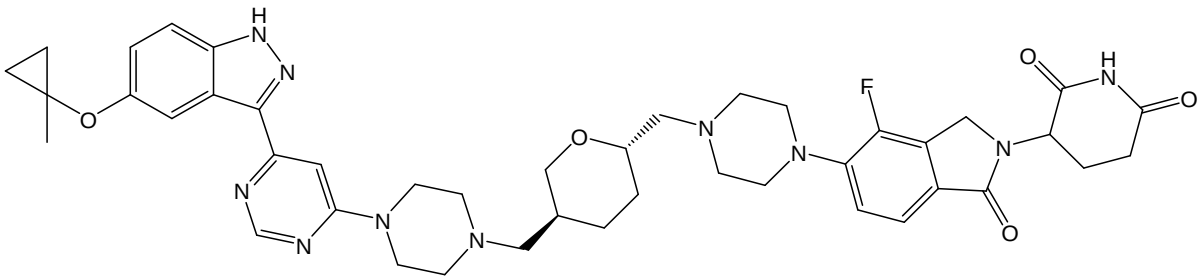
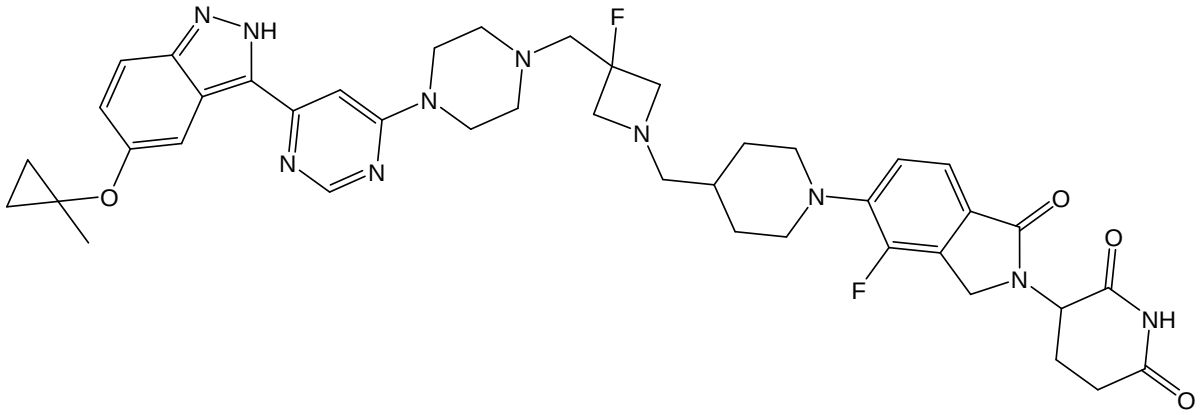
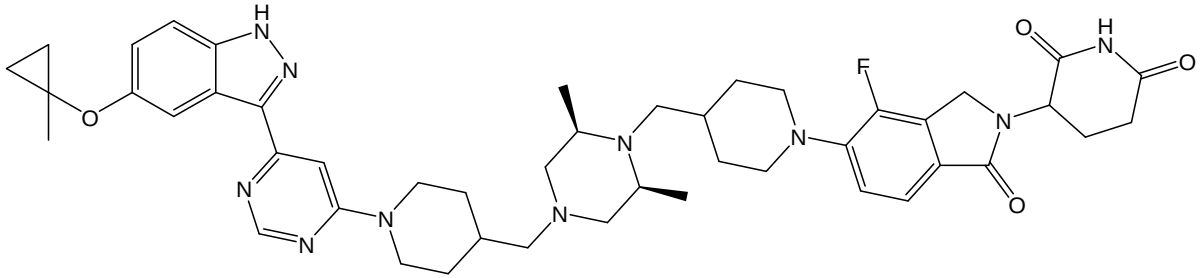
293		3-(4-metoxi-1-oxo-5-{4-[(1r,3r)-3-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]ciclobutoxi]piperidin-1-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona
294		3-[4-fluoro-5-(4-{[(3r,4s)-3-fluoro-1-[(1-{6-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperidin-4-il]metil}piperazin-1-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
295		3-(4-fluoro-5-{4-[(4-{[(3R)-1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}pirrolidin-3-il]metil}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona

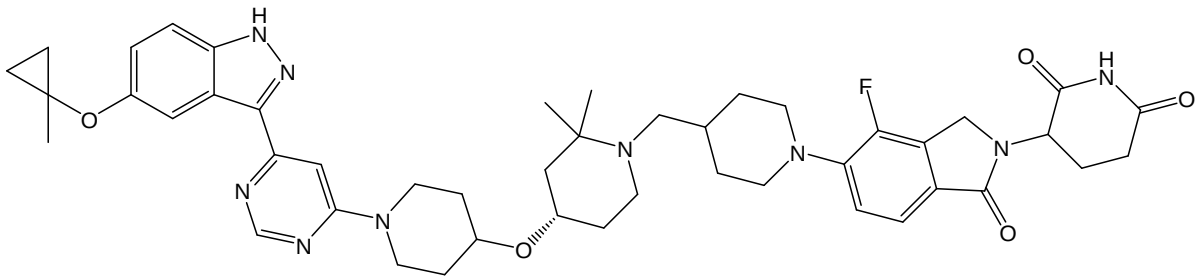
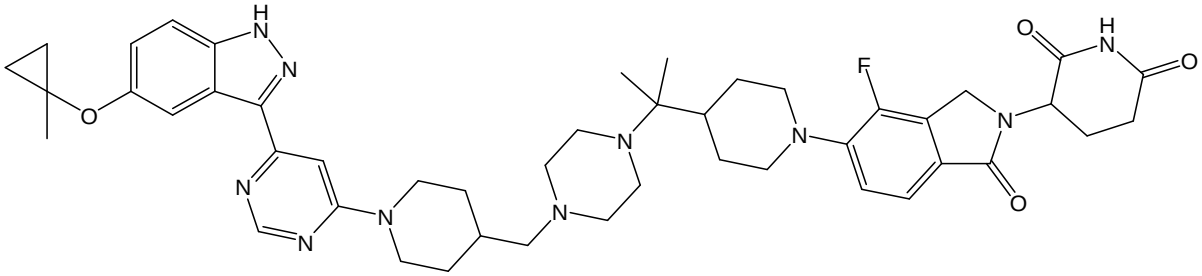
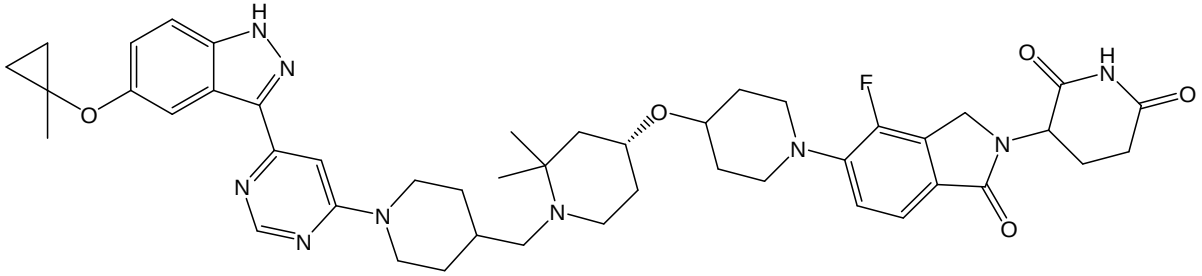
296		3-[4-fluoro-5-(4-{[(2r,5s)-5-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]-1,4-dioxan-2-il]metil}piperazin-1-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
297		3-{4-fluoro-5-[(3r,4s)-3-fluoro-1-[(1r,3r)-3-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]ciclobutil]piperidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona

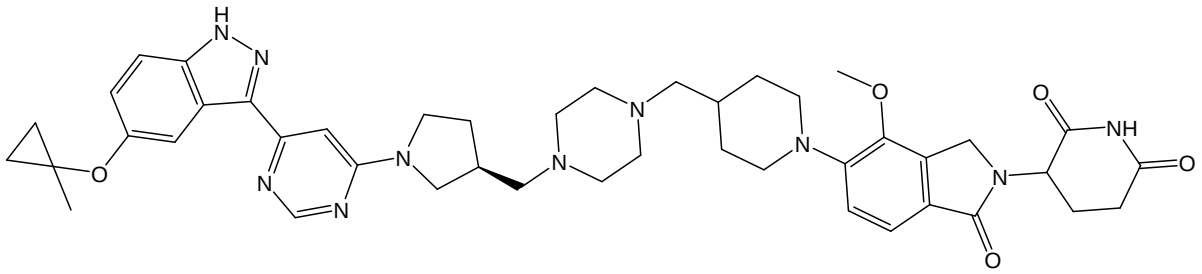
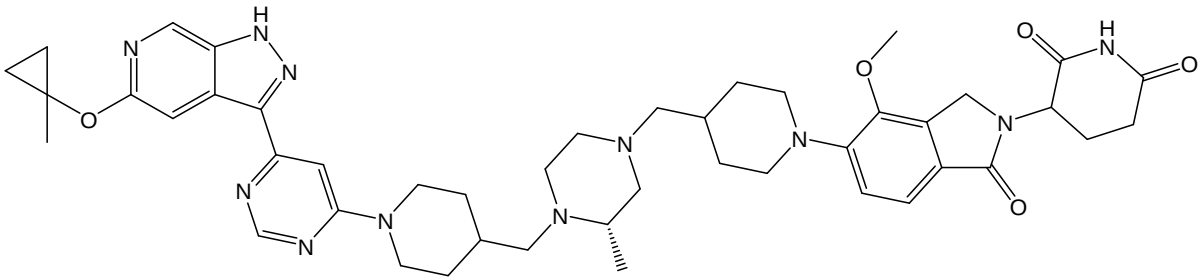
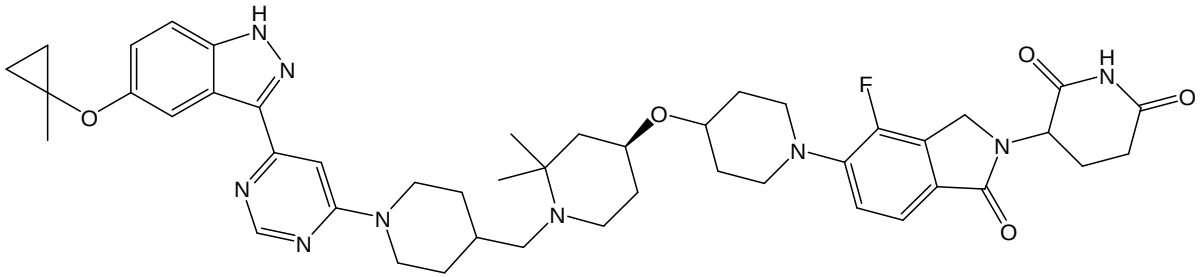
298		3-{4-metoxi-5-[4-({4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}azetidin-3-il)oxi]piperidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
299		3-[4-fluoro-5-(4-{[(3r,4s)-3-fluoro-4-[(4-{6-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il]metil}piperidin-1-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona

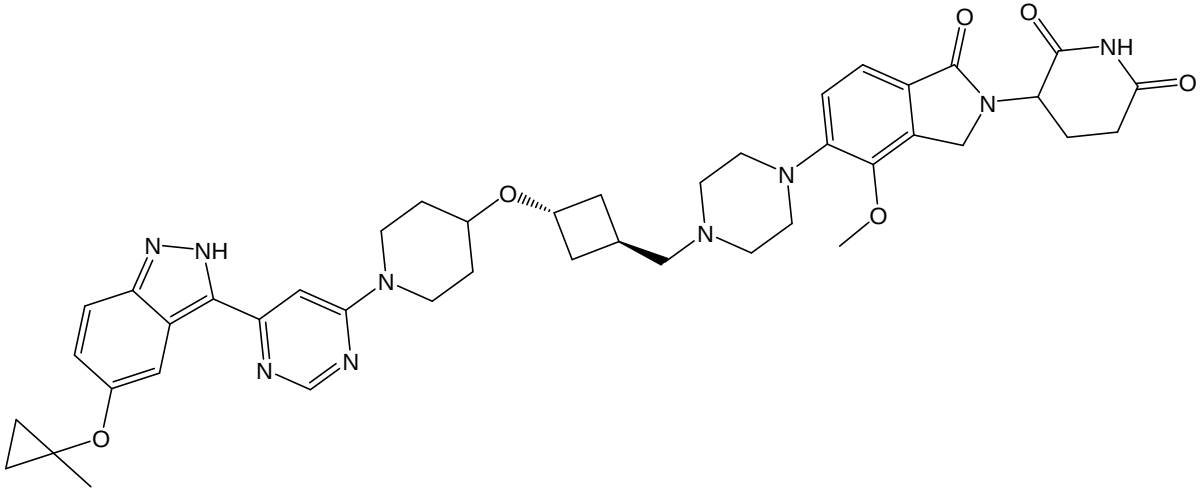
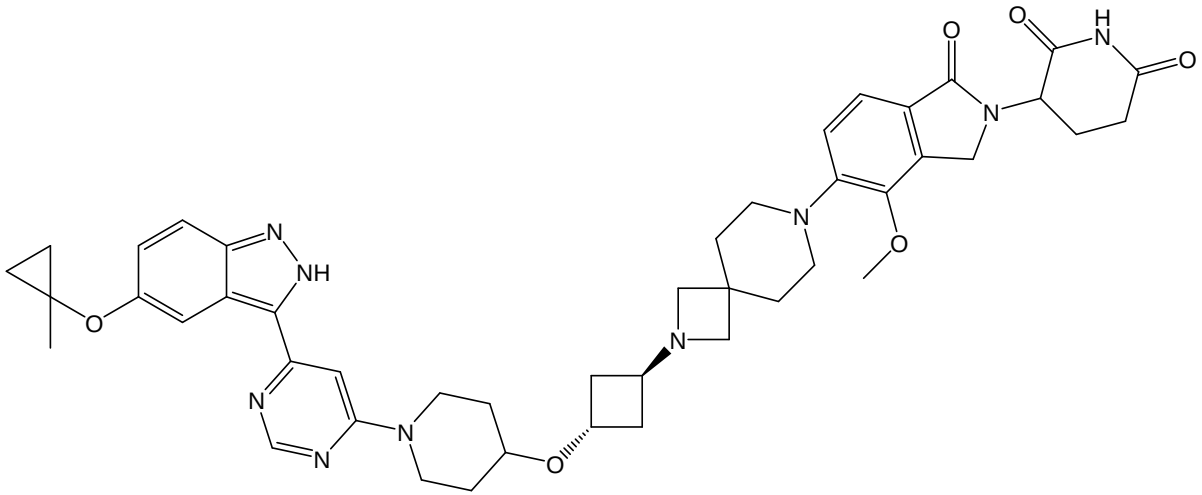
300		3-(4-fluoro-1-oxo-5-{4-[(1r,3r)-3-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]ciclobutoxi]piperidin-1-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona
301		3-{4-fluoro-5-[4-({3-fluoro-1-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]azetidin-3-il}metil)piperazin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona

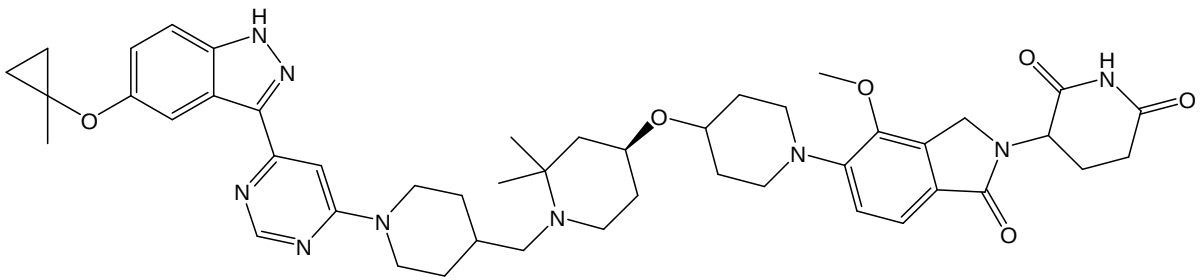
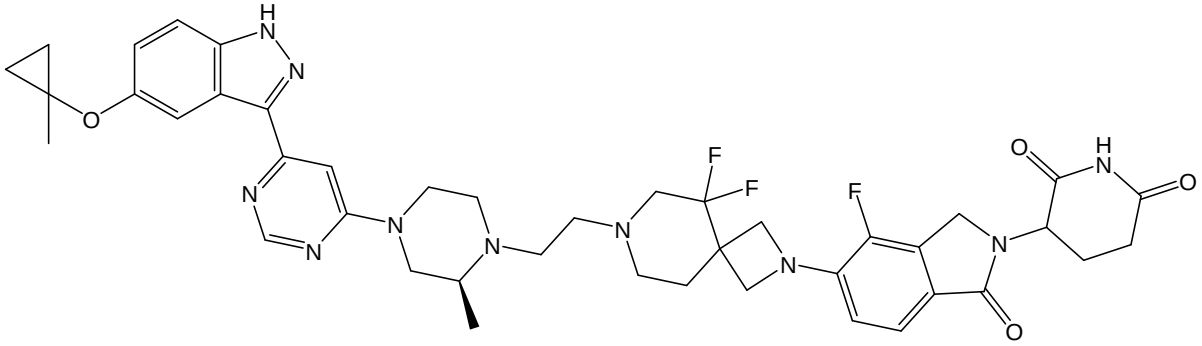
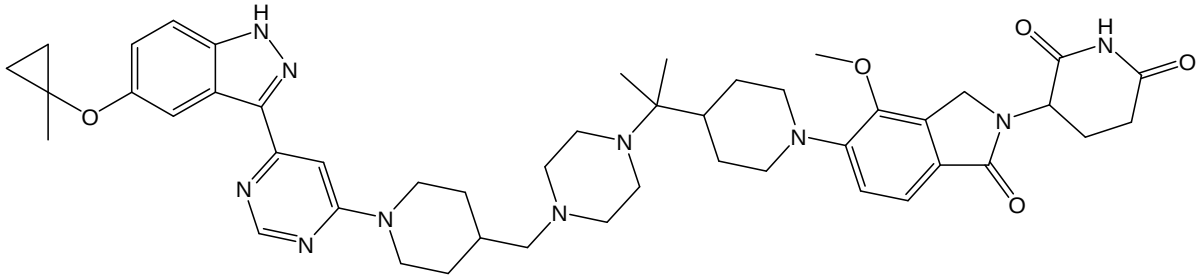
302		3-[4-metoxi-5-(4-{[(2s,5r)-5-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]-1,4-dioxan-2-il]metil}piperazin-1-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
303		3-(4-metoxi-5-{4-[(4-{[(3R)-1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}pirrolidin-3-il]metil}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona
304		3-(4-fluoro-1-oxo-5-{4-[(1r,3r)-3-(2-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)ciclobutoxi]piperidin-1-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona

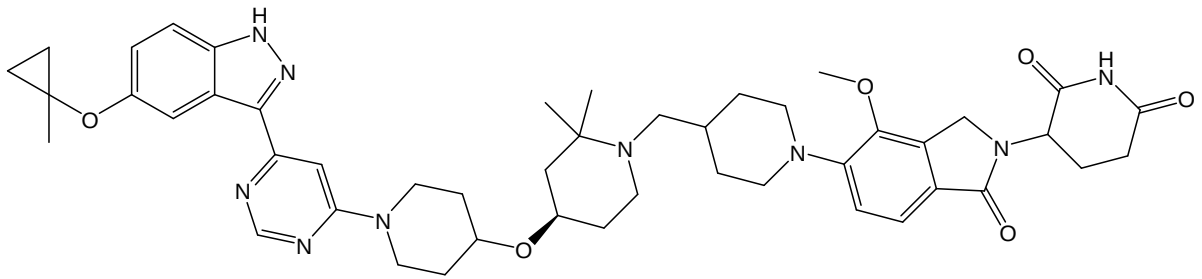
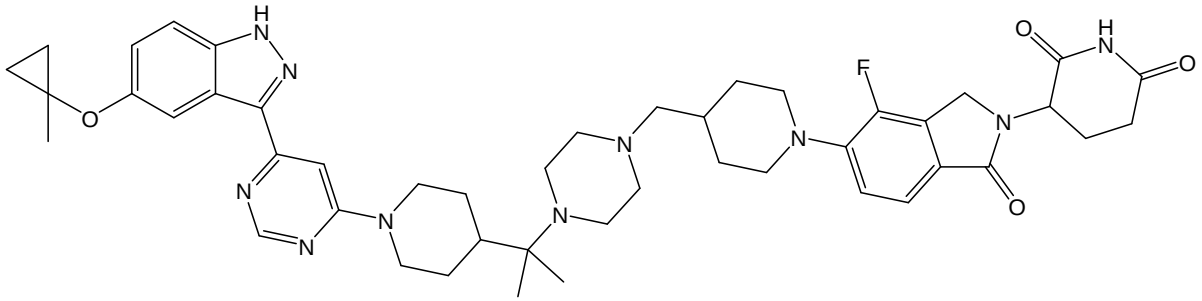
305		3-[4-fluoro-5-(4-{[(2S,5S)-5-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]oxan-2-il]metil}piperazin-1-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
306		3-{4-fluoro-5-[4-({3-fluoro-3-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]azetidin-1-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
307		3-[5-(4-{[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il]metil}piperidin-1-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona

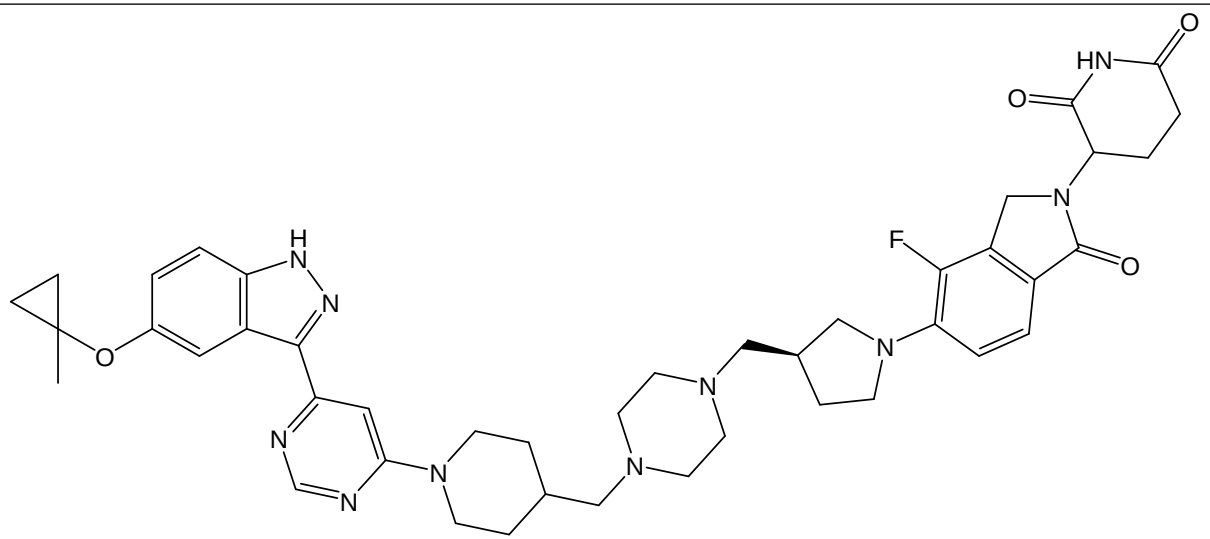
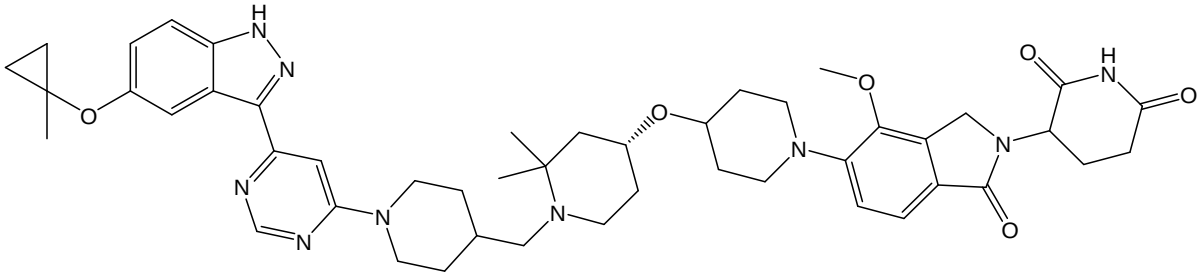
308		3-(5-(4-(((S)-2,2-dimetil-4-((1-(6-(5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il)pirimidin-4-il)piperidin-4-il)oxi)piperidin-1-il)metil)piperidin-1-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona
309		3-{4-fluoro-5-[4-(2-{4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}propan-2-il)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
310		3-[5-(4-{[(4R)-2,2-dimetil-1-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperidin-4-il]oxi}piperidin-1-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona

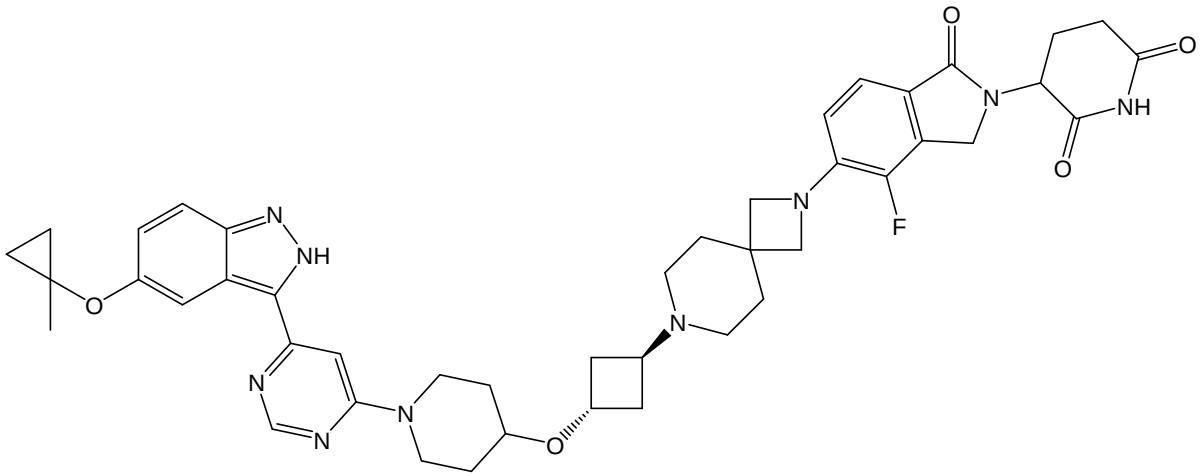
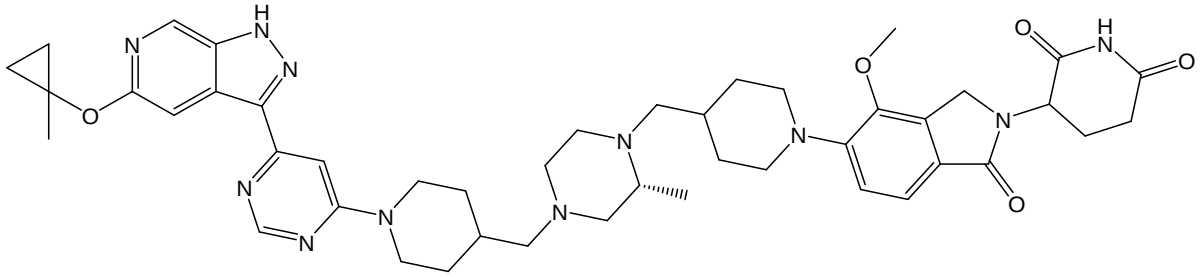
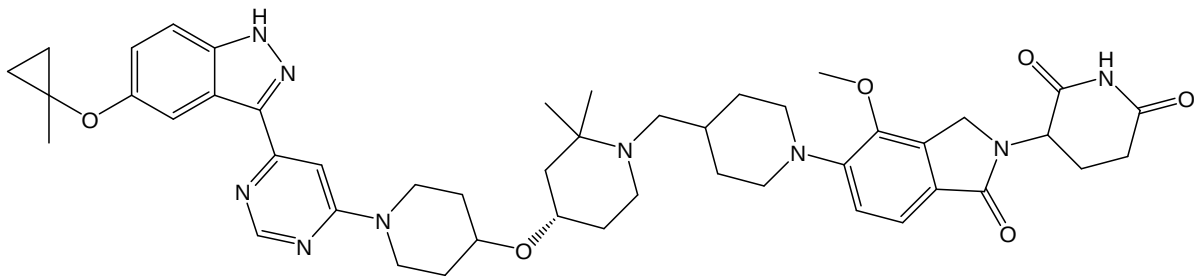
311		3-(4-metoxi-5-{4-[(4-{[(3S)-1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}pirrolidin-3-il]metil}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona
312		3-[4-metoxi-5-(4-{[(3S)-3-metil-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il]metil}piperidin-1-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
313		3-[5-(4-{[(4S)-2,2-dimetil-1-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperidin-4-il]oxi}piperidin-1-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona

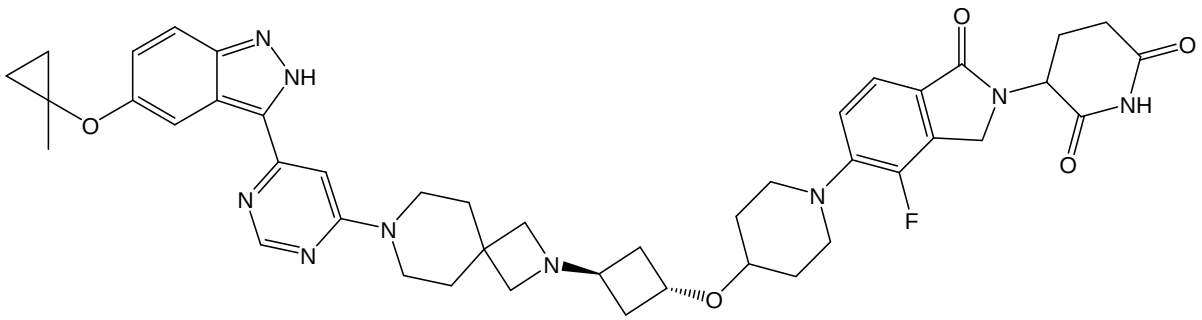
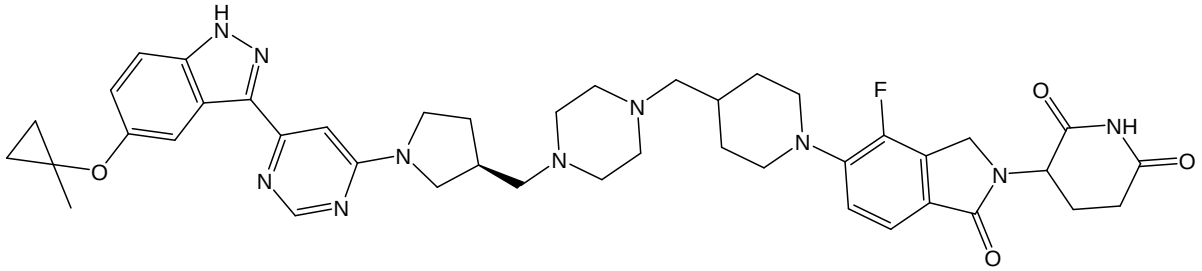
314		3-[4-metoxi-1-oxo-5-(4-{[(1r,3r)-3-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]ciclobutil]metil}piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
315		3-(4-metoxi-1-oxo-5-{2-[(1r,3r)-3-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]ciclobutil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona

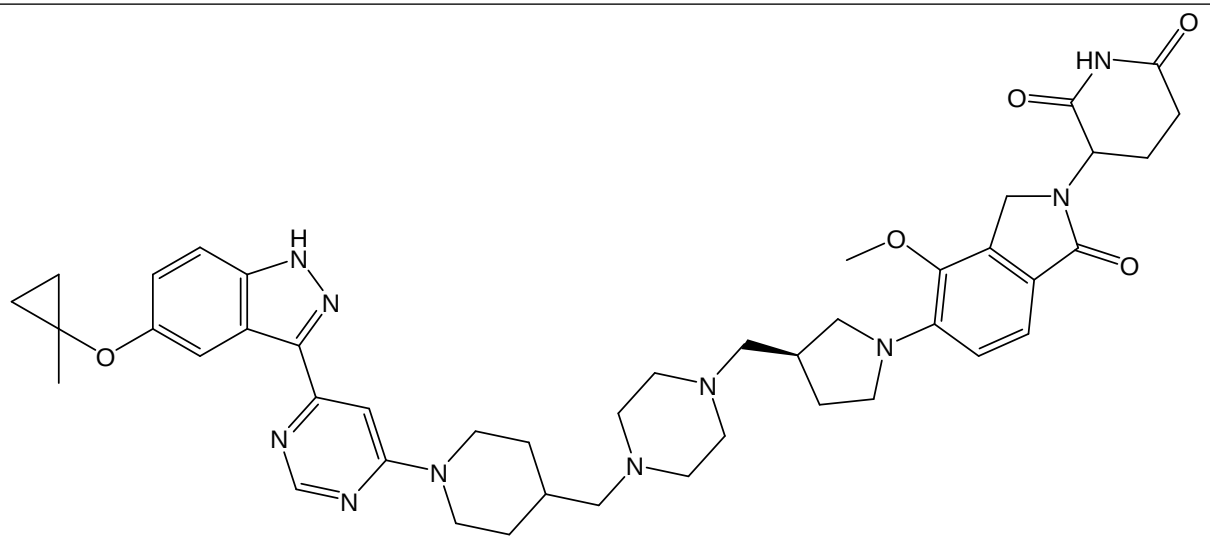
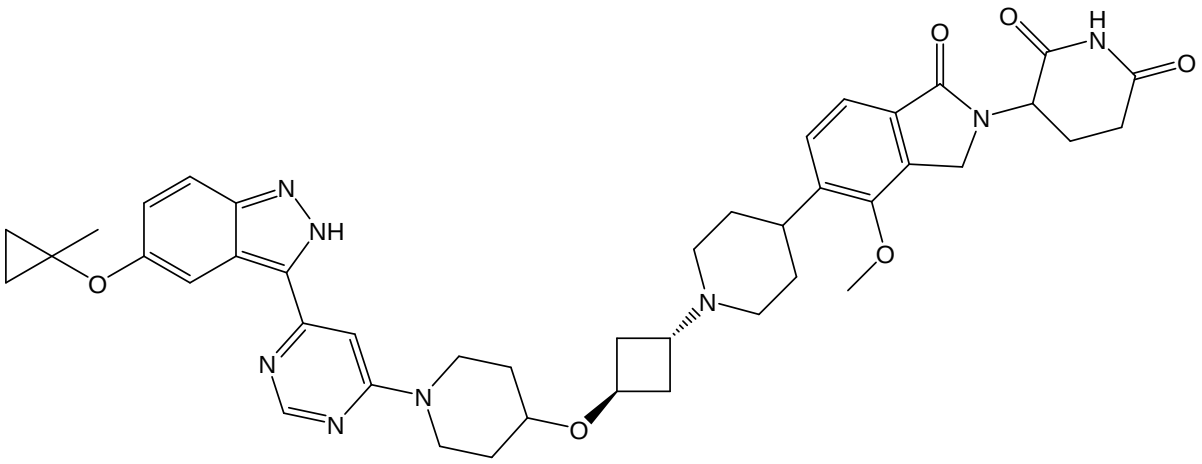
316		3-[5-(4-{[(4S)-2,2-dimetil-1-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperidin-4-il]oxi}piperidin-1-il)-4-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
317		3-[5-(5,5-difluoro-7-{2-[(2S)-2-metil-4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il]etil}-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidina-2,6-diona
318		3-{4-metoxi-5-[4-(2-{4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}propan-2-il)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona

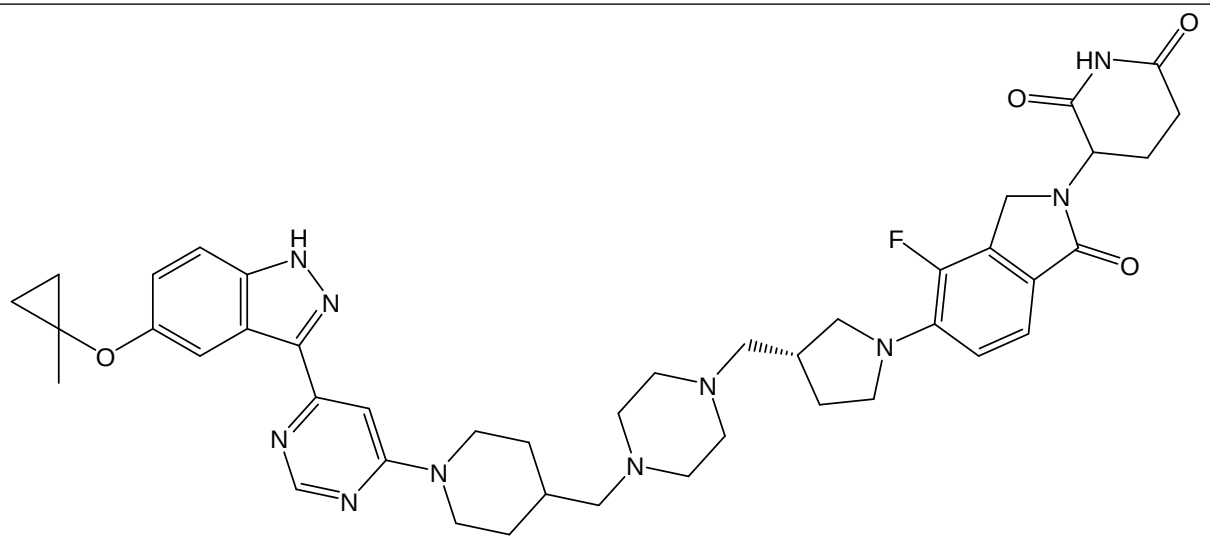
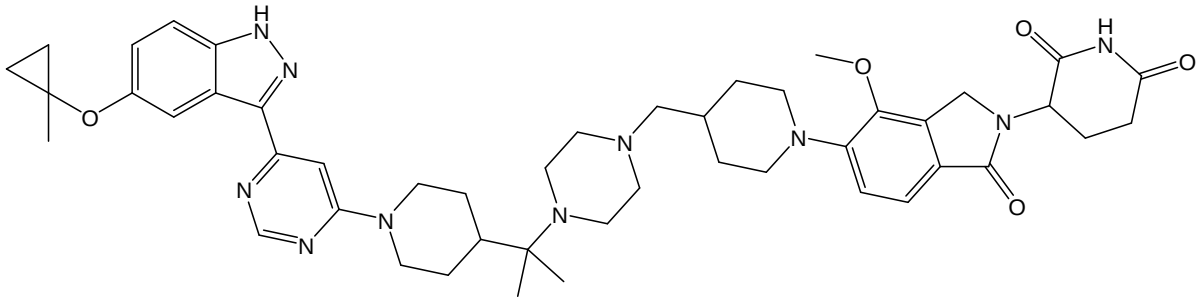
319		3-(5-(4-(((R)-2,2-dimetil-4-((1-(6-(5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il)pirimidin-4-il)piperidin-4-il)oxi)piperidin-1-il)metil)piperidin-1-il)-4-metoxi-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona
320		3-{4-fluoro-5-[4-({4-[2-(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)propan-2-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona

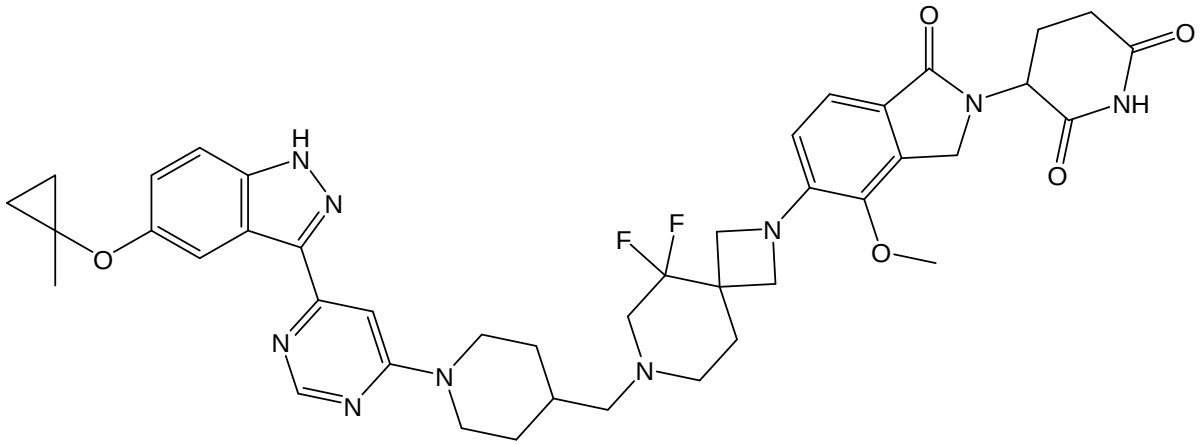
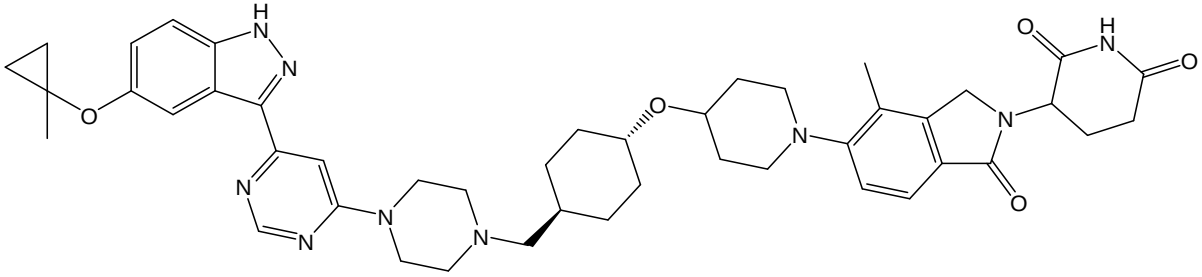
321		3-{4-fluoro-5-[(3S)-3-({4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)pirrolidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
322		3-[5-(4-{[(4R)-2,2-dimetil-1-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperidin-4-il]oxi}piperidin-1-il)-4-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona

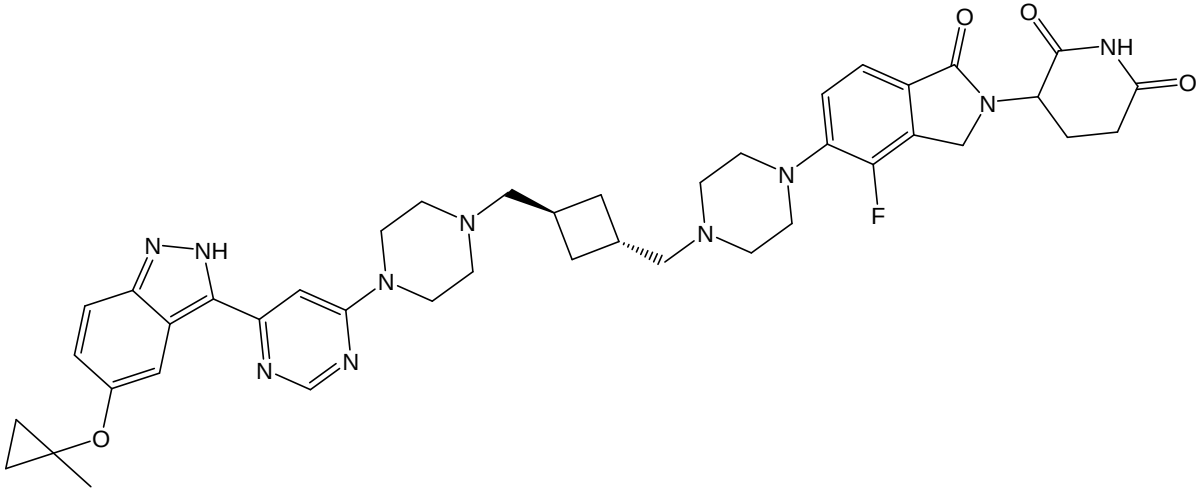
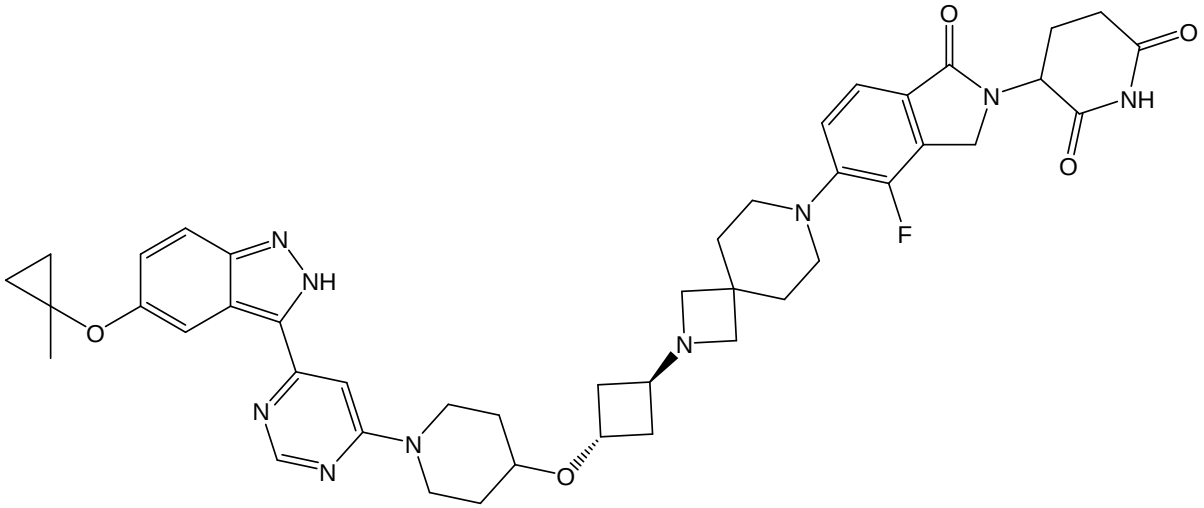
323		3-(4-fluoro-1-oxo-5-{7-[(1r,3r)-3-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]ciclobutil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona
324		3-[4-metoxi-5-(4-{[(2R)-2-metil-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il]metil}piperidin-1-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
325		3-(5-(4-(((S)-2,2-dimetil-4-((1-(6-(5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il)pirimidin-4-il)piperidin-4-il)oxi)piperidin-1-il)metil)piperidin-1-il)-4-metoxi-1-oxoisoindolin-2-

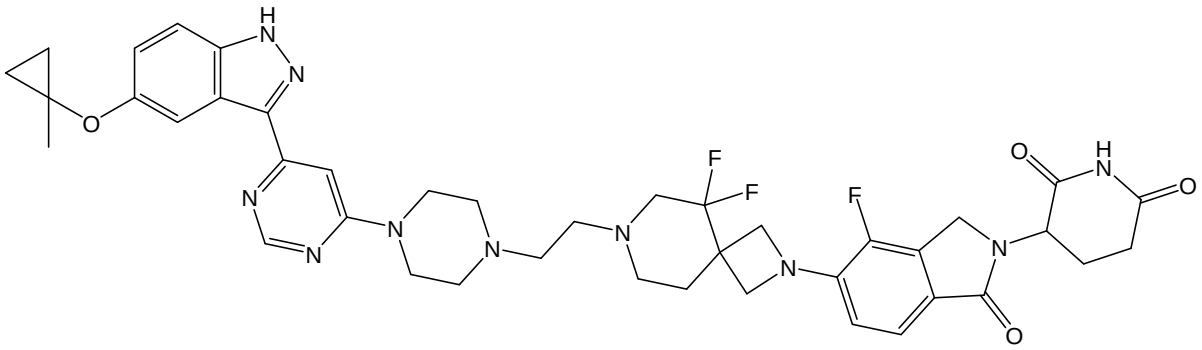
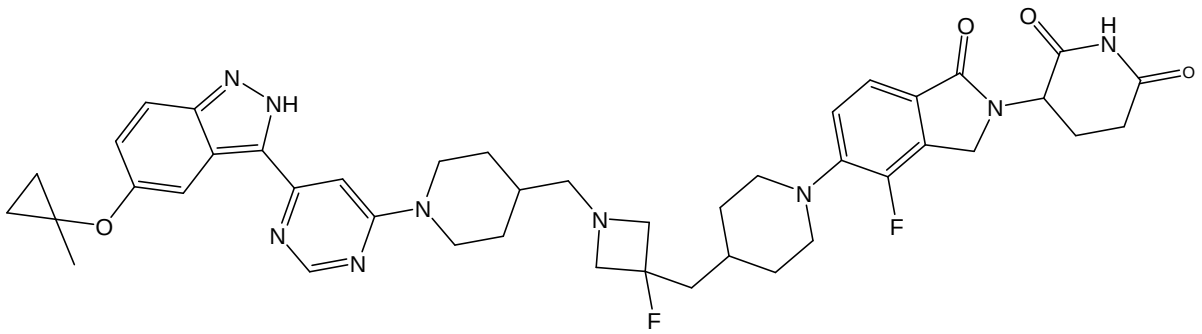
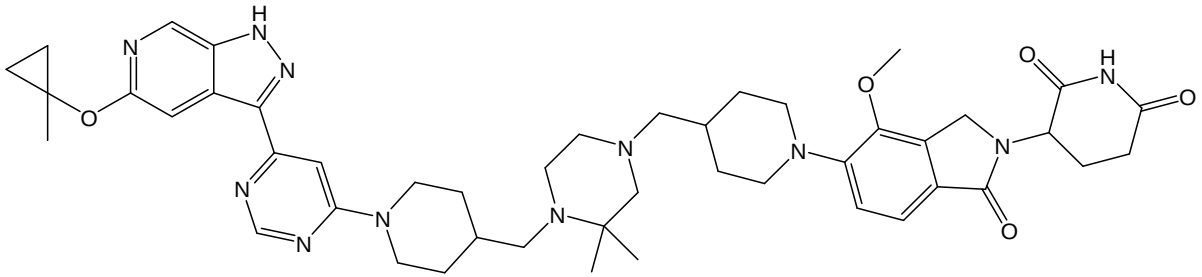
		il)piperidin-2,6-diona
326		3-(4-fluoro-1-oxo-5-{4-[(1r,3r)-3-(7-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)ciclobutoxi]piperidin-1-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona
327		3-(4-fluoro-5-{4-[(4-{[(3S)-1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}pirrolidin-3-il]metil}piperazin-1-il)metil]piperidin-1-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona

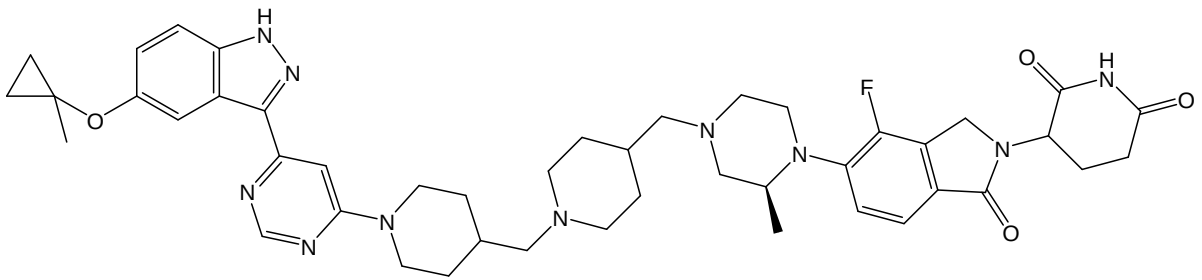
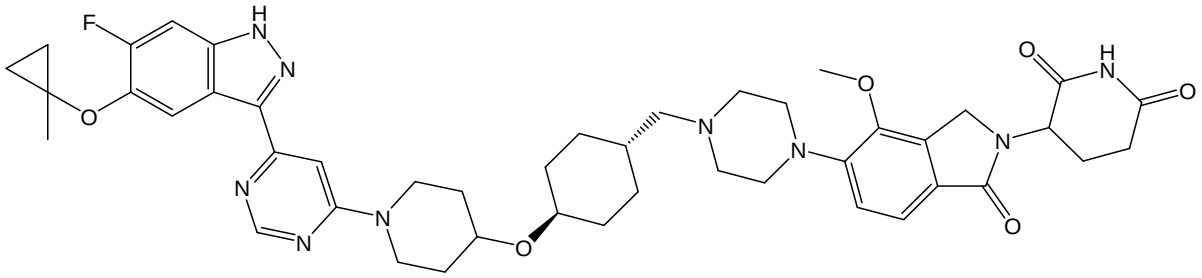
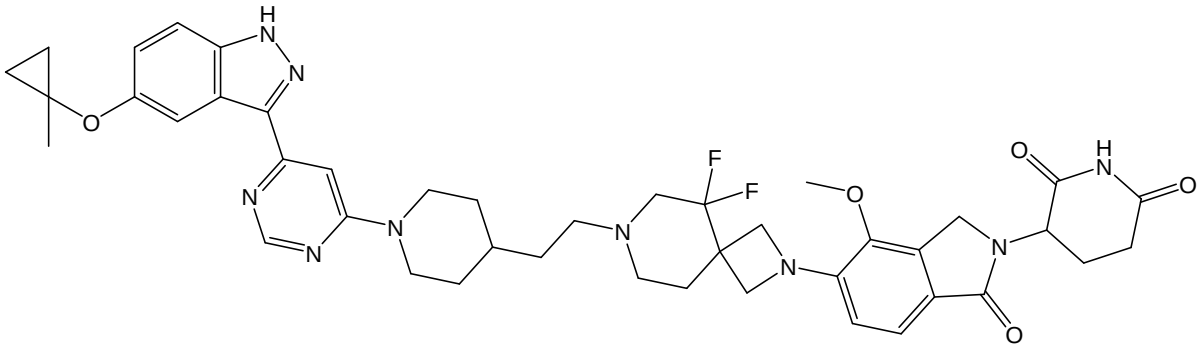
328		3-{4-metoxi-5-[(3S)-3-({4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)pirrolidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
329		3-(4-metoxi-1-oxo-5-{1-[(1r,3r)-3-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]ciclobutil]piperidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona

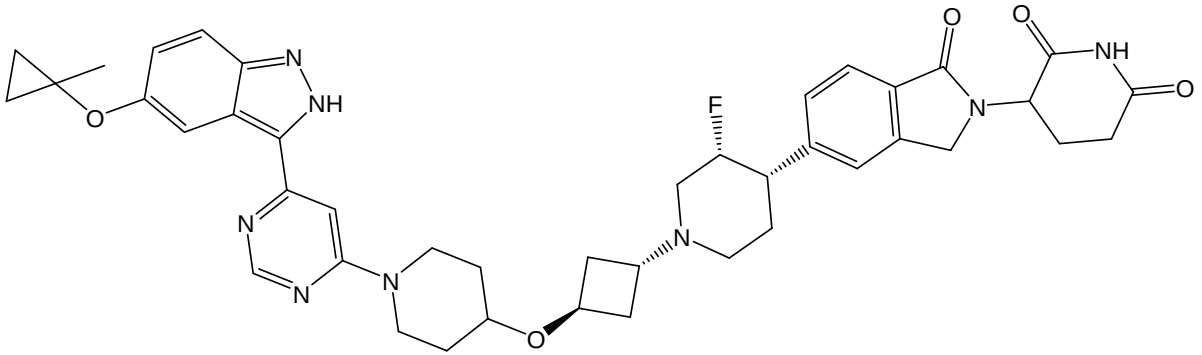
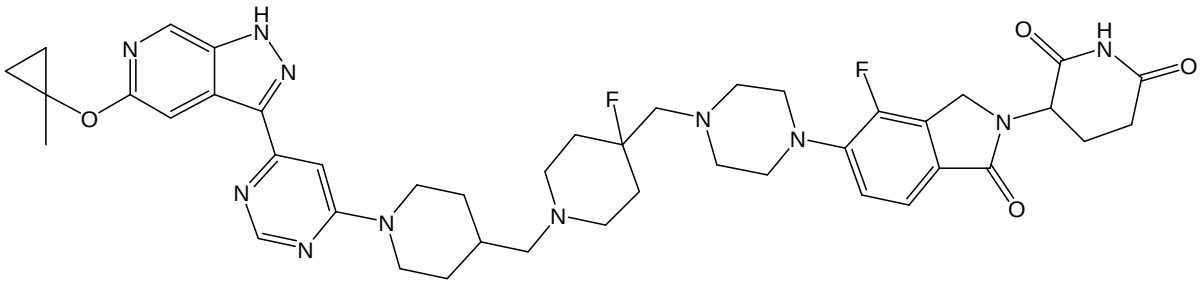
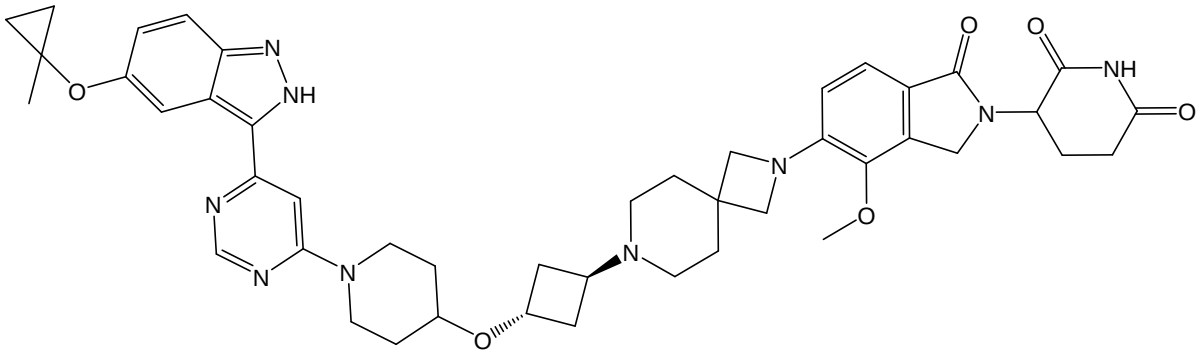
330		3-{4-fluoro-5-[(3R)-3-({4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)pirrolidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
331		3-{4-metoxi-5-[4-({4-[2-(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)propan-2-il]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona

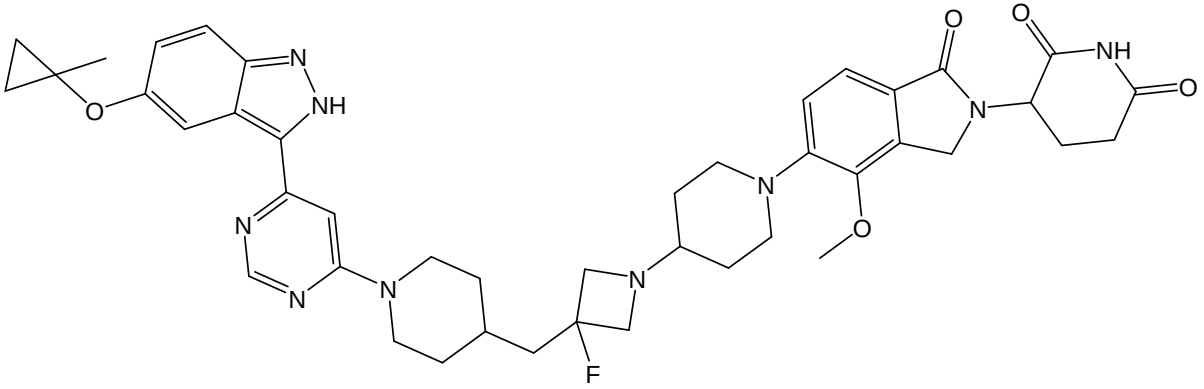
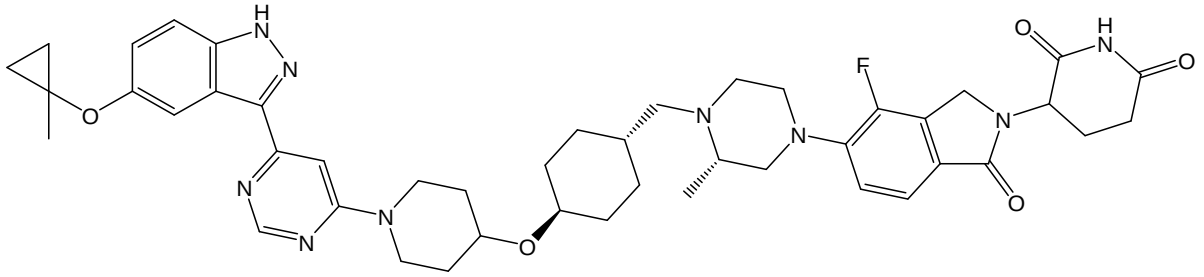
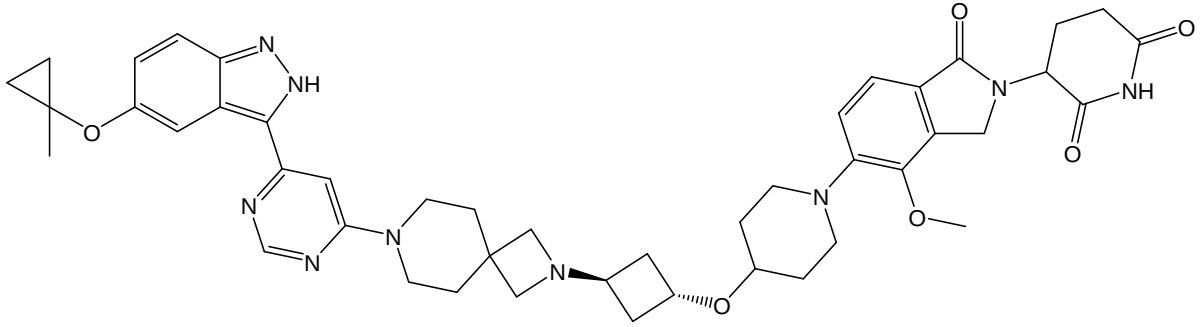
332		3-(5-{5,5-difluoro-7-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il}-4-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona
333		3-(4-metil-5-(4-(((1r,4r)-4-((4-(6-(5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)oxi)piperidin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona

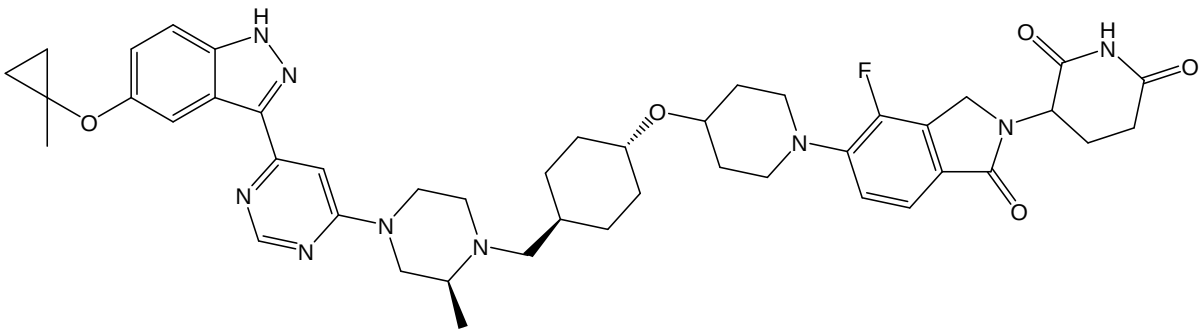
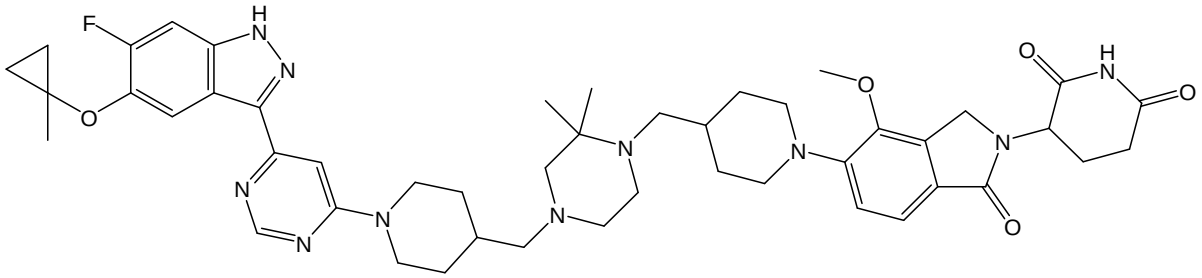
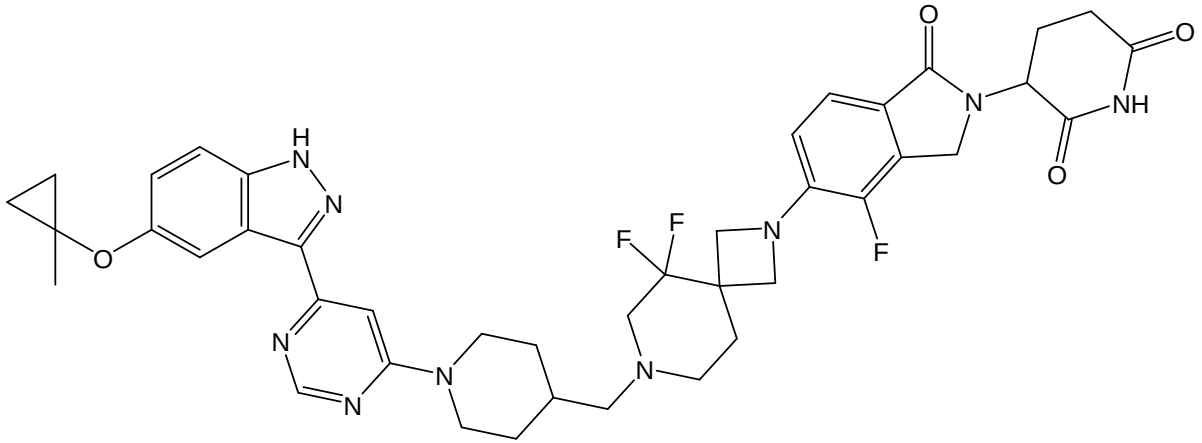
334		3-[4-fluoro-1-oxo-5-(4-{[(1r,3r)-3-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]ciclobutil]metil}piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
335		3-(4-fluoro-1-oxo-5-{2-[(1r,3r)-3-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]ciclobutil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona

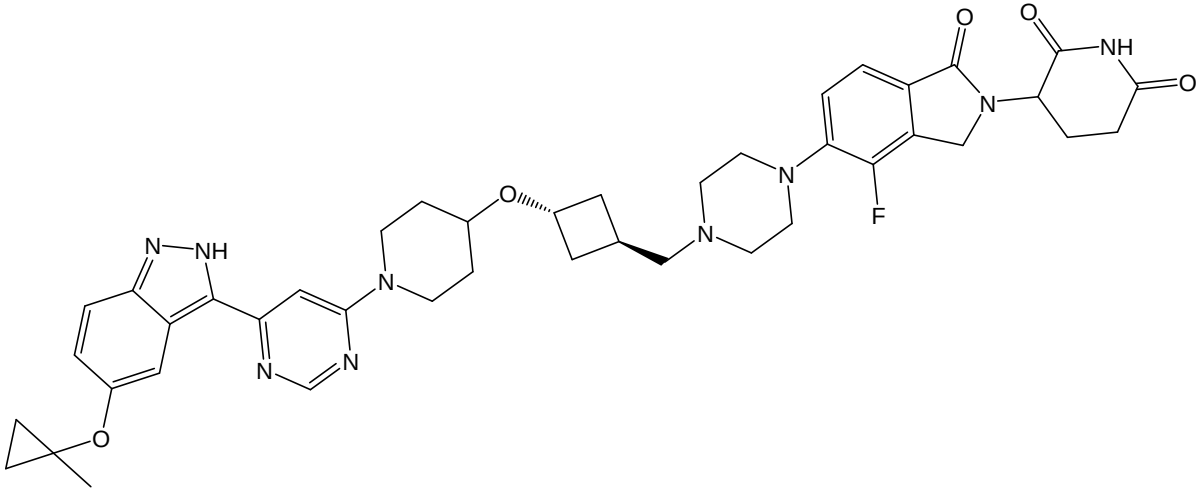
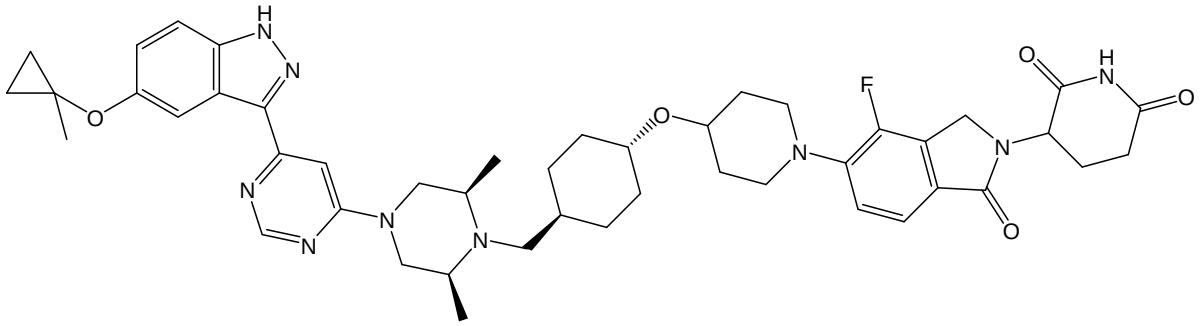
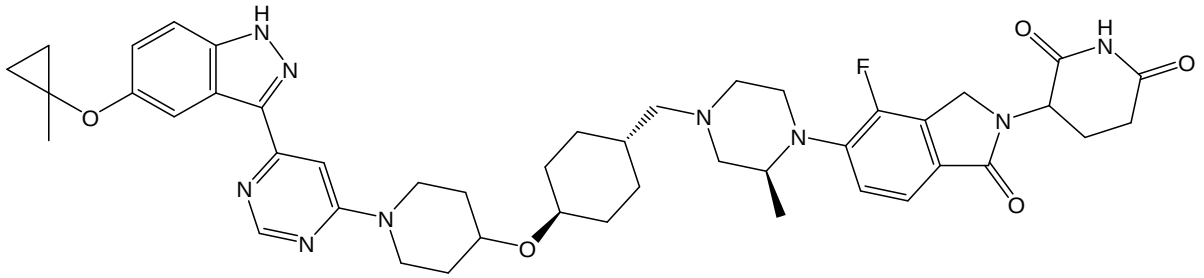
336		3-(5-{5,5-difluoro-7-[2-(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)etil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il}-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona
337		3-{4-fluoro-5-[4-({3-fluoro-1-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]azetidin-3-il}metil)piperidin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
338		3-{5-[4-({3,3-dimetil-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-4-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona

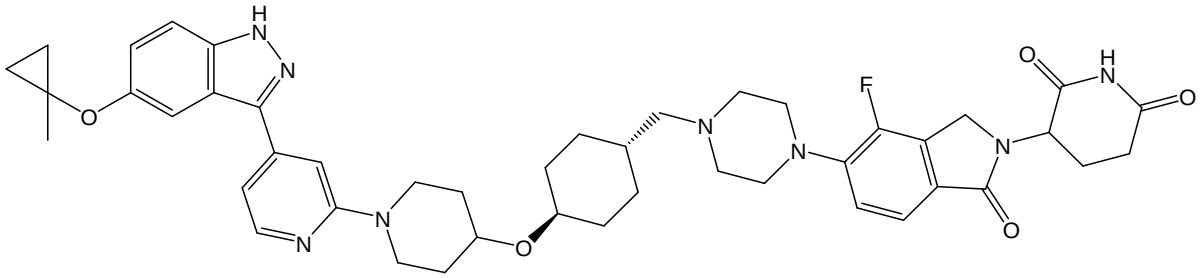
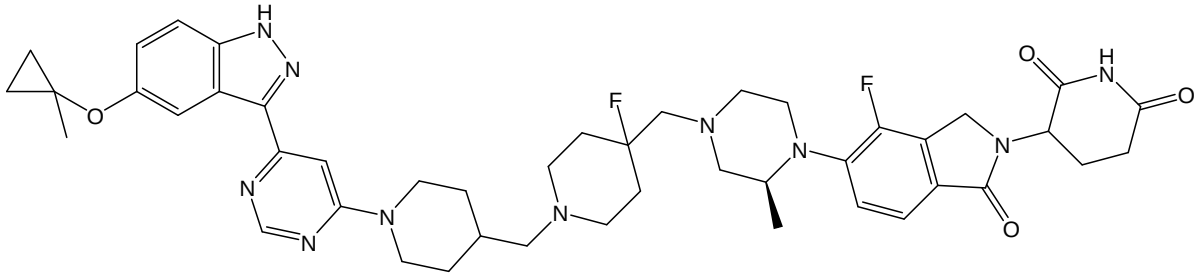
339		3-{4-fluoro-5-[(2S)-2-metil-4-({1-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
340		3-[4-metoxi-1-oxo-5-(4-{[(1r,4r)-4-[(1-{6-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]ciclohexil]metil}piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
341		3-(5-{5,5-difluoro-7-[2-(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)etil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il}-4-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona

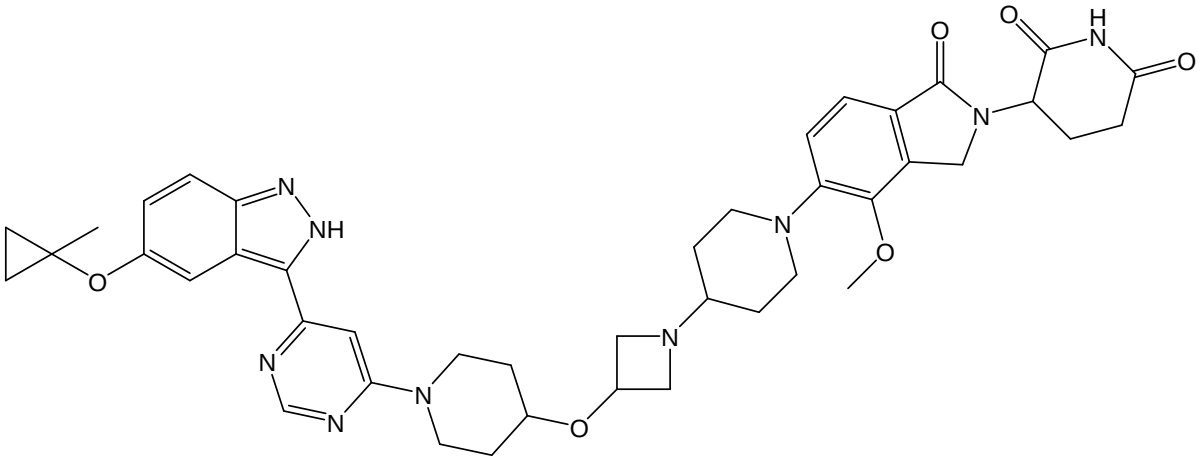
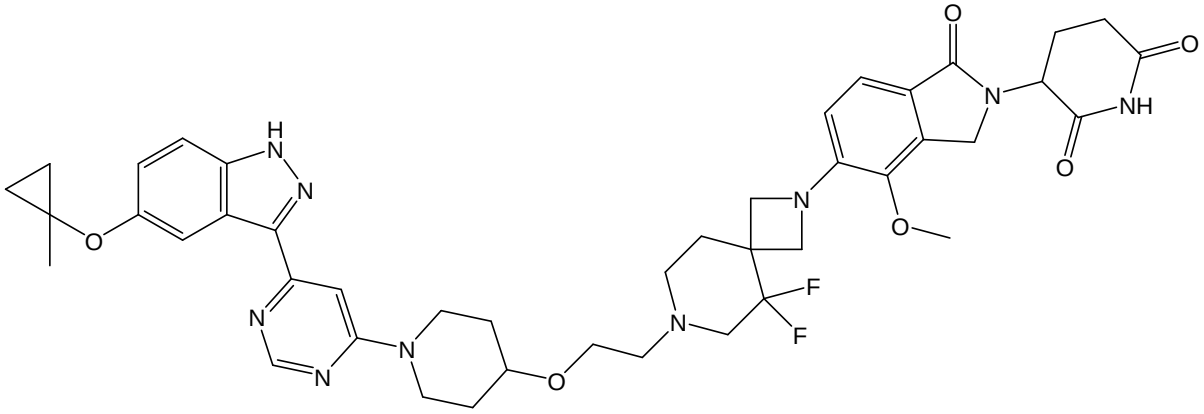
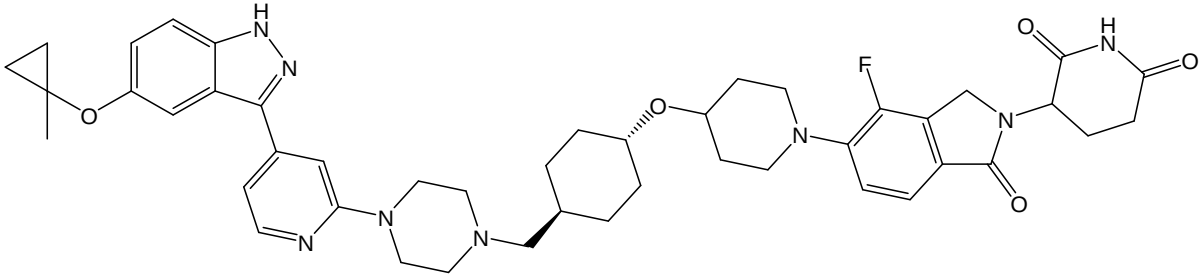
342		3-{5-[(3r,4s)-3-fluoro-1-[(1r,3r)-3-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]ciclobutil]piperidin-4-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
343		3-{4-fluoro-5-[4-({4-fluoro-1-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
344		3-(4-metoxi-1-oxo-5-{7-[(1r,3r)-3-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]ciclobutil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona

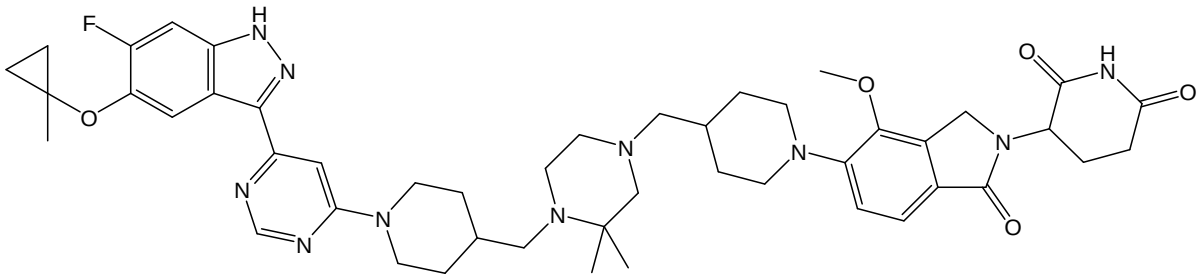
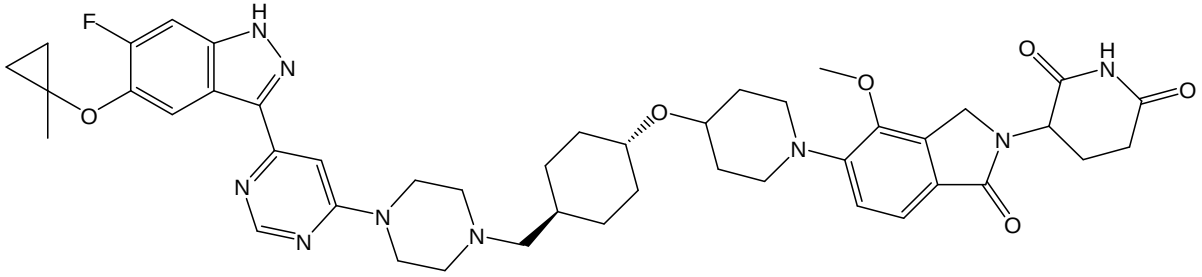
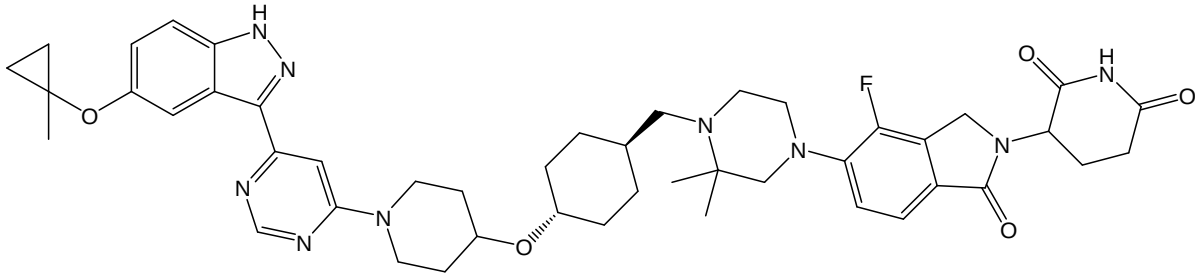
345		3-(5-(4-(3-fluoro-3-((1-(6-(5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il)pirimidin-4-il)piperidin-4-il)metil)azetidin-1-il)piperidin-1-il)-4-metoxi-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona
346		3-{4-fluoro-5-[(3S)-3-metil-4-{[(1r,4r)-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]ciclohexil]metil}piperazin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
347		3-(4-metoxi-1-oxo-5-{4-[(1r,3r)-3-(7-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)ciclobutoxi]piperidin-1-il}-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona

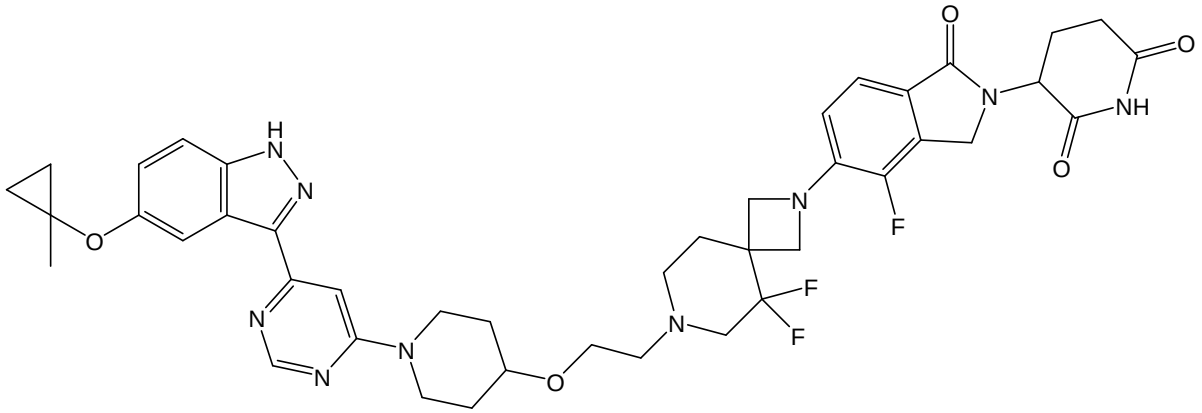
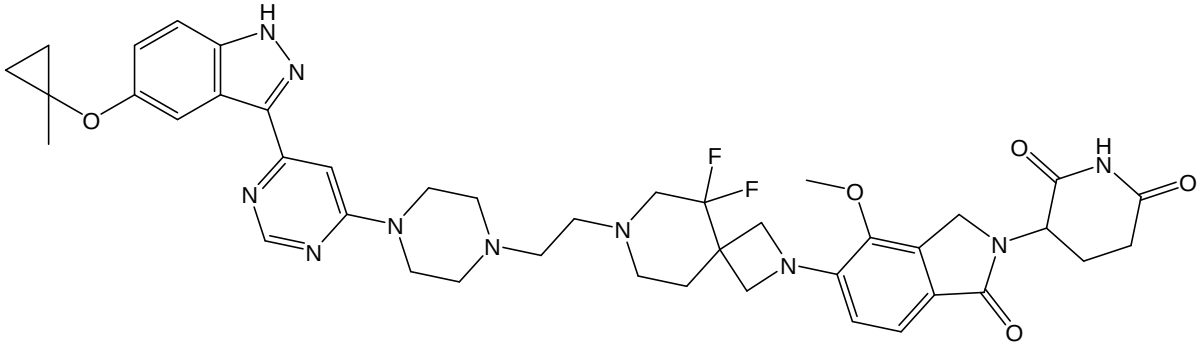
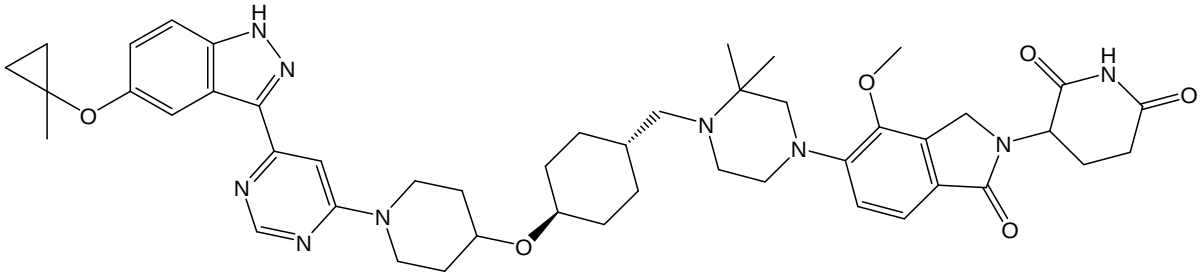
348		3-(4-fluoro-5-(4-(((1s,4r)-4-(((S)-2-metil-4-(6-(5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)oxi)piperidin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona
349		3-{5-[4-({4-[(1-{6-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]-2,2-dimetilpiperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-4-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
350		3-(5-{5,5-difluoro-7-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il}-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona

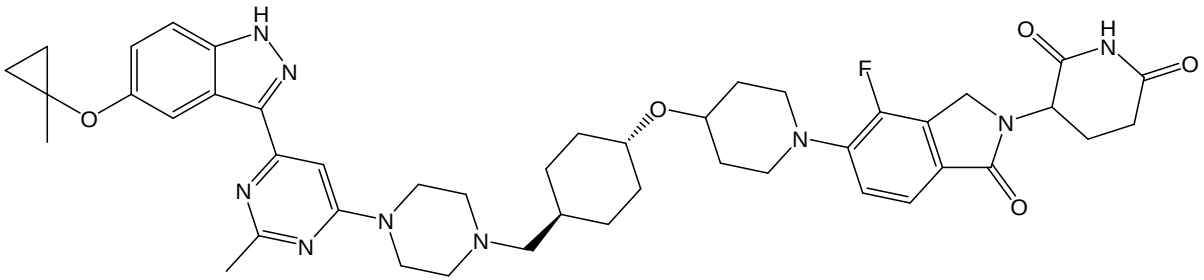
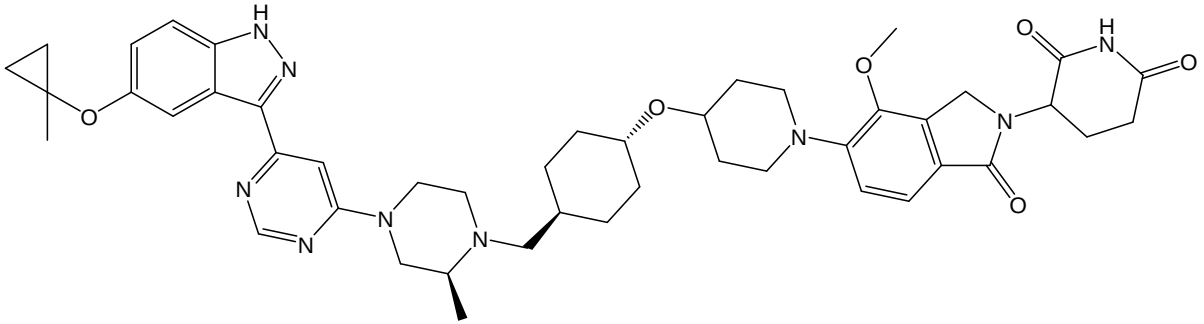
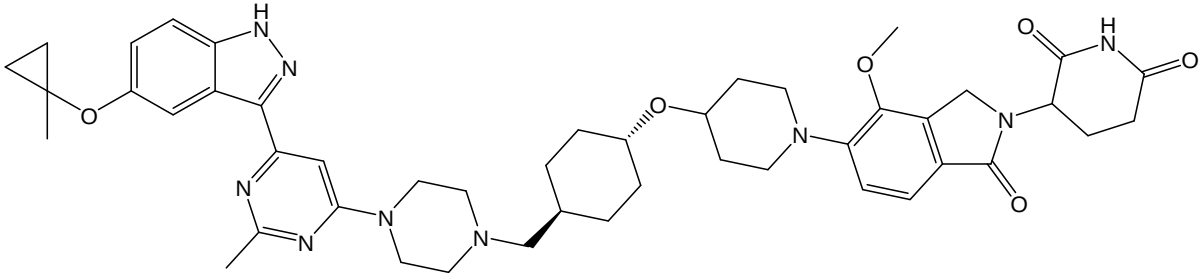
351		3-[4-fluoro-1-oxo-5-(4-{[(1r,3r)-3-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]ciclobutil]metil}piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
352		3-[4-fluoro-1-oxo-5-(4-{[(1r,4r)-4-{[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il]metil}ciclohexil]oxi}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
353		3-{4-fluoro-5-[(2S)-2-metil-4-{[(1r,4r)-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]ciclohexil]metil}piperazin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-

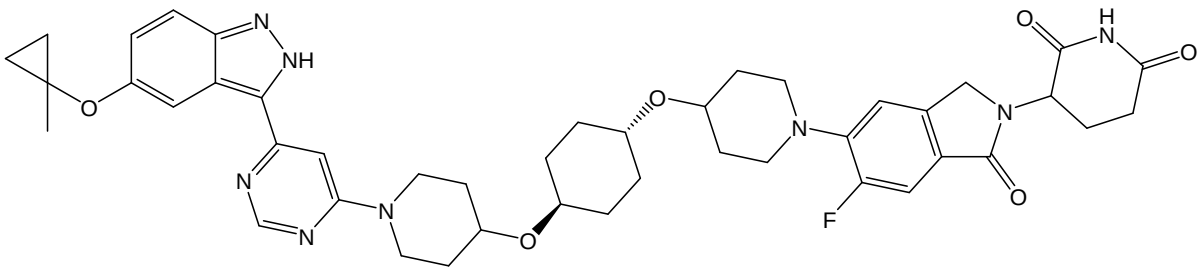
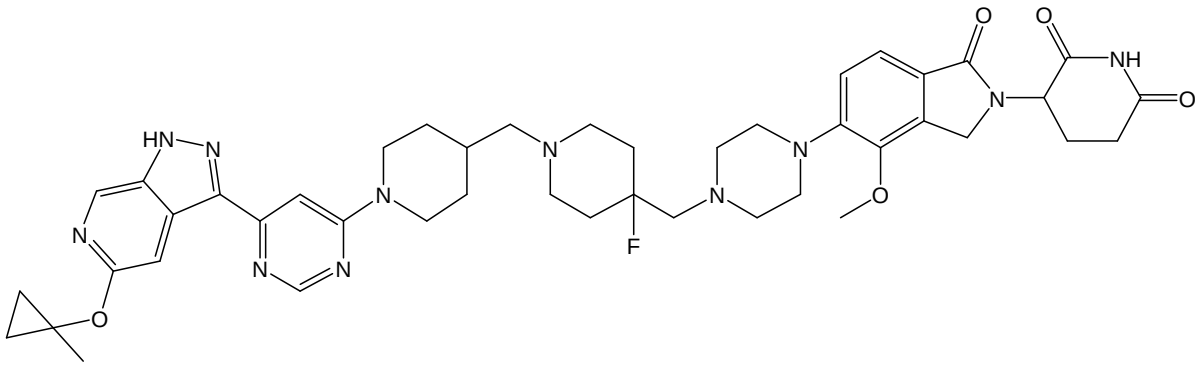
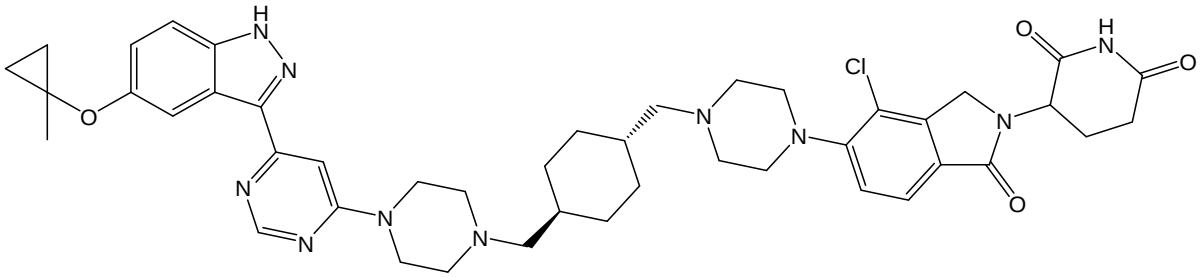
		diona
354		3-(4-fluoro-5-(4-(((1r,4r)-4-((1-(4-(5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)ciclohexil)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona
355		3-{4-fluoro-5-[(2S)-4-({4-fluoro-1-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperidin-4-il}metil)-2-metilpiperazin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona

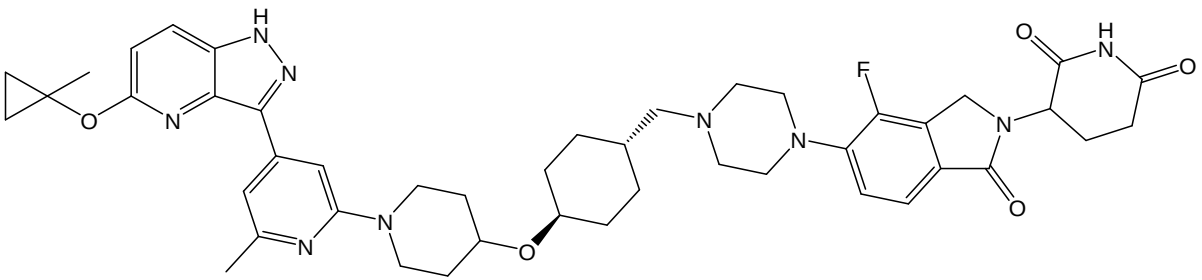
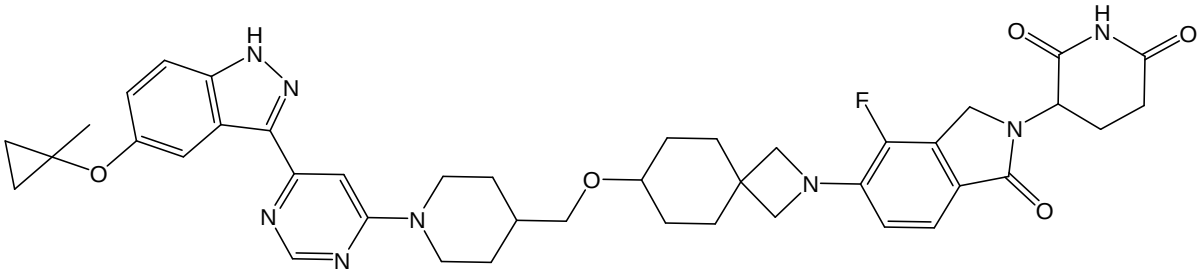
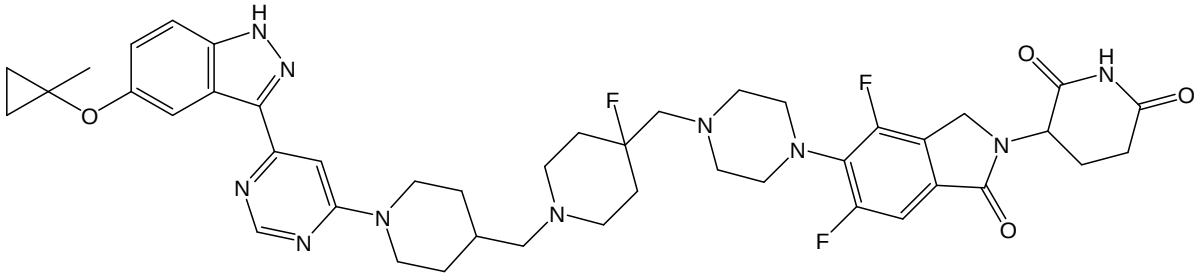
356		3-[4-metoxi-5-(4-{3-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]azetidin-1-il}piperidin-1-il)-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
357		3-[5-(5,5-difluoro-7-{2-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]etil}-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)-4-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
358		3-[4-fluoro-1-oxo-5-(4-{[(1r,4r)-4-[(4-{4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]piridin-2-il}piperazin-1-il)metil]ciclohexil]oxi}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona

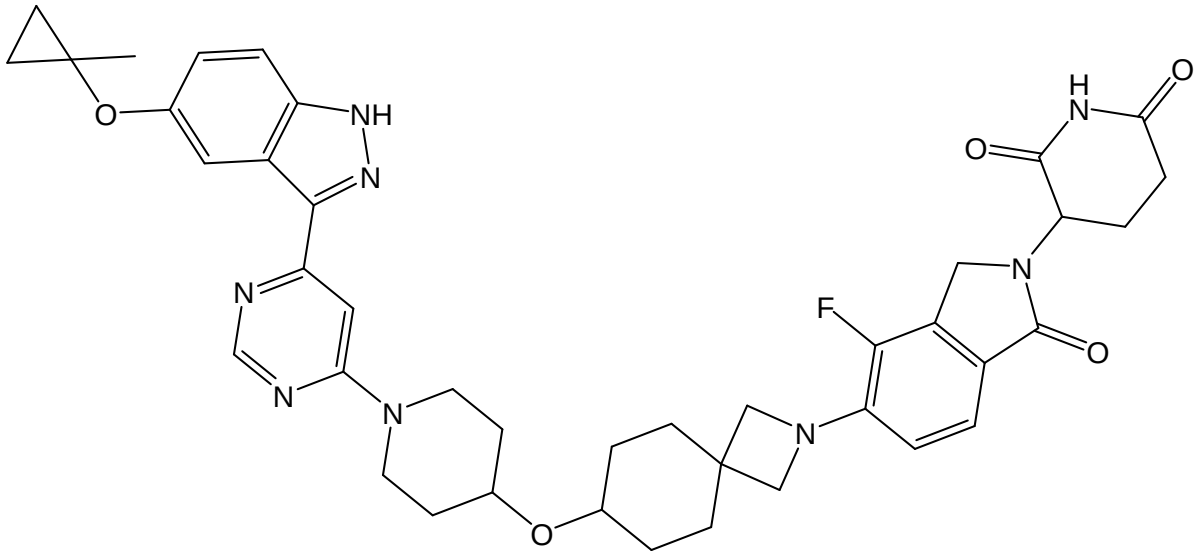
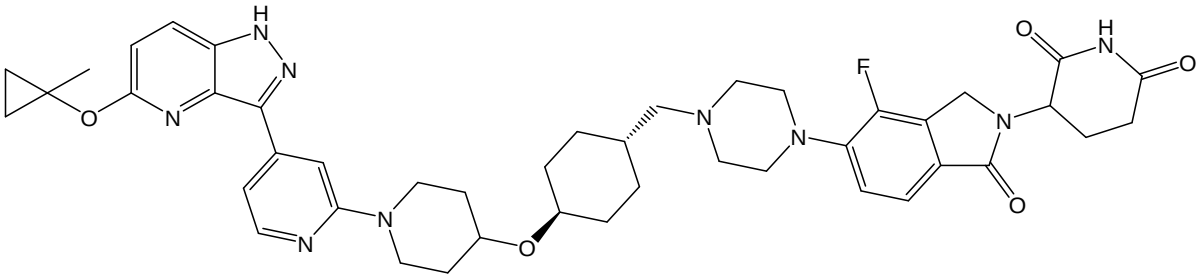
359		3-{5-[4-({4-[(1-{6-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]-3,3-dimetilpiperazin-1-il}metil)piperidin-1-il]-4-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
360		3-[4-metoxi-1-oxo-5-(4-{[(1r,4r)-4-[(4-{6-[6-fluoro-5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]ciclohexil]oxi}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
361		3-[5-(3,3-dimetil-4-{[(1r,4r)-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]ciclohexil]metil}piperazin-1-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona

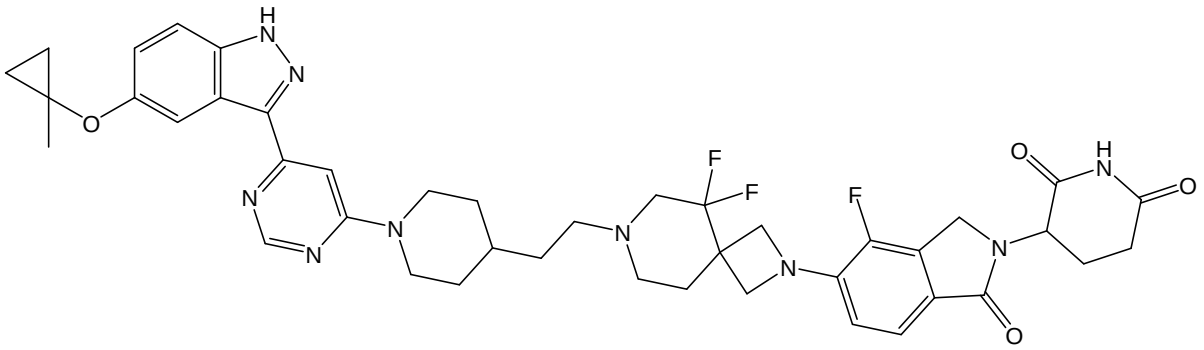
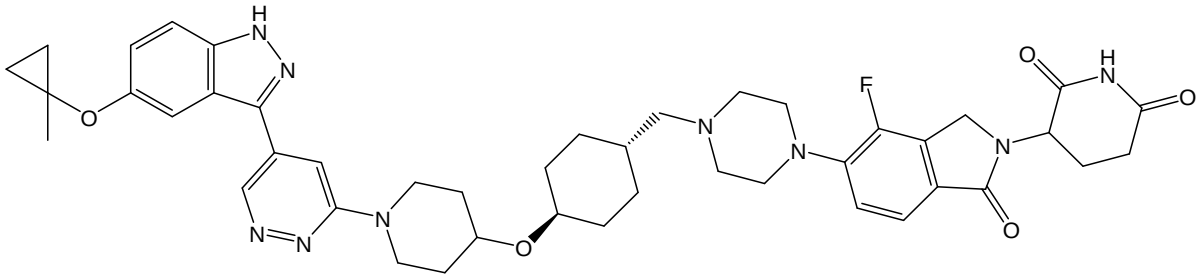
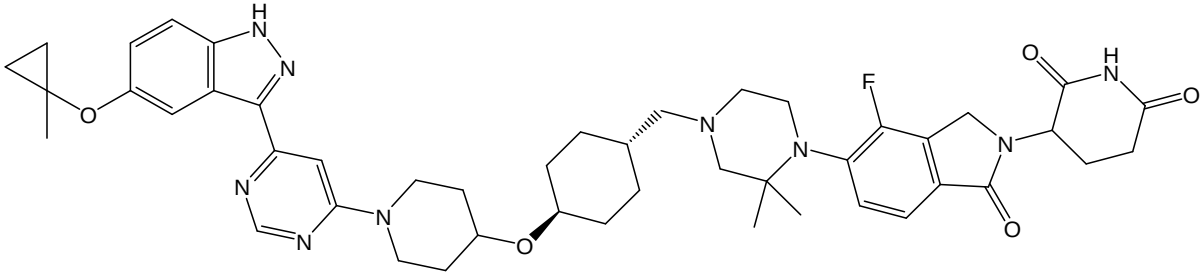
362		3-[5-(5,5-difluoro-7-{2-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]etil}-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
363		3-(5-{5,5-difluoro-7-[2-(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)etil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il}-4-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona
364		3-[5-(3,3-dimetil-4-{[(1r,4r)-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]ciclohexil]metil}piperazin-1-il)-4-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona

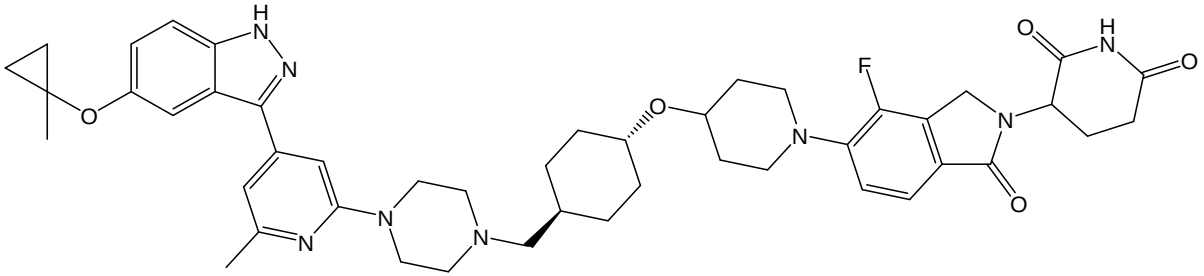
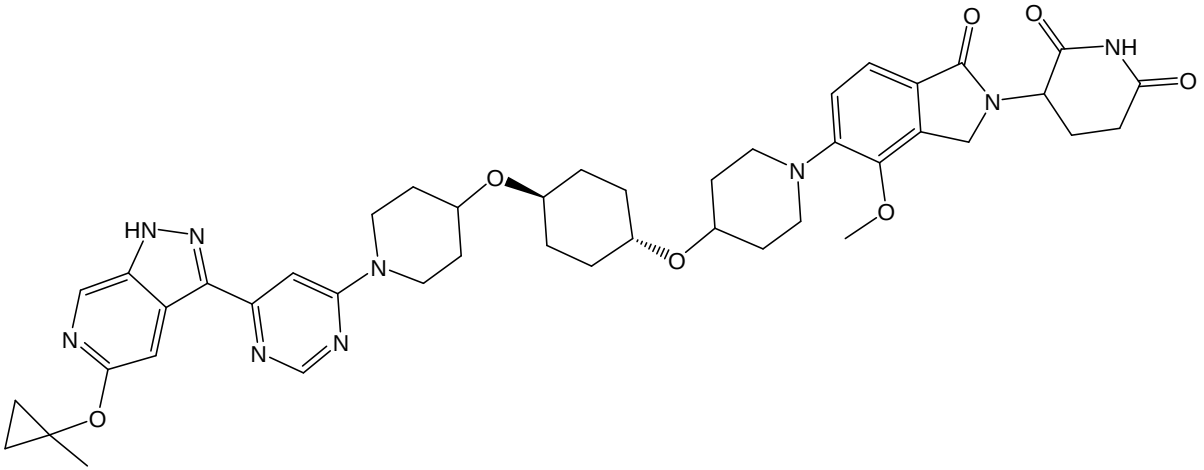
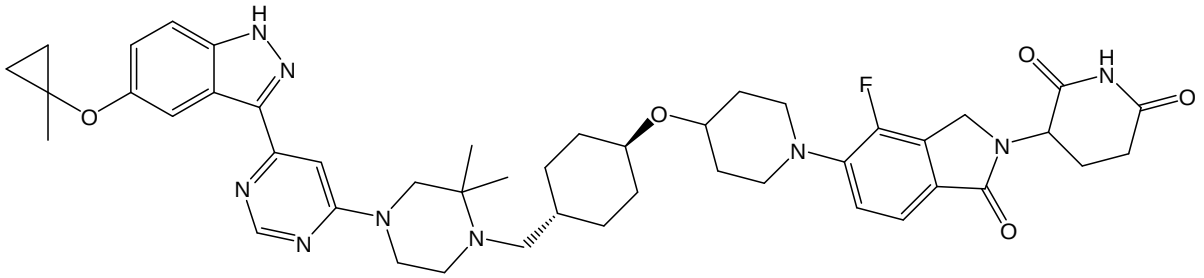
365		3-[4-fluoro-1-oxo-5-(4-{[(1r,4r)-4-[(4-{2-metil-6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]ciclohexil]oxi}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
366		3-[4-metoxi-1-oxo-5-(4-{[(1r,4r)-4-{[(2S)-2-metil-4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il]metil}ciclohexil]oxi}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
367		3-[4-metoxi-1-oxo-5-(4-{[(1r,4r)-4-[(4-{2-metil-6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]ciclohexil]oxi}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona

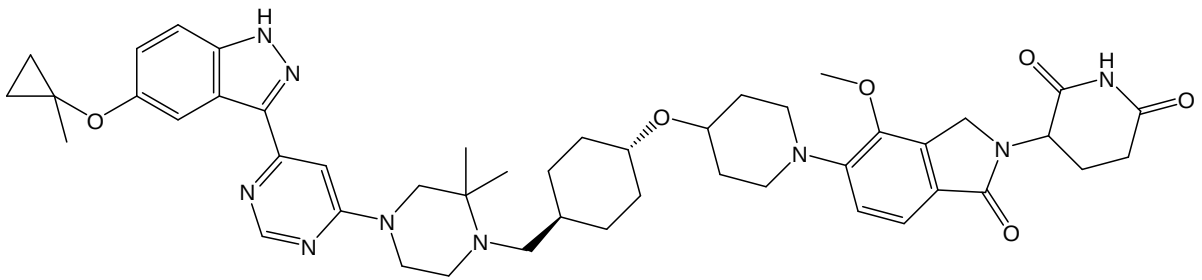
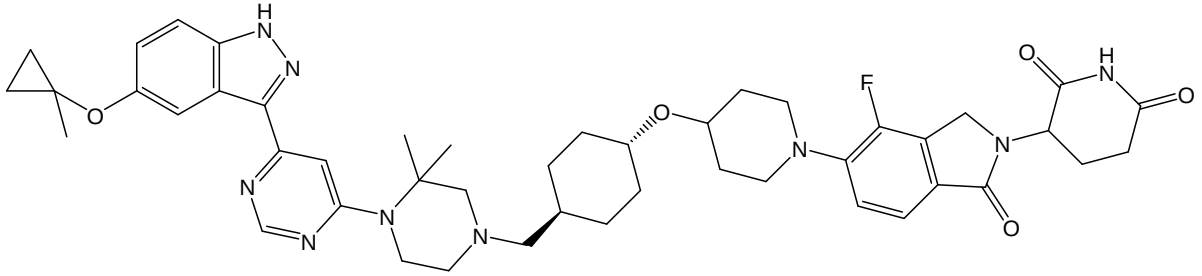
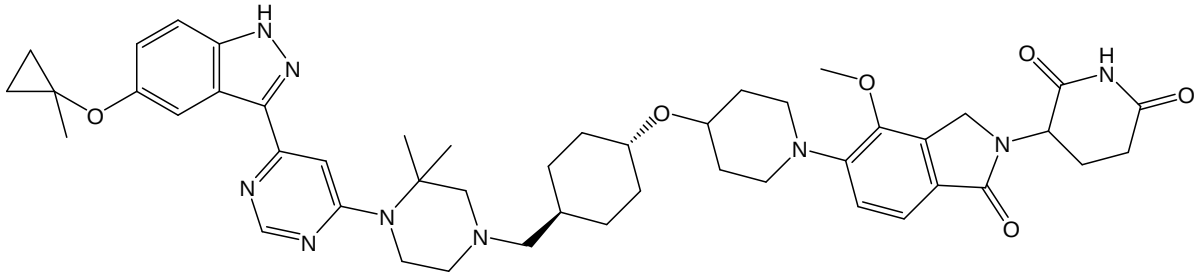
368		3-[6-fluoro-1-oxo-5-(4-{[(1r,4r)-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-2H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]ciclohexil]oxi}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidina-2,6-diona
369		3-{5-[4-({4-fluoro-1-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]-4-metoxi-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona
370		3-[4-cloro-1-oxo-5-(4-{[(1r,4r)-4-[(4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]ciclohexil]metil}piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona

371		3-[4-fluoro-1-oxo-5-(4-{[(1r,4r)-4-[(1-{6-metil-4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il]piridin-2-il}piperidin-4-il)oxi]ciclohexil]metil}piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
372		3-(4-fluoro-5-{7-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metoxi]-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidin-2,6-diona
373		3-{4,6-difluoro-5-[4-({4-fluoro-1-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)metil]piperidin-4-il}metil)piperazin-1-il]-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il}piperidin-2,6-diona

374		3-(4-fluoro-5-{7-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il}-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona
375		3-(4-fluoro-5-(4-(((1r,4r)-4-((1-(4-(5-(1-metilciclopropoxi)-1H-pirazolo[4,3-b]piridin-3-il)piridin-2-il)piperidin-4-il)oxi)ciclohexil)metil)piperazin-1-il)-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona

376		3-(5-{5,5-difluoro-7-[2-(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)etil]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il}-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona
377		3-[4-fluoro-1-oxo-5-(4-{[(1r,4r)-4-[(1-{5-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]piridazin-3-il}piperidin-4-il)oxi]ciclohexil]metil}piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
378		3-[5-(2,2-dimetil-4-{[(1r,4r)-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]ciclohexil]metil}piperazin-1-il)-4-fluoro-1-oxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona

379		3-[4-fluoro-1-oxo-5-(4-{[(1r,4r)-4-[(4-{6-metil-4-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]piridin-2-il}piperazin-1-il)metil]ciclohexil]oxi}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
380		3-[4-metoxi-1-oxo-5-(4-{[(1r,4r)-4-[(1-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il]pirimidin-4-il}piperidin-4-il)oxi]ciclohexil]oxi}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
381		3-[4-fluoro-1-oxo-5-(4-{[(1r,4r)-4-[(2,2-dimetil-4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]ciclohexil]oxi}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona

382		3-[4-metoxi-1-oxo-5-(4-{[(1r,4r)-4-[(2,2-dimetil-4-{6-[5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}piperazin-1-il)metil]ciclohexil]oxi}piperidin-1-il)-2,3-dihidro-1H-isoindol-2-il]piperidin-2,6-diona
383		3-(5-(4-(((1r,4r)-4-((3,3-dimetil-4-(6-(5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)oxi)piperidin-1-il)-4-fluoro-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona
384		3-(5-(4-(((1r,4r)-4-((3,3-dimetil-4-(6-(5-(1-metilciclopropoxi)-1H-indazol-3-il)pirimidin-4-il)piperazin-1-il)metil)ciclohexil)oxi)piperidin-1-il)-4-metoxi-1-oxoisoindolin-2-il)piperidin-2,6-diona

**o enantiómeros de esta.

Tabla 2. Degradación y caracterización de compuestos bifuncionales ilustrativos de la presente descripción

Ej. n.°	1H NMR	Peso en moles (Masa exacta)	Media Misa observada	*G2019S DC_{50} (nM)	**G2019S $D_{máx}$ (%)	*WT DC_{50} (nM)	**WT $D_{máx}$ (%)	*WT Endógeno DC_{50} (nM)	**WT Endógeno $D_{máx}$ (%)
52	^{1}H NMR: 400MHz, MeOD) *δ:* 8.67 - 8.59 (m, 1H), 8.16 - 8.06 (m, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.38 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.18 (m, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 1H), 5.08 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 4.25 - 4.17 (m, 2H), 4.11 - 4.01 (m, 2H), 3.52 - 3.39 (m, 1H), 3.09 - 2.89 (m, 9H), 2.89 - 2.79 (m, 3H), 2.78 - 2.60 (m, 5H), 2.57 - 2.48 (m, 1H), 2.15 - 1.86 (m, 9H), 1.62 - 1.58 (m, 3H), 1.41 - 1.35 (m, 2H), 1.24 - 1.15 (m, 3H), 1.06 - 0.96 (m, 2H), 0.82 - 0.72 (m, 2H).	847.01 (846.43)	847.6	A	B	A	B	B	A
53	^{1}H NMR: E (400MHz, MeOD) *δ:* 8.64 (s, 1H), 8.53 - 8.48 (m, 1H), 8.51 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.46 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J*=2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.09 (dd,	850.9 (850.41)7	851.6	A	B	A	B	N.D.	N.D.

	J=2.3, 9.1 Hz, 1H), 5.06 (br dd, *J*=5.4, 12.4 Hz, 1H), 4.07 (br d, *J*=13.3 Hz, 2H), 3.78 (br s, 4H), 3.02 (br t, *J*=11.7 Hz, 3H), 2.92 - 2.80 (m, 5H), 2.79 - 2.69 (m, 8H), 2.52 (br s, 1H), 2.61 - 2.44 (m, 2H), 2.61 - 2.44 (m, 1H), 2.29 (br s, 4H), 2.14 - 2.09 (m, 2H), 1.92 (br d, *J*=13.1 Hz, 3H), 1.73 (br d, *J*=10.6 Hz, 2H), 1.61 (s, 2H), 1.05 - 0.96 (m, 2H)								
54	^{1}H NMR: (400MHz, MeOD) *δ:* 8.66 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.06 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.10 - 4.02 (m, 2H), 3.89 - 3.81 (m, 4H), 3.25 - 3.11 (m, 6H), 3.01 (s, 2H), 2.94 - 2.82 (m, 6H), 2.80 - 2.69 (m, 6H), 2.54 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 2.02 - 1.87 (m, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.02 (s, 2H), 0.79 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H)	815.98 (815.42)	816.6	A	A	A	A	N.D.	N.D.

55	^{1}H NMR: (400 MHz, METANOL-d4) δ: 8.64 (s, 1H), 8.41 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 8.12 - 8.10 (m, 1H), 7.68 - 7.65 (m, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.44 - 7.42 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 7.10 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.09 - 5.04 (m, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 4H), 3.54 (br d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.14 - 2.97 (m, 10H), 2.82 - 2.58 (m, 11H), 2.46 - 2.39 (m, 2H), 2.14 - 2.07 (m, 1H), 1.91 (td, J = 1.6, 11.5 Hz, 3H), 1.61 (t, J = 0.9 Hz, 3H), 1.31 (td, J = 1.7, 11.1 Hz, 2H), 1.21 (td, J = 1.0, 6.3 Hz, 3H), 1.05 - 0.99 (m, 2H), 0.81 - 0.76 (m, 2H)	830.01 (829.44)	830.6	A	A	A	A	N.D.	N.D.
56	^{1}H NMR: (400 MHz, METANOL-*d*$_4$) δ: 8.65 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 0.38H), 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 5.10 - 5.04 (m, 1H), 4.28 - 4.14 (m, 2H), 4.13 - 4.03 (m, 2H),	843.99 (843.42)	844.7	A	A	A	A	N.D.	N.D.

	3.75 - 3.58 (m, 4H), 3.54 - 3.43 (m, 1H), 3.25 - 2.94 (m, 6H), 2.92 - 2.50 (m, 12H), 2.10 (ddt, J = 2.7, 4.9, 7.8 Hz, 1H), 1.88 - 1.75 (m, 4H), 1.61 (s, 3H), 1.26 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.06 - 0.98 (m, 2H), 0.82 - 0.75 (m, 2H)								
57	1H NMR: (400 MHz, METANOL-d4) δ: 8.70 - 8.63 (m, 1H), 8.14 - 8.09 (m, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 5.11 - 5.03 (m, 1H), 4.58 - 4.50 (m, 1H), 4.33 - 4.18 (m, 2H), 4.17 - 4.03 (m, 3H), 3.49 (br s, 1H), 3.27 - 3.18 (m, 2H), 3.15 - 2.98 (m, 5H), 2.96 - 2.81 (m, 2H), 2.79 - 2.59 (m, 5H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 1.94 - 1.75 (m, 6H), 1.72 - 1.54 (m, 6H), 1.31 - 1.15 (m, 5H), 1.07 - 0.97 (m, 2H), 0.86 - 0.72 (m, 2H)	843.00 (842.42)	843.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A
58	^{1}H NMR: (400MHz, CD_3OD) *δ:* 8.68 - 8.60 (m, 1H), 8.51 - 8.42 (m, 1H), 8.13 - 8.07 (m, 1H), 7.75 -	843.99 (843.42)	844.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	7.68 (m, 1H), 7.52 - 7.34 (m, 3H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 5.12 - 5.03 (m, 1H), 4.14 - 4.01 (m, 2H), 3.87 - 3.72 (m, 4H), 3.61 - 3.43 (m, 7H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 3.18 - 2.96 (m, 5H), 2.93 - 2.65 (m, 7H), 2.58 - 2.49 (m, 1H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 2.03 (s, 4H), 1.65 - 1.54 (m, 3H), 1.27 - 1.16 (m, 3H), 1.06 - 0.97 (m, 2H), 0.83 - 0.73 (m, 2H).								
59	^{1}H NMR: (400MHz, METANOL-d_4) δ 8.66 - 8.64 (m, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.11 - 8.06 (m, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 5.08 (dd, *J* = 5.4, 12.4 Hz, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 1H), 4.28 - 4.06 (m, 3H), 3.96 (br d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.65 - 3.44 (m, 6H), 3.16 - 3.07 (m, 2H), 2.96 - 2.80 (m, 6H), 2.78 - 2.62 (m, 5H), 2.56 - 2.49 (m, 2H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 2.04 - 1.84 (m, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.33 - 1.23 (m, 4H), 1.19 -	843.99 (843.42)	844.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A

	1.11 (m, 1H), 1.05 - 0.99 (m, 2H), 0.81 - 0.76 (m, 2H)								
60	^{1}H NMR: (400MHz, MeOD) *δ:* 8.64 - 8.55 (m, 1H), 8.12 - 8.02 (m, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 5.12 - 5.03 (m, 1H), 4.58 (br s, 2H), 3.54 - 3.45 (m, 4H), 3.44 - 3.38 (m, 2H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 3.10 - 2.98 (m, 2H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 2.79 - 2.63 (m, 6H), 2.37 - 2.26 (m, 2H), 2.16 - 2.04 (m, 3H), 1.99 - 1.83 (m, 5H), 1.67 - 1.61 (m, 3H), 1.61 - 1.54 (m, 1H), 1.33 - 1.19 (m, 4H), 1.09 - 0.98 (m, 4H), 0.82 - 0.75 (m, 2H).	815.98 (815.41)	816.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A
61	^{1}H NMR: (400MHz, METANOL-d_4) δ: 8.61 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.23 (dd, J = 2.3, 8.7 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 5.4, 12.4 Hz, 1H), 4.63 - 4.54 (m, 4H), 4.07	815.98 (815.41)	816.7	A	A	A	A	A	A

	(br d, J = 13.4 Hz, 2H), 3.68 - 3.53 (m, 1H), 3.41 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.20 (br d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.10 - 2.98 (m, 5H), 2.93 - 2.80 (m, 3H), 2.79 - 2.65 (m, 2H), 2.07 - 1.85 (m, 9H), 1.61 (s, 3H), 1.47 - 1.26 (m, 5H), 1.11 - 0.95 (m, 2H), 0.86 - 0.71 (m, 2H)								
62	^{1}H NMR: (400MHz, METANOL-d_4) *δ:* 8.62 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.09 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.23 (br d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 2.3, 9.1 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 5.4, 12.6 Hz, 1H), 4.59 (br s, 2H), 4.08 (br d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.93 - 3.81 (m, 2H), 3.62 (tt, J = 3.5, 7.2 Hz, 1H), 3.52 - 3.39 (m, 4H), 3.13 - 3.00 (m, 5H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.80 - 2.67 (m, 2H), 2.12 (tdd, J = 2.6, 5.3, 12.6 Hz, 1H), 1.96 - 1.80 (m, 8H), 1.69 - 1.55 (m, 5H), 1.38 - 1.30 (m, 3H), 1.06 - 1.02 (m, 2H), 0.82 - 0.78 (m,	829.96 (829.39)	830.6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A

	2H)								
63	^{1}H NMR: (400MHz, CD_3OD) *δ:* 8.60 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.66 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.34 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J*=2.4, 8.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J*=2.3, 9.1 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J*=5.4, 12.6 Hz, 1H), 4.04 (br d, *J*=12.9 Hz, 2H), 3.26 - 3.13 (m, 5H), 3.11 - 2.81 (m, 11H), 2.79 - 2.66 (m, 2H), 2.39 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 2.42 - 2.35 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 2.02 - 1.78 (m, 1H), 2.02 - 1.78 (m, 5H), 1.61 (s, 3H), 1.36 - 1.20 (m, 5H), 1.04 - 0.99 (m, 2H), 0.81 - 0.76 (m, 2H)	849.02 (848.38)	849.6	A	A	A	A	N.D.	N.D.
64	1H NMR: (400MHz, MeOD) δ: 8.64 (s, 1H), 8.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 3H), 5.09 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.48 - 4.31 (m, 2H), 4.29 - 4.14 (m, 2H), 3.95 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.44 (s, 1H), 3.35	833.03 (832.45)	833.7	A	A	A	A	A	A

	(d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.21 - 3.11 (m, 1H), 3.11 - 2.97 (m, 4H), 2.95 - 2.83 (m, 5H), 2.77 (td, J = 2.3, 15.5 Hz, 3H), 2.59 - 2.38 (m, 2H), 2.21 - 1.85 (m, 10H), 1.61 (s, 3H), 1.49 - 1.33 (m, 2H), 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.08 - 0.96 (m, 2H), 0.85 - 0.72 (m, 2H).								
65	1H NMR: (400MHz, MeOD) δ: 8.66 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.13 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.64 (br d, J=8.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.14 - 7.05 (m, 3H), 5.12 (br dd, J=5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.42 - 4.35 (m, 2H), 4.17 - 4.09 (m, 2H), 3.99 - 3.92 (m, 2H), 3.59 - 3.47 (m, 1H), 3.09 (br s, 8H), 2.94 - 2.77 (m, 9H), 2.72 - 2.67 (m, 1H), 2.62 - 2.57 (m, 1H), 2.49 (br s, 3H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 1.91 (br d, J=11.9 Hz, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.42 - 1.28 (m, 3H), 1.23 (br d, J=6.3 Hz, 3H), 1.06 - 1.01 (m, 2H), 0.83 - 0.77 (m, 2H)	816.02 (815.46)	816.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A
66	1H NMR: (400MHz, CD3OD) *δ:* 8.64 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.11 (d,	802.00 (801.44)	802.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A

	J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 2H), 7.15 - 7.01 (m, 3H), 5.09 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.44 - 4.32 (m, 2H), 3.98 - 3.88 (m, 2H), 3.80 (br d, J = 4.5 Hz, 4H), 3.17 - 2.99 (m, 6H), 2.91 - 2.66 (m, 14H), 2.52 - 2.36 (m, 3H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 1.96 - 1.81 (m, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.38 - 1.29 (m, 2H), 1.05 - 0.95 (m, 2H), 0.81 - 0.73 (m, 2H)								
67	1H NMR:(400MHz, DMSO) *δ:* 13.37 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.15 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.67 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*=15.4 Hz, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 7.06 (dd, *J*=2.4, 9.0 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J*=5.4, 12.9 Hz, 1H), 4.44 (d, *J*=9.6 Hz, 2H), 3.46 - 3.40 (m, 4H), 3.02 - 2.81 (m, 5H), 2.64 - 2.55 (m, 2H), 2.46 (s, 4H), 2.17 (d, *J*=6.1 Hz, 4H), 2.06 - 1.64 (m, 9H), 1.54 (s, 3H), 1.22 - 1.02 (m, 4H), 0.98 - 0.91 (m, 2H), 0.80 - 0.74 (m, 2H).	800.97 (800.41)	801.3	A	A	A	A	N.D.	N.D.

68	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.61 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.66 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.34 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J*=2.3, 8.3 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J*=2.3, 9.0 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J*=5.4, 12.5 Hz, 1H), 4.56 (br s, 5H), 4.06 (br d, *J*=12.6 Hz, 2H), 3.09 - 2.94 (m, 5H), 2.89 - 2.81 (m, 5H), 2.78 - 2.68 (m, 3H), 2.54 (br s, 4H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.92 (br d, *J*=13.9 Hz, 5H), 1.60 (s, 3H), 1.40 - 1.25 (m, 4H), 1.04 - 0.99 (m, 2H), 0.81 - 0.75 (m, 2H)	800.97 (800.41)	801.5	A	A	A	A	A	A
69	1H NMR: (400MHz, MeOD) *δ:* 8.62 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.67 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=11.4 Hz, 2H), 7.23 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 1H), 5.13 - 5.02 (m, 1H), 4.08 (d, *J*=12.5 Hz, 2H), 4.04 - 3.91 (m, 2H), 3.63 - 3.52 (m, 1H), 3.12 (d, *J*=11.0 Hz, 2H), 3.02 (q, *J*=13.5 Hz, 4H), 2.93 - 2.82 (m, 5H), 2.80 -	832.98 (832.42)	833.6	A	C	A	C	A	B

	2.65 (m, 4H), 2.61 - 2.52 (m, 2H), 2.28 (s, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.05 - 1.87 (m, 4H), 1.61 (s, 3H), 1.48 - 1.34 (m, 2H), 1.13 (d, *J*=6.1 Hz, 3H), 1.02 (s, 2H), 0.82 - 0.74 (m, 2H).								
70	*δ:* 8.64 (s, 1H), 8.10 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 3H), 7.28 (dd, *J*=2.1, 8.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J*=2.3, 9.1 Hz, 1H), 5.09 - 4.99 (m, 1H), 4.14 (d, *J*=11.5 Hz, 2H), 3.92 (d, *J*=13.3 Hz, 2H), 3.56 - 3.46 (m, 1H), 3.39 - 3.33 (m, 4H), 3.27 - 3.19 (m, 2H), 3.15 (d, *J*=12.8 Hz, 1H), 3.05 - 2.93 (m, 2H), 2.90 - 2.66 (m, 6H), 2.53 (s, 2H), 2.33 (d, *J*=13.1 Hz, 1H), 2.16 - 2.01 (m, 3H), 1.97 - 1.71 (m, 4H), 1.61 (s, 3H), 1.48 - 1.35 (m, 2H), 1.21 (d, *J*=6.3 Hz, 3H), 1.05 - 0.96 (m, 2H), 0.82 - 0.75 (m, 2H).	832.98 (832.42)	833.6	A	C	A	C	N.D.	N.D.
71	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.65 - 8.61 (m, 1H), 8.36 - 8.31 (m, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.43 -	832.98 (832.42)	833.6	A	C	A	B	N.D.	N.D.

	7.39 (m, 1H), 7.38 - 7.35 (m, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 5.11 - 5.04 (m, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 4H), 3.52 - 3.42 (m, 3H), 3.20 - 3.14 (m, 1H), 3.08 - 2.96 (m, 4H), 2.94 - 2.77 (m, 8H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 4H), 2.02 - 1.86 (m, 4H), 1.67 - 1.61 (m, 3H), 1.52 - 1.43 (m, 4H), 1.17 - 1.12 (m, 3H), 1.10 - 1.05 (m, 2H), 0.84 - 0.79 (m, 2H).								
72	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.63 - 8.59 (m, 1H), 8.17 - 8.12 (m, 1H), 7.71 - 7.66 (m, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.38 - 7.35 (m, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 5.11 - 5.03 (m, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 4H), 3.92 - 3.86 (m, 1H), 3.51 - 3.43 (m, 3H), 3.20 - 3.12 (m, 1H), 3.09 - 2.97 (m, 3H), 2.92 - 2.62 (m, 8H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.39 - 2.31 (m, 1H), 2.21 - 2.09 (m, 4H), 1.99 - 1.86 (m, 4H), 1.54 - 1.38 (m, 4H), 1.17 - 1.12 (m, 2H), 0.86 - 0.81 (m, 2H),	800.97 (800.41)	801.6	B	B	B	B	N.D.	N.D.

	0.77 - 0.72 (m, 2H).								
73	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) δ: 8.71 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.19 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.53 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.19 (dd, *J*=2.1, 9.0 Hz, 1H), 5.19 (dd, *J*=5.4, 12.4 Hz, 1H), 4.28 - 4.11 (m, 2H), 3.80 (br d, *J*=12.5 Hz, 2H), 3.70 (br d, *J*=8.4 Hz, 2H), 3.61 - 3.50 (m, 1H), 3.33 - 2.71 (m, 12H), 2.72 - 2.62 (m, 1H), 2.45 (br t, *J*=9.1 Hz, 1H), 2.29 (br dd, *J*=5.0, 12.8 Hz, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 2H), 2.25 - 2.17 (m, 1H), 2.03 (br d, *J*=11.5 Hz, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.67 - 1.50 (m, 4H), 1.41 - 1.35 (m, 1H), 1.24 (d, *J*=6.1 Hz, 3H), 1.14 - 1.08 (m, 2H), 0.90 - 0.84 (m, 1H)	832.98 (832.42)	833.7	A	C	A	C	N.D.	N.D.
74	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) δ: 8.62 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.11 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (dd, J = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 5.10 -	798.95 (798.40)	799.6	C	C	C	B	N.D.	N.D.

	5.02 (m, 1H), 4.03 (br d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.76 (br d, J = 7.9 Hz, 4H), 2.98 (br t, J = 11.9 Hz, 5H), 2.90 - 2.64 (m, 10H), 2.43 (br s, 2H), 2.13 - 2.04 (m, 3H), 1.88 (br d, J = 10.6 Hz, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.34 - 1.27 (m, 3H), 1.04 - 1.00 (m, 2H), 0.81 - 0.77 (m, 2H)								
75	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) δ: 8.60 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.52 (br s, 0.45H), 8.14 - 8.10 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.37 - 7.34 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 2H), 5.11 - 5.05 (m, 1H), 4.07 (td, J = 1.6, 12.9 Hz, 2H), 4.01 - 3.78 (m, 2H), 3.68 - 3.61 (m, 2H), 3.07 - 2.82 (m, 7H), 2.80 - 2.62 (m, 7H), 2.40 - 2.33 (m, 2H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 1.93 (td, J = 1.8, 11.7 Hz, 3H), 1.85 - 1.78 (m, 2H), 1.62 (t, J = 0.9 Hz, 3H), 1.32 (td, J = 1.5, 11.7 Hz, 3H), 1.06 - 1.00 (m, 2H), 0.96 - 0.86 (m, 1H), 0.84 - 0.77 (m, 2H)	798.95 (798.40)	799.6	A	A	A	A	N.D.	N.D.

76	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) δ: 8.64 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.11 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.38 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J*=2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J*=2.3, 9.1 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J*=5.4, 12.4 Hz, 1H), 4.11 (br d, *J*=13.3 Hz, 2H), 3.78 (br s, 4H), 3.57 (br s, 2H), 3.11 - 2.96 (m, 5H), 2.95 - 2.81 (m, 2H), 2.79 - 2.69 (m, 2H), 2.59 (br t, *J*=4.9 Hz, 4H), 2.35 (br d, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.18 (br s, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 3H), 1.92 (br d, *J*=12.1 Hz, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.56 - 1.36 (m, 4H), 1.04 - 0.99 (m, 2H), 0.81 - 0.75 (m, 2H)	800.97 (800.41)	801.7	A	B	A	C	N.D.	N.D.
77	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.62 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 2H), 7.29 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 5.11 - 5.04 (m, 1H), 4.62 - 4.52 (m, 2H), 4.11 - 4.02 (m, 2H),	818.96 (818.40)	819.7	A	C	A	B	A	B

	3.14 - 2.82 (m, 13H), 2.63 (d, J = 6.1 Hz, 6H), 2.15 - 1.98 (m, 3H), 1.92 (d, J = 13.1 Hz, 4H), 1.64 (s, 3H), 1.42 - 1.22 (m, 4H), 1.07 (s, 2H), 0.81 (d, J = 1.6 Hz, 2H).								
78	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.38 (s, 1H), 8.23 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.53 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 7.15 (dd, *J*=2.2, 9.1 Hz, 1H), 5.09 (br dd, *J*=5.5, 12.5 Hz, 1H), 4.45 - 4.37 (m, 2H), 4.13 - 4.05 (m, 2H), 3.10 - 2.96 (m, 8H), 2.89 (ddd, *J*=5.2, 14.1, 17.6 Hz, 4H), 2.80 - 2.70 (m, 5H), 2.62 (br s, 2H), 2.17 - 2.01 (m, 2H), 1.94 (br d, *J*=14.0 Hz, 4H), 1.62 (s, 3H), 1.47 - 1.22 (m, 5H), 1.09 - 1.01 (m, 2H), 0.85 - 0.77 (m, 2H)	799.98 (799.42)	800.6	A	B	A	B	N.D.	N.D.
79	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.65 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.12 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38 (d,	818.96 (818.40)	819.7	A	B	A	C	N.D.	N.D.

	J=2.3 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J*=2.4, 8.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J*=2.3, 9.0 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J*=5.4, 12.6 Hz, 1H), 4.11 (br d, *J*=13.3 Hz, 2H), 3.79 (br s, 4H), 3.28 (br d, *J*=9.8 Hz, 2H), 3.06 (br t, *J*=11.7 Hz, 2H), 3.01 - 2.91 (m, 2H), 2.90 - 2.81 (m, 3H), 2.81 - 2.62 (m, 9H), 2.27 - 2.09 (m, 4H), 1.95 (br d, *J*=13.6 Hz, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.49 - 1.36 (m, 2H), 1.06 - 0.99 (m, 2H), 0.83 - 0.76 (m, 2H)								
80	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.23 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 2H), 7.15 - 7.11 (m, 1H), 5.11 - 5.04 (m, 1H), 4.08 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 3.68 - 3.57 (m, 4H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 3.03 (t, J = 12.4 Hz, 4H), 2.91 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.88 - 2.82 (m, 1H), 2.79 - 2.64 (m, 8H), 2.27 - 2.19 (m, 2H), 2.16 - 2.03 (m, 3H), 1.94 (d, J = 13.5 Hz, 3H), 1.60 (s,	817.97 (817.41)	818.6	A	B	A	C	N.D.	N.D.

	3H), 1.46 - 1.34 (m, 2H), 1.07 - 1.00 (m, 2H), 0.82 - 0.76 (m, 2H).								
81	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) δ 8.47 - 8.46 (m, 1H), 8.21 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.24 - 7.20 (m, 2H), 7.12 (dd, *J* = 2.2, 9.1 Hz, 1H), 5.11 - 5.03 (m, 1H), 4.11 - 4.03 (m, 2H), 3.94 - 3.81 (m, 2H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 3.29 - 3.20 (m, 2H), 3.19 - 3.13 (m, 1H), 3.09 - 2.98 (m, 3H), 2.97 - 2.84 (m, 4H), 2.83 - 2.75 (m, 3H), 2.74 - 2.66 (m, 2H), 2.49 (s, 2H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 3H), 1.84 (br s, 4H), 1.60 (s, 3H), 1.44 - 1.34 (m, 2H), 1.16 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.06 - 1.01 (m, 2H), 0.81 - 0.76 (m, 2H)	831.99 (831.42)	832.4	A	C	A	C	N.D.	N.D.
82	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.49 (s, 1H), 8.23 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=9.1	817.97 (817.41)	818.6	B	B	B	B	N.D.	N.D.

	Hz, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 7.15 (dd, *J*=2.2, 9.1 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J*=5.4, 12.6 Hz, 1H), 4.42 (br d, *J*=13.0 Hz, 2H), 3.52 - 3.44 (m, 4H), 3.20 (br s, 2H), 3.08 - 2.99 (m, 2H), 2.94 - 2.83 (m, 3H), 2.81 - 2.68 (m, 9H), 2.64 (s, 1H), 2.23 - 2.07 (m, 4H), 2.02 - 1.85 (m, 4H), 1.62 (s, 3H), 1.47 - 1.34 (m, 2H), 1.08 - 1.02 (m, 2H), 0.84 - 0.78 (m, 2H)								
83	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.62 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 2.1, 8.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 2.3, 9.1 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 5.4, 12.6 Hz, 1H), 4.60 (br d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.50 - 3.43 (m, 4H), 3.30 - 3.24 (m, 2H), 3.06 (br t, J = 12.1 Hz, 2H), 3.00 - 2.89 (m, 2H), 2.89 - 2.80 (m, 3H), 2.79 - 2.70 (m, 6H), 2.69 - 2.62 (m, 2H), 2.25 - 2.13 (m, 3H), 2.12 - 1.97 (m,	818.96 (818.40)	819.7	A	A	A	B	N.D.	N.D.

	2H), 1.93 (br d, J = 13.4 Hz, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.36 - 1.26 (m, 2H), 1.05 - 0.98 (m, 2H), 0.82 - 0.74 (m, 2H)								
84	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) δ 8.73 - 8.63 (m, 1H), 8.52 - 8.45 (m, 1H), 8.18 - 8.09 (m, 1H), 7.73 - 7.63 (m, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 1H), 5.09 (br d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 2H), 3.88 (br d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 3.79 (br s, 4H), 3.47 - 3.38 (m, 2H), 3.04 (br t, *J* = 12.2 Hz, 4H), 2.84 - 2.68 (m, 6H), 2.10 - 1.91 (m, 7H), 1.61 (s, 3H), 1.46 - 1.23 (m, 5H), 1.02 (br s, 2H), 0.82 - 0.76 (m, 2H)	814.95 (814.39)	815.3	A	C	A	B	N.D.	N.D.
85	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) *δ:* 13.35 (br s, 1 H), 11.08 (s, 1 H), 8.25 (d, *J*=5.25 Hz, 1 H), 8.14 - 8.19 (m, 1 H), 7.64 (d, *J*=8.50 Hz, 1 H), 7.51 - 7.56 (m, 2 H), 7.30 (s, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.18 - 7.24 (m, 2 H), 7.07 - 7.12 (m, 1 H), 5.06	813.96 (813.40)	814.6	A	C	A	C	N.D.	N.D.

	(dd, *J*=12.88, 5.38 Hz, 1 H), 4.03 (br d, *J*=12.38 Hz, 2 H), 3.64 (br s, 8 H), 2.80 - 3.01 (m, 5 H), 2.54 - 2.68 (m, 3 H), 2.15 (br d, *J*=6.38 Hz, 2 H), 1.93 - 2.03 (m, 3 H), 1.78 (br d, *J*=12.13 Hz, 3 H), 1.62 (br d, *J*=1.75 Hz, 4 H), 1.54 (s, 3 H), 1.13 (q, *J*=10.38 Hz, 2 H), 0.96 - 1.03 (m, 2 H), 0.75 - 0.81 (m, 2 H).								
86	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) *δ:* 13.40 (br s, 1 H), 11.10 (s, 1 H), 8.65 (d, *J*=0.63 Hz, 1 H), 8.16 (d, *J*=1.88 Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.69 (d, *J*=8.50 Hz, 1 H), 7.51 (d, *J*=9.01 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.26 (br d, *J*=8.50 Hz, 1 H), 7.07 (dd, *J*=8.94, 2.31 Hz, 1 H), 5.08 (dd, *J*=12.88, 5.38 Hz, 1 H), 4.35 - 4.50 (m, 3 H), 4.04 (br d, *J*=12.26 Hz, 1 H), 3.43 - 3.46 (m, 7 H), 2.98 - 3.12 (m, 5 H), 2.86 - 2.93 (m, 1 H), 2.54 - 2.64 (m, 3 H), 2.21 (br d, *J*=6.25 Hz, 2 H), 1.99 - 2.07 (m, 1 H), 1.82 (br d, *J*=9.76 Hz, 2 H), 1.73 (br d,	814.95 (814.39)	815.6	A	B	A	B	N.D.	N.D.

	J=10.76 Hz, 3 H), 1.55 (s, 5 H), 1.06 (br d, *J*=10.88 Hz, 1 H), 0.88 - 0.97 (m, 3 H), 0.73 - 0.80 (m, 2 H).								
87	*δ:* 8.23 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 7.71 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.39 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.26 (dd, *J*=2.4, 8.6 Hz, 1H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 7.13 (dd, *J*=2.2, 9.1 Hz, 1H), 5.09 (br dd, *J*=5.5, 12.5 Hz, 1H), 4.57 (br d, *J*=13.3 Hz, 1H), 4.43 (br d, *J*=13.4 Hz, 2H), 4.23 - 4.15 (m, 1H), 3.53 - 3.48 (m, 4H), 3.23 - 3.06 (m, 4H), 2.90 - 2.83 (m, 1H), 2.80 - 2.69 (m, 3H), 2.67 - 2.62 (m, 4H), 2.33 (br d, *J*=6.9 Hz, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 2.02 - 1.90 (m, 3H), 1.88 - 1.82 (m, 4H), 1.62 (s, 3H), 1.26 - 1.10 (m, 2H), 1.08 - 1.04 (m, 2H), 0.83 - 0.79 (m, 2H)	813.96 (813.40)	814.6	A	C	A	C	N.D.	N.D.
88	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) *δ:* 13.25 - 13.48 (m, 1 H), 10.97 - 11.15 (m, 1 H), 8.55 - 8.68 (m, 1	813.96 (813.40)	814.6	B	B	B	C	N.D.	N.D.

	H), 8.10 - 8.22 (m, 1 H), 7.60 - 7.68 (m, 1 H), 7.46 - 7.54 (m, 1 H), 7.34 - 7.41 (m, 1 H), 7.27 - 7.32 (m, 1 H), 7.17 - 7.26 (m, 1 H), 7.02 - 7.10 (m, 1 H), 5.00 - 5.11 (m, 1 H), 4.28 - 4.55 (m, 3 H), 3.90 - 4.14 (m, 3 H), 2.79 - 3.20 (m, 8 H), 2.53 - 2.63 (m, 2 H), 1.95 - 2.05 (m, 1 H), 1.57 - 1.84 (m, 9 H), 1.53 - 1.56 (m, 3 H), 1.44 - 1.53 (m, 1 H), 1.10 - 1.21 (m, 4 H), 0.99 - 1.07 (m, 1 H), 0.92 - 0.98 (m, 2 H), 0.83 - 0.92 (m, 1 H), 0.72 - 0.81 (m, 2 H).								
89	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) δ: 8.23 - 8.16 (m, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.61 - 7.58 (m, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 5.11 - 5.02 (m, 1H), 4.61 - 4.49 (m, 1H), 4.45 - 4.36 (m, 2H), 4.19 - 4.10 (m, 1H), 4.08 - 3.98 (m, 2H), 3.18 - 2.94 (m, 6H), 2.92 - 2.80 (m, 1H), 2.78 - 2.59 (m, 3H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 1.90 - 1.69 (m,	812.97 (812.40)	813.6	B	C	B	C	N.D.	N.D.

	10H), 1.63 - 1.58 (m, 3H), 1.34 - 1.06 (m, 6H), 1.05 - 1.01 (m, 2H), 0.81 - 0.76 (m, 2H)								
90	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.63 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 5.10-5.04 (m, 1H), 4.65-4.50 (m, 4H), 4.20-4.05 (m, 3H), 3.85-3.70 (m, 4H), 3.20-3.00 (m, 4H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.79-2.75 (m, 1H), 2.74-2.65 (m, 2H), 2.64-2.55 (m, 4H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.90-1.75 (m, 5H), 1.60 (s, 3H), 1.15-1.05 (m, 1H), 1.05-0.95 (m, 2H), 0.80-0.70 (m, 2H).	814.95 (814.39)	815.3	A	B	A	C	N.D.	N.D.
91	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.25 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.52 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.38 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H),	813.96 (813.40)	814.6	A	B	A	B	N.D.	N.D.

	7.28 - 7.23 (m, 2H), 7.15 (dd, *J*=2.1, 9.0 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J*=5.5, 12.5 Hz, 1H), 4.56 (br d, *J*=13.0 Hz, 1H), 4.17 (br d, *J*=13.3 Hz, 1H), 4.10 (br d, *J*=10.5 Hz, 2H), 3.70 - 3.61 (m, 4H), 3.25 - 2.99 (m, 4H), 2.94 - 2.69 (m, 4H), 2.65 (br d, *J*=4.6 Hz, 4H), 2.34 (br d, *J*=6.8 Hz, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.92 - 1.80 (m, 5H), 1.62 (s, 3H), 1.38 - 1.09 (m, 2H), 1.08 - 1.03 (m, 2H), 0.84 - 0.78 (m, 2H)								
92	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) δ: 8.65 - 8.59 (m, 1H), 8.11 - 8.03 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 1H), 5.14 - 5.04 (m, 1H), 4.59 - 4.49 (m, 3H), 4.19 - 4.02 (m, 3H), 3.21 - 2.97 (m, 6H), 2.94 - 2.58 (m, 4H), 2.20 - 2.07 (m, 1H), 1.96 - 1.74 (m, 10H), 1.66 - 1.57 (m, 3H), 1.35 - 1.07 (m, 6H), 1.06 - 1.02 (m, 2H), 0.84 - 0.71 (m, 2H)	813.96 (813.40)	814.7	B	B	A	B	N.D.	N.D.

93	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.27 - 8.24 (m, 0.13H), 8.22 - 8.15 (m, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 7.30 - 7.19 (m, 2H), 7.17 - 7.10 (m, 1H), 5.18 - 4.99 (m, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 1H), 4.40 - 4.26 (m, 2H), 4.20 - 4.04 (m, 3H), 3.25 - 2.97 (m, 6H), 2.90 - 2.63 (m, 4H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.97 - 1.69 (m, 10H), 1.66 - 1.57 (m, 3H), 1.37 - 1.24 (m, 4H), 1.08 - 1.08 (m, 1H), 1.24 - 1.08 (m, 1H), 1.07 - 1.03 (m, 2H), 0.85 - 0.73 (m, 2H).	812.97 (812.40)	813.6	B	C	B	B	N.D.	N.D.
94	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.62 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.07 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 2H), 7.26 (dd, *J*=2.2, 8.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J*=2.3, 9.0 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J*=5.5, 12.5 Hz, 1H), 4.59 (br d, *J*=12.5 Hz, 2H), 4.10 (br d, *J*=13.0 Hz, 2H), 3.75 - 3.63 (m, 4H), 3.17 - 2.98 (m, 5H), 2.94 -	814.95 (814.39)	815.6	A	B	A	B	N.D.	N.D.

	2.67 (m, 4H), 2.62 - 2.50 (m, 4H), 2.37 (br d, *J*=6.8 Hz, 2H), 2.16 - 2.10 (m, 1H), 1.97 (br d, *J*=13.1 Hz, 2H), 1.90 - 1.81 (m, 4H), 1.63 (s, 3H), 1.33 - 1.22 (m, 2H), 1.07 - 1.02 (m, 2H), 0.82 - 0.78 (m, 2H)								
95	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.22 (s, 1H), 8.18 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 2.2, 9.1 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 5.4, 12.6 Hz, 1H), 4.41 - 4.32 (m, 2H), 4.08 (br d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.74 - 3.62 (m, 4H), 3.12 - 2.97 (m, 5H), 2.90 - 2.81 (m, 1H), 2.78 - 2.68 (m, 2H), 2.65 - 2.51 (m, 4H), 2.39 (br d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 3H), 1.87 - 1.75 (m, 4H), 1.61 (s, 3H), 1.40 - 1.27 (m, 2H), 1.07 - 1.01 (m, 2H), 0.82 - 0.77 (m, 2H)	813.96 (813.40)	814.6	A	B	A	B	N.D.	N.D.
96	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) *δ:* 13.55 - 13.38 (m, 1H), 11.08 (s,	832.94 (832.38)	833.6	A	B	A	B	N.D.	N.D.

	1H), 8.65 (s, 1H), 8.20 - 8.08 (m, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 1H), 7.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 1H), 5.11 - 4.98 (m, 1H), 4.19 - 4.10 (m, 1H), 4.10 - 4.01 (m, 2H), 3.95 - 3.80 (m, 1H), 3.76 - 3.59 (m, 4H), 3.15 - 2.86 (m, 5H), 2.84-2.50 (m, 9H), 2.06 - 1.83 (m, 3H), 1.76 - 1.57 (m, 6H), 1.54 (s, 3H), 0.94 (s, 2H), 0.77 (d, J = 1.8 Hz, 2H).								
97	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.22 - 8.15 (m, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 1H), 5.10 - 5.04 (m, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 1H), 4.13 - 4.04 (m, 2H), 4.04 - 3.96 (m, 1H), 3.79 - 3.61 (m, 4H), 3.53 - 3.42 (m, 1H), 3.14 - 3.00 (m, 4H), 2.92 - 2.65 (m, 9H), 2.17 - 1.99 (m, 3H), 1.91 - 1.68 (m, 6H), 1.60 (s, 3H), 1.07 - 1.00 (m, 2H), 0.83 -	831.95 (831.39)	832.6	A	C	A	B	N.D.	N.D.

	0.77 (m, 2H).								
98	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.43 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.70-7.65 (m, 2H), 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.25-7.15 (m, 2H), 7.10-7.00 (m, 1H), 5.15-5.00 (m, 1H), 4.90-4.85 (m, 1H), 4.35-4.20 (m, 2H), 4.15-4.00 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 2H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.90-2.60 (m, 10H), 2.55-2.40 (m, 4H), 2.20-1.80 (m, 7H), 1.62 (s, 3H), 1.45-1.25 (m, 4H), 1.10-1.00 (m, 2H), 0.85-0.75 (m, 2H).	799.98 (799.42)	800.7	D	N.D.	D	N.D.	N.D.	N.D.
99	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.18 - 8.14 (m, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.43 - 7.40 (m, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 1H), 7.23 - 7.19 (m, 1H), 7.17 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 5.10 - 5.02 (m, 1H), 4.36 - 4.25 (m, 2H), 4.10 - 4.00 (m, 2H), 3.06 - 2.66 (m, 15H), 2.58 - 2.43 (m, 4H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 1.99 - 1.82 (m, 6H), 1.57 (s, 3H), 1.40 - 1.25 (m,	817.97 (817.41)	819.4	C	C	C	C	N.D.	N.D.

	4H), 1.07 - 0.94 (m, 2H), 0.81 - 0.69 (m, 2H).								
100	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.20 - 8.17 (m, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 2H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 5.10 - 5.03 (m, 1H), 4.12 - 4.03 (m, 2H), 3.86 - 3.71 (m, 4H), 3.59 - 3.49 (m, 2H), 3.34 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.91 - 2.64 (m, 3H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 2.00 (s, 8H), 1.60 (s, 7H), 1.37 (s, 4H), 1.03 (s, 2H), 0.79 (d, J = 1.8 Hz, 2H).	801.95 (801.38)	802.6	B	B	B	C	N.D.	N.D.
101	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) *δ:* 13.26 - 13.44 (m, 1 H), 11.02 - 11.15 (m, 1 H), 8.61 - 8.67 (m, 1 H), 8.13 - 8.18 (m, 2 H), 7.63 - 7.72 (m, 1 H), 7.46 - 7.54 (m, 1 H), 7.32 - 7.42 (m, 2 H), 7.22 - 7.29 (m, 1 H), 7.04 - 7.14 (m, 1 H), 4.94 - 5.12 (m, 1 H), 3.62 - 3.72 (m, 4 H), 3.44 (br s, 4 H), 2.78 - 2.96 (m, 1 H), 2.55 (br d, *J*=1.63 Hz, 2 H),	800.97 (800.41)	801.5	A	C	B	B	N.D.	N.D.

	2.41 - 2.49 (m, 8 H), 2.12 - 2.19 (m, 4 H), 1.98 - 2.06 (m, 1 H), 1.78 - 1.87 (m, 4 H), 1.54 - 1.59 (m, 3 H), 1.45 - 1.53 (m, 2 H), 0.93 - 0.99 (m, 2 H), 0.86 - 0.92 (m, 3 H), 0.75 - 0.82 (m, 2 H)								
102	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.08 - 8.20 (m, 1 H), 7.57 - 7.65 (m, 1 H), 7.48 - 7.55 (m, 1 H), 7.43 (d, *J*=9.01 Hz, 1 H), 7.21 - 7.32 (m, 2 H), 7.13 - 7.20 (m, 2 H), 6.99 - 7.10 (m, 1 H), 4.91 - 5.06 (m, 1 H), 4.53 (s, 6 H), 3.48 - 3.63 (m, 4 H), 3.35 - 3.44 (m, 4 H), 2.74 - 2.85 (m, 1 H), 2.62 (br d, *J*=3.88 Hz, 2 H), 2.51 - 2.55 (m, 5 H), 2.16 - 2.28 (m, 4 H), 1.96 - 2.08 (m, 1 H), 1.75 - 1.89 (m, 4 H), 1.52 - 1.54 (m, 3 H), 1.18 - 1.24 (m, 2 H), 0.93 - 0.97 (m, 3 H), 0.65 - 0.77 (m, 2 H).	799.98 (799.42)	800.4	B	C	B	C	N.D.	N.D.
103	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) δ: 8.68 - 8.62 (m, 1H), 8.12 - 8.08 (m, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H),	814.95 (814.39)	815.7	A	B	A	B	N.D.	N.D.

	7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 1H), 5.08 (dd, *J* = 5.4, 12.4 Hz, 1H), 4.12 - 4.04 (m, 2H), 3.83 (br s, 4H), 3.50 - 3.43 (m, 2H), 3.38 - 3.35 (m, 1H), 3.07 - 2.96 (m, 2H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.80 - 2.77 (m, 1H), 2.80 - 2.70 (m, 1H), 2.66 (br t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.61 (br d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 2H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 4H), 1.85 - 1.76 (m, 2H), 1.65 - 1.61 (m, 3H), 1.61 - 1.50 (m, 1H), 1.46 - 1.26 (m, 3H), 1.07 - 1.00 (m, 2H), 0.85 - 0.78 (m, 2H)								
104	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.66 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.10 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J*=2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J*=2.3, 9.1 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J*=5.4, 12.6 Hz, 1H), 4.08 (br d, *J*=13.0 Hz, 2H), 3.83 (br s, 4H), 3.46 (br dd, *J*=3.9, 7.9 Hz, 2H),	814.95 (814.39)	815.6	A	C	A	B	N.D.	N.D.

	3.40 - 3.35 (m, 1H), 3.01 (br t, *J*=11.5 Hz, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.80 - 2.71 (m, 2H), 2.70 - 2.63 (m, 4H), 2.59 (br dd, *J*=3.7, 17.4 Hz, 1H), 2.46 - 2.39 (m, 2H), 2.25 (br s, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 4H), 1.80 (br d, *J*=11.5 Hz, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.60 - 1.53 (m, 1H), 1.46 - 1.30 (m, 3H), 1.08 - 1.01 (m, 2H), 0.83 - 0.77 (m, 2H)								
105	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) δ: 9.16 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.49 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 2.3, 9.1 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 5.4, 12.4 Hz, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 2H), 3.44 - 3.34 (m, 3H), 3.09 - 2.97 (m, 2H), 2.95 - 2.63 (m, 8H), 2.63 - 2.44 (m, 4H), 2.19 - 1.81 (m, 12H), 1.62 (s, 3H), 1.56 - 1.33 (m, 4H), 1.06 - 0.98 (m, 2H), 0.84 - 0.77 (m, 2H)	799.98 (799.42)	800.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	D	B

106	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.66 - 8.59 (m, 1H), 8.39 - 8.31 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 1H), 7.38 - 7.35 (m, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 5.10 - 5.04 (m, 1H), 4.11 - 4.04 (m, 2H), 4.04 - 3.92 (m, 2H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 3.19 - 3.10 (m, 3H), 3.03 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 2.94 - 2.66 (m, 11H), 2.59 - 2.50 (m, 2H), 2.26 - 2.18 (m, 1H), 2.14 - 2.01 (m, 3H), 1.99 - 1.88 (m, 3H), 1.67 - 1.60 (m, 3H), 1.43 - 1.28 (m, 2H), 1.18 - 1.11 (m, 3H), 1.10 - 1.04 (m, 2H), 0.85 - 0.77 (m, 2H).	850.97 (850.41)	851.6	A	C	A	C	N.D.	N.D.
107	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) δ: 8.63 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.09 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J=11.1 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.11 (dd, J=2.2, 9.1 Hz, 1H), 5.11 (dd, J=5.4, 12.5 Hz, 1H), 3.76 - 3.64 (m, 2H), 3.06 (br t, J=12.2 Hz, 2H), 2.99 - 2.65 (m, 14H), 2.60 - 2.45 (m, 4H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 2.05 (br s, 1H), 1.94 (br d, J=12.1	818.96 (818.40)	819.6	B	B	A	C	N.D.	N.D.

	Hz, 5H), 1.63 (s, 3H), 1.52 - 1.39 (m, 2H), 1.36 - 1.23 (m, 3H), 1.07 - 1.00 (m, 2H), 0.84 - 0.76 (m, 2H)								
108	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.64 - 8.58 (m, 1H), 8.10 - 8.03 (m, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 7.27 - 7.17 (m, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 1H), 5.10 - 5.02 (m, 1H), 4.19 - 4.10 (m, 2H), 3.86 - 3.71 (m, 4H), 3.58 - 3.42 (m, 4H), 3.30 - 3.21 (m, 2H), 2.92 - 2.65 (m, 3H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 2.05 - 1.91 (m, 8H), 1.61 (s, 7H), 1.43 - 1.32 (m, 4H), 1.06 - 0.98 (m, 2H), 0.82 - 0.74 (m, 2H).	802.93 (802.38)	803.6	B	C	B	B	N.D.	N.D.
109	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.62 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.11-7.08 (m, 3H), 5.10-5.07 (m, 1H), 4.44-4.34 (m, 2H), 4.11-4.05 (m, 2H), 3.98-3.95 (m, 2H), 3.57-3.42 (m, 3H), 3.20-3.14 (m, 1H), 3.01-2.87 (m, 8H),	801.01 (800.45)	801.7	A	B	A	B	N.D.	N.D.

	2.85-2.80 (m, 1H), 2.75-2.34 (m, 4H), 2.17-2.12 (m, 4H), 2.00-1.90 (m, 4H), 1.60 (s, 3H), 1.53-1.42 (m, 4H), 1.15-1.13 (m, 3H),1.03-1.00 (m, 2H), 0.79-0.76 (m, 2H).								
110	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.62 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.11-7.08 (m, 3H), 5.10-5.07 (m, 1H), 4.44-4.34 (m, 2H), 3.98-3.95 (m, 2H), 3.80-3.70 (m, 4H), 3.36-3.35 (m, 2H), 3.07-2.87 (m, 7H), 2.80-2.64 (m, 7H), 2.48-2.43 (m, 1H), 2.26-1.93 (m, 8H), 1.60 (s, 3H), 1.43-1.40 (m, 2H), 1.03-1.00 (m, 2H), 0.79-0.76 (m, 2H).	804.97 (804.42)	805.6	A	B	A	B	N.D.	N.D.
111	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.63 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 1H), 7.69 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.37 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J*=2.4, 8.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J*=2.3, 9.0 Hz, 1H), 5.07 (dd,	800.97 (800.41)	801.6	N.D.	N.D.	A	A	N.D.	N.D.

	J=5.4, 12.4 Hz, 1H), 4.11 (br d, *J*=12.8 Hz, 2H), 4.01 (br d, *J*=12.4 Hz, 2H), 3.79 - 3.65 (m, 1H), 3.59 (br s, 1H), 3.12 (br d, *J*=6.8 Hz, 2H), 3.10 - 3.01 (m, 3H), 2.98 (br s, 1H), 2.86 (td, *J*=4.3, 8.8 Hz, 2H), 2.80 - 2.72 (m, 3H), 2.71 - 2.65 (m, 2H), 2.46 (br s, 1H), 2.39 (dd, *J*=6.6, 12.4 Hz, 1H), 2.28 (br d, *J*=6.9 Hz, 1H), 2.15 - 2.08 (m, 2H), 1.93 (br d, *J*=11.9 Hz, 1H), 2.02 - 1.87 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.48 - 1.40 (m, 2H), 1.37 (d, *J*=6.5 Hz, 2H), 1.16 (d, *J*=6.3 Hz, 3H), 1.06 - 0.97 (m, 2H), 0.83 - 0.82 (m, 1H), 0.83 - 0.76 (m, 1H)								
112	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.61 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.08 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 3H), 5.09 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.56 (br d, J = 12.8 Hz, 2H), 4.46 - 4.28 (m, 2H), 3.93 (br d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.06 - 2.97 (m, 2H), 2.97 -	786.98 (786.43)	787.7	A	A	A	A	A	A

	2.65 (m, 12H), 2.58 - 2.42 (m, 5H), 2.14 (dtd, J = 2.4, 5.2, 12.7 Hz, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 1H), 1.95 - 1.80 (m, 5H), 1.61 (s, 3H), 1.39 - 1.17 (m, 4H), 1.04 - 0.98 (m, 2H), 0.80 - 0.74 (m, 2H)								
113	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.67 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 1H), 5.12 - 4.90 (m, 1H), 4.19 - 4.09 (m, 3H), 3.57 - 3.48 (m, 1H), 3.45 - 3.34 (m, 1H), 3.17 - 3.00 (m, 7H), 2.89 - 2.70 (m, 7H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.44 - 2.32 (m, 2H), 2.28 - 2.21 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 2H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.80 - 1.69 (m, 1H), 1.64 - 1.56 (m, 3H), 1.47 - 1.30 (m, 3H), 1.22 - 1.12 (m, 3H), 1.06 - 0.97 (m, 2H), 0.83 - 0.74 (m, 2H).	800.97 (800.41)	801.6	A	C	A	B	N.D.	N.D.
114	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.63 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.09 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=8.5 Hz,	786.94 (786.40)	787.6	N.D.	N.D.	A	B	N.D.	N.D.

	1H), 7.47 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.37 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.10 (dd, *J*=2.4, 9.0 Hz, 1H), 5.10 - 5.05 (m, 1H), 3.48 (br t, *J*=4.9 Hz, 4H), 3.30 - 3.25 (m, 2H), 3.19 - 3.04 (m, 5H), 2.89 - 2.80 (m, 2H), 2.77 (br s, 1H), 2.71 (br d, *J*=11.1 Hz, 3H), 2.75 - 2.59 (m, 4H), 2.54 (br d, *J*=7.4 Hz, 2H), 2.29 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 2.20 (br s, 1H), 2.13 - 2.06 (m, 1H), 1.94 (br d, *J*=12.0 Hz, 2H), 1.85 (br s, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.43 - 1.25 (m, 3H), 1.05 - 0.98 (m, 2H), 0.82 - 0.74 (m, 2H)								
115	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.66 - 8.59 (m, 1H), 8.13 - 8.05 (m, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.47 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 1H), 5.13 - 5.02 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.69 - 3.58 (m, 1H), 3.54 - 3.37 (m, 6H), 3.18 - 3.05 (m, 5H), 2.88 - 2.61 (m, 8H), 2.56 - 2.49 (m, 2H), 2.36 - 2.07 (m, 3H), 1.99 -	786.94 (786.40)	787.5	A	B	A	B	N.D.	N.D.

	1.90 (m, 2H), 1.89 - 1.77 (m, 1H), 1.66 - 1.57 (m, 3H), 1.43 - 1.27 (m, 2H), 1.06 - 0.97 (m, 2H), 0.85 - 0.73 (m, 2H).								
116	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.63 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.14 - 8.08 (m, 1H), 7.72 - 7.64 (m, 1H), 7.43 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 5.11 - 5.04 (m, 1H), 4.54 - 4.48 (m, 1H), 4.23 - 4.14 (m, 2H), 4.13 - 4.06 (m, 2H), 3.86 - 3.77 (m, 1H), 3.53 - 3.45 (m, 2H), 3.44 - 3.34 (m, 3H), 3.29 - 3.22 (m, 1H), 3.09 - 2.98 (m, 4H), 2.89 - 2.68 (m, 3H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.20 - 1.99 (m, 5H), 1.98 - 1.88 (m, 2H), 1.62 (s, 5H), 1.47 - 1.32 (m, 2H), 1.03 (s, 2H), 0.79 (d, J = 1.8 Hz, 2H).	787.92 (787.38)	788.6	A	C	A	B	N.D.	N.D.
117	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.62 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.54 - 7.31 (m, 3H), 7.28 - 7.16 (m, 1H), 7.15 - 7.01 (m, 1H), 5.12 - 5.03 (m, 1H),	787.92 (787.38)	788.6	A	C	A	C	N.D.	N.D.

	4.22 - 4.04 (m, 4H), 3.92 - 3.76 (m, 1H), 3.46 (s, 6H), 3.17 - 2.97 (m, 4H), 2.91 - 2.63 (m, 3H), 2.40 - 1.86 (m, 9H), 1.71 - 1.63 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.47 - 1.35 (m, 2H), 1.02 (s, 2H), 0.78 (d, J = 1.6 Hz, 2H).								
118	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.66 - 8.56 (m, 1H), 8.17 - 8.01 (m, 1H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 1H), 5.10 - 5.03 (m, 1H), 4.59 - 4.50 (m, 2H), 4.37 - 4.25 (m, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 2H), 3.72 - 3.61 (m, 1H), 3.29 - 3.20 (m, 2H), 3.10 - 2.97 (m, 2H), 2.94 - 2.56 (m, 7H), 2.52 - 2.37 (m, 2H), 2.22 - 2.07 (m, 2H), 2.06 - 1.78 (m, 6H), 1.61 (s, 5H), 1.26 (dt, J = 2.9, 12.5 Hz, 2H), 1.06 - 0.98 (m, 2H), 0.83 - 0.73 (m, 2H).	787.92 (787.38)	788.6	B	C	B	B	N.D.	N.D.
119	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.62 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.12 - 8.05 (m, 1H), 7.67 - 7.66 (m, 1H),	787.92 (787.38)	788	A	C	A	C	N.D.	N.D.

	7.69 - 7.65 (m, 1H), 7.50 - 7.39 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 5.12 - 5.02 (m, 1H), 4.68 - 4.54 (m, 3H), 4.53 - 4.46 (m, 1H), 3.88 - 3.71 (m, 3H), 3.49 - 3.35 (m, 3H), 3.30 - 3.23 (m, 2H), 3.12 - 3.00 (m, 4H), 2.89 - 2.68 (m, 3H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 2.20 - 2.07 (m, 3H), 2.02 (ddd, J = 3.5, 6.1, 9.3 Hz, 2H), 1.97 - 1.88 (m, 2H), 1.74 - 1.65 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.39 - 1.28 (m, 2H), 1.07 - 0.97 (m, 2H), 0.78 (d, J = 1.8 Hz, 2H)								
120	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.65 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.69 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=9.3 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J*=2.4, 8.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J*=2.3, 9.1 Hz, 1H), 5.08 (br dd, *J*=5.6, 12.3 Hz, 1H), 4.09 (br d, *J*=11.4 Hz, 2H), 3.80 (br s, 4H), 3.69 - 3.63 (m, 1H), 3.25 - 3.19 (m, 2H), 3.03 (br t, *J*=11.6 Hz, 2H),	800.92 (800.38)	801.7	A	B	A	B	A	B

	2.92 - 2.72 (m, 4H), 2.69 - 2.58 (m, 5H), 2.49 (br d, *J*=8.0 Hz, 2H), 2.28 (dd, *J*=6.3, 17.3 Hz, 1H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 2.02 (br s, 1H), 1.81 (br d, *J*=13.5 Hz, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.44 - 1.31 (m, 3H), 1.07 - 1.01 (m, 2H), 0.83 - 0.76 (m, 2H)								
121	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) δ = 8.71 - 8.56 (m, 1H), 8.15 - 8.04 (m, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 1H), 5.09 - 5.03 (m, 1H), 4.14 - 3.96 (m, 2H), 3.78 (br t, *J* = 5.0 Hz, 4H), 3.67 - 3.60 (m, 1H), 3.25 - 3.16 (m, 2H), 3.07 - 2.96 (m, 2H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.79 - 2.68 (m, 3H), 2.67 - 2.54 (m, 5H), 2.53 - 2.42 (m, 2H), 2.31 - 2.20 (m, 1H), 2.16 - 1.94 (m, 2H), 1.84 - 1.72 (m, 2H), 1.66 - 1.55 (m, 3H), 1.42 - 1.26 (m, 3H), 1.06 - 0.96 (m, 2H), 0.84 - 0.72 (m, 2H)	800.92 (800.38)	801.7	A	B	A	B	A	A
122	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:*	786.94	787.6	A	B	A	B	N.D.	N.D.

	8.64 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.43 - 7.40 (m, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 1H), 5.12 - 5.05 (m, 1H), 4.19 - 4.07 (m, 5H), 3.81 - 3.71 (m, 2H), 3.45 - 3.37 (m, 1H), 3.18 - 2.98 (m, 6H), 2.96 - 2.82 (m, 3H), 2.79 - 2.68 (m, 3H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 2.41 - 2.33 (m, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 1.97 - 1.88 (m, 1H), 1.88 - 1.80 (m, 2H), 1.64 - 1.59 (m, 3H), 1.46 - 1.35 (m, 2H), 1.23 - 1.16 (m, 3H), 1.06 - 0.99 (m, 2H), 0.82 - 0.76 (m, 2H).	(786.40)							
123	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ 13.40 (1H, s), 11.08 (1H, br s), 8.63 (1H, d, *J*=0.8 Hz), 8.15 (1H, d, *J*=2.0 Hz), 7.64 (1H, d, *J*=8.4 Hz), 7.50 (1H, d, *J*=9.0 Hz), 7.38 (1H, s), 7.30 (1H, d, *J*=1.6Hz), 7.22 (1H, dd, *J*=8.6, 2.0 Hz), 7.06 (1 H, dd, *J*=9.01, 2.25 Hz), 5.06 (1 H, dd, *J*=12.8, 5.4Hz), 4.93 (1H,	804.93 (804.39)	805.6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	C

	s), 4.81 (1 H, s), 4.24 (2H, br s), 4.03 (2 H, br d, *J*=12.8 Hz), 2.54-2.97 (13 H, m), 2.38-2.44 (1H, m), 2.29-2.35 (2H, m), 1.96-2.04 (1H, m), 1.76 (2H, br d, *J*=12.8 Hz), 1.60 (1H, br s), 1.54 (3H, s) 1.11-1.20 (2H, m), 1.00 (3H, br d, *J*=5.8 Hz), 0.91-0.96 (2H, m), 0.74-0.80 (2H, m).								
124	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) δ: 8.65 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 2.4, 8.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 2.3, 9.1 Hz, 1H), 5.11 - 5.04 (m, 1H), 3.84 (td, J = 2.4, 4.9 Hz, 4H), 3.56 - 3.48 (m, 4H), 2.91 - 2.75 (m, 10H), 2.74 - 2.67 (m, 5H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 1.95 - 1.86 (m, 6H), 1.61 (s, 3H), 1.06 - 0.97 (m, 2H), 0.81 - 0.76 (m, 2H)	784.92 (784.38)	785.6	B	C	A	C	N.D.	N.D.
125	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) δ: 8.67 - 8.63 (m, 1H), 8.29 (t, J = 1.1	772.91 (772.38)	773.6	A	B	A	B	N.D.	N.D.

	Hz, 1H), 8.13 - 8.09 (m, 1H), 7.72 (td, J = 1.1, 8.5 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 1H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 1H), 5.09 (dd, J = 5.6, 12.6 Hz, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 2H), 3.99 (ddd, J = 1.5, 9.0, 10.5 Hz, 2H), 3.55 - 3.45 (m, 4H), 3.25 - 3.01 (m, 6H), 2.95 - 2.82 (m, 2H), 2.81 - 2.71 (m, 4H), 2.70 - 2.62 (m, 4H), 2.16 - 2.02 (m, 2H), 1.91 - 1.82 (m, 2H), 1.62 (t, J = 0.9 Hz, 3H), 1.41 - 1.30 (m, 2H), 1.07 - 0.98 (m, 2H), 0.85 - 0.74 (m, 2H)								
126	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) δ: 8.63 - 8.59 (m, 1H), 8.24 (s, 0.2H), 8.08 - 8.04 (m, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 1H), 7.22 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 2.3, 9.1 Hz, 1H), 5.09 - 5.04 (m, 1H), 4.40 - 4.33 (m, 2H), 4.17 (td, J = 1.5, 15.1 Hz, 2H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 3.72 - 3.59 (m, 2H), 3.52 - 3.41 (m, 2H),	774.88 (774.35)	775.6	B	C	B	C	N.D.	N.D.

	3.29 - 3.22 (m, 2H), 2.91 - 2.66 (m, 3H), 2.28 (tt, J = 1.0, 5.7 Hz, 4H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 4H), 1.67 - 1.57 (m, 7H), 1.06 - 0.98 (m, 2H), 0.82 - 0.74 (m, 2H)								
127	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) δ: 8.22 - 8.16 (m, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.40 - 4.33 (m, 2H), 4.13 - 4.04 (m, 2H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 3.68 - 3.59 (m, 2H), 3.29 (br s, 4H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 2.78 - 2.66 (m, 2H), 2.31 - 2.25 (m, 4H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 2.02 - 1.94 (m, 4H), 1.69 - 1.61 (m, 4H), 1.61 - 1.57 (m, 3H), 1.06 - 1.01 (m, 2H), 0.82 - 0.76 (m, 2H)	773.89 (773.35)	774.6	B	C	B	C	N.D.	N.D.
128	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) *δ:* 13.83-12.91 (m, 1H), 11.23-10.87 (m, 1H), 8.17-8.15 (m, 1H), 8.15-8.14 (m, 1H), 7.68-7.61 (m, 1H), 7.58-7.55 (m, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.24-7.18	771.92 (771.39)	772.7	A	B	A	B	N.D.	N.D.

	(m, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 6.81-6.78 (m, 1H), 5.12-4.99 (m, 1H), 4.16-4.07 (m, 2H), 4.06-3.95 (m, 2H), 3.68 (s, 4H), 3.03-2.81 (m, 4H), 2.68-2.58 (m, 3H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.48-2.27 (m, 6H), 2.19-2.09 (m, 2H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.88-1.69 (m, 3H), 1.60-1.49 (m, 3H), 1.21-1.04 (m, 2H), 1.03-0.94 (m, 2H), 0.82-0.73 (m, 2H)								
129	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.49-13.30 (m, 1H), 11.17-10.94 (m, 1H), 8.68-8.51 (m, 1H), 8.25-8.07 (m, 2H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 6.96-6.92 (m, 1H), 5.17-4.96 (m, 1H), 4.27-4.10 (m, 2H), 4.09-3.97 (m, 2H), 3.80-3.65 (m, 2H), 3.05-2.80 (m, 5H), 2.6 -2.58 (m, 3H), 2.58-2.52 (m, 3H), 2.46-2.34 (m, 5H), 2.17-2.10 (m, 2H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.87-1.71 (m, 3H), 1.58-1.47 (m, 3H), 1.21-1.04	772.91 (772.38)	773.3	A	A	A	A	N.D.	N.D.

	(m, 2H), 1.00-0.87 (m, 2H), 0.8 - 0.70 (m, 2H)								
130	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.59 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.15 - 8.09 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 7.03 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.14 - 5.02 (m, 1H), 4.73 - 4.63 (m, 2H), 4.48 - 4.35 (m, 2H), 4.06 (s, 4H), 3.84 - 3.69 (m, 1H), 3.37 - 3.32 (m, 1H), 3.15 - 2.63 (m, 9H), 2.19 - 2.03 (m, 4H), 2.00 - 1.86 (m, 4H), 1.60 (s, 3H), 1.46 - 1.32 (m, 2H), 1.01 (s, 2H), 0.78 (d, J = 1.9 Hz, 2H).	773.90 (773.36)	774.6	A	B	A	B	A	A
131	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) δ = 8.63 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 2H), 5.06 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.37 - 4.18 (m, 4H), 4.03 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 3.05 - 2.85 (m,	790.90 (790.37)	791.3	A	A	A	A	A	A

	5H), 2.76 - 2.66 (m, 5H), 2.63 - 2.42 (m, 4H), 2.26 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.37 - 1.24 (m, 3H), 1.07 - 0.99 (m, 2H), 0.84 - 0.76 (m, 2H)								
132	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ = 13.35 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.48 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.08 (dd, *J* = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.05 (dd, *J* = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.25 - 3.96 (m, 7H), 3.01 - 2.83 (m, 7H), 2.70 - 2.66 (m, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.42 - 2.28 (m, 5H), 2.12 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.87 - 1.75 (m, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.13 (br d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.03 - 0.96 (m, 2H), 0.83 - 0.77 (m, 2H)	789.91 (789.38)	790.7	A	B	A	B	A	A
133	1H NMR: (400MHz, CDCl3) δ 8.60 - 8.56 (m, 1H), 8.39 - 8.36 (m, 1H), 8.08 - 8.04 (m, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 1H), 7.47 - 7.42 (m, 1H), 7.40 -	772.91 (772.38)	773.6	A	B	A	B	N.D.	N.D.

	7.35 (m, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 6.80 - 6.77 (m, 1H), 6.65 - 6.60 (m, 1H), 5.07 - 5.00 (m, 1H), 4.58 - 4.51 (m, 2H), 4.23 - 4.15 (m, 2H), 3.78 - 3.71 (m, 2H), 3.15 - 2.59 (m, 16H), 2.55 - 2.46 (m, 2H), 2.10 - 1.99 (m, 2H), 1.95 - 1.86 (m, 2H), 1.61 - 1.56 (m, 3H), 1.30 - 1.19 (m, 2H), 1.02 - 0.97 (m, 2H), 0.81 - 0.71 (m, 2H)								
134	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) δ = 8.63 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 7.11 (dd, *J* = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 5.2, 12.4 Hz, 1H), 4.63 (br d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 4.32 - 4.21 (m, 2H), 4.19 - 4.08 (m, 2H), 3.50 - 3.38 (m, 1H), 3.25 - 2.60 (m, 16H), 2.25 (td, *J* = 3.6, 7.6 Hz, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.93 (br d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.36 (dq, *J* = 3.6, 12.4 Hz,	790.90 (790.37)	791.6	A	B	A	B	N.D.	N.D.

	2H), 1.05 - 1.00 (m, 2H), 0.82 - 0.75 (m, 2H)								
135	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) δ: 8.69 - 8.60 (m, 1H), 8.16 - 8.07 (m, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.16 - 7.06 (m, 1H), 6.87 - 6.81 (m, 1H), 6.72 - 6.63 (m, 1H), 5.11 - 5.04 (m, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 2H), 3.84 - 3.73 (m, 6H), 3.23 - 3.12 (m, 1H), 3.04 - 2.88 (m, 4H), 2.88 - 2.75 (m, 2H), 2.75 - 2.57 (m, 9H), 2.15 - 2.04 (m, 3H), 1.95 - 1.76 (m, 2H), 1.65 - 1.59 (m, 3H), 1.08 - 0.99 (m, 2H), 0.84 - 0.75 (m, 2H)	790.90 (790.37)	791.6	A	B	A	C	N.D.	N.D.
136	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) *δ:* 13.44-13.38 (m, 1H), 11.14-11.02 (m, 1H), 8.67-8.60 (m, 1H), 8.19-8.11 (m, 1H), 7.69-7.62 (m, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.11-7.04 (m, 1H), 6.87-6.82 (m, 1H), 6.73-6.67 (m, 1H), 5.12-4.98 (m, 1H), 4.31-4.20 (m, 2H), 4.19-4.10 (m, 2H), 3.98-3.87 (m, 1H), 3.73-3.63 (m, 4H), 3.56-3.47	804.88 (804.35)	805.6	A	B	A	B	N.D.	N.D.

	(m, 2H), 3.04-2.81 (m, 3H), 2.65-2.57 (m, 6H), 2.56-2.51 (m, 2H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.97-1.83 (m, 2H), 1.82-1.60 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 3H), 0.99-0.90 (m, 2H), 0.81-0.73 (m, 2H)								
137	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.61 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 8.10 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J*=7.2, 8.3 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 2H), 7.33 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J*=2.3, 9.1 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J*=5.5, 12.4 Hz, 1H), 4.15 - 4.02 (m, 2H), 3.80 (br d, *J*=12.3 Hz, 2H), 3.50 - 3.40 (m, 2H), 3.16 (br dd, *J*=8.6, 13.0 Hz, 1H), 3.04 - 2.88 (m, 6H), 2.88 - 2.81 (m, 2H), 2.79 - 2.70 (m, 3H), 2.67 (br dd, *J*=4.0, 13.5 Hz, 2H), 2.58 - 2.50 (m, 1H), 2.34 (br s, 1H), 2.21 - 2.08 (m, 3H), 2.01 (br d, *J*=15.9 Hz, 1H), 1.91 (br d, *J*=12.9 Hz, 3H), 1.66 - 1.55 (m, 5H), 1.45 (br d, *J*=8.9 Hz, 2H), 1.14 (d, *J*=6.1 Hz, 3H), 1.05 - 0.98	814.99 (814.43)	815.6	A	A	A	A	B	A

	(m, 2H), 0.82 - 0.75 (m, 2H)								
138	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:*8.63 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.11 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.46 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.34 (dd, *J*=7.8, 14.9 Hz, 2H), 7.09 (dd, *J*=2.3, 9.1 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J*=5.5, 12.5 Hz, 1H), 4.25 - 4.12 (m, 2H), 3.78 (br d, *J*=12.4 Hz, 2H), 3.38 (br t, *J*=10.4 Hz, 1H), 3.27 - 3.23 (m, 1H), 3.09 (br dd, *J*=9.3, 13.1 Hz, 1H), 3.02 (br d, *J*=11.5 Hz, 1H), 2.97 - 2.79 (m, 5H), 2.77 (br d, *J*=2.4 Hz, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.70 (br d, *J*=3.9 Hz, 2H), 2.59 (br s, 1H), 2.54 - 2.36 (m, 4H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 1.89 (br d, *J*=12.6 Hz, 5H), 1.61 (s, 3H), 1.58 - 1.40 (m, 7H), 1.18 (d, *J*=6.3 Hz, 3H), 1.05 - 0.99 (m, 2H), 0.81 - 0.76 (m, 2H)	829.02 (828.44)	829.3	A	A	B	A	N.D.	N.D.
139	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) *δ:* 13.41 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 8.62 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H),	775.91 (775.38)	776.4	B	C	B	C	N.D.	N.D.

	8.14 (d, *J*=2.4Hz, 1H), 7.85-7.78 (m, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.45 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.07 (dd, *J*=2.4, 9.0 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J*=5.4, 12.8 Hz, 1H), 4.25 (t, *J*=5.6 Hz, 2H), 4.00 (d, *J*=10.1 Hz, 2H), 3.36-3.25 (m, 1H), 3.08-2.96 (m, 3H), 2.94-2.81 (m, 2H), 2.69-2.59 (m, 4H), 2.44-2.35 (m, 2H), 2.16 (q, *J*=10.4 Hz, 3H), 2.07-1.92 (m, 4H), 1.83 (d, *J*=12.4 Hz, 1H), 1.67 (d, *J*=12.0 Hz, 1H), 1.54 (s, 4H), 1.27-1.08 (m, 2H), 1.02 (d, *J*=6.0 Hz, 3H), 0.97-0.91 (m, 2H), 0.79-0.74 (m, 2H)								
140	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:*8.62 (s, 1H), 8.10 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 7.47 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 3H), 5.07 (dd, *J*=5.4, 12.4 Hz, 1H), 4.06 (d, *J*=10.8 Hz, 2H), 3.75 - 3.58 (m, 1H), 3.58 - 3.39 (m, 5H), 3.21 - 3.10 (m, 3H), 3.01 - 2.81 (m, 4H), 2.81 - 2.68 (m, 2H), 2.63 (dd, *J*=9.5, 13.1 Hz, 1H), 2.56	774.93 (774.40)	775.5	A	C	A	C	N.D.	N.D.

	(d, *J*=5.5 Hz, 1H), 2.33 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 2.21 - 2.03 (m, 5H), 1.98 (d, *J*=13.8 Hz, 1H), 1.90 - 1.79 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.54 - 1.34 (m, 2H), 1.12 (d, *J*=6.1 Hz, 3H), 1.06 - 0.99 (m, 2H), 0.82 - 0.75 (m, 2H).								
141	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) δ: 8.63 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.10 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J*=7.1, 8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 3H), 5.07 (dd, *J*=5.5, 12.5 Hz, 1H), 3.77 (br s, 4H), 3.53 (br d, *J*=11.4 Hz, 2H), 3.44 (br t, *J*=6.6 Hz, 2H), 3.14 - 3.07 (m, 2H), 2.97 - 2.66 (m, 5H), 2.57 (br t, *J*=4.8 Hz, 4H), 2.32 (br d, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.15 - 2.04 (m, 3H), 1.93 (br s, 1H), 1.89 - 1.80 (m, 2H), 1.78 - 1.71 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.45 (br d, *J*=11.3 Hz, 2H), 1.05 - 0.97 (m, 2H), 0.82 - 0.73 (m, 2H)	774.93 (774.40)	775.3	A	C	A	C	N.D.	N.D.
142	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.69-13.06 (m, 1H), 11.03(s, 1H), 8.62 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.23	760.94 (760.42)	761.5	B	C	C	C	N.D.	N.D.

	(s, 1H), 8.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.87-5.53 (m, 1H), 5.12 (dd, J = 4.2, 13.2 Hz, 1H), 4.28-4.07 (m, 2H), 4.05-3.92 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.17 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.08-2.81 (m, 5H), 2.69-2.57 (m, 2H), 2.47-2.36 (m,1H), 2.36-2.12 (m, 2H), 2.10-1.93 (m, 4H), 1.88-1.73 (m, 3H), 1.67 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 1.54 (s, 4H), 1.24-1.06 (m, 2H), 1.02 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.98-0.90 (m, 2H), 0.80-0.74 (m, 2H)								
143	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.63 (s, 1H), 8.56 - 8.54 (m, 1H), 8.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.16 (dd, *J* = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 3.77 (br s, 4H), 3.29 (br d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.08 -	760.94 (760.42)	761.7	B	B	B	C	N.D.	N.D.

	3.01 (m, 2H), 2.91 (dd, *J* = 5.2, 13.4 Hz, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 2H), 2.59 - 2.53 (m, 4H), 2.50 - 2.45 (m, 2H), 2.28 (br d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.23 - 2.12 (m, 3H), 1.90 - 1.82 (m, 2H), 1.69 (br s, 5H), 1.61 (s, 3H), 1.32 - 1.29 (m, 2H), 1.04 - 1.00 (m, 2H), 0.81 - 0.75 (m, 2H)								
144	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) δ = 8.49 (s, 1H), 8.26 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 1H), 7.59 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.51 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.14 (dd, *J*=2.0, 9.0 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J*=5.5, 12.4 Hz, 1H), 3.86 - 3.73 (m, 6H), 3.63 - 3.50 (m, 4H), 3.43 (br d, *J*=11.1 Hz, 2H), 3.20 (br d, *J*=7.9 Hz, 2H), 2.99 - 2.58 (m, 11H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 2.05 - 1.84 (m, 5H), 1.70 (br s, 1H), 1.64 - 1.39 (m, 7H), 1.07 - 0.99 (m, 2H), 0.84 - 0.75 (m, 2H)	842.01 (841.43)	842.6	B	B	B	B	N.D.	N.D.
145	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.62 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.10 (d,	801.01 (800.45)	801.7	A	B	A	C	N.D.	N.D.

	J = 1.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 1.1, 7.4 Hz, 1H), 7.12 - 7.07 (m, 1H), 5.16 (dd, J = 5.3, 13.4 Hz, 1H), 4.60 (br s, 2H), 4.56 - 4.41 (m, 2H), 4.19 - 4.06 (m, 2H), 3.42 (br d, J = 4.5 Hz, 2H), 3.19 - 3.12 (m, 1H), 3.09 - 2.87 (m, 4H), 2.86 - 2.74 (m, 3H), 2.68 - 2.60 (m, 1H), 2.59 - 2.48 (m, 2H), 2.46 - 2.26 (m, 3H), 2.24 - 2.09 (m, 3H), 1.98 - 1.88 (m, 3H), 1.85 - 1.73 (m, 2H), 1.62 (s, 4H), 1.50 - 1.30 (m, 4H), 1.15 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.05 - 0.99 (m, 2H), 0.82 - 0.75 (m, 2H)								
146	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) δ: 8.63 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.10 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 1H), 7.49 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (dd, *J*=7.9, 13.8 Hz, 2H), 7.12 (dd, *J*=2.3, 9.1 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J*=5.5, 12.3 Hz, 1H), 3.81 (br d, *J*=10.5 Hz, 2H), 3.07 (br t, *J*=11.7 Hz, 4H), 3.00 - 2.79 (m, 10H), 2.75 (br s, 2H), 2.72 - 2.65	800.97 (800.41)	801.6	N.D.	N.D.	B	B	N.D.	N.D.

	(m, 1H), 2.71 (br s, 1H), 2.57 (br s, 2H), 2.18 - 2.11 (m, 1H), 1.94 (br s, 5H), 1.63 (s, 3H), 1.56 (br d, *J*=10.9 Hz, 2H), 1.36 - 1.23 (m, 1H), 1.36 - 1.23 (m, 1H), 1.36 - 1.23 (m, 1H), 1.06 - 1.01 (m, 2H), 0.84 - 0.76 (m, 2H)								
147	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.61 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 2.3, 9.1 Hz, 1H), 5.16 (dd, J = 5.2, 13.3 Hz, 1H), 4.62 - 4.52 (m, 2H), 4.51 - 4.42 (m, 2H), 3.42 (br d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.10 - 2.77 (m, 14H), 2.70 - 2.61 (m, 2H), 2.59 - 2.45 (m, 3H), 2.18 (dtd, J = 2.4, 5.2, 12.7 Hz, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.97 - 1.84 (m, 5H), 1.61 (s, 3H), 1.49 - 1.37 (m, 2H), 1.34 - 1.19 (m, 2H), 1.04 - 0.99 (m, 2H), 0.82 - 0.76 (m, 2H)	786.98 (786.43)	787.7	A	A	A	A	N.D.	N.D.
148	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.73 (s, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 3H),	850.97 (850.41)	851.6	B	B	B	C	N.D.	N.D.

	5.12 (dd, *J*=5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.30 (br s, 4H), 3.91 - 3.75 (m, 4H), 3.64 - 3.45 (m, 2H), 3.32 - 3.26 (m, 2H), 3.20 - 3.09 (m, 4H), 3.00 (br t, *J*=11.7 Hz, 2H), 2.95 - 2.50 (m, 5H), 2.33 - 2.08 (m, 5H), 2.07 - 1.93 (m, 4H), 1.72 - 1.64 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.11 - 1.05 (m, 2H), 0.87 - 0.82 (m, 2H)								
149	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.68 (s, 1H), 8.13 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.67 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.36 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J*=2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J*=2.2, 9.1 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J*=5.5, 12.5 Hz, 1H), 4.48 (d, *J*=11.9 Hz, 1H), 4.33 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 4.10 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.86 - 3.66 (m, 5H), 3.21 – 2.63 (m, 13H), 2.14 - 1.64(m, 7H), 1.73 - 1.64 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.07 - 0.99 (m, 2H), 0.82 - 0.74 (m, 2H).	803.92 (803.38)	804.6	B	B	B	B	N.D.	N.D.
150	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.68 (s, 1H), 8.13 (d, *J*=1.8 Hz,	803.92 (803.38)	804.3	A	B	A	B	N.D.	N.D.

	1H), 7.67 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.36 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J*=2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J*=2.2, 9.1 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J*=5.5, 12.5 Hz, 1H), 4.48 (d, *J*=11.9 Hz, 1H), 4.33 (d, *J*=13.6 Hz, 1H), 4.10 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.86 - 3.66 (m, 5H), 3.21 – 2.63 (m, 13H), 2.14 - 1.64(m, 7H), 1.73 - 1.64 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.07 - 0.99 (m, 2H), 0.82 - 0.74 (m, 2H).								
151	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) δ: 8.43 (s, 1H), 8.27 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.59 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 7.51 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 2H), 7.29 (d, *J*=5.3 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J*=2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J*=2.1, 9.1 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J*=5.4, 12.4 Hz, 1H), 4.08 (br d, *J*=13.0 Hz, 2H), 3.86 - 3.80 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.64 (br d, *J*=8.3 Hz, 2H), 3.58 - 3.52 (m, 2H), 3.44 (br d, *J*=11.8 Hz, 2H), 3.29 - 3.23 (m, 2H), 3.03	842.01 (841.43)	842.6	A	B	A	B	N.D.	N.D.

	(br t, *J*=11.9 Hz, 2H), 2.91 - 2.63 (m, 9H), 2.17 - 2.04 (m, 2H), 2.02 - 1.86 (m, 4H), 1.72 (br s, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.54 - 1.33 (m, 4H), 1.07 - 1.00 (m, 2H), 0.83 - 0.77 (m, 2H)								
152	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) δ: 8.66 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.12 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.10 (dd, *J*=2.2, 9.1 Hz, 1H), 6.98 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J*=2.1, 8.6 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J*=5.3, 12.4 Hz, 1H), 4.43 (br d, *J*=12.8 Hz, 1H), 4.30 (br d, *J*=12.6 Hz, 1H), 4.10 - 4.02 (m, 1H), 3.82 (br d, *J*=6.8 Hz, 1H), 3.74 - 3.63 (m, 2H), 3.61 - 3.53 (m, 1H), 3.48 - 3.42 (m, 1H), 3.20 - 3.07 (m, 3H), 3.04 - 2.79 (m, 10H), 2.78 - 2.64 (m, 5H), 2.45 - 2.34 (m, 1H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.87 - 1.73 (m, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.05 - 0.97 (m, 2H), 0.82 - 0.74 (m, 2H)	802.94 (802.39)	803.6	A	C	A	C	N.D.	N.D.
153	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) δ: 8.66 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.66 (d,	802.94 (802.39)	803.6	A	C	A	C	N.D.	N.D.

	J=8.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 2H), 7.34 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J*=2.2, 8.7 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J*=2.3, 9.0 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J*=5.4, 12.6 Hz, 1H), 4.43 (br d, *J*=11.9 Hz, 1H), 4.31 (br d, *J*=13.9 Hz, 1H), 4.05 (br d, *J*=11.6 Hz, 3H), 3.81 (br s, 1H), 3.74 - 3.64 (m, 1H), 3.19 - 3.12 (m, 1H), 3.00 (br t, *J*=11.9 Hz, 2H), 2.91 - 2.58 (m, 14H), 2.40 (br s, 2H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.91 (br d, *J*=12.0 Hz, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.32 (br d, *J*=11.1 Hz, 2H), 1.06 - 0.99 (m, 2H), 0.82 - 0.75 (m, 2H)								
154	1H NMR: (400MHz, CDCl3) *δ:* 8.72 - 8.64 (m, 1H), 8.17 - 8.09 (m, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 5.12 - 5.06 (m, 1H), 4.46 - 4.38 (m, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 1H), 4.07 - 4.06 (m, 1H), 4.12 - 4.00 (m, 3H), 3.74 - 3.60 (m, 2H), 3.19 - 2.97 (m, 8H), 2.94 - 2.63 (m, 8H),	816.96 (816.41)	817.6	A	B	A	B	N.D.	N.D.

	2.49 - 2.40 (m, 2H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 5H), 1.61 (s, 3H), 1.38 - 1.26 (m, 2H), 1.06 - 1.00 (m, 2H), 0.83 - 0.75 (m, 2H).								
155	1H NMR: (400MHz, CDCl3) *δ:* 8.72 - 8.64 (m, 1H), 8.17 - 8.09 (m, 1H), 7.70 - 7.64 (m, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 5.12 - 5.06 (m, 1H), 4.46 - 4.38 (m, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 1H), 4.07 - 4.06 (m, 1H), 4.12 - 4.00 (m, 3H), 3.74 - 3.60 (m, 2H), 3.19 - 2.97 (m, 8H), 2.94 - 2.63 (m, 8H), 2.49 - 2.40 (m, 2H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 2.00 - 1.85 (m, 5H), 1.61 (s, 3H), 1.38 - 1.26 (m, 2H), 1.06 - 1.00 (m, 2H), 0.83 - 0.75 (m, 2H).	816.96 (816.41)	817.6	A	B	A	B	N.D.	N.D.
156	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) δ: 8.67 (s, 1H), 8.19 (s, 0.3H), 8.11 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.53 - 7.41 (m, 2H), 7.35 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J*=2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J*=2.3, 9.1 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J*=5.4, 12.6 Hz,	802.94 (802.39)	803.5	A	C	A	B	N.D.	N.D.

	1H), 4.06 (br d, *J*=13.1 Hz, 2H), 4.01 - 3.81 (m, 6H), 3.80 - 3.70 (m, 1H), 3.08 - 2.91 (m, 8H), 2.85 - 2.71 (m, 5H), 2.52 - 2.32 (m, 3H), 2.19 - 1.86 (m, 5H), 1.61 (s, 3H), 1.33 (q, *J*=11.3 Hz, 2H), 1.06 - 0.97 (m, 2H), 0.83 - 0.72 (m, 2H)								
157	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) δ: 8.65 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J*=2.3, 8.7 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J*=2.3, 9.0 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J*=5.4, 12.6 Hz, 1H), 4.06 (br d, *J*=12.6 Hz, 2H), 3.96 - 3.78 (m, 6H), 3.77 - 3.68 (m, 1H), 3.01 (br t, *J*=12.1 Hz, 2H), 2.94 (br d, *J*=11.8 Hz, 1H), 2.90 - 2.86 (m, 1H), 2.82 (br d, *J*=3.0 Hz, 4H), 2.78 - 2.69 (m, 4H), 2.65 - 2.58 (m, 1H), 2.37 (br d, *J*=6.5 Hz, 2H), 2.31 - 2.21 (m, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 2.05 - 1.88 (m, 4H), 1.61 (s, 3H), 1.39 - 1.24 (m, 2H), 1.05 - 0.98 (m, 2H),	802.94 (802.39)	803.6	A	A	A	B	N.D.	N.D.

	0.82 - 0.75 (m, 2H)								
158	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) δ: 8.65 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J*=2.4, 8.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J*=2.3, 9.0 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J*=5.4, 12.6 Hz, 1H), 4.05 (br d, *J*=11.4 Hz, 3H), 3.90 (br d, *J*=6.8 Hz, 1H), 3.83 (br s, 3H), 3.80 - 3.71 (m, 1H), 3.27 - 3.15 (m, 2H), 3.05 - 2.96 (m, 2H), 2.90 (br d, *J*=4.4 Hz, 2H), 2.83 - 2.62 (m, 12H), 2.47 (br t, *J*=10.6 Hz, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.87 (br d, *J*=12.8 Hz, 2H), 1.69 - 1.63 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.43 - 1.30 (m, 2H), 1.06 - 0.97 (m, 2H), 0.82 - 0.74 (m, 2H)	816.96 (816.41)	817.5	A	A	A	A	N.D.	N.D.
159	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.62 (d, *J*=0.9 Hz, 1H), 8.10 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.67 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.46 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 (d, *J*=2.1 Hz, 1H),	829.02 (828.44)	829.4	A	B	A	C	N.D.	N.D.

	7.22 (dd, *J*=2.3, 8.7 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J*=2.3, 9.1 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J*=5.4, 12.6 Hz, 1H), 4.07 (d, *J*=13.1 Hz, 4H), 3.65 - 3.51 (m, 2H), 3.46 (d, *J*=12.6 Hz, 1H), 3.22 - 3.12 (m, 3H), 3.06 - 2.56 (m, 10H), 2.35 (t, *J*=9.1 Hz, 1H), 2.26 - 2.01 (m, 4H), 1.87 (d, *J*=12.0 Hz, 3H), 1.80 - 1.67 (m, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.51 - 1.32 (m, 4H), 1.14 (d, *J*=6.3 Hz, 3H), 1.07 - 0.97 (m, 2H), 0.83 - 0.75 (m, 2H).								
160	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.12 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 7.66 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.59 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.34 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 7.12 (dd, *J*=2.2, 9.1 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.07 (dd, *J*=5.4, 12.4 Hz, 1H), 4.24 (t, *J*=7.8 Hz, 2H), 4.05 (br d, *J*=13.3 Hz, 2H), 3.75 - 3.68 (m, 2H), 3.05 - 2.99 (m, 3H), 2.97 (br s, 1H), 2.91 (br d, *J*=6.0 Hz, 1H), 2.88 - 2.85 (m, 1H), 2.83 (br d, *J*=5.3 Hz, 1H), 2.77 (br d,	770.94 (770.39)	771.5	A	B	A	B	A	A

	J=2.5 Hz, 1H), 2.73 (br s, 1H), 2.71 - 2.65 (m, 1H), 2.31 (br s, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 2H), 1.91 (br d, *J*=10.6 Hz, 2H), 1.78 - 1.66 (m, 4H), 1.61 (s, 3H), 1.42 - 1.28 (m, 6H), 1.07 - 1.02 (m, 2H), 0.83 - 0.78 (m, 2H)								
161	δ: 8.32 (s, 1H), 8.15 (d, *J*=5.5 Hz, 1H), 7.68 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.58 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.36 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.30 - 7.19 (m, 2H), 7.14 (dd, *J*=2.1, 9.1 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.07 (dd, *J*=5.4, 12.4 Hz, 1H), 4.25 (s, 4H), 4.08 (br d, *J*=13.1 Hz, 2H), 3.93 (br s, 4H), 3.51 - 3.40 (m, 2H), 3.03 (br t, *J*=11.7 Hz, 2H), 2.88 - 2.68 (m, 9H), 2.17 - 2.03 (m, 2H), 1.93 (br t, *J*=13.8 Hz, 4H), 1.76 (br s, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.57 - 1.32 (m, 4H), 1.06 - 1.01 (m, 2H), 0.84 - 0.78 (m, 2H)	811.99 (811.42)	812.6	B	B	B	B	N.D.	N.D.
162	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) *δ:* 13.33 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.23-8.15 (m, 2H), 7.65 (d, *J*=8.4 Hz,	811.99 (811.42)	812.5	D	C	C	C	N.D.	N.D.

	1H), 7.57-7.48 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.22 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.18-7.08 (m, 2H), 5.06 (dd, *J*=5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.15-3.97 (m, 4H), 3.84 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 3.47 (s, 4H), 3.03-2.80 (m, 4H), 2.77-2.65 (m, 2H), 2.63-2.52 (m, 4H), 2.11 (d, *J*=6.2 Hz, 2H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.86-1.67 (m, 5H), 1.62-1.48 (m, 4H), 1.27 (s, 1H), 1.17-0.99 (m, 4H), 0.99-0.89 (m, 2H), 0.82-0.69 (m, 2H)								
163	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.42 (br s, 1H), 8.15 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 0.9, 5.5 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 2.0, 8.5 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 2.1, 9.1 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.06 (dd, *J* = 5.4, 12.3 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 4.11 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 4.05 (br d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 3.52 (br d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.26 (br t, *J* = 6.8 Hz, 2H),	811.99 (811.42)	812.6	B	C	B	C	N.D.	N.D.

	3.05 - 2.94 (m, 4H), 2.91 - 2.84 (m, 2H), 2.82 (br d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 2.80 - 2.74 (m, 1H), 2.73 - 2.67 (m, 1H), 2.62 (br d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.44 (br t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.15 - 2.02 (m, 4H), 1.87 (br d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.72 (br s, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.58 - 1.47 (m, 2H), 1.38 (br d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 1.43 - 1.32 (m, 1H), 1.06 - 1.00 (m, 2H), 0.83 - 0.78 (m, 2H)								
164	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.57 (s, 1H), 8.51 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.68 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J*=2.0, 8.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J*=2.3, 9.0 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.07 (dd, *J*=5.5, 12.4 Hz, 1H), 4.32 (br t, *J*=8.4 Hz, 2H), 4.09 (br d, *J*=13.6 Hz, 2H), 3.84 - 3.78 (m, 2H), 3.56 - 3.39 (m, 2H), 3.10 - 2.95 (m, 4H), 2.90 (br s, 2H), 2.86 - 2.81 (m, 2H), 2.80 - 2.69 (m, 4H), 2.16 - 2.06 (m, 2H), 1.99 - 1.89 (m, 4H), 1.76 (br t,	771.92 (771.39)	772.6	A	A	A	B	N.D.	N.D.

	J=6.9 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.53 (br d, *J*=11.4 Hz, 2H), 1.44 - 1.35 (m, 2H), 1.04 - 0.96 (m, 2H), 0.78 (d, *J*=1.6 Hz, 2H)								
165	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.49 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.14-7.12 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.15-5.00 (m, 1H), 4.22 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.15-4.00 (m, 2H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.15-3.00 (m, 2H), 2.95-2.65 (m, 8H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.01-1.97 (m, 2H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.77-1.75 (m, 2H), 1.60 (s, 4H), 1.55-1.35 (m, 6H), 1.05-1.02 (m, 2H), 0.81-0.78 (m, 2H).	784.96 (784.41)	785.6	A	B	A	C	N.D.	N.D.
166	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) δ: 8.58 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.65 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.47 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.16 - 7.06 (m, 2H), 6.99 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.83	786.94 (786.40)	787.6	A	C	A	C	N.D.	N.D.

	(dd, *J*=2.1, 8.6 Hz, 1H), 5.06 (br dd, *J*=5.4, 12.4 Hz, 1H), 3.98 - 3.64 (m, 4H), 3.62 - 3.51 (m, 3H), 3.50 - 3.43 (m, 2H), 3.18 - 2.57 (m, 15H), 2.47 - 2.35 (m, 1H), 2.29 (br s, 2H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 1.98 - 1.70 (m, 4H), 1.61 (s, 3H), 1.05 - 0.99 (m, 2H), 0.84 - 0.75 (m, 2H)								
167	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.62 - 8.55 (m, 1H), 8.15 - 8.06 (m, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 2H), 7.03 - 6.96 (m, 1H), 6.88 - 6.79 (m, 1H), 5.09 - 4.93 (m, 1H), 3.70 - 3.61 (m, 2H), 3.61 - 3.53 (m, 2H), 3.50 - 3.40 (m, 2H), 3.15 - 3.08 (m, 2H), 3.06 - 2.99 (m, 2H), 2.96 - 2.89 (m, 2H), 2.87 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 2.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.72 (s, 1H), 2.69 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 2.67 - 2.64 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 3H), 2.47 - 2.39 (m, 1H), 2.34 - 2.24 (m, 2H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 1.91 - 1.71 (m, 4H), 1.65 - 1.57 (m, 3H),	786.94 (786.40)	787.6	A	B	A	B	N.D.	N.D.

	1.33 - 1.25 (m, 2H), 1.07 - 0.97 (m, 2H), 0.83 - 0.76 (m, 2H).								
168	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.46-13.31 (m, 1H), 11.20-10.95 (m, 1H), 8.73-8.54 (m, 1H), 8.16-8.11 (m, 1H), 8.03-7.98 (m, 1H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 7.08-7.02 (m, 1H), 5.13-4.98 (m, 1H), 4.29-4.22 (m, 2H), 4.21-4.11 (m, 2H), 4.07-3.97 (m, 2H), 3.92-3.71 (m, 2H), 3.20-3.09 (m, 1H), 2.96-2.77 (m, 5H), 2.62-2.52 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 2H), 2.19-2.09 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.56-1.46 (m, 5H), 1.30-1.13 (m, 5H), 0.97-0.88 (m, 2H), 0.76-0.71 (m, 2H)	798.91 (798.37)	799.5	B	C	A	C	N.D.	N.D.
169	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) *δ:* 13.52-13.27 (m, 1H), 11.16-10.98 (m, 1H), 8.64-8.61 (m, 1H), 8.17-8.15 (m, 1H), 8.14- 8.12 (m, 1H), 7.68-7.64 (m, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 5H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.09-	794.92 (794.37)	795.3	B	B	A	C	N.D.	N.D.

	7.03 (m, 1H), 5.09-5.01 (m, 1H), 3.72-3.62 (m, 4H), 3.45-3.38 (m, 8H), 2.93-2.78 (m, 1H), 2.62-2.52 (m, 2H), 2.48-2.42 (m, 8H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.56-1.48 (m, 3H), 0.96-0.89 (m, 2H), 0.79-0.73 (m, 2H)								
170	δ: 8.67 - 8.63 (m, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.45 (br dd, *J* = 9.5, 13.9 Hz, 4H), 7.38 (s, 3H), 7.27 - 7.22 (m, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 5.11 - 5.07 (m, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 4H), 3.73 - 3.65 (m, 4H), 3.54 - 3.48 (m, 4H), 2.82 - 2.73 (m, 4H), 2.72 - 2.65 (m, 7H), 2.15 - 2.09 (m, 1H), 1.66 - 1.57 (m, 3H), 1.08 - 0.97 (m, 2H), 0.84 - 0.75 (m, 2H)	794.92 (794.37)	795.6	D	N.D.	D	N.D.	N.D.	N.D.
171	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) *δ:* 13.26 - 13.43 (m, 1 H), 11.02 - 11.12 (m, 1 H), 8.56 - 8.67 (m, 1 H), 8.25 - 8.29 (m, 0.2 H), 8.06 - 8.17 (m, 1 H), 7.59 - 7.66 (m, 1 H), 7.45 - 7.53 (m, 1 H), 7.33 - 7.39 (m, 1 H), 7.26 - 7.30 (m, 1 H), 7.19	792.94 (792.37)	793.6	D	C	D	N.D.	N.D.	N.D.

	- 7.25 (m, 1 H), 7.00 - 7.14 (m, 5 H), 5.05 (dd, J=12.88, 5.38 Hz, 1 H), 4.36 - 4.52 (m, 2 H), 3.99 - 4.08 (m, 2 H), 2.83 (br d, J=5.75 Hz, 6 H), 2.54 - 2.63 (m, 2 H), 1.81 (br d, J=7.50 Hz, 4 H), 1.59 - 1.71 (m, 4 H), 1.47 - 1.55 (m, 3 H), 1.04 - 1.40 (m, 6 H), 0.90 - 0.97 (m, 2 H), 0.70 - 0.80 (m, 2 H).								
172	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) *δ:* 13.42 (br s, 1 H), 11.10 (s, 1 H), 10.99 - 11.18 (m, 1 H), 8.66 (d, *J*=0.88 Hz, 1 H), 8.14 - 8.17 (m, 1 H), 7.78 (s, 2 H), 7.69 (d, *J*=8.50 Hz, 1 H), 7.51 (d, *J*=9.01 Hz, 1 H), 7.40 (s, 1 H), 7.36 (d, *J*=1.88 Hz, 1 H), 7.26 (dd, *J*=8.69, 2.06 Hz, 1 H), 7.07 (dd, *J*=9.01, 2.38 H), 5.08 (dd, *J*=12.82, 5.44 Hz, 1 H), 3.87 (s, 4 H), 3.71 (br s, 4 H), 3.46 (br d, *J*=4.50 Hz, 3 H), 2.89 (ddd, *J*=17.29, 14.04, 5.44 Hz, 1 H), 2.53 - 2.62 (m, 10 H), 2.00 - 2.07 (m, 1 H), 1.55 (s, 3 H), 0.92 - 0.98 (m, 2 H), 0.75 - 0.81 (m, 2 H).	796.89 (796.36)	797.6	A	B	A	B	N.D.	N.D.

173	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) δ: 8.24 - 8.21 (m, 0.2H), 8.16 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 7.14 - 7.08 (m, 5H), 5.06 (dd, J = 5.5, 12.5 Hz, 1H), 4.33 (br d, J = 13.3 Hz, 2H), 4.05 - 3.97 (m, 2H), 3.00 - 2.80 (m, 5H), 2.78 - 2.65 (m, 2H), 2.57 (tt, J = 1.5, 6.7 Hz, 4H), 2.17 - 2.02 (m, 1H), 1.94 - 1.71 (m, 6H), 1.59 (t, J = 0.8 Hz, 3H), 1.39 - 1.28 (m, 4H), 1.08 - 0.97 (m, 2H), 0.80 - 0.75 (m, 2H)	791.95 (791.38)	792.6	D	N.D.	D	N.D.	N.D.	N.D.
174	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) δ: 8.59 (s, 1H), 8.10 - 7.98 (m, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.24 - 7.13 (m, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 7.05 - 6.95 (m, 3H), 5.08 - 5.03 (m, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 2H), 4.06 - 3.94 (m, 2H), 2.89 (s, 4H), 2.87 - 2.79 (m, 1H),	792.94 (792.37)	793.6	D	N.D.	D	N.D.	N.D.	N.D.

	2.76 - 2.66 (m, 2H), 2.62 - 2.50 (m, 4H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 1.98 - 1.90 (m, 1H), 1.88 - 1.70 (m, 5H), 1.62 - 1.58 (m, 3H), 1.37 - 1.26 (m, 4H), 1.06 - 0.96 (m, 2H), 0.83 - 0.71 (m, 2H)								
175	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.63 (d, *J*=1.0 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.10 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.36 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J*=2.3, 8.7 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J*=2.3, 9.1 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J*=5.5, 12.4 Hz, 1H), 4.08 (br d, *J*=13.1 Hz, 2H), 3.84 (br d, *J*=7.6 Hz, 8H), 3.08 - 2.96 (m, 4H), 2.90 - 2.83 (m, 1H), 2.81 - 2.66 (m, 6H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 1.84 (br d, *J*=14.8 Hz, 7H), 1.62 (s, 3H), 1.43 - 1.19 (m, 5H), 1.06 - 1.00 (m, 2H), 0.83 - 0.77 (m, 2H)	812.98 (812.41)	813.7	A	B	A	B	N.D.	N.D.
176	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.63 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.67 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=9.1 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H),	812.98 (812.41)	813.6	A	C	A	B	N.D.	N.D.

	7.35 (s, 1H), 7.22 (br d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.11 (br d, *J*=9.1 Hz, 1H), 5.11 - 5.08 (m, 1H), 4.09 (br s, 2H), 3.96 - 3.91 (m, 2H), 3.15 (br s, 2H), 3.08 - 3.00 (m, 6H), 2.88 (br s, 4H), 2.84 (br d, *J*=6.4 Hz, 4H), 2.78 (br s, 2H), 2.48 (br d, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.11 (br s, 2H), 1.85 (br d, *J*=12.5 Hz, 4H), 1.62 (s, 3H), 1.34 (br d, *J*=11.9 Hz, 4H), 1.03 (s, 2H), 0.80 (s, 2H)								
177	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) *δ:* 8.66 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.13 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.48 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.39 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J*=2.3, 8.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J*=2.4, 9.0 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J*=5.4, 12.4 Hz, 1H), 4.11 (br d, *J*=13.0 Hz, 2H), 3.81 (br s, 4H), 3.11 - 2.99 (m, 5H), 2.94 - 2.83 (m, 2H), 2.80 - 2.71 (m, 3H), 2.69 - 2.59 (m, 8H), 2.22 - 2.08 (m, 4H), 2.04 - 1.89 (m, 4H), 1.84 (br t, *J*=5.5 Hz, 2H), 1.68 (br d, *J*=10.5	841.03 (840.44)	841.7	B	B	B	B	N.D.	N.D.

	Hz, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.50 - 1.37 (m, 2H), 1.06 - 1.01 (m, 2H), 0.83 - 0.77 (m, 2H)								
178	1H NMR: (400MHz, MeOD-d4) δ: 8.68 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.50 - 8.36 (m, 1H), 7.98 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.47 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 5.12 - 5.02 (m, 1H), 4.65 - 4.53 (m, 2H), 4.14 - 4.03 (m, 2H), 3.11 - 2.97 (m, 5H), 2.94 - 2.81 (m, 6H), 2.79 - 2.65 (m, 3H), 2.62 - 2.53 (m, 4H), 2.18 - 1.97 (m, 3H), 1.97 - 1.88 (m, 4H), 1.68 (s, 3H), 1.40 - 1.24 (m, 4H), 1.06 (s, 2H), 0.85 (d, J = 1.6 Hz, 2H).	801.95 (801.41)	802.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A
179	1H NMR: (400 MHz, METANOL-d4) ?: 8.64 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 5.21 - 5.13 (m, 1H), 4.50 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.78 (br s, 4H), 3.51 - 3.39 (m, 4H), 3.18 - 3.08 (m,	804.97 (804.42)	805.6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	2H), 3.01 (br d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.96 - 2.81 (m, 4H), 2.75 - 2.69 (m, 5H), 2.66 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 2.58 - 2.49 (m, 1H), 2.30 - 2.15 (m, 3H), 2.08 - 1.90 (m, 5H), 1.61 (s, 3H), 1.57 - 1.45 (m, 2H), 1.06 - 1.00 (m, 2H), 0.81 - 0.76 (m, 2H)								
180	1H NMR: (400 MHz, METANOL-d4) ?: 8.62 (s, 1H), 8.13 - 8.03 (m, 1H), 7.41 (s, 3H), 7.27 - 7.19 (m, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 5.16 - 5.05 (m, 1H), 4.64 - 4.52 (m, 2H), 4.47 - 4.33 (m, 2H), 3.68 - 3.54 (m, 2H), 3.14 - 2.73 (m, 14H), 2.70 - 2.43 (m, 5H), 2.21 - 2.01 (m, 2H), 1.91 (s, 5H), 1.62 (s, 3H), 1.55 - 1.41 (m, 2H), 1.34 - 1.21 (m, 2H), 1.03 (s, 2H), 0.82 - 0.74 (m, 2H)	804.97 (804.42)	805.6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A
181	1H NMR: (400 MHz, METANOL-d4) ?: 8.61 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.11 - 8.05 (m, 1H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.19 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 5.15 - 5.08 (m, 1H), 4.59 - 4.43 (m, 4H),	804.97 (804.42)	805.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A

	3.65 - 3.57 (m, 2H), 3.09 - 2.99 (m, 2H), 2.96 - 2.64 (m, 11H), 2.62 - 2.43 (m, 5H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 2.10 - 1.77 (m, 7H), 1.63 - 1.59 (m, 3H), 1.51 - 1.39 (m, 2H), 1.32 - 1.25 (m, 2H), 1.05 - 0.99 (m, 2H), 0.81 - 0.75 (m, 2H)								
182	1H NMR: (400 MHz, METANOL-d4) ?: 8.63 (s, 1H), 8.48 (br s, 1H), 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.19 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 2.3, 9.1 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 5.1, 13.4 Hz, 1H), 4.57 - 4.43 (m, 2H), 3.82 - 3.72 (m, 4H), 3.67 - 3.58 (m, 2H), 3.15 - 3.02 (m, 2H), 2.92 - 2.83 (m, 3H), 2.81 - 2.58 (m, 11H), 2.56 - 2.45 (m, 1H), 2.21 - 2.08 (m, 3H), 2.01 - 1.83 (m, 5H), 1.61 (s, 3H), 1.55 - 1.41 (m, 2H), 1.05 - 0.97 (m, 2H), 0.82 - 0.73 (m, 2H)	822.96 (822.41)	823.6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A
183	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.52 - 13.28 (m, 1H), 10.97 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.16 (s, 1H),	822.96 (822.41)	823.33	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A

	8.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 7.12 - 7.02 (m, 1H), 5.14 - 5.02 (m, 1H), 4.41 - 4.15 (m, 2H), 3.67 (s, 4H), 3.52 - 3.44 (m, 3H), 2.96 - 2.84 (m, 1H), 2.81 - 2.70 (m, 2H), 2.58 (d, J = 4.5 Hz, 8H), 2.39 - 2.34 (m, 1H), 2.21 (d, J = 5.9 Hz, 4H), 2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.83 (s, 7H), 1.54 (s, 3H), 1.36 - 1.20 (m, 2H), 0.95 (s, 2H), 0.77 (d, J = 1.6 Hz, 2H).								
184	1H NMR: (400MHz, CD_3OD) δ: 8.71 - 8.58 (m, 1H), 8.46 - 8.36 (m, 1H), 8.17 - 8.06 (m, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 1H), 7.14 - 7.06 (m, 1H), 5.18 - 5.07 (m, 1H), 4.60 - 4.42 (m, 2H), 4.11 - 3.95 (m, 2H), 3.71 - 3.55 (m, 3H), 3.40 - 3.33 (m, 2H), 3.29 - 3.21 (m, 5H), 3.21 - 3.13 (m, 1H), 3.10 - 2.98 (m, 3H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.84 - 2.70 (m, 3H), 2.69 - 2.62 (m, 4H), 2.57 - 2.47 (m, 2H),	834.01 (833.45)	834.27	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A

	2.42 - 2.31 (m, 2H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 2.13 - 2.04 (m, 2H), 2.02 - 1.88 (m, 1H), 1.66 - 1.59 (m, 3H), 1.59 - 1.45 (m, 2H), 1.25 - 1.16 (m, 3H), 1.08 - 0.96 (m, 2H), 0.85 - 0.72 (m, 2H).								
185	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.78 - 12.95 (m, 1H), 11.26 - 10.64 (m, 1H), 8.63 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.48 - 7.35 (m, 3H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.12 - 4.98 (m, 1H), 4.54 - 4.18 (m, 4H), 3.50 - 3.44 (m, 2H), 3.00 - 2.87 (m, 3H), 2.78 - 2.69 (m, 2H), 2.63 - 2.55 (m, 2H), 2.44 - 2.33 (m, 8H), 2.15 (br dd, J = 6.7, 13.3 Hz, 4H), 2.01 - 1.93 (m, 1H), 1.89 - 1.75 (m, 5H), 1.72 - 1.63 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.33 - 1.22 (m, 2H), 1.07 (br d, J = 11.1 Hz, 2H), 1.02 - 0.96 (m, 2H), 0.85 - 0.76 (m, 2H)	822.96 (822.41)	823.23	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.		
186	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.43 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.38 (br d, J = 8.3 Hz, 1H),	822.96 (822.41)	823.40	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A

	7.40-7.48 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.15 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.02-5.10 (m, 1H), 4.20-4.54 (m, 4H), 3.45-3.52 (m, 2H), 2.84-3.00 (m, 3H), 2.76 (br t, J = 11.7 Hz, 2H), 2.52-2.69 (m, 4H), 2.34-2.41 (m, 6H), 2.15 (br dd, J = 12.3, 6.9 Hz, 4H), 1.85-2.03 (m, 2H), 1.80 (br d, J = 12.9 Hz, 4H), 1.62-1.73 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.19-1.32 (m, 2H), 1.04-1.16 (m, 2H), 0.96-1.02 (m, 2H), 0.77-0.83 (m, 2H)								
187	1H NMR: (400MHz, CD_3OD) δ: 8.75 - 8.60 (m, 1H), 8.18 - 8.02 (m, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 7.15 - 7.02 (m, 1H), 5.29 - 5.05 (m, 1H), 4.56 - 4.42 (m, 2H), 4.09 - 3.84 (m, 2H), 3.72 - 3.53 (m, 3H), 3.31 - 3.09 (m, 4H), 3.02 - 2.66 (m, 10H), 2.64 - 2.46 (m, 3H), 2.31 - 2.05 (m, 3H), 2.02 - 1.78 (m, 5H), 1.67 - 1.59 (m, 3H), 1.58 - 1.44 (m, 2H), 1.20 - 1.11 (m, 3H), 1.07 - 0.97 (m, 2H),	836.99 (836.43)	837.59	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A

	0.86 - 0.74 (m, 2H)								
188	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.36 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 8.62 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 5.1, 13.4 Hz, 1H), 4.52 - 4.18 (m, 4H), 3.11 (br s, 4H), 2.99 - 2.85 (m, 3H), 2.63 - 2.56 (m, 4H), 2.44 - 2.34 (m, 4H), 2.28 - 2.13 (m, 5H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.92 - 1.59 (m, 8H), 1.54 (s, 3H), 1.13 - 1.02 (m, 2H), 0.99 - 0.91 (m, 2H), 0.82 - 0.72 (m, 2H)	822.96 (822.41)	823.50	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A
189	1H NMR: (400MHz, CD_3OD) δ: 8.67 - 8.59 (m, 1H), 8.37 - 8.28 (m, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 1H), 5.18 - 5.06 (m, 1H), 4.57 - 4.44 (m, 2H), 3.83 - 3.70 (m, 4H), 3.68 - 3.56 (m, 2H), 3.18 - 3.05 (m, 2H), 2.96 - 2.59 (m, 14H), 2.56 - 2.45 (m, 1H), 2.21 -	840.95 (840.40)	841.49	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A

	2.08 (m, 3H), 2.01 - 1.80 (m, 5H), 1.69 - 1.60 (m, 3H), 1.55 - 1.41 (m, 2H), 1.11 - 1.02 (m, 2H), 0.86 - 0.77 (m, 2H)								
190	1H NMR: (400MHz, CD_3OD) δ: 8.64 - 8.61 (m, 1H), 8.36 - 8.29 (m, 1H), 8.11 - 8.07 (m, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.21 - 7.13 (m, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 5.14 - 5.08 (m, 1H), 4.61 (br d, J = 13.1 Hz, 2H), 4.53 - 4.44 (m, 2H), 3.39 (br d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.27 - 3.21 (m, 4H), 3.13 - 3.04 (m, 4H), 2.98 - 2.93 (m, 2H), 2.91 (br s, 1H), 2.82 - 2.74 (m, 5H), 2.71 (s, 1H), 2.67 - 2.64 (m, 1H), 2.55 - 2.43 (m, 1H), 2.28 - 2.13 (m, 4H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 3H), 1.63 - 1.59 (m, 3H), 1.35 (dq, J = 3.8, 12.1 Hz, 2H), 1.05 - 0.99 (m, 2H), 0.81 - 0.75 (m, 2H)	822.96 (822.41)	823.50	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A
191	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 10.97 (s, 1H), 8.78 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.79 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.42 -	805.96 (805.42)		N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A

	7.35 (m, 2H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.53 - 4.39 (m, 2H), 4.38 - 4.30 (m, 1H), 4.27 - 4.19 (m, 1H), 3.45 (br d, J = 5.2 Hz, 4H), 3.03 - 2.81 (m, 4H), 2.77 - 2.67 (m, 2H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.41 - 2.32 (m, 6H), 2.16 (br dd, J = 6.8, 13.2 Hz, 4H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.88 - 1.75 (m, 5H), 1.74 - 1.64 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.34 - 1.19 (m, 2H), 1.15 - 1.01 (m, 2H), 0.96 - 0.89 (m, 2H), 0.79 - 0.73 (m, 2H).								
192	1H NMR: (400MHz, CD_3OD) δ: 8.64 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.31 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.44-4.57 (m, 2H), 3.93-4.06 (m, 2H), 3.51-3.71 (m, 4H), 3.11-3.17 (m, 1H), 2.86-3.07 (m, 9H), 2.73-2.84 (m, 2H), 2.43-2.70 (m, 4H), 2.24-2.34 (m, 1H), 2.11-2.23 (m, 2H), 1.88-2.05 (m,	854.98 (854.42)	855.43	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A

	5H), 1.66 (s, 3H), 1.48-1.58 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.06-1.11 (m, 2H), 0.80-0.86 (m, 2H)								
193	1H NMR: (400MHz, CD_3OD) δ: 8.65 (s, 1H), 8.39 (br s, 1H), 8.35 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.31 (d, J=10.6 Hz, 1H), 7.22 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 5.13 (br dd, J=5.2, 13.1 Hz, 1H), 4.43 (br d, J=6.4 Hz, 2H), 3.43 - 3.37 (m, 2H), 3.26 - 3.05 (m, 10H), 2.94 (br d, J=12.5 Hz, 5H), 2.81 (br s, 3H), 2.74 - 2.65 (m, 1H), 2.22 (br d, J=7.8 Hz, 4H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 1.96 (br d, J=13.0 Hz, 4H), 1.66 (s, 3H), 1.42 - 1.27 (m, 3H), 1.12 - 1.04 (m, 2H), 0.85 - 0.79 (m, 2H)	840.95 (840.40)	841.43	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A
194	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.53 - 13.13 (m, 1H), 11.18 - 10.83 (m, 1H), 8.20 - 8.17 (m, 1H), 8.16 - 8.13 (m, 1H), 7.62 - 7.48 (m, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.22 - 7.11 (m, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 5.11 - 5.03 (m, 1H), 4.50 - 4.39 (m, 2H), 4.31 - 4.18 (m, 2H), 3.87 -	817.01 (816.44)	817.47	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A

	3.84 (m, 3H), 2.99 - 2.85 (m, 4H), 2.63 - 2.54 (m, 6H), 2.46 - 2.34 (m, 7H), 2.23 - 2.10 (m, 4H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.92 - 1.73 (m, 5H), 1.72 - 1.60 (m, 1H), 1.59 - 1.50 (m, 3H), 1.32 - 1.20 (m, 2H), 1.15 - 1.00 (m, 2H), 0.99 - 0.88 (m, 2H), 0.83 - 0.70 (m, 2H)								
195	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.60 - 13.40 (m, 1H), 11.07 - 10.88 (m, 1H), 8.70 - 8.60 (m, 1H), 8.45 - 8.34 (m, 1H), 7.51 - 7.36 (m, 3H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 5.12 - 5.02 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.74 - 3.60 (m, 4H), 3.52 - 3.47 (m, 2H), 2.96 - 2.85 (m, 1H), 2.81 - 2.70 (m, 2H), 2.55 (br s, 8H), 2.39 - 2.30 (m, 2H), 2.28 - 2.15 (m, 4H), 2.03 - 1.62 (m, 8H), 1.60 - 1.54 (m, 3H), 1.34 - 1.19 (m, 2H), 1.06 - 0.94 (m, 2H), 0.85 - 0.70 (m, 2H)	840.95 (840.40)	841.42	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A
196	1H NMR: (400MHz, CD_3OD) δ: 8.62 (s, 1H), 8.43 (br s, 1H), 8.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.36-7.49 (m, 3H), 7.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.09	836.99 (836.43)	837.25	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A

	(dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.33-4.47 (m, 2H), 3.90-4.06 (m, 2H), 3.54-3.67 (m, 3H), 3.37 (br s, 2H), 2.67-3.19 (m, 12H), 2.51-2.63 (m, 2H), 2.39-2.49 (m, 1H), 2.24-2.36 (m, 1H), 2.12-2.22 (m, 2H), 1.89-2.09 (m, 5H), 1.61 (s, 3H), 1.45-1.58 (m, 2H), 1.14 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.98-1.05 (m, 2H), 0.74-0.82 (m, 2H)								
197	1H NMR: (400MHz, CD_3OD) δ: 8.63 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35-7.45 (m, 2H), 7.29 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.22 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.12 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.36-4.44 (m, 2H), 3.91-4.03 (m, 2H), 3.50-3.67 (m, 4H), 3.14 (br d, J = 8.3 Hz, 2H), 2.89-3.07 (m, 6H), 2.78-2.89 (m, 4H), 2.37-2.78 (m, 6H), 2.26-2.35 (m, 1H), 2.11-2.21 (m, 2H), 1.88-2.06 (m, 5H), 1.64 (s, 3H), 1.48-1.58 (m, 2H), 1.14 (br d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.04-1.09 (m, 2H), 0.78-	854.98 (854.42)	855.24	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A

	0.84 (m, 2H)								
198	1H NMR: (400MHz, CD_3OD) δ: 8.66 - 8.59 (m, 1H), 8.15 - 8.06 (m, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 5.18 - 5.07 (m, 1H), 4.44 - 4.31 (m, 2H), 3.96 - 3.90 (m, 3H), 3.82 - 3.70 (m, 4H), 3.64 - 3.55 (m, 2H), 3.28 - 3.21 (m, 2H), 2.75 (br s, 6H), 2.75 - 2.65 (m, 7H), 2.65 - 2.60 (m, 1H), 2.53 - 2.43 (m, 1H), 2.28 - 2.10 (m, 3H), 2.05 - 1.84 (m, 5H), 1.65 - 1.58 (m, 3H), 1.58 - 1.45 (m, 2H), 1.06 - 0.96 (m, 2H), 0.84 - 0.70 (m, 2H)	835.00 (834.43)	835.25	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A
199	1H NMR: (400MHz, CD_3OD) δ: 8.65 (d, J=0.9 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.34 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.31 (d, J=10.6 Hz, 1H), 7.19 (t, J=7.9 Hz, 1H), 5.14 (dd, J=5.1, 13.4 Hz, 1H), 4.66 - 4.58 (m, 3H), 4.56 - 4.46 (m, 2H), 3.26 (br s, 4H), 3.13 - 2.85 (m, 8H), 2.83 -	840.95 (840.40)	841.23	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A

	2.77 (m, 5H), 2.73 - 2.65 (m, 2H), 2.58 - 2.46 (m, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 4H), 2.03 - 1.90 (m, 4H), 1.66 (s, 3H), 1.42 - 1.31 (m, 2H), 1.12 - 1.06 (m, 2H), 0.86 - 0.81 (m, 2H)								
200	1H NMR: (400MHz, CD_3OD) δ: 8.73 - 8.54 (m, 1H), 8.39 (br s, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 1H), 7.14 - 7.09 (m, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 1H), 5.18 - 5.08 (m, 1H), 4.57 - 4.47 (m, 2H), 4.46 - 4.37 (m, 2H), 4.13 - 3.99 (m, 2H), 3.75 - 3.58 (m, 4H), 3.56 - 3.43 (m, 1H), 3.28 - 3.17 (m, 2H), 3.07 - 2.75 (m, 8H), 2.58 - 2.43 (m, 1H), 2.25 - 1.88 (m, 8H), 1.68 - 1.59 (m, 3H), 1.58 - 1.44 (m, 2H), 1.09 - 0.96 (m, 2H), 0.86 - 0.73 (m, 2H)	809.92 (809.38)	810.20	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A
201	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 10.98 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.15 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.58 -	805.96 (805.42)	806.24	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A

	4.17 (m, 4H), 3.03 - 2.56 (m, 10H), 2.42 - 2.26 (m, 5H), 2.20 - 2.11 (m, 5H), 2.01 - 1.92 (m, 2H), 1.88 - 1.74 (m, 5H), 1.89 - 1.73 (m, 1H), 1.60 (m, 3H), 1.33 - 1.17 (m, 2H), 1.14 - 0.98 (m, 2H), 0.97 - 0.85 (m, 2H), 0.81 - 0.66 (m, 2H).								
202	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.47 (br s, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.71 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.60 - 7.49 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.22 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.59 - 4.33 (m, 2H), 3.73 (br s, 4H), 3.20 (br s, 4H), 3.03 - 2.93 (m, 1H), 2.69 - 2.59 (m, 4H), 2.51 - 2.43 (m, 6H), 2.34 - 2.27 (m, 1H), 2.21 (br t, J = 6.8 Hz, 3H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.88 (br d, J = 8.0 Hz, 4H), 1.63 - 1.53 (m, 5H), 1.04 - 0.87 (m, 6H), 0.87 - 0.81 (m, 2H)	804.97 (804.42)	805.44	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A
203	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.55 (br s, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.72 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.45 (d, J	822.96 (822.41)	823.43	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A

	= 8.3 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.22 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 5.0, 13.3 Hz, 1H), 4.60 - 4.31 (m, 2H), 3.74 (br s, 4H), 3.20 (br dd, J = 1.5, 2.3 Hz, 4H), 3.02 - 2.92 (m, 1H), 2.70 - 2.59 (m, 4H), 2.48 (br d, J = 5.3 Hz, 6H), 2.31 (br t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.21 (br t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.09 - 1.99 (m, 1H), 1.96 - 1.77 (m, 4H), 1.64 (s, 3H), 1.60 - 1.52 (m, 2H), 1.09 - 1.04 (m, 2H), 1.02 - 0.89 (m, 4H), 0.89 - 0.85 (m, 2H)								
204	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.55 - 13.27 (m, 1H), 10.99 - 10.94 (m, 1H), 8.69 - 8.60 (m, 1H), 8.16 - 8.14 (m, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 7.39 - 7.36 (m, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 5.15 - 4.98 (m, 1H), 4.43 - 4.20 (m, 2H), 3.70 - 3.65 (m, 4H), 3.14 - 3.10 (m, 4H), 2.99 - 2.85 (m, 2H), 2.65 - 2.56 (m, 2H), 2.46 - 2.36 (m, 6H), 2.29 -	804.97 (804.42)	805.29	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

	2.20 (m, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 4H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.89 - 1.75 (m, 4H), 1.58 - 1.54 (m, 3H), 1.53 - 1.44 (m, 2H), 0.98 - 0.93 (m, 2H), 0.93 - 0.81 (m, 4H), 0.80 - 0.75 (m, 2H)								
205	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.67 - 13.31 (m, 1H), 11.14 - 10.84 (m, 1H), 8.71 - 8.62 (m, 1H), 8.45 - 8.33 (m, 1H), 7.54 - 7.34 (m, 3H), 7.28 - 7.18 (m, 1H), 5.14 - 5.00 (m, 1H), 4.40 - 4.22 (m, 2H), 3.70 - 3.65 (m, 4H), 3.14 - 3.11 (m, 4H), 2.95 - 2.86 (m, 2H), 2.63 - 2.57 (m, 2H), 2.45 - 2.38 (m, 6H), 2.29 - 2.23 (m, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 4H), 2.03 - 1.96 (m, 1H), 1.89 - 1.74 (m, 4H), 1.61 - 1.56 (m, 3H), 1.54 - 1.46 (m, 2H), 1.03 - 0.98 (m, 2H), 0.98 - 0.83 (m, 4H), 0.83 - 0.79 (m, 2H)	822.96 (822.41)	823.28	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
206	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.38 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.16 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, J=8.6, 13.6 Hz, 2H), 7.37	821.98 (821.42)	822.36	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A

	(s, 1H), 7.17 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=2.3, 8.9 Hz, 1H), 5.08 (dd, J=5.1, 13.2 Hz, 1H), 4.54 - 4.27 (m, 4H), 3.55 - 3.46 (m, 3H), 3.03 - 2.87 (m, 3H), 2.78 (br t, J=11.9 Hz, 2H), 2.61 (br s, 3H), 2.24 - 2.13 (m, 4H), 2.02 - 1.88 (m, 2H), 1.82 (br s, 6H), 1.70 (br t, J=10.1 Hz, 2H), 1.61 - 1.51 (m, 5H), 1.35 - 1.13 (m, 5H), 0.99 - 0.92 (m, 2H), 0.81 - 0.75 (m, 2H)								
207	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.46 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.39 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.17 (t, J=7.9 Hz, 1H), 5.08 (dd, J=4.9, 13.2 Hz, 1H), 4.53 - 4.30 (m, 4H), 3.03 - 2.89 (m, 4H), 2.78 (br t, J=11.6 Hz, 3H), 2.62 (br s, 3H), 2.25 - 2.14 (m, 4H), 2.03 - 1.89 (m, 2H), 1.82 (br s, 6H), 1.72 (br d, J=10.6 Hz, 2H), 1.64 (br s, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.52 (br d, J=5.5 Hz, 1H), 1.34 - 1.21 (m, 3H), 1.19 - 1.11 (m, 2H), 1.04 -	839.97 (839.41)	840.35	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	B	B

	0.97 (m, 2H), 0.86 - 0.77 (m, 2H)								
208	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.39 (s, 1H), 11.04 - 10.88 (m, 1H), 8.68 - 8.57 (m, 1H), 8.26 - 8.02 (m, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 1H), 7.45 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.14 (m, 1H), 7.12 - 6.94 (m, 1H), 5.14 - 5.00 (m, 1H), 4.42 - 4.20 (m, 2H), 4.13 - 3.99 (m, 2H), 3.79 - 3.69 (m, 1H), 3.18 - 3.04 (m, 5H), 2.93 - 2.82 (m, 1H), 2.70 - 2.54 (m, 2H), 2.49 - 2.45 (m, 3H), 2.43 - 2.27 (m, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 2H), 2.04 - 1.91 (m, 3H), 1.89 - 1.73 (m, 4H), 1.54 (s, 3H), 1.52 - 1.35 (m, 3H), 1.26 (br s, 1H), 1.24 - 1.09 (m, 2H), 1.00 - 0.94 (m, 2H), 0.93 - 0.82 (m, 2H), 0.80 - 0.72 (m, 2H)	805.96 (805.41)	806.40	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B
209	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.50 - 13.34 (m, 1H), 11.06 - 10.91 (m, 1H), 8.69 - 8.58 (m, 1H), 8.24 - 8.15 (m, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.29 - 7.18 (m, 1H), 7.16 - 7.02 (m, 1H), 5.14 - 5.06 (m, 1H), 4.64 - 4.26 (m,	822.96 (822.41)	823.35	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A

	4H), 3.35 (br s, 6H), 3.08 - 2.92 (m, 4H), 2.67 - 2.57 (m, 4H), 2.49 - 2.38 (m, 4H), 2.23 - 2.10 (m, 2H), 2.06 - 1.72 (m, 8H), 1.61 - 1.52 (m, 3H), 1.17 - 1.04 (m, 2H), 1.02 - 0.92 (m, 2H), 0.80 - 0.79 (m, 1H), 0.87 - 0.69 (m, 2H)								
210	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 11.13 - 10.91 (m, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 1H), 7.51 - 7.36 (m, 2H), 7.16 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.11 - 4.02 (m, 2H), 3.74 - 3.67 (m, 2H), 3.60 - 3.56 (m, 2H), 2.99 - 2.84 (m, 4H), 2.61 (s, 1H), 2.56 (s, 1H), 2.41 (dd, J = 4.8, 13.2 Hz, 1H), 1.99 - 1.83 (m, 10H), 1.61 (s, 3H), 1.56 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 1.48 - 1.37 (m, 2H), 1.25 (d, J = 8.4 Hz, 5H), 0.96 - 0.89 (m, 2H), 0.79 - 0.72 (m, 2H)	807.93 (807.39)	808.39	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A
211	1H NMR: (400MHz, CD_3OD) δ: 8.61 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.44 (s,	817.01 (816.44)	817.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A

	1H), 8.08 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 4.3, 8.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.18 - 7.05 (m, 2H), 5.15 - 5.07 (m, 1H), 4.64 - 4.54 (m, 2H), 4.46 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.94 (d, J = 9.9 Hz, 3H), 3.72 - 3.62 (m, 2H), 3.09 - 2.83 (m, 10H), 2.81 - 2.63 (m, 6H), 2.55 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.93 (d, J = 13.0 Hz, 5H), 1.61 (s, 3H), 1.55 - 1.41 (m, 2H), 1.35 - 1.19 (m, 2H), 1.02 (s, 2H), 0.78 (d, J = 1.8 Hz, 2H).								
212	1H NMR: (400MHz, CD_3OD) δ: 8.62 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.47 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.19 - 7.05 (m, 2H), 5.13 - 5.08 (m, 1H), 4.46 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.76 (s, 4H), 3.72 - 3.65 (m, 2H), 3.27 - 3.23 (m, 2H), 3.00 - 2.84 (m, 5H), 2.81 - 2.68 (m, 8H), 2.65 - 2.60 (m, 1H), 2.56 - 2.43 (m, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 3H), 2.05 - 1.89 (m,	835.00 (834.43)	835.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	5H), 1.60 (s, 3H), 1.57 - 1.46 (m, 2H), 1.01 (s, 2H), 0.77 (d, J = 1.8 Hz, 2H).								
213	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.38 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.15 (br t, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J*=2.3, 9.0 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J*=5.1, 13.2 Hz, 1H), 4.51 - 4.28 (m, 2H), 4.06 (br s, 2H), 3.74 (br s, 1H), 3.13 (br s, 3H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.63 - 2.52 (m, 4H), 2.47 - 2.35 (m, 4H), 2.14 (br d, *J*=6.9 Hz, 2H), 1.96 (br d, *J*=10.9 Hz, 4H), 1.88 - 1.77 (m, 4H), 1.54 (s, 3H), 1.51 - 1.32 (m, 4H), 1.22 - 1.12 (m, 2H), 0.97 - 0.85 (m, 4H), 0.80 - 0.73 (m, 2H)	805.96 (805.41)	806.6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A
214	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.63-13.12 (m, 1H), 11.15-10.75 (m, 1H), 8.83-8.55 (m, 1H), 8.24-8.02 (m, 2H), 7.57-7.46 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.23-7.16 (m, 2H), 7.10-6.99 (m, 1H), 5.23-4.95 (m, 1H), 4.57-4.13 (m, 4H), 3.29-	804.97 (804.42)	805.58	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A

	3.13 (m, 3H), 3.04-2.82 (m, 4H), 2.77-2.56 (m, 4H), 2.44-2.27 (m, 6H), 2.24-2.09 (m, 4H), 2.05-1.92 (m, 1H), 1.90-1.70 (m, 5H), 1.68-1.58 (m, 1H), 1.57-1.50 (m, 3H), 1.32-1.18 (m, 2H), 1.16-1.00 (m, 2H), 0.98-0.90 (m, 2H), 0.80-0.70 (m, 2H)								
215	1H NMR: (400 MHz, CD3OD) δ: 8.68 - 8.55 (m, 1H), 8.44 - 8.33 (m, 1H), 8.13 - 8.04 (m, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 1H), 7.17 - 7.06 (m, 1H), 6.71 - 6.59 (m, 1H), 6.53 - 6.40 (m, 1H), 5.11 - 4.99 (m, 1H), 4.62 - 4.53 (m, 2H), 4.37 - 4.23 (m, 2H), 4.00 - 3.92 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.10 - 3.00 (m, 3H), 2.98 - 2.84 (m, 9H), 2.80 - 2.72 (m, 2H), 2.68 - 2.54 (m, 4H), 2.46 - 2.38 (m, 1H), 2.18 - 2.02 (m, 2H), 1.98 - 1.85 (m, 5H), 1.61 (s, 3H), 1.43 - 1.26 (m, 4H), 1.06 - 0.98 (m, 2H), 0.78 (d, J = 1.5 Hz, 2H).	817.01 (816.44)	817.46	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A
216	1H NMR: (400 MHz, CD3OD) δ:	835.00	835.45	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A

	8.66 - 8.59 (m, 1H), 8.41 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.15 - 8.06 (m, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.15 - 7.05 (m, 1H), 6.67 - 6.59 (m, 1H), 6.55 - 6.42 (m, 1H), 5.09 - 5.00 (m, 1H), 4.41 - 4.24 (m, 2H), 4.02 - 3.93 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.82 - 3.71 (m, 4H), 3.26 - 3.16 (m, 2H), 3.01 - 2.77 (m, 8H), 2.74 - 2.61 (m, 6H), 2.49 - 2.36 (m, 1H), 2.23 - 2.07 (m, 3H), 2.07 - 1.97 (m, 2H), 1.95 - 1.85 (m, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.46 - 1.35 (m, 2H), 1.05 - 0.98 (m, 2H), 0.81 - 0.74 (m, 2H).	(834.43)							
217	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.37 (br s, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.62 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.17 - 8.12 (m, 2H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.29 (dd, J = 8.3, 12.3 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.56 - 4.33 (m, 4H), 3.25 - 3.20 (m, 4H), 3.07 - 2.87 (m, 7H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.38 (br	804.97 (804.42)	805.43	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	B	B

	d, J = 0.9 Hz, 5H), 2.16 (br dd, J = 6.9, 12.7 Hz, 4H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.86 - 1.73 (m, 5H), 1.69 - 1.58 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.30 - 1.17 (m, 2H), 1.13 - 1.01 (m, 2H), 0.97 - 0.90 (m, 2H), 0.80 - 0.69 (m, 2H)								
218	1H NMR: (400 MHz, CD3OD) *δ*: 8.78 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.17 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 4.8, 13.2 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.34 - 4.23 (m, 3H), 4.17 - 4.06 (m, 2H), 3.64 - 3.53 (m, 2H), 3.52 - 3.41 (m, 4H), 2.98 - 2.85 (m, 3H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.31 (m, 1H), 2.18 (t, *J* = 5.6 Hz, 4H), 2.02 - 1.84 (m, 5H), 1.65 - 1.53 (m, 5H), 1.49 - 1.37 (m, 2H), 0.96 - 0.88 (m, 2H), 0.79 - 0.72 (m, 2H).	779.87 (779.36)	780.4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B
219	1H NMR: (400 MHz, DMSO-d6) *δ:* 13.37 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.50 (d, J =	822.96 (822.41)	823.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	9.0 Hz, 1H), 7.31-7.42 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 13.1, 5.0 Hz, 1H), 4.26-4.49 (m, 4H), 3.09 (br t, J = 11.4 Hz, 4H), 2.86-2.99 (m, 4H), 2.61 (br d, J = 2.3 Hz, 4H), 2.37-2.43 (m, 4H), 2.16 (br dd, J = 11.9, 6.9 Hz, 4H), 1.96-2.02 (m, 1H), 1.73-1.93 (m, 6H), 1.64-1.73 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.15-1.27 (m, 2H), 1.01-1.13 (m, 2H), 0.91-0.98 (m, 2H), 0.73-0.82 (m, 2H)								
220	1H NMR: (400 MHz, DMSO-d6) *δ:* 13.39 (br s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.64 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.31-7.42 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.25-4.53 (m, 2H), 3.67 (br s, 4H), 3.26-3.29 (m, 2H), 3.09 (br t, J = 11.5 Hz, 4H), 2.86-2.96 (m, 1H), 2.55-2.68 (m, 8H), 2.35-2.47 (m, 2H), 2.14-2.27 (m, 4H), 1.93-2.02 (m, 1H), 1.81-1.92 (m, 2H), 1.68-1.80 (m, 4H), 1.54 (s,	840.95 (840.40)	841.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	3H), 1.16-1.30 (m, 2H), 0.91-0.98 (m, 2H), 0.74-0.80 (m, 2H)								
221	1H NMR: (400 MHz, CDCl3) δ: 8.60 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.50 (m, 1H), 7.45 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.17 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 5.2, 13.3 Hz, 1H), 4.60 - 4.54 (m, 2H), 4.52 - 4.42 (m, 2H), 3.60 (br d, J = 10.0 Hz, 2H), 3.35 (br s, 1H), 3.13 - 2.98 (m, 5H), 2.95 - 2.83 (m, 4H), 2.82 - 2.77 (m, 2H), 2.76 - 2.61 (m, 2H), 2.57 (br d, J = 4.9 Hz, 2H), 2.48 (dq, J = 4.6, 13.2 Hz, 3H), 2.15 (dtd, J = 2.3, 5.2, 12.7 Hz, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 2H), 1.92 - 1.82 (m, 4H), 1.59 (s, 3H), 1.49 - 1.39 (m, 2H), 1.30 - 1.22 (m, 4H), 1.03 - 0.98 (m, 2H), 0.81 - 0.72 (m, 2H)	819.00 (818.44)	819.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B
222	1H NMR: (400 MHz, CD3OD) δ: 8.67 - 8.57 (m, 1H), 8.53 - 8.44 (m, 1H), 8.14 - 8.04 (m, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 1H),	819.00 (818.44)	819.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A

	7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 5.19 - 5.06 (m, 1H), 4.56 (br s, 4H), 3.67 - 3.57 (m, 2H), 3.11 - 2.64 (m, 12H), 2.59 - 2.27 (m, 6H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 2.03 - 1.81 (m, 6H), 1.63 - 1.58 (m, 3H), 1.52 - 1.39 (m, 2H), 1.33 - 1.18 (m, 5H), 1.08 - 0.98 (m, 2H), 0.82 - 0.72 (m, 2H)								
223	1H NMR: (400 MHz, CD3OD) *δ:* 8.62 (s, 1H), 8.48 - 8.23 (m, 1H), 8.09 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (d, J=9.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=2.3, 9.0 Hz, 1H), 5.14 (dd, J=5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.57 - 4.48 (m, 4H), 3.53 - 3.42 (m, 2H), 3.27 (br d, J=10.4 Hz, 4H), 3.12 - 2.79 (m, 8H), 2.58 - 2.47 (m, 1H), 2.24 - 2.12 (m, 2H), 2.10 - 1.78 (m, 9H), 1.77 - 1.65 (m, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.50 (br d, J=11.4 Hz, 2H), 1.38 - 1.30 (m, 2H), 1.06 - 1.02 (m, 2H), 0.84 - 0.77 (m, 2H)	839.97 (839.41)	840.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	B	B
224	1H NMR: (400 MHz, CD3OD) δ:	833.03	833.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	8.62 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.18 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 2.3, 9.1 Hz, 1H), 5.15 - 5.05 (m, 1H), 4.57 - 4.41 (m, 4H), 3.66 - 3.56 (m, 2H), 3.29 - 3.21 (m, 2H), 3.17 - 2.98 (m, 4H), 2.92 - 2.73 (m, 6H), 2.55 - 2.43 (m, 3H), 2.41 - 2.32 (m, 2H), 2.18 - 2.12 (m, 1H), 2.08 - 1.86 (m, 5H), 1.82 - 1.72 (m, 1H), 1.63 - 1.59 (m, 3H), 1.49 - 1.27 (m, 10H), 1.07 - 0.98 (m, 2H), 0.81 - 0.75 (m, 2H)	(832.45)							
225	1H NMR: (400 MHz, CD3OD) δ: 8.63 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.10 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 1H), 7.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.20 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 5.14 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.59 - 4.45 (m, 4H), 4.44 - 4.33 (m, 2H), 3.65 (br d, J = 9.6 Hz, 2H), 3.52 - 3.41 (m, 2H), 3.25 - 3.16 (m, 2H), 3.11 - 2.81 (m, 8H),	816.98 (816.42)	817.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	2.78 - 2.60 (m, 3H), 2.58 - 2.41 (m, 2H), 2.19 (tdd, J = 2.5, 5.1, 12.6 Hz, 1H), 2.05 - 1.87 (m, 6H), 1.63 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.59 (br d, J = 8.3 Hz, 2H), 1.33 - 1.21 (m, 2H), 1.06 - 1.01 (m, 2H), 0.82 - 0.77 (m, 2H)								
226	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.49 - 13.22 (m, 1H), 11.08 - 10.83 (m, 1H), 8.67 - 8.54 (m, 1H), 8.25 - 8.00 (m, 2H), 7.54 - 7.43 (m, 2H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 1H), 5.17 - 4.99 (m, 1H), 4.54 - 4.22 (m, 4H), 3.02 - 2.84 (m, 4H), 2.81 - 2.64 (m, 8H), 2.58 - 2.55 (m, 2H), 2.44 - 2.37 (m, 5H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.89 - 1.79 (m, 4H), 1.73 - 1.61 (m, 4H), 1.58 - 1.48 (m, 3H), 1.37 - 1.22 (m, 2H), 1.18 - 1.04 (m, 2H), 0.99 - 0.92 (m, 2H), 0.80 - 0.73 (m, 2H).	816.98 (816.42)	817.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B
227	1H NMR: (400 MHz, DMSO-d6) *δ:* 10.97 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.37 - 8.21 (m, 1H), 7.54 - 7.34 (m, 3H),	824.93 (824.38)	825.4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	7.16 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.06 (dd, *J* = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.47 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 2H), 3.72 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.61 - 3.57 (m, 2H), 3.00 - 2.83 (m, 4H), 2.63 - 2.53 (m, 3H), 2.41 (dd, *J* = 4.8, 13.2 Hz, 1H), 2.03 - 1.79 (m, 10H), 1.62 - 1.51 (m, 5H), 1.50 - 1.39 (m, 2H), 1.31 - 1.22 (m, 4H), 1.05 - 0.97 (m, 2H), 0.84 - 0.76 (m, 2H)								
228	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) *δ:* 13.49 - 13.27 (m, 1H), 11.09 - 10.95 (m, 1H), 8.70 - 8.57 (m, 1H), 8.20 - 8.10 (m, 1H), 7.56 - 7.44 (m, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.22 - 7.12 (m, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 5.14 - 5.00 (m, 1H), 4.55 - 4.26 (m, 2H), 4.14 - 4.00 (m, 2H), 3.77 - 3.67 (m, 1H), 3.64 - 3.54 (m, 1H), 3.51 - 3.40 (m, 4H), 2.99 - 2.88 (m, 3H), 2.70 - 2.55 (m, 2H), 2.45 - 2.36 (m, 1H), 2.01 - 1.81 (m, 10H), 1.54 (s, 5H), 1.46 - 1.37 (m, 2H), 1.31 - 1.21 (m, 4H), 1.01 - 0.89 (m,	806.94 (806.39)	807.6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	B	B

	2H), 0.82 - 0.73 (m, 2H).								
229	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.60 - 13.38 (m, 1H), 11.09 - 10.88 (m, 1H), 8.71 - 8.62 (m, 1H), 8.46 - 8.34 (m, 1H), 7.56 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.29 - 7.15 (m, 1H), 5.19 - 5.04 (m, 1H), 4.65 - 4.23 (m, 4H), 3.31 - 3.24 (m, 2H), 3.20 - 2.86 (m, 6H), 2.67 - 2.56 (m, 5H), 2.50 - 2.37 (m, 6H), 2.22 - 2.12 (m, 2H), 2.05 - 1.78 (m, 8H), 1.65 - 1.52 (m, 3H), 1.18 - 1.05 (m, 2H), 1.05 - 0.98 (m, 2H), 0.86 - 0.78 (m, 2H)	840.95 (840.40)	841.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B
230	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.54 - 13.03 (m, 1H), 11.18 - 10.77 (m, 1H), 8.64 - 8.58 (m, 1H) , 8.17 - 8.11 (m, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 1H), 5.23 - 4.82 (m, 1H), 4.55 - 4.21 (m, 4H), 3.27 - 3.20 (m, 4H), 3.01 - 2.83 (m, 4H), 2.81 - 2.69 (m, 2H), 2.64 - 2.58 (m, 4H), 2.58 - 2.52 (m, 2H),2.44-2.37(m,3H),	816.98 (816.42)	817.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.89 - 1.78 (m, 4H), 1.73 - 1.42 (m, 7H), 1.37 - 1.19 (m, 2H), 1.17 - 1.00 (m, 2H), 0.96 - 0.90 (m, 2H), 0.81 - 0.69 (m, 2H)								
231	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) *δ:* 13.37 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.62 (d, *J*=0.8 Hz, 1H), 8.15 (d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.48 (dd, *J*=8.6, 14.4 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.06 (dd, *J*=2.3, 9.0 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J*=5.0, 13.3 Hz, 1H), 4.50 - 4.28 (m, 4H), 3.00 - 2.86 (m, 4H), 2.78 (br t, *J*=11.9 Hz, 2H), 2.69 - 2.58 (m, 4H), 2.41 (br dd, *J*=4.4, 13.1 Hz, 2H), 2.19 (br s, 4H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.82 (br d, *J*=9.1 Hz, 6H), 1.72 (br d, *J*=10.1 Hz, 2H), 1.65 - 1.58 (m, 2H), 1.57 - 1.52 (m, 4H), 1.42 - 1.30 (m, 2H), 1.15 - 1.02 (m, 2H), 0.97 - 0.91 (m, 2H), 0.80 - 0.74 (m, 2H)	821.98 (821.42)	822.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B
232	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) *δ:* 13.46 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.64	839.97 (839.41)	840.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	(s, 1H), 8.39 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.16 (t, *J*=7.9 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J*=5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.52 - 4.26 (m, 4H), 3.02 - 2.88 (m, 4H), 2.82 - 2.75 (m, 2H), 2.63 (br d, *J*=10.8 Hz, 2H), 2.59 - 2.55 (m, 2H), 2.41 (br s, 3H), 2.20 (br s, 3H), 2.04 - 1.92 (m, 1H), 1.82 (br s, 7H), 1.73 (br d, *J*=10.9 Hz, 2H), 1.64 - 1.53 (m, 5H), 1.42 - 1.33 (m, 2H), 1.09 (br d, *J*=12.8 Hz, 2H), 1.03 - 0.98 (m, 2H), 0.84 - 0.78 (m, 2H)								
233	1H NMR: (400 MHz, CD3OD) δ = 8.67 (d, *J* = 17.6 Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 5.13 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.52 (br d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 4.23 - 4.15 (m, 2H), 3.90 - 3.81 (m, 2H), 3.75 - 3.70 (m, 1H), 3.58 (br dd, *J* = 4.4, 8.4 Hz, 1H), 3.52 - 3.47 (m, 4H), 3.05 - 2.98 (m, 2H), 2.94 - 2.87 (m, 1H), 2.86 - 2.79 (m, 1H), 2.78 -	779.87 (779.36)	780.4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	2.71 (m, 2H), 2.51 (dt, *J* = 8.4, 13.2 Hz, 1H), 2.22 - 2.15 (m, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 6H), 1.78 - 1.71 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.67 - 1.60 (m, 2H), 1.11 - 1.05 (m, 2H), 0.88 - 0.83 (m, 2H)								
234	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.48 - 13.27 (m, 1H), 11.02 - 10.85 (m, 1H), 8.70 - 8.55 (m, 1H), 8.18 - 8.17 (m, 1H), 8.17 - 8.11 (m, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 1H), 5.13 - 5.01 (m, 1H), 4.55 - 4.21 (m, 2H), 3.74 - 3.56 (m, 5H), 3.01 - 2.84 (m, 3H), 2.69 - 2.53 (m, 2H), 2.46 - 2.29 (m, 6H), 2.19 - 2.06 (m, 2H), 2.02 - 1.87 (m, 5H), 1.86 - 1.74 (m, 2H), 1.63 - 1.55 (m, 2H), 1.55 - 1.51 (m, 3H), 1.51 - 1.42 (m, 1H), 1.25 - 1.11 (m, 2H), 1.00 - 0.84 (m, 4H), 0.81 - 0.71 (m, 2H).	805.94 (805.41)	806.6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B
235	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.48 - 13.33 (m, 1H), 11.03 - 10.90 (m, 1H), 8.69 - 8.58 (m, 1H),	805.94 (805.41)	806.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	8.18 - 8.14 (m, 1H), 8.14 - 8.13 (m, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 1H), 7.38 - 7.34 (m, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 1H), 5.13 - 4.99 (m, 1H), 4.44 - 4.13 (m, 2H), 3.77 - 3.55 (m, 5H), 2.98 - 2.82 (m, 3H), 2.69 - 2.54 (m, 2H), 2.46 - 2.28 (m, 6H), 2.19 - 2.07 (m, 2H), 2.03 - 1.87 (m, 5H), 1.86 - 1.74 (m, 2H), 1.64 - 1.55 (m, 2H), 1.55 - 1.53 (m, 3H), 1.52 - 1.43 (m, 1H), 1.26 - 1.10 (m, 2H), 0.98 - 0.94 (m, 2H), 0.94 - 0.84 (m, 2H), 0.81 - 0.73 (m, 2H).								
236	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.42 - 13.36 (m, 1H), 11.02 - 10.97 (m, 1H), 8.65 - 8.62 (m, 1H), 8.18 - 8.16 (m, 1H), 8.16 - 8.15 (m, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 2H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 5.12 - 5.05 (m, 1H), 4.34 (s, 4H), 3.54 - 3.46 (m, 2H), 2.88 (br d, J = 5.1 Hz, 3H), 2.81 - 2.71 (m, 2H), 2.64 - 2.54 (m, 2H), 2.38 (br s, 4H), 2.30 - 2.04	833.01 (832.45)	833.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	(m, 6H), 2.02 - 1.96 (m, 1H), 1.92 - 1.78 (m, 5H), 1.61 - 1.50 (m, 4H), 1.30 - 1.20 (m, 2H), 1.14 - 1.04 (m, 2H), 1.02 - 0.98 (m, 6H), 0.97 - 0.93 (m, 2H), 0.81 - 0.76 (m, 2H)								
237	1H NMR: (400 MHz, CDCl3) δ 13.40 (br s, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.25 - 8.19 (m, 1H), 8.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.6, 16.7 Hz, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 5.0, 13.3 Hz, 1H), 4.54 - 4.40 (m, 3H), 4.36 - 4.26 (m, 1H), 3.75 - 3.65 (m, 2H), 3.00 - 2.72 (m, 10H), 2.70 - 2.58 (m, 2H), 2.50 - 2.40 (m, 2H), 2.40 - 2.21 (m, 3H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.83 (br d, J = 11.8 Hz, 5H), 1.77 - 1.62 (m, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.36 - 1.23 (m, 2H), 1.21 - 1.07 (m, 2H), 1.00 - 0.92 (m, 2H), 0.85 - 0.73 (m, 2H)	816.96 (816.42)	817.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A
238	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.53 - 13.31 (m, 1H), 11.12 - 10.84 (m, 1H), 8.67 - 8.59 (m, 1H),	817.97 (817.43)	818.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	8.22 - 8.17 (m, 1H), 8.17 - 8.11 (m, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.11 - 7.01 (m, 2H), 5.13 - 4.97 (m, 1H), 4.48 - 4.38 (m, 1H), 4.32 - 4.19 (m, 1H), 3.87 - 3.82 (m, 3H), 3.70 - 3.64 (m, 4H), 3.59 (br d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.15 (br d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.91 - 2.78 (m, 3H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.40 (m, 4H), 2.16 - 2.08 (m, 2H), 2.01 - 1.89 (m, 5H), 1.86 - 1.76 (m, 2H), 1.65 - 1.54 (m, 3H), 1.54 - 1.51 (m, 3H), 1.51 - 1.41 (m, 1H), 1.36 - 1.25 (m, 1H), 1.22 - 1.11 (m, 1H), 1.22 - 1.09 (m, 1H), 0.98 - 0.94 (m, 1H), 0.99 - 0.85 (m, 4H), 0.81 - 0.71 (m, 2H).								
239	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.45 - 13.29 (m, 1H), 11.09 - 10.83 (m, 1H), 8.68 - 8.55 (m, 1H), 8.21 - 8.07 (m, 2H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 5.14 - 5.05 (m, 1H), 4.54 - 4.42 (m, 2H), 4.40 -	821.41 (820.39)	821.6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A

	4.22 (m, 2H), 3.06 - 2.88 (m, 4H), 2.76 - 2.69 (m, 2H), 2.63 - 2.55 (m, 2H), 2.47 - 2.35 (m, 9H), 2.25 - 2.16 (m, 4H), 2.03 - 1.97 (m, 1H), 1.81 (br d, J = 10.4 Hz, 5H), 1.74 - 1.66 (m, 1H), 1.58 - 1.52 (m, 3H), 1.37 - 1.24 (m, 2H), 1.14 - 1.02 (m, 2H), 0.98 - 0.91 (m, 2H), 0.81 - 0.73 (m, 2H)								
240	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.47 - 13.26 (m, 1H), 11.05 - 10.90 (m, 1H), 8.67 - 8.59 (m, 1H), 8.21 - 8.11 (m, 1H), 7.54 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 1H), 5.12 - 4.99 (m, 1H), 4.58 - 4.27 (m, 2H), 4.23 - 4.00 (m, 4H), 3.68 - 3.57 (m, 1H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 3.30 (br s, 2H), 3.00 - 2.82 (m, 3H), 2.64 - 2.53 (m, 2H), 2.47 - 2.34 (m, 2H), 2.02 - 1.84 (m, 7H), 1.84 - 1.78 (m, 2H), 1.62 - 1.47 (m, 7H), 1.47 - 1.34 (m, 2H), 0.98 - 0.88 (m, 2H), 0.83 - 0.70 (m, 2H)	792.90 (792.38)	793.6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B
241	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ:	786.96	787.4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	13.37 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.50 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.14 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 5.10 - 5.06 (m, 1H), 4.50 - 4.39 (m, 4H), 4.30 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.74 (d, J = 11.2 Hz, 4H), 2.98 (d, J = 2.0 Hz, 4H), 2.87 (s, 1H), 2.70 (s, 4H), 2.61 (s, 1H), 2.38 (s, 1H), 2.14 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 2.01 - 1.98 (m, 1H), 1.82 - 1.77 (m, 4H), 1.70 - 1.65 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.24 - 1.18 (m, 2H), 1.10 - 1.04 (m, 2H), 0.96 - 0.93 (m, 2H), 0.79 - 0.75 (m, 2H)	(786.43)							
242	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.37 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.62 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.16 (s, 0.3H), 8.15 (br d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.54 - 4.23 (m, 4H), 3.12 (br d, J =	839.95 (839.41)	840.6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	12.0 Hz, 2H), 2.98 - 2.86 (m, 3H), 2.65 - 2.52 (m, 4H), 2.42 - 2.35 (m, 2H), 2.22 - 2.10 (m, 4H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.90 - 1.67 (m, 9H), 1.66 - 1.51 (m, 6H), 1.39 - 1.26 (m, 2H), 1.15 - 1.00 (m, 2H), 0.98 - 0.90 (m, 2H), 0.80 - 0.73 (m, 2H)								
243	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.54 - 13.28 (m, 1H), 11.12 - 10.82 (m, 1H), 8.74 - 8.56 (m, 1H), 8.15 (br s, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 1H), 7.50 (br d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.33 - 7.22 (m, 1H), 7.14 - 7.02 (m, 1H), 5.18 - 5.01 (m, 1H), 4.42 - 4.22 (m, 2H), 3.66 (br s, 6H), 2.89 (br d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.67 - 2.59 (m, 5H), 2.44 - 2.30 (m, 6H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 2.13 (br s, 2H), 1.95 (br s, 4H), 1.81 (br d, J = 9.1 Hz, 2H), 1.57 - 1.51 (m, 2H), 1.64 - 1.46 (m, 1H), 1.32 - 1.05 (m, 3H), 1.01 - 0.88 (m, 4H), 0.84 - 0.74 (m, 2H)	822.39 (821.38)		N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B
244	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.52 - 13.30 (m, 1H), 11.25 -	806.92 (806.39)	807.6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	10.80 (m, 1H), 8.72 - 8.49 (m, 1H), 8.17 - 8.07 (m, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 7.10 - 6.98 (m, 1H), 5.15 - 4.99 (m, 1H), 4.41 - 4.17 (m, 2H), 4.13 - 3.96 (m, 2H), 3.77 - 3.53 (m, 2H), 3.50 - 3.40 (m, 2H), 2.98 - 2.82 (m, 3H), 2.52 (br s, 4H), 2.39 (br s, 2H), 2.01 - 1.78 (m, 9H), 1.65 - 1.49 (m, 5H), 1.47 - 1.37 (m, 2H), 1.33 - 1.19 (m, 4H), 1.00 - 0.89 (m, 2H), 0.81 - 0.72 (m, 2H)								
245	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.39 (s, 1H), 11.00 (br d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.47 (s, 0.1H), 8.16 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 5.13 - 5.01 (m, 1H), 4.55 - 4.41 (m, 1H), 4.31 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.15 - 3.99 (m, 2H), 3.79 - 3.68 (m, 1H), 3.66 - 3.53 (m, 1H), 3.50 - 3.38 (m, 4H), 3.15 - 3.04 (m, 3H), 2.96 - 2.86 (m, 1H),	824.91 (824.38)	825.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

	2.64 - 2.55 (m, 2H), 2.41 (br s, 1H), 2.03 - 1.84 (m, 9H), 1.61 - 1.50 (m, 5H), 1.48 - 1.38 (m, 2H), 1.32 - 1.22 (m, 4H), 0.99 - 0.92 (m, 2H), 0.81 - 0.74 (m, 2H)								
246	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.41 - 13.35 (m, 1H), 10.98 - 10.95 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.37 (m, 2H), 7.09 - 7.06 (m, 2H), 5.07 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.45 (br d, J = 16.9 Hz, 3H), 4.28 (br d, J = 16.9 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.87 - 3.86 (m, 1H), 3.12 (br s, 2H), 2.94 (br d, J = 13.1 Hz, 4H), 2.60 (br d, J = 5.8 Hz, 8H), 2.36 - 2.31 (m, 1H), 2.43 - 2.31 (m, 1H), 2.23 - 2.18 (m, 4H), 2.00 - 1.95 (m, 1H), 1.90 - 1.78 (m, 7H), , 1.56 - 1.54 (m, 3H), 1.09 (br d, J = 11.3 Hz, 2H), 0.95 (s, 2H), 0.85 - 0.71 (m, 3H)	834.98 (834.43)	835.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B
247	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 14.04 - 13.77 (m, 1H), 10.99 - 10.95 (m, 1H), 8.80 - 8.77 (m, 1H),	833.99 (833.45)	834.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	8.63 - 8.60 (m, 1H), 8.20 - 8.15 (m, 1H), 7.81 - 7.77 (m, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 1H), 5.10 - 5.03 (m, 1H), 4.51 - 4.30 (m, 4H), 3.00 - 2.86 (m, 4H), 2.84 - 2.70 (m, 3H), 2.69 - 2.62 (m, 1H), 2.37 (br s, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 5H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.88 - 1.75 (m, 5H), 1.73 - 1.66 (m, 2H), 1.64 (br s, 4H), 1.30 - 1.22 (m, 2H), 1.09 - 0.88 (m, 11H), 0.78 - 0.74 (m, 2H)								
248	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) *δ:* 13.39 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.27 (m, 2H), 7.13 - 6.96 (m, 2H), 5.13 - 5.00 (m, 1H), 4.47 - 4.23 (m, 2H), 4.16 - 4.00 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.75 - 3.68 (m, 1H), 3.60 - 3.54 (m, 1H), 2.91 - 2.80 (m, 3H), 2.61 - 2.53 (m, 4H), 2.45 - 2.36 (m, 3H), 1.99 - 1.84 (m, 10H), 1.59 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.42 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 1.35 - 1.20 (m, 4H), 0.98 -	818.96 (818.41)	819.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	0.91 (m, 2H), 0.80 - 0.74 (m, 2H)								
249	1H NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ: 13.43 - 13.33 (m, 1H), 11.01 - 10.96 (m, 1H), 8.66 - 8.58 (m, 1H), 8.18 - 8.14 (m, 1H), 7.71 - 7.63 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.37 (m, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 1H), 5.13 - 5.06 (m, 1H), 4.44 - 4.23 (m, 2H), 4.07 (br d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 3.77 - 3.71 (m, 1H), 3.14 - 3.03 (m, 5H), 2.95 - 2.88 (m, 1H), 2.61 - 2.52 (m, 4H), 2.45 - 2.38 (m, 4H), 2.15 (br d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.01 - 1.93 (m, 3H), 1.89 - 1.78 (m, 4H), 1.56 - 1.53 (m, 3H), 1.49 - 1.38 (m, 3H), 1.22 - 1.12 (m, 2H), 0.98 - 0.89 (m, 4H), 0.79 - 0.75 (m, 2H)	822.39 (821.38)	822.4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B
250	1H NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ : 13.88 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 4.9, 13.4 Hz, 1H), 4.54 - 4.36 (m, 3H), 4.26 (d, J = 17.0 Hz,	846.03 (845.47)	846.8	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	1H), 3.85 (s, 3H), 3.60 - 3.49 (m, 2H), 3.08 - 2.83 (m, 4H), 2.72 - 2.57 (m, 6H), 2.36 - 2.29 (m, 3H), 2.21 - 2.07 (m, 4H), 2.02 - 1.91 (m, 2H), 1.83 (br d, J = 11.8 Hz, 3H), 1.76 - 1.64 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.38 - 1.21 (m, 3H), 1.20 - 1.11 (m, 1H), 1.11 - 1.02 (m, 2H), 0.99 - 0.89 (m, 6H), 0.79 - 0.73 (m, 2H)								
251	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.37 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.61 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.15 - 8.12 (m, 1H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.07 (dt, J = 2.8, 5.8 Hz, 2H), 5.06 (dd, J = 5.0, 13.3 Hz, 1H), 4.43 (br d, J = 16.9 Hz, 3H), 4.26 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.60 - 3.49 (m, 2H), 3.00 - 2.87 (m, 3H), 2.76 - 2.54 (m, 6H), 2.45 - 2.39 (m, 2H), 2.35 - 2.28 (m, 2H), 2.18 - 2.08 (m, 4H), 2.00 - 1.94 (m, 1H), 1.83 (br d, J = 10.5 Hz, 4H), 1.72 - 1.61 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.38 - 1.23 (m, 2H), 1.11 - 1.00 (m, 2H),	845.04 (844.47)	845.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	0.98 - 0.92 (m, 8H), 0.81 - 0.74 (m, 2H)								
252	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.48 - 13.24 (m, 1H), 11.00 - 10.79 (m, 1H), 8.70 - 8.50 (m, 1H), 8.23 - 7.98 (m, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.09 - 7.03 (m, 2H), 5.17 - 4.94 (m, 1H), 4.49 - 4.22 (m, 2H), 4.15 - 4.01 (m, 2H), 3.89 - 3.82 (m, 3H), 3.78 - 3.67 (m, 1H), 3.16 - 3.04 (m, 4H), 2.97 - 2.84 (m, 1H), 2.64 - 2.54 (m, 6H), 2.46 - 2.34 (m, 3H), 2.18 - 2.10 (m, 2H), 2.03 - 1.91 (m, 3H), 1.90 - 1.74 (m, 4H), 1.58 - 1.34 (m, 6H), 1.25 - 1.08 (m, 2H), 1.01 - 0.83 (m, 4H), 0.82 - 0.71 (m, 2H)	817.97 (817.43)	818.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B
253	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 14.24 - 13.58 (m, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.45 - 7.28 (m, 2H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 4.8, 13.2 Hz, 1H), 4.57 - 4.35 (m, 3H), 4.29 - 4.22 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.56 -	817.98 (817.44)	818.3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	3.54 (m, 2H), 3.00 - 2.85 (m, 3H), 2.69 - 2.56 (m, 4H), 2.46 - 2.29 (m, 8H), 2.21 - 2.11 (m, 4H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.89 - 1.75 (m, 5H), 1.71 - 1.56 (m, 4H), 1.36 - 1.18 (m, 2H), 1.14 - 1.00 (m, 2H), 0.99 - 0.87 (m, 2H), 0.83 - 0.67 (m, 2H).								
254	1H NMR: (400 MHz, CDCl3) δ: 8.66 (s, 2H), 8.01 (br s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.46 - 4.38 (m, 1H), 4.31 - 4.24 (m, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 2H), 3.72 - 3.63 (m, 1H), 3.41 - 3.25 (m, 3H), 3.20 - 3.12 (m, 4H), 2.91 - 2.82 (m, 1H), 2.82 - 2.71 (m, 1H), 2.59 - 2.50 (m, 4H), 2.32 - 2.26 (m, 1H), 2.18 - 2.14 (m, 3H), 2.00 - 1.95 (m, 2H), 1.89 - 1.83 (m, 4H), 1.63 (s, 3H), 1.60 - 1.56 (m, 2H), 1.48 - 1.44 (m, 1H), 1.27 - 1.23 (m, 1H), 1.21 - 1.18 (s, 2H), 1.04 - 1.00 (m, 2H), 0.94 - 0.86 (m, 2H), 0.74 - 0.70 (m, 2H).	806.93 (806.40)	807.3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

255	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.49 - 13.27 (m, 1H), 11.05 - 10.85 (m, 1H), 8.66 - 8.51 (m, 1H), 8.23 - 8.17 (m, 1H), 8.17 - 8.11 (m, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.11 - 7.00 (m, 2H), 5.12 - 4.99 (m, 1H), 4.23 (s, 4H), 3.87 - 3.79 (m, 3H), 3.56 - 3.51 (m, 2H), 3.01 - 2.88 (m, 3H), 2.87 (br s, 2H), 2.71 - 2.59 (m, 4H), 2.41 - 2.25 (m, 2H), 2.21 - 2.04 (m, 4H), 2.02 - 1.88 (m, 3H), 1.87 - 1.59 (m, 6H), 1.58 - 1.48 (m, 3H), 1.37 - 1.20 (m, 2H), 1.18 - 0.98 (m, 3H), 0.98 - 0.87 (m, 5H), 0.82 - 0.71 (m, 2H).	831.01 (830.46)	831.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B
256	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.37 (br s, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.16 - 8.14 (m, 1H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 7.07 (td, J = 2.3, 8.8 Hz, 2H), 5.06 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H), 4.53 - 4.37 (m, 3H), 4.26 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.56 - 3.51 (m, 2H), 3.02 - 2.79 (m,	831.01 (830.46)	831.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	5H), 2.70 - 2.58 (m, 6H), 2.34 - 2.31 (m, 1H), 2.14 (br d, J = 7.3 Hz, 4H), 2.00 - 1.89 (m, 3H), 1.82 (br d, J = 11.0 Hz, 4H), 1.75 - 1.64 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.33 - 1.23 (m, 2H), 1.15 - 1.01 (m, 2H), 0.95 (br d, J = 6.0 Hz, 5H), 0.81 - 0.73 (m, 2H)								
257	1H NMR: (400 MHz, CD3OD) δ: 8.70 - 8.65 (m, 1H), 8.65 - 8.58 (m, 1H), 8.48 - 8.35 (m, 1H), 8.00 - 7.88 (m, 1H), 7.54 - 7.40 (m, 2H), 7.17 - 7.08 (m, 1H), 5.16 - 5.08 (m, 1H), 4.65 - 4.55 (m, 2H), 4.54 - 4.40 (m, 2H), 4.00 - 3.85 (m, 3H), 3.73 - 3.60 (m, 2H), 3.41 - 3.33 (m, 1H), 3.24 - 2.83 (m, 8H), 2.82 - 2.72 (m, 4H), 2.66 (br s, 2H), 2.59 - 2.43 (m, 3H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 2.10 - 1.98 (m, 2H), 1.97 - 1.83 (m, 4H), 1.69 - 1.63 (m, 3H), 1.55 - 1.39 (m, 2H), 1.38 - 1.28 (m, 2H), 1.28 - 1.21 (m, 3H), 1.09 - 1.00 (m, 2H), 0.89 - 0.79 (m, 2H).	832.00 (831.45)	832.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B
258	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) *δ:*	806.93	807.3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	10.97 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 5.06 (dd, *J* = 4.8, 13.2 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 1H), 3.67 (s, 4H), 2.98 - 2.85 (m, 4H), 2.60 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 2.42 (s, 5H), 2.12 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.98 - 1.88 (m, 5H), 1.85 - 1.77 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.59 - 1.47 (m, 3H), 1.26 - 1.10 (m, 3H), 0.98 - 0.84 (m, 5H), 0.78 - 0.74 (m, 2H)	(806.40)							
259	1H NMR: (400 MHz, DMSO-d6) *δ:* 13.47 (br s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.16 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.53 - 4.46 (m, 1H), 4.37 - 4.28 (m, 1H), 4.13 - 4.04 (m, 2H), 3.80 - 3.71 (m, 1H), 3.16 - 3.12 (m, 4H), 2.97 - 2.87 (m, 1H), 2.64 - 2.61 (m, 1H), 2.56 - 2.54 (m, 4H), 2.45 - 2.39 (m,	823.93 (823.40)	824.3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	2H), 2.17 - 2.12 (m, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 4H), 1.91 - 1.77 (m, 5H), 1.59 (s, 3H), 1.51 - 1.40 (m, 3H), 1.23 - 1.14 (m, 2H), 1.03 - 0.99 (m, 2H), 0.97 - 0.87 (m, 2H), 0.84 - 0.79 (m, 2H)								
260	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) *δ:* 10.97 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.17 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.10 - 5.03 (m, 1H), 4.48 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 3.67 (s, 4H), 3.32 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 2.98 - 2.89 (m, 3H), 2.63 - 2.53 (m, 2H), 2.41 (d, *J* = 5.2 Hz, 6H), 2.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.01 - 1.87 (m, 6H), 1.85 - 1.77 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.50 - 1.44 (m, 1H), 1.25 - 1.11 (m, 3H), 1.03 - 0.97 (m, 2H), 0.97 - 0.91 (m, 1H), 0.91 - 0.85 (m, 1H), 0.83 - 0.78 (m, 2H)	823.93 (823.40)	824.3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B
261	1H NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ = 13.92 (br s, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.79 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.65 (d, J	817.98 (817.44)	818.4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	= 0.8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.80 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 5.2, 13.6 Hz, 1H), 4.44 (br d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.27 (br d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.68 (br s, 6H), 3.12 (br s, 4H), 2.93 - 2.88 (m, 2H), 2.60 (br s, 3H), 2.43 (br d, J = 3.2 Hz, 4H), 2.19 - 2.11 (m, 4H), 2.00 - 1.94 (m, 1H), 1.86 - 1.78 (m, 4H), 1.61 (s, 3H), 1.53 - 1.45 (m, 2H), 0.96 - 0.85 (m, 6H), 0.79 - 0.73 (m, 2H)								
262	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.45 - 13.24 (m, 1H), 11.01 - 10.88 (m, 1H), 8.69 - 8.55 (m, 1H), 8.21 - 8.07 (m, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 2H), 7.11 - 7.02 (m, 2H), 5.09 - 5.01 (m, 1H), 4.52 - 4.19 (m, 4H), 3.88 - 3.83 (m, 3H), 3.61 - 3.47 (m, 2H), 3.03 - 2.83 (m, 3H), 2.64 - 2.58 (m, 2H), 2.45 - 2.34 (m, 3H), 2.25 - 2.10 (m, 5H), 2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.91 - 1.73 (m, 5H), 1.57 - 1.52 (m, 3H),	845.04 (844.47)	845.8	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	1.51 - 1.44 (m, 1H), 1.32 - 1.18 (m, 2H), 1.16 - 1.02 (m, 2H), 1.02 - 0.91 (m, 8H), 0.80 - 0.71 (m, 2H)								
263	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 14.22 - 13.44 (m, 1H), 11.04 - 10.91 (m, 1H), 8.82 - 8.73 (m, 1H), 8.67 - 8.57 (m, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 1H), 7.21 - 7.10 (m, 1H), 5.13 - 4.97 (m, 1H), 4.30 (d, J = 16.9 Hz, 3H), 4.35 - 4.23 (m, 1H), 3.02 - 2.83 (m, 4H), 2.83 - 2.71 (m, 3H), 2.68 - 2.52 (m, 4H), 2.45 - 2.27 (m, 3H), 2.21 - 2.04 (m, 4H), 2.02 - 1.65 (m, 9H), 1.63 - 1.52 (m, 3H), 1.32 - 1.19 (m, 2H), 1.16 - 0.98 (m, 2H), 0.97 - 0.81 (m, 5H), 0.80 - 0.67 (m, 2H)	819.97 (819.43)	820.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A
264	1H NMR: (400 MHz, CD3OD) δ: 8.63 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.55 - 7.39 (m, 3H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 5.13 (dd, *J* = 5.1, 13.4 Hz, 1H), 4.60 - 4.41 (m, 4H), 3.95 (s, 3H),	831.01 (830.46)	831.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A

	3.72 (br d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 3.40 (br s, 1H), 3.07 (br t, *J* = 12.4 Hz, 5H), 2.98 - 2.87 (m, 2H), 2.85 - 2.73 (m, 3H), 2.69 - 2.35 (m, 6H), 2.25 - 2.13 (m, 1H), 2.09 - 1.84 (m, 6H), 1.67 - 1.61 (m, 3H), 1.59 - 1.45 (m, 2H), 1.39 - 1.17 (m, 6H), 1.10 - 1.00 (m, 2H), 0.84 - 0.76 (m, 2H)								
265	1H NMR: (400 MHz, CD3OD) *δ:* 8.67 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.13 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.19 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J*=2.4, 9.0 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J*=5.2, 13.3 Hz, 1H), 4.64 (br s, 2H), 4.59 - 4.47 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.86 (br s, 4H), 3.46 - 3.35 (m, 4H), 3.16 (br s, 4H), 2.99 - 2.69 (m, 7H), 2.57 - 2.48 (m, 1H), 2.43 (br d, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.19 (tdd, *J*=2.7, 5.2, 10.1 Hz, 1H), 2.07 - 1.88 (m, 4H), 1.82 - 1.68 (m, 2H), 1.65 - 1.61 (m, 1H), 1.63 (s, 2H), 1.16 - 1.07 (m, 3H), 1.05 - 1.01 (m, 2H), 0.83 - 0.78 (m, 2H)	816.99 (816.44)	817.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A

266	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 14.17 - 13.99 (m, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.53 - 7.40 (m, 2H), 7.25 - 6.93 (m, 2H), 5.07 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.64 - 4.51 (m, 2H), 4.48 (br d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.31 (br d, J = 16.9 Hz, 1H), 3.52 (br s, 3H), 3.05 (br d, J = 10.9 Hz, 4H), 2.98 - 2.86 (m, 3H), 2.84 - 2.75 (m, 3H), 2.63 - 2.54 (m, 3H), 2.46 - 2.35 (m, 4H), 1.97 (br dd, J = 4.9, 9.9 Hz, 3H), 1.89 - 1.75 (m, 4H), 1.62 (s, 3H), 1.41 - 1.28 (m, 3H), 1.27 - 1.13 (m, 4H), 0.95 - 0.91 (m, 2H), 0.79 - 0.74 (m, 2H)	819.97 (819.43)	820.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A
267	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 10.98 (s, 1H), 8.79 - 8.77 (m, 1H), 8.65 - 8.63 (m, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.79 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.16 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 5.2, 13.3 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.69 - 3.66 (m, 4H), 3.14 (br s,	805.94 (805.42)	806.4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A

	4H), 2.94 - 2.87 (m, 2H), 2.61 (br d, J = 1.6 Hz, 1H), 2.44 - 2.39 (m, 6H), 2.14 (br t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.02 - 1.92 (m, 2H), 1.81 (br d, J = 7.4 Hz, 4H), 1.61 (s, 3H), 1.56 - 1.43 (m, 3H), 0.94 - 0.85 (m, 6H), 0.78 - 0.74 (m, 2H)								
268	1H NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ: 10.96 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.40 - 7.37 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.11 (br s, 7H), 2.97 - 2.83 (m, 3H), 2.62 - 2.59 (m, 2H), 2.14 (br d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.00 - 1.92 (m, 4H), 1.89 - 1.77 (m, 5H), 1.61 (s, 3H), 1.48 - 1.38 (m, 3H), 1.20 - 1.14 (m, 2H), 0.98 - 0.86 (m, 5H), 0.78 - 0.73 (m, 2H)	818.96 (818.42)	819.4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B
269	1H NMR (400MHz, CDCl3) δ: 13.47 - 13.25 (m, 1H), 11.09 - 10.87 (m, 1H), 8.69 - 8.56 (m, 1H),	823.93 (823.40)	824.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	8.17 - 8.13 (m, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.11 - 7.02 (m, 1H), 5.12 - 5.03 (m, 1H), 4.55 - 4.27 (m, 2H), 4.16 - 4.00 (m, 2H), 3.81 - 3.67 (m, 1H), 3.26 - 3.14 (m, 6H), 2.98 - 2.83 (m, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 2H), 2.47 - 2.34 (m, 4H), 2.17 - 2.08 (m, 2H), 2.03 - 1.91 (m, 3H), 1.91 - 1.74 (m, 4H), 1.57 - 1.52 (m, 3H), 1.51 - 1.35 (m, 3H), 1.26 - 1.07 (m, 3H), 0.98 - 0.82 (m, 4H), 0.81 - 0.70 (m, 2H)								
270	1H NMR: (400 MHz, DMSO-d6) ***δ****:* 14.01 - 13.65 (m, 1H), 11.12 - 10.83 (m, 1H), 8.82 - 8.75 (m, 1H), 8.66 - 8.59 (m, 1H), 8.19 - 8.09 (m, 1H), 7.82 - 7.75 (m, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 1H), 5.11 - 4.94 (m, 1H), 4.57 - 4.14 (m, 4H), 3.53 - 3.43 (m, 2H), 3.01 - 2.84 (m, 4H), 2.80 - 2.69 (m, 2H), 2.65 - 2.55 (m, 2H), 2.44 - 2.34 (m, 2H), 2.21 - 2.13 (m, 2H), 2.12 - 2.02 (m, 3H), 2.02 - 1.92 (m, 2H), 1.91 - 1.72 (m,	833.99 (833.45)	834.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A

	5H), 1.65 - 1.58 (m, 3H), 1.58 - 1.45 (m, 1H), 1.30 - 1.15 (m, 2H), 1.14 - 1.01 (m, 3H) , 1.00 - 0.95 (m, 6H), 0.95 - 0.90 (m, 2H), 0.78 - 0.73 (m, 2H)								
271	1H NMR: (400 MHz, CD3OD) δ: 8.68 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.63 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.15 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.90 (br s, 1H), 4.59 - 4.54 (m, 2H), 4.54 - 4.41 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.70 (br d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 3.12 - 2.84 (m, 7H), 2.83 - 2.70 (m, 4H), 2.65 - 2.28 (m, 6H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 2.08 - 1.81 (m, 6H), 1.68 (s, 3H), 1.60 - 1.40 (m, 2H), 1.34 - 1.21 (m, 5H), 1.11 - 1.02 (m, 2H), 0.90 - 0.80 (m, 2H)	832.00 (831.45)	832.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B
272	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 14.46 - 13.23 (m, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.15	819.97 (819.43)	820.6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	(br t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 5.0, 13.3 Hz, 1H), 4.57 - 4.39 (m, 3H), 4.31 (br d, J = 16.9 Hz, 1H), 3.04 - 2.85 (m, 4H), 2.83 - 2.64 (m, 4H), 2.64 - 2.54 (m, 4H), 2.44 - 2.34 (m, 2H), 2.19 - 2.06 (m, 4H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.90 - 1.69 (m, 6H), 1.61 (s, 4H), 1.36 - 1.17 (m, 2H), 1.14 - 1.03 (m, 2H), 0.98 (br d, J = 5.9 Hz, 3H), 0.95 - 0.91 (m, 2H), 0.80 - 0.73 (m, 2H)								
273	1H NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.96 (s, 1H), 8.79 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.45 - 7.35 (m, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.13 - 5.00 (m, 1H), 4.44 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.68 (br s, 4H), 3.65 - 3.60 (m, 1H), 2.96 - 2.76 (m, 4H), 2.63 - 2.55 (m, 2H), 2.45 - 2.39 (m, 6H), 2.13 (br d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.95 (br dd, *J* = 4.2, 8.0 Hz, 5H), 1.86 - 1.78 (m, 2H), 1.65 - 1.57 (m, 5H), 1.54 - 1.46 (m,	818.96 (818.42)	819.4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	C

	1H), 1.24 - 1.15 (m, 2H), 0.97 - 0.88 (m, 4H), 0.79 - 0.74 (m, 2H)								
274	1H NMR: (400 MHz, CD3OD) δ: 8.63 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.32 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.29 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 4.56 - 4.41 (m, 2H), 3.59 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 3.28 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 3.10 - 2.99 (m, 2H), 2.96 - 2.59 (m, 8H), 2.56 - 2.33 (m, 4H), 2.22 - 2.11 (m, 1H), 2.10 - 1.86 (m, 5H), 1.78 (s, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.47 - 1.25 (m, 10H), 1.13 - 1.02 (m, 2H), 0.88 - 0.73 (m, 2H).	851.00 (850.45)	426.3 $[M/2+1]^+$	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B
275	1H NMR: (400 MHz, CD3OD) δ: 8.67 - 8.57 (m, 1H), 8.53 - 8.44 (m, 1H), 8.35 - 8.27 (m, 1H), 7.58 - 7.50 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 5.16 - 5.08 (m, 1H), 4.56 - 4.42 (m, 4H), 3.68 - 3.57 (m, 2H), 3.19 - 2.99 (m, 4H), 2.92 - 2.74 (m, 6H),	851.00 (850.45)	426.3 $[M/2+1]^+$	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	2.72 - 2.59 (m, 2H), 2.56 - 2.43 (m, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 2H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 2.03 - 1.89 (m, 5H), 1.86 - 1.75 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.55 - 1.42 (m, 2H), 1.40 - 1.26 (m, 6H), 1.26 - 1.16 (m, 2H), 1.12 - 0.97 (m, 2H), 0.84 - 0.74 (m, 2H).								
276	1H NMR: (400 MHz, CD3OD) δ*:* 8.74 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 5.1, 13.4 Hz, 1H), 4.75 - 4.61 (m, 2H), 4.50 (d, *J* = 15.5 Hz, 2H), 3.64 (br d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 3.24 - 3.10 (m, 6H), 2.88 - 2.52 (br dd, *J* = 4.5, 12.8 Hz, 6H), 2.50 - 2.47 (br dd, *J* = 4.7, 13.2 Hz, 6H), 2.25 - 2.04 (m, 2H), 1.99 (br d, *J* = 12.3 Hz, 4H), 1.85 (br s, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.60 - 1.46 (m, 2H), 1.44 - 1.20 (m, 5H), 1.05 (s, 2H), 0.85 - 0.80 (m, 2H)	819.97 (819.43)	820.4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B
277	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 14.20 - 13.65 (m, 1H), 11.03 -	846.03 (845.47)	846.8	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	10.79 (m, 1H), 8.83 - 8.70 (m, 1H), 8.65 - 8.55 (m, 1H), 8.21 - 8.11 (m, 1H), 7.83 - 7.71 (m, 1H), 7.44 - 7.25 (m, 2H), 7.12 - 7.00 (m, 1H), 5.05 -5.0(m, 1H), 4.54 - 4.37 (m, 4H), 3.93 - 3.79 (m, 3H), 3.63 - 3.49 (m, 4H), 3.06 - 2.82 (m, 4H), 2.66 - 2.55 (m, 4H), 2.45 - 2.35 (m, 2H), 2.25 - 2.12 (m, 2H), 2.10 - 2.04 (m, 2H), 2.01 - 1.93 (m, 2H), 1.89 - 1.76 (m, 5H), 1.65 - 1.58 (m, 3H), 1.55 - 1.43 (m, 1H), 1.32 - 1.15 (m, 2H), 1.15 - 1.04 (m, 2H), 1.01 - 0.96 (m, 6H), 0.95 - 0.89 (m, 2H), 0.79 - 0.72 (m, 2H)								
278	1H NMR: (400 MHz, DMSO-d6) *δ:* 13.53 - 13.37 (m, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 1H), 7.45 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.11 - 5.00 (m, 1H), 4.53 - 4.22 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.59 - 3.49 (m, 3H), 2.92 (d, J = 12.4 Hz, 3H), 2.71 - 2.58 (m, 3H), 2.58 - 2.54 (m, 1H),	863.03 (862.47)	864.5	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	2.45 - 2.35 (m, 2H), 2.11 (d, J = 6.8 Hz, 7H), 1.88 - 1.75 (m, 4H), 1.74 - 1.61 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.36 - 1.22 (m, 2H), 1.09 - 0.97 (m, 4H), 0.95 (s, 6H), 0.83 - 0.77 (m, 2H)								
279	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) *δ:* 13.46 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.46 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.11 - 5.03 (m, 1H), 4.54 - 4.21 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.60 - 3.50 (m, 3H), 2.96 (t, J = 11.7 Hz, 3H), 2.71 - 2.53 (m, 6H), 2.42 (dd, J = 4.4, 13.2 Hz, 2H), 2.09 (d, J = 5.9 Hz, 5H), 2.01 - 1.93 (m, 1H), 1.81 (d, J = 11.8 Hz, 5H), 1.58 (s, 3H), 1.54 - 1.45 (m, 1H), 1.26 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.16 - 1.05 (m, 2H), 1.01 (s, 8H), 0.84 - 0.75 (m, 2H)	863.03 (862.47)	863.8	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A
280	1H NMR: (400 MHz, DMSO-d6) *δ:* 13.51 - 13.38 (m, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.41 - 8.33 (m,	835.96 (835.42)	836.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.12 - 7.04 (m, 1H), 5.10 - 5.01 (m, 1H), 4.49 - 4.22 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.73 - 3.55 (m, 5H), 3.44 - 3.38 (m, 3H), 2.95 - 2.79 (m, 3H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.44 (br d, *J* = 3.9 Hz, 5H), 2.21 - 2.09 (m, 2H), 2.02 - 1.88 (m, 5H), 1.84 - 1.74 (m, 2H), 1.57 (s, 5H), 1.53 - 1.42 (m, 1H), 1.25 - 1.08 (m, 2H), 1.00 (s, 2H), 0.97 - 0.85 (m, 2H), 0.80 (s, 2H)								
281	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) *δ:* 13.49 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H),7.51 - 7.34 (m, 3H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 5.0, 13.3 Hz, 1H), 4.55 - 4.25 (m, 2H), 4.08 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.75 (s, 1H), 3.21 (s, 11H), 2.98 - 2.84 (m, 2H), 2.68 - 2.54 (m, 2H), 2.43 (dd, J = 4.4, 13.1 Hz, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 3H), 1.84 (dd, J = 14.0, 18.5 Hz, 4H), 1.71 - 1.61 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.42 (d, J =	835.96 (835.42)	836.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	8.8 Hz, 2H), 1.29 - 1.13 (m, 2H), 1.08 - 0.91 (m, 4H), 0.84 - 0.74 (m, 2H)								
282	1H NMR: (400 MHz, CD3OD) δ: 8.64 (dd, J = 1.1, 17.3 Hz, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.96 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 2H), 4.59 (br d, J = 12.8 Hz, 2H), 4.51 - 4.39 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.67 (br d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.37 (br d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.16 - 2.98 (m, 5H), 2.95 - 2.84 (m, 2H), 2.82 - 2.68 (m, 5H), 2.67 - 2.61 (m, 2H), 2.57 - 2.43 (m, 3H), 2.15 (dtd, J = 2.3, 5.2, 12.7 Hz, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 2H), 1.95 - 1.82 (m, 4H), 1.66 (s, 3H), 1.53 - 1.42 (m, 2H), 1.33 - 1.20 (m, 5H), 1.09 - 1.01 (m, 2H), 0.86 - 0.79 (m, 2H)	832.00 (831.45)	832.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A
283	1H NMR: (400MHz, DMSO-d6) δ: 14.03 - 13.79 (m, 1H), 11.01 - 10.88 (m, 1H), 8.88 - 8.69 (m, 1H), 8.67 - 8.60 (m, 1H), 8.15 - 8.11 (m,	832.00 (831.45)	832.8	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A

	1H), 7.83 - 7.76 (m, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.30 - 7.11 (m, 1H), 5.12 - 4.98 (m, 1H), 4.58 - 4.37 (m, 4H), 3.92 - 3.80 (m, 3H), 3.60 - 3.49 (m, 4H), 3.04 - 2.83 (m, 5H), 2.77 - 2.58 (m, 5H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.31 - 2.09 (m, 4H), 2.03 - 1.72 (m, 7H), 1.70 - 1.56 (m, 3H), 1.42 - 1.18 (m, 2H), 1.16 - 0.99 (m, 5H), 0.97 - 0.89 (m, 2H), 0.79 - 0.70 (m, 2H)								
284	1H NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ = 13.43 - 13.33 (m, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.16 - 8.11 (m, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.8, 15.6 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.15 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 1H), 5.06 (dd, *J* = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.58 - 4.40 (m, 3H), 4.30 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 2.94 - 2.85 (m, 4H), 2.80 - 2.72 (m, 3H), 2.64 (br s, 1H), 2.61 (br s, 1H), 2.55 (br s, 2H), 2.52 (br s, 1H), 2.47 - 2.40 (m, 2H), 2.30 (br s, 1H), 2.12 - 2.06 (m, 2H), 2.00 - 1.94 (m, 1H),	833.01 (832.45)	833.4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	1.87 - 1.77 (m, 4H), 1.69 (br t, *J* = 10.4 Hz, 4H), 1.54 (s, 3H), 1.30 - 1.20 (m, 2H), 1.10 - 1.02 (m, 2H), 0.99 (br d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 0.96 - 0.92 (m, 2H), 0.80 - 0.74 (m, 2H)								
285	1H NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ : 13.67 - 13.41 (m, 1H), 11.15 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.60 - 7.48 (m, 2H), 7.29 - 7.16 (m, 2H), 5.31 - 5.18 (m, 1H), 4.61 (br d, *J* = 16.9 Hz, 3H), 4.46 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.13 (br s, 5H), 2.90 - 2.73 (m, 7H), 2.60 (br dd, *J* = 4.6, 13.1 Hz, 2H), 2.34 (br d, *J* = 5.4 Hz, 12H), 1.87 - 1.75 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.58 - 1.37 (m, 2H), 1.33 - 1.23 (m, 2H), 1.19 (br d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.12 (s, 2H), 0.95 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H)	831.01 (830.46)	831.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A
286	1H NMR: (400 MHz, DMSO-d6) *δ:* 13.49 - 13.26 (m, 1H), 11.11 - 10.95 (m, 1H), 8.72 - 8.59 (m, 1H), 8.20 - 8.13 (m, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.11 -	823.93 (823.40)	824.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	B	A

	7.02 (m, 1H), 5.15 - 5.01 (m, 1H), 4.54 - 4.20 (m, 2H), 3.78 - 3.52 (m, 5H), 3.19 - 3.05 (m, 2H), 2.98 - 2.84 (m, 1H), 2.64 - 2.53 (m, 2H), 2.48 - 2.36 (m, 7H), 2.17 - 2.09 (m, 2H), 2.03 - 1.76 (m, 7H), 1.62 - 1.39 (m, 6H), 1.26 - 1.10 (m, 2H), 1.01 - 0.84 (m, 4H), 0.82 - 0.73 (m, 2H)								
287	1H NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ = 13.38 (br s, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 2H), 7.06 (td, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 2H), 5.06 (dd, *J* = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.58 - 4.40 (m, 3H), 4.26 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.52 (br d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.95 - 2.85 (m, 3H), 2.66 (br d, *J* = 10.4 Hz, 4H), 2.61 (br s, 1H), 2.52 (br s, 1H), 2.45 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.40 (br d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.34 - 2.29 (m, 2H), 2.12 - 2.06 (m, 2H), 2.00 - 1.93 (m, 1H), 1.83 (br t, *J* = 12.4 Hz, 4H), 1.73 -	845.04 (844.47)	845.4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	1.62 (m, 4H), 1.54 (s, 3H), 1.33 - 1.22 (m, 2H), 1.11 - 1.02 (m, 2H), 0.99 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 0.96 - 0.92 (m, 2H), 0.80 - 0.74 (m, 2H)								
288	1H NMR: (400 MHz, DMSO-d6) δ = 13.39 (br s, 1H), 10.97 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.35 (m, 2H), 7.08 (td, J = 2.2, 8.8 Hz, 2H), 5.07 (dd, J = 5.0, 13.3 Hz, 1H), 4.56 - 4.38 (m, 3H), 4.27 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 3.95 - 3.75 (m, 3H), 3.55 (br d, J = 9.8 Hz, 3H), 3.05 - 2.84 (m, 3H), 2.72 - 2.56 (m, 5H), 2.42 - 2.31 (m, 3H), 2.13 - 2.06 (m, 2H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.92 - 1.76 (m, 5H), 1.70 (br t, J = 10.2 Hz, 2H), 1.57 - 1.44 (m, 4H), 1.36 - 1.21 (m, 2H), 1.11 - 0.98 (m, 9H), 0.97 - 0.87 (m, 2H), 0.81 - 0.72 (m, 2H)	845.04 (844.47)	845.4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A
289	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 13.41 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.61 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.16 (br s, 1H), 8.16 - 8.13 (m, 1H), 7.48 (dd, J = 8.6,	777.88 (777.38)	778.6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A

	16.1 Hz, 2H), 7.16 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.61 (br t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 3H), 3.89 (br dd, J = 4.1, 9.3 Hz, 2H), 2.95 (br s, 2H), 2.83 - 2.63 (m, 6H), 2.35 - 2.31 (m, 1H), 2.18 (br d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.11 - 2.02 (m, 2H), 1.99 - 1.92 (m, 1H), 1.82 (br t, J = 13.3 Hz, 4H), 1.72 - 1.62 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.51 - 1.42 (m, 2H), 1.34 - 1.01 (m, 3H), 0.97 - 0.91 (m, 2H), 0.80 - 0.75 (m, 2H)								
290	1H NMR (400MHz, METANOL-d4): δ 8.62 (s, 1H), 8.31 - 8.21 (m, 2H), 8.08 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 1H), 7.43 - 7.40 (m, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 5.20 - 5.12 (m, 1H), 4.64 - 4.49 (m, 2H), 4.45 - 4.35 (m, 1H), 4.25 - 4.10 (m, 2H), 3.97 - 3.83 (m, 1H), 3.79 - 3.69 (m, 1H), 3.66 - 3.56 (m,	762.87 (762.37)	763.6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A

	2H), 3.55 - 3.44 (m, 2H), 3.37 - 3.32 (m, 1H), 3.02 - 2.74 (m, 4H), 2.63 - 2.41 (m, 5H), 2.23 - 2.06 (m, 5H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.70 - 1.58 (m, 5H), 1.05 - 0.98 (m, 2H), 0.82 - 0.73 (m, 2H)								
291	1H NMR (400MHz, MeOD): δ 8.70 - 8.60 (m, 1H), 8.17 - 8.14 (m, 1H), 7.58 - 7.37 (m, 3H), 7.21 - 7.07 (m, 2H), 5.17 - 5.08 (m, 1H), 4.66 - 4.41 (m, 2H), 4.12 - 4.07 (m, 3H), 4.00 - 3.94 (m, 6H), 3.51 - 3.39 (m, 6H), 3.24 - 3.11 (m, 8H), 2.97 - 2.86 (m, 2H), 2.82 - 2.74 (m, 4H), 2.68 - 2.60 (m, 2H), 2.56 - 2.46 (m, 1H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 1.67 - 1.55 (m, 3H), 1.06 - 0.98 (m, 2H), 0.82 - 0.73 (m, 2H)	820.93 (820.40)	821.6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A
292	1H NMR (400MHz, METANOL-d4): δ 8.63 - 8.57 (m, 1H), 8.27 (br s, 1H), 8.06 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 5.18 - 5.12 (m, 1H), 4.63 - 4.53 (m, 4H), 4.16 - 4.08 (m,	776.90 (776.38)	777.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	1H), 3.92 - 3.80 (m, 1H), 3.59 (br d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.11 - 2.84 (m, 6H), 2.83 - 2.74 (m, 1H), 2.58 - 2.50 (m, 2H), 2.49 - 2.37 (m, 4H), 2.23 - 1.93 (m, 7H), 1.89 (br d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.64 - 1.57 (m, 3H), 1.41 - 1.30 (m, 2H), 1.05 - 0.99 (m, 2H), 0.81 - 0.76 (m, 2H)								
293	1H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 13.41 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.28 - 8.12 (m, 1H), 7.51 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 5.06 (dd, J=4.9, 12.9 Hz, 1H), 4.48 - 4.41 (m, 1H), 4.29 - 4.24 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.67 (br s, 4H), 2.69 - 2.67 (m, 4H), 2.43 (br d, J=14.0 Hz, 9H), 2.35 - 2.32 (m, 4H), 2.04 (br s, 3H), 1.96 (br s, 3H), 1.66 - 1.51 (m, 6H), 0.95 (s, 2H), 0.81 - 0.75 (m, 2H)	789.92 (789.40)	790.6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B
294	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 13.46 (br s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.64 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.52 -	840.93 (840.40)	421.4 [M/2+1]+	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	7.43 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.16 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.13 - 5.03 (m, 1H), 4.84 - 4.64 (m, 1H), 4.55 - 4.24 (m, 4H), 3.19 - 3.06 (m, 5H), 3.00 - 2.83 (m, 4H), 2.61 - 2.51 (m, 6H), 2.47 - 2.36 (m, 2H), 2.25 - 2.13 (m, 3H), 2.01 - 1.93 (m, 2H), 1.91 - 1.66 (m, 4H), 1.58 (s, 3H), 1.54 - 1.40 (m, 2H), 1.17 - 1.05 (m, 2H), 1.02 - 0.96 (m, 2H), 0.85 - 0.74 (m, 2H)								
295	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 13.61 - 13.16 (m, 1H), 11.53 - 10.78 (m, 1H), 8.68 - 8.50 (m, 1H), 8.21 - 8.16 (m, 1H), 7.56 - 7.42 (m, 2H), 7.20 - 7.12 (m, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 2H), 5.15 - 4.98 (m, 1H), 4.53 - 4.27 (m, 2H), 3.78 - 3.47 (m, 6H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.77 (br t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.62 - 2.52 (m, 4H), 2.47 - 2.32 (m, 9H), 2.24 - 2.16 (m, 2H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 2.02 - 1.91 (m, 1H), 1.87 - 1.77 (m, 2H), 1.76 - 1.61 (m, 2H), 1.59 - 1.50 (m, 3H), 1.34 - 1.15 (m, 2H),	790.93 (790.41)	791.5	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	1.01 - 0.90 (m, 2H), 0.82 - 0.73 (m, 2H)								
296	1H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 13.49 - 13.34 (m, 1H), 11.04 - 10.89 (m, 1H), 8.72 - 8.56 (m, 1H), 8.20 - 8.17 (m, 1H), 8.17 - 8.14 (m, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 5.13 - 5.00 (m, 1H), 4.54 - 4.26 (m, 2H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 3.75 - 3.55 (m, 6H), 3.22 - 3.05 (m, 6H), 2.97 - 2.83 (m, 1H), 2.65 - 2.52 (m, 8H), 2.47 - 2.34 (m, 6H), 2.03 - 1.89 (m, 1H), 1.56 - 1.50 (m, 3H), 0.98 - 0.91 (m, 2H), 0.80 - 0.74 (m, 2H)	808.90 (808.38)	808.9	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B
297	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.43 - 13.29 (m, 1H), 11.02 - 10.97 (m, 1H), 8.72 - 8.58 (m, 1H), 8.18 - 8.11 (m, 1H), 7.67 (br t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.58 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 5.18 - 5.06 (m, 1H), 5.00 - 4.72 (m,	780.86 (780.36)	781.6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	1H), 4.62 - 4.52 (m, 1H), 4.47 - 4.34 (m, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 2H), 3.61 (br s, 1H), 3.47 - 3.41 (m, 1H), 3.22 - 3.08 (m, 2H), 3.01 - 2.86 (m, 3H), 2.60 (br d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.48 - 2.35 (m, 2H), 2.27 - 2.14 (m, 2H), 2.08 - 1.97 (m, 3H), 1.95 - 1.73 (m, 6H), 1.54 (s, 3H), 1.50 - 1.41 (m, 2H), 0.98 - 0.92 (m, 2H), 0.80 - 0.73 (m, 2H)								
298	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.41 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.66 - 8.53 (m, 1H), 8.16 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.07 (dt, J=2.6, 5.8 Hz, 2H), 7.01 - 6.96 (m, 1H), 5.06 (dd, J=5.1, 13.2 Hz, 1H), 4.67 - 4.58 (m, 1H), 4.44 (d, J=16.9 Hz, 1H), 4.38 - 4.32 (m, 2H), 4.26 (br d, J=16.9 Hz, 1H), 3.90 (br dd, J=4.0, 9.3 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.54 (br d, J=9.5 Hz, 2H), 2.89 (br dd, J=4.6, 13.0 Hz, 1H), 2.76 (br s, 2H), 2.70 - 2.61 (m, 3H), 2.42 (br	789.92 (789.40)	790.6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	s, 2H), 2.24 (br s, 2H), 2.12 (br s, 2H), 2.01 - 1.94 (m, 1H), 1.83 (br d, J=12.0 Hz, 4H), 1.67 (br s, 1H), 1.57 - 1.49 (m, 5H), 1.30 (q, J=11.1 Hz, 2H), 0.98 - 0.91 (m, 2H), 0.81 - 0.73 (m, 2H)								
299	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 13.49 (br s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.17 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.12 - 5.03 (m, 1H), 4.85 - 4.66 (m, 1H), 4.48 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.48 (br d, J = 6.9 Hz, 4H), 3.16 - 3.05 (m, 2H), 2.96 - 2.72 (m, 5H), 2.63 - 2.52 (m, 2H), 2.49 - 2.40 (m, 4H), 2.26 - 2.05 (m, 4H), 2.03 - 1.91 (m, 2H), 1.86 - 1.64 (m, 4H), 1.58 (s, 3H), 1.55 - 1.40 (m, 2H), 1.34 - 1.20 (m, 2H), 1.06 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 1.01 (s, 2H), 0.85 - 0.77 (m, 2H)	840.93 (840.40)	421.4 $[M/2+1]^+$	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B
300	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.42 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.66	777.88 (777.38)	778.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	(s, 1H), 8.20 - 8.12 (m, 1H), 7.50 (dd, J=8.6, 16.6 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.19 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=2.3, 9.1 Hz, 1H), 5.09 (dd, J=4.9, 13.3 Hz, 1H), 4.53 - 4.28 (m, 2H), 4.27 - 3.91 (m, 1H), 3.67 (br s, 4H), 3.54 - 3.46 (m, 1H), 3.33 (s, 6H), 2.99 - 2.85 (m, 3H), 2.60 (br d, J=17.9 Hz, 1H), 2.42 (br d, J=5.8 Hz, 6H), 2.05 - 1.92 (m, 4H), 1.61 - 1.53 (m, 6H), 0.99 - 0.94 (m, 2H), 0.82 - 0.76 (m, 2H)								
301	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 13.74 - 13.15 (m, 1H), 11.39 - 10.89 (m, 1H), 8.70 - 8.60 (m, 1H), 8.18 - 8.12 (m, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 1H), 5.15 - 4.93 (m, 1H), 4.61 - 4.25 (m, 4H), 3.49 - 3.42 (m, 2H), 3.13 - 3.04 (m, 2H), 2.99 - 2.86 (m, 3H), 2.86 - 2.75 (m, 2H), 2.70 - 2.65 (m, 4H), 2.64 - 2.53 (m, 4H), 2.47 - 2.36 (m, 4H), 2.06 - 1.93 (m, 1H), 1.83 - 1.74 (m, 2H), 1.71 - 1.59 (m,	794.89 (794.38)	795.6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A

	1H), 1.59 - 1.49 (m, 3H), 1.19 - 1.04 (m, 2H), 1.00 - 0.89 (m, 2H), 0.84 - 0.72 (m, 2H)								
302	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.97 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.24 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 2H), 4.52 - 4.15 (m, 2H), 3.94 - 3.73 (m, 7H), 3.72 - 3.61 (m, 5H), 3.28 (br t, J = 10.8 Hz, 3H), 3.10 (br s, 4H), 2.99 - 2.77 (m, 1H), 2.71 – 2.52 (m, 6H), 2.46 – 2.36 (m, 4H), 2.06 - 1.83 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.00 - 0.85 (m, 2H), 0.82 - 0.61 (m, 2H)	821.92 (821.40)	822.3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B
303	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 13.49 - 13.13 (m, 1H), 11.02 - 10.77 (m, 1H), 8.71 - 8.46 (m, 1H), 8.19 - 8.16 (m, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 1H), 7.42 - 7.33 (m, 1H), 7.17 - 6.98 (m, 3H), 5.26 - 4.98 (m, 1H), 4.59 - 4.19 (m, 2H), 3.94 - 3.79 (m, 3H), 3.69 - 3.43 (m, 6H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.53 (br s, 6H), 2.49	802.96 (802.43)	803.6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	- 2.35 (m, 9H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 2.02 - 1.92 (m, 1H), 1.88 - 1.78 (m, 2H), 1.75 - 1.61 (m, 2H), 1.59 - 1.48 (m, 3H), 1.36 - 1.24 (m, 2H), 1.01 - 0.91 (m, 2H), 0.86 - 0.69 (m, 2H)								
304	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.43 - 13.32 (m, 1H), 10.99 - 10.93 (m, 1H), 8.64 - 8.54 (m, 1H), 8.17 - 8.11 (m, 1H), 7.58 - 7.41 (m, 2H), 7.23 - 7.13 (m, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.15 - 4.99 (m, 1H), 4.51 - 4.29 (m, 2H), 4.20 (br s, 1H), 3.82 (s, 4H), 3.54 - 3.44 (m, 3H), 2.98 - 2.83 (m, 4H), 2.63 - 2.53 (m, 2H), 2.47 - 2.35 (m, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H), 2.07 (br s, 2H), 2.03 - 1.89 (m, 4H), 1.84 (br s, 4H), 1.65 - 1.56 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.01 - 0.91 (m, 2H), 0.81 - 0.72 (m, 2H)	803.92 (803.39)	804.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B
305	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ: 8.76 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.18 - 8.01 (m, 1H), 7.73 - 7.56 (m, 1H), 7.49 - 7.37 (m, 1H), 7.36 - 7.31 (m,	806.93 (806.40)	807.4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	1H), 7.15 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 5.29 - 5.12 (m, 1H), 4.58 - 4.31 (m, 2H), 4.26 - 4.08 (m, 1H), 3.82 - 3.69 (m, 4H), 3.63 (td, J = 6.8, 8.0 Hz, 1H), 3.35 - 3.32 (m, 4H), 3.17 - 3.07 (m, 1H), 2.98 - 2.78 (m, 4H), 2.59 - 2.45 (m, 6H), 2.27 - 2.14 (m, 4H), 1.86 - 1.70 (m, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.51 - 1.17 (m, 5H), 1.12 - 1.05 (m, 2H), 0.89 - 0.65 (m, 2H)								
306	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 13.73 - 13.15 (m, 1H), 11.32 - 10.71 (m, 1H), 8.69 - 8.60 (m, 1H), 8.17 - 8.12 (m, 1H), 7.57 - 7.42 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.22 - 7.12 (m, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 5.13 - 5.03 (m, 1H), 4.55 - 4.27 (m, 2H), 3.73 - 3.64 (m, 4H), 3.47 (br d, J = 5.6 Hz, 4H), 3.10 (br d, J = 13.5 Hz, 2H), 2.95 - 2.88 (m, 1H), 2.84 - 2.71 (m, 4H), 2.62 - 2.57 (m, 4H), 2.42 (br d, J = 6.8 Hz, 4H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 2H), 1.59 - 1.52 (m, 3H), 1.51 -	794.89 (794.38)	795.6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	1.41 (m, 1H), 1.37 - 1.24 (m, 2H), 1.00 - 0.91 (m, 2H), 0.84 - 0.72 (m, 2H)								
307	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 13.38 (br s, 1 H), 10.98 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.14 (d, J=0.88 Hz, 1 H), 7.48 (dd, J=14.8, 8.4 Hz, 2 H), 7.36 (s, 1 H), 7.12 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.06 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1 H), 5.06 (dd, J=13.2, 5.2 Hz, 1 H), 4.39 - 4.53 (m, 3 H), 4.30 (d, J=16.8 Hz, 1 H), 2.84 - 3.00 (m, 4 H), 2.59 - 2.77 (m, 6 H), 2.29 - 2.40 (m, 3 H), 2.06 (br d, J=6.4 Hz, 2 H), 1.94 - 2.00 (m, 1 H), 1.82 (br t, J=14.4 Hz, 5 H), 1.68 (br t, J=10.4 Hz, 2 H), 1.54 (s, 4 H), 1.24 (br d, J=11.2 Hz, 3 H), 0.90 - 1.10 (m, 11 H), 0.74 - 0.80 (m, 2 H).	833.01 (832.45)	833.3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B
308	1H NMR (400MHz, DMSO-d6)δ: 13.38 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.18 - 8.13 (m, 1H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H),	833.99 (833.44)	834.3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	7.06 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 4.8, 13.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.12 - 4.03 (m, 2H), 3.77 - 3.67 (m, 1H), 3.66 - 3.55 (m, 1H), 3.52 - 3.44 (m, 2H), 3.38 - 3.36 (m, 2H), 2.95 - 2.83 (m, 1H), 2.77 - 2.70 (m, 2H), 2.60 - 2.56 (m, 1H), 2.45 - 2.38 (m, 3H), 2.32 - 2.27 (m, 1H), 2.00 - 1.83 (m, 6H), 1.72 - 1.67 (m, 2H), 1.56 - 1.48 (m, 4H), 1.46 - 1.37 (m, 2H), 1.33 - 1.12 (m, 4H), 1.06 (s, 3H), 0.97 - 0.89 (m, 5H), 0.81 - 0.73 (m, 2H)								
309	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.36 (s, 1 H), 10.97 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.48 (dd, J = 17.06, 8.50 Hz, 2 H), 7.36 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.06 (d, J = 9.17 Hz, 1 H), 5.07 (d, J = 11.13 Hz, 1 H), 4.38 - 4.52 (m, 3 H), 4.30 (d, J = 16.63 Hz, 1 H), 3.56 (s, 2 H), 2.93 (d, J = 13.33 Hz, 4 H), 2.58 - 2.78 (m, 2 H), 2.53 - 2.56 (m, 3 H), 2.33 - 2.44 (m, 6 H), 2.11 (s, 2 H),	833.01 (832.45)	834.3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A

	1.98 (s, 1 H), 1.79 (s, 5 H), 1.68 (s, 1 H), 1.54 (s, 3 H), 1.35 (s, 2 H), 1.06 (s, 2 H), 0.94 (s, 2 H), 0.89 (s, 6 H), 0.77 (s, 2 H).								
310	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.36 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 8.61 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 5.10 - 5.04 (m, 1H), 4.52 - 4.41 (m, 3H), 4.34 - 4.28 (m, 1H), 3.66 - 3.55 (m, 2H), 3.30 - 3.29 (m, 3H), 2.96 - 2.90 (m, 4H), 2.74 - 2.71 (m, 1H), 2.44 - 2.38 (m, 3H), 2.00 - 1.87 (m, 6H), 1.74 - 1.65 (m, 3H), 1.60 - 1.52 (m, 6H), 1.33 - 1.22 (m, 2H), 1.17 - 1.11 (m, 2H), 1.05 - 1.00 (m, 3H), 0.97 - 0.92 (m, 3H), 0.91 - 0.87 (m, 2H), 0.79 - 0.75 (m, 2H)	833.99 (833.44)	834.4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B
311	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.44 - 13.31 (m, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.12 - 6.98 (m, 3H), 5.17 - 4.94 (m,	802.96 (802.43)	803.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	1H), 4.57 - 4.17 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.53 (d, J = 9.9 Hz, 7H), 2.97 - 2.85 (m, 2H), 2.69 - 2.58 (m, 4H), 2.45 - 2.30 (m, 9H), 2.24 - 2.18 (m, 2H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 2.00 - 1.92 (m, 1H), 1.86 - 1.79 (m, 2H), 1.75 - 1.61 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.39 - 1.22 (m, 2H), 0.95 (s, 2H), 0.78 (d, J = 1.3 Hz, 2H)								
312	1H NMR (400MHz, METANOL-d4) δ: 8.64 (dd, J = 1.1, 17.3 Hz, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.96 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 2H), 4.59 (br d, J = 12.8 Hz, 2H), 4.51 - 4.39 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.67 (br d, J = 11.8 Hz, 2H), 3.37 (br d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.16 - 2.98 (m, 5H), 2.95 - 2.84 (m, 2H), 2.82 - 2.68 (m, 5H), 2.67 - 2.61 (m, 2H), 2.57 - 2.43 (m, 3H), 2.15 (dtd, J = 2.3, 5.2, 12.7 Hz, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 2H), 1.95 - 1.82 (m, 4H), 1.66 (s, 3H), 1.53 - 1.42 (m, 2H), 1.33 - 1.20 (m, 5H),	832.00 (831.45)	832.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A

	1.09 - 1.01 (m, 2H), 0.86 - 0.79 (m, 2H)								
313	1H NMR (400MHz, CD3OD) δ: 8.63 (s, 1H), 8.11 - 8.08 (m, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 3H), 7.21 - 7.16 (m, 1H), 7.12 - 7.08 (m, 1H), 5.14 - 5.09 (m, 2H), 4.69 - 4.44 (m, 4H), 3.99 - 3.70 (m, 1H), 3.56 - 3.44 (m, 3H), 3.15 - 2.99 (m, 5H), 2.96 - 2.85 (m, 2H), 2.81 - 2.69 (m, 2H), 2.57 - 2.44 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 3H), 2.07 - 2.01 (m, 3H), 1.80 - 1.71 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.54 - 1.48 (m, 2H), 1.45 - 1.38 (m, 4H), 1.34 - 1.27 (m, 5H), 1.04 - 0.93 (m, 3H), 0.80 - 0.75 (m, 2H)	833.99 (833.44)	834.3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B
314	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.41 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.16 (d, J=6.5 Hz, 2H), 7.52 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.41 (t, J=3.8 Hz, 2H), 7.14 - 7.04 (m, 2H), 5.08 (br dd, J=5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.47 (br d, J=16.9 Hz, 1H), 4.29 (br d, J=16.9 Hz, 1H), 4.11 (br s, 2H), 4.06 - 3.94 (m, 1H), 3.87 (s,	789.92 (789.40)	790.6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	3H), 3.65 - 3.57 (m, 1H), 3.14 (br s, 4H), 2.99 - 2.87 (m, 1H), 2.62 (br s, 4H), 2.43 (br s, 7H), 2.10 - 2.03 (m, 2H), 2.01 - 1.95 (m, 1H), 1.87 (br s, 2H), 1.56 (s, 4H), 1.44 (s, 3H), 0.96 (s, 2H), 0.83 - 0.75 (m, 2H)								
315	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 13.40 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.22 - 8.10 (m, 1H), 7.51 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.11 - 7.03 (m, 2H), 5.06 (dd, J=5.3, 13.1 Hz, 1H), 4.45 (d, J=16.8 Hz, 1H), 4.34 - 4.24 (m, 2H), 4.10 (br s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.62 (br s, 1H), 3.51 (br d, J=7.4 Hz, 4H), 3.04 (br s, 6H), 2.61 (br s, 1H), 2.46 - 2.39 (m, 2H), 2.37 - 2.28 (m, 2H), 2.23 - 2.10 (m, 2H), 1.92 (br s, 8H), 1.55 (s, 3H), 1.44 (br d, J=9.1 Hz, 2H), 0.97 - 0.93 (m, 2H), 0.80 - 0.76 (m, 2H)	815.96 (815.41)	816.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B
316	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.38 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.68 - 8.55 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.15 (d,	846.03 (845.46)	846.3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	J = 1.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.38 - 7.36 (m, 2H), 7.09 - 7.04 (m, 2H), 5.06 (dd, J = 5.2, 13.6 Hz, 1H), 4.54 - 4.35 (m, 3H), 4.26 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.95 - 3.77 (m, 3H), 3.64 - 3.53 (m, 2H), 3.48 - 3.38 (m, 2H), 2.96 - 2.82 (m, 4H), 2.76 - 2.69 (m, 1H), 2.61 - 2.59 (m, 1H), 2.42 - 2.38 (m, 2H), 2.01 - 1.88 (m, 6H), 1.72 - 1.67 (m, 3H), 1.64 - 1.56 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.33 - 1.20 (m, 4H), 1.10 - 0.99 (m, 5H), 0.98 - 0.94 (m, 2H), 0.90 (s, 3H), 0.79 - 0.75 (m, 2H)								
317	1H NMR (400MHz, DMSO) δ : 13.51 - 13.31 (m, 1H), 10.97 (s, 1H), 8.67 (br s, 1H), 8.21 - 8.09 (m, 1H), 7.56 - 7.32 (m, 3H), 7.08 (dd, J = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 6.67 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.11 (br d, J = 7.4 Hz, 4H), 3.88 (br s, 2H), 3.17 - 3.06 (m, 2H), 2.97 - 2.73 (m, 5H), 2.66 - 2.53 (m,	812.88 (812.37)	813.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	4H), 2.49 - 2.29 (m, 4H), 2.08 - 1.92 (m, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.28 - 1.07 (m, 4H), 0.98 - 0.91 (m, 2H), 0.82 - 0.74 (m, 2H)								
318	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 13.37 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.16 - 8.13 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.11 - 7.03 (m, 2H), 5.06 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.54 - 4.37 (m, 3H), 4.26 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.68 - 3.59 (m, 2H), 2.99 - 2.86 (m, 3H), 2.63 - 2.55 (m, 4H), 2.52 (br s, 3H), 2.47 - 2.34 (m, 5H), 2.21 - 2.11 (m, 2H), 2.01 - 1.93 (m, 1H), 1.91 - 1.75 (m, 5H), 1.71 - 1.62 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.46 - 1.31 (m, 2H), 1.14 - 1.04 (m, 2H), 0.97 - 0.86 (m, 8H), 0.80 - 0.74 (m, 2H)	845.04 (844.47)	845.4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A
319	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.38 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.15 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 -7.36 (m, 2H), 7.16 -	846.03 (845.46)	846.3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	6.98 (m, 2H), 5.06 (dd, J = 4.8, 13.2 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.77 - 3.68 (m, 1H), 3.65 - 3.49 (m, 3H), 3.40 - 3.36 m, 2H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.73 - 2.69 (m, 1H), 2.65 - 2.59 (m, 2H), 2.57 - 2.54 (m, 1H), 2.45 - 2.39 (m, 2H), 2.37 - 2.34 (m, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 3H), 1.90 - 1.83 (m, 3H), 1.75 - 1.66 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.53 - 1.47 (m, 1H), 1.47 - 1.38 (m, 2H), 1.34 - 1.13 (m, 4H), 1.07 (s, 3H), 0.97 - 0.90 (m, 5H), 0.80 - 0.74 (m, 2H)								
320	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.39 (s, 1 H), 10.99 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.48 (dd, J = 15.16, 8.56 Hz, 2 H), 7.37 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.06 (dd, J = 9.05, 2.32 Hz, 1 H), 5.07 (dd, J = 13.20, 5.01 Hz, 1 H), 4.43 - 4.61 (m, 3 H), 4.30 (d, J = 16.87 Hz, 1 H), 3.42 - 3.54 (m, 2 H), 2.71 - 2.98 (m, 6 H), 2.58 (d, J	833.01 (832.45)	834.4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	= 17.97 Hz, 2 H), 2.52 (d, J = 1.83 Hz, 3 H), 2.34 - 2.45 (m, 4 H), 2.15 (d, J = 5.99 Hz, 2 H), 1.93 - 2.01 (m, 1 H), 1.80 (d, J = 12.23 Hz, 5 H), 1.67 (s, 1 H), 1.54 (s, 3 H), 1.12 - 1.30 (m, 4 H), 0.91 - 0.98 (m, 2 H), 0.85 (s, 6 H), 0.74 - 0.79 (m, 2 H).								
321	1H NMR (400MHz, MeOH-d4) δ: 8.59 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.32 (m, 3H), 7.08 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 6.81 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 5.1, 13.4 Hz, 1H), 4.55 - 4.37 (m, 4H), 3.75 - 3.42 (m, 4H), 3.02 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.87 (dd, J = 5.3, 13.4 Hz, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.70 - 2.37 (m, 12H), 2.27 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.20 - 2.11 (m, 2H), 2.03 - 1.86 (m, 3H), 1.74 (dd, J = 8.4, 12.1 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.23 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 1.01 (s, 2H), 0.81 - 0.74 (m, 2H)	790.93 (790.41)	791.4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B
322	1H NMR(400MHz, DMSO-d6) δ: 13.38 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.65	846.03 (845.46)	846.3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	(s, 1H), 8.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.15 - 8.13 (m, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 2H), 7.18 - 7.01 (m, 2H), 5.07 (dd, J = 5.2, 13.6 Hz, 1H), 4.61 - 4.38 (m, 3H), 4.27 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.73 - 3.51 (m, 2H), 3.45 - 3.39 (m, 2H), 3.05 - 2.81 (m, 5H), 2.64 - 2.61 (m, 3H), 2.45 - 2.42 (m, 2H), 2.10 - 2.02 (m, 3H), 2.02 - 1.91 (m, 4H), 1.89 - 1.81 (m, 1H), 1.75 - 1.58 (m, 4H), 1.55 (s, 3H), 1.43 - 1.34 (m, 3H), 1.32 - 1.23 (m, 3H), 1.16 - 1.00 (m, 2H), 1.00 - 0.89 (m, 3H), 0.83 - 0.74 (m, 2H)								
323	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 13.42 - 13.33 (m, 1H), 10.99 - 10.90 (m, 1H), 8.65 - 8.61 (m, 1H), 8.17 - 8.12 (m, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 6.64 - 6.55 (m, 1H), 5.08 - 4.98 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.17 (br d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.14 - 4.04 (m, 2H), 3.83 - 3.72 (m, 4H),	803.92 (803.39)	804.6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	3.61 - 3.55 (m, 1H), 2.97 - 2.78 (m, 3H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.44 - 2.35 (m, 2H), 2.31 - 2.11 (m, 5H), 2.05 - 1.95 (m, 3H), 1.90 - 1.84 (m, 2H), 1.77 (br s, 4H), 1.58 - 1.53 (m, 3H), 1.51 - 1.33 (m, 3H), 0.97 - 0.93 (m, 2H), 0.80 - 0.75 (m, 2H)								
324	1HNMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 14.03 - 13.79 (m, 1H), 11.01 - 10.88 (m, 1H), 8.88 - 8.69 (m, 1H), 8.67 - 8.60 (m, 1H), 8.15 - 8.11 (m, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.30 - 7.11 (m, 1H), 5.12 - 4.98 (m, 1H), 4.58 - 4.37 (m, 4H), 3.92 - 3.80 (m, 3H), 3.60 - 3.49 (m, 4H), 3.04 - 2.83 (m, 5H), 2.77 - 2.58 (m, 5H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.31 - 2.09 (m, 4H), 2.03 - 1.72 (m, 7H), 1.70 - 1.56 (m, 3H), 1.42 - 1.18 (m, 2H), 1.16 - 0.99 (m, 5H), 0.97 - 0.89 (m, 2H), 0.79 - 0.70 (m, 2H)	832.00 (831.45)	832.8	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A
325	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.38 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.16 - 8.14	846.03 (845.46)	846.4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	(m, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.36 (m, 2H), 7.09 - 7.05 (m, 2H), 5.06 (dd, J = 4.8, 13.2 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.15 - 4.00 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.77 - 3.69 (m, 1H), 3.64 - 3.51 (m, 3H), 3.44 - 3.35 (m, 2H), 2.98 - 2.83 (m, 1H), 2.75 - 2.68 (m, 1H), 2.66 - 2.56 (m, 3H), 2.47 - 2.40 (m, 2H), 2.39 - 2.32 (m, 1H), 1.97 - 1.93 (m, 3H), 1.91 - 1.83 (m, 3H), 1.76 - 1.65 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.52 - 1.37 (m, 3H), 1.36 - 1.18 (m, 4H), 1.07 (s, 3H), 0.98 - 0.89 (m, 5H), 0.82 - 0.73 (m, 2H)								
326	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.39 (br s, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.67 - 8.56 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.19 - 8.13 (m, 1H), 7.59 - 7.26 (m, 3H), 7.17 (br t, J=7.9 Hz, 1H), 7.08 - 7.05 (m, 1H), 5.07 (dd, J=4.9, 13.3 Hz, 1H), 4.52 - 4.44 (m, 1H), 4.34 - 4.20 (m, 2H), 3.64 (br s, 2H), 3.02 (br d, J=6.9 Hz, 1H),	803.92 (803.39)	804.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	2.94 (s, 3H), 2.93 - 2.85 (m, 4H), 2.59 (br d, J=16.4 Hz, 2H), 2.54 - 2.52 (m, 1H), 2.42 (td, J=4.3, 8.6 Hz, 2H), 2.20 (br s, 1H), 2.05 - 1.85 (m, 8H), 1.84 - 1.65 (m, 4H), 1.62 - 1.52 (m, 5H), 0.95 (s, 2H), 0.81 - 0.75 (m, 2H)								
327	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.52 - 13.20 (m, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.21 - 8.09 (m, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 7.05 (s, 2H), 5.19 - 5.00 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.57 (s, 7H), 3.00 - 2.86 (m, 2H), 2.83 - 2.71 (m, 2H), 2.65 - 2.54 (m, 3H), 2.44 - 2.30 (m, 8H), 2.19 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.14 - 2.03 (m, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.87 - 1.76 (m, 2H), 1.76 - 1.62 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.33 - 1.18 (m, 2H), 0.95 (s, 2H), 0.77 (d, J = 1.5 Hz, 2H).	790.93 (790.41)	791.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B
328	1H NMR (400MHz, MeOD) δ: 8.59 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.31 (m, 3H), 7.08 (dd, J = 2.3, 9.1 Hz, 1H), 6.84 (d, J	802.96 (802.43)	803.4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	= 8.5 Hz, 1H), 5.11 - 5.05 (m, 1H), 4.56 - 4.38 (m, 4H), 3.73 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 3.64 - 3.55 (m, 2H), 3.51 (dd, J = 5.6, 7.9 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 2.87 (dd, J = 5.3, 13.4 Hz, 1H), 2.81 - 2.73 (m, 1H), 2.68 - 2.42 (m, 12H), 2.27 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.15 (dd, J = 6.1, 11.8 Hz, 2H), 1.91 (d, J = 12.6 Hz, 3H), 1.71 (dd, J = 8.3, 11.9 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.22 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 1.01 (s, 2H), 0.77 (d, J = 1.6 Hz, 2H)								
329	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 13.39 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.63 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.45 - 7.33 (m, 3H), 7.07 (dd, J = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 5.1, 13.4 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.25 - 4.04 (m, 3H), 3.96 - 3.82 (m, 3H), 3.65 - 3.54 (m, 1H), 3.05 - 2.91 (m, 4H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 2.62 (br s, 1H), 2.52 (br s, 2H),	774.91 (774.39)	775.4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	2.43 (br s, 1H), 2.23 - 2.11 (m, 2H), 2.06 - 1.95 (m, 3H), 1.93 - 1.84 (m, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 2H), 1.73 - 1.60 (m, 4H), 1.54 (s, 3H), 1.44 (dt, J = 4.4, 8.6 Hz, 2H), 0.99 - 0.91 (m, 2H), 0.80 - 0.73 (m, 2H)								
330	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ: 8.61 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 4.52 - 4.38 (m, 2H), 3.69 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.64 - 3.54 (m, 2H), 3.04 (t, J = 11.6 Hz, 3H), 2.96 - 2.73 (m, 9H), 2.72 - 2.55 (m, 6H), 2.48 (dt, J = 8.4, 13.2 Hz, 1H), 2.22 - 2.11 (m, 2H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.92 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.77 (dd, J = 8.4, 12.4 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.33 - 1.21 (m, 2H), 1.05 - 0.98 (m, 2H), 0.80 - 0.75 (m, 2H)	790.93 (790.41)	791.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B
331	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ:	845.04	846.4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	13.37 (s, 1 H), 10.95 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.50 (d, J = 9.01 Hz, 1 H), 7.34 - 7.40 (m, 2 H), 7.03 - 7.11 (m, 2 H), 5.06 (dd, J = 13.32, 4.82 Hz, 1 H), 4.54 (s, 2 H), 4.43 (d, J = 16.88 Hz, 1 H), 4.26 (d, J = 17.01 Hz, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.53 (d, J = 8.51 Hz, 2 H), 2.82 - 2.93 (m, 3 H), 2.63 (d, J = 14.51 Hz, 2 H), 2.54 - 2.57 (m, 1 H), 2.34 - 2.47 (m, 7 H), 2.17 (d, J = 6.25 Hz, 2 H), 1.77 - 2.01 (m, 7 H), 1.66 (s, 1 H), 1.54 (s, 3 H), 1.07 - 1.36 (m, 5 H), 0.92 - 0.97 (m, 2 H), 0.86 (s, 6 H), 0.83 - 0.89 (m, 1 H), 0.74 - 0.79 (m, 2 H).	(844.47)							
332	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.48 - 13.32 (m, 1H), 11.12 - 10.77 (m, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.28 - 8.09 (m, 1H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.13 - 5.00 (m, 1H), 4.54 - 4.25 (m, 4H),	795.87 (795.37)	796.4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	4.04 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.80 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.96 (s, 4H), 2.67 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 2.43 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 2.24 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.02 (s, 4H), 1.78 (s, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.16 - 1.03 (m, 2H), 0.94 (s, 2H), 0.77 (d, J = 1.1 Hz, 2H).								
333	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.40 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.15 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.57 - 7.44 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 5.20 - 5.02 (m, 1H), 4.44 - 4.12 (m, 2H), 3.67 (s, 5H), 3.12 - 3.01 (m, 2H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.81 - 2.69 (m, 2H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.47 - 2.34 (m, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.17 - 2.10 (m, 2H), 1.96 (d, J = 10.5 Hz, 5H), 1.87 - 1.76 (m, 2H), 1.67 - 1.57 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.52 - 1.43 (m, 1H), 1.27 - 1.08 (m, 2H), 0.99 - 0.84 (m, 4H), 0.77 (d, J = 1.5 Hz, 2H).	801.97 (801.43)	401.8 $[M/2+1]^+$	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B
334	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ:	776.90	777.4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	13.44 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 1H), 7.51 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.27 - 7.14 (m, 1H), 7.13 - 7.01 (m, 1H), 5.15 - 5.01 (m, 1H), 4.57 - 4.28 (m, 2H), 3.93 - 3.56 (m, 4H), 3.25 - 3.13 (m, 5H), 3.00 - 2.54 (m, 14H), 2.45 - 2.36 (m, 2H), 2.34 - 2.22 (m, 2H), 2.04 - 1.85 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.50 - 1.43 (m, 1H), 0.94 (s, 2H), 0.77 (d, J = 1.4 Hz, 2H)	(776.39)							
335	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 13.40 (br s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.49 (dd, J=8.6, 15.2 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.16 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=2.4, 9.0 Hz, 1H), 5.08 (dd, J=5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.48 (d, J=17.0 Hz, 1H), 4.31 (d, J=16.9 Hz, 1H), 4.27 - 4.20 (m, 1H), 4.09 (br d, J=13.0 Hz, 2H), 3.62 - 3.53 (m, 1H), 3.06 (br s, 5H), 3.00 (br s, 4H), 2.95 - 2.88 (m, 1H), 2.59 (br d, J=16.3 Hz, 1H), 2.54 - 2.52 (m,	803.92 (803.39)	402.9 $[M/2+1]^+$	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	2H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 2H), 1.99 - 1.86 (m, 4H), 1.83 (br d, J=4.4 Hz, 5H), 1.55 (s, 3H), 1.42 (br d, J=8.8 Hz, 2H), 0.98 - 0.92 (m, 2H), 0.81 - 0.75 (m, 2H)								
336	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.42 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.19 - 8.13 (m, 1H), 7.51 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.07 (dd, J=2.3, 9.1 Hz, 1H), 6.68 (t, J=8.1 Hz, 1H), 5.05 (dd, J=5.0, 13.4 Hz, 1H), 4.50 - 4.27 (m, 2H), 4.11 (br d, J=7.8 Hz, 2H), 3.88 (br s, 2H), 3.67 (br s, 4H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 2.77 (br s, 2H), 2.63 - 2.55 (m, 5H), 2.40 (br dd, J=4.6, 12.9 Hz, 4H), 2.09 - 1.88 (m, 4H), 1.55 (s, 3H), 1.26 - 1.14 (m, 2H), 0.97 - 0.93 (m, 2H), 0.80 - 0.76 (m, 2H)	798.85 (798.36)	799.6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B
337	1H NMR (400MHz, METANOL-d4)δ 8.63 (br d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.38 - 8.35 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 1H), 7.48 - 7.44 (m,	793.90 (793.39)	794.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A

	1H), 7.41 - 7.37 (m, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 7.11 - 7.07 (m, 1H), 5.15 - 5.07 (m, 1H 0 - 4.41 (m, 4H), 3.87 - 3.69 (m, 4H), 3.62 - 3.53 (m, 2H), 3.08 - 2.97 (m, 2H), 2.95 (s, 6H), 2.55 (s, 1H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 1.99 - 1.95 (m, 1H), 1.94 - 1.71 (m, 7H), 1.61 (s, 3H), 1.57 - 1.46 (m, 2H), 1.36 - 1.21 (m, 2H), 1.05 - 0.99 (m, 2H), 0.81 - 0.75 (m, 2H)								
338	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ : 13.88 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 4.9, 13.4 Hz, 1H), 4.54 - 4.36 (m, 3H), 4.26 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.60 - 3.49 (m, 2H), 3.08 - 2.83 (m, 4H), 2.72 - 2.57 (m, 6H), 2.36 - 2.29 (m, 3H), 2.21 - 2.07 (m, 4H), 2.02 - 1.91 (m, 2H), 1.83 (br d, J = 11.8 Hz, 3H), 1.76 - 1.64 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.38 - 1.21 (m, 3H), 1.20 - 1.11 (m,	846.03 (845.47)	846.8	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	1H), 1.11 - 1.02 (m, 2H), 0.99 - 0.89 (m, 6H), 0.79 - 0.73 (m, 2H)								
339	1H NMR (400MHz, DMSO-d6 δ: 10.76 - 10.63 (m, 1H), 8.68 - 8.64 (m, 1H), 8.14 - 8.10 (m, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 1H), 5.10 - 4.93 (m, 1H), 4.53 - 4.44 (m, 3H), 4.41 - 4.33 (m, 1H), 3.65 - 3.34 (m, 6H), 3.09 - 2.97 (m, 6H), 2.95 - 2.83 (m, 4H), 2.64 - 2.58 (m, 2H), 2.46 - 2.39 (m, 2H), 2.28 - 2.00 (m, 5H), 1.96 - 1.85 (m, 3H), 1.59 - 1.54 (m, 3H), 1.38 - 1.18 (m, 6H), 1.01 - 0.95 (m, 2H), 0.80 - 0.74 (m, 2H)	818.98 (818.44)	819.8	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B
340	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.49 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H),7.51 - 7.34 (m, 3H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 5.0, 13.3 Hz, 1H), 4.55 - 4.25 (m, 2H), 4.08 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.75 (s, 1H), 3.21 (s, 11H), 2.98 - 2.84 (m, 2H), 2.68 - 2.54 (m,	835.96 (835.42)	418.8 $[M/2+1]^+$	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	2H), 2.43 (dd, J = 4.4, 13.1 Hz, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 3H), 1.84 (dd, J = 14.0, 18.5 Hz, 4H), 1.71 - 1.61 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.42 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 1.29 - 1.13 (m, 2H), 1.08 - 0.91 (m, 4H), 0.84 - 0.74 (m, 2H).								
341	1H NMR (400MHz, MeOD) δ: 8.67 - 8.54 (m, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.09 - 7.97 (m, 1H), 7.54 - 7.34 (m, 3H), 7.17 - 7.06 (m, 1H), 6.67 - 6.55 (m, 1H), 5.13 - 5.05 (m, 1H), 4.58 - 4.48 (m, 4H), 4.20 - 4.12 (m, 2H), 3.88 - 3.81 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.09 - 3.01 (m, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.82 - 2.71 (m, 2H), 2.62 - 2.46 (m, 4H), 2.21 - 2.10 (m, 3H), 1.93 - 1.85 (m, 2H), 1.79 - 1.71 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.57 - 1.51 (m, 2H), 1.34 - 1.26 (m, 2H), 1.06 - 0.99 (m, 2H), 0.84 - 0.75 (m, 2H), 0.82 - 0.75 (m, 2H).	809.90 (809.38)	810.5	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B
342	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.39 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.15 (d, J = 1.5 Hz, 1H),	762.87 (762.37)	763.4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.18 - 5.03 (m, 1H), 4.52 - 4.31 (m, 2H), 4.26 - 4.18 (m, 1H), 4.16 - 4.03 (m, 2H), 3.65 - 3.57 (m, 2H), 3.05 - 2.93 (m, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.60 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.40 (dd, J = 4.3, 12.9 Hz, 1H), 2.27 - 1.84 (m, 14H), 1.54 (s, 3H), 1.50 - 1.37 (m, 2H), 0.99 - 0.91 (m, 2H), 0.77 (s, 2H).								
343	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ = 14.14 - 13.64 (m, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.78 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.79 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 5.2, 13.6 Hz, 1H), 4.54 - 4.38 (m, 3H), 4.31 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.13 (br s, 4H), 3.02 - 2.82 (m, 4H), 2.71 - 2.55 (m, 8H), 2.45 - 2.34 (m, 1H), 2.28 - 2.12 (m, 4H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.90 - 1.68 (m, 6H), 1.61 (s,	823.93 (823.41)	824.3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	4H), 1.17 - 1.00 (m, 2H), 0.96 - 0.88 (m, 2H), 0.79 - 0.71 (m, 2H).								
344	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 13.43 - 13.32 (m, 1H), 11.04 - 10.88 (m, 1H), 8.66 - 8.60 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.50 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.41 - 7.38 (m, 1H), 7.30 - 7.26 (m, 1H), 7.09 - 7.04 (m, 1H), 6.55 - 6.48 (m, 1H), 5.09 - 4.97 (m, 1H), 4.49 - 4.24 (m, 2H), 4.21 - 4.15 (m, 1H), 4.15 - 4.03 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.71 - 3.68 (m, 3H), 3.61 - 3.55 (m, 1H), 2.95 - 2.86 (m, 2H), 2.78 (br s, 2H), 2.58 (br d, J = 17.5 Hz, 1H), 2.43 - 2.37 (m, 2H), 2.22 (br s, 1H), 2.20 - 2.12 (m, 3H), 2.05 - 1.92 (m, 4H), 1.92 - 1.85 (m, 2H), 1.75 (br s, 5H), 1.54 (s, 3H), 1.43 (br d, J = 8.8 Hz, 2H), 0.97 - 0.92 (m, 2H), 0.80 - 0.75 (m, 2H)	815.96 (815.41)	816.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B
345	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 13.39 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.29 (s, 0.1H), 8.16 (s, 1H), 7.51 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.41 -	791.91 (791.39)	792.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	7.35 (m, 2H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 5.06 (dd, J=5.0, 13.3 Hz, 1H), 4.48 - 4.22 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.46 (br s, 2H), 3.27 - 3.19 (m, 2H), 2.99 - 2.86 (m, 3H), 2.74 (br s, 2H), 2.25 (br s, 2H), 2.01 - 1.84 (m, 4H), 1.79 (br d, J=6.3 Hz, 6H), 1.55 (s, 3H), 1.37 (br d, J=10.0 Hz, 2H), 1.29 - 1.13 (m, 3H), 0.97 - 0.93 (m, 2H), 0.80 - 0.75 (m, 2H)								
346	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ:13.39 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.49 (dd, J = 8.6, 11.5 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.14 (br t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 5.0, 13.3 Hz, 1H), 4.48 (br d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.12 - 4.03 (m, 2H), 3.78 - 3.71 (m, 1H), 3.01 - 2.84 (m, 4H), 2.74 - 2.67 (m, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 2H), 2.46 - 2.39 (m, 2H), 2.37 - 2.17 (m, 2H), 1.99 - 1.82 (m, 8H), 1.71 (br d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.42 (br d, J = 8.8 Hz, 4H),	819.96 (819.42)	820.8	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	1.27 - 1.08 (m, 3H), 1.03 (br d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.94 (br t, J = 5.6 Hz, 3H), 0.89 - 0.83 (m, 1H), 0.79 - 0.75 (m, 2H)								
347	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.38 (br s, 1H), 11.32 - 10.40 (m, 1H), 8.63 (d, J=0.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 2H), 8.15 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 5.06 (dd, J=5.1, 13.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J=16.9 Hz, 1H), 4.31 - 4.23 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.65 (br s, 2H), 3.02 (br s, 2H), 2.97 - 2.90 (m, 6H), 2.84 (br d, J=12.1 Hz, 2H), 2.61 (br d, J=2.5 Hz, 1H), 2.56 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 2.43 (br dd, J=4.5, 13.1 Hz, 2H), 2.04 - 1.84 (m, 8H), 1.72 (br s, 4H), 1.65 - 1.57 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 0.98 - 0.93 (m, 2H), 0.81 - 0.75 (m, 2H)	815.96 (815.41)	816.8	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B
348	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ: 8.68 - 8.59 (m, 1H), 8.45 - 8.34 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 1H), 7.42	819.96 (819.42)	820.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	(s, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 5.15 - 5.07 (m, 1H), 4.57 - 4.39 (m, 2H), 4.25 - 4.07 (m, 2H), 3.72 - 3.67 (m, 1H), 3.55 - 3.41 (m, 4H), 3.18 - 3.12 (m, 1H), 3.07 - 2.96 (m, 2H), 2.93 - 2.64 (m, 4H), 2.57 - 2.41 (m, 2H), 2.29 - 2.15 (m, 2H), 2.14 - 1.95 (m, 5H), 1.87 - 1.81 (m, 1H), 1.77 - 1.68 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.37 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.34 - 1.26 (m, 2H), 1.26 - 1.18 (m, 3H), 1.11 - 0.93 (m, 4H), 0.82 - 0.75 (m, 2H)								
349	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.46 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.46 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.11 - 5.03 (m, 1H), 4.54 - 4.21 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.60 - 3.50 (m, 3H), 2.96 (t, J = 11.7 Hz, 3H), 2.71 - 2.53 (m, 6H), 2.42 (dd, J = 4.4, 13.2 Hz, 2H), 2.09 (d, J = 5.9 Hz, 5H), 2.01 - 1.93 (m, 1H), 1.81 (d, J = 11.8 Hz,	863.03 (862.47)	432.4 $[M/2+1]^+$	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A

	5H), 1.58 (s, 3H), 1.54 - 1.45 (m, 1H), 1.26 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.16 - 1.05 (m, 2H), 1.01 (s, 8H), 0.84 - 0.75 (m, 2H).								
350	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.48 - 13.30 (m, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.21 - 8.10 (m, 1H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 6.67 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 5.0, 13.3 Hz, 1H), 4.51 - 4.23 (m, 4H), 4.11 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.02 - 2.85 (m, 4H), 2.76 - 2.58 (m, 3H), 2.41 (dt, J = 4.4, 12.9 Hz, 2H), 2.24 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.09 - 1.85 (m, 4H), 1.79 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.08 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.00 - 0.91 (m, 2H), 0.81 - 0.74 (m, 2H).	783.84 (783.35)	784.4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B
351	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.39 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.50 (t, J=9.5 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.15 (br t, J=7.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=2.2, 8.9	777.88 (777.38)	778.6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	Hz, 1H), 5.08 (dd, J=4.8, 13.3 Hz, 1H), 4.54 - 4.45 (m, 1H), 4.31 (br d, J=17.1 Hz, 1H), 4.10 (br s, 2H), 4.01 - 3.89 (m, 1H), 2.98 - 2.81 (m, 3H), 2.61 (br s, 7H), 2.42 (br d, J=7.0 Hz, 7H), 2.02 (br d, J=6.5 Hz, 3H), 1.86 (br s, 2H), 1.55 (s, 5H), 1.43 (br d, J=9.0 Hz, 2H), 0.95 (s, 2H), 0.80 - 0.75 (m, 2H)								
352	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 13.40 (br s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.64 (br s, 1H), 8.16 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.14 (s, 0.23H), 7.55 - 7.43 (m, 2H), 7.38 (br s, 1H), 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 5.1, 13.4 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.25 - 4.08 (m, 1H), 3.70 - 3.57 (m, 1H), 3.01 - 2.74 (m, 5H), 2.65 - 2.53 (m, 6H), 2.42 (br dd, J = 4.9, 13.2 Hz, 2H), 2.30 (br dd, J = 1.6, 3.8 Hz, 1H), 2.04 - 1.79 (m, 7H), 1.64 - 1.50 (m, 5H), 1.47 - 1.27 (m, 2H), 1.24 - 1.01 (m, 8H), 0.99 - 0.84 (m,	833.99 (833.44)	834.3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	4H), 0.81 - 0.73 (m, 2H)								
353	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 13.91 - 13.09 (m, 1H), 11.35 - 10.65 (m, 1H), 8.70 - 8.58 (m, 1H), 8.17 - 8.14 (m, 1H), 7.56 - 7.42 (m, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 5.16 - 4.99 (m, 1H), 4.55 - 4.26 (m, 2H), 4.17 - 4.01 (m, 2H), 3.83 - 3.68 (m, 1H), 3.38 (br s, 2H), 3.29 - 3.20 (m, 2H), 3.04 - 2.83 (m, 3H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.64 - 2.53 (m, 2H), 2.49 - 2.37 (m, 5H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 2.04 - 1.81 (m, 7H), 1.77 - 1.67 (m, 1H), 1.59 - 1.51 (m, 3H), 1.49 - 1.36 (m, 3H), 1.23 - 1.11 (m, 2H), 1.06 - 0.99 (m, 3H), 0.95 (br t, J = 5.6 Hz, 2H), 0.81 - 0.73 (m, 2H)	819.96 (819.42)	820.8	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B
354	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 13.32 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.22 (br d, J=5.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.60 - 7.46 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.20 - 7.03 (m, 3H), 5.08 (br dd, J=4.8, 13.1 Hz, 1H), 4.51 - 4.29	804.95 (804.41)	805.3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	(m, 2H), 4.07 (br d, J=13.3 Hz, 2H), 3.71 (br s, 1H), 3.27 - 3.18 (m, 3H), 3.14 (br s, 4H), 2.99 - 2.86 (m, 1H), 2.65 - 2.59 (m, 4H), 2.43 (br d, J=12.8 Hz, 1H), 2.16 (br s, 2H), 2.03 - 1.85 (m, 6H), 1.81 (br d, J=10.9 Hz, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.45 (br d, J=9.1 Hz, 3H), 1.24 - 1.10 (m, 2H), 0.99 (br s, 2H), 0.91 (br d, J=12.6 Hz, 2H), 0.78 (br s, 2H)								
355	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.37 (br s, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.49 (dd, J = 8.8, 10.5 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.14 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 5.0, 13.3 Hz, 1H), 4.52 - 4.41 (m, 3H), 4.31 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 3.25 (br s, 3H), 3.07 - 2.89 (m, 6H), 2.87 (br d, J = 5.9 Hz, 1H), 2.83 - 2.72 (m, 2H), 2.64 (br dd, J = 7.9, 11.0 Hz, 4H), 2.43 - 2.32 (m, 2H), 2.19 (br d, J = 6.3 Hz, 4H), 1.96 (br dd, J = 6.1, 11.2 Hz,	836.97 (836.43)	837.8	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	1H), 1.89 (br d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.84 - 1.73 (m, 4H), 1.70 - 1.61 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.06 (br d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.96 - 0.93 (m, 2H), 0.79 - 0.75 (m, 2H)								
356	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.57 - 13.29 (m, 1H), 10.97 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 2.2, 8.8 Hz, 2H), 5.13 - 4.95 (m, 1H), 4.53 - 4.20 (m, 4H), 4.18 - 4.05 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.73 - 3.64 (m, 2H), 3.37 - 3.32 (m, 4H), 2.99 (s, 2H), 2.92 - 2.86 (m, 1H), 2.72 (s, 2H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 2.44 - 2.34 (m, 1H), 2.01 - 1.77 (m, 5H), 1.54 (s, 3H), 1.50 - 1.33 (m, 4H), 0.99 - 0.90 (m, 2H), 0.83 - 0.74 (m, 2H).	775.89 (775.38)	776.4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B
357	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.39 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.16 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.30 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.07	825.90 (825.38)	826.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	(dd, J=2.3, 9.1 Hz, 1H), 6.56 (d, J=8.1 Hz, 1H), 5.04 (dd, J=5.2, 13.3 Hz, 1H), 4.52 - 4.24 (m, 2H), 4.03 (br d, J=8.4 Hz, 4H), 3.80 (br d, J=8.1 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.61 (br t, J=5.5 Hz, 3H), 3.42 (br t, J=9.5 Hz, 2H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.77 (br s, 2H), 2.62 (br d, J=5.8 Hz, 2H), 2.58 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.37 (m, 2H), 2.06 - 1.87 (m, 6H), 1.55 (s, 3H), 1.49 (br d, J=9.0 Hz, 2H), 0.98 - 0.93 (m, 2H), 0.81 - 0.75 (m, 2H)								
358	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.32 (br s, 1H), 10.97 (br s, 1H), 8.23 (br d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.23 (br s, 1H), 7.16 (br s, 2H), 7.08 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.09 - 5.04 (m, 1H), 4.48 (br d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.31 (br d, J = 16.6 Hz, 1H), 3.56 (br s, 8H), 2.99 - 2.83 (m, 5H), 2.46 (br s, 2H), 2.12 (br d, J = 3.4 Hz, 2H), 1.99 - 1.78 (m, 8H), 1.61 - 1.51 (m, 6H), 1.25 -	804.95 (804.41)	805.4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	1.07 (m, 3H), 0.98 (br s, 2H), 0.94 - 0.84 (m, 2H), 0.77 (br s, 2H)								
359	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.53 - 13.37 (m, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 1H), 7.45 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.11 - 5.00 (m, 1H), 4.53 - 4.22 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.59 - 3.49 (m, 3H), 2.92 (d, J = 12.4 Hz, 3H), 2.71 - 2.58 (m, 3H), 2.58 - 2.54 (m, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 2H), 2.11 (d, J = 6.8 Hz, 7H), 1.88 - 1.75 (m, 4H), 1.74 - 1.61 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.36 - 1.22 (m, 2H), 1.09 - 0.97 (m, 4H), 0.95 (s, 6H), 0.83 - 0.77 (m, 2H).	863.03 (862.47)	432.4 $[M/2+1]^+$	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B
360	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.51 - 13.38 (m, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.41 - 8.33 (m, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.12 - 7.04 (m, 1H), 5.10 - 5.01 (m, 1H), 4.49 - 4.22 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.73 - 3.55 (m,	835.96 (835.42)	418.8 $[M/2+1]^+$	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	5H), 3.44 - 3.38 (m, 3H), 2.95 - 2.79 (m, 3H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.44 (br d, J = 3.9 Hz, 5H), 2.21 - 2.09 (m, 2H), 2.02 - 1.88 (m, 5H), 1.84 - 1.74 (m, 2H), 1.57 (s, 5H), 1.53 - 1.42 (m, 1H), 1.25 - 1.08 (m, 2H), 1.00 (s, 2H), 0.97 - 0.85 (m, 2H), 0.80 (s, 2H)								
361	1HNMR (400 MHz, DMSO-d6) δ : 13.38 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.17 - 8.13 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.47 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.12 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 5.07 (br dd, J = 4.8, 13.2 Hz, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.10 (br s, 2H), 2.94 - 2.81 (m, 3H), 2.65 - 2.55 (m, 3H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 2.00 - 1.92 (m, 3H), 1.91 - 1.73 (m, 5H), 1.54 (s, 3H), 1.47 - 1.38 (m, 2H), 1.36 - 1.27 (m, 1H), 1.24 - 1.08 (m, 3H), 1.03 (s, 6H), 0.97 - 0.90 (m, 3H), 0.87 (m, 2H), 0.80 - 0.74 (m,	833.99 (833.44)	834.1	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	2H)								
362	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.51 - 13.31 (m, 1H), 11.13 - 10.85 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.26 - 8.10 (m, 1H), 7.61 - 7.46 (m, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.15 - 7.01 (m, 1H), 6.75 - 6.49 (m, 1H), 5.12 - 4.98 (m, 1H), 4.49 - 4.23 (m, 2H), 4.15 - 3.99 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 2.97 - 2.84 (m, 1H), 2.84 - 2.72 (m, 2H), 2.61 (s, 4H), 2.43 - 2.30 (m, 2H), 2.07 - 1.85 (m, 5H), 1.61 - 1.43 (m, 5H), 0.95 (s, 2H), 0.82 - 0.70 (m, 2H).	813.87 (813.36)	814.3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B
363	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.42 (br s, 1H), 10.97 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.16 (br d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 - 6.98 (m, 1H), 6.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.14 - 4.96 (m, 1H), 4.48 (br d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.30 (br d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.03 (br d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.80 (br d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.66 (br s,	810.89 (810.38)	811.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	4H), 2.98 - 2.82 (m, 2H), 2.80 - 2.67 (m, 2H), 2.63 - 2.52 (m, 6H), 2.49 - 2.36 (m, 4H), 2.14 - 1.77 (m, 4H), 1.54 (s, 3H), 1.00 - 0.88 (m, 2H), 0.82 - 0.74 (m, 2H)								
364	1H NMR (400MHz, DMSO) δ : 13.38 (s, 1H), 10.97 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.18 - 8.15 (m, 1H), 8.15 - 8.13 (m, 1H), 7.51 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.11 - 7.02 (m, 2H), 5.07 (dd, J = 4.9, 13.3 Hz, 1H), 4.56 - 4.42 (m, 1H), 4.34 - 4.26 (m, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.80 - 3.71 (m, 1H), 3.39 - 3.36 (m, 2H), 3.16 - 3.00 (m, 2H), 2.95 (br d, J = 5.5 Hz, 1H), 2.88 - 2.79 (m, 2H), 2.58 (br s, 3H), 2.46 - 2.38 (m, 1H), 2.23 - 2.07 (m, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 3H), 1.90 - 1.79 (m, 4H), 1.59 - 1.53 (m, 3H), 1.50 - 1.32 (m, 3H), 1.22 - 1.12 (m, 2H), 1.11 - 1.01 (m, 6H), 0.97 - 0.93 (m, 2H), 0.92 - 0.82 (m, 2H), 0.80 - 0.74 (m, 2H)	846.03 (845.46)	846.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B
365	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ:	819.96	820.4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	13.50 - 13.17 (m, 1H), 11.07 - 10.89 (m, 1H), 8.40 - 8.24 (m, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 2H), 7.19 (s, 2H), 7.08 - 6.98 (m, 1H), 5.14 - 5.02 (m, 1H), 4.57 - 4.24 (m, 2H), 3.65 (s, 5H), 3.41 - 3.36 (m, 2H), 3.02 - 2.82 (m, 3H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.44 - 2.37 (m, 5H), 2.16 - 2.08 (m, 2H), 2.02 - 1.88 (m, 6H), 1.86 - 1.76 (m, 2H), 1.56 (s, 6H), 1.23 - 1.12 (m, 2H), 0.96 (s, 2H), 0.93 - 0.84 (m, 2H), 0.78 (d, J = 1.4 Hz, 2H).	(819.42)							
366	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 13.43 - 13.35 (m, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.17 - 8.13 (m, 1H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.12 - 6.98 (m, 2H), 5.11 - 4.97 (m, 1H), 4.47 - 4.22 (m, 2H), 4.11 - 3.93 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 3H), 3.28 (br s, 1H), 3.08 - 2.98 (m, 1H), 2.94 - 2.78 (m, 4H), 2.58 (br d, J = 16.8 Hz, 1H), 2.47 - 2.35 (m, 3H), 2.16 (br t, J = 9.2	832.00 (831.44)	832.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	Hz, 1H), 1.95 (br d, J = 11.4 Hz, 7H), 1.75 - 1.67 (m, 1H), 1.65 - 1.56 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.49 - 1.39 (m, 1H), 1.23 - 1.11 (m, 2H), 1.03 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.97 - 0.82 (m, 4H), 0.79 - 0.74 (m, 2H)								
367	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.36 - 13.28 (m, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.36 - 8.26 (m, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 5.14 - 5.00 (m, 1H), 4.48 - 4.19 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.65 (s, 5H), 3.48 - 3.36 (m, 4H), 2.95 - 2.79 (m, 3H), 2.63 - 2.52 (m, 1H), 2.41 (s, 7H), 2.16 - 2.06 (m, 2H), 2.01 - 1.89 (m, 5H), 1.86 - 1.74 (m, 2H), 1.56 (s, 5H), 1.53 - 1.41 (m, 1H), 1.24 - 1.15 (m, 2H), 0.96 (s, 4H), 0.78 (d, J = 1.1 Hz, 2H).	832.00 (831.44)	416.8 [M/2+1] +	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B
368	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 13.52 - 13.30 (m, 1H), 11.25 - 10.80 (m, 1H), 8.72 - 8.49 (m, 1H), 8.17 - 8.07 (m, 1H), 7.56 - 7.46 (m,	806.92 (806.39)	807.6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	1H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 7.10 - 6.98 (m, 1H), 5.15 - 4.99 (m, 1H), 4.41 - 4.17 (m, 2H), 4.13 - 3.96 (m, 2H), 3.77 - 3.53 (m, 2H), 3.50 - 3.40 (m, 2H), 2.98 - 2.82 (m, 3H), 2.52 (br s, 4H), 2.39 (br s, 2H), 2.01 - 1.78 (m, 9H), 1.65 - 1.49 (m, 5H), 1.47 - 1.37 (m, 2H), 1.33 - 1.19 (m, 4H), 1.00 - 0.89 (m, 2H), 0.81 - 0.72 (m, 2H)								
369	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.90 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.39 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 4.9, 13.2 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.27 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.11 (s, 4H), 3.02 - 2.82 (m, 2H), 2.75 - 2.64 (m, 4H), 2.58 - 2.52 (m, 6H), 2.43 (d, J = 13.9 Hz, 4H), 2.07 (s, 1H), 2.01 - 1.70 (m, 8H), 1.61 (s, 3H), 1.28 - 1.01 (m, 4H), 0.96 - 0.87 (m, 2H), 0.81 - 0.72 (m, 2H).	835.97 (835.43)	836.3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

370	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 13.46 - 13.31 (m, 1H), 11.02 - 10.95 (m, 1H), 8.67 - 8.60 (m, 1H), 8.20 - 8.14 (m, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.47 - 4.22 (m, 2H), 3.75 - 3.61 (m, 4H), 3.09 (br s, 4H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.64 - 2.52 (m, 6H), 2.43 (br d, J = 4.1 Hz, 4H), 2.22 - 2.13 (m, 4H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.87 - 1.76 (m, 4H), 1.55 - 1.43 (m, 5H), 0.96 - 0.93 (m, 2H), 0.83 (br s, 4H), 0.80 - 0.74 (m, 2H)	821.41 (820.39)	821.4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B
371	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.45 (br s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01 - 7.92 (m, 2H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.15 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 2H), 3.70 - 3.64 (m, 1H), 3.39 (br s, 3H), 3.25 - 3.07 (m, 7H), 2.95 -	819.96 (819.42)	820.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	2.85 (m, 1H), 2.68 - 2.52 (m, 2H), 2.45 - 2.40 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.13 (br d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.99 - 1.85 (m, 5H), 1.80 (br d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.49 - 1.35 (m, 3H), 1.24 - 1.11 (m, 2H), 0.98 - 0.94 (m, 2H), 0.93 - 0.83 (m, 2H), 0.83 - 0.74 (m, 2H)								
372	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.38 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 2.1, 9.0 Hz, 1H), 6.58 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 5.0, 13.3 Hz, 1H), 4.53 - 4.18 (m, 4H), 3.74 (s, 4H), 3.29 (s, 2H), 3.01 - 2.86 (m, 3H), 2.61 - 2.53 (m, 2H), 2.42 - 2.30 (m, 1H), 2.01 - 1.68 (m, 8H), 1.60 - 1.48 (m, 5H), 1.35 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 1.24 - 1.10 (m, 2H), 0.98 - 0.90 (m, 2H), 0.76 - 0.75 (m, 1H), 0.80 - 0.72 (m, 1H)	762.87 (762.37)	763.9	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B
373	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 13.37 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.62	840.93 (840.40)	841.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	A

	(d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 5.1, 13.1 Hz, 1H), 4.55 - 4.23 (m, 4H), 3.22 (br s, 4H), 3.02 - 2.84 (m, 3H), 2.65 - 2.55 (m, 6H), 2.54 - 2.52 (m, 3H), 2.43 (br d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.31 - 2.19 (m, 3H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.91 - 1.63 (m, 7H), 1.54 (s, 3H), 1.17 - 1.03 (m, 2H), 0.97 - 0.91 (m, 2H), 0.80 - 0.74 (m, 2H)								
374	1H NMR (400MHz, MeOD) δ: 8.64 - 8.55 (m, 1H), 8.09 - 8.01 (m, 1H), 7.54 - 7.31 (m, 3H), 7.13 - 7.03 (m, 1H), 6.64 - 6.56 (m, 1H), 5.12 - 5.04 (m, 1H), 4.50 - 4.36 (m, 2H), 4.21 - 4.06 (m, 2H), 3.87 - 3.83 (m, 2H), 3.82 - 3.76 (m, 2H), 3.64 - 3.55 (m, 1H), 3.53 - 3.44 (m, 2H), 3.06 (br d, J = 1.9 Hz, 1H), 2.92 - 2.74 (m, 2H), 2.54 - 2.40 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 2.07 - 1.94 (m, 4H), 1.91 - 1.79 (m, 2H), 1.71 -	748.84 (748.35)	749.6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	1.62 (m, 3H), 1.62 - 1.60 (m, 3H), 1.60 - 1.56 (m, 1H), 1.54 - 1.42 (m, 2H), 1.07 - 0.96 (m, 2H), 0.83 - 0.72 (m, 2H)								
375	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.48 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.21 - 8.16 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.51 - 7.45 (m, 2H), 7.16 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J=9.0 Hz, 1H), 5.08 (dd, J=4.9, 13.2 Hz, 1H), 4.52 - 4.26 (m, 2H), 4.09 (br d, J=13.5 Hz, 2H), 3.70 (br s, 1H), 3.22 (br d, J=10.6 Hz, 2H), 3.14 (br s, 4H), 2.91 (br s, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 2H), 2.44 - 2.37 (m, 2H), 2.15 (br d, J=6.6 Hz, 2H), 1.96 (br s, 6H), 1.80 (br d, J=11.4 Hz, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.43 (br d, J=9.5 Hz, 3H), 1.27 - 1.09 (m, 4H), 0.96 (s, 2H), 0.93 - 0.85 (m, 2H), 0.82 - 0.77 (m, 2H)	805.94 (805.41)	806.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B
376	1H NMR (400MHz, MeOD) δ: 8.71 - 8.53 (m, 1H), 8.26 - 8.15 (m, 1H), 8.06 - 8.00 (m, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 2H), 7.42 - 7.30 (m, 1H), 7.14 -	797.87 (797.36)	798.5	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	7.03 (m, 1H), 6.74 - 6.55 (m, 1H), 5.15 - 5.06 (m, 1H), 4.56 - 4.39 (m, 4H), 4.27 - 4.17 (m, 2H), 3.96 - 3.79 (m, 2H), 3.11 - 2.97 (m, 2H), 2.96 - 2.65 (m, 4H), 2.60 - 2.39 (m, 5H), 2.23 - 2.08 (m, 3H), 1.94 - 1.83 (m, 2H), 1.80 - 1.67 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.56 - 1.47 (m, 2H), 1.36 - 1.22 (m, 2H), 1.09 - 0.99 (m, 2H), 0.85 - 0.75 (m, 2H)								
377	1H NMR (400 MHz, METANOL-d4) δ: 9.12 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.67 - 7.56 (m, 3H), 7.35 - 7.21 (m, 2H), 5.16 (dd, J=5.1, 13.4 Hz, 1H), 4.64 - 4.48 (m, 2H), 4.18 - 4.08 (m, 2H), 3.98 - 3.90 (m, 1H), 3.75 (br s, 3H), 3.67 - 3.59 (m, 3H), 3.58 - 3.48 (m, 2H), 3.37 (br s, 3H), 3.18 - 3.12 (m, 2H), 2.98 - 2.87 (m, 1H), 2.84 - 2.76 (m, 1H), 2.52 (dq, J=4.6, 13.2 Hz, 1H), 2.23 - 2.13 (m, 3H), 2.08 (br dd, J=3.5, 12.9 Hz, 2H), 1.96 (br d, J=12.5 Hz, 3H), 1.77 (br dd, J=4.5, 8.5 Hz, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.44 - 1.34 (m,	805.94 (805.41)	806.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	2H), 1.28 - 1.17 (m, 2H), 1.11 - 1.05 (m, 2H), 0.85 - 0.80 (m, 2H)								
378	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 13.43 - 13.33 (m, 1H), 11.07 - 10.88 (m, 1H), 8.66 - 8.59 (m, 1H), 8.20 - 8.10 (m, 1H), 7.63 - 7.43 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.19 - 7.01 (m, 2H), 5.14 - 4.97 (m, 1H), 4.53 - 4.26 (m, 2H), 4.15 - 3.99 (m, 2H), 3.80 - 3.70 (m, 1H), 3.16 - 3.08 (m, 2H), 2.95 - 2.80 (m, 3H), 2.61 (br s, 2H), 2.45 - 2.36 (m, 3H), 2.13 (br s, 2H), 2.00 - 1.91 (m, 3H), 1.84 (br t, J = 13.8 Hz, 4H), 1.54 (s, 3H), 1.50 - 1.27 (m, 4H), 1.26 - 1.08 (m, 3H), 1.04 - 1.04 (m, 1H), 1.03 (s, 5H), 0.96 - 0.84 (m, 4H), 0.79 - 0.74 (m, 2H)	833.99 (833.44)	834.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B
379	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 13.61 - 12.97 (m, 1H), 11.59 - 10.84 (m, 1H), 7.60 - 7.43 (m, 3H), 7.23 - 7.14 (m, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 7.06 - 7.00 (m, 2H), 5.24 - 4.97 (m, 1H), 4.54 - 4.20 (m, 2H), 3.67 - 3.60 (m, 1H), 3.59 - 3.49 (m,	818.98 (818.43)	819.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B

	4H), 3.43 - 3.35 (m, 3H), 3.01 - 2.84 (m, 3H), 2.64 - 2.53 (m, 2H), 2.46 (br s, 4H), 2.42 - 2.39 (m, 3H), 2.18 - 2.09 (m, 2H), 2.03 - 1.87 (m, 5H), 1.86 - 1.76 (m, 2H), 1.65 - 1.43 (m, 6H), 1.24 - 1.11 (m, 2H), 1.04 - 0.97 (m, 2H), 0.96 - 0.83 (m, 2H), 0.82 - 0.70 (m, 2H)								
380	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 10.76 - 11.09 (1 H, m), 8.78 (1 H, s), 8.63 (1 H, s), 7.79 (1 H, s), 7.35 - 7.41 (2 H, m), 7.05 - 7.11 (1 H, m), 5.03 - 5.08 (1 H, m), 5.05 (1 H, dd, J = 13.12, 4.95 Hz), 4.43 (1 H, d, J = 17.00 Hz), 4.23 - 4.30 (1 H, m), 4.00 - 4.13 (2 H, m), 3.85 (4 H, s), 3.67 - 3.74 (1 H, m), 3.52 - 3.60 (1 H, m), 3.43 (2 H, dd, J = 6.97, 5.14 Hz), 3.31 (5 H, s), 2.81 - 2.86 (2 H, m), 2.60 (2 H, d, J = 2.20 Hz), 1.84 - 1.92 (8 H, m), 1.61 (3 H, s), 1.22 - 1.30 (8 H, m), 0.91 - 0.94 (2 H, m), 0.74 - 0.77 (2 H, m).	819.95 (819.41)	820.3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	A	B
381	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ: 13.37 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.61	833.99 (833.44)	417.8 $[M/2+1]^+$	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	B	C

	(s, 1H), 8.15 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 8.6, 16.7 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.17 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.55 - 4.24 (m, 2H), 3.77 - 3.56 (m, 3H), 3.45 (s, 1H), 3.35 (s, 1H), 2.99 - 2.83 (m, 3H), 2.63 - 2.53 (m, 3H), 2.42 (dd, J = 4.6, 13.2 Hz, 3H), 2.10 (s, 2H), 2.02 - 1.88 (m, 5H), 1.83 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.63 - 1.50 (m, 5H), 1.44 - 1.29 (m, 1H), 1.26 - 1.10 (m, 3H), 1.06 - 0.81 (m, 10H), 0.80 - 0.74 (m, 2H)								
382	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 13.37 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.60 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.15 (s, 0.23H), 8.14 (s, 1H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 7.14 - 7.00 (m, 2H), 5.06 (dd, J = 5.0, 13.3 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.70 (br d, J = 1.6 Hz, 2H), 3.60 (td, J = 4.2, 8.4 Hz, 1H),	846.03 (845.46)	846.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	B	B

	3.45 (br s, 4H), 2.97 - 2.77 (m, 3H), 2.64 - 2.52 (m, 4H), 2.47 - 2.35 (m, 1H), 2.11 (br d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.02 - 1.89 (m, 5H), 1.88 - 1.78 (m, 2H), 1.66 - 1.56 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.40 - 1.28 (m, 1H), 1.22 - 1.10 (m, 2H), 1.02 - 0.81 (m, 10H), 0.80 - 0.74 (m, 2H)								
383	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 13.39 (s, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.14 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.55 - 7.42 (m, 3H), 7.17 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 2.3, 8.9 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 3.69 - 3.53 (m, 3H), 3.42 - 3.37 (m, 2H), 3.32 - 3.29 (m, 2H), 2.98 - 2.84 (m, 3H), 2.62 - 2.53 (m, 2H), 2.47 - 2.35 (m, 2H), 2.26 (br s, 2H), 2.11 (br d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.04 - 1.88 (m, 5H), 1.83 (br d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.64 - 1.46 (m, 11H), 1.25 - 1.12 (m, 2H), 0.98 - 0.84 (m, 4H), 0.80 - 0.74 (m, 2H)	833.99 (833.44)	417.8 $[M/2+1]^+$	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	C	C

384	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ: 13.38 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.71 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 5.06 (dd, J = 5.0, 13.3 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 3.90 - 3.82 (m, 3H), 3.64 - 3.53 (m, 3H), 3.46 - 3.35 (m, 3H), 2.96 - 2.78 (m, 3H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 2.42 (br dd, J = 4.8, 13.6 Hz, 2H), 2.26 (s, 2H), 2.11 (br d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.96 (dt, J = 2.7, 4.9 Hz, 5H), 1.83 (br d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.65 - 1.44 (m, 12H), 1.25 - 1.12 (m, 2H), 1.01 - 0.85 (m, 4H), 0.80 - 0.73 (m, 2H)	846.03 (845.46)	846.7	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	D	C

* Intervalos DC_{50}: A<10; 10≤B<50; 50≤C<100; D≥100.

** Intervalos $D_{máx}$: A≥70; 50≤B<70; C<50

N.D. : Sin determinar

[0649] Se describe una molécula bifuncional novedosa, que contiene un resto de reclutamiento de LRRK2 y un resto de reclutamiento de ubiquitina ligasa E3. Las moléculas bifuncionales de la presente descripción degradan activamente LRRK2, lo que conduce a una fuerte supresión de la proliferación celular e inducción de la apoptosis. La degradación de proteínas mediada por los compuestos bifuncionales de la presente descripción proporciona una estrategia prometedora para dirigirse a las proteínas patológicas "no farmacológicas" mediante enfoques tradicionales.

[0650] Las áreas generales de utilidad que anteceden se proporcionan únicamente a modo ilustrativo y no pretenden limitar el alcance de la presente descripción y las reivindicaciones adjuntas. Los objetos y ventajas adicionales asociados con las composiciones, métodos y procesos de la presente descripción serán apreciados por un experto en la técnica a la luz de las reivindicaciones, descripción y ejemplos de la presente. Por ejemplo, los diversos aspectos y modalidades de la descripción se pueden utilizar en numerosas combinaciones, todas las cuales se contemplan expresamente en la presente descripción. Estos aspectos y modalidades adicionales se incluyen expresamente dentro del alcance de la presente descripción. Las publicaciones y otros materiales utilizados en la presente para ilustrar los antecedentes de la descripción y, en casos particulares, para proporcionar detalles adicionales con respecto a la práctica, se incorporan mediante referencia.

[0651] Por lo tanto, los expertos en la técnica reconocerán, o podrán determinar, mediante el uso solamente de experimentación de rutina, diversos equivalentes de las modalidades específicas de la descripción descrita en la presente. Se pretende que dichos equivalentes queden abarcados por las siguientes reivindicaciones. Se entiende que los ejemplos detallados y las modalidades descritas en la presente se proporcionan a modo ilustrativo solo con fines ilustrativos, y de ninguna manera se consideran limitantes de la descripción. Se sugerirán diversas modificaciones o cambios a la luz de estos a los expertos en la técnica y se incluyen dentro del espíritu y alcance de la presente solicitud y se consideran dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por ejemplo, las cantidades relativas de los ingredientes se pueden variar para optimizar los efectos deseados, se pueden agregar ingredientes adicionales y/o se pueden sustituir ingredientes similares por uno o más de los ingredientes descritos. Las características y funcionalidades ventajosas adicionales asociadas con los sistemas, métodos y procesos de la presente descripción serán evidentes a partir de las reivindicaciones adjuntas. Además, los expertos en la técnica reconocerán, o podrán determinar, mediante el uso solamente de experimentación de rutina, diversos equivalentes de las modalidades específicas de la descripción descrita en la presente. Se pretende que dichos equivalentes queden abarcados por las siguientes reivindicaciones.